

© В.А.Добронравов, 2011
УДК 616.13-002:577.112

В.А. Добронравов^{1,2}

ГИПОКОМПЛЕМЕНТЕМИЧЕСКИЙ УРТИКАРНЫЙ ВАСКУЛИТ: ВВЕДЕНИЕ В КЛИНИКУ И ИММУНОБИОЛОГИЮ

VA. Dobronravov

HYPOCOMPLEMENTEMIC URTICARIAL VASCULITIS: INTRODUCTION TO CLINIC AND IMMUNOBIOLOGY

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней, ² Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского медицинского университета им.акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Гипокомплементемический уртикарный васкулит (ГУВ) – вариант иммунокомплексного аутоиммунного воспаления с преимущественным поражением мелких сосудов. В обзоре обсуждаются имеющиеся к настоящему времени данные, гипотезы, касающиеся патогенеза, а также клинические подходы к диагностике этого нечасто распознаваемого заболевания.

Ключевые слова: гипокомплементемический уртикарный васкулит, C1q компонент комплемента, лейкоцитокластический васкулит, антитела к C1q, патогенез, клиника.

ABSTRACT

Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) is a variant of immunocomplex autoimmune disease with predominating damage of a small vessels. Currently available data and hypotheses concerning pathogenesis as well as and clinical approaches to the diagnostics of this, frequently underrecognized disease, are discussed in the review.

Key words: hypocomplementemic urticarial vasculitis, leukocytoclastic vasculitis, antiC1q, pathogenesis, clinical presentation.

ВВЕДЕНИЕ

Гипокомплементемический уртикарный васкулит (ГУВ) относится к аутоиммунным воспалительным заболеваниям с поражением мелких сосудов и частым вовлечением почек в патологический процесс. Его патогенез опосредован аутоантителами к C1q (анти-C1q), молекулярному комплексу, входящему в состав первого компонента классического пути активации комплемента (C1). Диагноз этого вариант системного иммунокомплексного васкулита в клинике внутренних болезней/нефрологии устанавливается редко, вследствие недостаточной настороженности. Целью данного обзора является восполнение пробела в публикациях на эту тему в отечественной нефрологической периодике.

Определение и клинические проявления

ГУВ был описан в 70-х годах [1, 2] как заболевание, характеризующееся рецидивирующими уртикариями с гистологическими признаками кожного лейкоцитокластического васкулита в сочетании с

гипокомплементемией и различными системными проявлениями. Используемое название хорошо отражает суть и проявления болезни, однако иногда для ее обозначения используют и другие: синдром McDuffie (по автору первой клинической публикации), нетипичный СКВ-подобный синдром, уртикария и артралгия с некротизирующим ангиитом, гипокомплементемия с кожным васкулитом и артритом. *Кожные проявления* заболевания, которые зачастую являются главной жалобой, приводящей пациентов к врачу, также являются и источником диагностических ошибок на самом первом этапе диагностики. Быстрое появление, кожный зуд приводят к неправильному диагнозу кожных проявлений гиперчувствительности 1-го типа. В дерматологической литературе представлено несколько публикаций по диагностике и дифференциальной диагностике уртикарий аллергической природы [3, 4]. Клинически кожные высыпания при ГУВ, в отличие от истинной уртикарии, могут быть не зудящие, но болезненные и характеризуются длительностью более 24 ч, может также наблюдаться пальпируемая пурпура, а при разрешении высыпаний типична остаточная гиперпигментация. Помимо типичных уртикарий, час-

Добронравов В.А. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д.17, кафедра пропедевтики внутренних болезней Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, Россия.

тым кожным проявлением ГУВ считается ангиодема [3, 4].

Сомнения при диагностике кожных проявлений ГУВ могут быть легко разрешены при биопсии и морфологическом исследовании активных повреждений, показывающих признаки лейкоцитокластического васкулита – фрагментацию нейтрофилов с обычно обнаруживаемыми в инфильтрате остатками ядерных фрагментов. Типичными морфологическими находками при изменениях кожи являются также экстравазация эритроцитов с их периваскулярным и интерстициальным расположением, отек эндотелиоцитов, вплоть до окклюзии просвета пораженного сосуда, фибриноидная дегенерация эндотелиоцитов с «ампутацией» выносящего отдела пораженного сосуда, периваскулярный инфильтрат, состоящий в основном из нейтрофилов. При иммунофлюоресцентном исследовании регистрируются отложения иммунных комплексов, комплемента, фибрина в зоне базальной мембраны, вокруг и внутри сосудов и иногда в области неизменной кожи. Эта гистологическая картина отличает ГУВ от хронической уртикарии, характеризующейся преимущественно мононуклеарным и Т-клеточным инфильтратом и отеком кожи, но без васкулита, отложений иммуноглобулинов и комплемента [3, 4].

Клинические проявления со стороны других органов и систем ГУВ, как одного из вариантов васкулита с поражением мелких сосудов, могут быть разнообразными и включают общую симптоматику (повышение температуры тела, слабость и недомогание), артралгии/артриты, серозиты, феноме Рейно и поражения глаз (конъюнктивит, эписклерит) и почек [5]. Последние могут проявляться как признаками воспалительного поражения клубочков – гломерулонефрита, так и интерстиция [6]. У 40% больных с ГУВ имеет место ангиодема с частым вовлечением губ, языка, периорбитальных тканей, рук [6]. Другие системные проявления могут касаться легких, желудочно-кишечного тракта и реже сердца и центральной нервной системы [2, 5, 6–8].

Больные с проявлениями кожного уртикарного васкулита могут быть разделены на две группы – с нормальным уровнем комплемента и его снижением. В последнем случае речь идет о ГУВ [6, 7].

По определению уровень комплемента при ГУВ в циркуляции снижен, как правило, указывая на активацию классического пути – низкий C1q и C4, переменный C3. В свою очередь, гипокомплементемия при ГУВ строго ассоциирована с наличием аутоантител к C1q- фракции комплемента,

которые наблюдаются у подавляющего большинства больных с этим заболеванием, по сути, являясь диагностическим маркером заболевания и обуславливая его патогенез (см. далее). Эти антитела в основном представлены IgG1 и IgG2 [9–10].

Вместе с тем, анти-C1q не относится к основным критериям ГУВ, поскольку распространенность их бессимптомного повышения в популяции составляет 2 и 8% [11–15] с тенденцией к увеличению с возрастом [16–18].

