

Сравнительный анализ изменений в системе комплемента при иммуноглобулин-опосредованных и комплемент-опосредованных гломерулопатиях с морфологическим профилем мембранопролиферативного гломерулонефрита

В.А. Юрова¹, Н.Л. Козловская^{2,3}, Л.А. Боброва¹, А.Г. Серова⁴, Л.В. Козлов⁵,
С.С. Андина⁵, К.А. Демьянова^{2,3}

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Российская Федерация

³ ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ», центр помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, 129327, Москва, ул. Ленская, д. 15, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), межклиническая иммунологическая лаборатория, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

⁵ ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, Российская Федерация

Для цитирования: Юрова В.А., Козловская Н.Л., Боброва Л.А. и соавт. Сравнительный анализ изменений в системе комплемента при иммуноглобулин-опосредованных и комплемент-опосредованных гломерулопатиях с морфологическим профилем мембранопролиферативного гломерулонефрита. Нефрология и диализ. 2024. 26(2):121-130. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-121-130

Comparative analysis of changes in the complement system in immunoglobulin-mediated and complement-mediated glomerulopathies with the morphological profile of membranoproliferative glomerulonephritis

V.A. Yurova¹, N.L. Kozlovskaya^{2,3}, L.A. Bobrova¹, A.G. Serova⁴, L.V. Kozlov⁵,
S.S. Andina⁵, K.A. Demyanova^{2,3}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of internal, occupational diseases and rheumatology, 8-2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation

² RUDN University of Russia, V.S. Moiseev Department of Internal Medicine with the course of functional diagnostics and cardiology, 6 Miklukho-Maklayast., Moscow, 117198, Russian Federation

Адрес для переписки: Валерия Алексеевна Юрова
e-mail: val84-05@mail.ru

Corresponding author: V.A. Yurova
e-mail: val84-05@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7041-3391>

- ³ **A.K. Eramishancev City Clinical Hospital, Nephrology center for pregnant women with kidney disease, 15 Lenskaya st., Moscow, 129327, Russian Federation**
- ⁴ **I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of internal, occupational diseases and rheumatology, 8-2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation**
- ⁵ **G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov st., Moscow, 125212, Russian Federation**

For citation: Yurova V.A., Kozlovskaya N.L., Bobrova L.A. et al. Comparative analysis of changes in the complement system in immunoglobulin-mediated and complement-mediated glomerulopathies with the morphological profile of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrology and Dialysis*. 2024. 26(2):121-130. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-121-130

Ключевые слова: альтернативный путь комплемента, МПГН, С3-гломерулопатия, аГУС

Резюме

Цель: сравнить изменения основных показателей системы комплемента при идиопатическом мембранопротеративном гломерулонефрите (иМПГН), волчаночном нефрите IV класса (ВН IV кл.), С3-гломерулопатии (С3-ГП) и атипичном гемолитико-уремическом синдроме (аГУС).

Методы: в исследование вошло 8 пациентов с С3-ГП (1 группа), 13 пациентов с иМПГН (2 группа), 14 – с ВН IV кл. (3 группа), и 8 – с аГУС в стадии ремиссии (4 группа). У всех пациентов исследовано содержание в крови компонентов системы комплемента: С3, С4, С3а, С5а, фактора Н (CFH) и фактора В (CFB), мембраноатакующего комплекса (МАК), антител к С3b (анти-С3b-АТ) – компоненту С3-конвертазы альтернативного пути комплемента (АПК), уровень общей гемолитической активности (CH50) и содержание фактора D (CFD) в моче.

Результаты: во всех группах уровни С3 и CH50 не выходили за пределы референсного диапазона, однако в группе С3-ГП они находились у нижней границы, а уровень С3 был значимо ниже, чем в группе иМПГН и аГУС ($p=0,03$ и $p=0,003$). Повышенный уровень CFB выявлен во всех группах, но в группе С3-ГП он оказался значимо ниже, чем в группе аГУС ($p=0,010$). Уровни С3а были повышены в группах С3-ГП и аГУС, выявлено значимое различие между группами С3-ГП и иМПГН ($p=0,003$), С3-ГП и ВН IV кл. ($p=0,041$). Уровень МАК был повышен во всех группах, однако максимальные значения, более чем в 10 раз превышающие референсные, наблюдались в группе С3-ГП и достигали статистической значимости с группами 2, 3 и 4. В группе С3-ГП выявлена сильная обратная связь между С3 и МАК ($r=-0,826$, $p=0,011$), а в группе аГУС – прямая ($r=0,714$, $p=0,047$). Определяется сильная отрицательная связь между CH50 и МАК ($r=-0,949$, $p=0,05$) и очень сильная прямая – между CH50 и С3 ($r=1,000$, $p=0,01$) в группе С3-ГП.

Основные выводы: признаки активации АПК выявлены при обоих вариантах комплемент-опосредованной нефропатии, вне зависимости от стадии заболевания. При С3-ГП активация АПК более выражена, чем при аГУС после купирования острого эпизода ТМА. При иммунокомплексных МПГН изменения менее выражены и свидетельствуют об активации комплемента по классическому пути.

Abstract

Aim: to compare changes in the main parameters of the complement system in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis (iMPGN), class IV lupus nephritis (LN IV), C3-glomerulopathy (C3-GP) and atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS).

