

© Тимоти Г. Дж. Гудшип, Г. Теренс Кук, Фади Фахури, Фернандо К. Фервенца, Вероник Фремо-Бакиши, Давид Каванаг, Карла М. Нестер, Марина Норис, Мэтью К. Пикеринг, Сантьяго Родригес де Кордоба, Лубка Т. Руменина, Санджив Сети, Ричард Дж. Н. Смит, 2018

УДК УДК 616.63-008.6 + 616.611-002 (-41)

Для цитирования: Гудшип ТГ, Кук ГТ, Фахури Ф, Фервенца ФК и др. Атипичный гемолитико-уремический синдром и C₃-гломерулопатия: итоги конференции «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) по спорным вопросам. Нефрология 2018; 22 (4): 18–39

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-18-39

For citation: Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C₃ glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (4): 18–39 (In Russ.) DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-18-39

Тимоти Г. Дж. Гудшип^{1,}, Г. Теренс Кук², Фади Фахури³, Фернандо К. Фервенца⁴, Вероник Фремо-Бакиши⁵, Давид Каванаг¹, Карла М. Нестер^{6,7}, Марина Норис⁸, Мэтью К. Пикеринг², Сантьяго Родригес де Кордоба⁹, Лубка Т. Руменина^{10,11,12}, Санджив Сети¹³, Ричард Дж. Н. Смит^{6,7} участникам конференции¹⁴*

АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И C₃-ГЛОМЕРУЛОПАТИЯ: ИТОГИ КОНФЕРЕНЦИИ «KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES» (KDIGO) ПО СПОРНЫМ ВОПРОСАМ

¹ Институт Медицинской Генетики, Университет Ньюкасла, Ньюкасл-на-Тайне, Великобритания; ² Центр изучения комплемента и воспаления, Отделение медицины, Кампус Императорского Колледжа Хэмммерсмитта, Лондон, Великобритания; ³ INSERM, UMR-S 1064 (Центр исследований в трансплантации и иммунологии) и Отделение Нефрологии и Иммунологии, Университетский госпитальный центр Нанта, Нант, Франция; ⁴ Отделение нефрологии и гипертонии, Клиника Маю, Рочестер, Миннесота, США; ⁵ Государственный госпиталь Парижа, Европейский госпиталь Жоржа Помпиду, Париж, Франция; ⁶ Лаборатория молекулярной отоларингологии и исследований в нефрологии, Медицинский колледж Карвера, Университет Айовы, Айова-сити, Айова, США; ⁷ Подразделение Нефрологии, Отделение внутренних болезней, Медицинский колледж Карвера, Университет Айовы, Айова-сити, Айова, США; ⁸ IRCCS – Институт фармакологических исследований «Марио Негри», Клинический исследовательский Институт редких заболеваний «Aldo e Cele Daccò», Раника, Бергамо, Италия; ⁹ Центр Биологических исследований, Национальный совет научных исследований, Мадрид, Испания; Центр Биомедицинских исследований редких заболеваний, Мадрид, Испания; ¹⁰ Национальный институт здоровья и медицинских исследований, объединенное исследовательское отделение S 1138, комплемент и болезни, францисканский исследовательский центр, Париж, Франция; ¹¹ Парижский Университет Декарта в составе Сорбонны, Париж-Ситэ, Париж, Франция; ¹² Университет Пьера и Мари Кюри (UPMC), Париж-6, Париж, Франция; ¹³ Отделение лабораторной медицины и патологии, Клиника Маю, Рочестер, Миннесота, США. ¹⁴ см. Дополнение, где указаны все участники конференции

Timothy H.J. Goodship¹, H. Terence Cook², Fadi Fakhouri³, Fernando C. Fervenza⁴, Veronique Fremieux-Bacchi⁵, David Kavanagh¹, Carla M. Nester^{6,7}, Marina Noris⁸, Matthew C. Pickering², Santiago Rodri'guez de Co'rdoba⁹, Lubka T. Roumenina^{10,11,12}, Sanjeev Sethi¹³, Richard J.H. Smith^{6,7}; for Conference Participants¹⁴

ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME AND C₃ GLOMERULOPATHY: CONCLUSIONS FROM A «KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES» (KDIGO) CONTROVERSIES CONFERENCE

¹ Institute of Genetic Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK; ² Centre for Complement and Inflammation Research, Department of Medicine, Imperial College Hammersmith Campus, London, UK; ³ INSERM, UMR-S 1064, and Department of Nephrology and Immunology, CHU de Nantes, Nantes, France; ⁴ Department of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ⁵ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France; ⁶ Molecular Otolaryngology and Renal Research Laboratories, Carver College of Medicine, University of Iowa, Iowa City, Iowa, USA; ⁷ Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Carver College of Medicine, University of Iowa, Iowa City, Iowa, USA; ⁸ IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri,” Clinical Research Center for Rare Diseases “Aldo e Cele Daccò,” Ranica, Bergamo, Italy; ⁹ Centro de Investigaciones Biológicas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, Spain; Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras, Madrid, Spain; ¹⁰ Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité Mixte de Recherche S1138, Complément et Maladies, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France; ¹¹ Université Paris Descartes Sorbonne Paris-Cité, Paris, France; ¹² Université Pierre et Marie Curie (UPMC-Paris-6), Paris, France; and ¹³ Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA. ¹⁴ See Appendix for list of other conference participants

* Тимоти Г.Дж.Гудшип, Институт Медицинской Генетики, Университет Ньюкасла, Центал Парквэй, Ньюкасл-на-Тайне, NE1 3BZ, Великобритания. E-mail: tim.goodship@ncl.ac.uk; Ричард Дж.Г.Смит, Университет Айовы, 200 Хоукис Драйв – 21151 PFP, Айова Сити, Айова 52242, США. E-mail: richard-smith@uiowa.edu

Kidney International (2017) 91, 539–551; <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.005>

Copyright © 2016, International Society of Nephrology. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-SA license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

РЕФЕРАТ

Система комплемента играет ключевую роль в развитии таких заболеваний, как атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) и C_3 -гломерулопатия (C_3 ГП). В данной публикации мы обобщаем итоги конференции «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) 2015 по спорным вопросам, в ходе которой экспертами были коллегиально приняты ключевые подходы к ведению этих двух заболеваний. Были рассмотрены такие области, как патоморфология почек, клинические фенотипы и клиническая оценка, генетические аспекты болезни, варианты приобретенной болезни и терапевтические стратегии. С целью помощи клиницистам, которые наблюдают таких пациентов, подробно обсуждены и обоснованы рекомендации по выбору оптимальной лечебной стратегии. Были выделены пробелы в знании и обозначена стратегия приоритетных исследований с целью разрешения основных противоречий.

Ключевые слова: антикомплементная терапия, атипичный гемолитико-уремический синдром, C_3 -гломерулопатия, комплемент, гломерулонефрит, болезни почек

ABSTRACT

In both atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) and C_3 glomerulopathy (C_3 G) complement plays a primary role in disease pathogenesis. Herein we report the outcome of a 2015 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference where key issues in the management of these 2 diseases were considered by a global panel of experts. Areas addressed included renal pathology, clinical phenotype and assessment, genetic drivers of disease, acquired drivers of disease, and treatment strategies. In order to help guide clinicians who are caring for such patients, recommendations for best treatment strategies were discussed at length, providing the evidence base underpinning current treatment options. Knowledge gaps were identified and a prioritized research agenda was proposed to resolve outstanding controversial issues.

Keywords: anti-complement therapies, atypical hemolytic uremic syndrome, C_3 glomerulopathy, complement, glomerulonephritis, kidney disease

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) и C_3 -гломерулопатия (C_3 ГП) – два заболевания, в основе патогенеза которых лежат нарушения системы комплемента.

аГУС – ультраредкое заболевание, характеризующееся острым повреждением почек, тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, которое встречается с частотой примерно 0,5 случаев на 1 000 000 населения в год. Сходными с ним симптомами могут проявляться ГУС, ассоциированный с шигатоксин-продуцирующей *E.coli* (STEC-HUS), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) и некоторые другие мультисистемные нарушения. Поэтому были разработаны диагностические критерии для оптимизации подходов к аГУС. По крайней мере 50% пациентов с аГУС имеют в основе наследственную и/или приобретенную аномалию комплемента, которая приводит к нарушению регуляции активности его альтернативного пути на поверхности эндотелия. В то же время, существуют наследственные аномалии, не связанные с комплементом, например мутация DGKE, которая может привести к развитию аГУС-подобного фенотипа. До недавнего времени прогноз при аГУС был неблагоприятным, и у большинства пациентов терминальная почечная недостаточность развивалась в течение двух лет после дебюта болезни. Однако с началом применения экулизумаба – человеческого моноклонального антитела против C_5 -фракции комплемента, в настоящее время возможны контроль ренального

повреждения и предотвращение прогрессирования хронической болезни почек.

C_3 ГП – также ультраредкая патология (заболеваемость примерно 1 случай на 1 миллион в год), которая относится к группе неизлечимых болезней почек. Она обусловлена неконтролируемой активацией каскада комплемента, что приводит к депозиции C_3 -фракции в структурах клубочка. Наиболее часто дисрегуляция происходит на уровне C_3 -конвертазы альтернативного пути в жидкой среде в результате генетического и/или приобретенного дефекта. Достаточно обширная вариабельность проявлений болезни между индивидами привела к выделению 2 главных подтипов: болезни плотных депозитов (БПД) и C_3 -гломерулонефрита (C_3 ГН), которые различимы благодаря характерным признакам, выявляемым при нефробиопсии.

Целью конференции KDIGO было провести глобальную коллегиальную мультидисциплинарную клиническую и научную экспертизу для обозначения основных направлений оптимального ведения этих двух болезней и предложить план дальнейших исследований для разрешения основных противоречий.

Морфология почки**аГУС**

аГУС морфологически проявляется «тромботической» микроангиопатией (ТМА), развивающейся как ответ ткани на повреждение эндотелия. В некоторых случаях при нефробиопсии такие

Таблица 1 / Table 1

Морфологические признаки микроангиопатии
Morphological features in microangiopathy

Острые повреждения	Хронические повреждения
Клубочки Тромбы Отек и слущивание эндотелия Фрагментированные эритроциты Субэндотелиальные хлопьевидные депозиты при электронной микроскопии Мезангиолизис Микроаневризмы	Клубочки Двойной контур гломерулярной базальной мембраны при световой микроскопии с различной выраженностью мезангиальной интерпозиции Новая субэндотелиальная базальная мембрана при электронной микроскопии Расширение субэндотелиальной зоны при электронной микроскопии
Артериолы Тромбы Отек и слущивание эндотелия Интрамуральный фибрин Фрагментированные эритроциты Отек интимы Некроз миоцитов	Артериолы Отложения гиалина
Артерии Тромбы Миксоидное набухание интимы Интрамуральный фибрин Фрагментированные эритроциты	Артерии Фиброзное утолщение интимы с концентрическим расслоением («луковая шелуха»)

симптомы текущего тромбоза, как фибрин в просвете капилляра или окклюзия фибрином и тромбоцитами, могут отсутствовать. Симптомы, не связанные с тромбозом, включают отек эндотелия и его оголение, мезангиолизис, удвоение контура гломерулярной базальной мембраны и субэндотелиальную аккумуляцию хлопьевидных депозитов, видимых при электронной микроскопии (ЭМ) более светлым материалом. В артериях и артериолах могут быть выявлены: фибрин внутри артериальных стенок, миксоидное утолщение интимы и концентрическая миоинтимальная пролиферация (по типу «луковой шелухи»). Описывать случаи с подобными морфологическими симптомами и полным отсутствием тромбозов как ТМА представляется нелогичным. В этой связи мы предлагаем относить процесс к микроангиопатии с уточнением, имеет ли место тромбоз или нет (табл. 1).

Области противоречий и недостатка знаний

Окраска на C_{5b-9} может быть позитивной при микроангиопатии, опосредованной аномалией комплемента, токсичностью лекарственного препарата и трансплантацей костного мозга [1]. Однако наличие позитивности неспецифично, и мы не знаем, отражает вариабельность данного симптома технические или биологические различия (см. табл. 1).

В целом, невозможно определить этиологию по морфологии. Поскольку морфологические признаки не позволяют идентифицировать причину, важным для патолога является проведение дифференциального диагноза, особенно у пациентов с тяжелой артериальной гипертензией,

когда изменения, опосредованные последней, не позволяют определить такую специфичную причину, как дисфункция комплемента.

