

## **Клинические рекомендации по диагностике, лечению и прогнозу мембранопролиферативного гломерулонефрита**

Разработчик: НИИ нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного  
медицинского университета им. акад. И.П.Павлова (2013)

Авторы:

Смирнов А.В. – д.м.н., профессор, нефролог

Добронравов В.А. – д.м.н., профессор, нефролог

Сиповский В.Г. – ст.н.с., патоморфолог

Трофименко И.И. – к.м.н., доцент, нефролог

Пирожков И.А. – м.н.с., патоморфолог, специалист по иммуноморфологии

Каюков И.Г. – д.м.н., профессор, нефролог, клинический физиолог

Лебедев К.И. – м.н.с., патоморфолог, иммуноморфолог

## Методика оценки силы рекомендаций и уровня их предсказательности, использованная при составлении данных клинических рекомендаций \*

По силе рекомендации подразделяются на три категории в убывающем порядке: уровень 1 (эксперты рекомендуют); уровень 2 (эксперты предлагают); «недифференцированный уровень» (табл. 1). Сила предсказательности рекомендаций подразделена на 4 уровня (табл. 2).

Таблица 1. Оценка силы рекомендаций

Уровень	Оценка рекомендаций		
	Со стороны пациентов	Со стороны врача	Дальнейшее направление использования
Уровень 1 «Эксперты рекомендуют»	Подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемым путем и лишь небольшая часть из них отвергли бы этот путь	Подавляющему большинству своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций
Уровень 2 «Эксперты полагают»	Большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта
«Недифференцированный уровень» “Not Graded”- NG	Данный уровень применяется в тех случаях, когда в основу рекомендации укладывается здравый смысл исследователя-эксперта или тогда, когда обсуждаемая тема не допускает адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике.		

Таблица 2 Предикторные уровни рекомендаций

Уровень	Характеристика уровня предсказательности	Значение/описание
А	Высокий	Эксперты абсолютно уверены в том, что при выполнении данной рекомендации, наблюдаемый эффект почти полностью совпадет с ожидаемым.
В	Умеренный	Эксперты ожидают, что при выполнении данной рекомендации, наблюдаемый эффект скорее всего будет близок к ожидаемому, однако не исключается возможность того, что он будет существенно отличаться от него.
С	Низкий	Предсказываемый эффект может существенно отличаться от реального.
Д	Очень низкий	Предсказание эффекта крайне ненадежно и очень часто будет отличаться от реального.

Примечание: \* составлены в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO.

## Раздел 1. Определение мембранопролиферативного гломерулонефрита.

### Терминология.

**Рекомендация 1.1.** Мембранопролиферативный гломерулонефрит (МБПГН) это генерический термин («морфологический синдром»), объединяющий группу гломерулопатий, имеющих сходную морфологическую картину при световой микроскопии биоптатов, но различающихся по этиологии, патогенезу, иммуногистохимическим и ультраструктурным (электронная микроскопия) изменениям почечной паренхимы (NG).

### Комментарий

В настоящее время достигнуты значительные успехи в понимании этиологии и особенно патогенеза МБПГН, что позволяет рассматривать данную морфологическую форму как весьма неоднородную группу заболеваний. Сохранились прежние представления о клиническом подразделении МБПГН на идиопатическую (с неизвестной этиологией) и вторичные формы, причем последние являются преобладающими. В связи с этим, данные прошлых лет о распространенности МБПГН в популяции следует воспринимать с осторожностью. По данным крупных морфологических регистров в странах Западной Европы распространенность МБПГН варьирует от 4,6% до 11,3%, а в США не превышает 1,2%, составляя примерно 1—6 чел на 1 млн населения. Напротив, в странах Восточной Европы, Африки и Азии распространенность МБПГН по некоторым данным достигает 30%, что связывают с большей распространенностью инфекций, прежде всего, вирусных гепатитов В и С. Активные меры профилактики инфекций, по-видимому, объясняют наметившуюся в последние 15-20 лет явную тенденцию к снижению распространенности МБПГН в большинстве регионов

мира, тем не менее, МБПГН остается 3-ей и 4-ой по счету причиной терминальной почечной недостаточности (ТПН) среди всех остальных форм первичного гломерулонефрита.

Синонимами термина мембранопролиферативный гломерулонефрит являются мезангиокапиллярный гломерулонефрит, а в отечественной литературе – мембранознопролиферативный гломерулонефрит. Предпочтительным следует считать термин – мембранопролиферативный гломерулонефрит.

## **Раздел 2. Клиническая презентация МБПГН**

**Рекомендация 2.1.** Клиническая презентация МБПГН (почечные синдромы) идентична при идиопатическом (с неизвестной этиологией) и вторичном вариантах заболевания (1В).

**Рекомендация 2.2.** По характеру клинической картины невозможно предсказать морфологический тип МБПГН (1В).

**Рекомендация 2.3.** Клиническая дифференциальная диагностика МБПГН должна изначально базироваться на полном и достоверном исключении всех возможных вторичных причин (табл.3, 4) (NG).

### **Комментарий:**

Несмотря на патогенетическую и морфологическую гетерогенность МБПГН клиническая презентация со стороны почек идентична. У половины больных в анамнезе отмечаются указания на недавно (до одной недели) перенесенную инфекцию верхних дыхательных путей. В ряде случаев выявляется клинический феномен – синфарингитическая макрогематурия, что заставляет проводить дифференциальный диагноз с IgA- нефропатией. Среди клинических симптомов превалируют: артериальная гипертензия, которая в дебюте отмечается более, чем у 30% пациентов, но со временем развивается практически у всех больных, иногда приобретая злокачественное течение; макро- и микрогематурия (практически у 100%); высокая протеинурия (нефротическая); прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Ведущий клинический синдром в дебюте заболевания в 20 – 30% случаев представлен острым или быстро прогрессирующим нефротическим синдромом (ОНС, БПНС). В первом случае возникает необходимость дифференциальной диагностики с острым постстрептококковым гломерулонефритом, тем более, что в 20 – 40% случаев МБПГН оказывается высоким титр АСЛ-О, во втором случае проводят дифференциальную диагностику с анти – ГБМ – нефритом, АНЦА-ассоциированными васкулитами и тромботическими микроангиопатиями. У 40 – 70% пациентов с самого начала развивается нефротический синдром (если его нет, то у большинства больных он появляется позже, в 10 – 20% случаев