Methods: The study included 8 patients with C3-GP (group 1), 13 patients with iMPGN (group 2), 14 with class IV LN (group 3), and 8 with aHUS in remission (group 4). In all patients, the blood levels of complement system components were examined: C3, C4, C3a, C5a, factor H(CFH) and factor B(CFB), membrane attack complex (MAC), antibodies to C3b(anti-C3b-AT) – a component of alternative complement pathway(ACP) C3 convertase, the level of total hemolytic activity (CH50) and the content of factor D(CFD) in the urine.

Results: in all groups, C3 and CH50 levels did not go beyond the reference range, however, in the C3-GP group they were at the lower limit, and the C3 level was significantly lower than in the iMPGN and aHUS groups ($p=0.03$ and $p=0.003$). An increased level of CFB was detected in all groups, but in the C3-GP it was significantly lower than in the aHUS ($p=0.010$). C3a levels were increased in the C3-GP and aHUS groups, and a significant difference was found between the C3-GP and iMPGN groups ($p=0.003$), C3-GP and class IV LN ($p=0.041$). MAC levels were increased in all groups, however, maximum values, more than 10 times higher than the reference values, were observed in the C3-GP group and reached statistical significance with groups 2, 3, and 4. In the C3-GP group, a strong inverse relationship was revealed between C3 and

MAC ($r=-0.826$, $p=0.011$), and in the aHUS group – a direct one ($r=0.714$, $p=0.047$). There was a strong negative relationship between CH50 and MAC ($r=-0.949$, $p=0.05$) and a very strong correlation between CH50 and C3 ($r=1.000$, $p=0.01$) in the C3-GP group.

Main conclusions: signs of ACP activation were identified in both types of complement-mediated nephropathy, regardless of the stage of disease. In C3-GP, ACP activation is more pronounced than in aHUS after the acute episode of TMA is relieved. With immune complex MPGN, the changes are less pronounced and indicate an activation of complement along the classical pathway.

Key words: *alternative complement pathway, MPGN, C3 glomerulopathy, aHUS*

Введение

В последнее время все больший интерес вызывают комплемент-опосредованные нефропатии, имеющие, в отличие от хорошо известных иммуноглобулин-опосредованных, иной патогенез, связанный с активацией не классического пути комплемента (КПК), а альтернативного (АПК) [1-4]. В связи с этим необходим другой подход к диагностике и лечению данных видов патологии. В проведенной работе мы изучили клинические и лабораторные характеристики классических иммунокомплексных нефропатий с морфологическим профилем мембранопротрофиеративного гломерулонефрита (МПГН) и сравнили их с таковыми при комплемент-опосредованном МПГН, к которому относится орфанное заболевание С3-гломерулопатия (С3-ГП).

Пациенты и методы

В клинике ревматологии, нефрологии и нефропатологии им. Е.М. Тареева ПМГМУ им. И.М. Сеченова в течение 2014-2015 гг. проводилось одноцентровое ретроспективное исследование, целью которого было выявление комплемент-опосредованной С3-ГП и сравнение данной патологии с классическими иммуноглобулин-опосредованными нефропатиями. Были проанализированы клинкоморфологические данные наблюдавшихся в этот период пациентов с МПГН-профилем в биоптате почки, в том числе 8 с С3-ГП, установленной по результатам иммунофлюоресцентной микроскопии (ИФ). Пациентов с морфологически подтвержденным МПГН разделили на 3 группы: первичный, иМПГН, этиологию которого выявить не удалось, волчаночный нефрит IV класса (ВН IV кл.), который морфологически соответствует профилю МПГН вторичного генеза, и комплемент-опосредованную нефропатию С3-ГП. Вторичные варианты МПГН, связанные с инфекциями (НСV, НВV), криоглобулинемическим васкулитом и миеломной болезнью, были исключены из исследования. В группу сравнения мы включили пациентов с аГУС, являющимся прототипической формой комплемент-опосредованного заболевания. После купирования острого эпизода тромботической микроангиопатии (ТМА) при аГУС гистологическое исследование также может выявлять морфологический профиль МПГН,

что объясняется схожим механизмом повреждения почечных клубочков при патологии АПК. Поэтому группа аГУС, четвертая в нашем исследовании, послужила контрольной, так как статистически значимые различия с группой здоровых лиц были очевидны из-за строгого контроля АПК у последних, а сравнение со схожим комплемент-опосредованным заболеванием с дисрегуляцией АПК в стадии ремиссии представляло больший интерес. Под ремиссией аГУС мы подразумевали, в первую очередь, отсутствие гематологических признаков ТМА даже при сохраняющемся нарушении функции почек, которое рассматривали как исход ОПП. Однако мы предполагали возможность «остаточной» активации системы комплемента у этих пациентов, даже несмотря на отсутствие активных проявлений ТМА, что позволяет обсуждать хроническое течение аГУС.

