

Нефропатии, связанные с патологией системы комплемента

В.В. Длин, М.С. Игнатова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Nephropathies associated with complement system pathology

V.V. Dlin, M.S. Ignatova

Akademician Yu. E. Veltishcev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of Health Russian Federation, Moscow

Обобщен научный материал по нефропатиям, связанным с патологией системы комплемента у детей и взрослых. Представлены клинические, иммунологические и морфологические отличия нефропатий, обусловленных патологией системы комплемента, от других заболеваний почек, прежде всего от гломерулонефрита (в том числе мембранопролиферативного варианта) и нефротического синдрома другой природы. Представлен патогенез развития указанных нефропатий, где выделены формы, связанные с генетическими мутациями, и варианты, обусловленные образованием аутоантител к компонентам комплемента. Показаны варианты и эффективность лечения иммуносупрессивными препаратами и экулизумабом в зависимости от патогенетических и клинических особенностей нефропатий, связанных с патологией системы комплемента.

Ключевые слова: дети, система комплемента, нефропатии, иммуносупрессивное лечение, экулизумаб

Для цитирования: Длин В.В., Игнатова М.С. Нефропатии, связанные с патологией системы комплемента. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 21–31. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-21-31

Summarized research material for nephropathy associated with the pathology of the complement system in children and adults. Presents clinical, immunological and morphological differences of the nephropathy associated with the pathology of the complement system with other renal diseases, especially glomerulonephritis, including membranoproliferative variants and nephrotic syndrome associated with disorders of complement. The pathogenesis of the development of nephropathy associated with the pathology of the complement system, where highlighted as forms, associated with genetic mutations or variants, due to the formation of autoantibodies to components of the complement. Shown the options and effectiveness of treatment immunosuppressive drugs and by eculizumab depending on pathogenetic and clinical features of nephropathy associated with the pathology of the complement system.

Key words: children, complement system, kidney disease, immunosuppressive treatment, eculizumab

For citation: Dlin V.V., Ignatova M.S. . Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2016; 61: 6: 21–31 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-21-31

Ассоциация между гломерулонефритом и низким сывороточным уровнем белков комплемента впервые была отмечена более 100 лет назад [1]. В 1960-х гг. расширение гистологических технологий и изучение биологии комплемента сделали революцию в диагностике гломерулонефрита.

Применение методик выявления комплемента С3 в сыворотке крови [2] и первые сообщения о низком его сывороточном уровне у больных с волчаночным нефритом [3] и мембранопролиферативным гломерулонефритом [4, 5] совпали с развитием иммунофлюоресцентных технологий для идентификации С3 депозитов в почечной ткани [6]. С3-нефритический фактор (С3NeF) был получен за счет быстрого распада С3 in vitro после добавления сыворотки, полученной от больного с «постоянным» гипокомпле-

ментемическим гломерулонефритом, к нормальной человеческой сыворотке [7].

Редко гломерулярные поражения характеризовались плотными интрамембранозными депозитами, которые диагностируются электронно-микроскопически. В 1970-е гг. в англоязычной медицинской литературе была описана болезнь плотных депозитов [8] с преобладанием С3 депозитов в клубочках и низким сывороточным уровнем, что объяснялось активацией альтернативного пути комплемента [9]. В 1980-е гг. появился ряд сообщений о семьях с данной патологией [10–13], что указывало на генетическую основу для некоторых случаев болезни плотных депозитов.

В последнее десятилетие выявлены генетические дефекты в факторе Н комплемента (CFH) и С3, что приводит к дисрегуляции альтернативного пути комплемента при болезни плотных депозитов и некоторых формах гломерулонефрита. Описано новое заболевание – CFHR5 нефропатия. Для С3-гломерулопатии типично наличие плотных депозитов с гистологически С3 депозитами в клубочках без иммуноглобулинов или с их небольшим количеством [14].

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Длин Владимир Викторович – д.м.н., профессор, руководитель отдела наследственных и приобретенных болезней почек. НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
Игнатова Майя Сергеевна – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, научный консультант. НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Система комплемента включает более 30 белков, циркулирующих в плазме крови и других жидкостях организма или локализованных на клеточных мембранах. Она играет физиологическую роль в функционировании врожденного иммунитета и воспаления, что ведет к элиминации микробных патогенов, а также апоптозных клеток хозяина и продуктов клеточного распада [15]. Активация комплемента происходит путем протеолитического расщепления в трех направлениях: классический, лектиновый и альтернативный пути [16, 17]. В то время как активация классического пути обычно требует участия иммуноглобулинов, активация альтернативного пути происходит спонтанно в циркуляции вследствие гидролиза внутренней тиоэфирной связи в молекуле C3 (рис. 1).

Активация C3-компонента комплемента генерирует фрагменты C3a и C3b; последний, связываясь с фактором В комплемента (CFB), образует C3-конвертазу (C3bBb) альтернативного пути, которая усиливает активацию C3, образуя механизм положительной обратной связи. C3b усиливает петлю [19], являясь мощным средством, с помощью которого миллионы молекул C3b генерируются после первоначальной активации C3. Связывание дополнительных молекул C3b фрагмента C3 конвертазой альтернативного пути генерирует C5-конвертазу, которая активирует C5, неустойчивые фрагменты C5a и C5b. Последний инициирует терминальные пути активации, приводя к образованию мембраноатакующего комплекса (МАК, C5b-9). Фрагменты C3a и C5a, образующиеся за счет протеолиза C3 и C5 соответственно, являются анафилотоксинами (рис. 2).

Альтернативный путь активации комплемента тормотится несколькими регуляторными белками, присутствующими в циркуляции и на поверхности клеток.

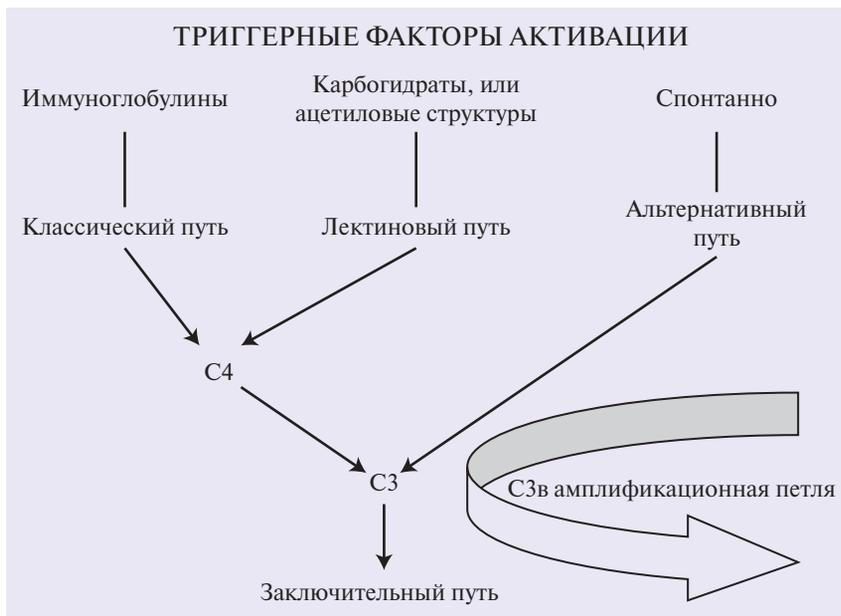


Рис 1. Пути активации комплемента и C3-амплификации [18].

