

C3 гломерулопатия: путь от световой микроскопии до таргетной терапии

Е.В. Захарова^{1,2,3}, А.С. Зыкова^{1,4}

¹ ГБУЗ “Городская клиническая больница имени С.П. Боткина” Департамента здравоохранения города Москвы, 2й Боткинский проезд, д. 5, 125284, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, д. 2/1, 123995, Москва, Российская Федерация

³ ФДПО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, 127473, Москва, Российская Федерация

⁴ ФФМ ФГБОУ ВО «Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова», Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1, 119991, Москва, Российская Федерация

Для цитирования: Захарова Е.В., Зыкова А.С. C3 гломерулопатия: путь от световой микроскопии до таргетной терапии. Нефрология и диализ. 2023. 25(3):345-359. doi: 10.28996/2618-9801-2023-3-345-359

C3 glomerulopathy: a long way from the light microscopy findings to the targeted therapy

E.V. Zakharova^{1,2,3}, A.S. Zykova^{1,4}

¹ S.P. Botkin City Clinical Hospital of Moscow City Healthcare Department, 5, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Russian Federation Ministry of Health, 2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, 123995, Russian Federation

³ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of Russian Federation Ministry of Health, 20, Delegatskaya Str., bld. 1, Moscow, 127473, Russian Federation

⁴ M.V. Lomonosov Moscow State University, 27/1, Lomonosovsky prospect, Moscow, 119991, Russian Federation

For citation: Zakharova E.V., Zykova A.S. C3 glomerulopathy: a long way from the light microscopy findings to the targeted therapy. Nephrology and Dialysis. 2023. 25(3):345-359. doi: 10.28996/2618-9801-2023-3-345-359

Ключевые слова: комплемент, биопсия почки, болезнь плотных депозитов, C3 гломерулонефрит, C3-нефритический фактор, генетические исследования

Резюме

C3 гломерулопатия – ультра-редкое заболевание, обусловленное дисрегуляцией каскада альтернативного пути комплемента и отложением депозитов C3 в клубочках. История изучения состояний, объединяемых в настоящее время под термином C3 гломерулопатия (C3 ГП), охватывает более чем 60-летний период времени и характеризуется значительным изменением представлений о патоморфологии и патогенезе заболевания. В основе патогенеза лежат либо (чаще) приобретенные факторы – антитела к конвертазам альтернативного пути, либо (реже) генетические факторы – му-

Адрес для переписки: Зыкова Анастасия Сергеевна
e-mail: ansezy@gmail.com

Corresponding author: Zykova Anastasia Sergeevna
e-mail: ansezy@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7674-8643>

тации генов, кодирующих регуляторы альтернативного пути активации комплемента; триггерными механизмами служат аутоиммунные заболевания, инфекции и моноклональные гаммапатии. Клиническое течение С3 ГП варьирует от изолированного мочевого синдрома до быстро прогрессирующего гломерулонефрита. Снижение уровня С3 компонента комплемента в сыворотке, являющееся важным биомаркером активации альтернативного пути комплемента, обнаруживается не во всех случаях. Однако его отсутствие не опровергает диагноз С3 ГП. Ключевым для диагностики является иммуноморфологическое исследование биоптата почечной ткани, демонстрирующее изолированное или доминантное свечение С3 компонента комплемента, при этом световая микроскопия чаще всего, но не всегда, обнаруживает мембранопролиферативный профиль повреждения. Клиническое течение и ответ на терапию определяют такие факторы как генетическая предрасположенность, возраст дебюта, присутствие специфических аутоантител или моноклонального иммуноглобулина. Генетические методы исследования играют важную, но вспомогательную роль в диагностике отдельных вариантов С3 ГП, выявление генетических мутаций позволяет прогнозировать ответ на иммуносупрессивную терапию и особенно значимо при обследовании реципиентов и потенциальных родственных доноров перед трансплантацией почки. Ответ на рекомендуемую в настоящее время при средне-тяжелом и тяжелом течении С3 ГП терапию глюкокортикоидами и микофенолатами отмечается не у всех пациентов, однако появление новых молекул, воздействующих на каскад альтернативного пути активации комплемента, также как и клон-ориентированные методы лечения, создают перспективы для таргетной и индивидуализированной терапии, эффективность которой только предстоит оценить.

Abstract

C3 glomerulopathy is an ultra-rare disease, driven by alternative complement pathway dysregulation, which results in C3 deposition in glomeruli. History of studying the conditions, currently merged under the umbrella of C3 glomerulopathy (C3 GP), counts more than 60 years of capturing substantial changes in the understanding of both pathology and pathogenesis of these diseases. The main pathogenetic factors are either (more commonly) acquired – antibodies against alternative pathway convertases, or (less commonly) genetic – mutations of genes, encoding alternative pathway regulators. The disease phenotype is triggered by autoimmune conditions, infections, or monoclonal gammopathy. The clinical course of C3 GP varies from mild proteinuria and hematuria to rapidly progressive glomerulonephritis syndrome. The decrease of serum C3 levels serving as an important biomarker of the alternative pathway activation is not always detectable; however, normal C3 levels do not rule out C3 GP diagnosis. The key diagnostics tool is immunostaining, demonstrating isolated or dominant C3 expression, while light microscopy commonly, but not exclusively, shows a membranoproliferative pattern of injury. Clinical course and response to the immunosuppressive treatment depend on such factors as genetic predisposition, age of the disease onset, and presence of specific autoantibodies or monoclonal immunoglobulins. Genetic investigations play an important auxiliary role in the diagnostics of genetic forms of C3 GP, genetic abnormalities are important predictors of the response to immunosuppressive treatment and they are key determinates for the evaluation of recipients and potential relative donors for kidney transplantation. Response to the currently recommended treatment of the moderate-to-severe C3 GP with glucocorticosteroids and mycophenolates is not universal, however, emerging new molecules against complement cascade factors, as well as clone-oriented treatment, open perspectives for the targeted individualized therapy, which efficacy remains to be further studied and evaluated.

Key words: complement, kidney biopsy, dense deposit disease, C3 glomerulonephritis, C3-nephritic factor, genetic testing

Введение: выделение С3 гломерулопатии в отдельную нозологическую группу

Первым упоминанием о роли комплемента при патологии почек можно считать монографию 1912 года, где в одном из разделов описывались два тяжелых случая постстрептококкового гломерулонефрита у детей с выраженным снижением активности комплемента в сыворотке крови [1]. Примечательно, что мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН) – светооптический паттерн наиболее часто ассоциируемый с С3 гломерулопатией был обнаружен еще раньше – в девятнад-

цатом веке, выдающимся ученым Ричардом Брайтом. Аутопсийный материал двух пациентов, клиническое описание которых было выполнено Брайтом, сохранился в музее патологии Гордона в Лондоне (Gordon Museum of Pathology), впоследствии он был пересмотрен и выявленные изменения расценены как МПГН [2].

В 60-70 годы XX века ряд исследователей обратили внимание на то, что МПГН может сочетаться с персистирующей гипокомплементемией [3, 4]. Также было отмечено, что МПГН характеризуется гетерогенностью светооптической картины, а с помощью электронной микроскопии был выделен

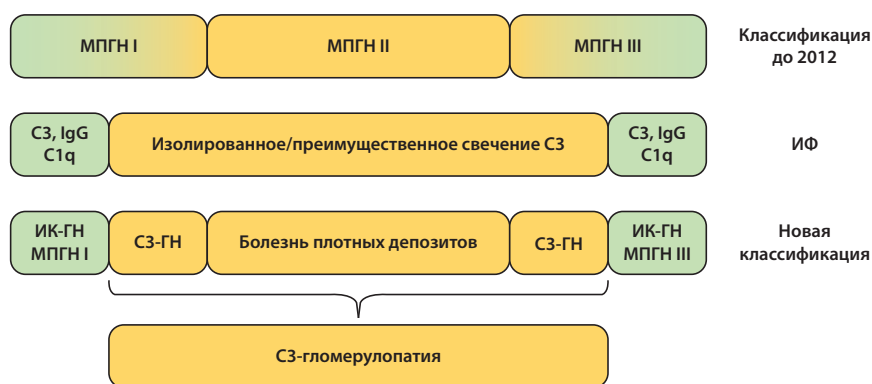


Рис. 1. Сравнение новой и старой классификации МПГН

(Рисунок выполнен на основе данных, аккумулированных из публикаций Sethi and Fervenza, 2012 [13]; Hou et al., 2014 [14]).

МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит, С3 – С3 компонент комплемента, IgG – иммуноглобулин G, C1q – C1q компонент комплемента, ИК-ГН – иммунореактивный гломерулонефрит, С3 ГН – С3 гломерулонефрит

Fig. 1. The comparison between the “old” and “new” classifications of MPGN
(Figure designed based on data from Sethi and Fervenza, 2012 [13]; Hou et al., 2014 [14]).

МПГН – membranoproliferative glomerulonephritis, С3 – С3 complement component, IgG – immunoglobulin G, C1q – C1q complement component, ИК-ГН – immune complex glomerulonephritis, С3 ГН – С3 glomerulonephritis

тип, характеризующийся плотными интрамембранозными депозитами [5, 6] и низкой концентрацией С3 в сыворотке крови [7,8]. Впоследствии на основании данных электронной микроскопии появилась ставшая традиционной классификация МПГН, подразделявшая его на три типа: МПГН I типа – первичный с субэндотелиальными депозитами, МПГН II типа – с плотными интрамембранозными депозитами, и МПГН III типа – вторичный с субэпителиальными и субэндотелиальными депозитами [9]. При этом второй тип или болезнь плотных депозитов (DDD – Dense Deposit Disease) характеризовался, помимо молодого возраста пациентов, гиперактивацией альтернативного пути комплемента за счет формирования С3-нефритического фактора или мутаций фактора Н. Внедрение в клиническую практику генетического тестирования привело к выделению в 2007 году С3 гломерулонефрита (С3 ГН) как патологии, сходной с гемолитико-уремическим синдромом по ряду мутаций в генах фактора Н и CD46, при этом кроме МПГН, выявлялись и другие типы пролиферативного гломерулонефрита [10]. В результате анализа целого ряда исследований в 2010 году был предложен термин С3 гломерулопатия (С3 ГП), который позволял объединить различные морфологические варианты с изолированной или преобладающей депозицией С3 [11].

