

Мембранопролиферативный гломерулонефрит в российской популяции

В.А. Добронравов, А.В. Смирнов

Научно-исследовательский институт нефрологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Анализ клинико-морфологических проявлений, подходов к терапии и прогноза мембранопролиферативного гломерулонефрита (МПГН).

Материалы и методы. В период 2000–2017 гг. ретроспективно выявляли случаи МПГН с анализом этиологии, клинических данных и морфологии (включая депозиты иммуноглобулинов – Ig – и C3-фракции комплемента). В исследование включено 214 случаев МПГН. Средний возраст пациентов – 44±16 лет. Оценивали достижение полных и частичных ремиссий (ПР, ЧР), общую выживаемость, прогрессирование (по композитной конечной точке: снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации – рСКФ – на 50% и более от исходной, или рСКФ <15 мл/мин/1,73 м², или начало диализа).

Результаты и обсуждение. Нефротический синдром выявлен у 72% больных; в 58,4% случаев рСКФ достигала <60 мл/мин/1,73 м². Распространенность случаев МПГН среди морфологически подтвержденных гломерулопатий составила 9,3%. Идиопатический МПГН (иМПГН) выявлен в 30,4% случаев, вторичный МПГН (вМПГН) – в 69,6% (аутоиммунные заболевания – 34,1%, инфекционные – 16,4%, моноклональные гаммапатии – 9,3%, комплемент-опосредованные повреждения – 9,8%). Ig+C3+МПГН чаще выявляли на фоне аутоиммунных заболеваний и инфекций. В большинстве случаев Ig-C3+МПГН установлен диагноз C3-гломерулопатии или тромботической микроангиопатии. Этиология Ig-C3-/Ig+C3-МПГН гетерогенна. Медиана периода наблюдения составила 28 [7; 37] мес. Десятилетняя общая кумулятивная выживаемость и «почечная» выживаемость составили 71 и 50% соответственно (без различий между иМПГН и вМПГН). В общей группе МПГН частота ПР/ЧР составила 50% (иМПГН – 46,2%, вМПГН – 51,3%) и различалась в зависимости от этиологии МПГН ($P_{\text{анова}}=0,049$). Кумулятивная выживаемость без прогрессирования в общей группе МПГН в течение 10-летнего периода близка к 100% в случаях достижения ПР/ЧР и 0% – при отсутствии ремиссии.

Заключение. Синдром МПГН представляет собой тяжелый вариант повреждения клубочков с гетерогенной этиологической структурой и серьезным прогнозом. Целенаправленная клинико-морфологическая диагностика позволяет идентифицировать причину МПГН в большинстве случаев, что является основой для выбора адекватного лечения и улучшения исходов.

Ключевые слова: мембранопролиферативный гломерулонефрит, этиология, морфология, клиническая картина, лечение, прогрессирование, полная ремиссия, частичная ремиссия.

Membranoproliferative glomerulonephritis in Russian population

V.A. Dobronravov, A.V. Smirnov

Research Institute of Nephrology, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Aim. Analysis of etiology, clinical and morphological manifestations, approaches to therapy and prognosis of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN).

Materials and methods. Cases of MPGN were retrospectively identified in the period 2000–2017 with subsequent analysis of etiology, clinical data and morphology (including deposits of immunoglobulins (Ig) and C3 complement fractions). The achievement of complete and partial remissions (PR, CR), overall survival, progression (by composite endpoint: decrease in the estimated GFR (eGFR) $\geq 50\%$ from the baseline or eGFR <15 ml/min/1.73 m² or the onset of dialysis).

Results and discussion. 214 cases of MPGN entered the study with the average age of 44±16 years. Most patients had nephrotic syndrome and significant hematuria. In 58.4% of cases, eGFR was <60 ml/min/1.73 m², and every fifth patient had CKD 4 or 5 stages. The prevalence of MPGN among all biopsy-confirmed glomerulopathies was 9.3%. Idiopathic MPGN (iMPGN) was detected in 30.4% of cases, secondary MPGN (sMPGN) – in 69.6% (autoimmune diseases – 34.1%, infectious diseases – 16.4%, monoclonal gammopathies – 9.3%, complement-mediated damage – 9.8%). Ig+C3+MPGN was mainly associated with autoimmune diseases and infections; C3-glomerulopathy or thrombotic microangiopathy were most often causes of Ig-C3+MPGN; Ig-C3-/Ig+C3-MPGN had heterogeneous etiology. The median follow-up period was 28 [7; 37] months. The 10-year total cumulative patient and renal survival rates were 71 and 50%, respectively (without differences between sMPGN and iMPGN). The frequency of the PR/CR was 50% (iMPGN – 46.2%, sMPGN – 51.3%) depending on the etiology of the MPGN ($p=0.049$). The cumulative 10-year progression-free renal survival was nearly 100% in cases with PR/CR and 0% in non-responders.

Conclusion. MPGN is a severe variant of glomerular damage with a heterogeneous etiological structure and an unfavorable prognosis. Targeted clinical and morphological diagnostics of MPGN allows to identify the cause of the disease in most cases. This approach is reliable for the adequate treatment choice and improvement of outcomes in MPGN.

Keywords: membranoproliferative glomerulonephritis, etiology, morphology, immunomorphology, clinical manifestations, complete remissions, partial remissions, therapy, prognosis, survival.

АД – артериальное давление
АИЗ – аутоиммунные заболевания
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
вМПГН – вторичный мембранопролиферативный гломерулонефрит
ГБМ – гломерулярная базальная мембрана
иМПГН – идиопатический (недифференцированный) мембранопролиферативный гломерулонефрит
ИСТ – иммуносупрессивная терапия

МГ – моноклональные гаммапатии
ММФ – микофенолата мофетил
МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит
НС – нефротический синдром
ПР – полная ремиссия
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
С3-ГП – С3-гломерулопатии
СКВ – системная красная волчанка

СПБ – суточная потеря белка
ТМА – тромботические микроангиопатии
ХБП – хроническая болезнь почек
ЦФ – циклофосфамид

ЧР – частичная ремиссия
HCV – вирус гепатита С
IQR – интерквартильный размах

Мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН) является морфологическим синдромом, объединяющим группу гломерулопатий, различающихся по этиологии, патогенезу, иммуноморфологическим и ультраструктурным изменениям клубочков [1, 2]. Значительное продвижение в понимании этиологии и патогенеза МПГН в течение последней декады позволяет рассматривать данный морфологический паттерн как проявление разных процессов, которые приводят к воспалительной реакции, индуцированной депозицией иммунных комплексов и/или компонента в клубочках [1]. В рамках такого подхода выделяют вторичные варианты и идиопатический вариант МПГН (с неустановленной или неизвестной этиологией) [1–4]. Мы не нашли современных оригинальных исследований, касающихся МПГН в российской популяции. Анализ клинических и морфологических проявлений заболевания среди госпитальных случаев с впервые установленным диагнозом МПГН, а также оценка лечения и исходов стали **целью настоящего исследования**, которое является первой отечественной работой такого рода у взрослых.