CFH кодирует регуляторы активации комплемента (RCA) локализованные на хромосоме 1q32. Фактор комплемента CFH конкурирует с CFB за связи с C3b и тем самым препятствует образованию C3-конвертазы альтернативного пути. CFH также ускоряет распад C3-конвертазы и является кофактором для фактора I комплемента (CFI), опосредуя протеолиз C3b.

Мембранный кофактор протеина (MCP/CD46), закодированный в RCA-кластере и экспрессирующийся исключительно на клеточной поверхности, является еще одним регуляторным белком системы комплемента с CFI-кофакторной активностью. CFI – сериновая протеаза, кодируемая CFI-геном, расположенным на хромосоме 4q25. Протеаза расщепляет C3b в присутствии кофакторов, генерирующих iC3b и впоследствии C3dg. В отличие от C3b фрагмента, iC3b не могут участвовать в C3b-усилении петли.

C3-гломерулопатия как отдельная морфологическая форма была представлена относительно недавно и характеризуется, прежде всего, отложением C3 компонента комплемента в отсутствие депозитов иммуноглобулинов [14, 20]. Это отличает C3-гломерулопатии от других, иммунокомплексных форм гломерулонефрита, таких как постинфекционный гломерулонефрит ГН и мембранопрлиферативный

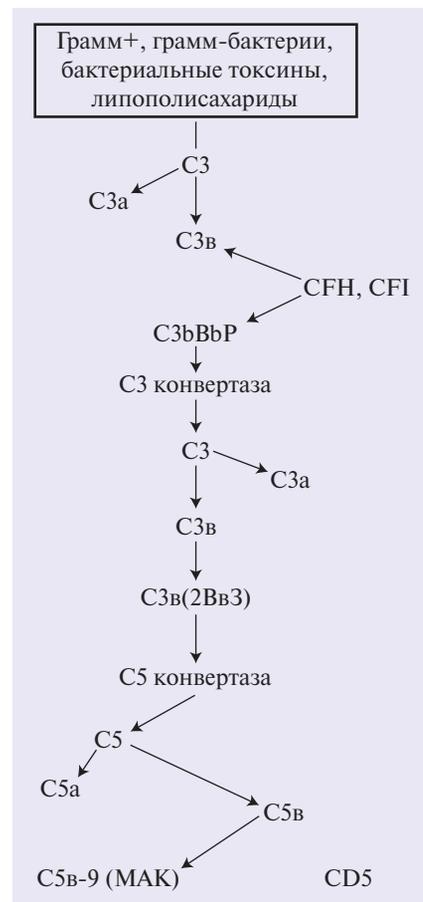


Рис 2. Альтернативный путь комплемента [18].

гломерулонефрит I типа, для которых типично одновременное выявление C3 вместе с иммуноглобулином(ами) в клубочках.

Выделяют следующие формы C3-гломерулопатии [14]:

- болезнь плотных депозитов;
- идиопатический C3-гломерулонефрит;
- мембранопролиферативный гломерулонефрит I-го типа с изолированными субэндотелиальными депозитами C3;
- семейный мембранопролиферативный гломерулонефрит III типа;
- **CFHR5-нефропатия** (семейный C3-гломерулонефрит и/или гетерозиготная мутация в гене *CFHR5*).

C. Deltas и соавт. (2013) [21] на Кипре наблюдали 21 семью с C3-гломерулонефритом и представили его как эндемичную патологию. Однако подобное заболевание было описано и в других странах, о чем C. Deltas и соавт. [22] писали еще в 2012 г. Также и другие исследователи [23] сообщили о подобном заболевании у детей Индии. К этой патологии начали относиться как к наследственному заболеванию, связанному с мутацией генов *CFHR* (*CFHR5*). Более того, в 2015 г. Y. Okuda и соавт. [24] представили данные о частоте этой патологии в популяции и описали клинические проявления.

Комплемент является важным аспектом защиты от инфекции, и регуляция активации системы комплемента тонко сбалансирована. Аномалия альтернативного пути комплемента может привести к C3-гломерулонефриту (C3GN), который характеризуется отложением C3 (но не иммуноглобулина) в клубочках почек [25, 26].

К одному из недавних генетических открытий у пациентов с семейной гематурией относится описание наследственного C3-гломерулонефрита как результата мутации гена *CFHR5* (*CFHR5-нефропатия*). Заболевание связано с мутацией гена *CFHR5*, который принадлежит к семейству пяти генов (*CFHR5 1–5*), расположенных на хромосоме 1q32 и кодирующих белки, которые принимают участие в регуляции альтернативного пути активации комплемента. Фактор комплемента CFHR5 связывает C3b и локализуется в гломерулярных отложениях у больных с гломерулонефритом. Об этой новой форме гломерулонефрита было сообщено ранее, но ее наследственная природа и патофизиологическая связь с системой альтернативного пути активации комплемента были не установлены. Аналогично мезангиальная C3-гломерулопатия была известна с 80-х гг. прошлого столетия, в то время как совсем недавно были выявлены мутации с потерей функции в важных регуляторных белках, таких как CFH (фактор H комплемента), фактор I комплемента и мембранный кофактор у пациентов с наследственными нефропатиями, характеризующимися изолированными C3 мезангиальными депозитами.

Для болезни плотных депозитов и гломерулонефрита с изолированными C3 депозитами характерны отложения C3 в (или вдоль) гломерулярной базальной мембраны. Предыдущие исследования обнаружили связь между нарушением регуляции альтернативного пути комплемента и патогенезом этих заболеваний.

A. Servais и соавт. (2012) [27] проанализировали роль приобретенной и генетической аномалии комплемента в когорте из 134 взрослых пациентов и детей, из которых 29 имели болезнь плотных депозитов, 56 – гломерулонефрит с изолированными C3-депозитами и 49 – первичный мембранопролиферативный гломерулонефрит I-го типа. В общей сложности у 53 пациентов был низкий уровень C3 и у 65 был положительным нефритический фактор, что достоверно чаще выявлялось у больных с болезнью плотных депозитов, чем при других гистологических типах.

Мутации в генах *CFH* и *CFI* были выявлены у 24 пациентов, в половине случаев они были связаны с C3 нефритическим фактором. Авторы нашли доказательства нарушения альтернативного пути активации комплемента у 26 больных с мембранопролиферативным гломерулонефритом I-го типа. Фактор комплемента H Y402H вариант был значительно выше при болезни плотных депозитов.

Таким образом, представленные результаты указывают на важную роль нарушения альтернативного пути регуляции комплемента как в патогенезе C3-гломерулопатии, так и при иммунокомплексных гломерулярных болезнях.

