

## ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ МАНИФЕСТАЦИИ ГОМОЗИГОТНОЙ ДЕЛЕЦИИ СЕГМЕНТА ХРОМОСОМЫ 1, ЗАХВАТЫВАЮЩЕЙ УЧАСТКИ ГЕНА *CFHR3*

Тузанкина И.А.<sup>1,2</sup>, Болков М.А.<sup>1,2</sup>, Журавлева Н.С.<sup>3</sup>, Васенева Ю.О.<sup>3</sup>,  
Шинвари Х.<sup>2</sup>, Щипачева О.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук,  
г. Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»,  
г. Екатеринбург, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,  
г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** В статье представлены два клинических наблюдения пациентов с гомозиготной делецией сегмента 1 хромосомы, который охватывает участки генов, связанных с фактором комплемента Н, в частности *CFHR3*. Пациентам проведено углубленное клиническое обследование, оценка наследственности, использовались методы лабораторной, инструментальной и генетической диагностики. Первое клиническое наблюдение содержит описание клинического случая делеции сегмента хромосомы 1 у 9-летней девочки, у которой был диагностирован атипичный гемолитико-уремический синдром. Это комплемент-зависимое заболевание, поражающее как взрослых, так и детей. Известно, что дефект любых белков, включенных в альтернативный путь активации комплемента, может приводить к атипичному гемолитико-уремическому синдрому, однако наиболее часто данный синдром вызывают дефекты участка хромосомы 1, включающие последовательности генов, связанных с фактором комплемента Н – *CFHR1* и *CFHR3*. Современное лечение атипичного гемолитико-уремического синдрома предполагает таргетное патогенетическое лечение, поэтому генетическая диагностика представляется необходимым шагом для дифференциальной диагностики и подтверждения диагноза. У пациентки наблюдалась типичная клиническая симптоматика, включающая признаки тромботической микроангиопатии, тромбоцитопении, гемолитической анемии и нарастающей почечной недостаточности. При этом известно, что у матери был врожденный гидронефроз, а беременность протекала на фоне уреаплазменной, микоплазменной, цитомегаловирусной инфекции, хронического пиелонефрита и преэклампсии. Второй клинический случай делеции участка хромосомы 1, включающего ген *CFHR3*, представляет описание заболевания у мальчика 8 лет, при этом заболевание дебютировало в 4-летнем возрасте с алопеции. Алопеция развивалась волнообразно и является основным симптомом, тогда как признаки почечной недостаточности, тромбоцитопенической пурпуры и других симптомов, характерных для атипичного гемолитико-уремического синдрома, отсутствуют. У мальчика также выявлены врожденные дефекты мочевыводящей системы в виде дивертикула моче-

### Адрес для переписки:

Тузанкина Ирина Александровна  
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»  
Уральского отделения Российской академии наук  
620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.  
Тел.: 8 (343) 374-00-70.  
E-mail: ituzan@yandex.ru

### Address for correspondence:

Tuzankina Irina A.  
Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch,  
Russian Academy of Sciences  
620049, Russian Federation, Ekaterinburg,  
Pervomaiskaya str., 106.  
Phone: 7 (343) 374-00-70.  
E-mail: ituzan@yandex.ru

### Образец цитирования:

И.А. Тузанкина, М.А. Болков, Н.С. Журавлева,  
Ю.О. Васенева, Х. Шинвари, О.В. Щипачева  
«Фенотипические варианты манифестации  
гомозиготной делеции сегмента хромосомы 1,  
захватывающей участки гена *CFHR3*» // Медицинская  
иммунология, 2020. Т. 22, № 3. С. 569-576.  
doi: 10.15789/1563-0625-PMO-1901

© Тузанкина И.А. и соавт., 2020

### For citation:

I.A. Tuzankina, M.A. Bolkov, N.S. Zhuravleva,  
Yu.O. Vaseneva, Kh. Shinvari, O.V. Schipacheva  
“Phenotypic manifestation of homozygous partial deletion of the  
chromosome 1 segment spanning *cfhr3* region”, *Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2020,  
Vol. 22, no. 3, pp. 569-576.  
doi: 10.15789/1563-0625-PMO-1901

DOI: 10.15789/1563-0625-PMO-1901

вого пузыря, одностороннего уретерогидронефроза и двусторонней дилатации чашечно-лоханочной системы. Выявленный генетический дефект обычно ассоциируется с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Однако фенотип, то есть клинические проявления, определили совершенно другой диагноз – первичный иммунодефицит, группа дефектов комплемента, дефицит H-зависимого фактора комплемента. Проанализировав приведенные клинические наблюдения, можно сделать вывод о том, что у носителей мутаций одних и тех же генов клинические проявления могут существенно различаться. Это дает основания предполагать наличие дополнительных факторов (генетических или средовых), которые могут влиять на формирование различных вариантов фенотипической манифестации патологии.