Диагноз ГУВ согласно критериям, предложенным H.R. Schwartz и соавт. [8], устанавливается на основании рецидивирующих не менее 6 мес уртикарий и гипокомплементемии в сочетании с не менее чем двумя дополнительными признаками: лейкоцитокластический васкулит кожи при биопсии, артралгия или артрит, увеит или эписклерит, гломерулонефрит, возвратные боли в животе и анти-C1q со снижением уровня C1q в крови.

ГУВ: заболевание и синдром. ГУВ может быть как самостоятельным заболеванием, так и синдромом, ассоциированным с первичным течением иной патологии. Синдром ГУВ описан при вирусных инфекциях (HCV, HIV) [19, 20], злокачественных новообразованиях (ходжкинская и не-ходжкинская лимфомы, карциномы), с приемом некоторых лекарств и системными заболеваниями (СКВ и синдром Шегрена) и др. [12, 21, 22, 23].

У пациентов с ГУВ могут образовываться и другие аутоантитела. Антитела к двуспиральной ДНК определяются у < 5% пациентов с ГУВ. У 50% пациентов с ГУВ находят повышенный АНФ, а у некоторых больных имеется положительный ревматоидный фактор. Редко встречаются анти-эндотелиальные и антифосфолипидные антитела. Сывороточный уровень C3 и C4 может колебаться от неопределяемого до нормального даже в активной фазе болезни, однако у всех резко снижен уровень C1q, и у 95–100% определяются C1q преципитины. Ремиссия уртикарий может сопровождаться нормализацией уровня сывороточного комплемента [2, 5, 7].

Клиническая диффдиагностика синдрома ГУВ и идиопатического его варианта базируется на известных критериях исключения: наличие криоглобулинемии, антител к двуспиральной ДНК и Sm, наличие антител к HBV/HCV, сниженный уровень ингибитора C1-эстеразы и наследственные дефициты факторов комплемента [мод. по 5, 7].

Патофизиология ГУВ

Патогенез ГУВ, очевидно, опосредован влиянием анти-C1q на нормальные биологические функ-

ции C1-фракции комплемента. Вероятные механизмы сосудистого повреждения включают образование иммунных комплексов (ИК) с участием анти-C1q, а также вовлечение Т-клеточного иммунного ответа.

Иммунобиология C1q. Система комплемента – один из главных эффекторных механизмов иммунной системы и играет важную защитную роль. Биологические функции комплемента связаны с опсонизацией и фагоцитозом, стимуляцией воспалительных реакций посредством анафилатоксинов и цитолизом микробов, опосредованных комплементом. Система комплемента представляет собой энзиматический каскад, состоящий из белков плазмы, способный к мощной амплификации после однократного стимула [24]. Под влиянием определенных состояний против компонентов комплемента может развиваться аутоиммунная реакция, которая приводит к воспалительному повреждению тканей.

C1 – первый компонент классического пути активации комплемента представляет собой мультимолекулярный комплекс, состоящий из C1q и кальций-зависимого тетрамера C1r/C1r-C1s/C1s. Традиционная функция C1q в этом комплексе заключается во взаимодействии и последующей активации в результате ограниченного протеолиза тетрамера C1r/C1r-C1s/C1s и активацией классического пути. Активация C1r и C1s (которые являются протеиназами) становится возможной после связывания C1q с иммуноглобулинами (Ig), формирования ИК. C1q – гликопротеин, принадлежащий к семейству коллектинов, с молекулярной массой 410–462 kDa. Его структура гексамерна и состоит из глобулярных голов, соединенных с коллагеноподобными хвостами в виде тройных спиралей. Глобулярные головки C1q связываются с C_H2 доменом молекулы IgG или C_H3 доменом IgM. Каждая тяжелая цепь Ig содержит только одно место связывания для C1q. C1q должен соединяться по крайней мере с 2 тяжелыми цепями, чтобы конформационные изменения комплекса повлекли за собой активацию C1r и C1s, поэтому активация возможна только при связывании с Ig в форме ИК с мультвалентными антигенами [25].

Основные биологические функции C1q в организме связаны с клиренсом ИК и клеток, подвергающихся апоптозу [26, 27]. Нарушение этих процессов может приводить к возникновению аутоиммунных реакций и иммунокомплексному повреждению тканей, что подтверждается рядом наблюдений. Мощным предрасполагающим фактором развития СКВ являются случаи гомозиготного дефицита C1q, C2, и C4 [28, 29]. Кроме того, у нокаутных по

C1q мышей развивается синдром, подобный люпус-нефриту, с обнаружением в почках множественных апоптотических фрагментов [27], а способность макрофагов к удалению апоптотических телец при низком содержании C1q *in vitro* снижена [30]. Описан и случай снижения селезеночного клиренса ИК у больного с C2 дефицитом и СКВ с хорошим эффектом от восстановления уровня C2 при использовании свежесамороженной плазмы [31]. Пр продемонстрировано, что дефицит C1q усиливает аутоиммунные процессы при моделировании СКВ в эксперименте [32]. C1q специфически связывается с апоптотическими тельцами кератиноцитов, клеток эндотелия и лимфоцитов [33–35] и, наряду с C3, опосредует их удаление [36, 37].

Следует иметь в виду и то, что блокада (или дефицит) C1q имеет куда более значительные биологические последствия, которые напрямую не связаны с запуском классического пути активации комплемента. Речь идет о регуляторной роли C1q в отношении процессов апоптоза и поддержания аутоотолерантности [38, 39]. Помимо последствий, связанных со снижением очищения от ИК и апоптотических клеток, C1q-дефицитные состояния могут влиять на процессы отрицательного отбора аутореактивных В-клеток – формирования толерантности. C1q, присоединенный к антигенам СКВ (dsDNA или ядерные белки), с другими белками специфического распознавания активирует систему комплемента, приводя к усилению распознавания антигенов и связывания аутореактивными В-лимфоцитами костного мозга. Снижение C1q в этом случае может препятствовать негативной селекции незрелых В-клеток, которые активируются и запускают продукцию аутоантител [40]. Таким образом, принимая непосредственное участие в процессе нормального апоптоза, C1q способствует очищению от потенциальных аутоантигенов, предотвращает стимуляцию иммунной системы и аутоиммунные реакции.

