

Новые возможности в лечении С3 гломерулопатии: что мы знаем сегодня

Обзор литературы

Е.В. Захарова^{1,2,3}, А.С. Зыкова^{1,4}

¹ ГБУЗ “Московский многопрофильный научно-клинический центр Боткинская больница” ДЗМ, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России, 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, Российская Федерация

⁴ ФФМ Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1, Российская Федерация

Для цитирования: Захарова Е.В., Зыкова А.С. Новые возможности в лечении С3 гломерулопатии: что мы знаем сегодня (Обзор литературы). Нефрология и диализ. 2024. 26(4):469-479. doi: 10.28996/2618-9801-2024-4-469-479

Novel opportunities for C3 glomerulopathy treatment: what do we know to date

Review of literature

E.V. Zakharova^{1,2,3}, A.S. Zyкова^{1,4}

¹ Botkin Hospital, 5, 2nd Botkinsky drive, Moscow, 125284, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Russian Federation Ministry of Health, 2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, 123995, Russian Federation

³ Russian University of Health of Russian Federation Ministry of Health, 20, Delegatskaya Str., bld. 1, Moscow, 127473, Russian Federation

⁴ M.V. Lomonosov Moscow State University, 27/1, Lomonosovsky av., Moscow, 119991, Russian Federation

For citation: Zakharova E.V., Zyкова A.S. Novel opportunities for C3 glomerulopathy treatment: what do we know to date (Review of literature). Nephrology and Dialysis. 2024. 26(4):469-479. doi: 10.28996/2618-9801-2024-4-469-479

Резюме

С3 гломерулопатия (С3 ГП) – группа ультра-редких болезней с заболеваемостью 1-3 случая на миллион населения в год. В основе патогенеза С3 ГП лежат нарушения контроля активации, депозиции или деградации комплемента с отложением фрагментов С3 в клубочках, что приводит к их повреждению и развитию воспалительной реакции в ткани почек. С3 ГП характеризуется прогрессирующим течением, неблагоприятными почечными исходами и крайне высокой частотой рецидивов после трансплантации почки. Эффективность общепринятых на сегодняшний день подходов к лечению С3 ГП с использованием как нефропротективных средств, так и глюкокортикоидов и аналогов микофеноловой кислоты недостаточна, также малоэффективно оказалось и применение

Адрес для переписки: Захарова Елена Викторовна

e-mail: helena.zakharova@gmail.com

Corresponding author: Elena V. Zakharova

e-mail: helena.zakharova@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>

ние в качестве второй линии терапии таргетного анти-В-клеточного препарата – ритуксимаба. Недовольство результатами текущей клинической практики лечения СЗ ГП, с одной стороны, и значительный прогресс в разработке новых таргетных препаратов – с другой, привели к тому, что в настоящее время активно изучается целый ряд молекул, направленных на блокаду различных факторов, участвующих в активации системы комплемента и потенциально способных расширить терапевтический арсенал для лечения как СЗ ГП, так и других гломерулярных заболеваний, в патогенезе которых важную роль играет дисрегуляция системы комплемента. На различных этапах находятся исследования, направленные на оценку возможности использования в лечении СЗ ГП блокады различных компонентов системы комплемента – С5, рецептора С5а, фактора D, фактора В, С3 и маннозосвязывающих лектин-ассоциированных сериновых протеаз 1 и 2 типа. В этом обзоре литературы мы предоставляем данные о перспективных направлениях в лечении СЗ ГП и обсуждаем новые возможности таргетной терапии.

Ключевые слова: *СЗ гломерулопатия, комплемент-блокирующая терапия*

Abstract

C3 glomerulopathy (C3G) is a group of ultra-rare diseases with the incidence about 1-3 cases per 1 million population per year. Major role in the C3G pathogenesis play disturbances of the complement activation, deposition and degradation, resulting in the glomerular deposition of C3, which, in turn, leads to glomerular damage and inflammation in the kidney tissue. C3G commonly associated with the progressive course, poor kidney outcomes and high rate of recurrence after kidney transplantation. Efficacy of the current conventional approaches to C3G treatment, including nephroprotective measures and glucocorticoids and mycophenolic acid analogues is insufficient; the usage of targeted anti-B-cell therapy with rituximab also did not provide sustainable effect. Unsatisfactory results of the current clinical practice and a rapid progress in the development of new targeted medications recently lead to the active investigation of a number of molecules, targeting several factors of the complement cascade, which may enrich therapeutic armamentarium for the treatment of C3G and other glomerular diseases, associated with the complement dysregulation. Several studies, aiming the evaluation of blockade of various complement system components – C5, C5a receptor, factor D, factor B, C3, and mannose-binding lectin-associated serine proteases type 1 and type 2 for C3G treatment are currently in progress. This review of literature presents available data from the current clinical trials and discusses new options of the targeted treatment of C3G.

Key words: *C3 glomerulopathy, complement-blocking therapy*

Введение

Система комплемента – древнейшая часть врожденного иммунитета, обеспечивающая защиту от инфекций и представляющая собой каскад биохимических реакций, протекающих в кровотоке и на поверхности клеток. Присутствие в крови факторов, способных «убивать бактерии», было обнаружено еще в конце 19 века, впоследствии важный вклад в развитие представлений об иммунных механизмах лизиса бактерий сделал Пауль Эрлих, которому и принадлежит авторство самого термина «комплемент» [1, 2]. Дальнейшее изучение системы комплемента и понимание того, что комплемент представляет собой не единую субстанцию, а множество молекул (в настоящее время известно более 50), растянулась на десятилетия [3]. Так, выделение С1 и С2 компонентов произошло в 1907 году, С3 и С4 – в 1925 и 1926 годах, соответственно, С5 – в 1965 году, а С9 компонента – в 1969 году [4, 5, 6, 7, 8]. Эти и множество других открытий легли в основу дальнейших исследований, в конечном итоге приведших к формированию представления о трех путях активации комплемента, в том числе и о каскаде альтерна-

тивного пути, в котором участвуют специфические именно для этого пути пропердин и факторы В и D [9, 10, 11, 12, 13]. Немаловажно, что достижения фундаментальной науки уже на ранних этапах находили свое отражение в клинической практике. Так, еще в 1915 году было опубликовано первое описание случаев постстрептококкового гломерулонефрита, при которых было выявлено снижение концентрации компонентов комплемента в крови, что и знаменует начало изучения комплемент-ассоциированных болезней почек [14]. Однако для понимания центральной роли комплемента и в особенности – его альтернативного пути в развитии множества почечных (и не только) заболеваний, потребовалось еще девяносто лет [15].