*Ключевые слова:* делеция хромосомы 1, CFHR1, CFHR3, атипичный гемолитико-уремический синдром, алопеция, дефекты комплемента

## PHENOTYPIC MANIFESTATION OF HOMOZYGOUS PARTIAL DELETION OF THE CHROMOSOME 1 SEGMENT SPANNING CFHR3 REGION

Tuzankina I.A.<sup>a, b</sup>, Bolkov M.A.<sup>a, b</sup>, Zhuravleva N.S.<sup>c</sup>, Vaseneva Yu.O.<sup>c</sup>, Shinvari Kh.<sup>b</sup>, Schipacheva O.V.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>b</sup> B. Eltsin Ural Federal University, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>c</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** This article presents two clinical cases of patients with a homozygous deletion of segment of chromosome 1, which covers regions of genes associated with complement factor H, in particular *CFHR3*. Patients underwent in-depth clinical studies, heredity assessment, laboratory, instrumental and genetic diagnostics. The first clinical case describes a clinical case with deleted chromosome 1 segment in a 9-year-old girl who was diagnosed with atypical hemolytic-uremic syndrome. This is a complement-dependent disease that affects both adults and children. It is known that a defect in any proteins included in the alternative complement activation pathway can lead to atypical hemolytic-uremic syndrome. However, this syndrome is most often caused by defects in chromosome 1 region, including gene sequences associated with complement factor H – *CFHR1* and *CFHR3*. Modern treatment of atypical hemolytic uremic syndrome involves targeted pathogenetic treatment, therefore, the genetic diagnosis seems to be a necessary step for differential diagnosis and confirmation. The patient had fairly typical clinical symptoms, including signs of thrombotic microangiopathy, thrombocytopenia, hemolytic anemia and increasing renal failure. It is also known that her mother had congenital hydronephrosis, and the pregnancy proceeded against a background of ureaplasma, mycoplasma, cytomegalovirus infection, chronic pyelonephritis, and preeclampsia.

The second clinical case of a deleted chromosome 1 region, involving the *CFHR3* gene, is a description of the disease in a boy of 8 years old, while the disease manifested with alopecia at the age of 4. Intermittent alopecia was the main symptom, while there were no signs of renal failure, thrombocytopenic purpura, and other symptoms characteristic of atypical hemolytic-uremic syndrome. The boy also revealed some congenital defects of the urinary system: bladder diverticulum, unilateral ureterohydronephrosis, and bilateral dilatation of the pyelocaliceal system. The detected genetic defect is usually associated with atypical hemolytic uremic syndrome. However, the phenotype, i.e., clinical manifestations, determined a completely different diagnosis – primary immunodeficiency, a group of complement defects, and a deficiency of complement factor H-related protein. After analyzing the given clinical cases, we can conclude that clinical manifestations may vary significantly in carriers of same gene mutations. This suggests that there are additional factors (genetic or environmental) that can influence the formation of various phenotypic manifestations of this pathology.

*Keywords:* chromosome 1 deletion, CFHR1, CFHR3, hemolytic uremic syndrome, alopecia, complement defects

## Введение

### Актуальность

Делеция участка хромосомы 1, охватывающая гены комплемента *CFHR1* и *CFHR3*, связана с повышенным риском атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) [6]. Однако аГУС развивается только у некоторых носителей мутаций указанных генов. Другим проявлением мутации генов *CFHR1* и *CFHR3* является возрастная дегенерация желтого пятна (ARMD) [5]. Для мутации *CFHR3* также характерна клиническая картина атипичного гемолитико-уремического синдрома с признаками аутоиммунных реакций [8]. Известно, что атипичный гемолитико-уремический синдром может развиваться не только в результате прямого дефекта белков, связанных с альтернативным путем активации комплемента, но и с выработкой антител против фактор Н-связанных белков, что как раз наблюдается при дефектах генов *CFHR1* и *CFHR3*.