отмечается рецидивирующая макрогематурия (чаще синфарингитическая). Однако у 20 – 30% больных удается зарегистрировать (как правило, случайно) только изменения в общем анализе мочи в виде сочетания протеинурии с микрогематурией и цилиндрурией (изолированный мочево́й синдром). У всех пациентов с ОНС, БПНС и в 50% случаев при других вариантах клинической презентации отмечается снижение СКФ (при БПНС – прогрессирующее) и выявляются многообразные нарушения тубулярных функций (снижение концентрационной способности почек, аминоацидурия, глюкозурия, гиперкалиемия и др.). По клинической картине поражения почек невозможно предсказать тип МБПГН или высказаться определенно о его причине. Чаще (до 80% всех случаев) диагностируется иммуноглобулин-позитивный МБПГН I типа, которым болеют люди любого возраста и пола. Иммуноглобулин-позитивный вариант МБПГН III типа выявляется реже (5 – 10%). В настоящее время среди нефрологов существует консенсус в отношении идиопатического, иммуноглобулин-позитивного МБПГН I типа (реже III типа), диагноз которого может быть установлен только после исключения вторичных причин (табл. 3). В клинической картине С<sub>3</sub>-негативной гломерулопатии, как правило, в дебюте преобладают клинико-лабораторные симптомы основного заболевания (табл. 4) в сочетании с острым повреждением почек, чаще всего, в форме БПНС. Только по истечении острого периода, присоединяются высокая протеинурия, микрогематурия или формируется нефротический синдром. Клиническая диагностика болезни плотных депозитов (БПД) облегчается, если помимо почечных синдромов, выявляются ассоциированные состояния в виде приобретенной частичной липодистрофии и/или макулярной дистрофии сетчатки глаза (см. далее).

### **Раздел 3. Морфологическая и иммуноморфологическая дифференциальная диагностика МБПГН**

**Рекомендация 3.1.** Для диагностики МБПГН в соответствии с мировыми стандартами необходимо сочетание нескольких методов морфологического исследования прижизненных биоптатов почечной ткани, а именно: световой микроскопии, иммуноморфологии, ультраструктурного анализа (трансмиссионной электронной микроскопии) (NG).

**Рекомендация 3.2.** Для проведения светооптического исследования нефробиоптатов необходимо проводить следующие окраски на парафиновых срезах: гематоксилином и эозином, трихромальная окраска по Массону, ПАС-реакция, Конго-рот, окраска на эластические волокна и фибрин (AFOG) (1A).

**Рекомендация 3.3.** Для иммуноморфологического исследования необходимо использовать следующие антитела для выявления диагностически значимых эпитопов: IgA, M, G, легкие цепи лямбда, каппа и фибриноген, фракции комплемента C3, C1g, C<sub>2</sub> и C<sub>4</sub> (2B).

**Рекомендация 3.4.** На основании данных ультраструктурного анализа (электронной микроскопии) следует различать: мембранопролиферативный гломерулонефрит I типа, болезнь плотных депозитов и мембранопролиферативный гломерулонефрит III типа (1A).

**Рекомендация 3.5.** Морфологическую дифференциальную диагностику МБПГН проводят на основании данных иммуноморфологии и электронной микроскопии (1A).

**Рекомендация 3.6.** Результатом морфологической дифференциальной диагностики должно стать установление следующих патогенетических вариантов МБПГН: иммуноглобулин-позитивный, C3-позитивный МБПГН I или III типов, иммуноглобулин-негативный, C3-позитивный МБПГН I или III типов и болезнь плотных депозитов, иммуноглобулин- и C3-негативный МБПГН (1A).

**Рекомендация 3.7.** При проведении иммуноморфологического исследования необходимо считать диагностически значимым интенсивность отложения продукта реакции на иммуноглобулины A, M, G в структурах гломерул  $\geq 2+$  как при флуоресцентной, так и при светооптической (в проходящем свете) микроскопиях (иммуноглобулин-позитивный вариант МБПГН). Остальные варианты интенсивности отложения продукта реакции на иммуноглобулины (менее 2+) следует считать негативными (иммуноглобулин-негативный вариант МБПГН) (2B).

**Рекомендация 3.8.** При проведении иммуноморфологического исследования необходимо считать диагностически значимым интенсивность отложения продукта реакции на C3 фракцию комплемента в структурах гломерул  $\geq 2+$  как при флуоресцентной, так и при светооптической (в проходящем свете) микроскопиях (C3-позитивный вариант МБПГН). Остальные варианты интенсивности отложения продукта реакции на иммуноглобулины (менее 2+) следует считать негативными (C3-негативный вариант МБПГН) (2B).

**Рекомендация 3.9.** При отсутствии возможности проведения ультраструктурного анализа (электронной микроскопии), морфологический диагноз должен быть сформулирован на основании данных световой микроскопии и иммуноморфологии (2B).

**Рекомендация 3.10.** По данным световой микроскопии и иммуноморфологии следует различать три варианта МБПГН (2B):

- иммуноглобулин- и C3-позитивный МБПГН;
- C3-гломерулопатия;
- иммуноглобулин- и C3-негативный МБПГН.

**Рекомендация 3.11.** Термин C3-гломерулопатия означает иммуноглобулин-негативный и C3-позитивный МБПГН, включающий 2 формы МБПГН, которые при дальнейшем ультраструктурном анализе могут быть уточнены как: иммуноглобулин-негативный, C3-позитивный МБПГН I или III типа или болезнь плотных депозитов (1A).

#### Комментарий.

Главные морфологические признаки при световой микроскопии представлены пролиферацией клеток и основного вещества мезангиума и утолщением стенок капилляров (базальных мембран), которые часто подвергаются псевдорасщеплению с образованием двухконтурных базальных мембран

(феномен «трамвайной линии»). Механизм образования второй базальной мембраны связывают с интерпозицией (внедрением) отростков мезангиоцитов в субэндотелиальное пространство, где они в кооперации с эндотелиоцитами продуцируют новое основное вещество второй расположенной внутри интракапиллярной мембраны.

Помимо пролиферации резидентных клеток, отмечается инфильтрация клубочков нейтрофилами и макрофагами (экссудативный компонент воспалительной реакции). Важно отметить, что степень выраженности пролиферативных и экссудативных изменений может варьировать от случая к случаю. Так, в некоторых наблюдениях, указанные изменения могут носить фокальный характер (т.е. часть клубочков может оставаться интактной). Полагают, что в этом случае можно говорить о дебюте заболевания. В других наблюдениях, отмечаемых чаще всего, морфологические изменения носят диффузный характер. Описаны также случаи регресса диффузных изменений в фокальные, например, при ликвидации вторичной причины гломеруллопатии. В 10% всех случаев МБПГН могут регистрироваться полулуния более чем в 50% клубочков, как отображение выраженности активности пролиферативно-экссудативной реакции. Как правило, в этом случае клинически отмечается быстро прогрессирующий нефритический синдром (БПНС).