Почки являются основной мишенью при дисрегуляции системы комплемента, их особенная чувствительность к комплемент-медирированному повреждению объясняется несколькими специфическими особенностями. В первую очередь это высокое гидростатическое давление крови и фильтрация плазмы в капиллярах клубочков, вследствие чего в непосредственной близости от базальной мембраны возрастает концентрация белков комплемента.

Важную роль играет фенестрированность эндотелия клубочков, повышающая контакт крупных плазменных белков с гломерулярной базальной мембраной, и кроме того, на базальной мембране отсутствуют белки-регуляторы комплемента [16, 17].

Огромную роль в понимании роли комплемента в патогенезе широкого спектра почечных и системных болезней сыграло изучение прототипических комплемент-опосредованных заболеваний – атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) и С3 гломерулопатии (С3 ГП) [18]. Последняя была выделена в самостоятельное заболевание относительно недавно, чему в значительной мере способствовало появление в 2011 году новой классификации мембранопролиферативного гломерулонефрита (МПГН), позволившей разграничить иммуноглобулин-медирированный и комплемент-медирированный МПГН [19]. Согласно Консенсусу, достигнутому в 2013 году, термин С3 ГП характеризует патологический процесс, обусловленный нарушением контроля активации, депозиции или деградации комплемента с отложением С3 фрагмента в клубочках; при этом решающим диагностическим критерием служит иммуноморфологическое исследование, выявляющее интенсивность свечения С3 на 2 и более порядка выше, чем любого другого иммунореактанта [20]. К этому времени стало ясно, что светооптический профиль повреждения при С3 ГП значительно варьирует и включает не только МПГН, но и мезангиопролиферативный, полулунный и другие паттерны [21, 22]. Подразделение С3 ГП на болезнь плотных депозитов (БПД) и С3 гломерулонефрит (С3 ГН) основывается на локализации депозитов интрамембранозно либо субэндотелиально и/или в мезангии по данным электронной микроскопии [18, 19, 20, 21, 22].

Углубленное изучение патогенетических механизмов развития С3 ГП привело к настоящему времени к пониманию того, что дефекты регуляторных белков, ингибиторов или активаторов альтернативного пути (АП) комплемента, могут быть ассоциированы с различными аномалиями: 1) с генетическими мутациями (аномалиями генов факторов В, Н, I, и CD46); 2) с антителами, которые либо нейтрализуют ингибирующие компоненты комплемента, что препятствует замедлению активации альтернативного каскада (например антитела к фактору В, Н, белкам С3, С4), либо (например С3-нефритический фактор) усиливают эту активацию, стабилизируя С3-конвертазу [23, 24]. Пусковыми же механизмами (триггерами) могут являться инфекции, аутоиммунные нарушения и моноклональные гаммапатии [17, 23, 25, 26, 27]. Недавнее исследование с проведением кластерного анализа подразделило С3 ГП на четыре группы, в зависимости от патологии активации комплемента в жидкой фазе, наличия генетических аномалий, при этом группы характеризовались разной клинической картиной и прогнозом [28]. Таким

образом, С3 ГП представляет собой не единое заболевание, а скорее континуум заболеваний с лежащими в основе генетическими либо аутоиммунными аномалиями и различными пусковыми механизмами.

Клинико-эпидемиологические особенности и оценка прогноза С3 гломерулопатии

Поскольку ключевым критерием диагностики С3 ГП являются данные иммуноморфологического исследования [20], без выполнения биопсии почки диагноз С3 ГП установить невозможно. Определить реальную частоту заболевания довольно сложно, так как не все случаи с относительно мягкими клиническими проявлениями подвергаются нефробиопсии, показания к которой варьируют не только в различных странах, но даже между различными нефрологическими центрами одной страны. Общее же число верифицированных случаев в ретроспективных когортах позволяет говорить об ультра-редкости этой патологии – ежегодная заболеваемость в мире оценивается как 1-3 случая на миллион населения [23, 27, 29] и таким образом С3 ГП с очевидностью может быть отнесена к разряду орфанных заболеваний.

Принимая во внимание освещенное выше многообразие патогенетических механизмов и светооптических паттернов С3 ГП, закономерной представляется и вариабельность клинических проявлений с обширным спектром от бессимптомной микрогематурии и протеинурии до тяжелого нефротического синдрома и быстро прогрессирующей почечной недостаточности; у 70% детей и у 30-50% взрослых пациентов терминальная почечная недостаточность развивается в течение 10 лет от момента установки диагноза [23, 27, 28], а по опубликованным в 2022 году данным ретроспективного многоцентрового когортного исследования с медианой наблюдения 42 месяца, почти треть пациентов за этот период достигли почечной недостаточности [30].

Как и при других гломерулярных болезнях, одним из важнейших предикторов прогноза является протеинурия. Так, в суб-анализе когорт пациентов с С3 ГП ($n=135$) и иммунокомплексным МПГН ($n=152$) в рамках Британского национального регистра редких болезней почек (National Registry of Rare Kidney Diseases, RaDaR) было показано, что снижение протеинурии в течение года на 50% от исходного уровня уменьшало риск развития почечной недостаточности на 67% (отношение рисков 0,33 95% ДИ 0,17-0,63) [31]. Аналогичным образом, в цитированном выше испанском исследовании, включавшем пациентов только с С3 ГП ($n=85$), снижение протеинурии на $\geq 50\%$ также обеспечивало уменьшение риска развития почечной недостаточности (ОР 0,79 95% ДИ 0,5-0,97) [30]. Поскольку протеинурия может отражать как активность процесса, так и тяжесть хронических изменений, важную прогностическую роль

Таблица 1 | Table 1

Гистологический индекс С3 гломерулопатии,
адаптировано из Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS. et al. Kidney Int. 2018;93(4):977-85 [32]
C3 glomerulopathy histopathology index,
adapted from Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS. et al. Kidney Int. 2018;93(4):977-85 [32]