В исследование было включено 35 пациентов с МПГН. В 1 группу вошли 8 пациентов с С3-ГП, составившие 19% от общего числа больных с МПГН. Диагноз был установлен или пересмотрен на основании световой и иммунофлюоресцентной микроскопии, уточнявшей характер и интенсивность свечения депозитов. По результатам электронной микроскопии в группе С3-ГП было выделено 2 равные по численности подгруппы: болезнь плотных депозитов (БПД) – 4 пациента и С3-гломерулонефрит (С3-ГН) – 4 пациента, однако в связи с малым количеством рассматривавшихся вместе. На момент включения в исследование ни один пациент не достиг ремиссии, 5 продолжали получать иммуносупрессивную терапию (ИСТ), 3 – только нефропротективную (НПТ). Группу 2 составили 13 пациентов с иМПГН, из них 11 получали ИСТ, 2 – НПТ. На момент включения в исследование на ИСТ оставались 8 пациентов, 3 достигли ремиссии, в связи с чем ИСТ была прекращена. В 3 группу вошли 14 пациентов с ВН IV кл., 13 получали ИСТ, 1 пациентка была включена в исследование в дебюте заболевания до начала терапии. В дальнейшем у 4 пациентов ИСТ была прекращена: 2 достигли ремиссии, еще 2 – ХБП 5а стадии. В группу 4 включили 8 пациентов с аГУС в состоянии ремиссии после перенесенного острого эпизода ТМА, не получавших комплемент-блокирующей терапии экулизумабом. На момент исследования продолжалась антикоагулянтная и НПТ. 2 пациентов в исходе острого повреждения почек (ОПП) достигли терминальной

почечной недостаточности (ТПН) и остались диализ-зависимыми.

Наряду со стандартным плановым обследованием, включавшим в себя общий, биохимический и иммунологический анализы крови с определением общей гемолитической активности компонента (СН50), анализы мочи (общий и суточный) и пробу Реберга, с помощью стандартных тест-систем (ELISA) больным определяли содержание в сыворотке крови С3, С4 компонентов компонента и фактора СFB, в плазме крови – С3а, С5а, СFH, мембраноатакующего комплекса (МАК), и СFD в моче. Референсные диапазоны (РД) определены производителем реактивов и приведены в таблице 5. Дополнительно по оригинальной методике профессора Козлова Л.В. [5] в сыворотке крови был определен уровень антител к С3b (анти-С3b-АТ) – компоненту комплекса С3 конвертазы АПК (С3bBb). Границы нормальных значений указаны в методике и приведены в таблице 5.

Выбор исследуемых факторов определялся тем, что С3, СFB и СFD являются активирующими компонентами АПК, участвующими в формировании С3-конвертазы АПК, которая расщепляет С3, приводя таким образом к образованию все больших количеств мембраноатакующего комплекса. При нарушении блокирования С3-конвертазы АПК регуляторным фактором СFH этот процесс приобретает неконтролируемый характер с высвобождением анафилатоксинов С3а, С5а и формированием МАК, оказывающего сильное повреждающее действие на мембрану собственных клеток и приводящего к их лизису, а также микротромбообразованию [6]. С3а, С5а и МАК являются показателями активации обоих путей, С4 компонент – только КПК. В настоящее время в нашей стране не существует доступных стандартизованных методик определения С3-нефритического фактора, однако существует методика определения антител к С3b как основному компоненту С3-конвертазы АПК. Анти-С3b-АТ по своему действию служат эквивалентом С3-нефритического фактора, стабилизирующего С3-конвертазу АПК и делающего ее невосприимчивой к инактивации регуляторным фактором СFH, что приводит к усиленному непрекращающемуся расщеплению С3 и в итоге к гипокомплементемии. На сегодняшний день обсуждается и уже внедряется в практику определение антител не только ко всему комплексу С3-конвертазы АПК, но и к отдельным ее компонентам, в частности фрагменту С3b, действие которых полагают равнозначным С3-нефритическому фактору [7-9].

Статистический анализ проводился с использованием стандартной программы SPSS Statistics version 22.0. Распределение признака, согласно закону Гаусса, проверялось с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели с нормальным распределением представлены в виде среднего

арифметического и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). При распределении, отклонившемся от нормального, данные приведены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (75 и 95%). Оценку значимости различий при отклонении распределения от нормального в группах для независимых количественных переменных проводили при помощи критерия Манна-Уитни. Связь между различными показателями выявлялась непараметрическим тестом ранговой корреляции Спирмена. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Демографические характеристики представлены в таблице 1. В группах С3-ГП и ВН IV кл. преобладали женщины, а в группах иМПГН и аГУС, напротив, мужчины, что, по-видимому, связано с малой выборкой больных. По данным других исследований четких гендерных различий, кроме случаев ВН, при котором преобладают женщины, не отмечено [10-11]. Большинство пациентов в исследовании было молодого возраста (до 40 лет), однако в группе иМПГН наблюдалось два пика заболеваемости: от 16 до 25 лет ($n=9$) и после 50 ($n=4$). Медиана возраста на момент обследования, а также возраста дебюта заболевания оказалась наименьшей в группе С3-ГП, а наибольшей – в группе иМПГН. Пациенты с ВН IV кл. и аГУС имели промежуточные значения (табл. 1).

Наибольшая длительность заболевания отмечена у пациентов с С3-ГП, почти на 50% превышающая таковую при иМПГН и ВН IV кл., а наименьшая, статистически значимая в сравнении с остальными 3-мя группами, – у пациентов с аГУС ($p_{1,4}=0,03$, $p_{2,4}=0,02$, $p_{3,4}=0,02$), что объясняется характером течения данного заболевания (табл. 1).

При разделении группы С3-ГП на подгруппы БПД и С3-ГН также наблюдались различия в возрасте дебюта и длительности заболевания, и эти различия достигали статистической значимости по первому показателю ($p=0,021$) (табл. 2), что согласуется с данными зарубежных исследований [10-11].