C3NeF является аутоантителом, которое может связываться с неоэпитопами C3 конвертазы (но не ее отдельными составляющими). C3NeF стабилизирует конвертазы против CFH-опосредованного распада и потенцирует расщепление C3, в результате приводя к неконтролируемой активации C3 и его низкому сывороточному уровню [28]. C3NeF часто обнаруживается при болезни плотных депозитов [29, 30], реже – при C3GN и отсутствует при CFHR5 нефропатии. Его роль в патогенезе болезни плотных депозитов остается спорной, учитывая, что колебания C3NeF не коррелируют с клиническим течением заболевания. Кроме того, C3NeF не является специфичным только для болезни плотных депозитов, так как часто выявляется при мембранопролиферативном гломерулонефрите I-го типа [30] и реже при волчаночном нефрите [31] или даже у лиц без почечной патологии [32].

У пациентов с болезнью плотных депозитов недавно были обнаружены аутоантитела, которые связываются с нативным CFB и стабилизируют C3-конвертазу [33]. Описаны два случая болезни плотных депозитов с аутоантителами к Cfb и C3b [34]. Ингибирование CFH анти-CFH моноклональными легкими цепями [35, 36] или (возможно моноклональным) иммуноглобулином [37] было выявлено у двух пациентов с болезнью плотных депозитов вместе со случаем C3GN с участием CFH-аутоантител [38].

Генетическая основа небольшого числа случаев С3-гломерулопатий была продемонстрирована на основании семейных исследований, показывающих сегрегацию комплементсвязанных дефектных генов с фенотипом болезни. Два младенца (брата из Алжира) с болезнью плотных депозитов и серонегативные по С3NeF имели низкий сывороточный уровень CFH, как следствие — чрезмерную активацию альтернативного пути и низкий уровень С3 в сыворотке крови. Впоследствии была идентифицирована гомозиготная миссенс-мутация в гене *CFH* [39].

Описаны семейные случаи С3-гломерулопатии (морфологически классифицированные как мембранопротеративный гломерулонефрит, 3-й тип) с ингибцией С3 конвертазы и активацией CFH [10, 12]. Позже была выявлена гетерозиготная делеция двух кодонов С3 гена на хромосоме 19p13, что привело к гиперфункции молекулы С3 [40]. Сообщено, что у двух новорожденных сестер из турецкой семьи с С3GN была обнаружена гомозиготная делеция в кодонах *CFH*, в результате чего в циркуляции выявлялся мутантный *CFH* [41, 42], что было предиктором нарушенного связывания с С3b [43].

В недавнем сообщении у пациента с пролиферативным эндокапиллярным С3GN была выявлена отцовская изодисома, приведшая к гомозиготной мутации гена *CFH* [44].

Генетические ассоциации, основанные на исследованиях, проведенных у больных и их родственников, недостаточны — не хватает семейных данных. В ряде сообщений были представлены 6 наблюдений пациентов с С3GN и с гетерозиготной мутацией в генах *CFH*, *CFI* и *MCP* [45]. Среди них присутствовали два пациента — один с С3GN и еще один — с мембранопротеративным гломерулонефритом 1-го типа, у которых была гомозиготная мутация гена *CFH* [46], и в дальнейшем были описаны случаи С3GN, мембранопротеративного гломерулонефрита 1-го типа и болезни плотных депозитов, связанные с гетерозиготными мутациями *CFH* и *CFI* [27].

Показано, что некоторые из вышеописанных гетерозиготных мутаций приводят к нарушению регуляции комплемента у больных с атипичным гемолитико-уремическим синдромом [47] и, таким образом, кажется логичным объяснить ими формирование С3-гломерулопатии. Тем не менее, механистическое объяснение развития С3-гломерулопатии вследствие гетерозиготных мутаций в настоящее время отсутствует.

На настоящий момент представлены генетические данные и клинические особенности аутосомно-рецессивного С3-дефицита. Причиной первичного С3 дефицита является гомозиготная или компаунд гетерозиготная мутация в гене С3 на хромосоме 19p13.3 (номер OMIM — 120700). Ниже будут представлены особенности клинического течения этой патологии.

Морфологически С3-гломерулопатия характеризуется широким спектром изменений, наблюдаемых

при световой микроскопии: от эндокапиллярной и мезангиальной пролиферации до развития мембранопротеративного гломерулонефрита и болезни плотных депозитов. При каждом морфологическом варианте гломерулонефрита так-же могут наблюдаться полулунные [25, 48, 49]. В редких случаях при световой микроскопии клубочки могут выглядеть нормальными.

Имунофлюоресцентная микроскопия дает возможность определить патогенетические механизмы развития мембранопротеративного гломерулонефрита, отличить иммунокомплексный мембранопротеративный гломерулонефрит от комплементопосредованного, тем самым определяя специфическую причину развития заболевания [49]. Например, при мембранопротеративном гломерулонефрите, обусловленном моноклональной гаммапатией, при иммунофлюоресцентной микроскопии наблюдается свечение однотипных иммуноглобулинов и каппа и лямбда легких цепей. Мембранопротеративный гломерулонефрит на фоне гепатита С иммуногистохимически характеризуется отложением IgM, IgG, С3, каппа и лямбда легких цепей. Мембранопротеративный гломерулонефрит при аутоиммунных заболеваниях характеризуется отложением нескольких иммуноглобулинов и белков системы комплемента — IgG, IgM, IgA, C1q, С3, каппа и лямбда легких цепей. В случае развития мембранопротеративного гломерулонефрита при дисфункции альтернативного пути системы комплемента отмечается яркое иммуноокрашивание С3-компонента комплемента в мезангиуме и вдоль стенок капилляров при отсутствии отложения иммуноглобулинов, но возможны субэндотелиальные депозиты IgG.

Электронная микроскопия позволяет дифференцировать болезнь плотных депозитов от других подтипов С3-гломерулопатии. Для болезни плотных депозитов характерно гломерулярное окрашивание С3 с небольшим или полным отсутствием иммуноглобулинов. При мембранопротеративном гломерулонефрите 3-го типа на электронной микроскопии отмечается отложение иммуноплотных субэндотелиальных, или интрамембранозных, и/или субэпителиальных депозитов.

Однако на основании современных данных диагностический поиск причин развития заболевания и терапевтическая тактика определяются непосредственно результатами иммуногистохимического исследования при мембранопротеративном гломерулонефрите. Более того, интрамембранозное отложение С3 компонента комплемента в настоящее время называется «болезнь плотных депозитов» [50]. В случае субэндотелиального и субэпителиального отложения С3 мембранопротеративный гломерулонефрит рассматривается в рамках С3-гломерулопатии, генез которой не всегда обусловлен генетически опосредованной дисфункцией системы комплемента [51, 52]. Так, при затяжной форме острого постинфек-

ционного гломерулонефрита может формироваться мембранопротеративный гломерулонефрит в рамках С3-гломерулопатии, в сочетании с низким уровнем сывороточного С3-компонента комплемента [49].