Материалы и методы

Пациенты. В ретроспективное исследование включены случаи с впервые установленным диагнозом МПГН в клинике Научно-исследовательского института нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова в период с 01.09.2000 г. по 01.10.2017 г.

Демографические и клинические данные. При постановке диагноза МПГН регистрировали следующие показатели: пол, возраст, суточная потеря белка (СПБ), альбумин сыворотки крови, наличие нефротического синдрома (НС), креатинин сыворотки крови с определением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) [5], систолическое и диастолическое артериальное давление (АД). НС определяли при СПБ >3,5 г/сут/1,73 м² в сочетании со снижением концентрации альбумина в сыворотке крови <30 г/л. Проводили стандартное клиническое обследование для выявления возможных этиологических факторов МПГН (табл. 1), на основании которого выделяли вторичный МПГН (вМПГН) и идиопатический (недифференцированный) МПГН (иМПГН).

Морфологические данные. Анализировали данные светомикроскопического, иммуноморфологического и электронно-микроскопического исследований. Для световой микроскопии применяли стандартные методики окрашивания [2], а распространенность гистологических изменений различных структур в пределах площади биоптата почки оценивали количественно (глобальный и сегментарный склероз клубочков) или полуколичественно, в баллах (0 баллов – <5%; 1 балл – 6–25%; 2 балла – 26–50%; 3 балла – >50%). При иммунофлюоресцентной микроскопии также полуколичественно в баллах от 0 до 3 оценивали выраженность гломерулярных депозитов иммуноглобулинов (Ig) G, M, A (IgG, IgA, IgM, соответственно) и C1q- и C3-компонентов

Таблица 1. Структура основных этиологических факторов МПГН (n=214)

Этиологическая группа	n	%
АИЗ, всего:	73	34,1
системная красная волчанка		15,3
IgA-ассоциированные гломерулопатия/ васкулит		12,6
другие АИЗ/ васкулиты		6,2
Инфекционные заболевания, всего:	35	16,4
HCV		13,1
другие		3,3
Моноклональные гаммапатии, всего:	20	9,3
плазмноклеточные дискразии		8,4
В-клеточные лимфомы		0,9
ТМА/С3-гломерулопатии, всего:	21	9,8
С3-ГП		7,5
ТМА		2,3
иМПГН	66	30,4
Всего	214	100

Примечание. АИЗ – аутоиммунные заболевания, HCV – вирус гепатита С, С3-ГП – С3-гломерулопатии, ТМА – тромботические микроангиопатии.

комплемента (С1q и С3, соответственно). Трансмиссионную электронную микроскопию использовали для определения локализации депозитов в пределах гломерулярных структур (морфологические исследования выполнены к.м.н. В.Г. Сиповским, И.К. Клеминой).

В зависимости от характера депозитов Ig и С3 выделяли иммуноморфологические варианты МПГН: Ig-позитивный/С3-позитивный (Ig+С3+МПГН), Ig-негативный/С3-позитивный (Ig-С3+МПГН) и С3-негативный (Ig±С3-МПГН). Последний вариант включал случаи с отсутствием (Ig-С3-МПГН) или наличием депозитов Ig в структурах клубочка (Ig+С3-МПГН) [1, 4].

Период наблюдения и исходы. Началом периода наблюдения стала дата биопсии почки. Выявляли случаи смерти от всех причин. Оценку прогрессирования болезни проводили по композитной конечной точке, которая включала: снижение рСКФ ≥50% от исходной или рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² или начало диализа.

Регистрировали данные о проведенной фармакотерапии: а) ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и блокаторами рецептора ангиотензина II; б) иммуносупрессивную терапию (ИСТ) – кортикостероидами, циклоспорином, циклофосфамидом (ЦФ), препаратами микофеноловой кислоты (микофенолата мофетил – ММФ), азатиоприном. В отдельных этиологических подгруппах вМПГН учитывали проведение специфической этиотропной терапии: противовирусной терапии в комбинации

Сведения об авторах:

Смирнов Алексей Владимирович – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, директор НИИ нефрологии Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

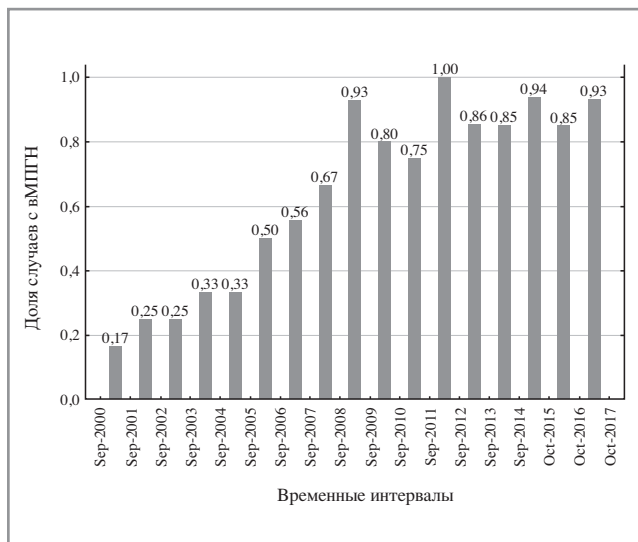
Контактная информация:

Добронравов Владимир Александрович – д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней, зам. директора по научной работе НИИ нефрологии Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; тел.: +7(812)338-69-16; e-mail: dobtronravov@nephrolog.ru

Таблица 2. Основные клинические параметры на момент верификации диагноза

Показатель	Значение
Возраст, годы, М±SD	44±16
Пол мужской, %	48,2
СПБ, г, Ме [IQR]	5,72 [2,80; 10,80]
Альбумин сыворотки, г/л, Ме [IQR]	27,5 [22,3; 32,9]
Нефротический синдром, %	71,9
Креатинин, ммоль/л, Ме [IQR]	0,126 [0,094; 0,185]
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме [IQR]	52 [33; 80]
Стадии ХБП 1/2/3/4/5, %	21,0/20,6/36,4/15,3/6,7
Эритроцитурия, клеток в поле зрения, Ме [IQR]	10 [2; 20]
Систолическое АД, мм. рт. ст., Ме [IQR]	145 [130; 170]
Диастолическое АД, мм. рт. ст., Ме [IQR]	90 [80; 100]

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек; СПБ – суточная потеря белка; оСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; АД – артериальное давление.

**Рис. 1. Доля случаев с МПГН установленной этиологии по 12-месячным временным периодам**

с ИСТ при HCV/HBV-ассоциированных поражениях; бортезомиб + стероиды ± ритуксимаб/ЦФ – при моноклональных гаммапатиях; плазмообмены/экулизумаб ± ИСТ – при комплемент-опосредованных вариантах МПГН. Регистрировали сроки лечения и наступление ремиссии. Полную ремиссию (ПР) определяли при снижении СПБ <0,5 г и регрессе нефротического синдрома; частичную (ЧР) – при снижении протеинурии на 50% от исходного уровня при абсолютных значениях протеинурии <3,5 г/сут/1,73 м².