Анти-C1q в патогенезе ГУВ. Впервые в начале 1970-х годов показано, что, помимо ИК, связываемых C1q в твердой фазе, также определяются и другие «неидентифицированные реактанты» с низкой молекулярной массой [41]. В дальнейшем было подтверждено наличие особых C1q-преципитинов, описанных в первых сериях наблюдений [42–45] и идентифицированных как аутоантитела к C1q [46]. В свою очередь, между уровнем анти-C1q и разными гипокомплементемическими состояниями была показана отчетливая связь [47, 48].

Хотя анти-C1q – важный диагностический маркер ГУВ [5, 7], следует учитывать, что анти-C1q

неспецифичны для ГУВ, поскольку также наблюдаются у 30% больных с СКВ, при этом, у большинства (80–90%) с люпус-нефритом [26]. Вероятно, наличие анти-C1q создает условия для существенного перекреста клинической симптоматики при этих двух заболеваниях, придавая им схожие черты [49]. Анти-C1q при ГУВ и СКВ похоже одинаковы, так как связываются с одной и той же структурой, а именно, коллагеноподобным участком C1q (collagen-like region – CLR-C1q) этого компонента комплемента. Связывание *in vitro*, что принципиально важно, происходит преимущественно с адсорбированным к *твердой фазе* C1q, но не тогда, когда эта молекула находится в свободном состоянии, например, в циркуляции. При этом, если поверхность с адсорбированным CLR-C1q обработана анти-C1q, полученных от больных с ГУВ, то последующее добавление анти-C1q от больных с СКВ дополнительного связывания не дает. Справедлива и обратная ситуация, что, очевидно, указывает на связывание анти-C1q при ГУВ и СКВ с одним и тем же эпитопом C1q [50].

Один из центральных вопросов этой «истории» – это механизмы, благодаря которым C1q приобретает аутоантигенные черты и которые пока не установлены. Считается, что C1q, как антиген для аутоантител, распознается только в твердой фазе потому, что именно в таком состоянии раскрывается до этого скрытый эпитоп в CLR-C1q [51–53]. Вопрос в том, с какой поверхностью должен быть связан C1q, чтобы претерпеть конформационные изменения и стать антигеном-мишенью для анти-C1q? Можно было бы предположить возникновение патологических реакций в ответ на C1qAb при их взаимодействии с C1q или в составе циркулирующих ИК [54], или в тканевых структурах.

В первом варианте, по крайней мере, применительно к клинической модели СКВ, наиболее вероятным механизмом образования anti-C1q ранее считали экспрессию неоэпитопов на поверхности C1q после связывания с ИК [54] с априорной базой в виде явного иммунокомплексного патогенеза СКВ и хорошо известных свойств C1q в отношении связывания и клиренса ИК. В таком случае анти-C1q могли бы усилить образование ИК в результате увеличения размеров ИК, поскольку известны данные о зависимости между размерами ИК и их депозицией [43, 55]. Последующий захват ИК или образование ИК *in situ* с участием C1q и последующим присоединением анти-C1q может приводить к развитию локального воспаления. Анти-C1q влияют на биологические функции C1q после связывания и образования ИК с нарушением динамического равновесия с другими компо-

нентами C1 и его активации [56]. В функциональном плане это напоминает врожденный дефицит C1q, который также приводит к депозиции ИК в ткани и развитию повреждения. Однако более поздние данные не подтвердили предположения о том, что анти-C1q сами по себе не вызывают активацию C1 после связывания с C1q ни *in vitro*, ни *in vivo*, как объяснения связи между уровнем аутоантител и гипокомплементемией [57].

Вместе с тем, в контексте связи СКВ с нарушением клиренса клеток, подвергающихся апоптозу и экспрессирующих рецептор к C1q, более правдоподобной представляется другая гипотеза. Вероятно, что C1q, связываясь с поверхностью апоптотических клеток, приобретает (ауто)антигенные черты, подобно таковым ядерных компонентов клетки, которые в норме недоступны иммунной системе, но являются аутоантигенами при СКВ. Резонно предполагать наличие ситуаций, в которых: а) появляется избыток (нео)эпитопов на C1q в результате его связывания с ИК или с апоптотическими клетками, или б) при увеличении времени их экспозиции. В этих случаях эпитопы C1q могут стать и, вероятно, становятся «объектом интереса» иммунной системы, с развитием аутоиммунной реакции в форме образования анти-C1q и последующим нарушением функций комплемента [58, 59]. Недавно получены и весьма интересные данные подтверждающие это предположение. C1q, присоединенный к ИК или Ig, не связывается с анти-C1q. Напротив, анти-C1q, выделенные из сыворотки крови больных с СКВ и ГУВ, с анализом распознавания C1q связанного с разными классами Ig, иммунными комплексами и апоптотическими клетками, с помощью FACS-анализа и конфокальной микроскопии специфично направлены против ранних апоптотических клеток. В то же время, с клетками, находящимися в более поздних стадиях апоптоза, анти-C1q не связывался [60].

Таким образом, конформационные изменения C1q, необходимые для проявления его антигенных свойств, определяются не столько типом, сколько природой лиганда. Такими лигандами, по всей видимости, являются рецепторы к C1q на поверхности клеток, подвергающихся апоптозу. Экспрессия этих рецепторов критически важна для нормального клиренса апоптотических клеток с участием макрофагов. C1q играет и роль в фагоцитозе через связывание с продуктами клеточного распада, которые затем поглощаются макрофагами, также имеющими поверхностный рецептор к C1q. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что имеет место интернационализация эндогенных апоптотических клеток незрелыми антиген-презенти-

рующими клетками (АПК). Этот весьма эффективный механизм клиренса апоптотических клеток, помимо C1q, опосредуется и другими молекулами, критически важными для распознавания, поглощения или лизосомальной деградации ДНК и связанных с ней потенциальных аутоантигенов. К таким молекулам относятся, наряду с C1q, C4, IgM, другой пентрактин – сывороточный амилоид Р, тирозинкиназа c-meg протоонкогена, белок-Е8 (белок частиц молочного жира), скэвинджер-рецепторы класса А, лизосомальная DNаза II. Дефицит таких молекул приводит к развитию аутоиммунных реакций за счет появления аутореактивных лимфоцитов из-за нарушения очищения тканей от останков клеток, подвергающихся апоптозу [27, 61–68]. Также известно, что у людей СКВ ассоциируется с генетическими дефицитами факторов комплемента [69, 70] и нарушением фагоцитоза АК [71, 72].