Выраженные пролиферативные изменения в мезангиуме очень часто ведут к разделению петель капилляров клубочков на отдельные пучки (лобулы), придающие гломеруле дольчатую структуру. Ранее подобные изменения классифицировали как особую форму МБПГН – лобулярную. В наши дни лобуляция гломерул считается одним из вариантов течения патологического процесса, отражающего степень выраженности пролиферативной реакции и, возможно, ассоциирующегося с длительностью течения МБПГН. По мере дальнейшего прогрессирования, зоны гиперцеллюлярности мезангиума замещаются матриксом и развивается склероз клубочка. В этой стадии патоморфологические изменения могут имитировать нодулярный диабетический гломерулосклероз. Изменения в сосудах отражают длительность и тяжесть течения артериальной гипертензии. Морфологические изменения клеток канальцев и интерстиция обычно выражены значительно, как правило, не коррелируют с гломерулярными поражениями, но ассоциируются в клинике с дисфункцией почек. Более детальная характеристика морфологических изменений при МБПГН возможна только при ультраструктурном анализе, который

позволяет выделить три типа МБПГН. При I типе МБПГН при электронной микроскопии выявляются субэндотелиальные и мезангиальные депозиты. При МБПГН II типа отмечаются интрамембранные электронноплотные депозиты, которые могут придавать мембране вид «связки колбасы», также присутствуют и мезангиальные депозиты. При МБПГН III типа помимо субэндотелиальных, регистрируются субэпителиальные (субподоцитарные) депозиты (подтип Burkholder'a), в ряде случаев на базальной мембране формируются выросты около субэпителиальных депозитов (морфологическая картина напоминает мембранозную нефропатию), сочетающиеся с наличием интрамембранных отложений (как при II типе МБПГН), Последние придают lamina densa неровный вид (подтип Strife'a и Anders'a).

**Подчеркнем, что при световой микроскопии отсутствуют какие-либо типичные морфологические признаки, позволявшие бы прогнозировать диагностику одного из трех типов МБПГН при электронной микроскопии.** Более того, при БПД только в 25% случаев при световой микроскопии выявляются типичные признаки МБПГН (описанные выше); в 44% диагностируется мезангиальнопролиферативный гломерулонефрит, в 17% гломерулонефрит с полулуниями, в 11% - острый экссудативно-пролиферативный гломерулонефрит, а в 3% случаев морфологические признаки не поддаются классификации.

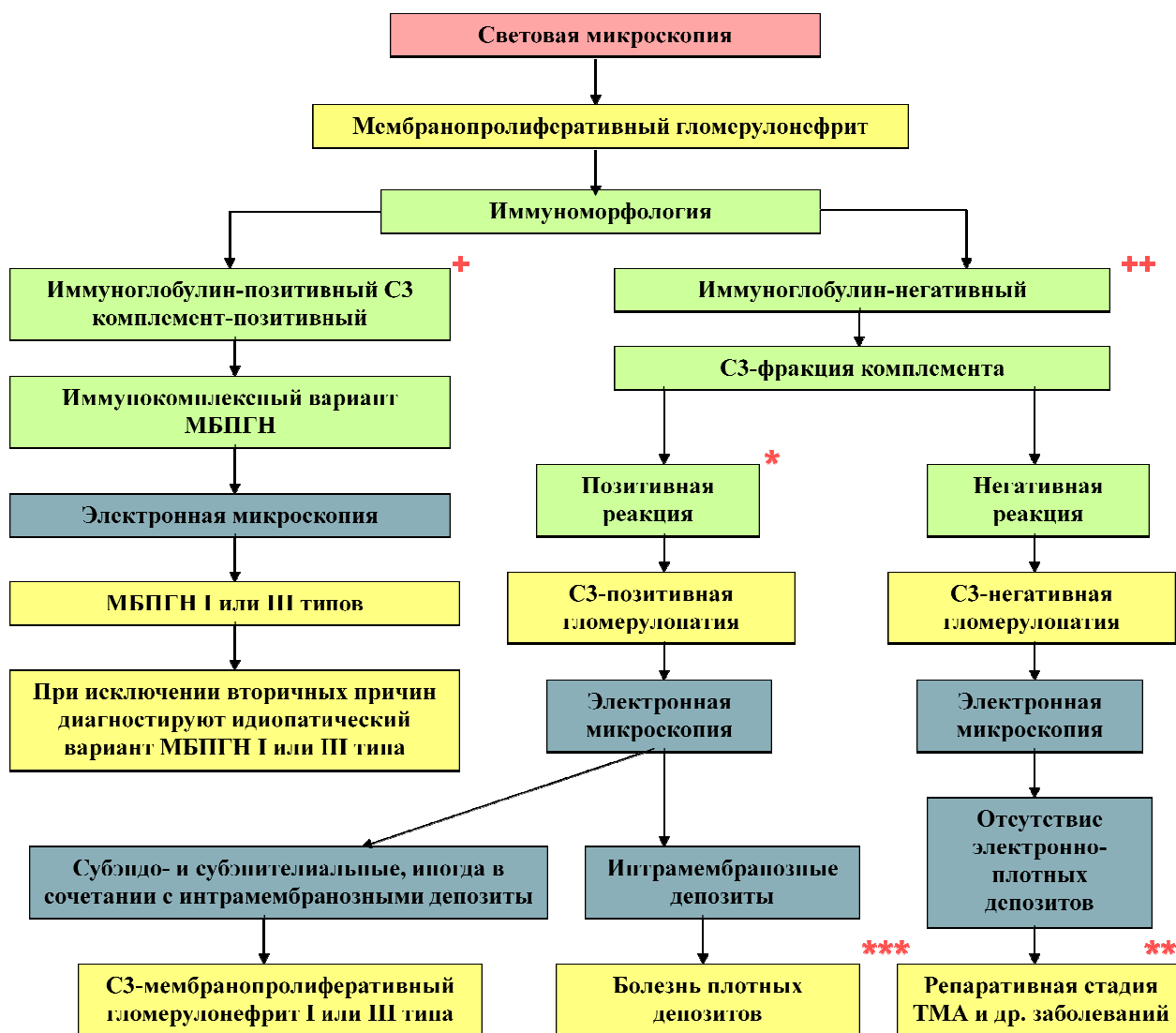
Многие исследователи также обращают внимание на существование множества переходных типов при электронной микроскопии, означающих, что даже ультраструктурный анализ не гарантирует окончательного диагноза. Именно поэтому в основу современной классификации МБПГН были положены сведения об иммунопатогенезе, о которых можно судить по данным иммуноморфологии (иммуногистохимии) срезов биоптатов почки.

На основании анализа отложений (депозитов) в биоптате почки иммуноглобулинов и фракций комплемента выделяют иммуноглобулин-положительный и иммуноглобулин-негативный МБПГН (Рис. 1).

Наличие иммуноглобулинов и C3-фракции комплемента указывает на иммунокомплексный вариант МБПГН, который характеризуется активацией системы комплемента по классическому пути. Вследствие этого, помимо глобулинов и C<sub>3</sub>-фракции комплемента в почечном биоптате, выявляют фракции комплемента C<sub>1q</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>, характерные для классического пути активации комплемента. При иммуноглобулин-негативном МБПГН, выявление положительной реакции на C3-фракцию комплемента при отсутствии фракций



C1<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> будет указывать на активацию комплемента по альтернативному пути. Уже на основании этих данных возможно сформулировать предварительный диагноз С3-позитивной гломерулопатии или С3-гломерулопатии, который далее с помощью электронной микроскопии может быть уточнен как С<sub>3</sub>-МБПГН I или III типа или болезнь плотных депозитов (Рис. 1).