C_3 ГП

C_3 ГП представляет собой спектр заболеваний, вызванных аномальным контролем активации комплемента, депозицией или деградацией, что приводит к преимущественному отложению C_3 -фракции комплемента в клубочках в виде характерных депозитов, видимых при ЭМ [2]. На основании особенностей проявлений при ЭМ C_3 ГП может быть классифицирована на БПД (плотные осmioфильные интрамембранозные депозиты) или C_3 ГН (меньшей плотности аморфные мезангиальные, парамезангиальные, субэндотелиальные или субэпителиальные депозиты) (табл. 2).

Нефробиопсия необходима для диагностики C_3 ГП. Морфологические проявления при световой микроскопии могут быть крайне разнообразными, и диагноз может быть установлен только по иммунофлюоресценции (ИФ), имеющей оптимальный баланс чувствительности и специфичности. Критерием C_3 ГП при ИФ является наличие доминантного окрашивания на C_3 при интенсивности свечения, превышающей не менее чем в 2 раза степень свечения других иммунореактантов (например, IgG, IgM, IgA и C_{1q}) [3]. Этот критерий позволяет выявить около 90% случаев БПД, но, вероятно, меньше случаев C_3 ГН [3]. В остальных случаях при первичной биопсии почки может не быть доминантного окрашивания на C_3 , поэтому последующие биопсии, отражая эволюцию болезни во времени, а также в случаях с нетипичным

Таблица 2 / Table 2

Морфологические признаки C_3 ГП

Morphological features of C_3 G

Световая микроскопия
Острые повреждения
Мезангиальная экспансия с/без гиперклеточности
Эндокапиллярная гиперклеточность, включая моноциты и/или нейтрофилы
Утолщение и удвоение контура капиллярной стенки (сочетание утолщения капиллярной стенки и расширение мезангия относится к мембранопротрофическому типу повреждения)
Некроз
Клеточные/фиброзно-клеточные полулуния
Хронические повреждения
Сегментарный или глобальный гломерулосклероз
Фиброзные полулуния
Иммунофлуоресцентная микроскопия
Типичное доминантное окрашивание на C_3
Электронная микроскопия
БПД: плотные осmioфильные мезангиальные и интрамембранные электронно плотные депозиты
C_3 ГН: аморфные мезангиальные депозиты +/- депозиты в стенке капилляра, включая субэндотелиальные, интрамембранные и субэпителиальные электронно-плотные депозиты
Субэпителиальные «горбы» могут присутствовать и при БПД, и при C_3 ГН

Примечание. БПД – болезнь плотных депозитов; C_3 ГН – C_3 -гломерулонефрит.

клиническим течением, могут быть полезны [3]. Время первичной биопсии имеет решающее значение, поскольку C_3 ГП часто развивается в контексте острой инфекции, а C_3 преимущественно депонируется в процессе развития острого постинфекционного гломерулонефрита. При остром экссудативном гломерулонефрите (ГН) нет таких морфологических признаков, которые могли бы предсказать разрешение или прогрессирование заболевания. «Горбы» более не считаются патогномоничным признаком постинфекционного ГН, так как их часто встречают в случаях C_3 ГП. Варианты острого экссудативного ГН с расщеплением базальной мембраны клубочка должны быть расценены как крайне подозрительные в отношении C_3 ГН. Во всех случаях следует выполнять ЭМ, чтобы однозначно определить БПД или C_3 ГН, поскольку это имеет важное клиническое значение. Кроме того, в свете недавних описаний ГН с замаскированными отложениями моноклональных Ig [4, 5] следует определять IgG и легкие цепи при стандартной ИФ на проназа-обработанных парафиновых срезах во всех случаях C_3 ГН, особенно у взрослых.

Области противоречий и пробелов в знаниях

Имеются данные о том, что окрашивание на C_{4d} может отличить C_3 ГП от иммунокомплексного

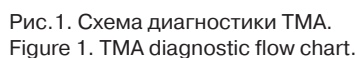
ГН, хотя роль C_{4d} пока не установлена [5–7]. Необходимы дальнейшие исследования как на замороженных, так и на парафиновых срезах.

Существуют множество пробелов в знаниях. В широком смысле связи между патоморфологическими проявлениями, этиологией и клиническим исходом, включая ответ на терапию, до конца не определены. ИФ является субъективным и полуколичественным методом, и ее надежность и воспроизводимость не изучались. В то же время, ЭМ-картина БПД хорошо известна и используется в качестве стандарта и оценки роли ИФ [3], но неясно, являются ли данные ЭМ при C_3 ГН специфичными и могут ли подтвердить диагноз, если считать ИФ недостаточно надежным методом. Значение некоторых показателей ЭМ, таких как субэпителиальные отложения по типу «горбов», является неопределенным, и в некоторых случаях трудно отличить БПД и C_3 ГН по ЭМ. Хотя можно объективно оценить плотность депозитов по ЭМ, ценность этого подхода требует дальнейшего изучения.

Определение различных продуктов распада C_3 в клубочках возможно с помощью ИФ [8] или масс-спектрометрии после лазерной захватывающей микродиссекции [9, 10]. Эта методика также может быть использована для обнаружения других компонентов комплемента (белков, ассоциированных с фактором H, C_5 – C_9). Не до конца понятно, можно ли при выявлении в тканевых компартментах некоторых из этих компонентов комплемента (например C_{5b-9}) обозначить круг пациентов, для которых возможно применение специфической терапии (например анти- C_5 -терапии). Более глубокое понимание значимости отложения различных компонентов комплемента могло бы быть достигнуто при рутинном применении более подробной ИФ с использованием хорошо известных антител.

Клинический фенотип и подходы к его оценке аГУС

Термин аГУС исторически применяют для определения любого ГУС, не вызванного шигатоксин-продуцирующими *E.coli*. Современные классификации отражают более глубокое понимание механизмов болезни, включая влияние генетической предрасположенности и других этиологических триггеров [11]. В результате некоторые клиницисты в настоящее время используют термин «первичный аГУС», когда подозревают аномалии альтернативного пути комплемента и другие причины вторичного аГУС исключены



АНА – антинуклеарные антитела; STEC-ГУС – гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с шигатоксин-продуцирующей E.coli; аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; асс. – ассоциированный; АТ к дс ДНК – антитела к двуспиральной ДНК; АЦА – антицентромерные антитела; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ГУС – гемолитико-уремический синдром; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; МАГА – микроангиопатическая гемолитическая анемия; МАЛЗ – мультиплексная амплификация лигированных зондов; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ТМА – тромботическая микроангиопатия; ТПН – терминальная почечная недостаточность; ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ЦМВ – цитомегаловирус; ЭБВ – вирус Эпштейн-Барр.

В ходе диагностики ТМА для уточнения этиологии необходима клиническая и лабораторная оценка. Немедленное определение активности ADAMS13 требуется для исключения тромботической тромбоцитопенической пурпуры у взрослых до начала терапии экулизумабом, но не является обязательным у детей. Обследование на

STEC-ГУС (шигатоксин-продуцирующая *E.coli*) должно быть выполнено у пациентов с подозрением на аГУС. Во всех случаях аГУС у детей обязательная оценка дефицита кобаламина С в плазме и моче. У всех пациентов с подозрением на первичный аГУС должно быть проведено комплексное обследование на предмет комплемент-зависимого аГУС. У беременных с аГУС и пациентов с *de novo* трансплантацией также необходимо исследовать систему комплемента в связи с высокой распространенностью редких генетических вариантов в этих группах. В других случаях аГУС существующие доказательства недостаточны, чтобы рекомендовать полное генетическое обследование, хотя во многих подобных случаях были описаны редкие генетические варианты. Нечасто при тяжелых случаях STEC-ГУС, которые привели к развитию терминальной почечной недостаточности, после рецидива аГУС в пересаженной почке описывают редкие генетические варианты. В случаях, где роль системы комплемента до сих

пор не ясна, врач должен исходить из клинических последствий положительного результата (например, поставить в очередь на трансплантацию почки). Антитела к фактору H были обнаружены при немелкоклеточном раке легкого, тем не менее, причинно-следственную связь между злокачественными образованиями и возникновением аГУС еще предстоит установить.

Острая или хроническая болезнь?

В целом характер течения клинических эпизодов аГУС остается нам непонятным, как и возможность персистенции активности процесса. Однако представляется, что многие пациенты имеют риск рецидива острых проявлений аГУС в течение жизни. Острые эпизоды аГУС связаны с возрастом, и к 70 годам пенетрантность болезни может достигать 64% [14], что свидетельствует о наличии дополнительных модифицирующих факторов. Небольшой процент пациентов (3–5%) имеют более одного патогенного генетического варианта, что подтверждает связь между мутациями и степенью проявления заболевания [15]. Манифестация в позднем возрасте говорит об участии внешних факторов. Кроме того, иногда имеет место несоответствие между морфологической и клинической манифестацией болезни. Например, тромботическая микроангиопатия может иногда регистрироваться при нефробиопсии при отсутствии тромбоцитопении.

Внедрение в практику экулизумаба изменило естественное течение аГУС. До экулизумаба большая часть больных прогрессировали до терминальной почечной недостаточности (ТПН), после чего процесс ТМА обычно прекращался [16]. Применение терапии ингибитором комплемента сохраняет гломерулярные перфузию и функцию. Остается неясным и требует клинических исследова-

ний как почечный эндотелий повреждается и взаимодействует с системой комплемента после отмены ингибиторов комплемента.

С₃ГП

По сравнению с острыми проявлениями аГУС большинство пациентов с С₃ГП отличается хронический малосимптомный характер течения заболевания с персистирующей активацией альтернативного пути системы комплемента, что приводит, однако, к снижению 10-летней почечной выживаемости, до примерно 50% [17]. Однако случаи С₃ГП, манифестирующие как быстро прогрессирующий ГН, широко известны [18–20].

Экстраренальные проявления аГУС и С₃ГП

Внепочечные проявления при аГУС могут регистрироваться в 20% случаев (дополнительная табл. 1). Неясно, являются ли эти проявления непосредственным осложнением активации комплемента, ТМА или других факторов, например, тяжелой гипертензии и уремии. Интересно, что, несмотря на одинаковые генетические мутации гена фактора H [21] и гена фактора I [22], описанные при возрастной макулярной дегенерации, формирование друз нечасто находят при аГУС [23].

При С₃ГП (БПД и С₃ГН) регистрируются приобретенная частичная липодистрофия [24] и друзы сетчатки [25, 26], расценивающиеся как прямое следствие активации комплемента. Приобретенная частичная липодистрофия чаще всего наблюдается у больных с С₃-нефритическим фактором (С₃Nef). Фактор D, необходимый для формирования С₃-конвертазы, высоко экспрессируется на адипоцитах, что приводит к комплемент-зависимому С₃Nef-индуцированному лизису [27]. Друзы представляют собой аккумуляцию липидов и белков, богатых комплементом, между мембра-

Дополнительная таблица 1 / Supplementary table S1

Экстраренальные проявления при аГУС, БПД и С₃ГН* **Extrarenal manifestations reported in aHUS, DDD, and С₃GN**

аГУС	БПД/ С ₃ ГН
Гангрена пальцев, кожи [1, 2]	Друзы сетчатки [11, 12]
Тромбоз/стеноз церебральных артерий [3]	Приобретенная частичная липодистрофия [13]
Стеноз экстрацеребральных артерий [4]	
Вовлечение сердца / инфаркт миокарда [5, 6]	
Вовлечение органов зрения [7]	
Поражение нервной системы [5, 8, 9]	
Поражение поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта [5]	
Вовлечение легких [5, 9]	
Поражение кишечника [10]	

*Список литературы для дополнительных таблиц представлен отдельно в конце статьи.

Примечание. аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; БПД – болезнь плотных депозитов; С₃ГН – С₃-гломерулонефрит.

ной Бруха (самый внутренний слой сосудистой оболочки глаза) и пигментным эпителием сетчатки и обычно встречаются при возрастной макулярной дегенерации, но также могут быть в более раннем возрасте при C_3 ГП [28].