Шкала активности, 0–21	Баллы	Шкала хронических изменений, 0–10	Баллы
Мезангиальная гиперклеточность	0 = нет 1 = 1%–25% 2 = 26%–50% 3 = >50%	Гломерулосклероз	0 = <10% 1 = 10%–25% 2 = 26%–50% 3 = >50%
Эндокапиллярная пролиферация	0 = нет 1 = 1%–25% 2 = 26%–50% 3 = >50%	Атрофия канальцев	0 = <10% 1 = 10%–25% 2 = 26%–50% 3 = >50%
Мембрано-пролиферативный профиль	0 = нет 1 = 1%–25% 2 = 26%–50% 3 = >50%	Интерстициальный фиброз	0 = <10% 1 = 10%–25% 2 = 26%–50% 3 = >50%
Лейкоцитарная инфильтрация	0 = нет 1 = 1%–25% 2 = 26%–50% 3 = >50%	Артерио- и артериолосклероз	0 – нет 1 – есть
Формирование полулуний	0 = нет 1 = 1%–10% 2 = 11%–25% 3 = >25%		
Фибриноидный некроз	0 = нет 1 = 1%–10% 2 = 11%–25% 3 = >25%		
Интерстициальное воспаление	0 = <10% 1 = 10%–25% 2 = 26%–50% 3 = >50%		

играет гистологическая оценка активных и хронических изменений; одним из инструментов такой оценки служит разработанный в 2018 году Колумбийский индекс активности (Таблица 1). На основании анализа гистологических и клинических данных в когорте пациентов с С3 ГП ($n=111$), авторы этой публикации делают вывод, что маркеры хронизации, такие как интерстициальный фиброз, гломерулосклероз и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), были наиболее сильными предикторами исхода заболевания [32]. Таким образом можно заключить, что основными предикторами неблагоприятных почечных исходов С3 ГП являются биомаркеры – протеинурия и сывороточный креатинин (и, соответственно, рСКФ) и гистологические признаки – гломерулосклероз и интерстициальный фиброз. Этот вывод подтверждается исследованием, проведенным в клинике Мейо, по данным которого предикторами терминальной почечной недостаточности в когорте пациентов с С3 ГП ($n=114$) были уровень креатинина сыворотки и протеинурия >3 г/сутки на момент установления диагноза, тяжесть глобального гломерулосклероза и степень интерстициального фиброза [27].

Что касается уровня С3 в сыворотке крови, то его снижение наблюдается в 75% случаев С3 ГП [18]. Было показано, что низкий уровень С3, высокий уровень растворимого С5b-9 и высокая стабилизирующая способность С3-нефритических факторов являются биомаркерами агрессивной дисрегуляции системы комплемента и предикторами быстрого прогрессирования до терминальной почечной недостаточности [33]. Активация комплемента скорее ассоциирована с острыми изменениями, чем возможно и объясняется отсутствие снижения уровня С3 у части пациентов. К сожалению, коммерческие методы определения нефритических факторов в настоящее время недоступны, эти исследования выполняются только в специализированных лабораториях [17].

Общепринятые подходы к лечению
С3 гломерулопатии

Необходимо подчеркнуть, что редкость заболевания не может и не должна быть основанием для пренебрежения необходимостью адекватно его диагностировать и эффективно лечить, однако до настоящего времени С3 ГП все еще характеризуется, как было показано выше, неблагоприятными исхо-

дами в связи с отсутствием специфических методов терапии [23]. Эффективность общепринятых на сегодняшний день подходов к лечению СЗ ГП с использованием как нефропротективных средств, так и глюкокортикоидов (ГК) и аналогов микофеноловой кислоты (АМФК) недостаточна [23, 27, 32, 34]. Так, в крупной когорте пациентов с СЗ ГП ($n=78$) почечные исходы (композитная конечная точка — терминальная почечная недостаточность или удвоение сывороточного креатинина) были хуже у тех, кто получал только нефропротективную терапию по сравнению с получавшими иммуносупрессанты (17,6% против 23,8%; ОР 2,41; 95% ДИ 0,77-7,05), но и иммуносупрессивная терапия не обеспечивала длительную почечную выживаемость [27]. Неэффективным оказалось и применение в качестве второй линии терапии ритуксимаба, опыт использования которого ограничивается к настоящему времени единичными наблюдениями [35]. Неудовлетворенность результатами текущей клинической практики лечения СЗ ГП, с одной стороны, и значительный прогресс в разработке новых таргетных препаратов — с другой, привели к тому, что в последние несколько лет активно изучается целый ряд молекул, направленных на блокаду различных факторов, участвующих в активации системы комплемента и потенциально способных расширить терапевтический арсенал для лечения как СЗ ГП, так и других гломерулярных заболеваний, в патогенезе которых важную роль играет дисрегуляция системы комплемента [36].

Подходы к оценке эффективности новых методов лечения СЗ гломерулопатии

В связи с возрастающим интересом к исследованию новых таргетных препаратов для лечения СЗ ГП закономерным представляется вопрос о том, как наилучшим образом оценивать их эффективность. В июне 2023 года Инициатива по здоровью почек (Kidney Health Initiative), представляющее собой партнерство между Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств в США (Food and Drug Administration, FDA) и Американским обществом нефрологов (American Society of Nephrology, ASN) предложила создать рабочую группу для изучения релевантности лабораторных и гистологических показателей, используемых в качестве конечных точек в клинических исследованиях, посвященных СЗ ГП (СЗГ Trial Endpoints Work Group), однако на момент формирования группы экспертов проводилось только два рандомизированных исследования новых комплемент-блокирующих препаратов. Поэтому опубликованный в 2024 году отчет, демонстрирующий сильные и слабые стороны конечных точек исследований СЗ ГП и предлагающий их трактовку, представляет собой скорее предварительный нежели финальный документ (Таблица 2) [37].