**Рис.1 Иммуноморфологическая дифференциальная диагностика МБПГН**

**Примечание:**

**+** - Состав иммуноглобулинов различный и в определенной степени зависит от этиологии основного заболевания. Наряду с С3-фракцией комплемента могут выявляться С1<sub>q</sub>, С2, С4 фракции, определенно свидетельствующие о классическом пути активации комплемента.

**++** - Могут выявляться следовые количества иммуноглобулинов (2+), обычно в зонах склероза, не имеющие диагностического значения.

**\*** - присутствует только С3-фракция, фракции С1<sub>q</sub>, С2, С4 не выявляются (альтернативный путь активации комплемента).

**\*\*** - Репаративная фаза указанных в табл. 2 заболеваний может имитировать МБПГН.

**\*\*\*** - Термин «болезнь плотных депозитов» является предпочтительным. Не рекомендуется употреблять термин МБПГН II типа.

Учитывая то обстоятельство, что при БПД светооптическая морфологическая картина может не включать характерных для МБПГН признаков (см. выше), допускается постановка диагноза С3-гломерулопатии, однако подчеркнем еще раз, что при этом должны отсутствовать отложения иммуноглобулинов, С1g и С4 фракций комплемента, а интенсивность отложения продукта реакции на С<sub>3</sub>-фракцию комплемента должна составлять не менее 2+. Отсутствие иммуноглобулинов при иммуноморфологическом исследовании и негативная реакция на С<sub>3</sub>-фракцию комплемента (менее 2+) позволит диагностировать С3-негативную гломерулопатию.

#### **Раздел 4. Клинико-патогенетическая и лабораторная диагностика МБПГН**

**Рекомендация 4.1.** Под термином идиопатический МБПГН следует подразумевать иммуноглобулин- и С3-комплемент-позитивный вариант МБПГН I или III типов неизвестной этиологии (1А).

**Рекомендация 4.2.** Иммуноглобулин-негативный, С3-позитивный МБПГН I или III типа и болезнь плотных депозитов обусловлены наследственными или приобретенными нарушениями в системе альтернативного пути активации комплемента (1А).

**Рекомендация 4.3.** Клинико-патологическая диагностика различных вариантов МБПГН должна включать определение общего уровня сывороточного комплемента (СН<sub>50</sub>), а также его фракций в сыворотке крови: С3 и С4 (1А).

**Рекомендация 4.4.** Нормальный уровень С4 фракции комплемента свидетельствует об альтернативном пути активации комплемента (иммуноглобулин-негативный, С3-позитивный МБПГН), а снижение его концентрации – о классическом пути активации комплемента (иммуноглобулин-позитивный, С3-позитивный МБПГН). В обоих указанных случаях снижен общий уровень сывороточного комплемента (СН<sub>50</sub>) и его С3-фракции (1А).

**Рекомендация 4.5.** Для более полного суждения о патогенезе иммуноглобулин-негативного, С3-позитивного МБПГН I или III типов и болезни плотных депозитов необходимо определять в сыворотке крови титр С3-нефритического фактора, исследовать уровень регуляторных протеинов альтернативного пути активации комплемента: факторы Н, I, В, пропердин (1А).

**Рекомендация 4.6.** Иммуноглобулин- и С3-негативный вариант МБПГН следует рассматривать как репаративную фазу воспалительного процесса, обусловленного первичным повреждением эндотелиоцитов (табл 4) (2В).

**Рекомендация 4.7.** При иммуноглобулин и С3-негативном варианте МБПГН концентрация общего уровня комплемента в сыворотке крови (СН<sub>50</sub>) и его фракций (С3, С4) не меняется (1А).

#### **Комментарий**

Иммуноглобулин и комплемент позитивный вариант МБПГН I и III типов (Рис. 1), как правило, носит вторичный характер и связан с хронической антигенемией, циркуляцией в крови аутоиммунных комплексов или с отложением в гломеруле моноклональных иммуноглобулинов. **В сравнительно редких случаях, когда не удается установить причину хронической антигенемии, подтвердить**

**наличие плазматочной дискразии или аутоиммунного процесса, допускается диагностика идиопатической формы МБПГН I или III типа.** Причиной хронической антигенемии, как правило, являются торпидно протекающие вирусные, бактериальные, протозойные и прочие инфекции (табл. 3).

Патогенез иммуноглобулин- позитивного МБПГН I и III типов имеет общие черты. Иммунные комплексы, образовавшиеся в циркуляции крови или *in situ*, вследствие хронической антигенемии (инфекции), или циркулирующие иммунные комплексы при аутоиммунных процессах (СКВ, синдром Сьегрена, смешанная криоглобулинемия и др.), или иммунные комплексы, сформировавшиеся при парапротеинемиях (моноклональные гаммапатии, лимфопролиферативные заболевания) откладываются в гломерулах мезангиально (при крупных размерах), субэндотелиально (при средних размерах) или субэпителиально (при мелких размерах).

Таблица 3. Вторичные причины иммуноглобулин- и С3-позитивного МБПГН

<p><b>А. Инфекции</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• вирусные               <ul style="list-style-type: none"> <li>• гепатиты В, С</li> <li>• вирус иммунодефицита человека</li> </ul> </li> <li>• бактериальные               <ul style="list-style-type: none"> <li>• инфекционный эндокардит</li> <li>• абсцедирующая септицемия</li> <li>• инфицированные вентрикулоатриальный и вентрикулоперитонеальный шунты</li> </ul> </li> <li>• протозойные               <ul style="list-style-type: none"> <li>• малярия</li> <li>• шистозоматоз</li> </ul> </li> <li>• прочие               <ul style="list-style-type: none"> <li>• микоплазменная</li> <li>• микобактериальная</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Б. Аутоиммунные болезни</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• системная красная волчанка</li> <li>• склеродермия</li> <li>• синдром Сьегрена</li> <li>• смешанная криоглобулинемия</li> <li>• трансплантационная нефропатия</li> </ul> <p><b>В. Гематологические злокачественные заболевания</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• лимфома</li> <li>• лимфолейкоз</li> <li>• MGUS*</li> <li>• миелома</li> <li>• макроглобулинемия Вальденстрема</li> </ul> <p><b>Г. Прочие болезни</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• цирроз печени</li> <li>• карциномы (легкие, почки, желудок, кишечник)</li> <li>• саркоидоз</li> </ul>
---	--

Иммунные комплексы активируют комплемент по классическому пути, который задействует фракции комплемента C1q, C2, C4 с образованием C3- конвертазы классического пути (C4bC2a), которая расщепляет C3- фракцию на C3a и C3b субфракции с последующим образованием C5-конвертазы классического пути активации комплемента (C4bC2aC3b). C5- конвертаза, действуя на C5- фракцию комплемента, приводит к образованию C5a и C5b подфракций, причем последняя