**Цель исследования** – представить 2 случая варибельной фенотипической манифестации генетической патологии у пациентов с гомозиготной делецией сегмента хромосомы 1, захватывающей участки гена *CFHR3*.

## Материалы и методы

Применялся анализ клинико-anamnestических данных – первичной медицинской документации (истории болезни), результатов объективного обследования с осмотром, анализом лабораторных и инструментально-диагностических методов исследования детей с гомозиготной делецией сегмента хромосомы 1, захватывающей участки гена *CFHR3*.

## Результаты

### Первое клиническое наблюдение

Пациентка А., 9 лет, находилась на обследовании и лечении в отделении нефрологии ГАУЗ СО «ОДКБ». Из анамнеза заболевания известно, что заболевание дебютировало с общих симптомов – слабость, головокружение, головная боль, тошнота, повышение АД до 130/70 мм рт. ст. Через сутки состояние ребенка ухудшилось, возникла отечность лица, произошло потемнение мочи. При обследовании были выявлены признаки тромботической микроангиопатии в виде: микроангиопатического гемолиза (Кумбс-негативная анемия Hb66 г/л; ретикулоцитоз до 2,6%; шизоцитоз 2,4%; ЛДГ (лактатдегидрогеназа) до 1324,4 МЕ/л; гипербилирубинемия: общий билирубин 58,5 мкМ/л, непрямой билирубин 45,3 мкмоль/л); тромбоцитопении  $134 \times 10^9$ /л;

ОПП (острое почечное повреждение – мочевины 21,1 мМ/л, креатинин 212 мкМ/л, СКФ – 32,1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Кроме этого, повышение АСТ (84,7 МЕ/л), гипопроотеинемия (общий белок 57,4 г/л), и гиперурикемия (мочевая кислота 529,2 мкмоль/л); протеинурия (белок 8,24 г/л), лейкоцитурия, эритроцитурия, цилиндрурия. Зафиксировано потребление С3-комплемента (55 мг/дл), снижение гаптоглобина до 0,02 г/л, гиперкоагуляция.

При молекулярно-генетическом исследовании выявлены значимые особенности ферментов фолатного цикла с биохимической реализацией гипергомоцистеинемии; патологически значимая гомозигота гена PAI-1, способствующая блокированию фибринолиза. Данные генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития тромбофилии и нарушением фолатного цикла, являются фоном аГУС и могут способствовать тромботической микроангиопатии. В терапии использовались инфузия отмытых эритроцитов, цефобол, курантил, гепарин, энап, лазикс, преднизолон. На фоне лечения состояние не улучшилось: появились периферические отеки, экхимозы на латеральных поверхностях голеней, боль в животе, АД повысилось до 140/80 мм рт. ст. Лабораторно в этот период определялись: анемия II степени, тромбоцитопения; нарастание лейкоцитоза, нейтрофилеза; уровня шизоцитов; протеинурии и азотемии, гиперурикемии; признаков гемолиза. Учитывая состояние ребенка, было принято решение по жизненным показаниям начать комплемент-блокирующую терапию экулизумабом. После старта таргетной терапии уменьшилась выраженность гемолиза, азотемия, гиперурикемия, но возросла протеинурия (до 9,36 г/л).

По результатам диагностической нефробиопсии выявлены признаки тромботической микроангиопатии и после консилиумного рассмотрения случая, совместно с ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, диагноз «атипичный ГУС» подтвержден, что стало основанием для продолжения патогенетической терапии экулизумабом по жизненным показаниям.

На фоне гипергидратации у девочки было зафиксировано развитие эклампсии, судорожного синдрома с последующим развитием острой почечной недостаточности II стадии. Отмечалось нарастание уровня лактатдегидрогеназы и мочевой кислоты.

В связи с нарастанием уровня протеинурии в терапии была добавлена микофеноловая кислота, после чего стало отмечаться стабильное уменьшение суточной протеинурии.

