

© В.А. Добронравов, А.В. Карунная, 2021
УДК 616.611-002-02-03

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-93-98

В.А. Добронравов^{1,2}, А.В. Карунная^{1,2}*

ЭТИОЛОГИЯ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ПРЕЗЕНТАЦИЯ СЗ-ГЛОМЕРУЛОПАТИИ (ОДНОЦЕНТРОВЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 60 СЛУЧАЕВ)

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ²кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. СЗ-гломерулопатия (СЗ-ГП) представляет собой спектр заболеваний, развитие которых обусловлено дисрегуляцией альтернативного пути комплемента. Настоящее исследование проведено с учетом ограниченного числа зарубежных и отсутствия отечественных оригинальных исследований, касающихся этой орфанной патологии почек. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Анализ клинико-морфологических проявлений СЗ-ГП на момент первичной диагностики. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективное исследование с анализом этиологии, клинических данных и морфологических изменений почек среди случаев СЗ-ГП, выявленных в период 2006–2021 гг. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В исследование включено 60 случаев. Средний возраст пациентов – 43 ± 17 лет. Нефротический синдром выявлен у 47 % больных; в 58 % случаев расчетная скорость клубочковой фильтрации была <60 мл/мин/1,73 м². Доминирующим морфологическим паттерном явился мембранопролиферативный гломерулонефрит (75 % случаев). В 2 случаях СЗ-ГП дебютировала клинико-морфологическими проявлениями болезни минимальных изменений, в которых выявление характерных электронно-плотных депозитов стало очевидным при выполнении повторной биопсии. 4 случая имели в дебюте классические признаки комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии (атипичного гемолитико-уремического синдрома) в сочетании с СЗ-ГП или ее последующего развития. На основании ультраструктурного исследования ($n=40$), 80 % случаев были отнесены к СЗ-гломерулонефриту, остальные – к болезни плотных депозитов. Первичная СЗ-ГП выявлена у 87 % пациентов, вторичная – у 13 % (моноклональные гаммапатии – 10 %, аутоиммунные заболевания – 3 %). Наличие повышенного уровня антител к фактору Н выявлено у 2 из 12 пациентов, которым было выполнено это исследование. В 2 из 6 случаев при выполнении молекулярно-генетического исследования с целью выявления мутаций генов комплемента выявлены нуклеотидные варианты неизвестного клинического значения. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** СЗ-ГП представляет собой тяжелый вариант повреждения клубочков с гетерогенной этиологической структурой, который требует применения ультраструктурной и молекулярной диагностики, а также клинического анализа и идентификации механизмов патогенеза для определения подходов к терапии.

Ключевые слова: СЗ-гломерулопатия, СЗ-гломерулонефрит, болезнь плотных депозитов, клинические проявления, морфологическая диагностика, клинико-морфологические корреляции

V.A. Dobronravov^{1,2}, A.V. Karunnaya^{1,2}*

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PRESENTATION OF C3 GLOMERULOPATHY: A SINGLE-CENTER STUDY OF 60 CASES

¹Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation; ²Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

INTRODUCTION. C3-glomerulopathy (C3-GP) is a spectrum of diseases caused by dysregulation of the alternative complement pathway. The present study was carried out taking into account the limited number of foreign and the absence of original studies in the Russian population. **THE AIM.** Analysis of clinical and morphological manifestations of C3-GP at the time of primary diagnosis. **PATIENTS AND METHODS.** Retrospective analysis of the etiology, clinical data and morphology of C3-GP identified in the period 2006–2021. **RESULTS.** The study included 60 cases. The average age of patients is 43 ± 17 years. Nephrotic syndrome was detected in 47 % of patients; in 58 % of cases the estimated glomerular filtration rate was <60 ml/min/1.73 m². The dominant morphological pattern was membranoproliferative glomerulonephritis (75% cases). In 2 cases, C3-GP debuted with clinical and morphological manifestations of the disease of minimal changes, in which the identification of

Контактная информация:

*Добронравов В.А. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корпус 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии. Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: dobbronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Corresponding author:

*V.A. Dobronravov. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology. Phone: +7(812)338-69-01; e-mail: dobbronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

characteristic electron-dense deposits became obvious when performing a second biopsy. 4 cases had at the onset classical signs of complement-mediated thrombotic microangiopathy (atypical hemolytic uremic syndrome) in combination with C3-GP or its subsequent development. Ultrastructural examination was performed in 40 cases. 8 patients (20%) were diagnosed dense deposit disease, 32 patients – C3-glomerulonephritis. Primary C3-GP was detected in 87 % of patients, secondary – in 13 % (monoclonal gammopathies – 10 %, autoimmune diseases – 3 %). Increased level of antibodies to factor H was detected in 2 of 12 patients who underwent this study. Nucleotide variants of unknown clinical significance in complement genes were detected in 2 out of 6 patients during molecular genetic testing. **CONCLUSION.** C3-GP is a severe variant of glomerular damage with a heterogeneous etiological structure, which requires the use of ultrastructural and molecular diagnostics, as well as clinical analysis and identification of pathogenetic mechanisms to determine approaches to therapy.

Keywords: C3 glomerulopathy, C3 glomerulonephritis, dense deposit disease, clinical manifestations, morphological diagnostics, clinical and morphological correlations

Для цитирования: Добронравов В.А., Карунная А.В. Клинико-морфологическая презентация C3-гломерулопатии (одноцентровое исследование 60 случаев). *Нефрология* 2021;25(6):93-98. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-93-98

For citation: Dobronravov V.A., Karunnaya A.V. Clinical and morphological presentation of C3 glomerulopathy: a single-center study of 60 cases. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(6):93-98. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-93-98

ВВЕДЕНИЕ

По современным представлениям, C3-гломерулопатия (C3-ГП) представляет собой спектр заболеваний, развитие которых обусловлено дисрегуляцией альтернативного пути комплемента (АПК) и проявляется доминантными депозитами C3 в структурах клубочка [1–3]. На основании ультраструктурных данных, C3-ГП может быть разделена на болезнь плотных депозитов (БПД) и C3-гломерулонефрит (C3-ГН) [1–3]. Этой проблемы в нефрологии касалось ограниченное число исследований, в которых была описана этиология, клинико-морфологическая презентация, результаты лечения [4–9]. Мы не нашли современных оригинальных исследований, касающихся C3-ГП в российской популяции. Анализ клинико-морфологических проявлений заболевания и этиологических факторов среди госпитальных случаев с впервые установленным диагнозом C3-ГП стал целью настоящего исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациенты. В ретроспективное исследование были включены случаи с впервые установленным диагнозом C3-ГП в клинике Научно-исследовательского института нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в период с 01.01.2006 г. по 15.09.2021 г. Критерием включения был диагноз C3-ГП, установленный в результате детального клинико-морфологического анализа каждого случая, при наличии при иммуно-морфологическом исследовании биоптата почки доминантного окрашивания на C3, превышающего, по крайней мере, на два порядка интенсивность реакции на другие иммунореактанты в сочетании с наличием типичных электронно-плотных депозитов при ультраструктурном исследовании (если оно было выполнено) [1, 2].

Клинические и морфологические показатели, используемые в исследовании, детально описаны ранее [10]. Помимо них, у всех пациентов оценивали уровни C3- и C4-фракций комплемента, а в отдельных случаях определяли уровень антител к фактору H методом иммуноферментного анализа (ELISA-VIDITEST anti-complement factor H, VIDIA spol. s r.o., Чехия) в лаборатории биохимического гомеостаза НИИ нефрологии (заведующая лабораторией – канд. биол. наук О.В. Галкина) и проводили молекулярно-генетическое исследование (панель генов «IDP2») выполнено методом секвенирования нового поколения «HiSeq» («Illumina», США) для поиска мутаций генов компонентов системы комплемента в лаборатории «CERBALAB», Санкт-Петербург. Проводили детальное клиническое обследование для выявления возможных вторичных причин и триггеров C3-ГП: моноклональных гаммапатий, системных аутоиммунных заболеваний, инфекций [1–3].