Статистический анализ. Для описательной статистики использовали частоты (доли, проценты), средние величины и их стандартные отклонения (±SD), медианы и интерквартильный размах [IQR, 25-й; 75-й перцентили]. Межгрупповые различия в зависимости от типа переменной и характера распределения оценивали при помощи Т-критерия Стьюдента, U-теста Манна–Уитни, χ^2 -критерия Пирсона и дисперсионного анализа. Кумулятивные доли рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Различия или связи считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

Распространенность и этиологические факторы МПГН. В анализируемом периоде в клинике НИИ нефрологии выполнено 2483 первичные биопсии нативных почек по различным показаниям. Из них признаки первичных или вторичных гломерулопатий выявлены в 2312 случаях. Диагноз МПГН установлен у 214 пациентов, а распространенность всех случаев МПГН среди всех индикационных биопсий и морфологически подтвержденных гломерулопатий составила 8,6 и 9,3% соответственно.

Этиология МПГН определена в 69,2% случаев ($n=148$). АИЗ оказались наиболее частой причиной развития вМПГН. Среди них большинство случаев представлено системной красной волчанкой (СКВ) и IgA-ассоциированным МПГН. Последний, как правило, сочетался с признаками моноорганного или системного васкулита. Наиболее частый этиологический фактор инфекционно-опосредованного МПГН – вирус гепатита С, а отдельные случаи представлены HBV-инфекцией ($n=3$), вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ; $n=1$), хроническими бактериальными инфекциями ($n=3$). Моноклональные гаммапатии (МГ), в рамках плазмноклеточных дискразий или В-клеточных лимфом, а также ТМА и С3-ГП как причины МПГН являются более редкими находками (см. табл. 1).

Почти в трети случаев определенный этиологический фактор не установлен и МПГН классифицирован как идиопатический (см. табл. 1). В течение анализируемого исторического периода доля наблюдаемых случаев иМПГН имела явную тенденцию к уменьшению в пределах 12-месячных интервалов до 2008 г. и в 2009–2017 гг. варьировала от 0 до 25% (рис. 1).

Клиническая презентация на момент верификации диагноза. Соотношение лиц мужского и женского пола было одинаковым. Средний возраст пациентов составил 44±16 лет. Большинство пациентов имели развернутый НС, а также существенную гематурию и дисфункцию почек. В 58,4% случаев рСКФ составляла <60 мл/мин/1,73 м², а каждый пятый пациент имел ХБП 4–5-й стадии. Артериальную гипертензию выявляли в 72% случаев (табл. 2).

Морфология. Основные светооптические изменения в гломерулах представлены диффузным или локальным утолщением гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) с фуксинофильными депозитами субэндо-, субэпителиальной или интрамембранозной локализации, пролиферацией мезангия и/или эндотелия капилляров клубочка, увеличением объема матрикса. В каждом четвертом случае выявляли признаки фокально-сегментарного некроза капиллярных петель клубочка с формированием клеточных, фиброзных или смешанных полулуний. Часто выявляли глобальный и сегментарный гломерулосклероз, фибропластические изменения стенок сосудов, канальцев и интерстиция. Интерстициальное воспаление различной выраженности также является характерной находкой (табл. 3).

При **ультраструктурном анализе**, который выполнен у 71 пациента, электронноплотные депозиты той или иной степени выраженности в различных сочетаниях находили в пределах ГБМ, а также в мезангии (см. табл. 3).

Для анализа иммуноморфологических вариантов МПГН оказался пригоден 171 случай. Ig+C3+МПГН, ассоциируемый с доминирующим иммунокомплексным повреждением клубочков, стал наиболее частым вариантом (75% случаев). Значительно реже находили случаи повреждения клубочков с изолированными или доминирующими депозитами C3 – Ig-C3+МПГН (12,2%), а также случаи Ig±C3-МПГН (Ig-C3-МПГН или Ig+C3-МПГН; всего 12,8% случаев).

В последних иммуноморфологических вариантах МПГН роль иммунных комплексов и комплемента в повреждении клубочков не очевидна. Вместе с тем в части этих случаев при ультраструктурном анализе также обнаруживались электронноплотные депозиты в стенке гломерулярных капилляров или мезангии, которые являются характерной находкой при Ig+C3+МПГН и Ig-C3+МПГН (табл. 4).

Ig+C3+МПГН чаще связан с аутоиммунными заболеваниями и инфекциями. Другие этиологические факторы существенно более редки, а доля иМПГН составила около 1/3 случаев. Диагноз СЗ-ГП или комплемент-опосредованной ТМА установлен в большинстве случаев Ig-C3+МПГН. Более чем у четверти больных данный иммуноморфологический вариант МПГН связан с МГ или аутоиммунными процессами, а случаи иМПГН в этой группе отсутствовали. Этиология СЗ-негативных вариантов МПГН более гетерогенна (табл. 5).

Исходы

Общая выживаемость. Всего зарегистрировано 19 смертей от всех причин при медиане периода наблюдения 30 [13; 57] мес. На рис. 2 представлены кумулятивная выживаемость в общей группе и выживаемость в группах иМПГН и вМПГН.

Лечение, ремиссии, прогрессирование МПГН. Данные динамического наблюдения в отношении прогрессирования болезни получены у 117 больных (26 – с иМПГН) при медиане периода наблюдения 28 [7; 37] мес. Кумулятивная «почечная» выживаемость в общей группе представлена на рис. 3А. Кумулятивные доли случаев без прогрессирования в группах вМПГН и иМПГН не различались (рис. 3Б).

В половине случаев общей группы МПГН удалось добиться ПР (31,5%) или ЧР (18,5%). Отчетливый ответ на лечение иМПГН, главным образом, стероидами или стероидами в комбинации с ЦФ/ММФ получен в 46,2% случаев. Среди всех больных вМПГН доля ремиссий составила 51,3%. Частота достижения ремиссии существенно различалась в зависимости от этиологии МПГН ($P_{anova}=0,049$) и оказалась выше при аутоиммунных вариантах МПГН, но ниже при инфекционно-опосредованных вариантах болезни (рис. 3В). Кумулятивная выживаемость без прогрессирования в общей группе МПГН в течение 10-летнего периода в случаях достижения ПР/ЧР близка к 100% и стремится к нулю у пациентов, не ответивших на терапию (рис. 3Г).