На фоне снижения суточной протеинурии последовательно проведена вакцинация ребенка против гемофильной, менингококковой, пневмококковой инфекции, вакцинальный период протекал без патологических реакций и осложнений.

Проведено молекулярно-генетическое исследование – секвенирование экзона на хромосоме 1, в результате которого выявлена гомозиготная микроделения 1q31.3 (196743721-196801783) х0 протяженностью 58063 пары нуклеотидов. Данная микроделения содержит гены *CFHR1* и *CFHR3*.

На фоне проводимой терапии нормализовались показатели лактатдегидрогеназы, сохраняется анемия I степени, снизились показатели креатинина, мочевой кислоты, улучшилась функция почек: скорость клубочковой фильтрации возросла до 75,15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Аналогичный эпизод отмечен через 3 месяца вновь. Пациентка была госпитализирована с жалобами на слабость и многократную рвоту. При лабораторных исследованиях в этот период выявлена анемия III степени, тромбоцитопения, протеинурия (белок до 7,4 г/л), лейкоцитурия, гематурия, гипопропротеинемия, гипербилирубинемия, гиперазотемия, гиперурикемия. В терапии использовались: эритроцитарная масса, метипред, цефуроксим, клексан, курантил. Позже выявлена тромбоцитопения и эритроцитурия.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от I беременности, естественных родов в 41-42 недели. Беременность протекала на фоне уреаплазменной, микоплазменной, цитомегаловирусной инфекции, хронического пиелонефрита, преэклампсии. При рождении масса девочки составляла 3900 г, рост 55 см, оценка по Апгар – 9/9 баллов.

Из перенесенных заболеваний: атопический дерматит, стрептодермия, ветряная оспа.

Наследственность отягощена: у мамы диагностирован врожденный гидронефроз (хирургическая коррекция в детском возрасте).

#### **Второе клиническое наблюдение**

Пациент С., 8 лет, находился на обследовании в ГАУЗ СО «ОДКБ». В возрасте 4,5 лет в августе в течение 5 дней отмечалось выпадение волос на голове прядями, затем бровей, ресниц и пушковых волос по телу. Спустя год, во время пребывания в Крыму, появлялись пушковые волосы в области бровей, на щеках, в ушах и в носу, плечах. После возвращения домой алопеция вновь приобрела тотальный характер; сохраняется и в настоящее время (более 3 лет). Из анамнеза заболевания также известно, что у ребенка проявля-

ются частые эпизоды катарального тонзиллита, протекающего в первые годы жизни с высокой гипертермией до 39 °С и выше в первый день, затем в течение 3 дней с высоким субфебрилитетом, в настоящее время – субфебрилитет продолжительностью до 7 дней, 7-кратно выставлялся диагноз «герпангина». Дважды переносил кишечную форму вирусной инфекции.

В раннем возрасте неоднократно наблюдались эпизоды кратковременной кожной реакции на холод – высыпания в виде ярко выраженной эритемы на открытых участках тела (щеки и кисти). Аналогичная реакция на холод (кожи и кисти) наблюдается и у матери.

Из анамнеза известно, что мальчик родился от I беременности, протекавшей на фоне гестоза II половины беременности, отеков, гипотонии (АД 100/70), обострения дерматита у мамы с 30 недели, дважды ОРЗ, аналогичной реакции на холод (кожи и кисти), обострения бронхиальной астмы в течение всей беременности, вегетососудистой дистонии, от I оперативных родов в сроке 42 недели кесаревым сечением, проведенным из-за отсутствия родовой деятельности и крупных размеров плода – мальчик родился с массой 4010 г, длиной 57 см. У мамы – кровотечение, по поводу чего она в послеродовом периоде находилась в реанимационном отделении. У ребенка в роддоме на фоне кормления смесью появилась сыпь на лице, постепенно распространяющаяся по всему телу, вследствие чего ребенок до настоящего времени находится на безглютеновой диете. Однако при обследовании ребенка в 5 лет аллерген-специфические IgE-антитела к молоку и глютену не были выявлены, но кожные пробы на молоко были положительными, в настоящее время – стул атоничный, через день, без выраженных позывов к дефекации, бывает фрагментирован.

На первом году жизни констатировалось длительное незакрытие овального окна, позже выявлен врожденный порок сердца: двустворчатый аортальный клапан, коронаро-легочная фистула, аортальная регургитация 0-1 степени. На ЭКГ – миграция суправентрикулярного водителя ритма, 56-78 ударов в минуту, брадиаритмия.