Как видно из таблицы 2, в качестве заранее определенных конечных точек используются обсуждавшиеся выше основные предикторы неблагоприятных исходов СЗ ГП [27, 32]. Рабочая группа пришла к выводу, что благоприятное влияние лечения на все три конечные точки может послужить убедительным доказательством эффективности терапии, целенаправленно воздействующей на компоненты системы комплемента. Эксперты также отмечают, что вывод об эффективности такой терапии может быть сделан даже при отсутствии полного баланса между всеми тремя конечными точками, например при снижении протеинурии и стабилизации или улучшении рСКФ, но с неоднозначными гистологическими исходами. Кроме того, эксперты подчеркивают, что с учетом ограниченности доступных данных, ни для одной из заранее определенных конечных точек им не удалось определить степень изменений или минимальные пороговые изменения, которые можно было бы считать клинически значимыми для СЗ ГП [37].

Основные точки приложения действия новых таргетных препаратов — альтернативный путь активации системы комплемента

Для понимания принципа действия новых таргетных препаратов следует еще раз вернуться к системе комплемента и подробнее рассмотреть АП, играющий ключевую роль в патогенезе СЗ ГП. Основная особенность АП, отличающая его от лектинового и классического пути, связана с самоактивацией СЗ-компонента комплемента путем его гидролиза, после чего происходит генерация С3а- и С3b-фрагментов. Последний связывается с фактором В, образует конгломерат С3b-фактор В и при помощи фактора D превращается в С3-конвертазу (С3bBb). Это соединение усиливает амплификационную петлю, генерируя многочисленные молекулы С3b-фрагмента, которые связываются С3-конвертазой, и формирует С5-конвертазу. Последняя, в свою очередь, активирует С5-компонент, расщепляющийся на фрагменты С5а и С5b. Именно С5b-фрагмент инициирует терминальные пути активации, запуская образование мембраноатакующего комплекса (МАК), состоящего из С5b-С9-компонентов. Фрагменты С3а и С5а являются анафилотоксинами, которые вызывают миграцию иммунных клеток, формируя вторичный иммунновоспалительный ответ, а также способствуют опсонизации и фагоцитозу клеток. Цитотоксический эффект реализует МАК, действие которого связано не только с формированием пор на мембране клетки и ее осмотического лизиса, но и активацией лейкоцитов, высвобождением провоспалительных медиаторов и пролиферацией клеток [3, 38, 39, 40]. Далее мы рассмотрим подходы к лечению СЗ ГП, основанные на воздействии на различные компоненты системы комплемента и в особенности его АП.

Таблица 2 | Table 2

Оценка показателей, используемых как первичные исходы в исследованиях по СЗ ГП, адаптировано из Nester C, Decker D, Meier M et al. CJASN. 2024; 19: 1201-1208 [37]
Estimation of various primary outcomes from C3 GP trials, adapted from Nester C, Decker D, Meier M et al. CJASN. 2024; 19: 1201-1208 [37]

Заранее определенные конечные точки	Доказательства	Неопределенность
Протеинурия	Исходная ПУ выше 3,5 г/сут ассоциирована с худшим прогнозом. Снижение ПУ на 50% в течение первых 12 месяцев ассоциировано меньшим ОР прогрессирования до почечной недостаточности в течение 12 месяцев. Имеется обратная связь между ОБК в моче и кривой наклона рСКФ. По данным RaDaR снижение ПУ, особенно до уровня ниже 100 мг/ммоль к 12 месяцу ассоциировано со снижением ОР развития почечной недостаточности в течение 20 лет. 50% снижение ОБК в моче в течение 1 года ассоциировано с 9% относительным улучшением динамики рСКФ по сравнению с исходной по данным Iowa C3 Registry.	Несогласующиеся между собой данные исследований в отношении влияния снижения ПУ на прогрессирование до почечной недостаточности, так в одном из исследований не было продемонстрировано различий в бессобытийной почечной выживаемости у пациентов, достигших и не достигших 50% снижения ПУ. Нет достаточного количества рандомизированных контролируемых исследований, чтобы оценить позволяет ли влияние на протеинурию прогнозировать эффективность лечения в отношении утраты функции почек. Неясна взаимосвязь с необратимыми структурными изменениями в ткани почки. Ограниченное количество данных, чтобы количественно оценить взаимоотношение между снижением ПУ и прогрессированием до почечной недостаточности.
рСКФ	Более низкая кривая наклона рСКФ в течение периода наблюдения, начиная с 6 месяцев, ассоциирована с постепенным снижением ОР прогрессирования до почечной недостаточности. Среднегодовая 24-месячная кривая наклона рСКФ ассоциирована с ОР развития почечной недостаточности в течение 20 лет.	Шесть месяцев может быть недостаточно продолжительный период наблюдения для того, чтобы определить значимый терапевтический эффект в отношении утраты почечной функции. Гемодинамические или другие эффекты не описаны в исследованиях.
Гистопатология	Уменьшение интенсивности свечения СЗ фрагмента может отражать таргетное воздействие лекарственного препарата на альтернативный путь активации комплемента. Изменения в гистологическом индексе активности заболевания могут быть ассоциированы с ответом на терапию.	Изменения в гистологическом индексе активности заболевания не всегда ассоциированы с ответом на терапию. Неясно, какие именно изменения в гистопатологии являются значимыми. Ошибки в подготовительном этапе и недостаточная стандартизация методик могут усложнять оценку терапевтического эффекта, даже если он имеется. Не определено время для проведения оценки гистологических изменений.

ОБК – отношение белка к креатинину в моче, ОР – относительный риск, ПУ – протеинурия, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

Блокада C5 и C5a компонентов

Экулизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, блокирующее расщепление C5 компонента на C5a и C5b и образование МАК, первый в клинической практике комплемент-блокирующий препарат, применяющийся для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) и аГУС [41]. Было показано, что образование МАК у пациентов с СЗ ГП повышено, причем при СЗ ГН в большей степени, чем при БПД, а интенсивность свечения C5b-9 в клубочках нарастает по мере прогрессирования заболевания, что создает предпосылки для применения экулизумаба [42, 43].