Лабораторные исследования

В случае, если рутинные биохимические и гематологические тесты указывают на ТМА, последующие исследования должны быть сфокусированы на определении этиологии ТМА и исключении других диагнозов (дополнительная табл. 2, см. рис. 1). Наиболее срочным является определение активности ADAMTS13 для диагностики или исключения ТТП. Поскольку заболеваемость ТТП у детей намного ниже, чем у взрослых, эксперты рекомендуют не откладывать лечение экулизумабом у детей, пока выполняется определение активности ADAMTS13, тем не менее при этом должны тщательно отслеживаться признаки отсутствия ответа на лечение. У взрослых, напротив, измерение активности ADAMTS13 рекомендовано перед началом терапии экулизумабом. Обследование на шигатоксин-продуцирующие штаммы *E.coli* должно быть рутинным для всех пациентов с предполагаемым аГУС, так как примерно 5% случаев STEC-ГУС не сопровождаются продромальной диареей, в то время как 30% случаев комплемент-ассоциированного аГУС протекают с диареей или гастроэнтеритом (см. рис. 1) [29].

Исследование комплемента при аГУС и C_3 ГП

Сывороточные или плазменные уровни белков системы комплемента должны быть определены у всех пациентов с первичным аГУС и C_3 ГП до начала терапии плазмой. Уровень C_3 бывает снижен в 30–50% случаев аГУС и до 75% случаев C_3 ГП [9, 17]. Низкие уровни C_3 обнаруживаются также в острой фазе STEC-ГУС и аГУС, ассоциированного с пневмококком [11]. При подозрении на аГУС следует определять поверхностную экспрессию CD46 методом цитофлуориметрии. Может быть также применен анализ функционального состояния комплемента и маркеров активации. Клиническая интерпретация этих тестов требует дальнейшего изучения [30] (дополнительная табл. 3).

Генетические факторы при аГУС и C_3 ГП аГУС

Изучение сотен случаев аГУС способствовало лучшему пониманию генетических факторов раз-

Дополнительная таблица 2 / Supplementary table S2

Рекомендуемые при ТМА исследования Investigations recommended for TMA

Биохимические тесты	Креатинин Лактатдегидрогеназа Гаптоглобин Билирубин Тропонин
Гематологические тесты	Гемоглобин Тромбоциты Мазок крови Тест Кумбса Скрининг коагуляции
Анализ мочи	Анализ мочи
Беременность	Тест на беременность
Гипертензия	Эхокардиография Осмотр глазного дна
STEC-ГУС	Посев стула/ ректальный мазок ПЦР в реальном времени на гены шигатоксина
<i>S. pneumoniae</i>	Посев крови, плевральной жидкости, ликвора Растворимый полисахаридный антиген <i>S. pneumoniae</i> в моче Детекция Т-антигена
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	Активность ADAMTS13 в плазме Антитела к ADAMTS13
Кобаламин С	Уровень метионина и гомоцистеина в плазме Метилмалоновая кислота в плазме и моче Скрининг мутации MMACHC
Аутоиммунная патология	Антинуклеарные антитела Антитела к двуспиральной ДНК Антифосфолипидные антитела Анти-Scl-170-антитела Антицентромерные антитела РНК полимеразы III Антитела к $\beta 2$ -гликопротеину 1 Волчаночный антикоагулянт
Вирусологические тесты	Серология на вирус иммунодефицита человека Серология на H1N1 ПЦР на цитомегаловирус ПЦР на вирус Эпштейн–Барра
Анализ комплемента	См. анализ комплемента при аГУС и C_3 ГП
Другие генетические тесты	Скрининг мутаций DGKE, THBD

Примечание. аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; C_3 ГП – C_3 -гломерулопатия; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

вития аГУС и позволило определить взаимосвязь генотипа и фенотипа, предсказывающую прогрессирование заболевания, ответ на терапию и риск рецидива после трансплантации. Подобный уровень понимания вопроса позволяет осуществлять индивидуальный подход к ведению пациента, основанный на квалифицированной интерпретации генетических вариантов, и диктует необходимость генетического скрининга и молекулярной диагностики для каждого пациента. Задержки в получении результатов генетических и молеку-

Дополнительная таблица 3 / Supplementary table S3

Исследование комплемента при аГУС и С₃ГП**Complement studies for aHUS and C₃G**

Тест	аГУС	С ₃ ГП
Уровень белков комплемента	C ₃ , C ₄ , FB*, C ₅ *	C ₃ , C ₄ , FB*, C ₅ *
Уровень белков, регулирующих комплемент	FH, FI, пропердин*, CD46*	FH, FI, пропердин*
Продукты каскада комплемента	C _{3c} *, C _{3d} *, Bb*, sC _{5b-9} *	C _{3c} *, C _{3d} *, Bb*, sC _{5b-9} *
Функциональное состояние комплемента	CH ₅₀ , AH ₅₀ , гемолитический тест, FH тест*	CH ₅₀ , AH ₅₀ , гемолитический тест, FH тест*
Аутоантитела	Анти-FH	Анти-FH, анти FB*, C ₃ Nef*, C ₄ Nef*
Тест на плазмоклеточную дискразию	-	Определение свободных легких цепей в сыворотке, электрофорез белков сыворотки
Генетический скрининг	CFH, CFI, C ₃ , CD46, CFB	CFH, CFI, C ₃ , CFB
	Геномная перестройка локуса FH-FHR (например методом МАЛЗ)	Геномная перестройка локуса FH-FHR (например методом МАЛЗ)
	Определение последовательности кодирующих регионов и анализ вариации числа копий генов	Определение последовательности кодирующих регионов и анализ вариации числа копий генов
	Генетический скрининг некомплементных мутаций DGKE, THBD	Генетический скрининг некомплементных мутаций DGKE

*В настоящее время тесты доступны только в специализированных лабораториях, применяются для научной исследовательской деятельности и не валидизированы для клинического применения.

#CD46 также известен как MCP (membrane cofactor protein – мембранный кофакторный белок).

Примечание. Модифицировано по Angioi et al. [14]. Исследования на плазмоклеточную дискразию оправданы у пациентов с С₃ГП, так как описаны случаи моноклональной гаммапатии у таких больных [15, 16].

аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; С₃ГП – С₃-гломерулопатия; AH₅₀ – тест общей гемолитической способности альтернативного пути комплемента; C₃ – компонент комплемента 3; C₃Nef – C₃-нефритический фактор; C₄ – компонент комплемента 4; C₄Nef – C₄-нефритический фактор; C₅ – компонент комплемента 5; CFB – ген фактора комплемента В; CFH – ген фактора комплемента Н; CFHR – гены, связанные с фактором Н-комплемента; CFI – ген фактора комплемента I; CH₅₀ – тест общей гемолитической способности комплемента; DGKE – ген диацилглицеролкиназы эпсилон; FB – фактор комплемента В; FH – фактор комплемента Н; FI – фактор комплемента I; МАЛЗ – мультиплексная амплификация лигированных зондов; sC_{5b-9} – растворимый C_{5b-9}; THBD – тромбомодулин.

лярных диагностических исследований не должны препятствовать клинической диагностике или началу лечения, поскольку раннее ингибирование комплемента имеет решающее значение для сохранения функции почек и предотвращения необратимых последствий [31].

С₃ГП

Наше понимание генетики С₃ГП еще не сопоставимо со знанием генетики при аГУС, и требуются дополнительные данные, чтобы определить взаимосвязь генотипа и фенотипа. Этот пробел в знаниях может быть восполнен путем скрининга большого количества пациентов с С₃ГП, изучением влияния болезнь-ассоциированных вариантов на функцию почек и сопоставлением этих данных с клиническими исходами (дополнительная табл. 4) [32–35].

Хотя нет очевидного преимущества генетического обследования в каждом случае С₃ГП, результаты этого исследования могли бы помочь при выборе терапии (т.е. комплемент-ингибиторная

терапия или иммуносупрессия), и поэтому оно необходимо при семейных случаях и при подозрении на генетический дефект [36–40].

Генетическое тестирование

Минимальный набор генов, который должен быть скринирован при аГУС и С₃ГП, включает CFH, CD46, CFI, C₃, CFB, THBD, CFHR1, CFHR5 и DGKE [41–46]. Из-за частого сочетания генетических факторов риска при аГУС этот анализ должен также включать типирование гаплотипов риска CFH-H3 и MCPggaac [47]. Генетический анализ должен быть выполнен с применением соответствующих технологий, позволяющих определить изменение количества копий, обнаружить гибридные гены и другие сложные геномные перестройки в области генов CFH/CFHR [48–53].

Идентификация патогенного генетического варианта у пациента с аГУС подтверждает диагноз и с высокой точностью устанавливает причину заболевания, облегчая ведение пациента и способствуя повышению эффективности терапии, а так-

Дополнительная таблица 4 / Supplementary table S4

Генетические факторы при аГУС и С₃ГП**Genetic drivers in aHUS and C₃GP**Гены, ассоциированные с аГУС и С₃ГП**Гены комплемента**

CFH – ген фактора комплемента Н

CFHR 1–5 – гены 1–5, связанные с фактором Н-комплемента MCP (membrane cofactor protein – мембранный кофакторный белок)

CFB – ген фактора комплемента В

CFI – ген фактора комплемента I

C₃ – компонент комплемента 3**Некомплемментные гены**

Диацилглицеролкиназа-ε (DGKE)

Гены, ассоциированные только с аГУС

THBD – тромбомодулин

Прототипные генетические варианты аГУС

CFH C-терминальный вариант, ассоциированный с нормальным уровнем экспрессии фактора Н

Конверсия генов и геномная перестройка между геном фактора Н и геном 1, связанным с фактором Н или геном 3, связанным с фактором Н, приводящие к образованию гибридных белков FH-FHR и FHR-FH

C₃ патогенетический вариант (например, p.R161W и p.I1157T)

Гаплотип риска развития аГУС CFH-H3 и MCPggaac

Отсутствие FHR-1 обычно ассоциировано с гомозиготной делецией генов 1–3, связанных с фактором Н, что является частым генетическим полиморфизмом (вариация числа копий генов) и твердо связано с развитием аутоантител к фактору Н

Прототипные генетические варианты С₃ГП

Патологический ген фактора Н, ассоциированный с очень низким уровнем фактора Н

Геномная перестройка генов 1, 2, 5, связанных с фактором Н, приводящая к экспрессии гибридных белков и дублированию доменов димеризации (SCRs и 1, 2) белков the FHR-1, FHR-2 и FHR-5

Увеличение числа копий некоторых генов 1–5, связанных с факторами Н (особенно ген 1, связанный с фактором Н)

C₃ патогенетический вариант (например, p.D923G924del и p.I756T)Гаплотип риска С₃ГП CFH-H1, MCPaaggtАллель риска С₃ГП CFHR5-p.P46SПримечание. аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; С₃ГП – С₃-гломерулопатия.

же корректному генетическому консультированию. Тем не менее, при С₃ГП имеющихся знаний недостаточно, за исключением случаев геномной перестройки в CFHR, ведущей к слиянию генов (например при CFHR5-нефропатии), дефициту фактора I или фактора Н, или мутации C₃ [36–40, 54–55].

Генетический анализ необходим при планировании трансплантации почки от живого донора [56]. Общие рекомендации при аГУС заключаются в том, что трансплантация от живого донора может быть выполнена только в случае идентификации причинного генетического (или приобретенного) фактора у реципиента и отсутствии таковых у донора. В этой связи наличие у донора гаплотипа риска аГУС CFH или MCP не является противопоказанием.

При С₃ГП мы рекомендуем, чтобы все реципиенты, которым планируется трансплантация от живого донора, были проскринированы, а в случае выявления генетической аномалии должен быть проскринирован и донор для исключения таковой. Если у донора имеет место та же генетическая аномалия, как и у реципиента, согласно текущим представлениям это не является абсолютным противопоказанием для донорства, но каждый случай должен быть оценен индивидуально экспертами в данной области, принимая во внимание семейный анамнез и специфичность генетической аномалии. Теоретически донорство может являться триггером болезни, что необходимо обсуждать с донором.

Генетическое тестирование не рекомендуется выполнять пациентам, которым предполагается завершить антикомплемментную терапию.

Понятие о генетических вариантах

Генетические варианты, согласно международным рекомендациям, должны быть классифицированы как благоприятные, вероятно благоприятные, варианты с неопределенным значением, вероятно патогенные или патогенные [57].

При аГУС патогенные варианты специфично опосредуют снижение защиты эндотелиальных клеток и тромбоцитов от воздействия комплемента или его активации [58–67]. Очевидно, что сочетание различных патогенных вариантов и/или сочетание патогенных вариантов и частых вариантов риска (CFH и MCP) определяют индивидуальный риск/предрасположенность к развитию аГУС [14, 15, 43, 47, 68–71]. Набор генетических особенностей также оказывает влияние на прогрессию заболевания, ответ на лечение и рецидивы после трансплантации (дополнительная табл. 5) [56, 72, 73].