С 5-летнего возраста мальчик наблюдается неврологом по поводу неполной аномалии Киммерли, резидуальной церебро-спинальной недостаточности, миотонического синдрома.

За последний год после начала посещения начальной школы характер течения патологии изменился – острые эпизоды респираторной инфекции стали реже, проявления кожной реакции на холод уменьшились, появились эпизоды сухо-

го кашля и немотивированного подкашливания. Тотальная алопеция сохраняется.

Имеют место признаки соединительнотканной дисплазии — плоско-вальгусная расстановка стоп, продольное плоскостопие. При рентгенологическом исследовании кишечника с контрастным веществом выявлены признаки воспаления. Ультразвуковое исследование брюшной полости обнаружило признаки перекрута желчного пузыря, гепатоспленомегалии, реактивные изменения поджелудочной железы. УЗИ желудка и пищевода — гастро-эзофагальный I степени и дуоденогастральный рефлюкс. УЗИ щитовидной железы выявило брахиогенную кисту, увеличивающуюся за наблюдаемый период.

В 6-месячном возрасте выявлен пузырно-мочеточниковый рефлюкс и дивертикул мочевого пузыря. В 6-летнем возрасте диагноз «рефлюкс» снят, левосторонняя пиелозктазия с нарушением экскреторной функции почки средней степени и нейрогенный мочевой пузырь сохраняются. Инструментально-диагностическое обследование выявило дивертикул мочевого пузыря, уретерогидронефроз слева, двустороннюю дилатацию чашечно-лоханочной системы с нарушениями функции почек средней степени в анамнезе, сохраненной секреторной функцией, вторичный пиелонефрит, вне обострения.

В периферической крови — снижена сывороточная концентрация IgA до 0,35 г/л, некоторое снижение числа фагоцитирующих нейтрофилов (спонтанных —  $0,66 \times 10^9$ /л, стимулированных —  $1,05 \times 10^9$ /л), тенденция к преобладанию CD4<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> лимфоцитов, другие параметры в пределах физиологических значений: общее количество лейкоцитов —  $5,1 \times 10^9$ /л. Лейкоформула: б — 1%, э — 1%, п — 0, с — 38%, м — 7%, л — 53%. CD3<sup>+</sup>  $2,11 \times 10^9$ /л (78%), CD4<sup>+</sup>  $1,27 \times 10^9$ /л (47%), CD8<sup>+</sup>  $0,62 \times 10^9$ /л (23%), CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>  $0,16 \times 10^9$ /л (6%), CD19<sup>+</sup>  $0,41 \times 10^9$ /л (15%), CD25<sup>+</sup>  $0,17$  (6,4%), HLA-DR  $0,05 \times 10^9$ /л (1,8%). Аутоантитела к двуспиральной ДНК, ANCA — отрицательные, но аутоантитела к нейтрофильным цитоплазматическим антигенам — в диагностически значимых концентрациях.

В наследственности — в нескольких поколениях по обеим наследственным линиям соединительнотканная дистония, на фоне которой развивается вегетативная дисфункция с развитием варикозной болезни.

У мамы — аспиринозависимая бронхиальная астма средней тяжести, дерматит, «холодовая аллергия» на открытых частях тела (в виде яркой гиперемии), соединительнотканная дисплазия с развитием вегето-сосудистой дистонии (ВСД)

с проявлениями в виде варикозной болезни, геморроя, гипотонии, протрузии шейного отдела позвоночника; гипотиреоз — получает заместительную терапию L-тироксинами. Те же признаки патологии у бабушки по материнской линии — ВСД (варикоз, геморрой, гипотония), гипотиреоз (100 мг в сутки L-тироксина, оперирована — удалены узлы). Соединительнотканная дисплазия и у деда по материнской линии — грыжа поясничного отдела (реконструктивная операция), у него же — непереносимость витаминов группы В (атопический дерматит). У двоюродного сибса — отек Квинке на запах рыбы, круглогодичный аллергический ринит. У отца также соединительнотканная дисплазия (плоскостопие, сколиоз, рост 196 см, миотонический синдром, косоглазие в детстве (леченное). Бабушка (по отцовской линии) — соединительнотканная дисплазия, ВСД (варикозная болезнь) боли в позвоночнике.