в конечном итоге приводит к образованию мембрано-атакующего комплекса (МАК) (C5b-9). Субфракции комплемента C3a и C5a, действуя хемотаксически, обуславливают приток к месту расположения иммунных комплексов макрофагов и нейтрофилов из циркулирующей крови, которые за счет провоспалительных цитокинов и протеолитических энзимов обуславливают формирование в гломеруле эксудативно-воспалительной реакции. Резидентные клетки клубочка (эндотелиоциты, мезангиоциты), в ответ на повреждение провоспалительными цитокинами и цитопатическое действие МАК (C5b-9), отвечают пролиферацией, синтезом основного вещества (базальные мембраны, мезангиальный матрикс) и продукцией ростовых факторов (трансформирующий фактор роста  $\beta 1$ , тромбоцитарный фактор роста). В конечном итоге формируются морфологические признаки в виде удвоения базальных мембран, пролиферации мезангиоцитов и мезангиального матрикса с лобулизацией клубочка, образования зон склероза (клубочки и тубулоинтерстиций). Заметим, что вторичный МБПГН при HCV-инфекции (hepatitis C virus - вирус гепатита C) может иметь двоякий патогенез. В одних случаях он может быть связан с образованием иммунных комплексов к антигенам вируса гепатита C, отложившихся первоначально в клубочке (т.е. образующихся *in situ*), в других случаях речь идет о циркулирующих иммунных комплексах – смешанных криоглобулинах (II тип криоглобулинемии). Смешанные криоглобулины (II типа) при HCV-инфекции это иммунные комплексы, преципитирующие на холоде, состоящие из IgMк-ревматоидного фактора, поликлонального IgG и РНК вируса гепатита C. Первопричиной образования криоглобулинов является формирование клона В-клеток в организме (печень, лимфатические узлы) под воздействием вируса гепатита C, которые синтезируют моноклональный IgMк (ревматоидный фактор). Наличие смешанной криоглобулинемии, ассоциированной с HCV-инфекцией рассматривается некоторыми авторами как субклиническая форма лимфомы. Среди иммуноглобулин-позитивных вариантов МБПГН особое место занимает трансплантационная гломерулопатия. Долгое время патоморфологические изменения в трансплантированной почке рассматривали с точки зрения механизмов хронического отторжения трансплантата (хроническая трансплантационная нефропатия). В настоящее время накоплены научные данные, позволяющие выделить трансплантационную гломерулопатию в самостоятельную клинко-морфологическую нозологическую единицу с иммунным патогенезом. Трансплантационная гломерулопатия представляет

собой первоначальное повреждение эндотелиоцитов аутоантителами к антигенам HLA- II класса, которые присутствуют на наружной клеточной мембране эндотелиальных клеток. В острой фазе развивается, так называемый, гломерулит, характеризующийся повреждением гломерулярных капилляров, мигрирующими из циркулирующей крови, мононуклеарами и нейтрофилами. Острую, экссудативную реакцию в клубочке (гломерулит) сменяет репаративная фаза, в которую происходит пролиферация и экспансия мезангиального матрикса, развивается дупликация базальных мембран и морфологическая картина при световой микроскопии становится аналогичной иммуноглобулин-позитивному МБПГН. При иммунофлюоресценции регистрируется отложение вдоль петель капилляров клубочка фракции комплемента C4d - продукта активации комплемента по классическому пути, однако даже отсутствие депозитов C4d не будет противоречить диагнозу трансплантационной гломерулопатии.

Этиология иммуноглобулин-негативного, C3-позитивного гломерулонефрита, называемого C3- гломерулопатией объясняется дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента и нарушением терминальной стадии образования МАК (C5b-9). Нарушение нормальной физиологии альтернативного пути активации комплемента может быть обусловлено либо мутацией генов различных факторов системы комплемента, либо носить приобретенный характер. В последнем случае в организме формируются аутоантитела к регуляторным факторам активации комплемента по альтернативному пути. Химическая структура депозитов при C3-гломерулопатии окончательно не установлена, но выяснено, что они состоят из гликозоаминогликанов с включениями C3b-фракции комплемента, продуктов ее деградации (iC3b, C3dg, C3c), а также компонентов МАК (C5b-9). В отличие от классического пути активации комплемента, когда реакции каскадного типа запускаются иммунными комплексами, для альтернативного пути и в норме свойственна постоянная, персистирующая активность низкой степени, заключающаяся в образовании небольших количеств C3b фракции, вследствие спонтанного гидролиза тиоэфирной связи C3-протеина. Генерируемая в небольших количествах фракция C3b комплемента, далее связывается с мембранами различных клеток, в том числе с мембранами патогенных микроорганизмов, в чем состоит физиологический смысл данной реакции. С целью предотвращения перехода данной спонтанной активности в неуправляемую реакцию (каскад), в организме существует целая система регуляторных факторов (протеинов), действующих на различных уровнях

каскадной реакции, особенно при образовании С3- и С5-конвертаз. Фактор «Н» (CFH) способствует распаду, спонтанно образующейся С3-конвертазы альтернативного пути (С3bBb), и совместно с фактором «I» (CFI) (для которого CFH является кофактором) приводят к инактивации субфракции С3b. В регуляции системы активации комплемента по альтернативному пути в циркулирующей крови (регуляторы «жидкой фазы») принимает участие также группа протеинов (от 1 до 5), подобных фактору «Н» (CFHR 1-5 – complement factor H related proteins). Функция их окончательно не изучена. Полагают, что CFHR1 ингибирует действие МАК, а механизм действия CFHR5 аналогичен регуляторной активности фактора «Н». Причиной формирования С3-позитивного МБПГН, в том числе БПД, могут являться мутации гена фактора «Н». Моногенная мутация CFHR5, наследуемая по аутосомно-доминантному пути, является причиной эндемической Кипрской нефропатии, представляющей собой С3-позитивный МБПГН I или III типа.

Необходимо отметить, что факторы «Н» и CFHR5, действуя в плазме крови, обладают также тропностью к экстрацеллюлярным мембранам, где сохраняют свою инактивирующую активность по отношению к мембран-связанной субфракции комплемента С3b. Из данного факта вытекает несколько, важных для понимания патогенеза С3-позитивной гломерулопатии, обстоятельств. Известно, что патогенез атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС), также может быть связан с генетическими мутациями регуляторного фактора «Н». Однако при этом заболевании, дисрегуляция альтернативного пути активации комплемента происходит, главным образом, на поверхности клеточных мембран эндотелиоцитов, не затрагивая систему активации комплемента в циркулирующей крови. Поэтому, хотя в редких случаях и возможно первоначальное формирование С3-позитивной гломерулопатии при а-ГУС, наиболее типичным сценарием патологического при нем процесса является инициальное повреждение эндотелиоцитов с формированием микротромбозов капилляров клубочков и лишь спустя некоторое время, когда активируются репаративные (пролиферативные) процессы, как ответная реакция резидентных клеток клубочка на эндотелиальное повреждение, начинает формироваться морфологическая картина МБПГН (С3-негативного и без отложений электронноплотных депозитов). CFHR5 обладает сродством к гликозаминогликанам, а поэтому при мутации гена этого фактора (Кипрская нефропатия) происходит первичная активация альтернативного пути комплемента на гломерулярной базальной мембране. В результате формируется С3-позитивный МБПГН с субэндотелиальными и/или