Аутоотолерантность иммунных клеток может изменяться и вследствие прямого нарушения взаимодействия C1q в присутствии анти-C1q с дендритными клетками, поскольку C1q играет существенную роль в их регуляции. Эта регуляция осуществляется путем снижения продукции цитокинов и экспрессии молекул ко-стимуляции и, в целом, снижения Т-клеточного ответа [73, 74]. Существуют и другие механизмы влияния C1q на функции клеток иммунной системы, которые могут иметь отношение к нарушению толерантности и которые описаны в детальном тематическом обзоре [75].

Отдельного обсуждения заслуживает достаточно высокая распространенность анти-C1q в популяции без признаков аутоиммунного заболевания [11–18]. С одной стороны, эти данные указывают на необходимость пока неизвестного сочетания анти-C1q с другими факторами для реализации патогенного действия аутоантител и наличие вероятных механизмов защиты от нарушений толерантности. С другой – косвенно подтверждают их связь с апоптозом, поскольку распространенность анти-C1q существенно увеличивается с возрастом [11–18]. Ответ на вопрос, являются ли бессимптомные носители анти-C1q группой риска по развитию аутоиммунной патологии, требует проведения проспективных исследований.

Патогенез ГУВ и СКВ: сходства и различия. Дефицит комплемента может быть существенной причиной недостаточного удаления отработанных клеточных продуктов («waste disposal»), что считается краеугольным моментом в развитии СКВ и широко обсуждается в литературе [76–78]. Имеющиеся данные, с точки зрения молекулярной биологии, позволяют отнести ГУВ, как и СКВ, к забо-

леваниям, ассоциированным с нарушениями процессов нормального апоптоза и этиологически, и патогенетически. В этом смысле можно предположить, что инициальные этапы патогенеза ГУВ напоминают таковые СКВ. Предположительно патогенетические различия заключаются в том, что при ГУВ нарушение или снижение клиренса апоптотических клеток приводит к аккумуляции продуктов апоптоза в герминативных центрах лимфатических узлов, появлению аутореактивных В-клеток и продукции аутоантител только к C1q. Эти аутоантитела нарушают взаимодействие C1q с его рецепторами на поверхности апоптотических клеток и АПК (макрофагов, дендритных клеток), приводя, с одной стороны, к дальнейшему усугублению нарушений апоптоза, фагоцитоза и толерантности, а с другой – к типичным системным клиническим проявлениям. При классической СКВ происходит то же самое, однако, предположительно в результате более глубоких нарушений нормального апоптоза и более длительной экспозиции аутоантигенов на поверхности апоптотических клеток формируется более широкий спектр аутоантител к внутриклеточным антигенам, которые, как известно, появляются на поверхности клеток в процессе их апоптоза (например, Ro 62, Ro 50, La, анионные фосфолипиды) [79]. Возможно, что отличия в клинических проявлениях СКВ и ГУВ дополнительно связаны с отсутствием широкой перекрестной реактивности анти-C1q в сравнении с большинством других аутоантител, обнаруживаемых при СКВ [80, 81]. Исключением может быть сурфактант, что клинически проявляется ускоренным развитием хронической обструктивной болезни легких у больных с ГУВ [8, 82].

Такая гипотеза может объяснять и клинические случаи «чистого» или идиопатического ГУВ только с анти-C1q и описанной выше клинической картиной, и наличие синдрома ГУВ, сопутствующего СКВ, а также другим заболеваниям. Теоретически ГУВ может развиваться тремя путями: 1) только с формированием анти-C1q (идиопатический ГУВ); 2) с одновременным формированием и анти-C1q, и аутоантител к ядерным антигенам с формированием СКВ с синдромом ГУВ и 3) с первичным персистированием анти-C1q и последующим образованием других аутоантител вследствие нарушения клиренса АК. В последнем случае клинически наблюдается трансформация клинической картины ГУВ в типичную СКВ. Поскольку анти-C1q вообще не детектируются у значительной доли больных с СКВ [14], необходимо предполагать наличие других механизмов формирования аутоиммунитета в результате нарушений апоптоза с раз-

витиём того или иного заболевания. В частности, известно, что при СКВ у ряда больных в отсутствие анти-C1q наблюдаются антитела к Ro 60 апотопу, появляющимся на поверхности клеток, также находящихся в ранних стадиях апоптоза [83].

В свете имеющихся сведений автор данной публикации предполагает, что образование анти-C1q может быть вторичным событием и маркером накопления ранних апоптотических клеток в результате избыточного их образования или из-за снижения их клиренса. Первичным событием в нарушении клиренса апоптотических клеток могут быть генетические/приобретенные нарушения молекулярных/клеточных событий при индукции в клетках апоптоза. Вместе с тем, клиренс апоптотических клеток может быть снижен вторично в результате нарушений их фагоцитоза, а также в результате первичных нарушений аутоиммунной толерантности – например формирования клона аутореактивных В-клеток с выработкой аутоантител к молекулам, играющим важную роль в апоптозе (например к C1q). По одному сценарию исходное увеличение количества апоптотических клеток вызывает увеличение тканевого связывания C1q, последующее образование анти-C1q, замедление апоптоза и нарушение толерантности с развитием аутоиммунных синдромов. По другому сценарию – образование анти-C1q, с блокадой C1q и нарушением биологических функций комплемента, как на поверхности апоптотических клеток, так и в макрофагах может быть первичным событием, способным приводить к нарушениям толерантности/аутоиммунным реакциям.

С этих позиций можно объяснить развитие анти-C1q и ассоциированных клинических симптомов в рамках синдрома ГУВ, вторичного по отношению к ряду инфекций, неоплазм, лекарств и аутоиммунных состояний, помимо СКВ. В этом плане показательно, что у больных с HCV-инфекцией часто выявляются анти-C1q, которые, однако, не коррелируют с клиническими признаками тяжести заболевания и наличием ИК (криоглобулинемией) [19]. Вероятно, что связывание C1q с лигандами типа ядерных протеинов вируса, в том числе в составе ИК [84], не приводит к существенному нарушению аутоиммунитета/толерантности. В этом случае повреждение HCV В-клеток хозяина с выработкой ими аутоантител к C1q может быть инициальным механизмом, напоминающим патогенез криоглобулинемии. Имеется определенная доказательная база в отношении связи прогрессии опухолей и аутоиммунных реакций через замедление апоптоза [85]. При этом, остается открытым вопрос о том, что первично: увеличение апоптоза или

выработка антител опухолевыми клетками при ГУВ у больных с В-клеточными не-ходжскинскими лимфомами [86].