Таблица 3. Выраженность и распространенность светооптических и ультраструктурных изменений при МПГН (общая группа, n=214)

Показатель	Выраженность, Ме [IQR]	Частота выявления ^а , %
Глобальный склероз клубочков, %	13 [3; 27]	75,2
Сегментарный склероз клубочков, %	0 [0; 9]	37,0
Пролиферация мезангия, баллы	2 [1; 2]	86,3
Пролиферация эндотелия, баллы	1 [0; 1]	56,2
Мезангиальный матрикс, баллы	2 [2; 3]	91,5
Полулуния (все типы), %	0 [0; 3]	25,7
Увеличение клубочков, баллы	1 [0; 1]	66,0
Тубулярная атрофия, баллы	1 [0; 2]	66,0
Фиброз интерстиция, баллы	1 [0; 2]	67,3
Отек интерстиция, баллы	0 [0; 1]	35,4
Лейкоцитарная инфильтрация интерстиция, баллы	1 [0; 1]	54,8
Гиалиноз артериол, баллы	0 [0; 1]	15,7
Тромбоз сосудов клубочка, баллы	0 [0; 1]	15,0
Тромбоз перитубулярных сосудов, баллы	0 [0; 1]	9,2
Эластофиброз, баллы	1 [0; 2]	65,4
Периваскулярный склероз, баллы	1 [0; 1]	56,5
Субэндотелиальные фуксинофильные депозиты, баллы	1 [0; 2]	27,1
Субэпителиальные депозиты, баллы	0 [0; 2]	26,0
Интрамембранные депозиты, баллы	1 [0; 2]	35,0
Мезангиальные депозиты, баллы	1 [0; 2]	57,3
Субэндотелиальные депозиты, баллы ^б	1 [0; 2]	70,4
Субэпителиальные депозиты, баллы ^б	0 [0; 2]	48,9
Интрамембранные депозиты, баллы ^б	1 [0; 2]	60,6
Мезангиальные депозиты, баллы ^б	1 [0; 2]	56,3

^а – случаи с выраженностью признака >0,

^б – по данным электронной микроскопии (n=71).

Таблица 4. Локализация и частота выявления электронноплотных депозитов при ультраструктурном анализе в зависимости от иммуноморфологического варианта МПГН (n=71)

Депозиты	Ig±C3-МПГН		Ig+C3+МПГН (n=48)	Ig-C3+МПГН (n=10)
	Ig-C3- (n=4)	Ig+C3- (n=8)		
Субэндотелиальные, %	25	12,5	52	60
Субэпителиальные, %	25	25	81	70
Интрамембранные, %	50	50	56	90
Мезангиальные, %	0	50	63	50

Таблица 5. Структура этиологических факторов при разных иммуноморфологических вариантах МПГН (n=171)

Этиологическая группа	Ig-C3- (n=8)	Ig+C3- (n=14)	Ig+C3+ (n=128)	Ig-C3+ (n=21)
АИЗ, %	50	21,5	44,5	19,1
Инфекции, %	0	35,7	15,6	0
МГ, %	25	28,6	7,0	9,5
ТМА/СЗ-ГП, %	25	7,1	6,3	71,4
иМПГН, %	0	7,1	26,6	0

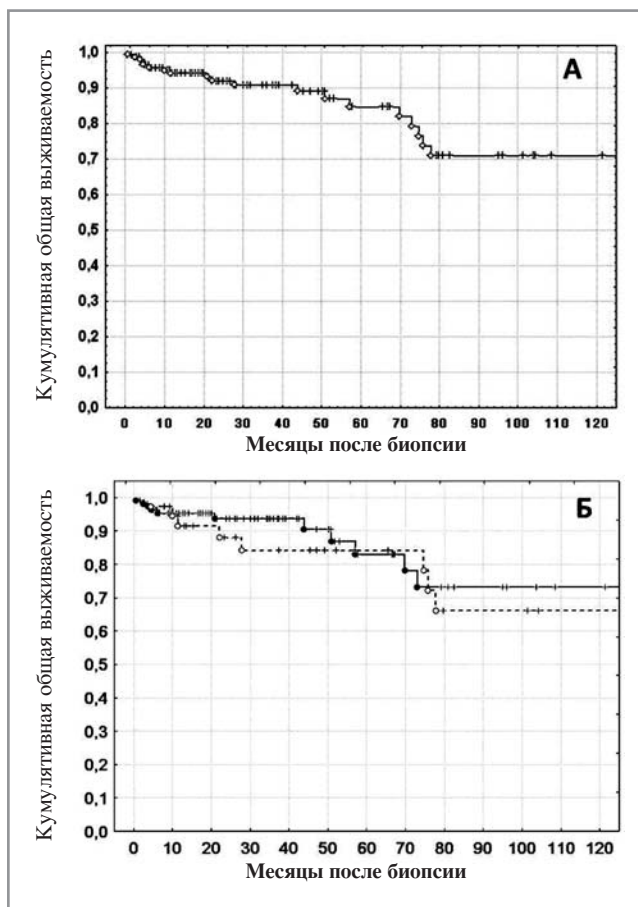


Рис. 2. Кумулятивная общая выживаемость: А – все случаи ($n=146$); Б – в группе вторичного МПГН (сплошная линия) и идиопатического МПГН (пунктир); кружки – полные случаи, плюсы – цензурированные.

В группе иМПГН у не-респондеров ($n=14$) отмечали более высокий уровень диастолического АД (99 ± 15 vs 89 ± 11 ; $p=0,019$), чаще находили изменения экстрагломерулярных сосудов в виде воспаления и/или депозитов С3/фибриногена (40% vs 0% ; $p=0,040$). Существенных различий по другим клиническим и морфологическим параметрам, а также объему ИСТ не выявлено (данные не представлены).

Случаи вМПГН, завершившиеся достижением ремиссии, чаще представлены АИЗ, реже – инфекциями. Достоверных различий по исходным клиническим показателям между респондерами и не-респондерами при вМПГН не выявлено. В группе респондеров чаще применяли стероиды, цитостатики и комбинированную ИСТ, а медиана продолжительности терапии существенно больше (табл. 6). Примечательно, что среди респондеров с вМПГН, опосредованным инфекциями, активацией комплемента и МГ ($n=13$) выше доля больных, получивших этиотропную терапию, в сравнении с не-респондерами ($n=24$; 70% vs 32% ; $p=0,032$). Достоверных различий в выраженности морфологических данных, связанных с активным и хроническим повреждением, не выявлено (данные не представлены).

Обсуждение

В публикации обобщены данные анализа случаев МПГН в рамках одноцентрового ретроспективного исследования. Вместе с тем клиника НИИ нефрологии является одним из наиболее крупных федеральных центров, с боль-

Таблица 6. Клинические показатели в группе пациентов с ПР или ЧР и в группе не ответивших на терапию пациентов с вМПГН

Показатели	Респондеры (ПР+ЧР) $n=44$	Не-респондеры $n=41$	p
АИЗ, %	68,2	39,1	0,009
Инфекции, %	6,8	31,7	0,004
МГ, %	11,4	14,6	NS
ТМА/С3-ГП, %	13,6	14,6	NS
Возраст, годы, $M\pm SD$	38 ± 12	44 ± 16	NS
Мужской пол, %	39	44	NS
Нб, г/л, $M\pm SD$	112 ± 27	109 ± 22	NS
СПБ, г, $M\pm SD$	$8,15\pm 4,81$	$7,35\pm 5,77$	NS
Альбумин сыворотки крови, г/л, $M\pm SD$	$27,3\pm 7,7$	$25,5\pm 8,2$	NS
НС до начала лечения, %	75,6	76,7	NS
Креатинин, ммоль/л, $M\pm SD$	$0,135\pm 0,052$	$0,173\pm 0,115$	NS
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² , $M\pm SD$	61 ± 29	57 ± 38	NS
Эритроцитурия, клетки в поле зрения, $M\pm SD$	27 ± 36	15 ± 21	NS
Систолическое АД, мм рт. ст., $M\pm SD$	141 ± 24	151 ± 31	NS
Диастолическое АД, мм рт. ст., $M\pm SD$	88 ± 13	90 ± 12	NS
Длительность терапии, мес	19 [10; 37]	10 [5; 19]	0,008
иАПФ/БРА, %	72,5	76,7	NS
Стероиды, %	81,8	56,1	0,015
Цитостатики, %:	72,2	22,0	0,001
ЦФ	25,6	7,3	0,024
циклоспорин	4,7	4,9	NS
ММФ	34,9	4,9	0,001
азатиоприн	7,0	4,9	NS

Примечание. Нб – гемоглобин; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецептора ангиотензина II; NS – различия недостоверны. Данные представлены как $M\pm SD$ или Me [IQR].