В первом открытом пилотном исследовании участвовало 6 пациентов (три с БПД, из них один – с рецидивом в трансплантате, и три с СЗ ГН, из них два с рецидивом в трансплантате). У всех пациентов

протеинурия превышала 1 г/сутки и была нарушена функция почек (медиана сывороточного креатинина 1,75 мг/л), и у четырех имелся нефротический синдром. К 12-му месяцу лечения экулизумабом у двух пациентов достигнуто снижение уровня креатинина, у одного – значительное снижение протеинурии, и еще у одного – стабилизация лабораторных показателей [44]. В другом проспективном открытом исследовании экулизумаб получали 10 пациентов (шесть с иммунокомплексным МПГН и четыре с СЗ ГП и высоким уровнем МАК в плазме) с протеинурией >3,5 г/сутки и СКФ 69,7±35,2 мл/мин; у трех из 10 пациентов к 48 неделе была достигнута частичная ремиссия нефротического синдрома [45]. В серии наблюдений, включавшей 26 участников с СЗ ГП (13 из них – дети или подростки), средняя продолжительность лечения экулизумабом составила 14 месяцев. У 6 пациентов был достигнут пол-

ный клинический ответ, у 6 – частичный клинический ответ, и 14 пациентов не ответили на терапию. Примечательно, что у хорошо ответивших на терапию пациентов изначально была более низкая рСКФ, более прогрессирующее течение и более выраженная экстракапиллярная пролиферация; авторы пришли к выводу, что экулизумаб может быть эффективен у пациентов с быстро прогрессирующим экстракапиллярным вариантом СЗ ГП, но не при более мягком течении и предположили, что ответ мог быть связан с уменьшением выраженности воспаления за счет ингибирования С5а как анафилотоксина [46]. Еще в одной работе 11 пациентов с СЗ ГП получали экулизумаб в течение 10 месяцев, после завершения терапии ни у одного из них не было отмечено улучшения функции почек – у 5 пациентов она оставалась стабильной, а у остальных 6 – ухудшилась [47].

Авакопан – малая молекула, селективно блокирующая рецептор С5а и таким образом уменьшающая его провоспалительное действие. Этот пероральный препарат был разработан для лечения васкулитов, ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов, и одобрен FDA в 2021 году [48]. В последнее время изучается эффективность авакопана и при других заболеваниях, в том числе при СЗ ГП.

Исследование 2 фазы ACCOLADE (NCT03301467) по применению авакопана при СЗ ГП включало 57 пациентов и состояло из 26-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого периода (28 получали авакопан и 29 – плацебо), и последующего 26-недельного открытого периода, в течение которого все пациенты получали авакопан. Биопсия почки выполнялась перед рандомизацией, на 26-й и на 52-й неделе лечения. Эффективность авакопана оценивалась на основании изменения гистологического индекса активности на 26 неделе по сравнению с исходным в процентном соотношении. Значимых различий между авакопаном и плацебо в достижении первичного исхода не выявлено, также как и не обнаружено различий по вторичным параметрам оценки эффективности – гистологическому индексу хронических изменений, ОАК и рСКФ [49].

Блокада СЗ-конвертазы

Пэгцетакопан – представитель семейства комп-статинов, пептидов, селективно связывающихся с СЗ, ингибирующих его доступ к СЗ конвертазам и, тем самым, блокирующих расщепление СЗ. Препарат для подкожного применения используется при лечении ПНГ [40], изучается его эффективность при СЗ ГП и ряде других заболеваний. В открытом 48-недельном исследовании 2 фазы DISCOVERY (NCT03453619), включавшем 21 пациента с различными комплемент-опосредованными заболеваниями, было 8 участников с СЗ ГП, с средним отношением белка к креатинину (ОБК) в моче 3,3 мг/мг, средней

рСКФ ≥ 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, и средним уровнем СЗ в сыворотке 44,0 мг/л. Первичная конечная точка – снижение ОБК в суточной моче к 48 неделе была достигнута, у 6 из 8 пациентов отмечено как минимум 30%-е снижение ОБК, причем у двух из них протеинурия снизилась до $<0,5$ мг/мг. Средняя рСКФ была стабильной за все время наблюдения, средний уровень СЗ к 48 неделе повысился до 243,1 мг/дл [50].

Еще ряд исследований не завершены, это открытое исследование 2 фазы NOBLE (NCT04572854) для оценки эффективности пегцетакопана при рецидивах СЗ ГП или иммунокомплексного МПГН в трансплантате, двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование 3 фазы VALIANT (NCT05067127) с участием пациентов старше 12 лет с иммунокомплексным МПГН и СЗ ГП, и его продленная фаза – исследование VALE (NCT05809531) [36].

Блокада фактора D

Даникопан – малая молекула, ингибитор фактора D, сериновой протеазы, катализирующей расщепление фактора В, что приводит к снижению продукции СЗ-конвертазы С3bBb. Этот препарат для перорального применения первоначально также исследовался и применяется для лечения ПНГ [40]. Возможность использования даникопана в лечении СЗ ГП изучалась в двух протоколах – в двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании (NCT03369236) и открытом однорукавном исследовании, включавшем также пациентов с иммунокомплексным МПГН (NCT03459443), объединенные данные были опубликованы одновременно [51, 52]. Было показано, что даникопан блокирует фактор D и уменьшает активность АП непосредственно после применения, однако полного и продолжительного ингибирования АП продемонстрировано не было. У некоторых пациентов отмечалась стабилизация или улучшение основных показателей эффективности – протеинурии и рСКФ, но клинический ответ был недостоверным [52].

Блокада фактора В

Интакопан – малая молекула, специфически связывающаяся с фактором В, который представляет собой трипсин-подобную сериновую протеазу, циркулирующую в неактивной форме в кровотоке и приобретающую активность при соединении с С3b-фрагментом. Ингибируя энзиматическую активность фактора В, интакопан на раннем этапе подавляет АП активации комплемента. Повторяя судьбу многих комплемент-блокирующих молекул, этот препарат для перорального применения изначально был исследован при ПНГ и одобрен FDA для лечения этого заболевания [53].