С₃ГП, напротив, проявляется более сложным образом, чем аГУС, – с массивной активацией C₃ в плазме и дизрегуляцией комплемента на поверхности эндотелия, включая гликокаликс, покрывающий эндотелиальные поры клубочка [2, 17, 38, 51, 55, 74–78]. Мы обладаем ограниченной информацией, касающейся связи генотипа и фенотипа, для подразделения С₃ГП на различные подтипы, оценки прогноза и/или рекомендаций по лечению.

Лабораторная интерпретация генетических результатов с экспертизой в случае аГУС и С₃ГП крайне рекомендуется к выполнению (дополнительные табл. 6 и 7).

Приобретенные триггеры заболевания аГУС

При аГУС наиболее подробным образом изучены аутоантитела к фактору H (FH-аутоантитела), которые обычно ассоциированы с гомозиготностью по *delCFHR3-CFHR1*. Положительный результат должен быть подтвержден вторым тестом по меньшей мере 4 нед спустя после первого анализа. Тестирование должно быть выполнено перед трансплантацией почки. В педиатрической практике анализ на FH-аутоантитела должен выполняться в соответствии со следующими рекомендациями: в момент диагностики и при пози-

тивности на 7-й, 14-й, 28-й день, ежемесячно и в срок 1 год [11]. Рецидивы аГУС, ассоциированного с FH-аутоантителами, встречаются в примерно 20–25% случаев.

C₃ГП

При C₃ГП должны быть исследованы C₃-Nef, FH-аутоантитела и у пожилых пациентов свободные легкие цепи (дополнительная табл. 8). Результаты теста на аутоантитела требуют интерпретации экспертов в отношении их применимости для диагностики заболевания в контексте результатов других исследований комплемента и генетического скрининга.

Дополнительная таблица 5 / Supplementary table S5

Связь генотипа и фенотипа при аГУС* Genotype-phenotype correlations in aHUS*

Ген	Риск смерти или ТПН в дебюте или в течение первого года, %	Риск рецидива	Риск смерти или ТПН спустя 3–5 лет, %	Риск рецидива в аллографте, %
CFH или CFH-CFHR1/3 гибридные гены	50–70	50%	75	75–90
CFI	50	10–30%	50–60	45–80
МСР одиночный	0–6	70–90%	6–38	<20
МСР комбинированный**	30–40	50%	50	50–60
C ₃	60	50%	75	40–70
CFB	50	3/3	75	100
THBD	50	30%	54	?
Анти-FH	30–40	40–60%	35–60	В зависимости от титра антител

*Данные получены до начала применения экулизумаба; **сочетание мутаций CFH или CFI или C₃.

Примечание. аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; ТПН – терминальная почечная недостаточность; C₃ – ген C₃ фактора комплемента; CFB – ген фактора комплемента В; CFH – ген фактора комплемента H; CFHR – гены, связанные с фактором H-комплемента; CFI – ген фактора комплемента I; FH – фактор H; MCP (membrane cofactor protein – мембранный кофакторный белок); THBD – ген тромбомодулина.

Дополнительная таблица 6 / Supplementary table S6

Категоризация генетических вариантов* Categorization of the genetic variants*

Патогенный:** новый или редкий (ЧМА<0,1%) вариант, описанный в качестве триггера болезни в литературе; имеющиеся данные по функциональной активности генетического варианта указывают на его повреждающее действие в отношении функции или экспрессии белков; зиготность соответствует варианту наследования

Вероятно патогенный: новый или редкий (ЧМА<0,1%) вариант, при котором меняется белковая последовательность или нарушается механизм сплайсинга и который имеет крайне выраженный повреждающий эффект в эксперименте, но без данных по функциональной активности в организме; выявлен в функциональном домене, связанном с болезнью; зиготность соответствует варианту наследования

Неопределенного значения: новый или редкий (ЧМА<0,1%) вариант, при котором меняется белковая последовательность или нарушается механизм сплайсинга, но без клинических данных по функциональной активности; неопределенный повреждающий эффект в эксперименте

Вероятно благоприятный: 0,1%<ЧМА<1%; нечасто встречающаяся мутация; нет данных по функциональной активности; в эксперименте благоприятный эффект

Благоприятный: ЧМА>1%, вариант описан как не связанный с болезнью; данные функциональной активности предполагают доброкачественное воздействие; в эксперименте благоприятный эффект

*Мы предлагаем следовать рекомендациям Американской Коллегии Медицинской Генетики и Геномики (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) и Ассоциации Молекулярной Патологии (Association for Molecular Pathology, AMP) и рекомендуем заменять термины «мутация» и «полиморфизм», которые часто приводят к путанице в связи с некорректной оценкой патогенного или благоприятного эффекта, и использовать термин «вариант». Просим заметить, что представленная категоризация не является совершенной, и необходимо мнение экспертов в лабораторной диагностике аГУС и C₃ГП для определения влияния генетических вариантов комплемента на течение болезни.

**Данные литературы, содержащие обширную коллекцию генетических вариантов при аГУС и C₃ГП, способствуют улучшению интерпретации генетических результатов. ЧМА – частота минорного аллеля.

Дополнительная таблица 7 / Supplementary table S7

Исследование комплемента в дополнение к генетическому скринингу при аГУС и C₃ГП

Complement assays that should be considered in addition to genetic screening in aHUS and C₃G

Уровень белков и продуктов каскада комплемента¹

- C₃
- C_{3c} и/или C_{3dg}/C_{3d}
- FH
- FI
- FB
- Ba и/или Bb
- C₅
- sC_{5b-9}

Проточная цитометрия

CD46 (лейкоциты периферической крови)

Анализ структуры белков²

Аутоантитела

- анти-FH (при аГУС и C₃ГП)³
- C₃Nefs (при C₃ГП)
- C₄Nefs (при C₃ГП)

Функциональные тесты

- Реакция гемолиза с бараными эритроцитами
- Индуцированная сывороткой депозиция C_{5b-9} в культуре эндотелиальных клеток (нарушение регуляции комплемента на поверхности клетки)
- CH₅₀
- AH₅₀

Вестерн-блоттинг

Ненормальная реакция белка FH/FHRs

Мультиплексная амплификация лигированных зондов (детекция числа копий вариантов)

генотипирование del(CFHR3-CFHR1)⁴

гибридные гены CFH/CFHR

другие перестройки

Генотипирование гаплотипов риска⁵

аГУС

CFH-H3 (TGT): с.-332C>T; с.2016A>G; с.2808G>T

MCPggaac: -652A>G; с.-366A>G; с.989-78G>A; с.1127+638G>A; 897T>C

C₃ГП

CFH-H1(CAG): с.-332C>T; с.2016A>G; с.2808G>T

MCPaaggt: -652A>G; с.-366A>G; с.989-78G>A; с.1127+638G>A; 897T>C

¹ Измерение уровня белков в плазме и на поверхности клеток необходимо интерпретировать в контексте приобретенного триггера болезни (аутоантител), генетических триггеров болезни (патогенные и вероятно патогенные варианты) и функциональных тестов для получения исчерпывающей картины активности комплемента у каждого больного. ² Если атомные координаты доступны в Банке данных по белкам, моделирование эффекта генетического варианта на структурах дикого типа может помочь определить функциональные последствия. ³ Тестирование аутоантител должно быть приоритетным, поскольку их наличие может определить тактику лечения. Просим заметить, что присутствие аутоантител не исключает сочетания с патогенным вариантом аГУС и C₃ГП. ⁴ Если не удалось идентифицировать патогенного варианта, но пациент с аГУС гомозиготен по delCFHR3-CFHR1, необходимо повторить тесты на аутоантитела к FH и циркулирующие FH/анти-FH-иммунные комплексы. Аутоантитела к FH могут со временем исчезнуть, что может иметь значение в случае, когда молекулярная диагностика выполнена через годы после начала заболевания. ⁵ Риск аГУС при наличии гаплотипов риска значительно ниже, чем риск, ассоциированный с патогенным вариантом. Тем не менее, широко известен факт, что гаплотип риска CFH-H3 и MCPggaac повышает пенетрантность у носителей патогенных вариантов и ассоциирован с плохим прогнозом. Носители обоих гаплотипов риска при гомозиготности имеют наибольший риск, носители одного гаплотипа риска при гомозиготности – несколько меньший, как и гетерозиготы, в то время как носители обоих гаплотипов риска при гетерозиготности – еще меньший риск, а гетерозиготные носители одного фактора риска – самый низкий риск.

аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; C₃ГП – C₃-гломерулопатия; AH₅₀ – тест общей гемолитической способности альтернативного пути комплемента; C₃ – компонент комплемента 3 (C_{3c}, C_{3dg}, C_{3d} – продукты каскада); C₃Nef – C₃-нефритический фактор; C₅ – компонент комплемента 5; CFH – ген фактора комплемента H; CFHR – гены, связанные с фактором H-комплемента; CH₅₀ – тест общей гемолитической способности комплемента; FB – фактор комплемента B (Ba и Bb – продукты каскада); FH – фактор комплемента H; FI – фактор комплемента I; MCP – мембранный кофакторный белок (также известный как CD46); sC_{5b-9} – растворимый C_{5b-9}.

Стратегии лечения

аГУС

Все пациенты с клиническим диагнозом первичный аГУС могут получать лечение ингибитором комплемента (дополнительная табл. 9).

Рекомендуется режим дозирования, описанный в клинических исследованиях, однако, могут рассматриваться 2 альтернативных варианта дозирования: 1) минимальная доза, необходимая для достижения блокады комплемента и 2) досрочное

Дополнительная таблица 8 / Supplementary table S8

Приобретенные триггеры заболевания при аГУС и С₃ГП: рекомендации по скринингу
Acquired drivers of disease in aHUS and C₃GP: screening recommendations

Приобретенный фактор	аГУС	С ₃ ГП
С ₃ -нефритический фактор	Нет	Да
Аутоантитела к фактору Н	Да	Да
Моноклональная гаммапатия	Да	Да

Примечание. аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; С₃ГП – С₃-гломерулопатия.

завершение лечебной схемы [79]. Не существует данных, поддерживающих какой-либо из этих двух вариантов, и оба требуют мониторингирования активности комплемента (табл. 3). Лечение аГУС, ассоциированного с аутоантителами к фактору Н, включает использование антиклеточной терапии

и основывается на титре антител (рис. 2). Прерывание антикомплемментной терапии во время текущего заболевания, т.е. периода высокого риска рецидива аГУС, не рекомендуется, за исключением случаев, когда подозревается или диагностировано инфицирование инкапсулированным микроорганизмом.

Если экулизумаб недоступен, можно применить терапию плазмой. Плазмаобмен также должен рассматриваться в качестве терапии анти-ФН-позитивного аГУС, а также для экстренного лечения пациентов с тяжелой ТМА, находящихся в критическом состоянии (например, кома или судороги) и при подозрении на ТТП до тех пор, пока не доказано повышение резидуальной активности ADAMTS13 более 10% [80]. Использование плазмаобмена при возможности терапии экулизумабом может быть ассоциировано с некоторым улуч-

Дополнительная таблица 9 / Supplementary table S9

Дозирование экулизумаба при аГУС в зависимости от цели
Eculizumab dosing in aHUS based on dosing goal

Протокольная доза (исследованная в клинических исследованиях)	Решение продолжить дозирование препарата в соответствии с протоколом клинических исследований
	Дети от 5 до 10 кг: Индукция: 300 мг в неделю однократно Поддерживающая доза: 300 мг на 2-й неделе, затем 300 мг каждые 3 нед Дети от 10 до 20 кг: Индукция: 600 мг в неделю однократно Поддерживающая доза: 300 мг на 2-й неделе, затем 300 мг каждые 2 нед Дети от 20 до 30 кг: Индукция: 600 мг в неделю 2 нед Поддерживающая доза: 600 мг на 3-й неделе, затем 600 мг каждые 2 нед Дети от 30 до 40 кг: Индукция: 600 мг в неделю 2 нед Поддерживающая доза: 900 мг на 3-й неделе, затем 900 мг каждые 2 нед Дети ≥ 40 кг: Индукция: 900 мг в неделю 4 нед Поддерживающая доза: 1200 мг на 5-й неделе, затем 1200 мг каждые 2 нед <i>Дополнительное дозирование для пациентов, получающих плазмаферез или плазмаобмен</i> Если последняя доза была 300 мг, вводить 300 мг в течение 60 мин после каждого плазмафереза или плазмаобмена Если последняя доза была ≥ 600 мг, вводить 600 мг в течение 60 мин после каждого плазмафереза или плазмаобмена <i>Дополнительное дозирование для пациентов, получающих инфузии свежезамороженной плазмы</i> Если последняя доза была ≥ 300 мг, вводить 300 мг в течение 60 мин перед каждой инфузией свежезамороженной плазмы
Минимальная доза	Решение продолжить введение препарата в минимальных дозах, необходимых для достижения желаемого уровня блокады комплемента¹ Уменьшение дозы или увеличение интервала введения Целевой CH₅₀ < 10% (рекомендуемый) Целевой AH₅₀ < 10% (рекомендуемый) Целевая концентрация экулизумаба в крови > 100 мкг/мл
Прерывание	Решение прервать блокаду комплемента Не существует рекомендаций о темпах снижения дозы

¹Дополнительный мониторинг может быть необходим во время интеркуррентных событий (например, инфекция, операция, вакцинация) для определения активности незаблокированного комплемента.