шим потоком пациентов и широкой географией госпитальных случаев. В связи с этим полученные клинические и морфологические данные можно считать вполне репрезентативными для отечественной популяции.

Установлено, что для МПГН характерны признаки активно текущего повреждения и фибропластических изменений не только в клубочках, но и в других компартментах органа – сосудах, канальцах и интерстиции. Этим определяется высокая частота дисфункции почек и НС на момент постановки диагноза, а также неблагоприятный прогноз. Последний проявляется существенным снижением общей и почечной выживаемости. Представленные сведения о распространенности МПГН, в целом, соответствуют современным данным из других географических регионов [6–8] и указывают на этот вариант поражения клубочков как на стандартную проблему в отечественной нефрологической практике.

Многообразие этиологических факторов и механизмов болезни делает очевидной необходимость проведения

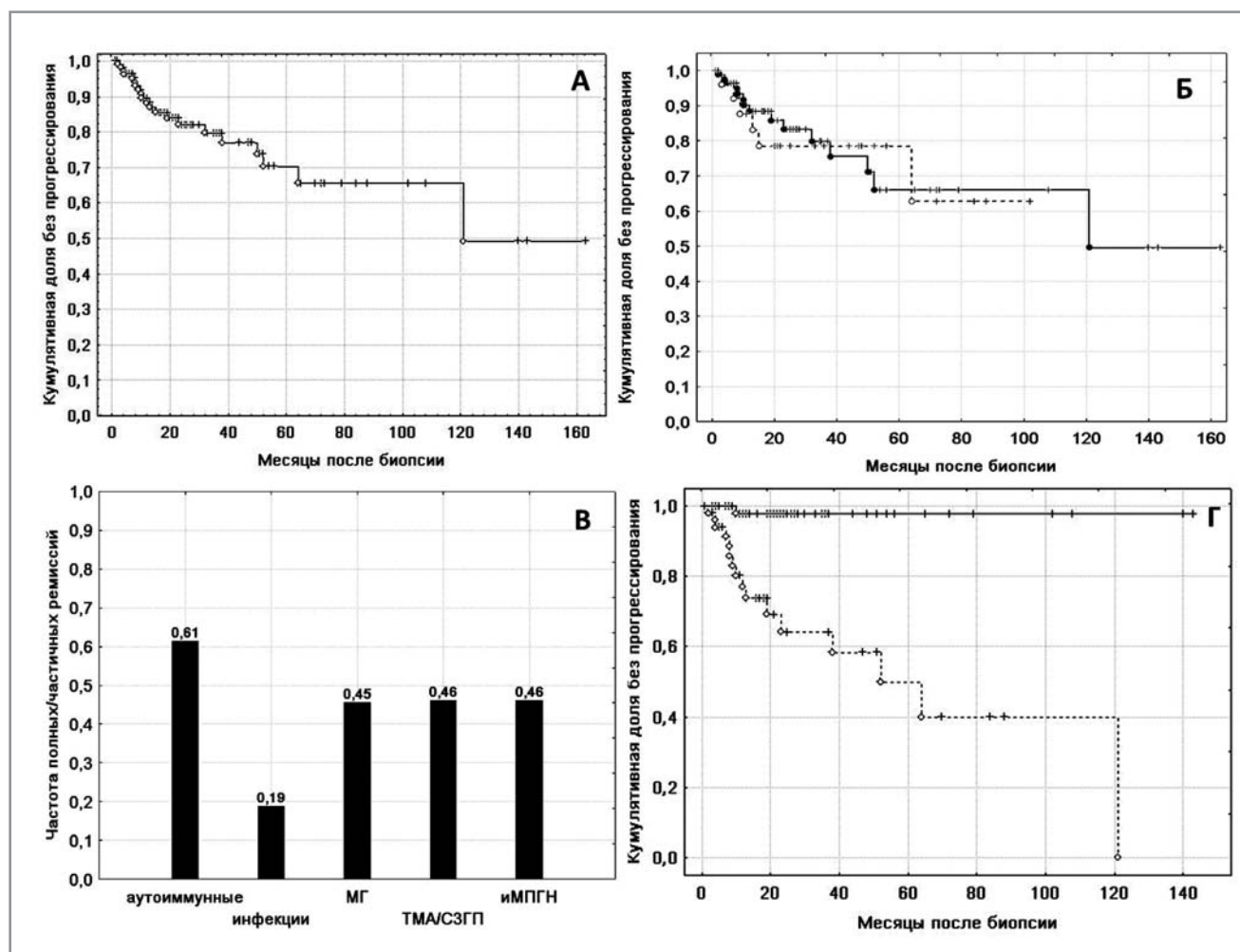


Рис. 3. Кумулятивная выживаемость без прогрессирования в общей группе (А); в группах вторичного (сплошная линия) и идиопатического (пунктир) МПГН (Б); в группах достигших (сплошная линия) и не достигших (пунктир) ПР или ЧР (Г); частота ПР/ЧР в зависимости от этиологии МПГН (В) (аутоиммунные – МПГН при аутоиммунных заболеваниях; инфекции – инфекционно-опосредованный МПГН ($n=16$); МГ – моноклональные гаммапатии ($n=11$); ТМА/СЗГП – тромботические микроангиопатии/СЗ-гломерулопатии ($n=13$); иМПГН – идиопатический МПГН ($n=26$)). Плюсы – цензурированные случаи, кружки – полные случаи.

тщательной дифференциальной диагностики в каждом случае МПГН [1, 4]. Наиболее частые причины вторичного МПГН – АИЗ, главным образом, СКВ и IgA-опосредованные поражения почек. Морфология МПГН в рамках СКВ может быть следствием эволюции 4-го класса люпус-нефрита, а также различных сочетаний 4–5-го классов люпус-нефрита и ТМА, что требует выполнения электронной микроскопии для дифференциальной диагностики [9]. Ig+С3+МПГН с доминантными/ко-доминантными отложениями IgA не является типичным проявлением IgA-нефропатии (IgAN), которая в своем классическом варианте представлена изменениями мезангия при светомикроскопом, ультраструктурном анализе и иммуноморфологии [10]. Эти случаи не относятся и к постинфекционному ГН с депозитами IgA [11]. Отдельные описания [12, 13] и представленные наблюдения указывают на возможность развития определенного и наиболее тяжелого варианта IgAN, протекающего с формированием паттерна МПГН, вероятно, отражая повреждение эндотелия с участием макрофагов [14]. Для них типично выявление депозитов IgA и С3 в ГБМ, а также субэндотелиальных электронноплотных депозитов.