Важным стал 2011 год, когда вышла пионерская работа Sethi и Fervenza, в которой была подробно охарактеризована патогенетическая гетерогенность МПГН и впервые предложена новая классификация, основанная уже не на электронномикроскопических, а на иммуноморфологических признаках – в зависимости от наличия или отсутствия депозитов иммуноглобулинов и/или С3 компонента комплемента. Авторы продолжили подразделять МПГН на две

группы: иммуноглобулин-медирированный и комплемент-медирированный МПГН, причем в группу комплемент-медирированного МПГН, помимо DDD, был включен также и пролиферативный гломерулонефрит с депозитами С3, так как этот профиль может формироваться в результате отложения комплемента в мезангии и субэндотелиально. При этом как DDD, так и гломерулонефрит с депозитами С3 могут формироваться при дисрегуляции альтернативного пути комплемента, обусловленной либо генетическими мутациями либо образованием аутоантител к комплемент-регулирующим белкам [12]. В последующей публикации на эту тему авторы подробно расшифровывают патофизиологию и патоморфологию комплемент-медирированного МПГН и подчеркивают, что паттерны мезангио-пролиферативного гломерулонефрита, диффузного пролиферативного гломерулонефрита, полулунного гломерулонефрита и склерозирующей гломерулопатии могут выявляться и при С3 ГН, и при DDD. Таким образом, обобщающий термин С3 ГП описывает различные профили повреждения, которые могут зависеть от многих факторов, таких как тяжесть повреждения, фаза процесса и, наконец, момент времени, когда выполняется биопсия почки [13].

Таким образом, эволюция представлений о МПГН с преобладанием депозитов С3 компонента комплемента привела к включению в спектр С3 ГП как DDD с плотными осмофильными интрамембранозными депозитами, так и С3 гломерулонефрита с аморфными мезангиальными и парамезангиальными, субэндотелиальными и субэпителиальными депозитами, причем оба эти варианта светооптически могут представлять собой не только МПГН, но и другие профили повреждения (Рисунок 1).

Консенсус, в котором перечислены критерии С3 ГП, необходимый для диагностики объем исследования, и доступные на тот момент данные по терапии, был опубликован в 2013 году в *Kidney International* [15], основные рекомендации этого Консенсуса суммированы в Таблице 1.

Целью представленного нами обзора является освещение и сопоставление данных по С3 ГП, которые были получены в течение последующих лет.

Распространенность

Сложности в изучении С3 ГП отчасти связаны с крайней редкостью этой патологии. Точная оценка заболеваемости и распространенности невозможна, однако данные наиболее значимых ретроспективных исследований в общей популяции позволяют примерно оценить распространенность как 0,2-1 случай на миллион населения в Европе, и как 5 случаев на миллион населения в США. Заболеваемость оценивается как 1-3 новых случая на миллион населения в год, при этом болезнь плотных депозитов встречается значительно реже, чем С3 гломерулонефрит [16-18]. Дети заболевают почти в два раза чаще, чем взрослые, а лица мужского пола чаще, чем женского; при этом среди детей соотношение мальчиков и девочек составляет 1,6:1,0, а у взрослых преобладание мужчин менее значительное – 1,25:1,0 [19, 20]. Более высокая заболеваемость у детей может, по мнению авторов, изучавших педиатрическую популяцию С3 ГП, объясняться за счет двух факторов – во-первых, нарушения системы комплемента манифестируют обычно в более раннем возрасте, а во-вторых, ситуации, требующие выполнения биопсии почки у детей, ограничены [19].

Данных о распространенности С3 ГП в отечественной литературе нет, единичные посвященные этой патологии публикации лишь косвенно подтверждают результаты зарубежных исследователей. Так в одном центре за 15 лет работы диагностировано 60 случаев данной патологии, включая два случая, ассоциированных с аутоиммунными заболеваниями и 17 случаев, ассоциированных с плазмочелочными дискразиями [21], а в другом за тот же промежуток времени – всего 18 пациентов, включая двух с моноклональной гаммапатией почечного значения [22]. К сожалению, авторы указанных публикаций не приводят сведений об общем количестве нефробиопсий, выполненных за 15-летний период, поэтому судить о распространенности С3 ГП на их основании не представляется возможным. Стоит отметить, что причинами по сути отсутствующих данных по эпидемиологии могут служить не только редкость самой болезни, но и относительная молодость критериев диагностики, а также сложности, связанные с гистологической оценкой биопсийного материала.

Клиническая картина

С3 ГП крайне гетерогенна по клиническим проявлениям, которые могут варьировать от бессимптомной гематурии и протеинурии до острого нефритического синдрома с фульминантным течением и быстрым исходом в хроническую болезнь почек (ХБП) 5 стадии [16]. Ведущим проявлением у взрослых является сочетание гематурии и протеинурии при сохранной расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), такие пациенты составляют до 41,7% случаев, вместе с тем, по данным некоторых исследований, у детей доминирует нефротический синдром (до 73,5% случаев), а дебют С3 ГП у взрослых характеризуется более значимым снижением рСКФ [16, 19]. Кроме того, С3 ГН и DDD несколько различаются между собой по ряду характеристик. Так в некоторых ретроспективных исследованиях отмечено, что пациенты с DDD младше (медиана возраста дебюта 12 [8; 20] лет), у них чаще отмечается низкая концентрация С3-компонента комплемента, а по данным биопсии чаще выявляются полулуния; в то время как пациенты с С3 ГН старше (медиана возраста дебюта 26 [12; 53] лет), а по данным биопсии у них преобладают склеротические изменения клубочков и интерстициальный фиброз. Вместе с тем, значимых различий между С3 ГН и DDD в степени снижения рСКФ в начале заболевания не выявляется [16, 17]. Несмотря на указанные различия, в настоящее время сложно говорить о значительной разнице в прогнозе, так, в группе из 111 пациентов частота комбинированного исхода (удвоение сывороточного креатинина, прогрессирование до ХБП 5 стадии, трансплантация почки или летальный исход) была сопоставима – 39,1% для С3 ГН и 41,7% для DDD [16]. Таким образом, в настоящее время можно считать, что разграничение вариантов С3 ГП на основании электронно-микроскопического профиля слабо согласуется с клиникой и прогнозом болезни.

Кроме поражения почек у пациентов с С3 ГП встречаются внепочечные проявления – парциальная липодистрофия и формирование состоящих из липидов и продуктов распада компонентов комплемента друз сетчатки. Последние характерны и для пациентов с возрастной макулярной дегенерацией, при которой дисрегуляция альтернативного пути комплемента также играет ключевую роль, однако при С3 ГП друзы формируются в более молодом возрасте, а случаев потери зрения в литературе найти не удалось [23-25].

Стоит отметить, что в гетерогенность клинических проявлений С3 ГП вносят вклад ее ассоциации с другими заболеваниями: так у взрослых пациентов безусловным лидером является моноклональная гаммапатия (около 40% пациентов), далее следуют инфекционные заболевания (28%), чуть реже – аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка,

Таблица 1 | Table 1

Основные рекомендации консенсуса по С3 гломерулопатии от 2013 года касающиеся определения и диагностики заболевания, адаптировано из Pickering et al 2013 [15].

The C3 glomerulopathy 2013 Consensus main recommendations for the definition and diagnostics of the disease, adapted from Pickering et al 2013 [15].