Характер дебюта поражения почек в группах был различным (табл. 3). В группе С3-ГП в 62,5% случаев дебют был представлен сочетанием нефротического (НС) и остонефритического (ОНС) синдромов, в 37,5% – только мочевым синдромом (МС). При этом в подгруппе БПД преобладал МС, выявленный в детском возрасте, тогда как в подгруппе С3-ГН у всех пациентов в дебюте заболевания поражение почек было представлено сочетанием НС и ОНС. В группе иМПГН в дебюте преобладал изолированный МС, а в группе ВН IV кл. – сочетание НС и ОНС. В группе аГУС поражение почек было представлено ОПП при различной выраженности МС.

Нефротический синдром (НС), сформировавшийся в различные сроки от начала заболевания, был

Таблица 1 | Table 1

Демографические показатели исследованных групп					
Demographic indicators of the studied groups					
Показатель	1 группа СЗ-ГП (n=8)	2 группа иМПГН (n=13)	3 группа ВН IV кл. (n=14)	4 группа аГУС (n=8)	Р
Пол, (м/ж)	2/6 (33/67%)	8/5 (62/38%)	1/13 (7/93%)	7/1 (87,5/12,5%)	
Возраст на момент дебюта, лет	15,0 [4,25; 34,0]	24,0 [19,0; 54,5]	24,0 [21,25; 34,75]	33,0 [25,25; 37,25]	$p_{1,2}=0,15$ $p_{1,3}=0,17$ $p_{2,3}=0,90$ $p_{1,4}=0,11$ $p_{2,4}=0,34$ $p_{3,4}=0,20$
Возраст на момент обследования, лет	28,5 [15,3; 35,8]	30,0 [27,0; 65,6]	30,5 [26,8; 39,5]	34,0 [25,3; 39,3]	$p_{1,2}=0,38$ $p_{1,3}=0,37$ $p_{2,3}=0,68$ $p_{1,4}=0,37$ $p_{2,4}=0,98$ $p_{3,4}=0,77$
Длительность заболевания, лет	7,5 [0,7; 17,5]	5,0 [1,0; 11,0]	4,0 [1,0; 7,5]	1,0 [0,0; 2,0]	$p_{1,2}=0,72$ $p_{1,3}=0,41$ $p_{2,3}=0,63$ $p_{1,4}=0,03$ $p_{2,4}=0,02$ $p_{3,4}=0,02$

Таблица 2 | Table 2

Демографические показатели в группе СЗ-ГП			
Demographic indicators in the СЗ-GP group			
Показатель	БПД (n=4)	Р	СЗ-ГН (n=4)
Пол, (м/ж)	1/3		1/3
Возраст на момент дебюта, лет	4,5 [2,5; 9,5]	$p=0,021$	33,0 [22,0; 53,0]
Длительность заболевания, лет	15,0 [2,73; 23,0]	$p=0,19$	3,5 [0,50; 8,75]

Таблица 3 | Table 3

Характер дебюта поражения почек				
Character of the onset of kidney damage				
	СЗ-ГП	иМПГН	ВН IV кл.	аГУС
МС	3 (37,5%)	6 (46%)	2 (14%)	0
НС	0	2 (15,5%)	2 (14%)	1 (12,5%)
ОНС	0	2 (15,5%)	2 (14%)	0
НС+ОНС	5 (62,5%)	3 (23%)	8 (58%)	0
ОПП	-	-	-	7 (87,5%)

самым частым проявлением нефропатии, наблюдавшимся у 100% больных 1 группы, у 61,5% – второй, у 85,7% – третьей. В группе аГУС НС отмечен лишь у 1 пациента с хроническим гломерулонефритом (морфологический вариант – фокально-сегментарный гломерулосклероз), у которого НС стал триггером аГУС [12]. На момент исследования у части больных из 2 и 3 групп наблюдалась ремиссия НС, однако в группе СЗ-ГП ее не достиг ни один пациент, причем у 3 (37,5%) НС персистировал на протяжении 10 лет, несмотря на неоднократную смену режимов ИСТ. Наиболее выраженный НС отмечался именно в группе СЗ-ГП, в которой пациенты имели самые высокие значения СПУ и самые низкие – аль-

бумина, что совпадает с данными зарубежных исследований [13], и статистически значимо отличается от таковых в группе аГУС ($p_{1,4}=0,05$ и $p_{1,4}=0,02$ соответственно). Различия по величине протеинурии между группами СЗ-ГП и ВН IV кл. были статистически значимы ($p_{1,3}=0,005$), что, возможно, связано с небольшой выраженностью НС у больных в последней группе и быстрым их ответом на проводимую активную ИСТ.

Артериальная гипертензия отмечена во всех группах с равной частотой. В группе аГУС цифры САД и ДАД были выше, чем в остальных группах, однако статистической значимости не получено. Гематурия преобладала в группе СЗ-ГП (в 100% случаев

Таблица 4 | Table 4

Клинико-лабораторная характеристика пациентов на момент включения в исследование
Clinical and laboratory characteristics of patients at the time of inclusion in the study