По результатам анализа ДНК методом клинического секвенирования получены данные в пользу наличия гомозиготной делеции сегмента хромосомы 1 с приблизительными границами 196747280-196749993 п.о., захватывающей участки гена *CFHR3*. Ген *CFHR3* ассоциирован с аГУС. Учитывая, что ген связан с регуляцией системы комплемента и делеции гена могут приводить к появлению аутоантител к фактору Н, являющемуся основным регулятором альтернативного пути активации комплемента, не исключена связь обнаруженного структурного варианта с фенотипом пациента.

Учитывая результаты молекулярно-генетического исследования, выявившего делецию хромосомы 1, вовлекающую ген *CFHR3*, данные иммунограммы, выставлен клинический диагноз: первичный иммунодефицит (врожденные ошибки иммунитета), группа дефектов комплемента, дефицит Н-зависимого фактора комплемента, тотальная алопеция. Не исключалось наличие семейной криопиринопатии, поскольку у ребенка в первые годы жизни и у его мамы до настоящего времени наблюдались эпизоды реакции на холод в виде яркой эритемы кожи на открытых участках тела после прогулок в холодное время года.

## Обсуждение

Атипичский гемолитико-уремический синдром — заболевание с первичным поражением почек, которое характеризуется микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией, вследствие высокого расхода тромбоцитов, и почечной недостаточностью, вызванной тромбозами в микроциркуляции почек и других органов. В отличие от типичного гемолитико-

уремического синдрома, являющегося результатом токсического поражения токсином шига при инфекции *E. coli* или *S. pneumoniae* [1, 4], основной патогенеза атипического гемолитико-уремического синдрома является дефект альтернативного пути активации комплемента. Результатом нарушения сигнального пути становится повреждение эндотелия и тромботическая микроангиопатия. Соответственно, возможными причинами аГУС могут быть мутации в генах комплемента или аутоиммунная реакция к их белковым продуктам.

В частности, для выявления генетических нарушений при атипичном гемолитико-уремическом синдроме имеет смысл проводить поиск мутаций генов фактора Н (CFH), фактора I (CFI), фактора В (CFB), комплемента С3, мембранного кофакторного протеина (MCP), тромбомодулина (THBD), плазминогена (PLG), инвертированного формина 2 (INF2), делеций участка хромосомы 1, на которой локализованы гены фактор Н-связанных белков (CFHR1-5) [7]. Этот участок хромосомы 1 подвержен генетической реаранжировке гомологичных участков, что ведет к образованию гибридных генов или их делеций [9]. С повышенным риском атипического гемолитического уремического синдрома связывают делеции *CFHR1*, *CFHR3* или *CFHR4* [6]. Некоторые пациенты с аГУС имеют аутоантитела против фактора Н в сыворотке. Их действие направлено против С-терминального региона (экзоны 19-20) молекулы фактора Н, в связи с чем наблюдаются те же последствия, что и непосредственно при мутации фактора Н. Наличие подобных антител связано с дефицитом фактор Н-связанных белков 1 и 3 (*CFHR1* и *CFHR3*), возникающим вследствие мутаций соответствующих генов [2]. Выявление генетических причин атипического гемолитико-уремического синдрома позволяет уверенно назначать соответствующее патогене-

тическое лечение, которое снижает смертность и предотвращает тяжелые осложнения [3].

В то же время очевидно, что главным критерием постановки диагноза являются клинические признаки, а не генетические. Яркий пример второго клинического случая, когда выявлена делеция 1 хромосомы, затрагивающая ген *CFHR3*, показывает всю относительность наших знаний о путях реализации генетической информации. Из опубликованных данных известен клинический случай мутации *CFHR3*, который привел к атипическому гемолитическому уремическому синдрому с необычным ранним началом, с положительными антителами к фактору Н, с частичным дефицитом и антителами к ADAMTS13 (фактор фон Виллебранда) [8]. В нашем случае симптомы аГУС практически отсутствовали, однако наблюдались аутоиммунные поражения, а также врожденные дефекты мочевыводящей системы, как и у первой пациентки и ее матери.