Статистический анализ. Для описательной статистики использовали частоты (доли, проценты), средние величины и их стандартные отклонения ($\pm$ SD), медианы и интерквартильный размах (25%; 75%). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 8.0» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распространенность и этиологические факторы

В анализируемом периоде в клинике НИИ нефрологии диагноз C3-ГП установлен у 60 пациентов. Ультраструктурное исследование выполнено 40 пациентам, на основании которого в 8 случаях (20%) установлен диагноз БПД, в 32 – C3-ГН.

Среди случаев мембранопролиферативного гломерулонефрита (МПГН) распространенность СЗ-ГП составила 22 %.

Из 60 случаев СЗ-ГП 6 были ассоциированы с моноклональной гаммапатией ренального значения (МГРЗ) или множественной миеломой (ММ), 4 – системной комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатией (С-ТМА), 2 – системными аутоиммунными заболеваниями. Случаи СЗ-ГП, ассоциированные с развитием МГРЗ/ММ или аутоиммунными заболеваниями, отнесены к вторичным. Наличие повышенного уровня антител к фактору Н выявлено у 2 из 12 пациентов, которым было выполнено это исследование. В 2 из 6 случаев при выполнении молекулярно-генетического исследования с целью выявления мутаций генов комплемента выявлены нуклеотидные варианты неизвестного клинического значения в гетерозиготном состоянии [с.694G>A (p.Glu232Lys) в гене C5; с.3350T>G (p.Leu1117Arg) в гене ITGAM].

Клиническая презентация на момент верификации диагноза

Клинические данные на момент выполнения биопсии представлены в табл. 1. Медиана длительности от первого лабораторного подтверждения поражения почек до установки диагноза составила 14 (4; 66) мес. В 58 % случаев расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) составляла <60 мл/мин/1,73 м². У 7 пациентов выявлено ОПП, которое в 2 случаях потребовало проведения острого гемодиализа.

Характеристика пациентов и клинические данные в зависимости от финального диагноза (СЗ-ГП или БПД) представлены в табл. 2. Учитывая малочисленность группы БПД и МГРЗ/ММ, величину «р» не рассчитывали. Случаи СЗ-ГП, ассоциированной с МГРЗ/ММ, выделены в отдельную группу, для которой характерен старший возраст пациентов [медиана 58 (53; 64) лет], более выраженное снижение функции почек (у 83 % рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²) при существенно меньшей частоте развития нефротического синдрома (НС) (17 %). Для пациентов с БПД характерны более молодой возраст, меньшая степень снижения функции почек (у 25 % рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²), более высокая протеинурия и частота НС (75 % vs 46 %).

Морфологические данные

Доминирующим морфологическим паттерном явился МПГН (n=51, 75 %). Мезангиально-пролиферативные изменения без вовлечения стенки капилляров находили в 5 % случаев. Кроме того, наши наблюдения также показали, что СЗ-ГП может дебютировать клинико-морфологическими проявлениями болезни минимальных изменений

(БМИ) в редких случаях (n=2), в которых выявление характерных электронно-плотных депозитов стало очевидным при выполнении повторной биопсии. Четыре случая в дебюте имели классические признаки С-ТМА (атипичного гемолитико-уремического синдрома) в сочетании с СЗ-ГП или ее последующего развития.

Основные светооптические изменения в гломерулах были представлены утолщением гломерулярной базальной мембраны с фуксинофильными депозитами субэндо-, субэпителиальной или интрамембранозной локализации, пролиферацией мезангия и(или) эндотелия капилляров клубочка, увеличением объема матрикса, наряду с той или иной степенью фибропластических изменений различных компартментов почки (клубочков, канальцев, интерстиция, стенок сосудов) (табл. 3). В каждом пятом случае выявляли признаки фокально-сегментарного некроза капиллярных петель клубочка с формированием клеточных, фиброзных или смешанных полулуний.