Первым исследованием по оценке эффективности и безопасности иптакопана при СЗ ГП было открытое многоцентровое не рандомизированное исследование 2 фазы (NCT03832114), в котором приняло участие 27 пациентов, получавших препарат в течение 12 недель и составивших две когорты – с впервые выявленным заболеванием (16) и с рецидивом в трансплантате (11). Для первой когорты с средним ОБК в суточной моче 401,9 г/моль первичной конечной точкой была протеинурия; прием иптакопана привел к снижению среднего показателя ОБК в суточной моче к 84 дню на 45% от исходного уровня. Для второй когорты первичной конечной точкой служила интенсивность депозиции СЗ по гистологической шкале, и к 84 дню она снизилась на 2,5 балла по сравнению с исходным. Почечная функция оставалась стабильной в обеих когортах на протяжении всего периода исследования [54]. 26 из 27 пациентов, завершивших исследование 2 фазы, приняли участие в продленном до 33 месяцев исследовании (NCT03955445). В первой когорте 42,9% пациентов удовлетворили критерию двухкомпонентной композитной конечной точки – к концу исследования ОБК в утренней порции мочи снизилось на 41% по сравнению с исходным уровнем, и рСКФ у 13 из 16 пациентов стабилизировалась или улучшилась по сравнению с исходным уровнем (-3,18 мл/мин на 1,73 м²). Во второй когорте динамика рСКФ к концу исследования по сравнению с исходным уровнем составила -6,34 мл/мин на 1,73 м². [55].

В двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании 3 фазы APPEAR-C3G (NCT04817618) участвовали взрослые пациенты с СЗ ГП, получавшие иптакопан или плацебо в течение 6 месяцев, после чего еще в течение 6 месяцев получали иптакопан в открытой фазе исследования. Первичной целью была оценка эффективности иптакопана по сравнению с плацебо для снижения протеинурии. Вторичные конечные точки включали динамику рСКФ, общий балл по гистологической шкале активности и общую слабость [56]. 74 пациента были рандомизированы к приему иптакопана (38) или плацебо (36). Анализ результатов показал, что первичная конечная точка исследования достигнута, статистически значимое снижение ОБК в суточной моче в группе иптакопана к 6 месяцам на 35,1% по сравнению с плацебо сохранялось к 12 месяцам. Иптакопан продемонстрировал устойчивое улучшение в отношении достижения композитной почечной конечной точки ($\geq 50\%$ снижение ОБК + $\leq 15\%$ снижение рСКФ к 12 месяцам), 43,5% (иптакопан против плацебо) и 25,0% (при переводе на иптакопан). Прием иптакопана благоприятно влиял на траекторию рСКФ по сравнению с периодом до лечения. Таким образом, исследование показало, что иптакопан обеспечил

значительное клинически значимое и устойчивое снижение протеинурии у пациентов с СЗ ГП [57].

Дальнейшие перспективы

Блокада оси С3/С3 конвертаза. NM8074 – первое гуманизированное моноклональное антитело, селективно связывающееся с фактором Вb и блокирующее его каталитическую активность, препарат для внутривенного применения будет изучен в открытом исследовании 1b/2a фазы у пациентов с СЗ ГП (NCT05647811) [36].

Двойная блокада С3 и С5. KP104 – единственный в настоящее время препарат, оказывающий двойной эффект. Он представляет собой анти-С5 моноклональное антитело, ингибирующее расщепление С5, и соединенное с 5 короткими согласованными повторами человеческого фактора Н, блокирующими активность С3 конвертазы. Планируется открытое исследование 2 фазы (NCT05517980) с участием пациентов с СЗ ГП или IgA нефропатией [36].

Малые интерфирующие РНК. ARO-C3 – интерфирующая РНК, уменьшающая выработку С3 фрагмента печенью, в настоящее время проводится исследование 1 фазы на здоровых добровольцах (NCT05083364), планируется исследование 2 фазы с участием пациентов с СЗ ГП и IgA нефропатией [36, 58].

Ингибирование лектинового пути. Нарсоплимаб – единственное моноклональное антитело, антигеном которого является маннозо-связывающий лектин-ассоциированная сериновая протеаза-2. Проведено исследование 2 фазы (NCT02682407), включавшее пациентов с IgA нефропатией, волчаночным нефритом, мембранозной нефропатией и СЗ ГП, исследование показало, что нарсоплимаб может вызывать клинически значимое снижение протеинурии и стабилизацию рСКФ у пациентов с тяжелым течением IgA нефропатии [59], данные о когорте пациентов СЗ ГП пока не доступны [36].

Заключение

Общепринятые до настоящего времени подходы к лечению СЗ гломерулопатии не обеспечивают долгосрочную почечную выживаемость. Подавление альтернативного пути комплемента вероятно позволит улучшить исходы заболевания у пациентов с неблагоприятным почечным прогнозом, особенно при высоком балле активности и низком балле хронизации по гистологической шкале, массивной протеинурии и снижении функции почек. Результаты исследований таргетных молекул, направленных на блокаду различных компонентов альтернативного пути комплемента, неоднозначны. В настоящее время наиболее многообещающими направлениями в лечении СЗ гломерулопатии представляется бло-

када СЗ и фактора В. Вместе с тем, все возрастающий интерес исследователей к комплемент-блокирующей терапии не только при СЗ гломерулопатии, но и при других заболеваниях, ассоциированных с дисрегуля-

цией комплемента, и появление все большего количества новых препаратов, дает основания надеяться на дальнейшее расширение терапевтического арсенала для лечения гломерулярных болезней.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов:

ЕВЗ – разработка концепции, поиск и анализ литературы, написание и редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи; АСЗ – разработка концепции, поиск и анализ литературы, написание текст.

Author's contribution:

EVZ – conceptualization, literature search and analysis, text writing and editing, responsibility for the integrity of all parts of the article; ASZ – conceptualization, literature search and analysis, text writing.

Информация об авторах:

Захарова Елена Викторовна – канд. мед. наук, заведующая нефрологическим отделением №24, ст.н.с. ММНКЦ Боткинская больница ДЗМ, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа РМАНПО, доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО Российский университет медицины, Москва, ORCID: 0000-0003-0178-7549, E-mail: helena.zakharova@gmail.com

Зыкова Анастасия Сергеевна – канд. мед. наук, врач клинко-диагностического отделения Межклубного нефрологического центра ММНКЦ Боткинская больница ДЗМ, ассистент кафедры внутренних болезней Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, ORCID: 0000-0002-7674-8643, E-mail: ansezy@gmail.com

Author's information:

Elena V. Zakharova, e-mail: helena.zakharova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>

Anastasia S. Zyкова, e-mail: ansezy@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7674-8643>