субэпителиальными электроноплотными депозитами (I или III типа). Ингибирующее действие факторов «Н» и CFHR5 в отношении C3b на поверхности гломерулярной базальной мембраны, формирует физиологическую «защиту» почек от иммуно-комплексного гломерулонефрита и объясняет те редкие случаи иммуноглобулин-позитивного МБПГН (т.е. иммунокомплексного), при котором выявляют мутации гена фактора «Н». В литературе описаны также мутации генов основных белков системы комплемента. Так, при гетерозиготной мутации C3-протеина, в плазме крови присутствуют как мутантный C3-белок, так и нативный, синтезируемый геном аллели, не вовлеченной в мутацию. В результате спонтанного гидролиза мутантного C3-протеина образуется C3-конвертаза, резистентная к действию фактора «Н», которая расщепляет C3-белок, синтезируемый нормальным геном, вследствие чего образуются в избытке продукты деградации C3-фракции комплемента, что запускает каскадную реакцию активации комплемента по альтернативному пути. Подобный механизм может лежать в основе ответной гломерулярной реакции в виде формирования БПД. Генетический полиморфизм факторов системы комплемента, ведущий к изменению структуры протеинов и к нарушению их функции, также может играть не последнюю роль в патогенезе C3-позитивной гломерулопатии.

Следует подчеркнуть, что система комплемента имеет многоступенчатую систему регуляции, а поэтому не всякая генетическая мутация или генный полиморфизм реализуется клинически. В большинстве случаев необходимо сочетанное действие факторов внешней среды для формирования генетически запрограммированного фенотипа. К числу таких провоцирующих факторов, прежде всего, следует отнести инфекции, а возможно, и другие причины (образ жизни, питания, хронические интоксикации, сопутствующие заболевания и др.). Подтверждением сказанному могут служить, хорошо известные клиницисту, случаи синфарингитической макрогематурии при МБПГН.

Причина приобретенных нарушений в системе регуляции альтернативного пути активации комплемента заключается в образовании в организме аутоантител к регуляторным протеинам (факторы Н, В и др.) или к основным фракциям комплемента. Наиболее известным и изученным является C3-нефритический фактор (C3NeF), представляющий собой аутоантитело (IgG) к C3-конвертазе (C3bBb) альтернативного пути активации комплемента. Присоединение аутоантитела к C3-конвертазе делает ее более устойчивой к действию

регуляторных протеинов (CFH, фактор I, CFHR 1-5), что продлевает время ее циркуляции в крови.

Итогом нерегулируемой деятельности С3-конвертазы является активация комплемента с постепенным истощением пула С3-фракции и снижением ее концентрации в плазме крови. С3NeF обнаруживается у 86% пациентов с БПД и у 49% больных с С3-позитивным гломерулонефритом, однако не у всех больных это сочетается со снижением С3-фракции комплемента, что говорит о существовании других регуляторных механизмов в организме, противодействующих С3NeF. С наличием дисрегуляции альтернативного пути активации комплемента при БПД связывают два состояния, часто ассоциирующихся с этим заболеванием. Первое - представлено приобретенной частичной липодистрофией (*acquired partial lipodystrophy*), клинически характеризующейся постепенной (в течении многих лет), симметричной потерей подкожно-жировой клетчатки в «цефалокаудальном» направлении, начиная с лица, шеи, рук, грудной клетки. На завершающей стадии может вовлекаться подкожно-жировая клетчатка нижних конечностей. Полагают, что С3NeF вызывает активацию комплемента на клеточной поверхности адипоцитов, что приводит к их гибели через апоптоз. Второе состояние характеризуется образованием беловато-желтых «друз» (бляшек) в пигментной оболочке сетчатки глаза. Визуальная картина глазного дна и клиническое течение аналогично возрастной макулярной дистрофии сетчатки. Считается, что ведущим патогенетическим механизмом данного процесса является нарушение местной регуляторной активности фактора «Н». При электронной микроскопии аутопсийного материала (сетчатки глаза) выявляются электронно-плотные депозиты вдоль базальных мембран капилляров сетчатой оболочки. Вследствие хориоидальной неоваскуляризации, развивающейся со временем, отмечается постепенная потеря зрения.

Причина того факта, что в одном случае С3-позитивной гломерулопатии формируется морфологическая картина МБПГН I или III типа, а в другом – выявляется БПД, остается невыясненной. По-видимому, имеет значение гетерогенность генетических мутаций, первоначальная локализация процесса, степень активации системы комплемента. Активация альтернативного пути комплемента, как говорилось выше, может быть задействована и в случаях первичного иммунокомплексного механизма повреждения, особенно тогда, когда основному патологическому процессу сопутствует генетический полиморфизм генов регуляторных протеинов (CFH, CFI). При моноклональных гаммапатиях, при



которых обычно формируется иммуноглобулин-позитивный МБПГН (для которого характерен классический путь активации комплемента), недавно был открыт иной путь патогенеза. Оказалось, что моноклональный иммуноглобулин может действовать как антитело к фактору Н и к другим регуляторным протеинам, приводя к дисрегуляции альтернативного пути комплемента и к формированию С3-позитивной гломерулопатии.

Этиология иммуноглобулин- и С3-негативного МБПГН заключается в первичном поражении эндотелиоцитов (тромботическая микроангиопатия, синдром злокачественной гипертензии и др.), за которым следует репаративная фаза в форме пролиферативных изменений в клубочке, идентифицируемых светооптически, как МБПГН. При электронной микроскопии в этих случаях не выявляются электронноплотные депозиты, а следовательно, установить тип МБПГН не представляется возможным (рис. 1, табл. 4).

Таблица 4 Причины иммуноглобулин и С<sub>3</sub>-комплемент негативного МБПГН

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• тромботическая тромбоцитопеническая пурпура</li> <li>• атипичный ГУС, ассоциированный с нарушениями в системе регуляции комплемента</li> <li>• антифосфолипидный синдром</li> <li>• лекарственные тромботические микроангиопатии</li> <li>• нефропатия после трансплантации клеток костного мозга</li> <li>• радиационный нефрит</li> <li>• синдром злокачественной гипертензии</li> <li>• дефицит α-1-антитрипсина</li> <li>• серповидно-клеточная анемия</li> </ul> |
|--|

Морфопатогенез С3-негативной гломерулопатии при большинстве заболеваний, перечисленных в табл. 4, сводится к повреждению эндотелиоцитов в острой фазе, что проявляется их набуханием, развивается мезангиолизис, образуются фибриновые тромбы в капиллярах клубочках. Острую фазу повреждения сменяет репаративная фаза, характеризующаяся ответной реакцией резидентных клеток клубочка. Происходит увеличение мезангиального матрикса и пролиферация мезангиальных клеток, появляются двухконтурные базальные мембраны капилляров, т.е. формируется морфологическая картина МБПГН.