Следует отметить отдельные наблюдения о развитии заболевания у родственников, что заставляет предполагать также и генетические механизмы или предрасположенность к развитию ГУВ [87, 88].

Анти-C1q и поражение почек

Ассоциация анти-C1q с течением воспалительного поражения клубочков наиболее детально описана для люпус-нефрита. Хорошо известно, что анти-C1q связаны с клиническими проявлениями диффузного пролиферативного варианта люпус-нефрита. При этом и анти-dsDNA, и анти-C1q были одинаково важны для прогноза вспышек нефрита при СКВ, однако, при этом, нарастание анти-dsDNA также сопровождалось экстраренальными проявлениями болезни. В половине случаев увеличение титров анти-C1q сопровождалось развитием обострения люпус-нефрита [89, 90]. Даже если титры анти-C1q не всегда соответствуют клинической активности заболевания СКВ, в любом случае – это явный маркер активации классического пути комплемента, как правило, свойственного для неблагоприятного течения гломерулопатии [45, 91]. В целом, анти-C1q рассматривается как маркер активности СКВ и один из параметров для коррекции терапии, поскольку увеличение их титра обладает существенной прогностической значимостью в отношении обострений люпус-нефрита [89, 92].

Небезынтересны и требуют разъяснений клинические наблюдения о том, что анти-C1q отрицательно связаны только с проявлениями поражения почек при СКВ, но не с изменениями в других органах [23]. Экспериментальные данные также показывают, что СКВ-подобные изменения возникают у мышей, дефицитных по C1q, с преимущественным накоплением апоптотических телец в почечных клубочках [27]. Эти данные заставляют предполагать, что гломерулярные структуры отчасти более чувствительны к нарушению клиренса клеток, подвергающихся апоптозу, и таким образом могут быть специфическим местом для реализации аутоиммунной реакции, опосредованной анти-C1q. Кроме того, C1q является ярко выраженным катионным протеином, способным легко связываться с отрицательно заряженной ГБМ, что обуславливает депозицию в стенке капилляров клубочка.

Помимо люпус-нефрита, наибольшая распространенность анти-C1q класса IgG определена для мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита (МПГН) [21, 22, 93, 94]. Анти-C1q в исследовании C.F. Strife и соавт. [93] выявлены у 37 из 68

(54%) больных с МПГН. По-видимому, наличие анти-C1q при МПГН связано с депозицией C1q в клубочке, как при волчаночном нефрите 3–5 типов. Анти-C1q выявляются при других морфологических вариантах гломерулонефрита: мембранозном гломерулонефрите (ГН), фокально-сегментарном гломерулосклерозе, минимальных изменениях, анти-ГБМ нефрите [21, 93–96] и даже остром постстрептококковом ГН. В последнем случае их наличие было связано с более выраженной протеинурией, гипертензией и отсутствием спонтанного выздоровления [18]. Небезынтересно, что анти-C1q могут определяться при IgA-нефропатии [95], однако, при этом относятся к Ig класса А, как при ревматоидном васкулите [13].

Предположение о том, что анти-C1q могут быть важным этиопатогенетическим механизмом и связаны с более выраженными морфологическими формами/проявлениями не только при люпус-нефрите, но и при другой гломерулярной патологии, пока имеет только косвенные подтверждения [97]. В этом плане интересную информацию можно было бы получить при клинко-морфологических сопоставлениях и анализе течения ГУВ-ассоциированного «гломерулонефрита». К сожалению, детальные наблюдения почечных проявлений ГУВ не опубликованы, по-видимому, из-за небольшого числа случаев в отдельно описываемых сериях и отсутствия систематических обзоров на эту тему. В публикациях серийных наблюдений ГУВ поражения клубочков отмечены часто [5]. Клинический спектр ГУВ-ассоциированного гломерулонефрита достаточно широк: от «незначительных или умеренных» повреждений до быстро прогрессирующих вариантов. Морфологические находки у больных с ГУВ варьируют существенно и включают, наряду с диффузной/фокальной мезангиальной пролиферацией и мембранозным гломерулонефритом, так же и более тяжелые формы – МПГН, экстракапиллярные изменения [98–104].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ГУВ имеет достаточно определенные клинические проявления и, очевидно, представляет собой особую форму иммунокомплексного повреждения сосудов. С позиций современной иммунобиологии патогенез ГУВ ассоциирован с образованием аутоантител к C1q-компоненту комплемента и нарушениями процессов нормального апоптоза. Молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе этих процессов, в существенной степени приоткрыты, однако требуют дополнительных исследований. Также необходимо дальнейшее накопление и систематизация

клинических данных об эпидемиологии, органических проявлениях и течении этого заболевания. Сегодня совершенно очевидно, что ГУВ – пока «Золушка» нефрологии, ревматологии и даже дерматологии – требует повышенного внимания с учетом природы болезни, определяющей повышенную вероятность неблагоприятного прогноза. В необходимости своевременной диагностики ГУВ и настороженности в отношении его почечных проявлений на практике интересующемуся читателю позволит убедиться опубликованная в этом номере журнала серия клинических наблюдений этого нечасто распознаваемого аутоиммунного заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Marder RJ, Burch FX, Schmid FR, Zeiss CR, Gewurz H. Low molecular weight C1q precipitins in hypocomplementemic vasculitis-urticarial syndrome: partial purification and characterization as immunoglobulin. *J Immunol* 1978;128:613–618
2. McDuffie FC, Mitchell Sams W, Maldonado JE, Andreini PH, Conn DL, Samayoa EA. Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis: Possible immune complex syndrome. *Mayo Clin Proc* 1973;48:340–348
3. Peroni A, Colato C, Zanoni G, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part II. Systemic diseases. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(4):557–570
4. Brodell LA, Beck LA. Differential diagnosis of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(3):181–188
5. Wisniewski JJ, Baer AN, Christensen J, Cupps TR, Flagg DN, Jones JV, Katzenstein PL, McFadden ER, McMillen JJ, Pick MA, Richmond GW, Simon SR, Smith HR, Sontheimer RD, Trigg LB, Weldon D, Zone JJ. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:24–41
6. Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23:201–216
7. Wisniewski JJ. Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:24–31
8. Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 231–238
9. Siegert CEH, Daha MR, Voort EAM, Breedveld FC. IgG and IgA antibodies to the collagen-like region of C1q in rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1646–1654
10. Haseley LA, Wisniewski JJ, Denburg MR et al. Antibodies to C1q in systemic lupus erythematosus: characteristics and relation to Tc gamma RIIA alleles. *Kidney Int* 1997;52:1357–1380
11. Trendelenburg M, Marfurt J, Gerber I, Tyndall A, Schifferli JA. Lack of occurrence of severe lupus nephritis among anti-C1q autoantibody-negative patients. *Arthritis Rheum* 1999;42:187–188
12. Wener MH, Uwatoko S, Mannik M. Antibodies to the collagen-like region of C1q in sera of patients with autoimmune rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 1989;32:544–550
13. Siegert CEH, Daha MR, Voort EAM, Breedveld FC. IgG and IgA antibodies to the collagen-like region of C1q in rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1646–1654
14. Horvath L, Czirjak L, Fekete B et al. Levels of antibodies against C1q and 60 kDa family of heat shock proteins in the sera of patients with various autoimmune diseases. *Immunol Lett* 2001;75:103–109
15. Potlukova E, Jiskra J, Limanova Z et al. Autoantibodies against complement C1q correlate with the thyroid function in