Среди МПГН инфекционной этиологии в анализируемой когорте доминировал HCV-МПГН. Его развитие определено связано с криоглобулинемией 2–3-го типов, хотя механизмы повреждения вирусом клеточных популяций нефрона и иммуночитов этим не исчерпываются [15]. Почти в каждом пятом случае МПГН выступал в качестве проявления болезни отложения моноклональных Ig [16] или активации комплемента [17].

Имуноморфологическая классификация МПГН базируется на представлении о двух основных вариантах болезни – опосредованном иммунными комплексами или комплементом [1–3, 17]. В рамках этих представлений считается, что Ig-С3+МПГН отражает дисрегуляцию альтернативного пути комплемента, а Ig+С3+МПГН связан с активацией классического пути комплемента в ответ на образование иммунных комплексов. Как следствие, в первом случае рекомендовано проведение скрининга генов комплемента и аутоантител к его компонентам (С3-конвертазе, С3b, СФН, СФВ), а во втором – поиск инфекций, аутоиммунных болезней и МГ [17].

В значительной степени эти представления подтверждаются проведенным анализом. Ig+С3+МПГН закономерно

чаще выявляли на фоне АИЗ и инфекций, а в большинстве случаев Ig-C3+МППН установлен диагноз ТМА или С3-ГП. Вместе с тем каждый из этих анализируемых иммуноморфологических вариантов МППН не имел гомогенной этиологической структуры. Так, в анализируемой группе разными могли быть иммуноморфологические варианты МППН на фоне МГ (см. табл. 5), механизмами развития которого может быть не только депозиция в структурах клубочка абerrантных Ig/криоглобулинов, но и вызванные последними воспаление, активация комплемента, повреждение эндотелия и подоцитов [18]. Примечательно, что Ig-C3+МППН могли быть представлены отдельные случаи аутоиммунных болезней, что можно отчасти объяснить аутоантительными механизмами индукции комплемент-опосредованного повреждения клубочков [19].

В обследованной когорте выявлены относительно редкие случаи Ig-C3-/Ig+C3-МППН [4], гетерогенные по этиологии. В половине С3-негативных случаев МППН выявлены инфекции или АИЗ, хотя при таких иммуноморфологических вариантах МППН роль иммунных комплексов и комплемента в повреждении клубочков не очевидна, а механизмы последнего нуждаются в уточнении. Не исключено, что такие иммунофенотипы МППН отражают хронифицированные стадии предшествующего повреждения эндотелия клубочков, как это бывает при ТМА. Причиной Ig+C3-МППН может быть депозиция моноклональных Ig, протекающая без активации комплемента. При отрицательных данных иммуноморфологического исследования также следует учитывать возможность недостаточной чувствительности стандартных методик в отношении Ig и компонентов комплемента. В этих случаях депозиты в стенке гломерулярных капилляров или мезангии могут быть выявлены при демаскации или ультраструктурном анализе (см. табл. 4).

С3-ГП, в этиопатогенезе которой предполагается доминирующая роль активации альтернативного комплемента вследствие генетической предрасположенности и/или взаимодействия нормальных/абerrантных Ig с компонентами комплемента, мы относили к МППН с определенной этиологией. Таким образом, в рамках используемого подхода [4] почти все случаи иМППН имели Ig+C3+фенотип.

Целенаправленная диагностика в рамках концепции этиопатогенеза МППН делает идиопатический вариант болезни редким диагнозом исключения (см. рис. 1). Вместе с тем «вынужденный» диагноз иМППН не должен исключать проведения последующего диагностического мониторинга, направленного на поиск этиологических факторов. Как показывает практика, такие факторы могут стать очевидными при динамическом наблюдении.

По-видимому, доля клинических случаев иМППН отражает существование пока неуточненных механизмов развития болезни и будет сокращаться по мере их прояснения. Так, становится все более очевидным, что в патогенезе части «идиопатических» случаев Ig+C3+иМППН основную роль могут играть генетическая предрасположенность к нарушениям регуляции комплемента и аутоантитела к С3-конвертазе, CFH, CFB [17]. Такие предположения основаны на наблюдениях о значительном пересечении клинико-морфологических проявлений, предрасполагающих генных мутаций и антител к факторам комплемента между Ig-позитивным МППН и С3-ГП [20–23]. Подобные данные, не укладывающиеся в текущую иммуноморфологическую концепцию МППН, могут изменить почти устоявшуюся парадигму, в которой Ig+C3+иМППН и С3-ГП представляют разные болезни. Среди теоретических объяснений выявления Ig при С3-ГП может быть резкое увеличение трафика

любых макромолекул из циркуляции в ответ на первичное повреждение эндотелия, ГБМ, в результате активации комплемента. В этом случае депозиция Ig может быть эпифеноменом комплемент-опосредованного повреждения стенки капилляров клубочка. Кроме того, не исключено, что мутации/полиморфизмы протеинов системы комплемента имеют значение и в патогенезе иммунокомплексного МППН. Представляется вероятным, что в этих случаях этиологический фактор (например, аутоиммунный процесс или инфекция) патогенетически действует в большей степени как триггер активации альтернативного комплемента, демаскируя предрасположенность к его дисрегуляции. Возможно, что этим также объясняется этиологическая гетерогенность при одном и том же иммуноморфологическом варианте МППН.

Приведенные данные и рассуждения позволяют заключить, что текущая иммуноморфологическая классификация [24] не позволяет полностью дифференцировать возможные этиопатогенетические механизмы МППН и нуждается в совершенствовании. Имея существенное практическое значение для определения первоочередного направления диагностического поиска, иммуноморфология МППН, однако, не отменяет проведения скрининга всего спектра возможных причин и механизмов болезни. В практике случаи с «иммунокомплексным» фенотипом МППН, в первую очередь, следует анализировать на предмет аутоиммунной патологии, МГ или инфекций, но при их исключении диагностику следует направить на поиск нарушений регуляции комплемента. Проведенный анализ определенно подтверждает необходимость попыток более детальной стратификации клинико-морфологических фенотипов в рамках иМППН, и иМППН. Такой подход, включающий данные электронной микроскопии, генетического скрининга, определения антител к факторам комплемента и их активности в плазме, может стать основой более точной диагностики механизмов болезни и выбора терапии [22].

В задачи этого наблюдательного исследования не входил детальный анализ лечения и его эффективности в подгруппах больных с МППН определенной этиологии. Вместе с тем представленные данные определенно указывают на то, что у больных МППН достижения ремиссии связано с резким улучшением прогноза. В свою очередь, понимание этиологического фактора МППН является критичным для выбора эффективной терапии, основными и взаимосвязанными направлениями которой должны быть: воздействие на причину и контроль локальных механизмов повреждения почек.