В редких случаях генетической аномалии – дефицита  $\alpha$ -1-антитрипсина, в печени синтезируется мутантный протеин Z, который попадая в гломерулы с циркулирующей кровью, полимиризируется и откладывается субэндотелиально. Депозиты Z-протеина являются причиной ответной реакции резидентных клеток клубочка, которая на завершающем этапе приводит к формированию морфологической картины МБПГН при световой микроскопии. Уточнить диагноз можно при иммунофлюоресценции с использованием специфических антисывороток к Z-протеину.

### **Раздел 5. Лечение идиопатического МБПГН**

**Рекомендация 5.1.** При решении вопроса о характере патогенетической терапии идиопатического МБПГН необходимо принимать во внимание ведущий клинический синдром и данные морфологического исследования биоптатов почки (NG).

**Рекомендация 5.2.** Иммуносупрессивная терапия при идиопатическом МБПГН показана только в случаях с нефротическим синдромом, при медленно прогрессирующем, но неуклонном падении функции почек, несмотря на проводимую нефропротективную терапию, или при быстро прогрессирующем нефритическом синдроме (2D).

**Рекомендация 5.3.** Наиболее оптимальной схемой иммуносупрессивной терапии идиопатического МБПГН при нефротическом синдроме или при медленно прогрессирующем падении функции почек является применение циклофосфамида (2-2,5 мг/кг/сут) или микофенолата мофетила (1,5-2 г/сут) в сочетании с преднизолоном (40 мг/сут) по альтернирующей схеме. Продолжительность терапии должна составлять не менее 6 мес (2D).

**Рекомендация 5.4.** При идиопатическом МБПГН с быстро прогрессирующим нефритическим синдромом показан плазмаферез (по 3 л плазмы за сеанс 3 раза в неделю), пульс-терапия метилпреднизолоном (0,5-1,0 г/сут 3 дня) и далее поддерживающая иммуносупрессивная терапия по схеме (см. рек. 5.3) (2D).

#### **Комментарий**

В отношении тактики лечения иммуноглобулин-позитивного идиопатического МБПГН в настоящее время нет единой точки зрения. При решении вопроса о характере патогенетической терапии идиопатического МБПГН необходимо принимать во внимание клинический вариант течения болезни (ведущий клинический синдром) и данные морфологического исследования биоптатов почки. Если в клинической картине доминирует изолированный мочевого синдром (ИМС) или синдром рецидивирующей макрогематурии то ограничиваются ренопротективной терапией (ИАПФ, АТ<sub>1</sub> – антагонисты, статины, диета) и стремятся к полной нормализации АД (не выше 130/80 мм рт. ст.). Если у больного отмечается субнефротическая протеинурия (менее 3,5 г/сут) и снижение функции почек до уровня ХБП 3 – 4 ст., а при морфологическом исследовании

выявляется выраженный тубуло-интерстициальный склероз, то дополнительно могут быть назначены аспирин (975 мг/день) и дипиридамо́л (325 мг/день) (доказательная база эффективности такой терапии отсутствует). В случаях нефротического синдрома и прогрессирующего ухудшения функции почек, применяют комбинацию циклофосфамида (2-2,5 мг/кг в сутки) или микофенолата мофетила (1,5-2 г/сут) в сочетании с низкими дозами преднизолона (40 мг/сут) лучше по альтернирующей схеме в течение 6 месяцев (рекомендации KDIGO). При БПНС с наличием полулуний более чем в 50% клубочков рекомендуется плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизолоном с последующим пероральным приемом циклофосфамида в сочетании с преднизолоном (схему см. выше). Подчеркнем, что при всех клинических вариантах течения МБПГН всегда проводятся мероприятия по ренопротекции.

### **Раздел 6. Лечение вторичного МБПГН**

**Рекомендация 6.1.** При вторичных формах МБПГН основным направлением в лечении является терапия основного заболевания (табл.3, 4) (1А).

**Рекомендация 6.2.** Применение иммуносупрессии при вторичных формах МБПГН допускается только в случаях с быстро прогрессирующим нефритическим синдромом (2В).

#### **Комментарий.**

При иммуноглобулин-позитивном МБПГН, прежде всего, необходимо установить или исключить вторичную причину заболевания (табл. 3, 4). При вторичных формах МБПГН главным условием остается лечение основного заболевания. Особенно это касается инфекций. При HCV ассоциированном МБПГН с ХБП 1 и 2 ст. вне зависимости от патогенеза (некриоглобулинемический или криоглобулинемический варианты) первой линией терапии является применение пегилированного интерферона альфа и рибавирина в обычных дозах с учетом генотипа вируса. При ХБП 3, 4 и 5 ст. (вне зависимости от диализной терапии) рекомендуется: пегилированные интерферон альфа 2а: 135 мкг подкожно 1 раз в неделю или интерферон альфа 2b: 1 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю. Согласно последним рекомендациям KDIGO рибавирин следует использовать с осторожностью при СКФ < 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (табл. 5).

При криоглобулинемическом варианте МБПГН, который резистентен к применению противовирусных препаратов или протекает с выраженными признаками криоглобулинемического васкулита (кожа, легкие, гломерулонефрит с полулуниями) препаратом выбора является ритуксимаб (анти-CD-20 моноклональное антитело), применение которого приводит к истощению пула В-

лимфоцитов, продуцирующих криоглобулины ( $375 \text{ мг/м}^2$  1 раз в неделю в течение 4-х недель).

Таблица 5. Лечение инфекции вирусного гепатита С в соответствии со стадиями ХБП (KDIGO)

Стадия ХБП	Интерферон <sup>а</sup>	Рибавирин <sup>б</sup>
1 и 2	Пегилированный ИФН $\alpha$ -2a: 180 мкг п/к еженедельно Пегилированный ИФН $\alpha$ -2b: 1,5 мкг/кг п/к еженедельно	800–1200 мг/день разделенные на две дозы
3 и 4	Пегилированный ИФН $\alpha$ -2a: 135 мкг п/к еженедельно Пегилированный ИФН $\alpha$ -2b: 1 мкг/кг п/к еженедельно *	
5	Пегилированный ИФН $\alpha$ -2a: 135 мкг п/к еженедельно Пегилированный ИФН $\alpha$ -2b: 1 мкг/кг п/к еженедельно *	

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ИФН - интерферон; п/к – подкожно.

а – Пациенты с генотипами 1 и 4 должны получать терапию ИФН в течение 48 недель, если ранний вирусный/ вирусологический ответ достигнут в течение 12 недель (снижение титра вируса  $>2 \text{ log}$ ). Генотипы 2 и 3 должны получать терапию в течение 24 недель

б – Пациенты с генотипами 2 и 3 должны получать 800 мг/день на стадиях 1 и 2 ХБП.

Инфицированные пациенты с генотипами 1 и 4 должны получать 1000 – 1200 мг/день на стадиях 1 и 2 ХБП

\* Со времени публикации руководства KDIGO по гепатиту С у больных ХБП, инструкция по применению лекарственного препарата изменилась и теперь разрешается одновременное/совместное применение рибавирина у пациентов с ХБП 3-5 стадий если побочные эффекты выражены минимально и поддаются коррекции. При клиренсе (креатинина)  $<50 \text{ мл/мин}$  рекомендуется осторожность, что может потребовать существенного снижения дозы. Информация о модификации дозы изложена в инструкции по применению препарата.