Основой диагностики С3-гломерулопатии является морфологическое исследование с иммунофлюоресценцией и электронной микроскопией. Однако для понимания причин развития этой патологии необходим большой комплекс обследования, включающий как исследование каскада комплемента, определение аутоантител к отдельным белкам системы комплемента, так и молекулярно-генетический анализ [14].

Исследование каскада системы комплемента

Измерение сывороточного уровня белков системы комплемента:

- комплемент С3;
- комплементарный фактор Н (CFH);
- комплементарный фактор I (CFI);
- комплементарный фактор В (CFB).

Определение С3NeF.

Определение аутоантител:

- CFH аутоантитела;
- CFB аутоантитела.

Количественная оценка MCP MCP/CD46 экспрессия на мононуклеарах периферической крови.

Скринирование мутаций

Прямое секвенирование экзона генов, кодирующих регуляторные белки комплемента и С3 конвертазы:

- CFH;
- CFI;
- MCP/CD46;
- CFHR1-5;
- CFB;
- С3.

Оценка количества копий вариаций (CNV) через CFH-CFHR-локус.

Достигнут консенсус в обследовании пациентов с С3-гломерулопатией (табл. 1). Серологические исследования у всех больных должны включать определение сывороточного уровня С3, С4 и фактора Н; скрининг парапротеина и С3NeF, потому что они имеют диагностическое значение. В настоящее время рекомендуется скрининг на CFHR5 нефропатию для выявления ассоциированной с этой патологией мутации. Наличие или отсутствие данной мутации клинически информативно. Другие исследования могут быть рассмотрены на индивидуальной основе, поскольку они требуют экспертной интерпретации и/или дальнейшей клинической проверки. Вышеуказанные исследования должны быть выполнены независимо от того, выявлена ли С3-гломерулопатия в нативной почке или в пересаженной.

Болезнь плотных депозитов, как правило, диагностируется у детей, хотя выявляется и у взрослых. Так, в одном из исследований более 1/5 части пациентов с этой патологией были в возрасте старше 60 лет [54].

Для болезни плотных депозитов характерна протеинурия, иногда с нефротическим синдромом, гематурия, гипертензия и почечная недостаточность. Хотя низкий сывороточный уровень С3 (но не С4) обнаруживается часто и отражает неконтролируемую активацию С3 в кровообращении, но он не специфичен для болезни плотных депозитов и не коррелирует с активностью заболевания [55].

У пациентов с болезнью плотных депозитов могут быть внепочечные проявления, такие как частичная липодистрофия. При частичной липодистрофии подкожный жир теряется с лица и верхней части тела и часто предшествует появлению клинических признаков нефропатии. В патогенезе данной патологии также играет роль активация альтернативного пути комплемента [52]. Другим внепочечным проявлением является образование в глазах друз [56], что обусловлено отложением липопротеинов, содержащих продукты распада комплемента, которые локализируются между ретинальным пигментным эндотелием и мембраной Бруха. Эта патология сходна с возрастной макулярной дегенерацией [57]. В семьях с болезнью плотных депозитов повышен риск сахарного диабета 1-го типа [58].

Суммируя данные, можно сказать, что для **болезни плотных депозитов** характерно:

- гломерулярные депозиты С3 без или с незначительным содержанием иммуноглобулинов;
- плотные осмиофильные депозиты в мезангиуме, гломерулярной базальной мембране и тубулярной базальной мембране;
- наличие аутоантител к CFH, С3NeF и дефицит фактора Н комплемента;
- высокая частота рецидивов болезни плотных депозитов в почечном трансплантате, что предполагает системную этиологию болезни;
- iC3b играет ключевую роль в патогенезе болезни плотных депозитов; нет данных о дефиците у человека С3 или фактора I комплемента.

В табл. 2 представлены клинико-лабораторные отличия болезни плотных депозитов от мембранопротеративного гломерулонефрита I-го типа, показывающие принципиальное различие этих двух заболеваний, что обусловлено разной этиологией и патогенезом их развития.

С3-гломерулонефрит (С3GN) является подтипом С3-гломерулопатии, в котором С3 депозиты локализируются в мезангии и капиллярной стенке как субэндотелиально, так и субэпителиально. На электронной микроскопии иногда могут быть выявлены прерывистые интрамембранозные депозиты, но без осмиофильных лентовидных включений, характерных для болезни плотных депозитов. Как и при болезни плотных депозитов, могут выявляться субэпителиальные «горбоподобные» депозиты, которые классически связывают с постинфекционным гломерулонефритом. Масс-спектрометрия выявляет в клубочках С3

и компоненты мембраноатакующего комплекса, как и при болезни плотных депозитов [14].

Первичный С3-дефицит клинически манифестирует у детей с рецидивирующей бактериальной инфекцией прежде всего обусловленной грамотрицательными (*Neisseria meningitidis*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae* и *Escherichia coli*) и не часто грамположительными бактериями. Развивается инфекция верхних и нижних отделов респираторного тракта, включая пневмонию, рецидивирующий синусит, тонзиллит и отит. Приблизительно у 1/4 пациентов с С3 дефицитом развивается системная красная волчанка и у 1/4 – мембранопролиферативный гломерулонефрит, ведущий к хронической почечной недостаточности [60].

Клинически С3GN может протекать в виде как нефротического синдрома, так и смешанной формы гломерулонефрита с гематурией различной степени выраженности.

Таким образом, С3GN – результат нарушения альтернативного пути комплемента, что приводит к последующему гломерулярному повреждению. Суммируя данные литературы, можно заключить, что для **идиопатического С3-гломерулонефрита** характерно:

- изолированные С3 депозиты в нефробиоптате;
- типичны субэндотелиальные и мезангиальные электронно-плотные депозиты;
- в 75% С3GN диагностируется мембранопролиферативный гломерулонефрит;
- при С3GN одновременно может выявляться С3NeF и мутация регуляторных белков альтернативного пути активации комплемента.

Для семейных форм мембранопролиферативного гломерулонефрита 3-го типа характерно:

- связь с мутацией на хромосоме 1, включающей гены, кодирующие регулятор CFH альтернативного пути активации комплемента;

Таблица 1. Исследование системы комплемента при С3-гломерулопатии [53]