Примечание. CH₅₀ – тест общей гемолитической способности комплемента; аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; AH₅₀ – тест общей гемолитической способности альтернативного пути комплемента.

Таблица 3 / Table 3

Мониторирование при терапии экулизумабом
Monitoring eculizumab therapy

CH ₅₀ (общая активность комплемента)	Описание - Показатель общей активности всех путей активации комплемента - Определяет функциональную способность компонентов комплемента сыворотки лизировать 50% баранных эритроцитов в реакционной смеси - Будет снижаться при врожденной недостаточности комплемента (C₁₋₉) или во время блокады комплемента - Нормальное значение зависит от лабораторного теста Рекомендуемый целевой уровень во время терапевтической блокады комплемента <10% от нормального
АН ₅₀ (гемолитическая активность альтернативного пути)	Описание - Показатель общей активности альтернативного и терминального путей активации комплемента - Определяет функциональную способность компонентов альтернативного или терминального путей активации комплемента лизировать 50% эритроцитов кролика в Mg²⁺-ЭГТК-буфере - Будет снижаться при врожденной недостаточности C₃, факторов I, B, H и D, пропердина или во время блокады терминального комплемента - Нормальное значение зависит от лабораторного теста Рекомендуемый целевой уровень во время терапевтической блокады комплемента <10% от нормального
Минимальная концентрация экулизумаба в крови	Описание - Можно определять уровень свободного или связанного экулизумаба - Метод на основе ИФА (ELISA) с использованием тромбоцитов, покрытых C₅, сыворотки пациента и системы определения анти-человеческих IgG - Не зависит от дефицита комплемента Рекомендуемая минимальная концентрация во время терапевтической блокады комплемента 50–100 мкг/мл
Альтернативные тесты	Следующие тесты находятся в стадии исследования (или ожидают повторения в других лабораториях) [62] и предназначены для контроля терапевтической блокады комплемента Свободный C₅ In vitro человеческий микроваскулярный эндотелиальный тест [62] sC_{5b-9} (также именуемый как sMAK и ТКК) может определяться у пациентов в ремиссии и не рекомендован для мониторинга

Примечание. аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; C₃ – компонент комплемента 3; C₅ – компонент комплемента 5; ЭГТК – этиленгликольтетрауксусная кислота; ИФА (ELISA) – твердофазный иммуноферментный анализ; sC_{5b-9} – растворимый C_{5b-9}; sMAK – растворимый мембраноатакующий комплекс; ТКК – терминальный каскад комплемента.

шением, но существует риск того, что задержка начала терапии экулизумабом может привести к субоптимальному терапевтическому эффекту.

Длительность лечения спорна, и на сегодняшний день не существует доказательств в пользу пожизненной терапии у всех пациентов с аГУС. Прерывание терапии плазмой или ингибиторами комплемента возможно по крайней мере у некоторых пациентов с аГУС. Консенсус установил минимальный период лечения, позволяющий добиться оптимальной степени восстановления почек без раннего рецидива (рис. 3). Проспективные исследования крайне необходимы, чтобы оценить факторы риска рецидива и определить как генетика, степень восстановления почек, возраст, наличие или отсутствие триггерных факторов, а также биомаркеры, связанные с активацией комплемента и/или повреждением эндотелия, могут повлиять на решение о сроках лечения.

Нет проспективных контролируемых исследований, определяющих критерии для прекращения терапии экулизумабом для пациентов с аГУС. Данная схема основана на мнении экспертов [111–

114]. Отмена может обсуждаться в каждом случае индивидуально у пациентов после по крайней мере 6–12 мес лечения и, как минимум, 3 мес нормализации (или стабилизации в случае сохраняющейся хронической болезни почек) функции почек. Более ранняя отмена (после 3 мес) может обсуждаться у пациентов (особенно детей) с патогенным вариантом МСР, если быстро достигнута ремиссия и восстановлена функция почек. У пациентов, которые получают диализ, лечение экулизумабом должно быть продолжено в течение, как минимум, 4–6 мес до полной отмены. При этом может быть полезна оценка фибротических изменений в почках при биопсии. Пациентам, которым была выполнена трансплантация, особенно тем, кто потерял предыдущий аллографт, отмена не рекомендована.

Экулизумаб повышает риск менингококковой инфекции [11]. Пациенты должны быть вакцинированы против менингококка, включая тип B; однако вакцинация не должна задерживать начало терапии экулизумабом. Антибиотикопрофилактика обязательна в течение первых 2 нед. Остается



Рис. 2. Лечение аГУС, опосредованного аутоантителами к фактору Н комплемента.

Figure 2. Treatment of complement factor H autoantibody-mediated aHUS.

Не существует проспективного контролируемого исследования среди пациентов с аГУС, обусловленным антителами к фактору Н, в связи с этим предлагаемая тактика ведения основана на педиатрическом консенсусе.¹¹

^aТитр, отклоняющийся от нормы, зависит от лаборатории, в которой выполняется исследование. ^bРешение использовать терапию плазмой вместо экулизумаба будет основываться на возрасте пациента и местной обеспеченности медицинскими ресурсами.

^cЦиклофосфамид, ритуксимаб или микофенолата мофетил. ^dРешение продолжать антикомплемментную терапию неопределенное время не обосновано данными исследований. ^eИнтервал может быть ежемесячным или ежеквартальным и основан на местных лабораторных ресурсах. ^fЭти рекомендации основаны на ограниченном ретроспективном анализе случаев [108–110].

спорным, является ли вакцинация эффективной у пациентов с острым повреждением почек, хронической болезнью почек и/или в период иммуносупрессии. Неизвестно, обладают ли антименингококковые антитела защитными свойствами в условиях блокады комплемента; по этой причине рекомендуется проведение антибиотикопрофилактики на протяжении всего периода лечения и 2–3 мес после прекращения терапии.

Подтверждение повышенной активности комплемента [11, 31, 79, 81, 82] на фоне аГУС после внешнего воздействия дает основание предполагать клиническую пользу от блокады комплемента, особенно при тяжелых осложнениях [17, 77, 83]. Однако из-за отсутствия данных исследований ингибирование комплемента при этих формах аГУС остается спорным.

Трансплантат. Трансплантация почки должна быть отложена по крайней мере на 6 мес от начала диализа, потому что некоторое восстановле-

ние почечной функции может наблюдаться спустя несколько месяцев после начала терапии экулизумабом [82, 84]. Разрешение гематологических симптомов ТМА и экстраренальных проявлений является предварительным условием для трансплантации. Решение об использовании антикомплемментной терапии во время трансплантации должно быть основано на оценке риска рецидива (табл. 4).

Трансплантация почки от живого родственного донора связана с риском рецидива у реципиента и риском развития болезни *de novo* у донора в случае, если донор является носителем аллеля повышенного риска [81]. Потенциальные доноры с доказанным нарушением альтернативного пути активации комплемента должны быть исключены. Если потенциальный живой родственный донор не несет патогенного варианта в гене комплемента и не имеет доказанного нарушения активации комплемента, донорство возможно [31].

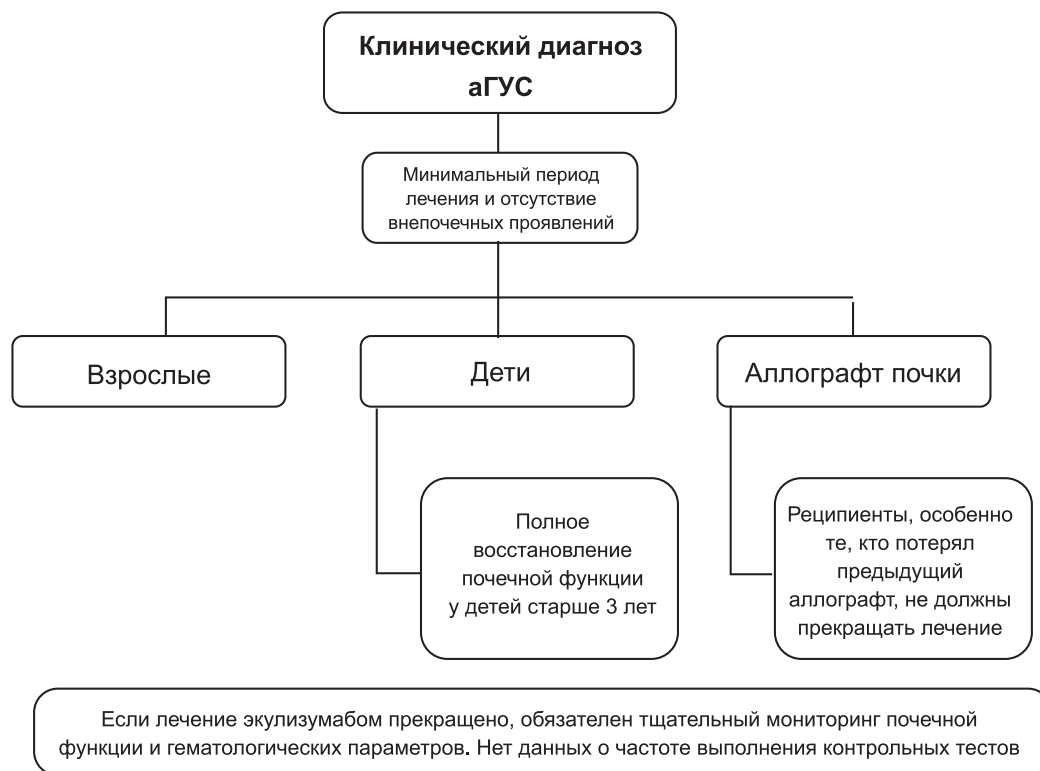


Рис. 3. Рекомендации по отмене лечения ингибиторами комплемента.
Figure 3. Recommendations for cessation of treatment with complement inhibitors.

Таблица 4 / Table 4

Профилактика рецидива аГУС в аллографте, основанная на стратегии оценки риска^a
Prophylaxis against aHUS recurrence in allografts based on a risk-assessment strategy^a

Риск рецидива	Схема лечения
Высокий риск (50–100%) • Предшествующий ранний рецидив • Патогенная мутация^a • Мутация с приобретением функции	Профилактика экулизумабом ^{b,c} Примечание: Начать в день трансплантации в связи с возможностью тяжелого рецидива и ограниченного восстановления функции почечного трансплантата по сравнению с нативными почками
Средний риск • Нет установленной мутации • Изолированные мутации CFI • Мутация генов комплемента неизвестного значения • Персистирующий низкий титр FH-аутоантител	Профилактика экулизумабом или плазмаобменом ^d
Низкий риск (<10%) • Изолированные мутации MCP • Постоянно отрицательный тест на FH-антитела	Нет профилактики

Примечание. аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; CFI – ген фактора комплемента I; FH – фактор H-комплемента; MCP – ген мембранного кофакторного белка.

^a Необходим полный скрининг всех генов, связанных с аГУС. ^b Схемы профилактики основаны на местных протоколах; не существует данных исследований, подтверждающих преимущество одного протокола над другими. ^c Трансплантация печени может быть рассмотрена для реципиентов почечного трансплантата с гепатозависимыми нарушениями белков комплемента, при неконтролируемой активности болезни, несмотря на терапию экулизумабом, или при финансовом преимуществе относительно стоимости долгосрочного лечения экулизумабом. ^d Решение проводить или нет профилактику плазмаобменом или путем ингибирования комплемента остается на усмотрение врача.