patients with autoimmune thyroid disease. *Mol Immunol* 2007;44:3941 (Abstract)

16. Siegert CE, Daha MR, Swaak AJ, Van Der Voort EA, Breedveld FC. The relationship between serum titers of autoantibodies to C1q and age in the general population and in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;67:204–209

17. Ravelli A, Wisnieski JJ, Ramenghi B, Ballardini G, Zonta L, Martini A. IgG autoantibodies to complement C1q in pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:215–219

18. Kozyro I, Perahud I, Sadallah S *et al.* Clinical value of autoantibodies against C1q in children with glomerulonephritis. *Pediatrics* 2006;117:1663–1668

19. Saadoun D, Sadallah S, Trendelenburg M *et al.* Anti-C1q antibodies in hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol* 2006;145:308–312

20. Prohaszka Z, Daha MR, Sasal C *et al.* C1q autoantibodies in HIV infection: correlation to elevated levels of autoantibodies against 60-kDa heat shock proteins. *Clin Immunol* 1999;90:247–255

21. Siegert CEH, Daha MR, Halma C, Van Der Voort EAM, Breedveld FC. IgG and IgA autoantibodies to C1q in systemic and renal diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:19–23

22. Wisnieski JJ, Jones SM. IgG autoantibody to the collagen-like region of C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, systemic lupus erythematosus, and 6 other musculoskeletal or rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1992; 19: 884–888

23. Horvath L, Czirkaj L, Fekete B *et al.* High levels of antibodies against C1q are associated with disease activity and nephritis but not with other organ manifestations in SLE patients. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:667–672

24. Abbas KA, Lichtman AH, Pober JS. Effector mechanisms of humoral immunity. In: Abbas KA, Lichtman AH, Pober JS, eds. *Cellular and Molecular Immunology*. Philadelphia: WB Saunders, 2000:309–334

25. Schumaker VN, Hanson DC, Kilchherr E, Phillips ML, Poon PH. A molecular mechanism for the activation of the first component of complement by immune complexes. *Mol Immunol* 1986;23:557–565

26. Siegert CEH, Kazatchkine MD, Sjöholms A, Wörzner R, Loos M, Daha MR. Autoantibodies against C1q: view on clinical relevance and pathogenic roles. *Clin Exp Immunol* 1999;116:4–8. 27. Botto M, Dell'Agnola C, Bygrave AE *et al.* Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet* 1998;19:56–59

28. Botto M. Links between complement deficiency and apoptosis. *Arthritis Res* 2001;3:207–10. 29. Walport MJ. Complement and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res* 2002;4:Suppl 3:S279–S293

30. Taylor PR, Carugati A, Fadok VA *et al.* A hierarchical role for classical pathway complement proteins in the clearance of apoptotic cells *in vivo*. *J Exp Med* 2000;192:359–366

31. Davies KA, Erlendsson K, Beynon HL, *et al.* Splenic uptake of immune complexes in man is complement-dependent. *J Immunol* 1993;151:3866–3873

32. Mitchell DA, Pickering MC, Warren J *et al.* C1q deficiency and autoimmunity: the effects of genetic background on disease expression. *J Immunol* 2002;168:2538–2543

33. Korb LC, Ahearn JM. C1q binds directly and specifically to surface blebs of apoptotic human keratinocytes: complement deficiency and systematic lupus erythematosus revisited. *J Immunol* 1997;158: 4525–4528

34. Navratil JS, Watkins SC, Wisnieski JJ, Ahearn JM. The globular heads of C1q specifically recognize surface blebs of apoptotic vascular endothelial cells. *J Immunol* 2001;166:3231–3239

35. Gaipal US, Kuenkele S, Voll RE *et al.* Complement binding is an early feature of necrotic and a rather late event during apoptotic cell death. *Cell Death Differ* 2001;8:327–334

36. Mevorach D, Mascarenhas JO, Gershov D, Elkon KB. Complement-dependent clearance of apoptotic cells by human macrophages. *J Exp Med* 1998;188:2313–2320

37. Ogden CA, DeCathelineau A, Hoffmann PR *et al.* C1q and mannose binding lectin engagement of cell surface calreticulin and CD91 initiates macropinocytosis and uptake of apoptotic bodies. *J Exp Med* 2001;194:781–796

38. Gaboriaud C, J Juanhuix, A Gruez, M Lacroix, C Darnault, D Pignol, D Verger, JC Fontecilla-Camps, GJ Arlaud. 2003. The crystal structure of the globular head of complement protein C1q provides a basis for its versatile recognition properties. *J Biol Chem* 278: 46974–46982

39. Roumenina LT, MM Ruseva, A Zlatarova, R Ghai, M Kolev, N Olova, M Gadjeva, A Agrawal, B. Bottazzi, A. Mantovani, *et al.* Interaction of C1q with IgG1, C-reactive protein and pentraxin 3: mutational studies using recombinant globular head modules of human C1q A, B, and C chains. *Biochemistry* 2006; 45: 4093–4104

40. Carroll M. Innate immunity in the etiopathology of autoimmunity. *Nat Immunol* 2001;2:1089–1090

41. Agnello V, Koffler D, Eisenberg JW, Wichester RJ, Kunkel HG. C1q precipitins in the serum of patients with systemic lupus erythematosus and other hypocomplementemic states: characterization of high and low molecular weight types. *J Exp Med* 1971;134:228S–241S

42. Robinson MF, Roberts JL, Verrier Jones J, Lewis EJ. Circulating immune complex assays in patients with lupus and membranous glomerulonephritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1979;14:348–360