Морфологические исследования	<ul style="list-style-type: none"> • Термин «С3 гломерулопатия» следует использовать, чтобы обозначить патологический процесс, обусловленный нарушением контроля активации, депозиции или деградации комплемента и характеризующийся преобладанием отложения С3 фрагмента в клубочках с электронно-плотными депозитами при электронной микроскопии; • При выполнении биопсии почки «индекс подозрения» в отношении С3 гломерулопатии будет зависеть от совокупной интерпретации данных световой микроскопии, иммуногистохимического и электронно-микроскопического (ЭМ) исследований, а также клинических данных; • При установке морфологического диагноза использование описательного термина «гломерулонефрит с преобладанием С3» может быть полезным для обозначения вероятности того, что в данном случае имеется С3 гломерулопатия; • На практике морфологический термин «гломерулонефрит с преобладанием С3» следует использовать для тех случаев, когда доминирует С3 компонент комплемента. Доминирование определяется как интенсивность свечения С3 на ≥ 2 порядка выше, чем любой другой иммунореактант при использовании шкалы от 0 до 3 (0, следы, 1+, 2+, 3+); • Именно такое использование термина «гломерулонефрит с преобладанием С3» позволит выявить большинство случаев С3 гломерулопатии и исключить большинство случаев иммунокомплексных заболеваний, но необходимо при этом уделять внимание и другим гистологическим признакам, а также клиническим данным. В частности, данные электронной микроскопии могут оказаться очень полезными для установления диагноза С3 гломерулопатии, особенно если выявляются признаки болезни плотных депозитов. Кроме того, следует помнить, что в некоторых случаях типичного постинфекционного гломерулонефрита (ПИГН) при иммуногистохимическом/иммунофлюоресцентном исследовании может наблюдаться доминирование С3; • Как и при выполнении любой биопсии, интерпретация конкретных случаев требует совокупной оценки гистологических, клинических, серологических и генетических данных, и не существует единого алгоритма, который позволил бы корректно идентифицировать все случаи С3 гломерулопатии. Морфолог должен привлечь внимание клинициста к тем случаям, когда данные биопсии заставляют заподозрить наличие дефекта системы комплемента; • Термин «болезнь плотных депозитов» может быть применим лишь к тем случаям С3 гломерулопатии, когда выявляются характерные очень плотные осмофильные депозиты, остальные случаи следует обозначать как «С3 гломерулонефрит», при этом следует признать, что существуют пограничные случаи. И хотя болезнь плотных депозитов может быть заподозрена на основании светооптических признаков, золотым стандартом диагностики является ЭМ; • Во многих случаях гломерулонефрита с выявляемыми при ЭМ субэпителиальными «горбами» и наличием изолированных или доминирующих депозитов С3 (включая те, которые ранее классифицировались как персистирующий или разрешающийся ПИГН, и даже те, когда имеется документированная инфекция в анамнезе) дифференциальный диагноз между истинным ПИГН и С3 гломерулонефритом невозможно провести на основании морфологических признаков и имеющихся на момент выполнения биопсии клинических и лабораторных данных. У пациентов с ПИГН рекомендуется следующая формулировка: «гломерулонефрит с преобладанием С3 (ассоциированный с инфекцией)», однако это не означает, что у пациента имеется С3 гломерулопатия. В таких случаях уточнение дифференциального диагноза потребует дальнейшего наблюдения и оценки клинических и серологических данных в течение нескольких месяцев, чтобы выявить динамику мочевого синдрома и уровня С3 в сыворотке крови. И если эта динамика не соответствует типичному течению ПИГН (например, через 8-12 недель не нормализовался сниженный ранее уровень С3), следует вернуться к диагнозу С3 гломерулопатии и провести дополнительные исследования (см. ниже).
Исследования комплемента (рекомендуются всем пациентам)	<ul style="list-style-type: none"> • Измерение уровня С3 и С4 в сыворотке крови • Измерение С3-нефритического фактора • Измерение уровня фактора Н в сыворотке крови • Определение наличия парапротеинов • Скрининг на мутации CFHR5
Исследования комплемента (в отдельных случаях, требуется экспертная оценка и/или клиническая валидация)	<ul style="list-style-type: none"> • Измерение уровня фактора В в сыворотке крови • Измерение уровня С5 в сыворотке крови • Измерение маркеров активации С3 (С3d, С3c, С3a des Arg) • Измерение маркеров активации С5 (С5a desArg, растворимый С5b-9) • Измерение антител к фактору Н • Измерение антител к фактору В • Скрининг на мутации комплемент-регулирующих генов (CFH, CFI, CD46), мутации генов активирующих белков (С3, CFB), и оценка вариаций числа копий в локусе CFH-CFHR

синдром Шегрена, антифосфолипидный синдром, язвенный колит, IgA васкулит) [20].

Методы диагностики

Ключевым методом для постановки диагноза остается биопсия почки. Картина при светооптической микроскопии крайне переменчива, наиболее часто встречающийся паттерн – МПН, но могут наблюдаться и такие варианты, как диффузный пролиферативный гломерулонефрит, гломерулонефрит с полулуниями и мезангиопролиферативный гломерулонефрит; в редких случаях при световой микроскопии изменения не выявляются [11, 17, 19, 26]. На начальных этапах изучения СЗ ГН в качестве критерия диагностики использовалось изолированное свечение СЗ по данным иммунофлюоресценции, как например в одной из первых работ Sethi и соавторов [27], посвященной ретроспективному анализу 12 пациентов. При этом согласно систематическому анализу нефробиоптатов, при использовании шкалы от 0 до 3+ замена в критериях диагноза пункта «изолированное свечение» на «преобладающее» или «преобладающее», то есть по интенсивности превышающее другие иммунореактанты в два (или более) раза, увеличивало частоту выявляемых случаев с 50 до 71,4%, в связи с чем данное определение сохранено в Консенсусе 2013 года [15] и используется по сей день. При этом ряд специалистов отмечает, что указанный критерий верен для 90% случаев DDD, однако для СЗ ГН может оказаться недостаточным, что затрудняет его диагностику [28].

Электронная микроскопия позволяет дифференцировать DDD и СЗ ГН, при этом первый вариант будет характеризоваться наличием электронно-плотных депозитов, утолщающих базальную мембрану клубочка, сходные депозиты можно обнаружить в капсуле Боумена и мембране канальцев. При СЗ ГН депозиты по плотности приближаются к компонентам гломерулярного матрикса, и имеют аморфную облаковидную структуру, располагаясь в мезангии и субэндотелиально. Интересно отметить, что электронно-микроскопическая картина, совпадающая по характеристикам с DDD, может быть классифицирована как иммунокомплексный гломерулонефрит после проведения иммунофлюоресцентного исследования, что свидетельствует о том, что никакой тест или исследование не является абсолютным, а диагноз устанавливается по совокупности данных [29].

Сложности в постановке диагноза при оценке нефробиоптата. В настоящее время нефропатологи, как правило, используют шкалу, оценивающую интенсивность свечения иммунореактантов в биоптате, что обеспечивает унификацию данных; однако на начальных этапах становления морфологической диагностики СЗ ГП именно отсутствие единой шкалы было препятствием к постановке

диагноза. Другим подводным камнем является использование различных методик фиксации ткани почки. На текущий момент считается, что использование низкой температуры в качестве физического метода фиксации с дальнейшим проведением иммунофлюоресценции – более чувствительный метод в отношении определения свечения СЗ, чем иммунопероксидазный метод после фиксации ткани в формалине и парафине. Для исключения иммунокомплексного гломерулонефрита с «маскированными» депозитами иммуноглобулинов требуется обработка биопсийного материала проназой или другими протеолитическими ферментами, что особенно важно у пациентов с моноклональной гаммапатией [30]. В последнее время, отсутствие депозитов С4d по данным иммунофлюоресценции рассматривался как важный критерий исключения иммунокомплексного гломерулонефрита, поскольку этот маркер свидетельствует о запуске классического или лектинового пути активации комплемента [31]. Сочетание депозитов IgG и СЗ делает СЗ ГП неотличимой от постинфекционного гломерулонефрита, поэтому при наличии анамнестических указаний на перенесенную инфекцию диагноз СЗ ГП может обсуждаться спустя не менее чем через 8-12 недель при сохранении гипокомплементемии [15, 32].

Роль генетического обследования у пациентов с СЗ гломерулопатией. Появление технологий секвенирования следующего поколения (Next Generation Sequencing, NGS) значительно упростило задачу генетического тестирования за счет снижения стоимости и уменьшения временных затрат [33]. На текущий момент известно, что около 16% здоровых людей могут быть носителями потенциально патогенных редких минорных аллелей в генах, кодирующих хотя бы один компонент комплемента [34]. В ретроспективных исследованиях было показано, что комплемент-опосредованные заболевания, атипичный гемолитико-уремический синдром и СЗ ГП ассоциированы с мутациями в сходных генах, при этом частота носительства таких патологических мутаций достигает 25-45% [35, 36]. Чаще всего это мутации генов, кодирующих фактор H, I, B, CFHR5, СЗ, и диацилглицеролкиназы ϵ (DGKE), поэтому для генетического анализа можно использовать сразу панели генов, а не анализ одного участка, хотя с точки зрения экспертов наиболее патогенным являются мутации с усилением функции («gain-of-function») в СЗ и CFHR. В частности, мутации, приводящие к димеризации ряда доменов в CFHR1 связаны с более эффективной связью с С3b, что приводит к потенциации каскада альтернативного пути активации комплемента. Также было показано, что делеция в CFHR3 и CFHR1 является защитным фактором в отношении развития СЗ ГП и последующего прогрессирования до ХБП 5 стадии [37]. Стоит отметить, что анализ последовательностей, связанных с CFH может быть затруднен ввиду вы-

Таблица 2 | Table 2

Основные белки и генетические варианты, ассоциированные с развитием С3 гломерулопатии: включены варианты, рассматриваемые как патогенные или вероятно патогенные [15, 18, 20, 29, 35, 46, 47].

The main proteins and pathogenic or likely pathogenic genetic variants, associated with C3 glomerulopathy [15, 18, 20, 29, 35, 46, 47].