Список литературы

1. *Buchner H.* Zur Nomenklatur der schützenden Eiweißkörper. Centr Bakteriolog Parasitenk. 1891;10:699-701 (in German)
2. *Ehrlich P, Morgenroth J.* Zur Theorie der Lysenwirkung. Berlin Klin Woch. 1899;36:6-9 (in German)
3. *Nesargikar PN, Spiller B, Chavez R.* The complement system: history, pathways, cascade and inhibitors. Eur J Microbiol Immunol (Bp). 2012;2(2):103-11. DOI: 10.1556/EuJMI.2.2012.2.2
4. *Ferrata A.* Die Unwirksamkeit der komplexen Hämolyse in salzfreien Lösungen und ihre Ursache. Berlin Klin Woch. 1907;44:366-369 (in German)
5. *Whitehead HR, Gordon J, Wormall A.* The "Third Component" or Heat-Stable Factor of Complement. Biochem J. 1925;19(4):618-625. DOI: 10.1042/Bj0190618
6. *Gordon J, Whitehead HR, Wormall A.* The Fourth Component of Complement and its Relation to Opsonin. Biochem J. 1926;20(5):1044-1045. DOI: 10.1042/bj0201044
7. *Nilsson UR, Mueller-Eberhard HJ.* Isolation of beta IF-globulin from human serum and its characterization as the fifth component of complement. J Exp Med. 1965;122:277-298. DOI: 10.1084/jem.122.2.277
8. *Hadding U, Müller-Eberhard HJ.* The ninth component of human complement: isolation, description and mode of action. Immunology. 1969;16(6):719-735
9. *Pillemer L, Blum L, Lepow IH et al.* The properdin system and immunity. I. Demonstration and isolation of a new serum protein, properdin, and its role in immune phenomena. Science. 1954;120(3112):279-285. DOI: 10.1126/science.120.3112.279
10. *Pillemer L.* The properdin system. Trans N Y Acad Sci. 1955;17(7):526-530
11. *Xu Y, Ma M, Ippolito GC et al.* Complement activation in factor D-deficient mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001;98:14577-14582. DOI: 10.1073/pnas.261428398
12. *Carroll MC.* The role of complement in B cell activation and tolerance. Adv. Immunol. 2000;74:61-88. DOI: 10.1016/s0065-2776(08)60908-6
13. *Ehrnthaller C, Ignatius A, Gebhard F, Huber-Lang M.* New insights of an old defense system: structure, function, and clinical relevance of the complement system. Mol Med. 2011;17(3-4):317-329. DOI: 10.2119/molmed.2010.00149
14. *Gunn W.C.* The variation in the amount of complement in the blood in some acute infectious diseases and its relation to the clinical features. MD thesis, University of Glasgow. 1912.
15. *Thurman JM, Holers VM.* The central role of the alternative complement pathway in human disease. J Immunol. 2006;176(3):1305-1310. DOI: 10.4049/jimmunol.176.3.1305
16. *Thurman JM.* Complement and the kidney: an overview. Adv Chronic Kidney Dis. 2020;27:86-94. DOI: 10.1053/j.ackd.2019.10.003
17. *Vivarelli M, Barratt J, Beck LH Jr et al.* The role of complement in kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2024;106(3):369-391. DOI: 10.1016/j.

kint.2024.05.015

18. *Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F et al.* Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91:539-551. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.005
19. *Sethi S, Fervenza FC.* Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol.* 2011;31(4):341-348. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2011.06.005
20. *Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM et al.* C3 glomerulopathy: Consensus report. *Kidney Int.* 2013;84:1079-1089. DOI: 10.1038/ki.2013.377
21. *Sethi S, Haas M, Markowitz GS et al.* Mayo Clinic/ Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(5):1278-1287. DOI: 10.1681/ASN.2015060612
22. *Koopman JJE, de Vries APJ, Bajema IM.* C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(4):594-596. DOI: 10.1093/ndt/gfz201
23. *Smith RJH, Appel GB, Blom AM et al.* C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(3):129-143. DOI: 10.1038/s41581-018-0107-2
24. *Marinozzi MC, Roumenina LT, Chauvet S et al.* Anti-Factor B and Anti-C3b Autoantibodies in C3 Glomerulopathy and Ig-Associated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(5):1603-1613. DOI: 10.1681/ASN.2016030343
25. *Chauvet S, Roumenina LT, Aucouturier P et al.* Both monoclonal and polyclonal immunoglobulin contingents mediate complement activation in monoclonal gammopathy associated-C3 glomerulopathy. *Front Immunol.* 2018;9:1-1. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02260
26. *Caravaca-Fontán F, Lucientes L, Serra N et al.* C3 glomerulopathy associated with monoclonal gammopathy: impact of chronic histologic lesions and beneficial effects of clone-targeted therapies *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(11):2128-2137. DOI: 10.1093/ndt/gfab302
27. *Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH et al.* C3 glomerulopathy: Ten years' experience at Mayo clinic. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(8):991-1008. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.05.019
28. *Iatropoulos P, Daina E, Curreri M et al.* Registry of Membranoproliferative Glomerulonephritis/C3 Glomerulopathy; Nastasi. Cluster Analysis Identifies Distinct Pathogenetic Patterns in C3 Glomerulopathies/Immune Complex-Mediated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(1):283-294. DOI: 10.1681/ASN.2017030258
29. *Zabir Z, Wani AS, Gupta A et al.* Pediatric C3 glomerulopathy: a 12-year single-center experience. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(3):601-610. DOI: 10.1007/s00467-020-04768-0
30. *Caravaca-Fontán F, Díaz-Encarnación M, Cabello V et al.* Longitudinal change in proteinuria and kidney outcomes in C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(7):1270-1280. DOI: 10.1093/ndt/gfab075
31. *Masoud S, Downward L, Wong K et al.* Clinical characteristics and outcomes of C3 glomerulopathy and immune complex MPGN from the UK National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR). *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(Issue Supplement_1). gfae069-0403-1011. DOI: 10.1093/ndt/gfae069.403
32. *Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS et al.* C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2018;93(4):977-985. DOI: 10.1016/j.kint.2017.10.022
33. *Hauer JJ, Marinozzi MC, Vieira-Martins P et al.* Complement biomarkers as predictors of disease outcome in C3 glomerulopathy. *Mol Immunol.* 2018;102:160-160. DOI: 10.1016/j.molimm.2018.06.090
34. *Caravaca-Fontán F, Díaz-Encarnación MM, Lucientes L et al.* Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases GLOSEN. Mycophenolate Mofetil in C3 Glomerulopathy and Pathogenic Drivers of the Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(9):1287-1298. DOI: 10.2215/CJN.15241219
35. *Rudnicki M.* Rituximab for Treatment of Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathies. *BioMed Res Int.* 2017;5:1-7. DOI: 10.1155/2017/2180508
36. *Estebanez BT, Bomback AS.* C3 Glomerulopathy: Novel Treatment Paradigms. *Kidney Int Rep.* 2023. 9(3):569-579. DOI: 10.1016/j.ekir.2023.12.007
37. *Nester C, Decker DA, Meier M et al.* Developing Therapies for C3 Glomerulopathy: Report of the Kidney Health Initiative C3 Glomerulopathy Trial Endpoints Work Group. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2024;19(9):1201-1208. DOI: 10.2215/CJN.0000000000000505
38. *Elsner J, Oppermann M, Czech W, Kapp A.* C3a Activates the Respiratory Burst in Human Polymorphonuclear Neutrophilic Leukocytes via Pertussis Toxin-Sensitive G-Proteins. *Blood.* 1994;83:3324-3331. DOI: 10.1182/blood.v83.11.3324.3324
39. *Elsner J, Oppermann M, Czech W et al.* C3a activates reactive oxygen radical species production and intracellular calcium transients in human eosinophils. *Eur J Immunol.* 1994;24(3):518-522. DOI: 10.1002/eji.1830240304
40. *Xie CB, Jane-Wit D, Pober JS.* Complement Membrane Attack Complex: New Roles, Mechanisms of Action, and Therapeutic Targets. *Am J Pathol.* 2020;190(6):1138-1150. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.02.006
41. Государственный реестр лекарственных средств – <https://grls.rosminzdrav.ru>
42. *Koopman JJE, Teng YKO, Boon CJF et al.* Diagnosis and treatment of C3 glomerulopathy in a center of expertise. *Neth J Med.* 2019;77(1):10-18.
43. *Koopman JJE, van Essen MF, Rennke HG et al.* Deposition of the Membrane Attack Complex in Healthy and Diseased Human Kidneys. *Front Immunol.* 2021;11:599974. DOI: 10.3389/fimmu.2020.599974.
44. *Bomback AS, Smith RJ, Barile GR et al.* Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7:748-756. DOI: 10.2215/CJN.12901211
45. *Ruggenti P, Daina E, Gennarini A et al.* C5 convertase blockade in membranoproliferative glomerulonephritis: a single-arm clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2019;74:224-238. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.12.046
46. *Le Quintrec M, Lapeyroue AL, Lionet A et al.* Patterns of clinical response to eculizumab in patients with C3 glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2018;72:84-92. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.11.019