Показатель	СЗ-ГП (n=8)	иМПГН (n=13)	ВН IV кл. (n=14)	аГУС (n=8)	P
САД, мм рт.ст.	138,8±31,8	138,1±17,7	140,4±26,3	153,8±33,4	p _{1,2} =0,77 p _{1,3} =0,81 p _{2,3} =0,94 p _{1,4} =0,34 p _{2,4} =0,26 p _{3,4} =0,30
ДАД, мм рт.ст.	90,0 [72,5; 100,0]	80,0 [80,0; 95,0]	90,0 [77,5; 100,0]	100,0 [82,5; 107,5]	p _{1,2} =0,82 p _{1,3} =0,89 p _{2,3} =0,84 p _{1,4} =0,32 p _{2,4} =0,12 p _{3,4} =0,19
СПУ, г/сут	4,6 [3,1; 6,5]	1,7 [0,7; 7,0]	1,0 [0,4; 3,3]	2,3 [0,1; 3,0]	p _{1,2} =0,37 p_{1,3}=0,005 p _{2,3} =0,17 p_{1,4}=0,05 p _{2,4} =0,69 p _{3,4} =0,54
Альбумин, г/л	28,5±5,3	35,0±7,7	33,5±6,5	38,4±8,5	p _{1,2} =0,10 p _{1,3} =0,06 p _{2,3} =0,50 p_{1,4}=0,02 p _{2,4} =0,25 p _{3,4} =0,17
Креатинин, мг/дл	1,2 [0,54; 2,1]	1,3 [1,3; 2,0]	1,3 [0,9; 1,5]	2,7 [1,9; 7,8]	p _{1,2} =0,31 p _{1,3} =0,39 p _{2,3} =0,45 p_{1,4}=0,01 p_{2,4}=0,01 p _{3,4} =0,12
СКФ по Ребергу, мл/мин	85,2±48,6	65,4±24,3	62,0±37,2	35,7±21,1	p _{1,2} =0,56 p _{1,3} =0,41 p _{2,3} =0,56 p_{1,4}=0,02 p_{2,4}=0,01 p_{3,4}=0,002

в дебюте и на момент обследования), однако по выраженности мало отличалась от таковой в группе иМПГН. У пациентов с ВН IV кл. гематурия была менее выраженной и продолжительной (к моменту обследования сохранялась только у половины больных). В группе аГУС эритроцитурия сохранялась у 6 больных (75%), преимущественно минимальной степени выраженности – у 3 (37,5%).

Функция почек на момент включения в исследование была снижена у 32 (74%) больных из общего числа обследованных. В группе СЗ-ГП нарушение функции почек отмечалось несколько реже по сравнению с группами иМПГН и ВН IV кл., однако различия не достигали статистической значимости (50% vs 77% vs 71% соответственно; $p > 0,05$). В группе аГУС после купирования острого эпизода ТМА функция почек оставалась сниженной в 100% случаев, значимо различаясь с группами СЗ-ГП, иМПГН и ВН IV кл. ($p_{1,4}=0,02$, $p_{2,4}=0,01$, $p_{3,4}=0,002$, соответственно). Следует также отметить, что уровень сывороточного креатинина (СКр) в группе СЗ-ГП был наименьшим, а ХБП 3б стадии достиг

лишь 1 больной, тогда как в группе аГУС показатель СКр оказался самым высоким, ХБП 5а ст. достигли 4 пациента, ХБП 5д ст. – 2 пациента. Группы иМПГН и ВН IV кл. по уровню СКр занимали промежуточное положение, а количество пациентов, достигших поздних стадий ХБП составило 2 и 4 соответственно (табл. 4). Таким образом, при наиболее длительном течении СЗ-ГП в сравнении с другими группами поздние стадии ХБП наблюдаются реже, что может свидетельствовать о более медленном темпе прогрессирования нефропатии и относительно благоприятном течении СЗ-ГП [14].

Результаты исследования компонентов системы комплемента у пациентов с морфологическим профилем МПГН представлены в таблице 5. Медиана уровня СН50 во всех 4х группах находилась в референсном диапазоне (РА), однако у пациентов с СЗ-ГП этот показатель оказался наиболее низким, находясь у нижней границы нормы, а у 2х больных этой группы нулевые значения показателя персистировали на протяжении всего заболевания. Та же тенденция отмечалась и с показателем С3, значения ко-

Таблица 5 | Table 5

Результаты исследования компонентов системы комплемента у пациентов с морфологическим профилем МПГН

Results of the study of complement system components in patients with the morphological profile of MPGN