Тесты	Комментарии
Тесты, рекомендуемые всем пациентам	
Измерение сывороточного уровня С3 и С4	Низкий уровень С3 и нормальный уровень С4 указывают на активацию альтернативного пути комплемента
Измерение С3 нефритического фактора	С3 нефритический фактор ассоциируется с С3-гломерулопатией; их взаимосвязь с течением болезни неизвестна
Измерение сывороточного уровня фактора Н	Дефицит фактора Н ассоциируется с С3-гломерулопатией и сопровождается сниженным сывороточным уровнем С3
Определение в сыворотке парапротеинов	Парапротеинемия ассоциируется с С3-гломерулопатией, специальные тесты показывают, что парапротеинемия приводит к неконтролируемой активации С3
Скрининг <i>CFHR5</i> -мутации	<i>CFHR5</i> -нефропатия является одной из форм С3-гломерулопатии и скрининг этой мутации клинически информативен
Тесты, которые должны использоваться индивидуально, требующие экспертной интерпретации и/или клинической валидации	
Измерение сывороточного уровня фактора В	Неконтролируемая активация альтернативного пути может быть связана со сниженным уровнем фактора В
Измерение в сыворотке уровня С5	Может указывать на группы пациентов, которые с наибольшей вероятностью получают пользу от терапии ингибиторами С5
Измерение маркеров активации С3: С3d, С3с, С3adesArg	Активация С3-компонента: более чувствительный маркер С3-активации, чем уровень интактного С3
Измерение маркеров С5 активации, таких как С5 adesArg, растворимый С5b-9	Активация С5 компонента: более чувствительный маркер С5-активации, чем уровень интактного С5
Определение антител к фактору Н	Антитела к фактору Н ассоциируются с С3-гломерулопатией. Корреляция с течением болезни не известна. Особенно важно определение у больных с низким уровнем С3 и отрицательным С3NeF
Определение антител к фактору В	Антитела к фактору В ассоциируются с С3-гломерулопатией. Корреляция с течением болезни неизвестна.
Скрининг мутаций в регуляторных генах комплемента, таких как <i>CFH</i> , <i>CFI</i> , <i>CD46</i> , генов активных белков (С3, <i>CFB</i>) и оценка количества вариаций копий <i>CFH</i> – <i>CFHR</i> локусов	Мутации в этих генах ассоциируются с С3-гломерулопатией, особенно важно скринировать <i>CFH</i> мутацию у пациентов с низким уровнем С3 и негативным С3NeF

- в почечных биоптатах выявляются гломерулярные депозиты С3 при отсутствии иммуноглобулинов;
- данные нефробиопсии и молекулярно-генетические результаты предполагают у этих пациентов дисрегуляцию системы комплемента.

CFHR5 нефропатия — форма С3GN, которая была описана с аутосомно-доминантным типом наследования у кипрских семей [61]. На световой микроскопии выявляются мезангиопролиферативные или мембрано-пролиферативные изменения. Иммунофлюоресценция и электронная микроскопия, как правило, позволяют найти субэндотелиальные и мезангиальные отложения, редко — субэпителиальные депозиты С3 при отсутствии иммуноглобулинов в гломерулярной базальной мембране. При этой патологии обнаружены мутации фактора Н комплемента, связанного с протеином 5, кодируемым геном CFHR5.

Клинически для данного варианта нефропатии характерна микроскопическая гематурия и эпизоды синфарингеальной макроскопической гематурии, схожие с IgA-нефропатией (возникают почти у половины больных) [62]. Уровень С3 в сыворотке крови почти всегда нормальный; предполагается, что чрезмерная С3 активация происходит не в циркуляции (как при болезни плотных депозитов), а в клубочках [63].

Прогрессирование до терминальной хронической почечной недостаточности наблюдается в зрелом возрасте и встречается в основном у мужчин (по причинам, которые остаются неизвестными). Имеются сообщения об успешной трансплантации почки десяти пациентам с нефропатией CFHR5 [62], одно наблюдение показало рецидив заболевания после неродственной трансплантации [64].

Основным методом лечения С3-гломерулопатии является контроль артериального давления и антипро-

теинурическая терапия, включающая в первую очередь использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Результаты использования стероидов и иммуносупрессантов, назначение которых является обоснованным, учитывая гистологические признаки воспаления почечной ткани, противоречивы [48]. Кроме того, повышенный риск инфицирования, связанный с применением этой группы препаратов, ограничивает их использование у пациентов с сопутствующей патологией врожденного иммунитета, к которым относится и дисрегуляция системы комплемента, а рецидивирующая инфекция может усугубить течение нефрита.

Нет контролируемых исследований в поддержку использования иммуносупрессантов при терапии больных с С3-гломерулопатией. Микофенолата мофетил или ритуксимаб не изменяют почечную выживаемость [27]. Стероидная терапия не была эффективной при болезни плотных депозитов [48] и мембрано-пролиферативном гломерулонефрите [65]. Поэтому последние клинические рекомендации KDIGO [66] предлагают у взрослых и детей с идиопатическим мембрано-пролиферативным гломерулонефритом, проявляющимся нефритическим синдромом и прогрессирующим снижением функции почек, применять рег ос циклофосфамид или микофенолата мофетил в низких дозах (ежедневно или альтернирующим курсом), глюкокортикостероиды с длительностью терапии до 6 мес. Эти рекомендации основаны на очень слабой доказательной базе. Так, пятилетний курс глюкокортикостероидов не вызвал развитие ремиссии у пациента с болезнью плотных депозитов [67]. Не проводилось контролируемых исследований по применению микофенолата мофетил или ритуксимаба для снижения уровня С3Nef. В литературе имеются лишь отдельные сообщения как об эффек-

Таблица 2. Клинико-лабораторные отличия болезни плотных депозитов от мембрано-пролиферативного гломерулонефрита (МПГН) I-го типа [59]

Показатель	МПГН I-го типа	Болезнь плотных депозитов
Возраст начала	Идиопатический МПГН — дети; вторичный МПГН — взрослые	Дети и подростки
Клинические проявления	Нефротический синдром	Острый нефритический синдром
Возврат в трансплантате, %	20–30	85–90
Системная манифестация	Связана с основным заболеванием	Редко
Пути комплемента	Компоненты классического пути периодически низкие	Компоненты альтернативного пути постоянно низкие
С3Nef, %	15–20	80–90
Этиология	Опосредовано иммунными комплексами	Фактор Н дефицит
Ассоциация	Гепатит С, В и другие инфекции, криоглобулинемия, лимфома, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, α_1 -антитрипсина дефицит, серповидно-клеточная анемия, радиационная нефропатия, нефропатия в трансплантате, моноклональная гаммапатия и др.	Частичная липодистрофия, друзья

тивности, так и о неэффективности данной терапии при повышенном уровне C3Nef.

Самые последние сообщения показывают, что эффективность иммуносупрессивной терапии при C3-гломерулопатии крайне низка. J. McCaughan и соавт. (2012) [68] представили данные об отсутствии эффекта при терапии глюкокортикоидами, микофенолата мофетилом и ритуксимабом. Аналогичные результаты представили A. Vomback и соавт. (2012) [25], которые не выявили эффективность преднизона и микофенолата мофетила.

Нет убедительных данных, подтверждающих эффективность использования плазматерапии при C3-гломерулонефрите. Как и в случае с иммуносупрессивным лечением, эффективность плазматерапии при болезни плотных депозитов наблюдалась в отдельных случаях. У сестер с семейным C3GN, связанным с циркулирующим мутантным фактором комплемента CFH, длительные переливания плазмы оказались эффективными [41]. Имеются сообщения о восстановлении острого повреждения почек у пациентов с болезнью плотных депозитов при использовании плазмафереза [69, 70]. Напротив, J. McCaughan и соавт. (2012) [68] сообщили о неэффективности плазмафереза при болезни плотных депозитов, несмотря на документально доказанное удаление из плазмы C3Nef. В связи с ограниченной эффективностью и отсутствием безусловных преимуществ, вполне вероятно, плазматерапия по-прежнему будет использоваться в конкретных случаях при C3-гломерулопатии.