Фактически любое фенотипическое проявление зависит от того или иного гена, однако связь не прямая. Так называемая пенетрантность в переводе на язык молекулярной биологии представляет степень экспрессии того или иного протеина, его вовлеченность в патогенез и сигнальные пути, перекрывающие или компенсирующие тот или иной физиологический процесс. Более того, большинство процессов зависят от множества генов. Как несущая частота радиосигнала модулируется множеством волн, так и какой-либо физиологический признак или патологический процесс представляет из себя не единый сигнальный путь, а их сеть, множество биохимических процессов, каждая молекула в которых зависит как от разнообразных вариантов одних и тех же генов, так и от эпигенетической регуляции, вариантов финальной м-РНК, посттрансляционной модификации белка и других внешних и внутренних факторов.

## Список литературы / References

1. Каган М.Ю. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с пневмококковой инфекцией // Нефрология и диализ, 2013. Т. 15, № 2. С. 116-119. [Kagan M.Yu. Hemolytic uremic syndrome associated with pneumococcal infection (literature review). *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*, 2013, Vol. 15, no. 2, pp. 116-119. (In Russ.)]
2. Козловская Н.Л. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипического гемолитико-уремического синдрома // Нефрология и диализ, 2015. Т. 17, № 3. С. 242-264. [Kozlovskaya N.L. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*, 2015, Vol. 17, no. 3, pp. 242-264. (In Russ.)]
3. Резолюция экспертного совета по оптимизации подходов к терапии аГУС по итогам заседания 18 апреля 2014 года, г. Москва // Нефрология и диализ, 2014. Т. 16, № 2. С. 304-306. [Resolution of the expert council on optimizing approaches to the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome following a meeting on April 18, 2014, Moscow. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*, 2014, Vol. 16, no. 2, pp. 304-306.]

4. Copelovitch, L., Kaplan, B.S. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome: classification and the emergence of serotype 19A. *Pediatrics*, 2010, Vol. 125, no. 1, pp. e174-e182.
5. De S., Rabin D.M., Salero E. Human retinal pigment epithelium cell changes and expression of alphaB-crystallin: a biomarker for retinal pigment epithelium cell change in age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.*, 2007, Vol. 125, no. 5, pp. 641-645.
6. Holmes L.V. Determining the population frequency of the CFHR3/CFHR1 deletion at 1q32. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, no. 4, e60352. doi: 10.1371/journal.pone.0060352.
7. Kaplan B.S., Ruebner R.L., Spinale J.M., Copelovitch L. Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable Rare Dis. Res.*, 2014, Vol. 3, no. 2, pp. 34-45.
8. Michael M., Turner N., Elenberg E., Shaffer L.G., Teruya J., Arar M., Hui S.K., Smith R.J., Moake J. Deficiency of complement factor H-related proteins and autoantibody-positive hemolytic uremic syndrome in an infant with combined partial deficiencies and autoantibodies to complement factor H and ADAMTS13. *Clin. Kidney J.*, 2018, Vol. 11, no. 6, pp. 791-796.
9. Roumenina L.T. Alternative complement pathway assessment in patients with atypical HUS. *J. Immunol. Methods*, 2011, Vol. 365, no. 1-2, pp. 8-26.

---

**Авторы:**

**Тузанкина И.А.** — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия

**Болков М.А.** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия

**Authors:**

**Tuzankina I.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Main Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; B. Eltsin Ural Federal University, Ekaterinburg, Russian Federation

**Bolkov M.A.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; B. Eltsin Ural Federal University, Ekaterinburg, Russian Federation

**Журавлева Н.С.** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Васенева Ю.О.** — ординатор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Шинвари Хайбер** — аспирант Химико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия

**Щипачева О.В.** — аспирант ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

**Zhuravleva N.S.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

**Vaseneva Yu.O.**, Clinical Resident, Department of Hospital Pediatrics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

**Shinvari Khyber**, Postgraduate Student, Institute of Chemical Technology, B. Eltsin Ural Federal University, Ekaterinburg, Russian Federation

**Schipacheva O.V.**, Postgraduate Student, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

---

Поступила 11.12.2019

Отправлена на доработку 16.01.2020

Принята к печати 14.03.2020

Received 11.12.2019

Revision received 16.01.2020

Accepted 14.03.2020