Выбор подходов к лечению МППН, в основном, остается эмпирическим и, в отсутствие доказательной базы, требует максимальной персонализации. Современные рекомендации не дают ответа на вопросы по лечению основных этиологических вариантов МППН: при СКВ, опосредованном IgA, HCV-инфекцией, МГ и нарушениями комплемента [3]. Так, частота ремиссий при стандартной терапии первой линии тяжелого люпус-нефрита (в основном 3–4-го классов) стероидами в сочетании с ЦФ или ММФ остается неудовлетворительно низкой [25]. Специальные исследования когорт больных СКВ, имевших признаки МППН не представлено, поэтому подходы к оптимальной терапии таких случаев остаются не вполне определенными. Вероятно, каждый конкретный пациент с МППН при СКВ требует индивидуализации терапии и рассмотрения возможности усиления ИСТ с учетом гетерогенности морфологической картины и механизмов патогенеза [26]. В таких случаях дополнительные опциями для достижения ремиссии могут быть включение в ИСТ ингибиторов кальцинейрина [26], а в перспективе – вариантов таргетной терапии [27].

Текущие рекомендации по лечению также не определяют оптимального лечения для IgA-МПГН [3, 28]. Показания к ИСТ для таких пациентов представляются более определенными в сравнении со случаями «обычной» IgAN и связаны с более выраженными клинко-морфологическими проявлениями: тяжелой протеинурией/нефротическим синдромом; признаками воспаления микрососудов, включая эндотелиальную пролиферацию и образование полулуний, даже в отсутствие клинических и морфологических критериев быстро прогрессирующего нефритического синдрома [29]. Объем, длительность и характер ИСТ IgA-МПГН должны определяться степенью клинко-морфологических изменений, пониманием клеточных и молекулярных мишеней воздействия, что требует продолжения довольно интенсивных исследований в области лечения IgAN последние годы [30].

При HCV-МПГН логичным представляется комбинирование ИСТ с современной противовирусной терапией [3]. Однако в действующих рекомендациях пока не учтены возможности появившихся в последние годы новых и весьма эффективных препаратов [31]. Мы предполагаем, что низкая частота ремиссий в подгруппе инфекционно-опосредованного МПГН (см. рис. 3В), в которой подавляющее большинство случаев болезни ассоциировано с HCV, объясняется отсутствием возможности применения эффективной противовирусной терапии. Причина в низкой доступности современной противовирусной терапии в системе ее бесплатного распределения, сформировавшейся в Российской Федерации, которая почти не учитывает внепеченочные проявления HCV-инфекции и необходимость их контроля. В случаях HCV-криоглобулинемии эффективно применение анти-CD20-антител [32], назначение которых при отсутствии критериев В-клеточной лимфомы также имеет известные регуляторные ограничения в отечественной практике.

Лечение МПГН на фоне МГ, относящееся к одной из компетенций онконефрологии, следует направлять на редукцию или эрадикацию опухолевого клона и снижение образования аберрантных иммуноглобулинов, являющихся причиной поражения почек [33]. Вместе с тем практическая реализация известных подходов к терапии затруднительна. Наиболее частой причиной обсуждаемого поражения почек являются плазмоклеточные дискразии, существенная часть которых не удовлетворяет критериям множественной миеломы, представляя группу «МГ ренального значения» [34]. В отличие от множественной миеломы, эффективное лечение таких случаев с весьма серьезным прогнозом с применением ингибиторов протеосом в России не включено в стандарты и не финансируется.

Если эффективность плазмообмена и анти-С5-антител почти не вызывает сомнений при комплемент-опосредованной ТМА, то значение этих вариантов терапии при

С3-МПГН находится в стадии уточнения [17, 35]. Определению подходов к терапии С3-МПГН могли бы способствовать детальные исследования системного и почечного компонента, предрасполагающих факторов его дисрегуляции, которые сейчас не доступны в рутинной практике [35, 36].

Несмотря на сохраняющиеся неопределенности в лечении vМПГН, полученные данные определенно указывают на то, что проведение этиотропной терапии в случаях инфекционно-опосредованного, комплемент-зависимого или связанного с плазмоклеточными дискразиями МПГН ассоциировано с достижением ремиссии. В связи с этим разрешение организационных вопросов доступности соответствующего лечения является критичным для улучшения прогноза у этих категорий больных.

Выбор оптимального лечения для больных с иМПГН пока остается неопределенным [3]. Неудивительны данные о довольно низкой эффективности эмпирической ИСТ в анализируемой группе. В целом, следует констатировать, что почечная выживаемость при иМПГН существенно не изменилась по сравнению с историческими данными и остается самой низкой среди иммуноопосредованных гломерулопатий [37, 38]. Вследствие этого поиски подходов к рациональной терапии критически важны для этой категории больных. Ожидания прогресса в изменении судьбы этих пациентов связаны с изучением механизмов этиопатогенеза болезни и совершенствованием диагностики, а также с весьма вероятным прекращением существования диагноза «идиопатический МПГН» как такового.

Заключение

Таким образом, синдром МПГН представляет собой тяжелый вариант воспалительного повреждения клубочков с гетерогенной этиологической структурой и серьезным прогнозом. Целенаправленная клинко-морфологическая диагностика этиопатогенетических вариантов МПГН позволяет идентифицировать причину болезни в большинстве случаев, что является основой для выбора адекватного лечения. Практическое решение проблем доступности адекватной этиотропной терапии для определенных категорий больных с МПГН в Российской Федерации может привести к существенному улучшению исходов и достижению медико-экономического эффекта. Прогресс в улучшении диагностики и стратификации больных МПГН для выбора оптимального лечения связан с уточнением механизмов патогенеза отдельных вариантов болезни.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, а также выражают признательность Д.А. Майеру и О.В. Бережной за техническую помощь в подготовке публикации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: Pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol*. 2011;31:341-8. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.06.005
- Cook HT, Pickering MC. Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(1):14-22. doi: 10.1038/nrneph.2014.217
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:139-274. doi: 10.1038/kisup.2012.1
- Смирнов А.В., Добронравов В.А., Сиповский В.Г., Трофименко И.И., Пирожков И.А., Каюков И.Г., Лебедев К.И. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и прогнозу мембранопролиферативного гломерулонефрита. *Нефрология*. 2014;18(6):82-93 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Sipovskii VG, Trofimenko II, Pirozhkov IA, Kayukov IG, Lebedev KI. Clinical practice guideline for diagnostics, treatment and prognosis of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nefrologiya*. 2014;18(6):82-93 (In Russ.)]. <http://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/63>
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006