Менее эффективной альтернативой в этих случаях является плазмаферез (3 л плазмы 3 раза в неделю, 2-3 недели) в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном (0,5 – 1 г/сут 3 дня), преднизолоном (1 -1,5 мг/кг в день) и циклофосфамидом (2 мг/кг в день) в течение 2 – 4 мес. Дозы препаратов следует соотносить со значениями СКФ. При некриоглобулинемическом HCV-ассоциированном МБПГН от иммуносупрессии следует воздержаться, за исключением случаев с БПНС и наличием полулуний в клубочках. При бактериальных инфекциях (например, при инфекционном эндокардите) иммуносупрессия не рекомендуется (рекомендации KDIGO). При остальных заболеваниях, перечисленных в табл. 3 и являющихся причиной вторичного МБПГН, проводят лечение основной болезни.

При иммуноглобулин-негативных вариантах МБПГН лечение назначается также с учетом данных о патогенезе заболевания. При С3-позитивной гломерулопатии, обусловленной мутациями генов регуляторных факторов системы комплемента (Н, I) показаны инфузии свежезамороженной донорской плазмы крови (донатор

нативных факторов). Если причиной С3-позитивной гломерулопатии являются аутоантитела к С3-конвертазе (С3НеF), регуляторным факторам H, I и др., то лечение целесообразно начинать с плазмафереза (в режиме плазмаобмена и с использованием замещающего раствора в виде донорской плазмы и альбумина). Далее, как правило, показаны глюкокортикоиды или ритуксимаб (блокируют выработку аутоантител). В последнее время появились работы о высокой эффективности при генетических вариантах С3-позитивной гломерулопатии экулизумаба, представляющего собой моноклональное антитело к С5- фракции комплемента (блокирует образование МАК). Как известно, экулизумаб изначально был предложен для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии и атипичного ГУС. При других патогенетических вариантах С3-негативной гломерулопатии тактика терапии зависит и определяется основным заболеванием.

### **Раздел 7. Прогноз МБПГН**

**Рекомендация 7.1.** При определении прогноза МБПГН необходимо принимать во внимание клинические, лабораторные и морфологические факторы (табл.6) (2С).

#### **Комментарий**

Определить точно прогноз в отношении развития МБПГН затруднительно, поскольку за последние годы изменились представления о патогенезе болезни, что делает невозможным использование «исторического контроля». 10-летняя почечная выживаемость для иммуноглобулин-позитивного МБПГН, по-видимому, составляет 50-60% и зависит от многих факторов (табл.6), главным из которых является формирование полулуний более чем в 50% клубочков.

При С3-гломерулопатии 10-летняя почечная выживаемость составляет 30-50% (при генетических вариантах – более низкая). Частота возвратного гломерулонефрита в трансплантате при иммуноглобулин-позитивном МБПГН колеблется в пределах 18-50% (прогностически неблагоприятным предиктором является HLA гаплотип В8DR3). Выживаемость трансплантата может быть улучшена путем добавления к иммуносупрессивной терапии циклофосфамида. При БПД частота возвратного гломерулонефрита составляет от 67 до 100%.

Если причиной БПД является мутация гена фактора H показаны плазмаферез и инфузии свежезамороженной плазмы до и после операции трансплантации почки.

Табл. 6. Предикторы неблагоприятного прогноза в отношении почечной выживаемости при иммуноглобулин-позитивном МБПГН

<p><u>Клинические</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• мужской пол</li> <li>• нефротический синдром</li> <li>• артериальная гипертензия</li> <li>• макрогематурия</li> <li>• отсутствие спонтанной или медикаментозно обусловленной клинической ремиссии в течение болезни</li> </ul> <p><u>Лабораторные</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• низкий уровень Hb</li> <li>• повышение креатинина и/или снижение СКФ в дебюте болезни</li> </ul> <p><u>Морфологические</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• диффузное удвоение базальных мембран по сравнению с фокально-сегментарным</li> <li>• полулуния более чем в 20% клубочков</li> <li>• выраженная мезангиальная пролиферация (лобулярный вариант)</li> <li>• мезангиальные депозиты и склероз</li> <li>• выраженные тубуло-интерстициальные изменения</li> </ul>
---

### Список литературы

1. Добронравов В.А., Дунаева Н.В. Поражение почек и хронический вирусный гепатит С// Нефрология - 2008; т.12, №4, с. 9-19
2. Лора Ш., Фремю-Бачи В. Атипичный гемолитико-уремический синдром// Нефрология.- 2012; т. 16, №2, с.16-48
3. Ферри С. Смешанная криоглобулинемия// Нефрология.- 2010; т.14, №1, с.11-28
4. Appel G.B. Membranoproliferative glomerulonephritis - mechanisms and treatment// Contrib Nephrol. 2013; 181: 163-174
5. D'Agati V.D., Bomback A.S. C3 glomerulopathy: what's in a name?// Kidney Int. 2012; 82: 379-381
6. Bomback A.S., Appel G.B. Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN// Nat. Rev. Nephrol. 2012; 8: 634-642
7. Bomback A.S., Smith R.J., Barile G.R. et al. Eculisumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis// Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2012; 7: 748- 756

8. KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis// *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2(2): 198- 200
9. Fervenza F.C., Sethi S., Glassock R.J. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: does it exist?// *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(12): 4288-42-94
10. Fregonese L., Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequence// *Orphanet J. Rare Diseases.* 2008; 3: 16
11. Hou J., Markowitz G.S., Bomback A.S. et al. Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence // *Kidney Int* 2013; Sept 25 [Epub ahead of print]
12. Morales J.M., Kamar N., Rostaing L. Hepatitis C and renal disease: epidemiology, diagnosis, pathogenesis and therapy// *Contrib Nephrol. Bazel Karger* 2012; 176: 10-23
13. Pickering M.C., Cook H.H. Complement and glomerular disease: new insights// *Curr Opin. Nephrol Hypertens.* 2011; 20: 271-277
14. Pickering M.C., D'Agati V.D., Nester C.M. et al. C3 glomerulopathy: consensus report// *Kidney Int* 2013, Oct 30 [Epub ahead of print]
15. Sethi S., Fervenza F.C. Membranoproliferative glomerulonephritis – a new look at an old entity// *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1119- 1131
16. Servais A., Noël L-H., Roumenina L.T. et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies// *Kidney Int* 2012; 82: 454-464
17. Smith R.J.H., Harris C.Z., Pickering M.C. Dense Deposit Disease// *Mol. Immunol.* 2011; 48: 1604- 1610
18. Sun Q., Huang X., Jiang S. et al. Picking transplant glomerulopathy out of the CAN: evidence from a clinico- pathological evaluation// *BMC Nephrology* 2012; 13: 128