Белок	Сведения о мутациях	Международный консенсус 2013 года	Согласительная конференция KDIGO 2017 года
Фактор Н	Снижение функции фактора Н, нарушение его связи с С3; мутации со снижением функции	Рекомендовано выполнить скрининг	Рекомендовано выполнить скрининг
CFHR	Мутации с усилением функции	Рекомендовано выполнить скрининг	Рекомендовано выполнить скрининг
Фактор I	Количественные изменения отсутствуют, мутации со снижением функции	Скрининг не обязателен	Рекомендовано выполнить скрининг
Фактор В	Мутации с усилением функции, сходные при аГУС	Скрининг не обязателен	Рекомендовано выполнить скрининг
CD46	Влияние неизвестно	Скрининг не обязателен	Рекомендовано выполнить скрининг
ADAMTS13	Встречается редко, влияние неизвестно	Не входит в данные консенсуса	Не входит в данные консенсуса
DGKE	Влияние неизвестно	Не входит в данные консенсуса	Рекомендовано выполнить скрининг
PLG	Влияние неизвестно	Не входит в данные консенсуса	Не входит в данные консенсуса
С3	Чаще встречается у пациентов с С3 гломерулонефритом, а не болезнью плотных депозитов. Описаны семейные случаи. Мутации с усилением функции: препятствуют связыванию С3-конвертазы с ингибирующими белками	Скрининг не обязателен	Рекомендовано выполнить скрининг
TBHD	Влияние неизвестно	Не входит в данные консенсуса	Рекомендовано выполнить скрининг

CFHR – семейство белков, связанных с фактором Н, DGKE – диацилглицеролкиназа ϵ , PLG – плазминоген, TBHD – тромбомодулин

сокой частоты неаллельной гомологичной рекомбинации между участками CFH и CFHR1-CFHR5, в связи с чем в сомнительных случаях показано полное секвенирование экзона или генома [38]. С помощью генетических методов исследования была выделена CFHR5-нефропатия, считавшаяся поначалу эндемичной для жителей Кипра и для потомков киприотов, проживающих в других странах [39-42]. Этот генетический вариант, представляющий собой гетерозиготную дупликацию в гене CFHR5, характеризуется развитием С3 ГН с клиникой микрогематурии, протеинурии и быстрым развитием почечной недостаточности, а морфологически – МПГН с депозитами С3, С5 и С9, при этом прогрессия до ХБП 5 стадии чаще отмечается у мужчин, а у детей течение сходно с IgA-нефропатией с эпизодами синфрингитной макрогематурии. Пенетрантность таких наследственных нефропатий может достигать 90%, что свидетельствует о важности сбора семейного анамнеза [43]. Впоследствии CFHR5-нефропатия была описана в ассоциации с другими мутациями CFHR5 у лиц, не имеющих киприотских корней [44, 45]. В целом можно сказать, что на текущий момент все еще происходит накопление данных о генетических мутациях, ассоциированных с развитием С3 ГП, поскольку ряд мутаций встречается достаточно редко и их роль в развитии болезни четко не определена (Таблица 2).

В ряде исследований получены данные о влиянии генетических мутаций на эффективность проводимой терапии. В ретроспективном анализе по изуче-

нию эффективности микрофенолатов у пациентов с С3 ГП дополнительно проводился генетический скрининг, выявлено 18 вариантов генов, кодирующих компоненты комплемента, при этом 12 вариантов отмечено у пациентов с ответом на терапию, и 6 вариантов – у пациентов без ответа на терапию [48]. Еще в одном исследовании три пациента без С3-нефритического фактора с определяемым генетическими мутациями не ответили на терапию глюкокортикоидами и глюкокортикоидами в сочетании с циклофосфамидом [49], а в другом исследовании было показано, что при использовании глюкокортикоидов и микрофенолата мофетила (ММФ) ответ у носителей патогенных вариантов был хуже [50]. Важным для понимания сложной и неоднозначной взаимосвязи между вероятно патогенными вариантами, механизмами развития, клиническими и морфологическими характеристиками заболевания (в том числе, риска прогрессирования и ответа на терапию), явились результаты кластерного анализа, показавшего, что пациенты с иммунокомплексным гломерулонефритом могут быть носителями мутаций в тех же генах и с такой же частотой, что и пациенты с С3 ГП [29, 51]. Таким образом, можно заключить, что проведение генетической диагностики имеет целью не столько установку или подтверждение диагноза, сколько может помочь стратифицировать пациентов по потенциальному ответу на терапию. Помимо генетического тестирования с целью оценки потенциальной эффективности проводимой терапии и прогноза, эксперты рекомендуют также

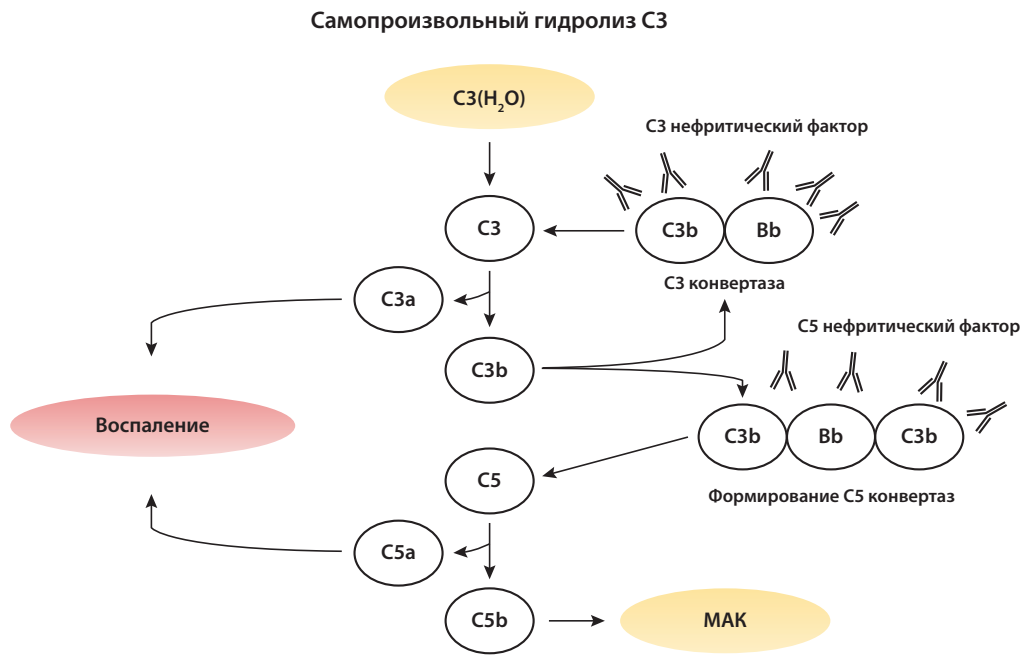


Рис. 2. Упрощенная схема альтернативного пути комплемента и роль нефритических факторов (Рисунок выполнен на основе данных, аккумулированных из публикаций Corvillo et al., 2019 [52], Trouw et al., 2017 [54]).
МАК – мембраноатакующий комплекс

Fig. 2. Simplified scheme of the alternative complement pathway and the role of nephritic factors (Figure designed based on data from Corvillo et al., 2019 [52], Trouw et al., 2017 [54]).
МАК – membrane attack complex

тестировать реципиентов почечного трансплантата, причем при выявлении мутаций донор также должен пройти дополнительное обследование [47].

Оценка системы комплемента. C3 ГП развивается вследствие неконтролируемой активации каскада комплемента, ведущей к депозиции C3 в клубочках, чаще всего дисрегуляция происходит на уровне C3-конвертазы альтернативного пути в жидкой фазе и определяется генетическими и/или приобретенными факторами [15, 47]. К последним относится не только «классический» C3-нефритический фактор – стабилизирующее антитело к C3-конвертазе, пролонгирующее период полу-жизни этой короткоживущей молекулы, но и открытые в результате углубленного изучения аутоиммунных механизмов дисрегуляции системы комплемента C4-нефритический фактор и C5-нефритический фактор, что позволяет говорить уже о «семействе» стабилизирующих конвертазы аутоантител. Наиболее изученными к настоящему времени являются C3- и C5-нефритические факторы, при этом первый больше ассоциирован с развитием DDD, а второй – с C3 ГН [52, 53]. Упрощенная схема, демонстрирующая роль C3- и C5-нефритических факторов представлена на Рисунке 2.

В настоящее время показано, что в большинстве случаев механизм развития C3 ГП приобретенный и ключевую роль играют именно аутоантитела в C3- и C5-конвертазам, тогда как генетические варианты

оказываются причиной развития C3 ГП существенно реже; триггерными механизмами служат инфекции (до 30% случаев), аутоиммунные заболевания (до 25% случаев) и моноклональные гаммапатии (до 40% случаев в целом, а у лиц старше 50 лет – до 65% случаев) [20, 54-56]. Учитывая указанные различные патогенетические варианты C3 ГП следует иметь в виду, что выявляемые при лабораторных исследованиях отклонения будут неоднородными. У большинства пациентов выявляется снижение C3-компонента комплемента при нормальной концентрации C4, при этом нормальной концентрации компонентов комплемента не исключает диагноз C3 ГП [19]. Присутствие C3-нефритического фактора не является строго специфичным и может отмечаться у пациентов с иммунокомплексным гломерулонефритом [15, 29]. Основные исследования для оценки вовлечения альтернативного пути комплемента перечислены выше, в Таблице 1.

Предикторы прогрессирования

Данные о влиянии клинических проявлений C3 ГП на темпы прогрессирования болезни немногочисленны. В ретроспективном анализе было показано, что у пациентов детского возраста с рСКФ >90 мл/мин на момент установки диагноза не было отмечено прогрессирования до ХБП 5 стадии, в то время как у всех пациентов, достигших к концу на-

блюдения ХБП 5 стадии отмечалось снижение СКФ <90 мл/мин в дебюте болезни [57]. Концентрация С3-компонента комплемента в дебюте не связана с тяжестью течения заболевания и не является предиктором ответа на ММФ [48]. Напротив, гистологические параметры, в первую очередь индексы активности и хронизации оказались в достаточной степени ассоциированы с прогнозом. В одной из работ в качестве признаков активности учитывали следующие характеристики – мезангиальная и эндочапаллярная гиперклеточность, мембрано-пролиферативный паттерн при световой микроскопии, лейкоцитарная инфильтрация клубочков, полулуния, фибриноидный некроз и интерстициальное воспаление. Параметрами хронизации служили гломерулосклероз, интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия, артериосклероз. Общая активность заболевания и индекс хронизации были независимыми предикторами риска прогрессии С3 ГП, при этом индекс хронических повреждений был более мощным фактором неблагоприятного прогноза. В многофакторной модели по оценке клинических и патоморфологических параметров рСКФ, распространенность интерстициального фиброза и тубулярной атрофии оказались независимыми факторами прогрессии [16]. Указанные параметры входят в шкалу С3-Glomerulopathy Histologic Index (С3G-HI), валидированную на 111 пациентах с С3 ГП, при этом балл ≥ 4 по шкале хронических изменений сопряжен со значимо худшим прогнозом в отношении формирования ХБП 5 стадии [58]. Стоит отметить, что в другой работе, опубликованной позднее и на достаточно крупной выборке (156 пациентов, которым была выполнена биопсия почки, из них 123 с С3 ГН), кроме выраженности интерстициального фиброза и тубулярной атрофии в многофакторной модели значимым фактором в отношении неблагоприятного почечного исхода оказалось наличие сегментарного склероза и фиброзно-клеточных/клеточных полулуний [59].