Таблица 1 / Table 1

Клинические данные на момент выполнения биопсии почки (n=60)

Clinical data at the time of the kidney biopsy (n=60)

Показатель, единицы измерения	Значение
Креатинин, ммоль/л	0,125 (0,084; 0,234)*
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	53 (26; 87)*
рСКФ в соответствии со стадиями ХБП:	
1 (≥90 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	16 (27)
2 (60–89 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	9 (15)
3 (30–59 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	19 (32)
4 (15–29 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	8 (13)
5 (<15 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	8 (13)
ОПП всех стадий, n (%)	7 (12)
ОПП 1/2/3 стадии, n	2/2/3
СПБ, г/24ч/1,73 м ²	5,81 (3,06; 10,56)*
Альбумин сыворотки, г/л	29,2 (22,7; 34,4)*
Нефротический синдром, n (%)	28 (47)
Эритроцитурия, число клеток в поле зрения	13 (3; 30)
Эритроцитурия, n (%)	46 (77)
Фракции комплемента**, г/л:	
С3 ^a	0,887 (0,630; 1,120)*
С4 ^b	0,237 (0,188; 0,284)*
Гипокоплементемия**:	
С3, n (%)	16 (38)
С4, n (%)	4 (10)
Артериальная гипертензия, n (%)	46 (79)
Систолическое АД в момент биопсии, мм рт. ст.	130 (120; 145)*
Диастолическое АД в момент биопсии, мм рт. ст.	80 (80; 90)*

Примечание. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; ОПП – острое повреждение почек; СПБ – суточная потеря белка; АД – артериальное давление; * медиана (интерквартильный размах); ** значения показателя доступны для 42 случаев; ^a референсные значения 0,790–1,520 г/л; ^b референсные значения 0,160–0,380 г/л.

Таблица 2 / Table 2

Демографические и клинические данные пациентов с СЗ-ГП и БПД на момент выполнения биопсии почки
Demographic and clinical data among patients depending with C3 glomerulopathy and dense deposit disease at the time of the kidney biopsy

Показатель, единицы измерения	Значение		
	СЗ-ГП (n=46)	БПД (n=8)	МГРЗ/ММ, СЗ-ГП (n=6)
Возраст, годы	37 (28; 60)*	32 (25; 38)*	58 (53; 64)*
Пол мужской, n (%)	23 (50)	4 (50)	4 (67)
Креатинин, ммоль/л	0,141 (0,090; 0,243)*	0,082 (0,063; 0,113)*	0,156 (0,121; 0,187)*
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	49 (23; 81)*	103 (68; 111)*	37 (33; 59)*
рСКФ в соответствии со стадиями ХБП:			
1 (≥90 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	11 (24)	5 (62,5)	0 (0)
2 (60–89 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	7 (15)	1 (12,5)	1 (17)
3 (30–59 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	13 (28)	1 (12,5)	5 (83)
4 (15–29 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	8 (18)	0 (0)	0 (0)
5 (<15 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	7 (15)	1 (12,5)	0 (0)
ОПП всех стадий, n (%)	6 (13)	1 (12,5)	0 (0)
ОПП 1/2/3 стадии, n	2/2/2	0/0/1	0/0/0
СПБ, г/24 ч/1,73 м ²	5,81 (2,87; 9,06)*	8,44 (4,61; 12,5)*	3,35 (2,86; 11,48)*
Альбумин сыворотки, г/л	29,2 (22,6; 34,8)*	25,9 (19,9; 30,0)*	36,8 (31,2; 41,9)*
Нефротический синдром, n (%)	21 (46)	6 (75)	1 (17)
Эритроцитурия, число клеток в поле зрения	11 (3; 30)*	11 (3; 16)*	36 (16; 97)*
Эритроцитурия, n (%)	33 (72)	7 (87,5)	6 (100)
Фракции комплемента ^а , г/л:			
С3 ^а	1,000 (0,771; 1,180)*	0,661 (0,390; 0,890)*	0,775 (0,499; 0,934)*
С4 ^б	0,241 (0,188; 0,286)*	0,247 (0,204; 0,249)*	0,197 (0,131; 0,284)*
Гипокоплементемия ^а :			
С3, %	28	71	50
С4, %	7	0	33
Систолическое АД, мм рт. ст.	133 (124; 148)*	120 (120; 139)*	128 (120; 150)*
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 (80; 90)*	80 (70; 86)*	83 (80; 90)*
АГ, n (%)	37 (80)	2 (25)	5 (83)