Терапевтическое ингибирование комплемента C3 или C5 обещает быть эффективным в зависимости от того, какая из этих молекул после активации является основной причиной повреждения почек.

Экулизумаб является моноклональным антителом, которое предотвращает C5 активацию и предназначено для использования у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией и атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Предполагается возможность назначения экулизумаба при рецидивах болезни плотных депозитов с быстро прогрессирующим гломерулонефритом, при которых гломерулярные отложения содержат C5 [71]. Сообщается о нескольких случаях успешного лечения экулизумабом при болезни плотных депозитов [72], в том числе у одной больной после рецидива в трансплантате, ассоциированного с прогрессирующей почечной недостаточностью [68].

M. Vivarelli и соавт. (2012) [72] представили наблюдение пациентки 17 лет, страдающей болезнью плотных депозитов в течение 7 лет. У больной была нормальная функция почек, нормальное артериальное давление, и не были выявлены генные мутации системы комплемента. Почечная биопсия показала, что 40% клубочков склерозированы. При очередном обострении в виде нефротического синдрома

была начата терапия экулизумабом и наблюдалось значительное улучшение, а именно снижение степени протеинурии. Терапия экулизумабом была прекращена через 18 мес, и у больной вновь развился рецидив нефротического синдрома, что заставило возобновить лечение препаратом. Контрольная нефробиопсия показала снижение, по данным иммунофлюоресценции, концентрации C3 и C5b-9, уменьшение выраженности мезангиальной пролиферации и толщины гломерулярной базальной мембраны.

E. Daina и соавт. (2012) [67] представили сообщение о 22-летнем пациенте с болезнью плотных депозитов с гормонорезистентным нефротическим синдромом. У пациента были выявлены CFH-аллели [73], но не были обнаружены мутации генов системы комплемента, отмечался низкий уровень C3, положительные C3Nef, повышенный уровень C5b-9 (sC5b-9) и нормальная функция почек. Лечение ритуксимабом привело к снижению уровня C3Nef, но клинического ответа не было получено и после 5 мес терапии начал повышаться сывороточный уровень креатинина. Был назначен экулизумаб на 48 нед. В течение терапии нормализовался уровень сывороточного альбумина и снизился показатель креатинина.

J. McCaughan и соавт. (2012) [68] сообщили об эффективном применении экулизумаба у 29-летней пациентки с болезнью плотных депозитов при рецидиве заболевания (протеинурия до 6 г/л) через 4 нед после почечной трансплантации, несмотря на проводимую терапию преднизолоном, микофенолата мофетилом и такролимусом. Больная имела низкий сывороточный уровень C3, положительные C3Nef и не было выявлено мутации генов системы комплемента. Несмотря на терапию ритуксимабом, плазмаферезом и нормализацию уровня C3Nef, заболевание продолжало прогрессировать и через 13 нед после пересадки почки начато лечение экулизумабом. На фоне терапии сывороточный уровень креатинина снизился с 4,93 до 1,9 мг/дл.

A. Vomback и соавт. (2012) [74] сообщили об эффективности использования экулизумаба в течение 1 года у 3 пациентов с болезнью плотных депозитов (один с почечной трансплантацией) и 3 больных с C3GN (два с почечной трансплантацией). У всех пациентов была протеинурия более 1 г/сут и/или острое повреждение почек. Генетический анализ и исследование системы комплемента выявили мутацию в CFH и CD46 у 1 пациента и повышенный уровень C3Nef у 3 больных. После 12 мес терапии в двух случаях значительно снизился уровень сывороточного креатинина (у пациента с болезнью плотных депозитов и у больного с C3 гломерулонефритом), у 1 пациента с болезнью плотных депозитов было достигнуто выраженное снижение протеинурии, а у больного с C3 гломерулонефритом получены стабильные лабораторные показатели и гистопатологическое улучшение. У всех пациентов

на терапии экулизумабом повышенные показатели уровня sC5b-9 нормализовались. Авторы пришли к выводу, что ответ на терапию экулизумабом достигается не во всех случаях и что повышенный уровень sC5b-9 может быть потенциальным маркером эффективности терапии.

Имеются сведения о неэффективности использования экулизумаба у пациентов с С3-гломерулопатией [67]. Это свидетельствует о том, что предупреждение С5 активации может быть не всегда действенным. Следует отметить, что в мышинной модели С3-гломерулопатии предупреждение С5 активации приводило только к уменьшению активности болезни. Исследователи заключили, что лечение экулизумабом необходимо сочетать с дополнительной антикомplementной терапией, воздействующей на уровне С3-конвертазы, а не С5 [74].

Введение CFH (если он станет доступен) может быть эффективным при редких CFH-дефицитных состояниях. Однако не доказано влияние генетических факторов при CFH-резистентной С3 конвертазе [40].

Спонтанная клиническая ремиссия при болезни плотных депозитов наблюдалась исключительно редко [75], тогда как прогрессирование до терминальной хронической почечной недостаточности, несмотря на активное лечение, отмечалось у 40–50% пациентов с давностью заболевания 10 лет и более [27, 45].

Риск рецидива С3-гломерулопатии в трансплантате недостаточно изучен в связи с малочисленностью групп. Среди 18 пациентов с болезнью плотных депозитов у 11 (61%) отмечались рецидивы в трансплантате. По сравнению с мембранопротрофиеративным гломерулонефритом 1-го или 3-го типа при болезни плотных депозитов вероятность рецидива в трансплантате была выше. Из 10 пациентов

с С3-гломерулонефритом рецидивы отмечались у 6 (60%), что сопоставимо с полученными результатами при болезни плотных депозитов: у 6 из 11 (54,5%) больных отмечались рецидивы [27].

Результаты трансплантации почки в целом являются благоприятными, несмотря на рецидивы в трансплантате и развитие терминальной хронической почечной недостаточности в части случаев [76].

Заключение

Проведенные в последние годы исследования позволяют принципиально отличать уже известные заболевания, связанные с дисрегуляцией системы комплемента, по этиологии и патогенезу (рис 3).

Выявление в нефробиоптате гломерулярных депозитов С3 при практическом отсутствии иммуноглобулинов позволяет заподозрить С3-гломерулопатию и начать обследование по выявлению дисрегуляции системы комплемента. Понимание этиологии и патогенеза этого заболевания, правильная диагностика позволят обосновать терапию. В то время как не доказана эффективность иммуносупрессивной терапии при С3-гломерулопатии, агенты, ориентированные на конкретные компоненты системы комплемента, в настоящее время проходят клиническую оценку. Определяющий вклад в патогенез С3-гломерулопатии компонентов комплемента С3 или С5 является ключом для проведения научных и клинических исследований. Недавнее понимание общности патогенетических звеньев между С3-гломерулопатией и гораздо более распространенными формами гломерулонефрита, в том числе IgA-нефропатии, подчеркивает важность изучения дисрегуляции системы комплемента в патофизиологии гломерулонефрита.