Лечение

На сегодняшний день подходы к лечению С3 ГП вряд ли можно назвать оптимальными. Так, несмотря на проводимую нефропротективную и иммуносупрессивную терапию, 41% взрослых пациентов с DDD и 30,3% пациентов с С3 ГН достигли диализ-зависимой ХБП в течение 10-12 лет [18]. Прогноз заболевания, дебютировавшего в детском возрасте также серьезен – у 50% детей с DDD диализ-зависимая ХБП развивалась в течение 10 лет [60], при этом нефропротективная терапия, как правило, не приводит к снижению протеинурии у детей [61]. Кроме того, частые рецидивы в трансплантате, приводящие к потере его функции [62], делают необходимым поиск оптимальных стратегий терапии, учитывая высокие затраты на лечение и увеличение

прослойки нетрудоспособных лиц молодого возраста в обществе.

В отношении тактики ведения рекомендации KDIGO 2021 года выделяют С3 ГП, ассоциированную с моноклональной гаммапатией (подходы к терапии в этой ситуации мы обсудим ниже) и без нее, причем тяжесть течения болезни подразделяют в зависимости от выраженности мезангиальной пролиферации и протеинурии (<2 г/сутки и ≥ 2 г/сутки) [32]. Как уже было упомянуто выше, электронно-микроскопические характеристики не влияют на течение и прогноз, и в рекомендациях KDIGO подходы к лечению С3 ГП не выделяют отдельно С3 ГН и DDD. На основании анализа накопленных к 2021 году данных, свидетельствующих о преобладании аутоиммунных механизмов развития С3 ГП, эксперты KDIGO советуют в отсутствие моноклональной гаммапатии пациентам с С3 ГП средне-тяжелого и тяжелого течения и сохраняющейся несмотря на оптимальную поддерживающую терапию протеинурией (>0,5 г/сутки при средне-тяжелом и >2 г/сутки при тяжелом течении), проводить инициальную терапию ММФ в сочетании с глюкокортикоидами, а если эта терапия не эффективна – рассмотреть применение комплемент-блокирующей терапии экулизумабом, а в случае отсутствия эффекта от экулизумаба – включать пациентов в клинические исследования [32].

Далее мы рассмотрим отдельно иммуносупрессивную и комплемент-блокирующую терапию при С3 ГП и предоставим данные о проводимых в настоящее время клинических исследованиях.

Иммуносупрессивная терапия: акцент на микофенолаты. Сведения об эффективности иммуносупрессии при С3 ГП неоднозначны. Так в двух ретроспективных исследованиях не было показано эффективности иммуносупрессивной терапии. Тем не менее важно отметить, что пациенты в одном исследовании получали различные варианты иммуносупрессивной терапии без указаний дозы и длительности терапии: глюкокортикоиды, ММФ, ММФ в сочетании с такролимусом, циклофосфамидом, ритуксимабом, что делает полный анализ затруднительным, а в другом участвовало значительное количество пациентов с генетическими мутациями, а не С3-нефритическим фактором, что также могло повлиять на результаты [17, 20].

Другие работы, напротив, подтверждают эффективность использования цитостатиков и, в частности, ММФ. Так испанскими исследователями была опубликована работа по изучению роли ММФ в лечении С3 ГН. В работе принял участие 21 центр, всего было включено 60 пациентов, из них 22 человека впервые получали иммуносупрессивную терапию, 18 получали кроме ММФ другие препараты, 20 пациентов были на нефропротективной терапии. При этом у трех больных С3 ГН был ассоциирован с моноклональной гаммапатией. У 10

Таблица 3 | Table 3

Агенты, влияющие на комплемент, изучаемые при С3 гломерулопатии (данные сайта US National Library of Medicine «ClinicalTrials.gov») [74].

Complement-blocking agents, investigated for C3 glomerulopathy (data from US National Library of Medicine «ClinicalTrials.gov» site) [74].

Название препарата	Мишень	Название или номер	Исследуемая популяция	Дизайн	Статус
NM8074	Фактор В	NCT05647811	С3-ГП взрослые	Открытое проспективное	Планируется набор пациентов
Иптакопан	Фактор В	NCT03955445	С3-ГП	Открытое проспективное	Набор пациентов
Иптакопан	Фактор В	NCT04817618 (APPEAR-C3G)	С3-ГП	Двойное слепое	Набор пациентов
Пегцетакоплан	С3	NCT05067127 (VALIANT)	С3-ГП ИКН-МПГН	Двойное слепое	Набор пациентов
Пегцетакоплан	С3	NCT05809531 (VALE)	С3-ГП ИКН-МПГН	Двойное слепое	Набор пациентов
Пегцетакоплан	С3	NCT04572854 (NOBLE)	С3-ГП ИКН-МПГН	Рандомизированное открытое	Набор пациентов

С3-ГП – С3 гломерулопатия, ИКН-МПГН – иммунокомплексный гломерулонефрит, мембранопролиферативный гломерулонефрит

C3-ГП – C3 glomerulopathy, ИКН-МПГН – immunocomplex glomerulonephritis, membranoproliferative glomerulonephritis

(17%) пациентов развилась ХБП 5 стадии, из них 7 получали только нефропротективную терапию, трое – препараты отличные от ММФ. В группе монотерапии ММФ ни у кого из пациентов не произошло удвоение сывороточного креатинина и не развилась ХБП 5 стадии [49]. В другом исследовании с ретроспективным дизайном из 30 пациентов, находящихся на терапии микофенолатами не менее 3 месяцев, у 67% отмечался частичный или полный ответ на терапию [48]. Интересно, что группа пациентов, не ответивших на терапию, характеризовалась большей протеинурией и меньшей концентрацией растворимого мембраноатакующего комплекса (МАК). Впрочем, данные наблюдения не нашли своего подтверждения в другом ретроспективном исследовании, в котором степень протеинурии не влияла на исход, а у пациентов, не ответивших на терапию, уровень МАК был в основном повышен [16]. Обсуждается использование ритуксимаба, действие которого предполагает блокаду секреции С3-нефритического фактора, однако в литературе имеются отдельные клинические наблюдения, свидетельствующие о его малой эффективности, и описан лишь один случай снижения уровня креатинина и регресса протеинурии у молодого пациента с DDD [63-65].

Комплемент-блокирующая терапия. Учитывая роль гиперактивации альтернативного пути комплемента при С3 ГП, а также рост числа препаратов, влияющих на разные его звенья (Таблица 3), за последние пять лет немало работ было посвящено таргетной терапии. При отсутствии эффекта от ММФ обсуждается назначение экулизумаба (анти-С5b моноклональное антитело), зарекомендовавшего себя в лечении атипичного гемолитико-уремического

синдрома [66]. Важно отметить, что данные об эффективности экулизумаба при С3 ГП противоречивы. Так в смешанной группе из 14 пациентов с С3 ГП de novo или рецидивом С3 ГП в трансплантате, получавших экулизумаб в течение непродолжительного времени (медиана составила 10 месяцев), при оценке ответа на лечение в ранней фазе терапии у 12 пациентов отмечена стабилизация рСКФ, однако к концу исследования функции почек оставались стабильной лишь у 6 пациентов, тогда как у остальных восьми рСКФ снизилась [67]. В другом исследовании проанализированы данные 5 пациентов детского возраста с болезнью плотных депозитов, получавших экулизумаб, медиана длительности наблюдения составила 18,1 [12; 29,2] месяца. У всех детей отмечено снижение выраженности протеинурии, при этом у четырех пациентов улучшилась функция почек и у двух из них удалось прекратить лечение диализом. Лишь у одного ребенка функция почек осталась без улучшения, и при повторной биопсии, выполненной через три месяца от начала лечения сохранялись признаки активности. Существенно, что у двух пациентов через 18 и 5 месяцев после завершения терапии развились рецидивы [68]. В более крупном исследовании с участием 26 пациентов (13 из них – дети) у 6 отмечался полный ответ на терапию, у 6 – частичный ответ, у 14 – не было отмечено положительной динамики. Предикторами ответа на терапию экулизумабом были быстрое прогрессирование нефрита со значительной экстракапиллярной пролиферацией по данным биопсии. Возраст пациента, выраженность фиброзных изменений, низкая концентрация С3, наличие С3-нефритического фактора, повышение С5b-9 и наличие мутаций в генах комплемента

(CFH, CFI, MCP, C3, CFB); скрининг на перестройки участков хромосом в CFHR1-CFHR5 отличий не выявил [69, 70]. Противоречивые результаты использования экулизумаба можно связать с тем, что этот препарат подавляет активность МАК, но не влияет на активность С3-конвертазы и не предотвращает депозицию С3 в клубочках; таким образом он может быть эффективен на острие течения болезни, однако в долгосрочной перспективе будет иметь меньший эффект [67].