Показатель	СЗ ГП (n=8)	иМПГН (n=13)	ВН IV кл. (n=14)	аГУС (n=8)	P
Комплемент СН50, гем/ед (N 20-40)	22,3 [5,3; 33,6]	35,3 [32,3; 37,8]	29,8 [14,1; 33,8]	34,9 [15,0; 36,9]	$p_{1,2}=0,09$ $p_{1,3}=0,50$ $p_{2,3}=0,04$ $p_{1,4}=0,39$ $p_{2,4}=0,47$ $p_{3,4}=0,40$
С3, мг/мл (N 0,5-1,8)	0,56 [0,44; 0,96]	0,92 [0,70; 1,54]	0,88 [0,70; 1,10]	1,37 [1,16; 2,52]	$p_{1,2}=0,03$ $p_{1,3}=0,07$ $p_{2,3}=0,59$ $p_{1,4}=0,003$ $p_{2,4}=0,10$ $p_{3,4}=0,009$
С4, мг/мл (N 0,2-0,5)	0,32 [0,24; 0,34]	0,29 [0,27; 0,36]	0,27 [0,20; 0,34]	0,40 [0,38; 0,45]	$p_{1,2}=0,86$ $p_{1,3}=0,36$ $p_{2,3}=0,22$ $p_{1,4}=0,007$ $p_{2,4}=0,001$ $p_{3,4}=0,001$
CFB, мкг/мл (N <200)	275,1 [222,1; 356,6]	304,2 [257,8; 343,8]	304,5 [221,8; 356,2]	438,7 [323,3; 449,3]	$p_{1,2}=0,61$ $p_{1,3}=0,89$ $p_{2,3}=0,79$ $p_{1,4}=0,010$ $p_{2,4}=0,025$ $p_{3,4}=0,008$
CFH, мкг/мл (N 140-260)	838,2±208,1	756,4±256,8	858,1±249,4	948,9±206,4	$p_{1,2}=0,39$ $p_{1,3}=0,89$ $p_{2,3}=0,33$ $p_{1,4}=0,25$ $p_{2,4}=0,10$ $p_{3,4}=0,28$
С3а, нг/мл (N 48-150)	223,5 [143,8; 297,7]	73,6 [55,7; 122,8]	111,6 [80,8; 190,3]	235,2 [78,0; 498,3]	$p_{1,2}=0,003$ $p_{1,3}=0,041$ $p_{2,3}=0,047$ $p_{1,4}=0,92$ $p_{2,4}=0,030$ $p_{3,4}=0,25$
С5а, нг/мл (N 2,5-10)	16,8 [11,1; 23,7]	12,0 [9,7; 17,4]	12,0 [10,2; 13,0]	11,3 [6,9; 14,0]	$p_{1,2}=0,35$ $p_{1,3}=0,075$ $p_{2,3}=0,68$ $p_{1,4}=0,14$ $p_{2,4}=0,39$ $p_{3,4}=0,66$
МАК, ЕД/мл (N <1000)	12355±6686	4994±1036	5755±1670	5603±1294	$p_{1,2}=0,003$ $p_{1,3}=0,017$ $p_{2,3}=0,25$ $p_{1,4}=0,036$ $p_{2,4}=0,25$ $p_{3,4}=0,95$
CFD, нг/мл (N 0,44-0,9)	40,8 [0,9; 96,9]	5,5 [0,0; 67,5]	0,6 [0,0; 70,4]	100,0 [3,8; 100,0]	$p_{1,2}=0,45$ $p_{1,3}=0,18$ $p_{2,3}=0,57$ $p_{1,4}=0,50$ $p_{2,4}=0,22$ $p_{3,4}=0,11$
Анти – С3b, % (N 80-120)	91,0 [75,5; 191,5]	100,0 [67,5; 135,5]	78,3 [54,0; 105,5]	111,0 [59,8; 156,8]	$p_{1,2}=0,75$ $p_{1,3}=0,13$ $p_{2,3}=0,12$ $p_{1,4}=0,75$ $p_{2,4}=0,89$ $p_{3,4}=0,23$

того не выходили за пределы РД, однако в группе С3-ГП были значимо ниже в сравнении с группами иМПГН и аГУС. Эти данные указывают на избыточное потребление С3 вследствие активации АПК при С3-ГП, тогда как уровень С3 в пределах РД при аГУС в стадии ремиссии свидетельствует о восстановлении регуляции АПК [15,16]. При нормальных значениях С3, уровень С3а компонента в группах С3-ГП и аГУС был почти одинаков и вдвое превышал РД, тогда как в группах иМПГН и ВН IV кл. эти показатели оставались в пределах нормальных значений, что ожидаемо при отсутствии дисрегуляции АПК. Как известно, АПК работает по механизму «холостого хода», постоянно расщепляя даже в неактивном состоянии небольшое количество С3 с образованием С3а. Несмотря на достижение стадии ремиссии аГУС у данных пациентов, тем не менее, наблюдался повышенный уровень С3а при сохраняющемся в РД С3, в отличие от групп иМПГН и ВН IV кл. По-видимому, С3а является более чувствительным маркером активации АПК, отражающим избыточное расщепление С3, что не характерно при активации КПК [15]. Содержание С5а превышало РД во всех 4х группах, но более высокие значения отмечались в группе С3-ГП. Уровни МАК превышали нормальные значения во всех группах, однако в группе С3-ГП этот показатель оказался более чем десятикратно повышен, значимо превосходя его уровни в остальных группах (табл. 5), что при сохранении С4 в РД подтверждает активацию терминального пути комплемента вследствие гиперактивации именно АПК. В группе С3-ГП между С3 и МАК выявлена сильная обратная связь ($r=-0,826$, $p=0,011$), тогда как в группе аГУС – прямая ($r=0,714$, $p=0,047$). В этой же группе выявлена сильная прямая корреляция между показателями С5а и МАК ($r=0,738$, $p=0,037$) и между С3 и С4 ($r=0,819$, $p=0,013$). Указанные взаимосвязи, как мы полагаем, отражают нарушенный контроль АПК при С3-ГП и восстановленный контроль АПК при аГУС в стадии ремиссии. Однако повышенный уровень МАК, как и С3а, при данной патологии создает впечатление о неполной ремиссии на молекулярном уровне. Необходимо отметить сильную отрицательную связь между СН50 и МАК при С3-ГП ($r=-0,949$, $p=0,05$) и очень сильную прямую – между СН50 и С3 ($r=1,000$, $p=0,01$), что также отражает гиперактивацию АПК. В группе аГУС подобная закономерность отсутствовала. Несмотря на повышенные уровни С3а, С5а и МАК, уровень С3 сохранялся в РД. Наши результаты отличаются от результатов зарубежных авторов [17]. Возможно, данные показатели, сохраняющиеся повышенными при аГУС в период ремиссии, свидетельствуют об умеренной активации АПК в отсутствие клинических проявлений и отражают хроническое субклиническое течение почечной ТМА с очаговым тромбообразованием в микроциркуляторном русле почек, не выходящем на системный уровень, о чем писалось нами ранее [18].