43. Tung USK, DeHoratius RJ, Williams RC. Study of circulating immune complex size in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1981;43:615–625

44. Hack CE, Belmer AJM. The IgG detected in the C1q solid-phase immune complex assay is not always of immune-complex nature. *Clin Immunol Immunopathol* 1986;38:120–128

45. Wener MH, Mannik M, Schwartz MM, Lewis EJ. Relationship between renal pathology and the size of circulating immune complexes in patients with systemic lupus erythematosus. *Med* 1987;66:85–97

46. Wisnieski JJ, Naff GB. Serum IgG antibodies to C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Arthritis Rheum* 1989;32:1119–1127

47. Siegert CEH, Daha MR, Westedt ML, van der Voort EAM, Breedveld FC. IgG autoantibodies against C1q are correlated with nephritis, dermatitis, hypocomplementaemia, and dsDNA antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991;18:230–234

48. Frémeaux-Bacchi V, Weiss L, Demouchy C, Blouin J, Kazatchkine MD. Autoantibodies to the collagen-like region of C1q are strongly associated with classical pathway-mediated hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996;5:216–220

49. Trendelenburg M, Courvoisier S, Spaeth PJ *et al.* Hypocomplementemic urticarial vasculitis or systemic lupus erythematosus? *Am J Kidney Dis* 1999;34:745–751

50. Wisnieski JJ, Jones SM. Comparison of autoantibodies to the collagen-like region of C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1992;148(5):1396–1403

51. Uwatoko S, Aotsuka S, Okawa M, Egusa Y, Yokohari R, Aizawa C, Suzuki K. C1q solid-phase radioimmunoassay: evidence for detection of antibody directed against the collagen-like region of C1q in sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1987;69(1):98–106

52. Antes U, Heinz HP, Loos M. Evidence for the presence of autoantibodies to the collagen-like portion of C1q in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1988;31(4):457–464

53. Golan MD, Burger R, Loos M. Conformational changes in C1q after binding to immune complexes: detection of neoantigens with monoclonal antibodies. *J Immunol* 1982;129(2):445–447

54. Flierman R, MR Daha. Pathogenic role of anti-C1q autoantibodies in the development of lupus nephritis: a hypothesis. *Mol. Immunol* 2007; 44: 133–138