Результаты двойного слепого рандомизированного исследования ACCOLADE по изучению эффективности и безопасности авакопана, ингибитора рецептора С5а, у пациентов с С3 ГП, свидетельствуют о замедлении процессов фиброза в почке, оцениваемого при помощи С3G-НП. На 26 неделе в группе авакопана процент изменений по данному индексу составил 31,7%, в плацебо – 57,5% [71]. В 2021 году на конгрессе Американского общества нефрологов были представлены результаты второй фазы открытого исследования (NCT03832114) по эффективности и безопасности другого препарата, влияющего на альтернативный путь комплемента – ингибитора фактора В иптакопана [72]. Пациенты получали 200 мг иптакопана дважды в сутки в течение 12 недель. У 16 пациентов с С3 ГП при оценке соотношения белок-креатинин в суточной моче отмечено снижение протеинурии на 45% в сравнении с исходным уровнем ($p=0,0003$). В другой группе пациентов с рецидивом С3 ГН в трансплантате отмечено уменьшение депозитов С3 в сравнении с исходным уровнем на основании иммунофлюоресцентного исследования при повторной биопсии почки ($p=0,0313$) [72]. Однако не все таргетные препараты демонстрируют эффективность, в частности даникопан, ингибирующий фактор D, не смог продемонстрировать каких-либо положительных результатов, что вероятно связано с особенностями фармакокинетики препарата [73]. Тем не менее, следует отметить, что использование комплемент-блокирующих препаратов представляет собой новый подход, основанный на понимании механизмов формирования данной группы болезней, и требует тщательного изучения на больших выборках.

Лечение пациентов С3 гломерулопатией, ассоциированной с моноклональной секрецией. Наличие в сыворотке моноклонального иммуноглобулина может приводить к нарушению регуляции каскада комплемента по аутоиммунному механизму через формирование мини-аутоантител против фактора H, а также может способствовать стабилизации С3-конвертазы [75, 76]. Исследований посвященных этому варианту С3 ГП немного: в недавнем ретроспективном исследовании с участием 35 центров за период с 1995 по 2021 годы удалось идентифицировать лишь 23 случая, при этом у семерых пациентов диагноз был установлен при рецидиве

в трансплантате [77], а в клинике Мейо из 109 прицельно обследованных за девятилетний промежуток времени пациентов моноклональная гаммапатия была выявлена в 36 случаях [20]. Самое крупное исследование, которое удалось найти в литературе – 50 пациентов из французского регистра [78]. Примечательно, что средний возраст больных с этим вариантом С3 ГП выше, чем при других патогенетических вариантах, так в одном из исследований оказалось, что средний возраст пациентов без моноклональной гаммапатии составлял 31,5 лет, а пациентов с моноклональной гаммапатией – 54,5 года [79]; еще выше – 63 года – был средний возраст пациентов с С3 ГП и моноклональной гаммапатией в уже упомянутом многоцентровом исследовании [77]. С учетом этих данных эксперты KDIGO советуют обследовать пациентов старше 55 лет с впервые диагностированной С3 ГП на наличие моноклонального белка [32]. В целом можно отметить, что течение болезни неблагоприятно, так по данным многоцентрового исследования при медиане срока наблюдения 40 месяцев 39% пациентов достигли «почечной недостаточности», определявшейся как рСКФ <15 мл/мин, потребность в заместительной почечной терапии или додиализной трансплантации почки [77]; в двух других исследованиях за сходный промежуток времени неблагоприятный почечный исход отмечен в 25-50% случаев [80, 81]. Результаты клон-ориентированной терапии различаются между исследованиями, однако на текущий момент считается, что при использовании клон-ориентированной терапии исход был значительно лучше, при проведении иммуносупрессивной или нефропротективной терапии [76, 77, 80]. Интересно, что клон-ориентированная терапия эффективна и при таких сложных по патогенезу ситуациях, как комбинация ассоциированной с моноклональной гаммапатией С3 ГП и проксимальной тубулопатии легких цепей [82].

С3 гломерулопатия и трансплантация почки.

Несмотря на высокую частоту развития ХБП 5 стадии, данные о течении С3 ГП после трансплантации почки весьма ограничены. Согласно ретроспективному анализу 19 реципиентов почечного трансплантата (12 с С3 ГН и 7 с DDD), частота возврата С3 ГП крайне высока – он наблюдался у 16 пациентов, при этом обе эти формы рецидивировали с одинаковой частотой. У девяти из 19 больных (47%), и это были преимущественно пациенты с DDD, диагностирована потеря функции трансплантата. В этом исследовании обращает на себя внимание крайняя неэффективность «спасительной терапии» экулизумабом, среди 7 пациентов, получавших данный препарат по поводу рецидива болезни, у 5 наблюдалась снижение функции трансплантата. Средняя продолжительность времени от трансплантации до потери трансплантата – 42 месяца, однако обращает на себя внимание размах от 0 до 91 месяцев,

то есть у ряда пациентов потеря функции наблюдалась практически сразу. Несмотря на одинаковую частоту рецидивов, общая продолжительность времени нормального функционирования трансплантата у пациентов с СЗ ГП выше – 59 (27-91) месяцев, по сравнению с DDD – 41 (0-71) месяц. У трех пациентов был использован ритуксимаб, при этом у двух в связи с отсутствием эффекта была выполнена замена на экулизумаб; у одной пациентки была отмечена стабилизация рецидива болезни, развившегося на третьем году посттрансплантационного периода, однако с учетом развития на шестом году тромботической микроангиопатии пациентка была также переведена на экулизумаб [62]. Стоит отметить, что эффективность ритуксимаба у трансплантированных пациентов невелика, в литературе описан случай использования ритуксимаба и плазмафереза для лечения возврата DDD после родственной трансплантации почки у пациентки с наличием СЗ-нефритического фактора в отсутствие мутаций в генах, кодирующих фактор H, фактор I и MСР. Применение ритуксимаба и плазмафереза было безуспешным, а вот последующее лечение экулизумабом оказалось эффективным [81]. По данным недавно опубликованного анализа 12 исследований (семи когортных исследований и пяти серий случаев) частота потери трансплантата у пациентов с СЗ ГП, получивших после ТП экулизумаб, составила 33%; при этом у пациентов, не получивших лечения по причине стабильной функции трансплантата, частота его потери составила 32% при СЗ ГП и 53% при DDD. Авторы этого обзора отмечают, что определение уровня растворимого МАК может помочь выявить пациентов, которые хорошо ответят на терапию экулизумабом [83].

Заключение

История изучения группы заболеваний, объединяемых в настоящее время под термином СЗ гломерулопатия, насчитывает более 60 лет, однако, несмотря на экспоненциальный рост сведений о СЗ ГП за последнее десятилетие, эта патология все еще остается недостаточно изученной. Развитие подходов к диагностике и лечению СЗ ГП отражает подходы к гломерулонефритам в целом: важность оценки биопсии почки дополняется данными генетических исследований и представлениями о вкладе аутоиммунных механизмов в патогенез, а методы лечения постепенно эволюционируют от иммуносупрессантов широкого спектра действия к применению уже имеющихся и разработке новых таргетных препаратов, действующих на разные звенья патогенеза. Но, хотя течение СЗ ГП в целом характеризуется неблагоприятным прогнозом и может в части случаев носить катастрофический характер, стратегии терапии, основанные на доказательствах, крайне лимитированы. С учетом ведущего проявления в виде сочетания гематурии и протеинурии базовые тесты на СЗ и С4 компоненты комплемента вероятно должны рутинно проводиться всем пациентам с клиническими признаками гломерулярного повреждения, в том числе – и с изолированным мочевым синдромом; их диагностически значимые результаты могут послужить показанием для выполнения нефробиопсии. Проведение расширенных тестов на компоненты комплемента и генетическое тестирование для подтверждения диагноза, по-видимому, не целесообразно для широкого применения, однако их результаты могут повлиять на прогнозирование эффективности иммуносупрессивной и таргетной терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Вклад авторов:

Елена Викторовна Захарова – разработка концепции, поиск и анализ литературы, написание и редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи. Анастасия Сергеевна Зыкова – разработка концепции, поиск и анализ литературы, написание текста.

Author's contribution:

Elena V. Zakharova – conceptualization, literature search and analysis, text writing and editing, responsibility for the integrity of all parts of the article. Anastasia S. Zyкова – conceptualization, literature search and analysis, text writing.