С нашей точки зрения С3-ГП и аГУС являются комплементопатиями хронического течения с нарушенным контролем АПК и сохраняющейся умеренной активностью комплемента даже в отсутствие клинических проявлений. Поскольку состояние системы комплемента во время острого эпизода аГУС было исследовано в нашей предыдущей работе [19], мы решили сравнить группу С3-ГП, являющейся первично хроническим видом патологии, с группой аГУС в период ремиссии, что, как мы полагали, позволит подтвердить наше предположение.

При исследовании регуляторных факторов АПК отмечены повышенные уровни как факторов, потенцирующих активацию АПК (СФВ, СFD), так и блокирующих ее (СФН), что расходится с данными зарубежных исследований, выявляющих снижение уровня этих показателей при комплемент-опосредованных нефропатиях вследствие избыточного их потребления. Мы полагаем, что высокие уровни СФВ, СFD при С3-ГП и аГУС обусловлены их компенсаторным восполнением, необходимым для поддержания стабильной концентрации С3-конвертазы АПК, за счет усиления синтеза печенью в ответ на повышенное потребление, обеспечивающее постоянную высокую активность этого пути. При этом более низкие значения СФВ и СFD в группе С3-ГП по сравнению с группой аГУС могут объясняться их более активным потреблением, опережающим темп восполнения. Полученные результаты, таким образом, подтверждают наше предположение об отсутствии полного восстановления контроля АПК при разрешении острого эпизода ТМА при аГУС. По данным нашего предыдущего исследования, продемонстрировавшего высокий уровень СФН при аГУС, мы предположили связь этого феномена с низкой функциональной активностью фактора вследствие наличия генетического дефекта [19]. Выявлена сильная обратная корреляция между СФН и СFD у больных С3-ГП ($r=-0,826$, $p=0,011$), что, по-видимому, отражает нарушение регуляции АПК. Содержание анти-С3b-АТ во всех группах не превышало границы РД, однако в группе С3-ГП у 2х (25%) пациентов отмечен повышенный уровень этого показателя. У обоих пациентов имелась БПА (50%), и наличие анти-С3b-АТ у них сочеталось с низким уровнем С3 и СН50, что сопоставимо с зарубежными данными [10, 16]. Анти-С3b-АТ были также обнаружены у 2 (25%) пациентов в группе аГУС при содержании С3 в РД, и эта находка не имела клинического значения. Статистических различий между группами не отмечено.

Заключение

В результате исследования изменений комплементарного статуса двух комплемент-опосредованных заболеваний – С3-ГП и аГУС – в сравнении с классическими иммуноглобулин-опосредован-

ными вариантами МПГН, мы выявили ряд сходств и различий между ними. Измененные уровни ключевых компонентов АПК (С3, С3а, С5а, МАК) у пациентов с С3-ГП отражают, как мы полагаем, гиперактивацию этого пути на всех уровнях, что, однако, не приводит к быстрой потере почечной функции, несмотря на длительное персистирование НС и отсутствие таргетной терапии. Данное наблюдение, по-видимому, дает основания констатировать относительно благоприятное течение почечного процесса. У пациентов с аГУС изменения в системе комплемента, хотя и слабо выраженные, остаются даже при достижении клинической ремиссии, о чем свидетельствует умеренно повышенное содержание

МАК. Таким образом, выявленные изменения дают основание обсуждать хроническое течение ТМА, обусловленное сохраняющимся минимальным уровнем активации АПК. Менее выраженные изменения показателей при иммунокомплексном МПГН свидетельствуют об активации комплемента по КПК. Следует отметить, что в целом система комплемента имеет очень сложный механизм саморегуляции, еще не до конца изученный, что требует проведения дальнейших исследований в этой области, причем не только при известных прототипических комплементопатиях, какими являются аГУС и С3-ГП, но и при других формах гломерулярной патологии.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

None of the authors have conflicts of interest.

Вклад авторов:

В.А.Ю. – сбор и анализ клинических данных, статистическая обработка данных, написание исходного варианта текста, Н.Л.К. – общее руководство, концепция и дизайн исследования, окончательное редактирование текста рукописи, Л.А.Б. – статистическая обработка данных, А.Г.С., Л.В.К., С.С.А. – проведение лабораторных анализов, К.А.Д. – сбор клинических данных.

Author's contribution:

V.A.Y. – clinical data collection and processing, statistical data processing, writing the original text, N.L.K. – supervision, concept and design of the work, final text editing, L.A.B. – statistical data processing, A.G.S., L.V.K., S.S.A. – conducting laboratory tests, K.A.D. – data collection.

Информация об авторах:

Валерия Алексеевна Юрова – ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.М. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: val84-05@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7041-3391>

Наталья Львовна Козловская – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева ФГАОУ ВО Российский Университет Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы, врач-нефролог, руководитель центра оказания помощи беременным с патологией почек ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ», e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>

Лариса Александровна Боброва – к.м.н., ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.М. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: mrlee2005@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6265-4091>

Анна Григорьевна Серова – врач клин. лаб. диагностики межклинической иммунологической лаборатории централизованной лабораторно-диагностической службы ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), e-mail: mmaanna@yandex.ru

Леонид Васильевич Козлов – д-р биол. наук, профессор, ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора

Светлана Семеновна Андина – к.б.н, ст. науч. сотр., ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, e-mail: andinasvetlana@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0284-3787>

Ксения Андреевна Демьянова – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева ФГАОУ ВО Российский Университет Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы, врач-нефролог центра оказания помощи беременным с патологией почек ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ», e-mail: ksedem@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8927-5841>