6. Nargund P, Kambham N, Mehta K, Lafayette RA. Clinicopathological features of membranoproliferative glomerulonephritis under a new classification. *Clin Nephrol.* 2015;84(6):323-30. doi: 10.5414/cn108619
7. Pavinic J, Miglinas M. The incidence of possible causes of membranoproliferative glomerulonephritis: a single-center experience. *Hipokratia.* 2015;19(4):314-8.
8. Nakagawa N, Hasebe N, Hattori M, Nagata M, Yokoyama H, Sato H, et al. Clinical features and pathogenesis of membranoproliferative glomerulonephritis: a nationwide analysis of the Japan renal biopsy registry from 2007 to 2015. *Clin Exp Nephrol.* 2017. doi: 10.1007/s10157-017-1513-7
9. Anders HJ, Fogo AB. Immunopathology of lupus nephritis. *Semin Immunopathol.* 2014;36(4):443-59. doi: 10.1007/s00281-013-0413-5
10. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: A clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis.* 1997;29:829-42. doi: 10.1016/s0272-6386(97)90456-x
11. Gaut JP, Liapis H. IgA dominant post-infectious glomerulonephritis: Pathology and insights into disease mechanisms. *Diagn Histopathol.* 2013;19:175-81. doi: 10.1016/j.mpdhp.2013.02.005
12. Kurosu A, Oka N, Hamaguchi T, Yoshikawa N, Joh K. Infantile immunoglobulin A nephropathy showing features of membranoproliferative glomerulonephritis. *Tohoku J Exp Med.* 2012;228:253-8. doi: 10.1620/tjem.228.253
13. Ferrario G, Palazzi P, Torri Tarelli L, Volpi A, Meroni M, Giordano F, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with IgA deposits in patients with alcoholic cirrhosis. *Pathologica.* 1986;78:469-78.
14. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int.* 2017;91(5):1014-21. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.003
15. Добронравов В.А., Дунаева Н.В. Поражение почек и хронический вирусный гепатит С. *Нефрология.* 2008;12(4):9-19 [Dobronravov VA, Dunaeva NV. Renal damage and chronic hepatitis C virus. *Nefrologiya.* 2008;12(4):9-19 (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-pochek-i-hronicheskiy-virusnyy-gepatit-s>
16. Sethi S, Zand L, Leung N, Smith RJ, Jevremovic D, Herrmann SS, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(5):770-82. doi: 10.2215/CJN.06760909
17. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, et al. C3 glomerulopathy: Consensus report. *Kidney Int.* 2013;84:1079-89. doi: 10.1038/ki.2013.377
18. Doshi M, Lahoti A, Danesh FR, Batuman V, Sanders PW. American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum. Paraprotein-Related Kidney Disease: Kidney Injury from Paraproteins-What Determines the Site of Injury? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(12):2288-94. doi: 10.2215/CJN.02560316
19. Foltyn Zadura A, Zipfel PF, Bokarewa MI, Sturfelt G, Jönsen A, Nilsson SC, et al. Factor H autoantibodies and deletion of Complement Factor H-Related protein-1 in rheumatic diseases in comparison to atypical hemolytic uremic syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(4):R185. doi: 10.1186/ar4016
20. Iatropoulos P, Noris M, Mele C, Piras R, Valoti E, Bresin E, et al. Complement gene variants determine the risk of immunoglobulin-associated MPGN and C3 glomerulopathy and predict long-term renal outcome. *Mol Immunol.* 2016;71:131-42. doi: 10.1016/j.molimm.2016.01.010
21. Marinozzi MC, Roumenina LT, Chauvet S, Hertig A, Bertrand D, Olgne J, et al. Anti-Factor B and Anti-C3b Autoantibodies in C3 Glomerulopathy and Ig-Associated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(5):1603-13. doi: 10.1681/ASN.2016030343
22. Iatropoulos P, Daina E, Curreri M, Piras R, Valoti E, Mele C, et al. Cluster Analysis Identifies Distinct Pathogenetic Patterns in C3 Glomerulopathies/Immune Complex-Mediated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(1):283-94. doi: 10.1681/ASN.2017030258
23. Hou J, Markowitz GS, Bomback AS, Appel GB, Herlitz LC, Barry Stokes M, d'Agati VD. Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. *Kidney Int.* 2014;85(2):450-6. doi: 10.1038/ki.2013.340
24. Юрова В.А., Козловская Н.Л. Мембранопролиферативный гломерулонефрит: новое в классификации и патогенезе. *Клиническая нефрология.* 2016;(3-4):4-10 [Yurova VA, Kozlovskaya NL. Membranoproliferative glomerulonephritis: a new classification and pathogenesis. *Klinicheskaya Nefrologiya.* 2016;(3-4):4-10 (In Russ.)]. <https://nephrologyjournal.ru/ru/archive/article/33647>
25. Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Mavridis D, Tonelli M, Johnson DW, et al. Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(3):324-36. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.12.008
26. Lorenz G, Desai J, Anders HJ. Lupus nephritis: update on mechanisms of systemic autoimmunity and kidney immunopathology. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23(3):211-7. doi: 10.1097/01.mnh.0000444816.57378.21
27. Touma Z, Gladman DD. Current and future therapies for SLE: obstacles and recommendations for the development of novel treatments. *Lupus Sci Med.* 2017;4(1):e000239. doi: 10.1136/lupus-2017-000239
28. Шилов Е.М., Бобкова И.Н., Колина И.Б., Камышова Е.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению IgA-нефропатии. *Нефрология.* 2015;19(6):83-92 [Shilov EM, Bobkova IN, Kolina IB, Kamishova ES. Clinical recommendations for diagnostics and treatment of IgA-nephropathy. *Nefrologiya.* 2015;19(6):83-92 (In Russ.)]. <http://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/146>
29. Shao X, Li B, Cao L, Liang L, Yang J, Wang Y, et al. Evaluation of crescent formation as a predictive marker in immunoglobulin A nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(28):46436-48. doi: 10.18632/oncotarget.17502
30. Tam FWK, Pusey CD. TESTING Corticosteroids in IgA Nephropathy: A Continuing Challenge. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(1):158-60. doi: 10.2215/CJN.10560917
31. Johnson RJ, Shimada M. Contemporary Management of Hepatitis C in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(10):1563-5. doi: 10.2215/CJN.07620717
32. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(3):843-53. doi: 10.1002/art.34331
33. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Когарко И.Н., Гордовская Н.Б., Чеботарева Н.В., Андросова Т.В. и др. Поражения почек, ассоциированные с моноклональной гаммапатией неопределенного значения: клинические формы, механизмы развития, подходы к лечению. *Клиническая медицина.* 2016;94(12):892-901 [Kozlovskaya LV, Rameev VV, Kogarko IN, Gordovskaya NB, Chebotareva NV, Androsova TV. Renal lesions associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance: clinical forms, mechanisms of development, approaches to treatment. *Klinicheskaya Meditsina.* 2016;94(12):892-901 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-12-892-901
34. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Fervenza FC, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* 2015;87(4):698-711. doi: 10.1038/ki.2014.408
35. Добронравов В.А. Прогностические факторы, определяющие развитие хронической почечной недостаточности при мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите. *Клиническая медицина.* 1996;74(7):29-33 [Dobronravov VA. Factors predicting chronic renal failure in membranoproliferative glomerulonephritis. *Klinicheskaya Meditsina.* 1996;74(7):29-33 (In Russ.)].
36. Bohle A, Wehrmann M, Bogenschütz O, Batz C, Vogl W, Schmitt H, et al. The long-term prognosis of the primary glomerulonephritides. A morphological and clinical analysis of 1747 cases. *Pathol Res Pract.* 1992;188(7):908-24. doi: 10.1016/s0344-0338(11)80252-9
37. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91(3):539-51. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005
38. Reddy YN, Siedlecki AM, Francis JM. Breaking down the complement system: a review and update on novel therapies. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017;26(2):123-8. doi: 10.1097/MNH.0000000000000305

Поступила 07.06.2018