Информация об авторах:

Захарова Елена Викторовна – канд. мед. наук, заведующая нефрологическим отделением №24, старший научный сотрудник, ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ; доцент кафедры нефрологии и гемодиализа ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; доцент кафедры нефрологии ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ; Москва; ORCID: 0000-0003-0178-7549, e-mail: helena.zakharova@gmail.com

Зыкова Анастасия Сергеевна – канд. мед. наук, врач клинко-диагностического отделения Межклубного нефрологического центра ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, ассистент кафедры внутренних болезней ФМ ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва; ORCID: 0000-0002-7674-8643, e-mail: ansezy@gmail.com

Author's information:

Zakharova Elena Viktorovna, e-mail: helena.zakharova@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0178-7549

Zyкова Anastasia Sergeevna, e-mail: ansezy@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7674-8643

Список литературы

1. Gunn W.C. The variation in the amount of complement in the blood in some acute infectious diseases and its relation to the clinical features. MD thesis, University of Glasgow. 1912. P. 395. doi.org/10.1002/path.1700190202.
2. Weller R.O., Nester B. Histological reassessment of three kidneys originally described by Richard Bright in 1827-36. Br Med J. 1972. 2(5816):761-3. doi: 10.1136/bmj.2.5816.761.
3. Michael A.F., Herdman R.C., Fish A.J. et al. Chronic membranoproliferative glomerulonephritis with hypocomplementemia. Transplant Proc. 1969. 1(4):925-32.
4. Cameron J.S., Ogg C.S., Turner D.R. et al. Mesangiocapillary glomerulonephritis and persistent hypocomplementemia. Perspect Nephrol Hypertens. 1973. 1(1):541-56.
5. Berger J., Galle P. Dense Deposits within Basal Membranes of the Kidney. Optical and Electron Microscopic Study. Presse Med. 1963. 71:2351-2354.
6. Churg J., Grishman E. Ultrastructure of Immune Deposits in Renal Glomeruli. Ann Intern Med. 1972. 76: 479-486.
7. MacDonald MK. Dense deposit disease: a subgroup of membranoproliferative glomerulonephritis, identified by electron microscopy. Perspect Nephrol Hypertens. 1973. 1 Pt 1:515-30.
8. Habib R., Gubler M.C., Loirat C. et al. Dense deposit disease: a variant of membranoproliferative glomerulonephritis. Kidney Int. 1975. 7(4):204-15. doi: 10.1038/ki.1975.32.
9. Jenette J. C. et al. "Heptinstall's pathology of the kidney 6th ed." Lippincott Williams & Wilkins. 2007. P. 533-4
10. Servais A., Frémeaux-Bacchi V., Lequintrec M., et al. Primary glomerulonephritis with isolated c3 deposits: A new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. J Med Genet. 2007. 44:193-9. doi: 10.1136/jmg.2006.045328
11. Fakhouri F., Frémeaux-Bacchi V., Noël LH et al. C3 glomerulopathy: a new classification. Nat Rev Nephrol. 2010. 6(8):494-9. doi: 10.1038/nrneph.2010.85
12. Sethi S., Fervenza F.C. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. Semin Nephrol. 2011. 31(4):341-8. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.06.005
13. Sethi S., Fervenza F.C. Membranoproliferative glomerulonephritis - a New Look at an Old Entity. N Engl J Med. 2012. 366:1119-1131. doi: 10.1056/NEJMra1108178
14. Hou J., Ren K.Y.M., Haas M. C3 Glomerulopathy: A Review with Emphasis on Ultrastructural Features. Glomerular Dis. 2022. 2(3):107-120. doi: 10.1159/000524552
15. Pickering M.C., D'Agati V.D., Nester C.M. et al. C3 glomerulopathy: Consensus report. Kidney Int. 2013. 84:1079-89. doi: 10.1038/ki.2013.377
16. Bomback A.S., Santoriello D., Avasare R.S. et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. Kidney Int. 2018. 93(4):977-85. doi: 10.1016/j.kint.2017.10.022
17. Medjeral-Thomas N.R., O'Shaughnessy M.M., O'Regan J.A. et al. C3 glomerulopathy: Clinicopathologic features and predictors of outcome. Clin J Am Soc Nephrol. 2014. 9(1):46-53. doi: 10.2215/CJN.04700513
18. Servais A., Noël L.H., Roumenina L.T. et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. Kidney Int. 2012. 82(4):454-64. doi: 10.1038/ki.2012.63
19. Zahir Z., Wani A.S., Gupta A. et al. Pediatric C3 glomerulopathy: a 12-year single-center experience. Pediatr Nephrol. 2021. 36(3):601-610. doi: 10.1007/s00467-020-04768-0
20. Ravindran A., Fervenza F.C., Smith R.J.H. et al. C3 glomerulopathy: Ten years' experience at Mayo clinic. Mayo Clin Proc. 2018. 93(8):991-1008. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.05.019
21. Карунная А.В., Доброзрагов В.А. Ремиссии и прогрессирование С3-гломерулопатии. Терапевтический архив. 2022. 94(6):718-724. doi: 10.26442/00403660.2022.06.201564
22. Карунная А.В., Доброзрагов В.А. Ремиссии и прогрессирование С3 гломерулопатии. Терапевтический архив. 2022. 94(6):718-724. doi: 10.26442/00403660.2022.06.201564
22. Захарова Е.В., Макарова Т.А., Леонова Е.С. и соавт. Клинико-морфологическая характеристика С3 гломерулопатии в реальной клинической практике. Нефрология и Диализ. 2019. 21(4): 474-475.
23. Zakharova E.V., Makarova T.A., Leonova E.S. et al. Clinical and pathology characteristics of C3 glomerulopathy – real clinical practice. Nefrologia and dializ. 2019. 21(4): 474-475.
23. Barbour T.D., Pickering M.C., Terence Cook H. Dense deposit disease and C3 glomerulopathy. Semin Nephrol. 2013. 33(6):493-507. doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.08.002.
24. Nasr S.H., Valeri A.M., Appel G.B. et al. Dense Deposit Disease: Clinicopathologic Study of 32 Pediatric and Adult Patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2009. 4(1):22-32. doi: 10.2215/CJN.03480708
25. Duvall-Young J., MacDonald M.K., McKeechie N.M. Fundus changes in (type II) mesangiocapillary glomerulonephritis simulating drusen: a histopathological report. Br J Ophthalmol. 1989. 73(4):297-302. doi: 10.1136/bjo.73.4.297.
26. Koopman J.J.E., de Vries A.P.J., Bajema I.M. C3 glomerulopathy. Nephrol Dial Transplant. 2021. 36(4):594-596. doi: 10.1093/ndt/gfz201.
27. Sethi S., Fervenza F.C., Zhang Y. et al. C3 glomerulonephritis: Clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up. Kidney Int. 2012. 82:465-73. doi:10.1038/ki.2012.212
28. Hou J., Markowitz G.S., Bomback A.S. et al. Toward a working definition of c3 glomerulopathy by immunofluorescence. Kidney Int. 2014. 85:450-6. doi: 10.1038/ki.2013.340
29. Iatropoulos P., Noris M., Mele C. et al. Complement gene variants determine the risk of immunoglobulin-associated MPGN and C3 glomerulopathy and predict long-term renal outcome. Mol Immunol. 2016. 71:131-142. doi: 10.1016/j.molimm.2016.01.010
30. Nasr S.H., Fidler M.E., Said S.M. Kidney Int Rep. 2018. 3(6):1260-1266. Published 2018 Jul 7. doi: 10.1016/j.ekir.2018.07.008
31. Sethi S., Nasr S.H., De Vriese A.S. et al. C4d as a diagnostic tool in proliferative GN. J Am Soc Nephrol. 2015. 26:2852-2859. doi: 10.1681/ASN.2014040406
32. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases Kidney Disease: Improving Global

Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group.

33. *Biesecker L.G., Green R.C.* Diagnostic clinical genome and exome sequencing. *N Engl J Med.* 2014. 370(25):2418-25. doi: 10.1056/NEJMra1312543

34. *Rodríguez de Córdoba S.* Genetic variability shapes the alternative pathway complement activity and predisposition to complement-related diseases. *Immunol Rev.* 2023. 313(1):71-90. doi: 10.1111/imr.13131

35. *Bu F., Borsa N.G., Jones M.B. et al.* High-Throughput genetic testing for thrombotic microangiopathies and C3 glomerulopathies. *J Am Soc Nephrol.* 2016. 27:1245-1253. doi: 10.1681/ASN.2015040385

36. *Zhao W., Ding Y., Lu J. et al.* Genetic analysis of the complement pathway in C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2018. 33(11):1919-1927. doi: 10.1093/ndt/gfy033

37. *Márquez-Tirado B., Gutiérrez-Tenorio J., Tortajada A. et al.* Factor H-Related Protein 1 Drives Disease Susceptibility and Prognosis in C3 Glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2022. 33(6):1137-1153. doi: 10.1681/ASN.2021101318

38. *Xiao X., Ghossein C., Tortajada A. et al.* Familial C3 glomerulonephritis caused by a novel CFHR5-CFHR2 fusion gene. *Mol Immunol.* 2016. 77:89-96. doi: 10.1016/j.molimm.2016.07.007

39. *Gale D.P., de Jorge E.G., Cook H.T. et al.* Identification of a mutation in complement factor H-related protein 5 in patients of Cypriot origin with glomerulonephritis. *Lancet.* 2010. 376(9743):794-801. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60670-8

40. *Gale D.P., Pickering M.C.* Regulating complement in the kidney: Insights from CFHR5 nephropathy. *Dis Model Mech.* 2011. 4(6):721-6. doi: 10.1242/dmm.008052

41. *Gale D.P., Maxwell P.H.* C3 glomerulonephritis and CFHR5 nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2013. 28(2):282-288. doi: 10.1093/ndt/gfs441

42. *Ng M.S.Y., McChymont K., McCallum N. et al.* CFHR5 Nephropathy in a Greek-Cypriot Australian Family: Ancestry-Informed Precision Medicine. *Kidney Int Rep.* 2018. 3(5):1222-1228. doi: 10.1016/j.ekir.2018.04.007

43. *Athanasiou Y., Voskarides K., Gale D.P. et al.* Familial C3 Glomerulopathy Associated with CFHR5 Mutations: Clinical Characteristics of 91 Patients in 16 Pedigrees. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011. 6:1436-1446. doi: 10.2215/CJN.09541010

44. *Medjeral-Thomas N., Malik T.H., Patel M.P. et al.* A novel CFHR5 fusion protein causes C3 glomerulopathy in a family without Cypriot ancestry. *Kidney Int.* 2014. 85(4):933-7. doi: 10.1038/ki.2013.348