47. Welte T, Arnold F, Westermann L *et al*. Eculizumab as a treatment for C3 glomerulopathy: a single-center retrospective study. *BMC Nephrol*. 2023;24:1–9. DOI: 10.1186/s12882-023-03058-9
48. FDA Approvals and Databases. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214487s000lbl.pdf
49. Bomback AS, Herlitz LC, Kedia PP *et al*. Safety and Efficacy of Avacopan in Patients with C3 Glomerulopathy: Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2024; Oct 11. DOI: 10.1681/ASN.0000000526. Epub ahead of print.
50. Dixon BP, Greenbaum LA, Huang L *et al*. Clinical Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in a Phase 2 Study of Patients with C3 Glomerulopathy and Other Complement-Mediated Glomerular Diseases. *Kidney Int Rep*. 2023;8(11):2284–2293. DOI: 10.1016/j.ekir.2023.08.033
51. Podos SD, Trachtman H, Appel GB *et al*. Baseline clinical characteristics and complement biomarkers of patients with C3 glomerulopathy enrolled in two Phase 2 studies investigating the factor D inhibitor danicopan. *Am J Nephrol*. 2022;53(10):675–686. DOI: 10.1159/000527166
52. Nester C, Appel GB, Bomback AS *et al*. Clinical Outcomes of Patients with C3G or IC-MPGN Treated with the Factor D Inhibitor Danicopan: Final Results from Two Phase 2 Studies. *Am J Nephrol*. 2022;53(10):687–700. DOI: 10.1159/000527167
53. FDA Approvals and Databases. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
54. Wong E, Nester C, Cavero T *et al*. Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients With C3 Glomerulopathy. *Kidney Int Rep*. 2023;8(12):2754–2764. DOI: 10.1016/j.ekir.2023.09.017
55. Nester C, Eisenberger U, Karras A *et al*. Update to the long-term safety and efficacy of iptacopan in C3G: 33-month extension study data from patients enrolled in a phase 2 study. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39(Issue Supplement_1). gfae069–0140–277. DOI: 10.1093/ndt/gfae069.140
56. Bomback AS, Kavanagh D, Vivarelli M *et al*. Alternative Complement Pathway Inhibition With Iptacopan for the Treatment of C3 Glomerulopathy-Study Design of the APPEAR-C3G Trial. *Kidney Int Rep*. 2022;7(10):2150–2159. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.07.004
57. Nester C, Smith RJ, Kavanagh D *et al*. Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients with C3 Glomerulopathy: 12-Month Results from the Phase 3 APPEAR-C3G Study. 2024, San Diego, USA; Abstract Supplement. P.86. Available at: <https://www.asn-online.org/abstracts/>. Accessed October 11, 2024
58. Arrowheadpharma.com [Internet]. Arrowhead announces interim results from ongoing phase 1/2 study of ARO-C3 for treatment of complement mediated diseases. <https://arrowheadpharma.com/news-press/arrowhead-announces-interim-results-from-ongoing-phase-1-2-study-of-aro-c3-for-treatment-of-complement-mediated-diseases/> Accessed October 11, 2024
59. Lafayette RA, Rovin BH, Reich HN *et al*. Safety, Tolerability and Efficacy of Narsoplimab, a Novel MASP-2 Inhibitor for the Treatment of IgA Nephropathy. *Kidney Int. Rep*. 2020;5(11):2032–2041. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.08.003.

Дата получения статьи: 01.11.2024

Дата принятия к печати: 17.12.2024

Submitted: 01.11.2024

Accepted: 17.12.2024