Трансплантация печени остается одним из вариантов при нарушениях белков комплемента, обусловленных патологией печени, в частности для реципиентов почечного трансплантата с неконтролируемой активностью болезни, несмотря на терапию экулизумабом [8].

С₃ГП

Было опубликовано только одно рандомизи-

рованное контролируемое исследование, где использовали стероиды как монотерапию при мезангиокапиллярном ГН [83]. Учитывая изменение в терминологии и понимании особенностей болезни, а также затрудняющий интерпретацию эффект стратификации в этом исследовании, результаты последнего ограничены к применению в отношении определения метода лечения С₃ГП.

Таблица 5 /Table 5

Рекомендуемый подход к лечению C₃-гломерулопатии^a**Recommended treatment approach for C₃G^a**

Все пациенты	• Оптимальное артериальное давление (рекомендуемое артериальное давление ниже 90% нормы у детей и ≤ 120/80 мм рт. ст. у взрослых) - Приоритетными препаратами являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецептора ангиотензина • Оптимальное питание как для нормального роста детей, так и для поддержания нормальной массы тела у взрослых • Контроль липидного обмена
Заболевание средней степени тяжести	Описание. • Белок мочи более 500 мг/сут, несмотря на поддерживающую терапию или • Воспаление средней степени выраженности в почечном биоптате или • Недавнее повышение уровня креатинина сыворотки, указывающее на риск прогрессирования болезни Рекомендации • Преднизолон • Микофенолата мофетил
Заболевание тяжелой степени	Описание • Белок мочи более 2000 мг/сут, несмотря на иммуносупрессивную или поддерживающую терапию или • Тяжелое воспаление, представленное эндо- или экстракапиллярной пролиферацией с или без формирования полулуний, несмотря на иммуносупрессивную или поддерживающую терапию или • Повышенный уровень креатинина сыворотки, указывающий на риск прогрессирования болезни в дебюте, несмотря на иммуносупрессивную или поддерживающую терапию Рекомендации • Пульс-терапия метилпреднизолоном так же, как другая антиклеточная иммуносупрессивная терапия, имеет ограниченный эффект при быстро прогрессирующей болезни • Недостаточно данных для рекомендации экулизумаба как препарата первой линии для лечения быстро прогрессирующей болезни

^a Основаны на единичных небольших проспективных исследованиях, описаниях случаев и мнении экспертов.

Ретроспективное исследование подтвердило эффективность микофенолата мофетила в изученной группе [86]. Здесь представлен многоуровневый подход к лечению, основанный главным образом на мнении экспертов, с ограниченным подтверждением в ретроспективных когортных исследованиях [87–103] (табл. 5). При отсутствии более конкретных данных мониторинг антикомплементной терапии должен быть аналогичен таковому при аГУС (см. табл. 3).

Нет специальных рекомендаций по терапии плазмой или ритуксимабом (анти-CD20 антитело). Участники конференции опубликовали данные, которые подтверждают эффективность терапии плазмой при C₃ГП, индуцированной исключительно патогенным вариантом гена фактора H; однако этот подход, по всей видимости, эффективен только в отдельной подгруппе пациентов с C₃ГП [77].

Трансплантат. Нет конкретных данных, на которых может быть основано решение о трансплантации при C₃ГП. Рекомендации отражают мнение экспертов и ограниченные клинические случаи (дополнительная табл. 10). C₃ГП рецидивирует в аллографте почки с высокой частотой, что ведет к потере трансплантата приблизительно у 50% пациентов.

Рекомендации по дальнейшему изучению

Мы считаем, что должен быть применен мультидисциплинарный подход для рекомендаций, описанных ниже. Он должен включать комбинацию патоморфологии, клинической картины, генетики и терапии с проспективным использованием шкал оценки, таких как шкала MEST для IgA-нефропатии [104].

Патология почек

аГУС. Сравнительное исследование биопсий от пациентов с документально подтвержденной злокачественной артериальной гипертензией и пациентов с документально подтвержденной патологией альтернативного пути активации комплемента необходимо для определения морфологических и/или иммунологических признаков, которые могут отличать эти патологии. Длительное наблюдение пациентов с признаками хронической микроангиопатии в биопсии, но без анамнеза острого начала, необходимо для определения связи с клиническими проявлениями, этиологией и исходом.

C₃ГП. Всестороннее исследование необходимо для установления взаимосвязи морфологии с этиологией, течением болезни и ответом на тера-

пию, что должно быть достигнуто путем мульти-центрального сбора хорошо обработанных случаев, проанализированных группой почечных патологов по аналогии с Оксфордской классификацией IgA-нефропатии [105, 106]. Исследование должно включать: световую микроскопию с гистологическими маркерами активности и хронификации; ИФ, включающую исследование с окраской на C₃-фрагмент и другие белки комплемента; ЭМ, включающую объективную оценку плотности, количества и локализации депозитов.

Клинический фенотип и аГУС и C₃ГП

Должна быть найдена единая позиция по вопросу терминологии, охватывающей ТМА и аГУС, когда будет доступно больше информации в отношении их патогенеза. Требуется проведение клинических исследований, чтобы: 1) установить, как биомаркеры комплемента коррелируют с текущим или угрожающим рецидивом аГУС и/или вовлечением в патологический процесс почек; 2) определить факторы риска рецидива аГУС после отмены антикомплементной терапии; 3) определить метод выбора антикомплементной терапии для аГУС; 4) оценить значение проксимальной (на уровне альтернативного пути) антикомплементной терапии при C₃ГП и 5) установить, могут ли биомаркеры комплемента предсказать исход у пациентов с C₃ГП.

Генетические и приобретенные факторы болезни

Генетические исследования должны выполняться всем лицам с подозрением на первичный

аГУС, однако в случаях вторичного аГУС роль генетического исследования должна быть уточнена. Исключением является посттрансплантационный аГУС, развившийся *de novo*, и аГУС, ассоциированный с беременностью, оба из которых требуют генетического обследования. Для C₃ГП, за исключением особых случаев, современных знаний недостаточно для установления надежной связи между фенотипом и генотипом. Требуется исчерпывающее генетическое обследование для заполнения этих пробелов. Воздействие приобретенных аутоантител, таких как C₃Nef и FH-аутоантитела, должно быть прослежено в длительных исследованиях для определения их релевантности течению заболевания в контексте результатов всех других исследований комплемента и генетического скрининга. У пациентов с аГУС и C₃ГП, у которых не выявлен ни генетический, ни приобретенный фактор болезни, следует предпринять целенаправленные действия для выявления триггеров болезни.

Лечение и стратегии клинических исследований для аГУС и C₃-гломерулопатии

Несмотря на заметные успехи в нашем понимании патологических механизмов, лежащих в основе развития C₃ГП и аГУС, многое еще предстоит узнать о лечении. Так как экулизумаб изменил естественное течение аГУС, возникли противоречия в некоторых аспектах терапии. Режим дозирования и длительность лечения остаются спорными и должны быть досконально изучены.

Лечение C₃ГП не вполне изучено. В отсутствие данных клинических исследований ретро-

Дополнительная таблица 10 / Supplementary table S10.

Условия трансплантации при C₃-гломерулопатии¹ Transplant considerations in C₃G¹

Риск рецидива	Условия
Время	• Не рекомендована трансплантация в период острой почечной дисфункции • Не рекомендована трансплантация в период острого воспаления • Не существует данных, что какие-либо определенные нарушения в системе комплемента (например, высокий титр C₃Nef, низкий C₃ или высокий растворимый C_{3b}-9) предсказывают повышенный риск рецидива
Выбор донора	• Нет специфических рекомендаций по выбору донора • Когда рассматривается живой донор, высокий риск рецидива должен быть сопоставлен с предполагаемым риском последствий ожидания трупного органа
Снижение риска	• Гистологический рецидив C₃-гломерулопатии вплоть до 90%^{17,19} • Ограниченные данные свидетельствуют, что быстрая прогрессия до ТПН в нативных почках повышает риск рецидива¹⁷ • Не существует известных стратегий по снижению риска рецидива C₃-гломерулопатии • В случае клинической картины рецидива должно быть быстро принято решение о лечении • При отсутствии клинических исследований использование антикомплементной терапии основано лишь на малом открытом исследовании и описанных случаях¹⁹; эффект систематической ошибки неизвестен • C₃-гломерулопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией, имеет высокую частоту рецидива¹⁸

¹Основано на ограниченных ретроспективных когортных данных.

Примечание. C₃ – компонент комплемента 3; C₃Nef – C₃-нефритический фактор; ТПН – терминальная почечная недостаточность.

спективные наблюдения, описания случаев и мнения экспертов влияют на текущие подходы к лечению С₃ГП. Разработка и исследование ингибиторов комплемента, как метода лечения при С₃ГП, являются приоритетными. Участники конференции выяснили, что для отбора пациентов для клинических исследований необходим только один фенотипический параметр: ультраструктурные проявления БПД или С₃ГП. Хотя данных, демонстрирующих, что ЭМ будет прогнозировать ответ на терапию текущими методами лечения, недостаточно, ограниченные ретроспективные исследования подтверждают, что существует различие в почечной выживаемости между 2 группами [17].

Несмотря на то, что стратификация, основанная на sC_{5b-9} , кажется привлекательной [88], особенно когда рассматривается терапевтическая блокада терминального комплемента, недостаточно данных, поддерживающих надежность этого теста как достоверного маркера болезни. Также недостаточно доказательств, подтверждающих стратификацию в зависимости от окрашивания на C_{5b-9} в биоптате почки. Участники конференции полагали, что было достаточно оснований для исключения пациентов с другой гломерулярной патологией из исследований по С₃ГП, например, если пациенты были стабильны на предшествующей поддерживающей терапии или иммуносупрессии спустя 3 мес, имели быструю прогрессию заболевания или более чем 25% склероза в нефробиопсии.

Заключение

В этой статье мы документируем материалы конференции KDIGO, посвященной спорным вопросам по ведению аГУС и С₃ГП. Мы внесли рекомендации, касающиеся диагностики и лечения пациентов с этими двумя болезнями, основанные на текущем мнении экспертов и их практическом опыте. В дополнение мы выявили пробелы в знаниях и предложили направления для будущих исследований. В то время как пробелы в знаниях существуют в отношении обеих болезней, очевидно, что доказательная база по ведению пациентов с С₃ГП отстает от таковой для аГУС, и разрешение этого несоответствия должно быть в приоритете. Хотя мы представили эти 2 болезни как различные, вероятно, имеется существенный перекрест не только в патогенезе, но также и в клинической картине, и у некоторых пациентов могут быть выявлены признаки обеих болезней. Это не стоит оставлять без внимания.

DISCLOSURE

THJG declared that his employer (Newcastle University) has received consultancy fees on his behalf from Akari Therapeutics and Alexion. HTC declared having received consultancy fees from Achillion and speaker honoraria from Alexion. FF declared having received consultancy fees and speaker honoraria from Alexion. VFB declared having received consultancy fees from Alexion. DK declared having equity ownership/stock options on Gyroscope Therapeutics and received research support from Fight for Sight, Kidney Research UK, Macular Society, Medical Research Council, Northern Counties Kidney Research Fund, and Wellcome Trust. CMN declared having received consultancy fees from Achillion and royalties from UpToDate. MN declared having received consultancy fees from Alexion and Novartis. MCP declared having received consultancy fees from Achillion and research support from Alexion. SRdC declared having received speaker honoraria from Alexion. LTR declared having received research support from CSL Behring. All the other authors declared no competing interests. The conference was sponsored by Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) and supported in part by unrestricted educational grants from Achillion Pharmaceuticals, Akari Therapeutics, Alexion Pharmaceuticals, and Omeros.

Конфликт интересов

THJG декларирует, что его работодатель (Университет Ньюкасла) получил гонорар от Akari Therapeutics и Alexion за предоставленные им консультационные услуги.

HTC заявил, что получил гонорар за консультационные услуги от Achillion и денежное вознаграждение спикера от Alexion.

FF сообщил, что получил денежное вознаграждение докладчика и за консультационные услуги от Alexion. VFB заявил, что получил гонорар за консультационные услуги от Alexion.

DK сообщил, что имеет долевою собственность на покупку акций в Gyroscope Therapeutics и получает исследовательскую поддержку от Fight for Sight, Kidney Research UK, Macular Society, Medical Research Council, Northern Counties Kidney Research Fund, и Wellcome Trust.

CMN заявил, что получил гонорар за консультационные услуги от Alexion и лицензионное вознаграждение от UpToDate.