Примечание. СЗ-ГП – СЗ-гломерулопатия, БПД – болезнь плотных депозитов, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; ОПП – острое повреждение почек; СПБ – суточная потеря белка; АД – артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; * медиана (интерквартильный размах); ^а значения показателя доступны для 29 пациентов с СЗ-ГП, 7 пациентов с БПД, всех пациентов с СЗ-ГП, ассоциированным с МГРЗ/ММ; ^б референсные значения 0,790–1,520 г/л; ^а референсные значения 0,160–0,380 г/л.

В сравнении с выявлением отложений в клубочках, очевидных при световой микроскопии, по данным ультраструктурного анализа, гораздо чаще находили типичные электронно-плотные депозиты (табл. 3). Последние преимущественно были локализованы в мезангии, интрамембранозно и субэндотелиально, реже – субэпителиально.

По данным иммуноморфологического исследования, отложения СЗ несколько чаще выявляли в мезангии, реже – в капиллярах клубочка. Помимо депозитов СЗ, регистрировали наличие иммуноглобулинов (см. табл. 3), из которых наиболее часто находили гломерулярные депозиты IgM.

ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках одноцентрового ретроспективного исследования обобщены данные анализа доста-

точно репрезентативной группы случаев СЗ-ГП в сравнении с наиболее крупными исследованиями, выполненными ранее и включавшими от 60 до 114 пациентов [4–8]. Соотношение случаев СЗ-ГП и БПД (5:1), в целом, соответствует опубликованным в международной литературе данным – от 3:1 до 9:1 [4–7].

В сравнении с наиболее крупным исследованием, включающим только взрослых пациентов [n=114, клиника Мэйо (Mayo Clinic), США] [5], в анализируемой нами группе были выше протеинурия (медиана СПБ 5,81 г/24 ч vs 2,61 г/24 ч) и частота НС (48% vs 18%), более значительная выраженность фибропластических изменений (глобального и сегментарного склероза, атрофии канальцев и фиброза

интерстиция) (см. табл. 3). Группы были, в целом, сопоставимы по возрасту (40±17 vs 43±17 лет), уровню креатинина (медиана 0,125 vs 0,141 ммоль/л). Частичным объяснением этих различий может быть значительно меньшая частота СЗ-ГП на фоне моноклональных гаммапатий в представляемом исследовании (10% vs 32%). В другие крупные исследования [4,7] были включены пациенты младше 18 лет (до 40% случаев, без выделения их в качестве отдельной подгруппы), что определяет ряд закономерных различий – более молодой возраст, доминирование инфекций, меньшая доля случаев НС и артериальной гипертензии.

С учетом представлений об этиологических факторах развития СЗ-ГП существенным является детальная иммунологическая и молекулярно-генетическая диагностика [1, 2]. Известно, что

Таблица 3 / Table 3

Светооптические, иммунофлюоресцентные и ультраструктурные изменения при С3-ГП (общая группа, n=60)

Morphological alterations in C3-GP (light microscopy, immunofluorescence microscopy and ultrastructural changes), general group, n=60