55. Couser WG. Mechanisms of glomerular injury in immune-complex disease. *Kidney Int* 1985 Sep;28(3):569–583

56. Heinz HP, Burger R, Golan MD, Loos M. Activation of the first component of complement, C1, by a monoclonal antibody

- recognizing the C chain of C1q. *J Immunol* 1984;132:804–808
57. Siegert CEH, Daha MR, Lobatto S, van der Voort EAM, Breedveld FC. IgG autoantibodies to C1q do not detectably influence complement activation in vivo and in vitro in systemic lupus erythematosus. *Immunol Res* 1992;11:91–97
58. Trendelenburg M. Antibodies against C1q in patients with systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol* 2005;27:276–285
59. Mevorach D. Clearance of dying cells and systemic lupus erythematosus: the role of C1q and the complement system. *Apoptosis* 2010;15(9):1114–1123
60. Bigler C, Schaller M, Perahud I, Osthoff M, Trendelenburg M. Autoantibodies against complement C1q specifically target C1q bound on early apoptotic cells. *J Immunol* 2009;183(5):3512–3521
61. Ehrenstein MR, Cook HT, Neuberger MS. Deficiency in serum immunoglobulin (Ig)M predisposes to development of IgG autoantibodies. *J Exp Med* 2000;191:1253–1258
62. Bickerstaff MC, Botto M, Hutchinson WL, Herbert J, Tennent GA, Bybee A, Mitchell DA, Cook HT, Butler PJ, Walport MJ, Pepys MB. Serum amyloid P component controls chromatin degradation and prevents antinuclear autoimmunity. *Nat Med* 1999;5:694–697
63. Chen Z, Korolov SB, Kelsoe G. Complement C4 inhibits systemic autoimmunity through a mechanism independent of complement receptors CR1 and CR2. *J Exp Med* 2000;192:1339–1352
64. Cohen PL, Caricchio R, Abraham V, Camenisch TD, Jennette JC, Roubey RA, Earp HS, Matsushima G, Reap EA. Delayed apoptotic cell clearance and lupus-like autoimmunity in mice lacking the c-met membrane tyrosine kinase. *J Exp Med* 2002;196:135–140.
65. Hanayama R, Tanaka M, Miyasaka K, Aozasa K, Koike M, Uchiyama Y, Nagata S. Autoimmune disease and impaired uptake of apoptotic cells in MFG-E8-deficient mice. *Science* 2004;304:1147–1150
66. Wallet MA, Sen P, Flores RR, Wang Y, Yi Z, Huang Y, Mathews CE, Earp HS, Matsushima G, Wang B, Tisch R. MerTK is required for apoptotic cell-induced T cell tolerance. *J Exp Med* 2008;205:219–232
67. Wermeling F, Chen Y, Pikkarainen T, Scheynius A, Winqvist O, Izui S, Ravetch JV, Tryggvason K, Karlsson MC. Class A scavenger receptors regulate tolerance against apoptotic cells, and autoantibodies against these receptors are predictive of systemic lupus. *J Exp Med* 2007;204:2259–2265
68. Nagata S. Autoimmune diseases caused by defects in clearing dead cells and nuclei expelled from erythroid precursors. *Immunol Rev* 2007;200:237–250
69. Truedsson L, Bengtsson AA, Sturfelt G. Complement deficiencies and systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2007;40:560–566
70. Taylor PR, Carugati A, Fadok V, Cook HT, Andrews M, Carroll MC, Savill JS, Henson PM, Botto M, Walport MJ. A hierarchical role for classical pathway complement proteins in the clearance of apoptotic cells in vivo. *J Exp Med* 2000; 192: 359–366
71. Baumann I, Kolowos W, Voll RE, Manger B, Gaipf U, Neuhauser WL, Kirchner T, Kalden JR, Herrmann M. Impaired uptake of apoptotic cells into tingible body macrophages in germinal centers of patients with systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 2002;46:191–201
72. Shoshan Y, Shapira I, Toubi E, Frolkis I, Yaron M, Mevorach D. Accelerated Fas-mediated apoptosis of monocytes and maturing macrophages from patients with systemic lupus erythematosus: relevance to in vitro impairment of interaction with iC3b-opsonized apoptotic cells. *J Immunol* 2001; 167: 5963–5969
73. Castellano G, AM Woltman, AJ Nauta, A Roos, LA Trouw, MA Seelen, FP Schena, MR Daha, C van Kooten. 2004. Maturation of dendritic cells abrogates C1q production in vivo and in vitro. *Blood* 103: 3813–3820
74. Castellano G, AM Woltman, N Schlagwein, W Xu, FP Schena, MR Daha, C van Kooten. Immune modulation of human dendritic cells by complement. *Eur J Immunol* 2007;37: 2803–2811
75. Lu JH, Teh BK, Wang L, Wang YN, Tan YS, Lai MC, Reid KB. The classical and regulatory functions of C1q in immunity and autoimmunity. *Cell Mol Immunol* 2008 Feb;5(1):9–21
76. Herrmann M, Voll RE, Zoller OM, Hagenhofer M, Ponner BB, Kalden JR. Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998;41:1241–1250
77. Anisur Rahman, Ph.D., and David A. Isenberg, M.D. Systemic Lupus Erythematosus *N Engl J Med* 2008; 358:929–939
78. Mucoz LE, Lauber K, Schiller M, Manfredi AA, Herrmann M. The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity *Nat Rev Rheumatol* 2010 May;6(5):280–289
79. Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med* 1994;179:1317–1330
80. Martensson U, S Thiel, JC Jensenius, AG Sjöholm. Human autoantibodies against C1q: lack of cross reactivity with the collectins mannan-binding protein, lung surfactant protein A and bovine conglutinin. *Scand J Immunol* 1996;43: 314–320
81. Sjöholm AG, U Martensson, G Sturfelt. Serial analysis of autoantibody responses to the collagen-like region of C1q, collagen type II, and double stranded DNA in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997;24: 871–878
82. Mehregan DR, Gibson LE. Pathophysiology of urticarial vasculitis. *Arch Dermatol* 1998;134:88–89
83. Reed JH, MW Jackson, TP Gordon. A B cell epitope of Ro 60 in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;58: 1125–1129
84. Sansonno D, Lauletta G, Nisi L, et al. Non-enveloped HCV core protein as constitutive antigen of cold-precipitable immune complexes in type II mixed cryoglobulinaemia. *Clin Exp Immunol* 2003;133:275–282
85. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunosuppression and autoimmune disease: beyond immunosuppressive networks for tumour immunity. *Immunology* 2006;119(2):254–64
86. Calvo-Romero JM. Diffuse Large B Cell Lymphoma in a Patient with Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis. *J Postgrad Med* 2003;49:252–253
87. Wisniewski JJ, Emancipator SN, Korman NJ, Lass JH, Zaim TM, McFadden ER. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome in identical twins. *Arthritis Rheum* 1994; 37(7):1105–1111
88. Ozgökar ZB, Yalçınkaya F, Altugan FS, Kavaz A, Ensari A, Ekim M. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome in three siblings. *Rheumatol Int.* 2010 DOI: 10.1007/s00296-010-1645-1645
89. Siegert CEH, Daha MR, Tseng CMES, Coremans IEM, van Es LA, Breedveld FC. Predictive value of IgG autoantibodies against C1q for nephritis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1993;52:851–856
90. Gunnarsson I, Ronnelid J, Huang YH, Rogberg S, Nilsson B, Lundberg I, Klareskog L. Association between ongoing anti-C1q antibody production in peripheral blood and proliferative nephritis in patients with active systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1997;36:32–37
91. Sjöholm AG, Martensson U, Sturfelt G. Serial analysis of autoantibody responses to the collagen-like region of C1q, collagen type II, and double-stranded DNA in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1976;24:871–874
92. Coremans IEM, Spronk PE, Bootsma H, Daha MR, van der Voort EAM, Kater L, Breedveld FC, Kallenberg CGM. Changes in antibodies to C1q predict renal relapses in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1995;26:595–601
93. Strife CF, Leahy AE, West CD. Antibody to a cryptic, solid-phase C1q antigen in membranoproliferative nephritis. *Kidney Int* 1989;35:836–842
94. Wener M, Uwatoko S, Mannik M. Antibodies to the collagen-like region of C1q in serum of patients with

autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1989;32:544–551

95. Gunnarsson I, Ronnelid J, Lundberg I, Jacobson H. Occurrence of anti-C1q antibodies in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transpl* 1997;12:2263–2268

96. Uwatoko S, Mannik M. IgG subclasses of antibodies to the collagen-like region of C1q in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989;32:1601–1603

97. Heidenreich U, Mayer G, Herold M, Klotz W, Stempf A, Jazrawi K, Lhotka K. Sensitivity and specificity of autoantibody tests in the differential diagnosis of lupus nephritis. *Lupus* 2009;18(14):1276–1280

98. Grimbirt P, Scholte K, Buisson C, Desvaux D, Baron C, Pastural M. Renal transplantation in a patient with hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Am J Kidney Dis* 2001;37:144–148

99. Renard M, Wouters C, Proesmans W. Rapidly progressive glomerulonephritis in a boy with hypocomplementemic urticarial vasculitis. *Eur J Pediatr* 1998;157:243–245

100. Enriquez R, Sirvent AE, Amoros F, Perez M, Matarredona J, Reyes A. Crescentic membranoproliferative glomerulonephritis

and hypocomplementemic urticarial vasculitis. *J Nephrol* 2005;18:318–322

101. Balsam L, Karim M, Miller F, Rubinstein S. Crescentic glomerulonephritis associated with hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Am J Kidney Dis* 2008;52:1168–1173

102. Messiaen T, Van Damme B, Kuypers D, Maes B, Vanrenterghem Y. Crescentic glomerulonephritis complicating the course of a hypocomplementemic urticarial vasculitis. *Clin Nephrol* 2000; 54(5):409–412

103. Kobayashi S, Nagase M, Hidaka S, Arai T, Ikegaya N, Hishida A, Honda N. Membranous nephropathy associated with hypocomplementemic urticarial vasculitis: report of two cases and a review of the literature. *Nephron* 1994; 66(1):1–7

104. Saeki T, Ueno M, Shimada H, Nishi S, Imai N, Miyamura S, Gejou F, Arakawa M. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hypocomplementemic urticarial vasculitis after complete remission of membranous nephropathy. *Nephron* 2001;88(2):174–177

Поступила в редакцию 25.01.2011 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.