MN заявил, что получил гонорар за консультационные услуги от Alexion и Novartis.

MCP сообщил, что получил гонорар за консультационные услуги от Achillion и исследовательскую поддержку от Alexion.

SRdC заявил, что получил гонорар спикера от Alexion.

LTR сообщил, что получил исследовательскую поддержку от CSL Behring. Все другие авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Конференция была спонсирована Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) и отчасти имела поддержку в виде неограниченного гранта на обучение от Achillion Pharmaceuticals, Akari Therapeutics, Alexion Pharmaceuticals и Omeros.

Дополнение

Другие участники конференции

APPENDIX

Other Conference Participants

Charlie E. Alpers, USA; Gerald B. Appel, USA; Gianluigi Ardissino, Italy; Gema Ariceta, Spain; Mustafa Arici, Turkey; Arvind Bagga, India; Ingeborg M. Bajema, The Netherlands; Miguel Blasco, Spain; Linda Burke, USA; Thomas D. Cairns, UK; Mireya Carratala, Spain; Vivette D. D'Agati, USA; Mohamed R. Daha, The Netherlands; An S. De Vriese, Belgium; Marie-Agnès Dragon-Durey, France; Agnes B. Fogo, USA; Miriam Galbusera, Italy; Daniel P. Gale, UK; Hermann Haller, Germany; Sally Johnson, UK; Mihály Józsi, Hungary; Diana Karpman, Sweden; Lynne Lanning, USA; Moglie Le Quintrec, France; Christoph Licht, Canada; Chantal Loirat, France; Francisco Monfort, Spain; B. Paul Morgan, UK; Laure-Hélène Noël, France; Michelle M. O'Shaughnessy, USA; Marion Rabant, France; Eric Rondeau, France; Piero Ruggenenti, Italy; Neil S. Sheerin, UK; Jenna Smith, USA; Fabrizio Spoletti, Italy; Joshua M. Thurman, USA; Nicole C.A.J. van de Kar, The Netherlands; Marina Vivarelli, Italy; Peter F. Zipfel, Germany

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Chua JS, Baelde HJ, Zandbergen M et al. Complement factor C4d is a common denominator in thrombotic microangiopathy. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2239–2247. doi: 10.1681/ASN.2014050429
- Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013; 84: 1079–1089. doi:10.1038/ki.2013.377
- Hou J, Markowitz GS, Bombach AS et al. Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. *Kidney Int* 2014; 85: 450–456. doi: 10.1038/ki.2013.340
- Larsen CP, Ambuzs JM, Bonsib SM et al. Membranous-like glomerulopathy with masked IgG kappa deposits. *Kidney Int* 2014; 86: 154–161. doi: 10.1038/ki.2013.548
- Larsen CP, Messias NC, Walker PD et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with masked monotypic immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2015; 88: 867–873. doi: 10.1038/ki.2015.195
- Cook HT. C4d staining in the diagnosis of C3 glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2609–2611. doi: 10.1681/ASN.2015040433
- Sethi S, Nasr SH, De Vriese AS et al. C4d as a diagnostic tool in proliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2852–2859. doi: 10.1681/ASN.2014040406
- West CD, Witte DP, McAdams AJ. Composition of nephritic factor-generated glomerular deposits in membranoproliferative glomerulonephritis type 2. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1120–1130. doi: -
- Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y et al. C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up. *Kidney Int* 2012; 82: 465–473. doi: 10.1038/ki.2012.212
- Sethi S, Gamez JD, Vrana JA et al. Glomeruli of Dense Deposit Disease contain components of the alternative and terminal complement pathway. *Kidney Int* 2009; 75: 952–960. doi: 10.1038/ki.2008.657
- Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 15–39. doi: 10.1007/s00467-015-3076-8
- Caprioli J, Noris M, Brioschi S et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006; 108: 1267–1279. doi: 10.1182/blood-2005-10-007252
- Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol* 2013; 33: 508–530. doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.08.003
- Sansbury FH, Cordell HJ, Bingham C et al. Factors determining penetrance in familial atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2014; 51: 756–764. doi: 10.1136/jmed-genet-2014-102498
- Bresin E, Rurali E, Caprioli J et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 475–486. doi: 10.1681/ASN.2012090884
- Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1035–1050. doi: 10.1681/ASN.2004100861
- Servais A, Noel LH, Roumenina LT et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012; 82: 454–464. doi: 10.1038/ki.2012.63
- Fervenza FC, Smith RJ, Sethi S. Association of a novel complement factor H mutation with severe crescentic and necrotizing glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 126–132. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.03.007
- Sandhu G, Bansal A, Ranade A et al. C3 glomerulopathy masquerading as acute postinfectious glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 1039–1043. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.04.032
- Vernon KA, Goicoechea de Jorge E, Hall AE et al. Acute presentation and persistent glomerulonephritis following streptococcal infection in a patient with heterozygous complement factor H-related protein 5 deficiency. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 121–125. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.02.329
- Yu Y, Triebwasser MP, Wong EK et al. Whole-exome sequencing identifies rare, functional CFH variants in families with macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 5283–5293. doi: 10.1093/hmg/ddu226
- Kavanagh D, Yu Y, Schramm EC et al. Rare genetic variants in the CFI gene are associated with advanced age-related macular degeneration and commonly result in reduced serum factor I levels. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 3861–3870. doi: 10.1093/hmg/ddv091
- Recalde S, Tortajada A, Subias M et al. Molecular Basis of Factor HR1210C Association with Ocular and Renal Diseases. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 1305–1311. doi: 10.1681/ASN.2015050580
- Misra A, Peethambaram A, Garg A. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 18–34. doi: 10.1097/01.md.0000111061.69212.59
- Dalvin LA, Fervenza FC, Sethi S, Pulido JS. Shedding light on fundus drusen associated with membranoproliferative glomerulonephritis: breaking stereotypes of types I, II, and III. *Retin Cases Brief Rep* 2016; 10: 72–78. doi: 10.1097/ICB.0000000000000164
- Duvall-Young J, MacDonald MK, McKechnie NM. Fundus changes in (type II) mesangiocapillary glomerulonephritis simulating drusen: a histopathological report. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 297–302. doi: -
- Mathieson PW, Wurzner R, Oliveria DB et al. Complement-mediated adipocyte lysis by nephritic factor sera. *J Exp Med* 1993; 177: 1827–1831. doi: -
- Fritsche LG, Chen W, Schu M et al. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2013; 45: 433–439. doi: 10.1038/ng.2578
- Gerber A, Karch H, Allerberger F et al. Clinical course and the role of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic uremic syndrome in pediatric patients, 1997–2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis* 2002; 186: 493–500. doi: 10.1086/341940
- Angioi A, Fervenza FC, Sethi S et al. Diagnosis of complement alternative pathway disorders. *Kidney Int* 2016; 89: 278–288. doi: 10.1016/j.kint.2015.12.003
- Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT et al. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 643–657. doi: 10.1038/nrneph.2012.214
- Bu F, Borsa NG, Jones MB et al. High-Throughput ge-

- netic testing for thrombotic microangiopathies and C3 glomerulopathies. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 1245–1253. doi: 10.1681/ASN.2015040385
33. de Cordoba SR. Complement genetics and susceptibility to inflammatory disease. Lessons from genotype-phenotype correlations. *Immunobiology* 2016; 221: 709–714. doi: 10.1016/j.imbio.2015.05.015
34. Noris M, Brioschi S, Caprioli J et al. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet* 2003; 362: 1542–1547. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14742-3
35. Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK et al. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 12966–12971. doi: 10.1073/pnas.2135497100
36. Ault BH, Schmidt BZ, Fowler NL et al. Human factor H deficiency. Mutations in framework cysteine residues and block in H protein secretion and intracellular catabolism. *J Biol Chem* 1997; 272: 25168–25175. doi: -
37. Levy M, Halbwachs-Mecarelli L, Gubler MC et al. H deficiency in two brothers with atypical dense intramembranous deposit disease. *Kidney Int* 1986; 30: 949–956. doi: -
38. Martinez-Barricarte R, Heurich M, Valdes-Canedo 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. doi: 10.1172/JCI43343
39. Montes T, Goicoechea de Jorge E, Ramos R et al. Genetic deficiency of complement factor H in a patient with age-related macular degeneration and membranoproliferative glomerulonephritis. *Mol Immunol* 2008; 45: 2897–2904. doi: 10.1016/j.molimm.2008.01.027
40. Schejbel L, Schmidt IM, 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. doi: 10.1038/gene.2010.63
41. Abarrategui-Garrido C, Martinez-Barricarte R, Lopez-Trascasa M et al. Characterization of complement factor H-related (CFHR) proteins in plasma reveals novel genetic variations of CFHR1 associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2009; 114:4261–4271. doi: 10.1182/blood-2009-05-223834
42. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;361:345–357. doi: 10.1056/NEJMoa0810739
43. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 554–562. doi: 10.2215/CJN.04760512
44. Lemaire M, Fremeaux-Bacchi V, Schaefer F et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 2013; 45: 531–536. doi: 10.1038/ng.2590
45. Maga TK, Nishimura CJ, Weaver AE et al. Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum Mutat* 2010; 31: E1445–E1460. doi: 10.1002/humu.21256
46. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361:1676–1687. doi: 10.1056/NEJMra0902814
47. Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, Buil A et al. Predisposition to atypical hemolytic uremic syndrome involves the concurrence of different susceptibility alleles in the regulators of complement activation gene cluster in 1q32. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 703–712. doi: 10.1093/hmg/ddi066
48. Challis RC, Araujo GS, Wong EK et al. A de novo deletion in the regulators of complement activation cluster producing a hybrid complement factor H/complement factor H-related 3 gene in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 1617–1624. doi: 10.1681/ASN.2015010100
49. Chen Q, Wiesener M, Eberhardt HU et al. Complement factor H-related hybrid protein deregulates complement in dense deposit disease. *J Clin Invest* 2014; 124: 145–155. doi: 10.1172/JCI71866
50. Gale DP, de Jorge EG, Cook HT 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. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60670-8
51. Tortajada A, Yebenes H, Abarrategui-Garrido C et al. C3 glomerulopathy-associated CFHR1 mutation alters FHR oligomerization and complement regulation. *J Clin Invest* 2013; 123: 2434–2446. doi: 10.1172/JCI68280
52. Valoti E, Alberti M, Tortajada A et al. A novel atypical hemolytic uremic syndrome-associated hybrid CFHR1/CFH gene encoding a fusion protein that antagonizes factor H-dependent complement regulation. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 209–219. doi: 10.1681/ASN.2013121339
53. Venables JP, Strain L, Routledge D et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome associated with a hybrid complement gene. *PLoS Med* 2006; 3: e431. doi: 10.1371/journal.pmed.0030431
54. 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. doi: 10.2215/CJN.09541010
55. Chauvet S, Roumenina LT, Bruneau S et al. A familial C3GN secondary to defective C3 regulation by complement receptor 1 and factor H. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 1665–1677. doi: 10.1681/ASN.2015040348
56. Noris M, Remuzzi G. Managing and preventing atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22: 704–712. doi: 10.1097/MNH.0b013e328365b3fe
57. Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17: 405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30
58. Frimat M, Tabarin F, Dimitrov JD et al. Complement activation by heme as a secondary hit for atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2013; 122: 282–292. doi: 10.1182/blood-2013-03-489245
59. Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J et al. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 240–245. doi: 10.1073/pnas.0603420103
60. Manuelian T, Hellwege J, Meri S et al. Mutations in factor H reduce binding affinity to C3b and heparin and surface attachment to endothelial cells in hemolytic uremic syndrome. *J Clin Invest* 2003; 111: 1181–1190. doi: 10.1172/JCI16651
61. Marinozzi MC, Vergoz L, Rybkine T et al. Complement factor B mutations in atypical hemolytic uremic syndrome-disease-relevant or benign? *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2053–2065. doi: 10.1681/ASN.2013070796
62. Noris M, Galbusera M, Gastoldi S et al. Dynamics of complement activation in aHUS and how to monitor eculizumab therapy. *Blood* 2014; 124: 1715–1726. doi: 10.1182/blood-2014-02-558296
63. Perez-Caballero D, Gonzalez-Rubio C, Gallardo ME et al. Clustering of missense mutations in the C-terminal region of factor H in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 478–484. doi: 10.1086/318201
64. Roumenina LT, Jablonski M, Hue C et al. Hyperfunctional C3 convertase leads to complement deposition on endothelial cells and contributes to atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2009; 114: 2837–2845. doi: 10.1182/blood-2009-01-197640
65. Sanchez-Corral P, Perez-Caballero D, Huarte O et al. Structural and functional characterization of factor H mutations associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1285–1295. doi: 10.1086/344515
66. Schramm EC, Roumenina LT, Rybkine T et al. Mapping interactions between complement C3 and regulators using mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2015; 125: 2359–2369. doi: 10.1182/blood-2014-10-609073
67. Stahl AL, Vaziri-Sani F, Heinen S et al. Factor H dysfunction in patients with atypical hemolytic uremic syndrome contributes to complement deposition on platelets and their activation. *Blood*