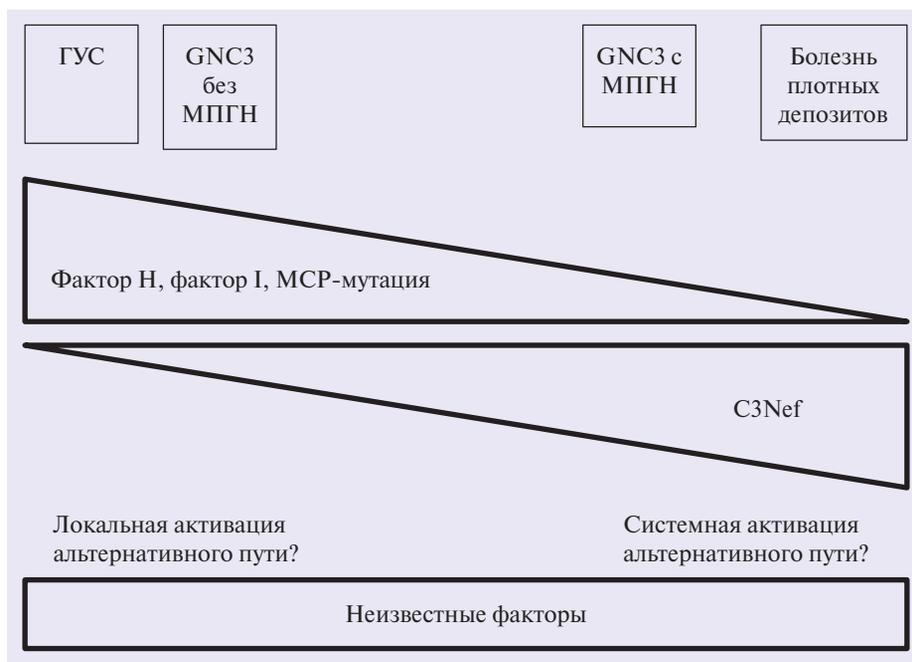


Рис 3. Различия заболеваний, связанных с дисрегуляцией системы комплемента [45].

Изучение патогенетических звеньев С3-гломерулопатии позволяет представить наиболее перспективные направления лечения:

- переливание плазмы, в том числе содержащей отсутствующий (мутантный) белок (рекомбинантный);
- пациентам с антителами (например, CNeF) — использование плазмафереза, плазмообмена или иммуносупрессантов (например, ритуксимаба);

• применение антител к основным компонентам каскада комплемента для предотвращения активации каскада (например, экулизумаба, анти-C5 IgG антител).

Конфликт интересов не представлен.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

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. *J Pathol Bacteriol* 1915; 19: 155–181.
2. Müller-Eberhard H.J., Nilsson U., Aronsson T. Isolation and characterization of two β_1 glycoproteins of human serum. *J Exp Med* 1960; 111: 201.
3. Seligmann M., Hanau C. Étude immuno-electrophorétique du sérum de malades atteints de lupus érythémateux disséminé. *Rev Hémat (Paris)* 1958; 13: 239.
4. West C.D., Northway J.D., Davis N.C. Serum Levels of Beta_{1C} Globulin, a Complement Component, in the Nephritides, Lipoid Nephrosis, and Other Conditions. *J Clin Invest* 1964; 43: 1507–1517.
5. West C.D., McAdams A.J., McConville J.M. et al. Hypocomplementaemic and normocomplementaemic persistent (chronic) glomerulonephritis: clinical and pathologic characteristics. *J Pediatr* 1965; 67: 1089–9112.
6. Lachmann P.J., Müller-Eberhard H.J., Kunkel H.G. et al. The localization of in vivo bound complement in tissue sections. *J Exp Med* 1962; 115: 63.
7. Spitzer R.E., Vallota E.H., Forristal J. et al. Serum C₃ lytic system in patients with glomerulonephritis. *Science* 1969; 164: 436–437.
8. Mathew T.H., Kincaid-Smith P. Membrano-proliferative glomerulonephritis (MPGN) with dense deposits in basement membrane. *ASN Abstr* 1971; 5: 51.
9. Habib R., Gubler M.C., Loirat C. et al. Dense deposit disease: a variant of membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1975; 7: 204–215.
10. Marder H.K., Coleman T.H., Forristal J. et al. An inherited defect in the C3 convertase, C3b, Bb, associated with glomerulonephritis. *Kidney Int* 1983; 23: 749–758.
11. Levy M., Halbwachs-Mecarelli L., Gubler M.C. et al. H deficiency in two brothers with atypical dense intramembranous deposit disease. *Kidney Int* 1986; 30: 949–956.
12. Linshaw M.A., Stapleton F.B., Cuppage F.E. et al. Hypocomplementemic glomerulonephritis in an infant and mother. Evidence for an abnormal form of C3. *Am J Nephrol* 1987; 7: 470–477.
13. Lopez-Larrea C., Dieguez M., Enguix A. et al. A familial deficiency of complement factor H. *Biochem Soc Trans* 1987; 15: 648–649.
14. Fakhouri F., Frémeaux-Bacchi V., Noël L.H. et al. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 8: 494–499.
15. Zipfel P.F., Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 729–740.
16. Walport M.J. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344: 1058–1066.
17. Walport M.J. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344: 1140–1144.
18. Barbour T.D., Pickering M.C., Cook H.T. Recent insights into C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 7: 1685–1693. Lachmann P.J. The amplification loop of the complement pathways. *Adv Immunol* 2009; 104: 115–149.
19. D'Agati V.D., Bomback A.S. C3 glomerulopathy: what's in a name? *Kidney international* 2012; 83: 379–381.
20. Deltas C., Gale D., Cook T. et al. C3 Glomerulonephritis/CFHR5 Nephropathy Is an Endemic Disease in Cyprus: Clinical and Molecular Findings in 21 Families. *Adv Exp Med Biol* 2013; 734: 189–196.
21. Deltas C., Gale D., Cook T. et al. The role of molecular genetics in diagnosing familial hematuria(s). *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 8: 1221–1231.
22. Viswanathan G.K., Nada R., Kumar A. et al. Clinico-pathologic spectrum of C3 glomerulopathy an Indian experience. *Diagnostic Pathology* 2015; 10: 6: doi:10.1186/s13000-015-0233.
23. Okuda Y., Ishikura K., Hamada R., et al. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis: Frequency, clinical features, and outcome in children. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20: 4: 286–292.
24. Bomback A.S., Appel G.B. Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 11: 634–642.
25. 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: 4: 465–473.
26. 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: 454–464.
27. Daha M.R., Fearon D.T., Austen K.F. C3 nephritic factor (C3NeF): stabilization of fluid phase and cell-bound alternative pathway convertase. *J Immunol* 1976; 116: 1–7.
28. Cameron J.S., Turner D.R., Heaton J. et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am J Med* 1983; 74: 175–192.
29. Schwartz R., Rother U., Anders D. et al. Complement analysis in children with idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: a long-term follow-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 166–172.
30. Walport M.J., Davies K.A., Botto M. et al. C3 nephritic factor and SLE: report of four cases and review of the literature. *QJM* 1994; 87: 609–615.
31. Gewurz A.T., Imherr S.M., Strauss S. et al. C3 nephritic factor and hypocomplementaemia in a clinically healthy individual. *Clin Exp Immunol* 1983; 54: 253–258.
32. Strobel S., Zimmering M., Papp K. et al. Anti-factor B autoantibody in dense deposit disease. *Mol Immunol* 2010; 47: 1476–1483.
33. Chen Q., Müller D., Rudolph B. et al. Combined C3b and factor B autoantibodies and MPGN type II. *N Engl J Med* 2011; 365: 2340–2342.
34. Meri S., Koistinen V., Miettinen A. et al. Activation of the alternative pathway of complement by monoclonal lambda light chains in membranoproliferative glomerulonephritis. *J Exp Med* 1992; 175: 939–950.
35. 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.