Показатель	Выраженность, медиана (IQR)	Частота выявления ^a , %
Глобальный склероз клубочков, %	12 (0;33)	67,2
Сегментарный склероз клубочков, %	0 (0;10)	44,8
Пролиферация мезангия, баллы	1 (0;1)	65,5
Пролиферация эндотелия, баллы	1 (0;1)	55,2
Мезангиальный матрикс, баллы	2 (1;2)	86,2
Полулуния (все типы), %	0 (0;0)	22,4
Клеточные полулуния, %	0 (0;0)	15,5
Увеличение клубочков, баллы	0 (0;1)	43,1
Тубулярная атрофия, баллы	2 (0;2)	62,1
Фиброз интерстиция, баллы	0 (0;1)	25,9
Отек интерстиция, баллы	1 (0;1)	56,9
Гиалиноз артериол, баллы	0 (0;1)	27,6
Тромбоз сосудов клубочка, баллы	0 (0;0)	22,4
Тромбоз перитубулярных сосудов, баллы	0 (0;0)	16,3
Эластофиброз, баллы	1 (0;2)	69,0
Периваскулярный склероз, баллы	1 (0;2)	67,2
Отложения IgA, БМ, баллы	0 (0;0)	5,4
Отложения IgA, мезангий, баллы	0 (0;0)	5,4
Отложения IgM, БМ, баллы	0 (0;1)	26,8
Отложения IgM, мезангий, баллы	0 (0;2)	44,6
Отложения IgG, БМ, баллы	0 (0;0)	10,9
Отложения IgG, мезангий, баллы	0 (0;0)	1,8
Отложения C3, БМ, баллы	2 (0;2)	58,9
Отложения C3, мезангий, баллы	2 (2;3)	78,6
Отложения фибриногена, БМ, баллы	0 (0;0)	32,6
Отложения фибриногена, БМ, баллы	0 (0;0)	5,8
Глобальное утолщение БМ клубочков, баллы	0 (0;1)	32,1
Сегментарное утолщение БМ клубочков, баллы	2 (1;2)	80,4
Субэндотелиальные фуксинофильные депозиты, баллы	0 (0;0)	12,3
Субэпителиальные депозиты, баллы	0 (0;0)	24,6
Интрамембранные депозиты, баллы	0 (0;0)	24,6
Мезангиальные депозиты, баллы	0 (0;1)	47,4
Субэндотелиальные депозиты, баллы ^b	1 (0;2)	51,3
Субэпителиальные депозиты, баллы ^b	0 (0;1)	25,6
Интрамембранные депозиты, баллы ^b	1 (0;3)	64,1
Мезангиальные депозиты, баллы ^b	1 (0;2)	63,2

Примечание. ^a случаи с выраженностью признака >0 по данным световой микроскопии, ^b по данным электронной микроскопии (n=40); Ig – иммуноглобулины; БМ – базальная мембрана; IQR – интерквартильный диапазон.

основными причинами активации АПК при С3-ГП являются мутации генов системы АПК [генов регуляторных белков комплемента (CFH, CFB, CFI, CFHR 1-5) и факторов комплемента] и образование антител к компонентам системы комплемента [C3-, C4- и C5-нефритические факторы (антитела к соответствующим конвертазам комплемента), а также антитела к регуляторным белкам комплемента (H, I, B)] [1, 2]. Выполнение таких исследований в рамках стандартного нефрологического обследования в РФ проблематично, поэтому они были выполнены только у небольшой доли пациентов, что мы относим к ограничениям исследования. Тем не менее, полученные данные показывают, что такой подход необходим для дифференциальной диагностики и определения вероятных механизмов развития и прогрессирования болезни. Имплементация необходимых диагностик, главным образом, молекулярно-генетического исследования и определения других антител к компонентам комплемента для случаев С3-ГП в реальную клиническую практику может быть критична для оценки прогноза и выбора стратегий лечения, основанных на понимании патогенеза болезни.

Доля случаев вторичной С3-ГП, ассоциированной с моноклональными гаммапатиями, аутоиммунными заболеваниями, по нашим данным, составила 13 %, а по данным отдельных исследований, может быть больше и составлять от 18 % [4] до 32 % [5]. Моноклональные гаммапатии и аутоиммунные заболевания могут быть и непосредственной причиной активации комплемента (аутоантитела к компонентам АПК при системных аутоиммунных болезнях или парапротеины со свойствами таких аутоантител), и триггером на фоне генетических нарушений, как и инфекции. Очевидно, пациенты с вторичной С3-ГП требуют персонифицированной клинической диагностики и определения подходов к терапии.

Полученные данные подтвердили другие наблюдения о доминировании паттерна МПГН (при светооптическом исследовании) [4–7, 9], выявление которого должно быть сигналом для поиска С3-ГП.

Наши наблюдения также показали, что в редких случаях С3-ГП может дебютировать клинико-морфологическими проявлениями БМИ, а выявление характерных электронно-плотных депозитов стало очевидным при выполнении повторной биопсии, что в других клинических сериях описано не было.