2008; 111: 5307–5315. doi: 10.1182/blood-2007-08-106153

68. Bernabeu-Herrero ME, Jimenez-Alcazar M, Anter J et al. Complement factor H, FHR-3 and FHR-1 variants associate in an extended haplotype conferring increased risk of atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2015; 67: 276–286. doi: 10.1016/j.molimm.2015.06.021

69. Caprioli J, Castelletti F, Bucchioni S et al. Complement factor H mutations and gene polymorphisms in haemolytic uraemic syndrome: the C-257T, the A2089G and the G2881T polymorphisms are strongly associated with the disease. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 3385–3395. doi: 10.1093/hmg/ddg363

70. Harris CL, Heurich M, Rodriguez de Cordoba S et al. The complement: dictating risk for inflammation and infection. *Trends Immunol* 2012; 33: 513–521. doi: 10.1016/j.it.2012.06.001

71. Pickering MC, de Jorge EG, Martinez-Barricarte R et al. Spontaneous hemolytic uremic syndrome triggered by complement factor H lacking surface recognition domains. *J Exp Med* 2007; 204: 1249–1256. doi: 10.1084/jem.20070301

72. Noris M, Caprioli J, Bresin E et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1844–1859. doi: 10.2215/CJN.02210310

73. Sanchez Chinchilla D, Pinto S, Hoppe B et al. Complement mutations in diacylglycerol kinase-epsilon-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 1611–1619. doi: 10.2215/CJN.01640214

74. Abrera-Abeleda MA, Nishimura C, Frees K et al. Allelic variants of complement genes associated with dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1551–1559. doi: 10.1681/ASN.2010080795

75. Barbour TD, Ruseva MM, Pickering MC. Update on C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 717–725. doi: 10.1093/ndt/gfu317

76. Goicoechea de Jorge E, Caesar JJ, Malik TH et al. Dimerization of complement factor H-related proteins modulates complement activation in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 4685–4690. doi: 10.1073/pnas.1219260110

77. Licht C, Heinen S, Jozsi 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. doi: 10.1038/sj.ki.5000269

78. Wong EK, Anderson HE, Herbert AP et al. Characterization of a factor H mutation that perturbs the alternative pathway of complement in a family with membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2425–2433. doi: 10.1681/ASN.2013070732

79. Legendre CM, Licht C, Muus P et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2169–2181. doi: 10.1056/NEJMoa1208981

80. Mannucci PM, Cugno M. The complex differential diagnosis between thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome: Laboratory weapons and their impact on treatment choice and monitoring. *Thromb Res* 2015; 136: 851–854. doi: 10.1016/j.thromres.2015.09.007

81. Donne RL, Abbs I, Barany P et al. Recurrence of hemolytic uremic syndrome after live related renal transplantation associated with subsequent de novo disease in the donor. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: E22. doi: 10.1053/ajkd.2002.36938

82. Povey H, Vundru R, Junglee N et al. Renal recovery with eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome following prolonged dialysis. *Clin Nephrol* 2014; 82: 326–331. doi: 10.5414/CN107958

83. Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN et al. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone—a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 123–130. doi: –

84. Licht C, Greenbaum LA, Muus P et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015; 87: 1061–1073. doi: 10.1016/j.kint.2015.03.022

85. Coppo R, Bonaudo R, Peruzzi RL et al. Liver transplantation for aHUS: still needed in the eculizumab era? *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 759–768. doi: 10.1038/ki.2014.423

86. Rabasco C, Caverio T, Roman E et al. Effectiveness of

mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int* 2015; 88: 1153–1160. doi: 10.1038/ki.2015.227

87. Besbas N, Gulhan B, Gucer S et al. A novel CFHR5 mutation associated with C3 glomerulonephritis in a Turkish girl. *J Nephrol* 2014; 27: 457–460. doi: 10.1007/s40620-013-0008-1

88. Bomback AS, Smith RJ, Barile GR et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 748–756. doi: 10.2215/CJN.12901211

89. Bonucchi D, Leonelli M, Damiano F et al. [Post-transplant recurrence of glomerulonephritis: a complex clinical case]. *G Ital Nefrol* 2010; 27 Suppl 52:S82–S84. doi: –

90. Daina E, Noris M, Remuzzi G. Eculizumab in a patient with dense deposit disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 1161–1163. doi: 10.1056/NEJMc1112273

91. Garnier AS, Augusto JF, Pellier I et al. Successful long-term outcome of kidney transplantation in a patient with X-linked thrombocytopenia: 9-year follow-up. *Transplantation* 2014; 98: e57–e58. doi: 10.1097/TP.0000000000000338

92. Gurkan S, Fyfe B, Weiss L et al. Eculizumab and recurrent C3 glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 1975–1981. doi: 10.1007/s00467-013-2503-y

93. Herlitz LC, Bomback AS, Markowitz GS et al. Pathology after eculizumab in dense deposit disease and C3 GN. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1229–1237. doi: 10.1681/ASN.2011121186

94. Inman M, Prater G, Fatima H et al. Eculizumab-induced reversal of dialysis-dependent kidney failure from C3 glomerulonephritis. *Clin Kidney J* 2015; 8: 445–448. doi: 10.1093/ckj/sfv044

95. Kerns E, Rozansky D, Troxell ML. Evolution of immunoglobulin deposition in C3-dominant membranoproliferative glomerulopathy. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 2227–2231. doi: 10.1007/s00467-013-2565-x

96. Le Quintrec M, Lionet A, Kandel C et al. Eculizumab for treatment of rapidly progressive C3 glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: 484–489. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.09.025

97. McCaughan JA, O'Rourke DM, Courtney AE. Recurrent dense deposit disease after renal transplantation: an emerging role for complementary therapies. *Am J Transplant* 2012; 12: 1046–1051. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03923.x

98. Oosterveld MJ, Garrelfs MR, Hoppe B et al. Eculizumab in pediatric Dense Deposit Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1773–1782. doi: 10.2215/CJN.01360215

99. Ozkaya O, Nalcacioglu H, Tekcan D et al. Eculizumab therapy in a patient with dense-deposit disease associated with partial lipodystrophy. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1283–1287. doi: 10.1007/s00467-013-2748-5

100. Radhakrishnan S, Lunn A, Kirschfink M et al. Eculizumab and refractory membranoproliferative glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1165–1166. doi: 10.1056/NEJMc1106619

101. Rousset-Rouviere C, Cailliez M, Garaix F et al. Rituximab fails where eculizumab restores renal function in C3nef-related DDD. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1107–1111. doi: 10.1007/s00467-013-2711-5

102. Sanchez-Moreno A, De la Cerda F, Cabrera R et al. Eculizumab in dense deposit disease after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 2055–2059. doi: 10.1007/s00467-014-2839-y

103. Vivarelli M, Pasini A, Emma F. Eculizumab for the treatment of dense deposit disease. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1163–1165. doi: 10.1056/NEJMc1111953

104. Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN et al. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2016; 89: 167–175. doi: 10.1038/ki.2015.322

105. Cattran DC, Coppo R, Cook HT et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009; 76: 534–545. doi: 10.1038/ki.2009.243

106. Roberts IS, Cook HT, Troyanov S et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009; 76: 546–556. doi: 10.1038/ki.2009.168

107. Amornsiripanitch N, Hong S, Campa MJ et al. Complement factor H autoantibodies are associated with early stage NSCLC. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 3226–3231. doi: 10.1158/1078-

0432.CCR-10-0321

108. Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A et al. Clinical features of antifactor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 2180–2187. doi: 10.1681/ASN.2010030315

109. Khandelwal P, Gupta A, Sinha A et al. Effect of plasma exchange and immunosuppressive medications on antibody titers and outcome in anti-complement factor H antibody-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 451–457. doi: 10.1007/s00467-014-2948-7

110. Sinha A, Gulati A, Saini S et al. Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int* 2014; 85: 1151–1160. doi: 10.1038/ki.2013.373

111. Sheerin NS, Kavanagh D, Goodship TH et al. A national specialized service in England for atypical haemolytic uremic syndrome-the first year's experience. *QJM* 2016; 109: 27–33. doi: 10.1093/qjmed/hcv082

112. Wetzels JF, van de Kar NC. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: 342. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.04.039

113. Ardissino G, Possenti I, Tel F et al. Discontinuation of eculizumab treatment in atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 172–173. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.04.010

114. Ardissino G, Testa S, Possenti I et al. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 633–637. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.434

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ТАБЛИЦ References for supplementary tables

1. Malina M, Gulati A, Bagga A et al. Peripheral gangrene in children with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2013; 131: e331–335. doi: 10.1542/peds.2012-0903

2. Ozel A, Caliskan U, Gucer S. Peripheral gangrene complicating hemolytic uremic syndrome in a child. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 465–467. doi: 10.1007/s00467-002-0973-4

3. Loirat C, Macher MA, Elmaleh-Berges M et al. Non-atheromatous arterial stenoses in atypical haemolytic uremic syndrome associated with complement dysregulation. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3421–3425. doi: 10.1093/ndt/gfq319

4. Vergouwen MD, Adriani KS, Roos YB et al. Proximal cerebral artery stenosis in a patient with hemolytic uremic syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: e34. doi: 10.3174/ajnr.A0965

5. Noris M, Caprioli J, Bresin E et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1844–1859. doi: 10.2215/CJN.02210310

6. Sallee M, Daniel L, Piercecchi MD et al. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2028–2032. doi: 10.1093/ndt/gfq160

7. Larakeb A, Leroy S, Fremaux-Bacchi V et al. Ocular involvement in hemolytic uremic syndrome due to factor H deficiency--are there therapeutic consequences? *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1967–1970. doi: 10.1007/s00467-007-0540-0

8. Koehl B, Boyer O, Biebuyck-Gouge N et al. Neurological involvement in a child with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2539–2542. doi: 10.1007/s00467-010-1606-y

9. Sellier-Leclerc AL, Fremaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2392–2400. doi: 10.1681/ASN.2006080811

10. Ariceta G, Arrizabalaga B, Aguirre M et al. Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in infants. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 707–710. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.11.027

11. Dalvin LA, Fervenza FC, Sethi S et al. Shedding Light on Fundus Drusen Associated with Membranoproliferative Glomerulonephritis: Breaking Stereotypes of Types I, II, and III. *Retin Cases Brief Rep* 2016; 10: 72–78. doi: 10.1097/ICB.0000000000000164

12. Duvall-Young J, MacDonald MK, McKechnie NM. Fundus changes in (type II) mesangiocapillary glomerulonephritis simulating drusen: a histopathological report. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 297–302. doi: -

13. Misra A, Peethambaram A, Garg A. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 18–34. doi: 10.1097/01.md.0000111061.69212.59

14. Angioi A, Fervenza FC, Sethi S et al. Diagnosis of complement alternative pathway disorders. *Kidney Int* 2016; 89: 278–288. doi: 10.1016/j.kint.2015.12.003

15. Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK et al. Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H. *J Immunol* 1999; 163: 4590–4596. doi: -

16. Sethi S, Sukov WR, Zhang Y et al. Dense deposit disease associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 977–982. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.06.021

17. Lu DF, Moon M, Lanning LD et al. Clinical features and outcomes of 98 children and adults with dense deposit disease. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 773–781. doi: 10.1007/s00467-011-2059-7

18. Zand L, Lorenz EC, Cosio FG et al. Clinical findings, pathology, and outcomes of C3GN after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 1110–1117. doi: 10.1681/ASN.2013070715

19. Bombardieri AS, Smith RJ, Barile GR et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 748–756. doi: 10.2215/CJN.12901211

Статья публикуется с разрешения KDIGO

Авторы перевода: М.С. Храброва, Т.О. Мужежкая

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 28.02.2018

Принята в печать: 22.05.2018

Article received: 28.02.2018

Accepted for publication: 22.05.2018