Author's information:

Valery Yurova, e-mail: val84-05@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7041-3391>

Natalia Kozlovskaya, e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>

Larisa Bobrova, e-mail: mrlee2005@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6265-4091>

Anna Serova, e-mail: mmaanna@yandex.ru

Leonid Kozlov

Svetlana Andina, e-mail: andinasvetlana@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0284-3787>

Ksenia Demyanova, e-mail: ksedem@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8927-5841>

Список литературы

1. *Noris M., Remuzzi G.* Glomerular diseases dependent on complement activation, including atypical hemolytic uremic syndrome, membranoproliferative glomerulonephritis, and C3 glomerulopathy: Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis.* 2015. 66(2):359-75. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.03.040
2. *Cook H.T.* Evolving complexity of complement-related diseases: C3 glomerulopathy and atypical haemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018. 27(3):165-170. doi: 10.1097/MNH.0000000000000412
3. *Smith R.J., Appel G.B., Blom A.M. 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
4. *Захарова Е.В., Зыкова А.С.* C3 гломерулопатия: путь от световой микроскопии до таргетной терапии. *Нефрология и диализ.* 2023. 25(3):345-359. doi: 10.28996/2618-9801-2023-3-345-359
- Zakharova E.V., Zyikova A.S.* C3 glomerulopathy: a long way from the light microscopy findings to the targeted therapy. *Nephrology and Dialysis.* 2023. 25(3):345-359. doi: 10.28996/2618-9801-2023-3-345-359
5. *Юрова В.А., Боброва Л.А., Козловская Н.Л. и соавт.* Изменения в системе комплемента при мембрано-пролиферативном гломерулонефрите. *Терапевтический архив.* 2017. 89(6):69-77. doi: 10.17116/terarkh201789669-77
- Yurova V.A., Bobrova L.A., Kozlovskaya N.L. et al.* Changes in the complement system in membranoproliferative glomerulonephritis. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2017. 89(6):69-77. doi: 10.17116/terarkh201789669-77
6. *Goodship T.H., Cook H.T., 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(3):539-551. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005
7. *Marinozzi M.C., Roumenina L.T., 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
8. *Corvillo F., Okroj M., Nozal P. et al.* Nephritic Factors: an overview of classification, diagnostic tools and clinical associations. *Front Immunol.* 2019. 10:886. doi: 10.3389/fimmu.2019.00886
9. *Noris M., Donadelli R., Remuzzi G.* Autoimmune abnormalities of the alternative complement pathway in membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy. *Pediatr Nephrol.* 2019. 34(8):1311-1323. doi: 10.1007/s00467-018-3989-0
10. *Ravindran A., Fervenza F.C., Smith R.J.H. 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
11. *Nasr S.H., Valeri A.M., Appel G.B. et al.* Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009. 4(1):22-32. doi: 10.2215/CJN.03480708
12. *Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Демьянова К.А.* Атипичный гемолитико-уремический синдром при гломерулопатиях. Клиническое наблюдение и краткий обзор литературы. *Нефрология.* 2020. 24(2):80-87. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-80-87
- Kozlovskaya N.L., Korotchaeva Y.V., Demyanova K.A.* Atypical hemolytic-uremic syndrome and glomerulopathies. Clinical observation and a brief literature review. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2020. 24(2):80-87. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-80-87
13. *Mathur M., Sharma S., Prasad D. et al.* Incidence and profile of C3 glomerulopathy: A single center study. *Indian J Nephrol.* 2015. 25(1):8-11. doi: 10.4103/0971-4065.136889
14. *Bajwa R., DePalma J., Khan T. et al.* C3 glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome: two important manifestations of complement system dysfunction. *Case Rep Nephrol Dial.* 2018. 8(1):25-34. doi: 10.1159/000486848
15. *Pickering M., D'Agati V., Nester C. et al.* C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int.* 2013. 84:1079-1089. doi: 10.1038/ki.2013.377
16. *Iatropoulos P., Daina E., Curreri M. et al.* 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
17. *Volokhina E., Westra D., van der Velden T. et al.* Complement activation patterns in atypical haemolyticuraemic syndrome during acute phase and in remission. *Clin Exp Immunol.* 2015. 181(2):306-313. doi: 10.1111/cei.12426
18. *Козловская Н.Л., Демьянова К.А., Кузнецов Д.В. и соавт.* "Субклиническая" тромботическая микроангиопатия при атипичном гемолитико-уремическом синдроме: единичный случай или закономерность? *Нефрология и диализ.* 2014. 16(2):280-287
- Kozlovskaya N.L., Demyanova K.A., Kuznetsov D.V. et al.* Atypical haemolytic uremic syndrome with "subclinical" thrombotic microangiopathy: a single case or regularity? *Nephrology and dialysis.* 2014. 16(2):280-287.
19. *Демьянова К.А., Козловская Н.Л., Боброва Л.А. и соавт.* Сравнительный анализ изменений в системе комплемента при катастрофическом антифосфолипидном синдроме и атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Вестник РАМН.* 2017. 2(1):42-52. doi: 10.15690/vramn769
- Demyanova K.A., Kozlovskaya N.L., Bobrova L.A., et al.* Complement System Abnormalities in Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017. 72(1):42-52. doi: 10.15690/vramn769

Дата получения статьи: 23.01.2024

Дата принятия к печати: 10.03.2024

Submitted: 23.01.2024

Accepted: 10.03.2024