45. *Zakharova E.V., Nikitina E.N., Parshina E.V. et al.* A case of CFHR5 nephropathy in a patient without Cypriot ancestry. *Kidney Int Rep.* 2022. 7:445. doi: 10.1016/j.ekir.2022.04.039

46. *Martínez-Barricarte R., Heurich M., Valdes-Cañedo F. et al.* Human C3 mutation re-reveals a mechanism of dense deposit disease pathogenesis and provides insights into complement activation and regulation. *J Clin Invest.* 2010. 120(10):3702-12. doi: 10.1172/JCI43343

47. *Goodship T.H., Cook H.T., Fakhouri F. et al.* Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017. 91:539-551. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005

48. *Avasare R.S., Canetta P.A., Bombace A.S. et al.* Mycophenolate mofetil in combination with steroids for treatment of c3 glomerulopathy: A case series. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018. 13(3):406-413. doi: 10.2215/CJN.09080817

49. *Rabasco C., Caverio T., Roman E. et al.* Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015. 88(5):1153-60. doi: 10.1038/ki.2015.227

50. *Caravaca-Fontán F., Díaz-Encarnación M.M., Lucientes L. et al.* Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases GLOSEN. Mycophenolate Mofetil in C3 Glomerulopathy and Pathogenic Drivers of the Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020. 15(9):1287-1298. doi: 10.2215/CJN.15241219

51. *Iatropoulos P., Daina E., Curreri M. et al.* Cluster analysis identifies distinct pathogenetic patterns in C3 glomerulopathies/immune complex-mediated membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol.* 2018. 29:283-294. doi: 10.1681/ASN.2017030258

52. *Corvillo F., Okerój M., Nozal P. et al.* Nephritic Factors: An Overview of Classification, Diagnostic Tools and Clinical Associations. *Front Immunol.* 2019. 10:886. doi: 10.3389/fimmu.2019.00886

53. *Donadelli R., Pulieri P., Piras R. et al.* Unraveling the Molecular Mechanisms Underlying Complement Dysregulation by Nephritic Factors in C3G and IC-MPGN. *Front Immunol.* 2018. 9:2329. doi: 10.3389/fimmu.2018.02329

54. *Trouw L.A., Pickering M.C., Blom A.M.* The complement system as a potential therapeutic target in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2017. 13(9):538-547. doi: 10.1038/nrrheum.2017.125

55. *Appel G.B.* C3 Glomerulopathy: A New Disease Comes of Age. *Mayo Clin Proc.* 2018. 93(8):968-969. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.06.014

56. *Smith R.J.H., Appel G.B., Blom A.M. et al.* C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019. 15(3):129-143. doi: 10.1038/s41581-018-0107-2

57. *Wong E.K.S., Marchbank K.J., Lomax-Browne H. et al.* MPGN/DDD/C3 Glomerulopathy Rare Disease Group and National Study of MPGN/DDD/C3 Glomerulopathy Investigators. C3 Glomerulopathy and Related Disorders in Children: Etiology-Phenotype Correlation and Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021. 16(11):1639-1651. doi: 10.2215/CJN.00320121

58. *Caravaca-Fontán F., Trujillo H., Alonso M. et al.* C3G Study Group of the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Validation of a Histologic Scoring Index for C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2021. 77(5):684-695. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.11.011

59. *Lomax-Browne H.J., Medjeral-Thomas N.R., Barbour S.J. et al.* Association of Histologic Parameters with Outcome in C3 Glomerulopathy and Idiopathic Immunoglobulin-Associated Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022. 17(7):994-1007. doi: 10.2215/CJN.16801221

60. *Appel G.B., Cook H.T., Hageman G. et al.* Membranoproliferative glomerulonephritis type II (Dense Deposit Disease): an update. *J Am Soc Nephrol.* 2005. 16(5):1392-403. doi: 10.1681/ASN.2005010078

61. *Spartà G., Gaspert A., Neuhaus T.J. et al.* Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy in children: change in treatment modality? A report of a case series. *Clin*

Kidney J. 2018. 11(4):479-490. doi: 10.1093/ckj/sfy006

62. *Regunathan-Shenk R., Avasare R.S., Abn W. et al.* Kidney Transplantation in C3 Glomerulopathy: A Case Series. *Am J Kidney Dis.* 2019. 73(3):316-323. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.09.002

63. *Rousset-Rouvière C., Cailliez M., Garaix F. et al.* Rituximab fails where eculizumab restores renal function in C3nef-related DDD. *Pediatr Nephrol.* 2014. 29(6):1107-11. doi: 10.1007/s00467-013-2711-5

64. *Daina E., Noris M., Remuzzi G.* Eculizumab in a patient with dense-deposit disease. *N Eng J Med.* 2012. 366(12):1161-1163. doi: 10.1056/NEJMc1112273

65. *Giaime P, Daniel L, Burtey S.* Remission of C3 glomerulopathy with rituximab as only immunosuppressive therapy. *Clin Nephrol.* 2015. 83(1):57-60. doi: 10.5414/CN107945

66. *Licht C., Greenbaum L.A., Muus P. et al.* Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* 2015. 87(5):1061-73. doi: 10.1038/ki.2014.423

67. *Welte T., Arnold F., Westermann L. et al.* Eculizumab as a treatment for C3 glomerulopathy: a single-center retrospective study. *BMC Nephrol.* 2023. 24(1):8. doi: 10.1186/s12882-023-03058-9

68. *Oosterveld M.J.S., Garrelfs M.R., Hoppe B. et al.* Eculizumab in Pediatric Dense Deposit Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015. 10(10):1773-82. doi: 10.2215/CJN.01360215

69. *Le Quintrec M., Lapeyraque A.L., Lionet A. et al.* Patterns of clinical response to eculizumab in patients with C3 glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2018. 72:84-92. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.11.019

70. *Le Quintrec M., Lionet A., Kandel C. et al.* Eculizumab for Treatment of Rapidly Progressive C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2015. 65(3):484-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.09.025

71. *Bomback A., Herlitz L.C., Yue H. et al.* POS-112 Effect of avacopan, a selective C5a receptor inhibitor, on complement 3 glomerulopathy histologic index of disease chronicity. *Kidney Int Reports.* 2022. 7(2):47-S48. doi: 10.1016/j.ekir.2022.01.124

72. Novartis iptacopan meets primary endpoints in Phase II study in rare kidney disease C3 glomerulopathy (C3G): [Электронный ресурс] // URL: <https://www.novartis.com/us-en/news/media-releases/novartis-iptacopan-meets-primary-endpoints-phase-ii-study-rare-kidney-disease-c3-glomerulopathy-c3g> (дата обращения 15.07.2022).

73. *Nester C., Appel G.B., Bomback A.S. et al.* Clinical Outcomes of Patients with C3G or IC-MPGN Treated with the

Factor D Inhibitor Danicopan: Final Results from Two Phase 2 Studies Subject Area: Nephrology. *Am J Nephrol.* 2022. 53(10):687-700. <https://doi.org/10.1159/000527167>

74. US National Library of Medicine «ClinicalTrials.gov» [Электронный ресурс] // <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> (последняя дата обращения к ресурсу: 05.06.2023)

75. *Jokiranta T.S., Solomon A., Pangburn M.K. et al.* Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H. *J Immunol.* 1999. 163:4590-4596.

76. *Chauvet S., Roumenina L.T., Aucouturier P. et al.* Both monoclonal and polyclonal immunoglobulin contingents mediate complement activation in monoclonal gammopathy associated-C3 glomerulopathy. *Front Immunol.* 2018. 9:2260. Published 2018 Oct 2. doi:10.3389/fimmu.2018.02260

77. *Caravaca-Fontán F., Lucientes L., Serra N. et al.* C3 glomerulopathy associated with monoclonal gammopathy: impact of chronic histologic lesions and beneficial effects of clone-targeted therapies. *Nephrol Dial Transplant.* 2022. 37(11):2128-2137. doi: 10.1093/ndt/gfab302

78. *Chauvet S., Frémeaux-Bacchi V., Petitprez F. et al.* Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood.* 2017. 129(11):1437-1447. doi: 10.1182/blood-2016-08-737163

79. *Zand L., Kattab A., Ferrenza F.C. et al.* C3 Glomerulonephritis Associated With Monoclonal Gammopathy: A Case Series. *Am J Kidney Dis.* 2013. 62(3):506-14. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.02.370

80. *Ravindran A., Ferrenza F.C., Smith R.J.H. et al.* C3 glomerulopathy associated with monoclonal Ig is a distinct subtype. *Kidney Int.* 2018. 94:178-186. doi: 10.1016/j.kint.2018.01.037

81. *Lloyd I.E., Gallan A., Huston H.K. et al.* C3 glomerulopathy in adults: a distinct patient subset showing frequent association with monoclonal gammopathy and poor renal outcome. *Clin Kidney J.* 2016. 9(6):794-799. doi: 10.1093/ckj/sfw090

82. *Zakharova E.V., Makarova T.A., Stolyarevich E.S. et al.* Monoclonal gammopathy of renal significance: A novel combination of C3 glomerulopathy and light-chain proximal tubulopathy. *J Onco Nephrology.* 2020. 4(1-2):59-63. doi:10.1177/2399369320916467

83. *McCaughan J.A., O'Rourke D.M., Courtney A.E.* Recurrent Dense Deposit Disease After Renal Transplantation: An Emerging Role for Complementary Therapies. *Am J Transplant.* 2012. 12(4):1046-51. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03923.x.

Дата получения статьи: 18.07.2023

Дата принятия к печати: 21.08.2023

Submitted: 18.07.2023

Accepted: 21.08.2023