Известны описания крайне редких случаев сочетания С-ТМА и С3-ГП [11, 12]. Тем не менее, как показал проведенный нами анализ, такие слу-

чаи могут быть выявлены, что следует учитывать в клинической практике.

Для первичной диагностики СЗ-ГП необходимы стандартные светооптическое и иммуноморфологическое исследования, которые, вместе с тем, имеют ряд ограничений [13]. Наличие при иммунофлюоресценции доминантных депозитов СЗ позволяет выявить около 90% случаев БПД, но меньше случаев СЗ-ГН [13]. Данные ультраструктурного анализа представляемой группы убедительно демонстрируют, что электронная микроскопия в большинстве случаев позволяет подтвердить наличие характерных депозитов и детализировать характер их локализации и, таким образом, надежно подтвердить морфологический диагноз и провести разграничение СЗ-ГН и БПД. Из 60 пациентов электронная микроскопия выполнена у 67%, что является некоторым ограничением исследования. Мы, однако, считаем маловероятным, что оно существенно повлияло на представляемые результаты – оценку частоты субтипов СЗ-ГП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СЗ-ГП представляет собой тяжелый вариант повреждения клубочков с гетерогенной этиологической структурой, который требует применения ультраструктурной и молекулярной диагностики, а также клинического анализа и идентификации механизмов патогенеза для определения подходов к терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013;84(6):1079–1089. doi: 10.1038/ki.2013.377
- Goodship TH, Cook HT, 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(3):539–551. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005
- Schena FP, Esposito P, Rossini M. A Narrative Review on C3 Glomerulopathy: A Rare Renal Disease. *Int J Mol Sci* 2020;21(2):525. doi: 10.3390/ijms2102052
- Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS 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):977–985. doi: 10.1016/j.kint.2017.10.022
- Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH 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
- Rabasco C, Caverio T, Román E et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int* 2015;88(5):1153–1160. doi: 10.1038/ki.2015.227
- Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA 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
- 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(1):283–294. doi: 10.1681/ASN.2017030258
- Nakagawa N, Mizuno M, Kato S et al. Demographic, clinical characteristics and treatment outcomes of immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis in Japan: A retrospective analysis of data from the Japan Renal Biopsy Registry. *PLoS One* 2021;16(9):e0257397. doi: 10.1371/journal.pone.0257397
- Добронравов ВА, Смирнов АВ. Мембранопролиферативный гломерулонефрит в российской популяции. *Тер архив* 2018;90(12):39–47. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000007
- Dobronravov VA, Smirnov AV. Membranoproliferative glomerulonephritis in Russian population. *Therapeutic archive* 2018;90(12):39–47 (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2018.12.000007
- Ankawi GA, Clark WF. Atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS) and membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN), different diseases or a spectrum of complement-mediated glomerular diseases? *BMJ Case Rep* 2017;2017:bcr2017220974. doi: 10.1136/bcr-2017-220974
- Busutti M, Diomedes-Camassei F, Donadelli R et al. Efficacy of Eculizumab in Coexisting Complement C3 Glomerulopathy and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Kidney Int Rep* 2020;6(2):534–537. doi: 10.1016/j.ekir.2020.10.037
- Hou J, Markowitz GS, Bomback AS et al. Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. *Kidney Int* 2014;85(2):450–456. doi: 10.1038/ki.2013.340

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, исполняющий обязанности директора научно-исследовательского института нефрологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Карунная Анна Викторовна, врач-нефролог 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, заведующая отделением хронического гемодиализа, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-14; e-mail: a.v.karunnaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0758-8137

About the authors:

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, acting Director, Department of Propedeutics of Internal Diseases, professor. Phone: +7(812)338-69-01; e-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Anna V. Karunnaya, MD

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Head of the Department of Chronic Hemodialysis, assistant of the Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: +7(812)338-69-14; e-mail: a.v.karunnaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0758-8137

Поступила в редакцию: 30.09.2021

Принято в печать: 03.11.2021

Article received: 30.09.2021

Accepted for publication: 03.11.2021