36. Sethi S., Sukov W.R., Zhang Y. et al. Dense deposit disease associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 977–982.
37. Sethi S., Fervenza F.C. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol* 2011; 31: 341–348.
38. Dragon-Durey M.A., Frémeaux-Bacchi V., Loirat C. et al. Heterozygous and homozygous factor H deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 787–795.
39. Martínez-Barricarte R., Heurich M., Valdes-Cañedo F. et al. Human C3 mutation reveals a mechanism of dense deposit disease pathogenesis and provides insights into complement activation and regulation. *J Clin Invest* 2010; 120: 3702–3712.
40. Licht C., Heinen S., Józsi M. et al. Deletion of Lys224 in regulatory domain 4 of factor H reveals a novel pathomechanism for dense deposit disease (MPGN II). *Kidney Int* 2006; 70: 42–50.
41. Habbig S., Mihatsch M.J., Heinen S. et al. C3 deposition glomerulopathy due to a functional factor H defect. *Kidney Int* 2009; 75: 1230–1234.
42. Wu J. Structure of complement fragment C3b-factor H and implications for host protection by complement regulators. *Nat Immunol* 2009; 10: 728–733.
43. Schejbel L., Schmidt I.M., Kirchhoff M. et al. Complement factor H deficiency and endocapillary glomerulonephritis due to paternal isodisomy and a novel factor H mutation. *Genes Immun* 2011; 12: 90–99.
44. 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: 193–99.
45. Servais A., Noël L.H., Dragon-Durey M.A. et al. Heterogeneous pattern of renal disease associated with homozygous factor H deficiency. *Hum Pathol* 2011; 42: 1305–1311.
46. Barbour T.D., Johnson S.A., Cohny S.C. et al. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2673–2685.
47. 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: 1392–1403.
48. Sethi S., Fervenza F.C., Zhang Y. et al. Proliferative glomerulonephritis secondary to dysfunction of the alternative pathway of complement. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1009–1017.
49. Zhang Y., Meyer N.C., Wang K. et al. Causes of alternative pathway dysregulation in dense deposit disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 265–274.
50. Nakopoulou L. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 71–73.
51. Williams D.G., Scopes J.W., Peters D.K. Hypocomplementaemic membranoproliferative glomerulonephritis and nephrotic syndrome associated with partial lipodystrophy of the face and trunk. *Proc R Soc Med* 1972; 65: 591.
52. Pickering M.C., D'Agati V.D., Nester C.M. et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013; 84: 1079–1089.
53. 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: 22–32.
54. Cameron J.S., Vick R.M., Ogg C.S. et al. Plasma C3 and C4 concentrations in management of glomerulonephritis. *Br Med J* 1973; 3: 668–672.
55. Duvall-Young J., MacDonald M.K., McKechnie N.M. Fundus changes in (type II) mesangiocapillary glomerulonephritis simulating drusen: a histopathological report. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 297–302.
56. Mullins R.F., Aptsiauri N., Hageman G.S. Structure and composition of drusen associated with glomerulonephritis: implications for the role of complement activation in drusen biogenesis. *Eye* 2001; 15: 3: 390–395.
57. Lu D.F., Moon M., Lanning L.D. et al. Clinical features and outcomes of 98 children and adults with dense deposit disease. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 773–781.
58. Walker P.D., Ferrario F., Joh K. et al. Dense deposit disease is not a membranoproliferative glomerulonephritis. *Mod Pathol* 2007; 20: 605–616.
59. Reis, E.S., Falcao, D.A., Isaac L. Clinical aspects and molecular basis of primary deficiencies of complement component C3 and its regulatory proteins factor I and factor H. *Scand. J Immunol* 2006; 63: 155–168.
60. Gale D.P., Goicoechea de Jorge E., 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: 794–801.
61. Athanasiou Y., Voskarides K., Gale DP. 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.
62. Gale D.P., Pickering M.C. Regulating complement in the kidney: insights from CFHR5 nephropathy. *Dis Model Mech* 2011; 4: 721–726.
63. Vernon K.A., Gale D.P., Goicoechea de Jorge E. et al. Recurrence of complement factor H-related protein 5 nephropathy in a renal transplant. *Am J Transplant* 2011; 11: 152–155.
64. Nester C.M., Smith R.J. Treatment options for C3 glomerulopathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22: 231–237.
65. Group KDIGOKGW. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int (Suppl)* 2012; 2: 198–199.
66. Daina E., Noris M., Remuzzi G. Eculizumab in a patient with dense-deposit disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 1161–1163.
67. 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: 1046–1051.
68. Banks R.A., May S., Wallington T. Acute renal failure in dense deposit disease: recovery after plasmapheresis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284: 1874–1875.
69. Krmar R.T., Holtback U., Linne T. et al. Acute renal failure in dense deposit disease: complete recovery after combination therapy with immunosuppressant and plasma exchange. *Clin Nephrol* 2011; 75: 1: 4–10.
70. West C.D., Witte D.P., McAdams A.J. Composition of nephritic factor-generated glomerular deposits in membranoproliferative glomerulonephritis type 2. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1120–1130.
71. Vivarelli M., Pasini A., Emma F. Eculizumab for the treatment of dense-deposit disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 1163–1165.
72. Abrera-Abeleda M.A., Nishimura C., Frees K. et al. Allelic variants of complement genes associated with dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1551–1559.
73. Bomback A.S., Smith R.J., Barile G.R. et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 748–756.
74. Marks S.D., Rees L. Spontaneous clinical improvement in dense deposit disease. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 322–324.
75. Angelo J.R., Bell C.S., Braun M.C. Allograft failure in kidney transplant recipients with membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 291–299.

Поступила 01.08.2016
Received on 2016.08.01