



# Сравнительная характеристика системы комплемента у пациентов с С3-гломерулопатией и атипичным гемолитико-уремическим синдромом хронического течения, перенесших острый эпизод тромботической микроангиопатии

В.А. Юрова<sup>✉1</sup>, Н.Л. Козловская<sup>2</sup>, Л.А. Боброва<sup>1</sup>, Л.В. Козлов<sup>3</sup>, С.С. Андина<sup>3</sup>, К.А. Демьянова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Сравнить изменения системы комплемента при С3-гломерулопатии (С3-ГП) и атипичном гемолитико-уремическом синдроме (аГУС) после купирования острого эпизода тромботической микроангиопатии.

**Материалы и методы.** В исследование включены 8 больных с диагнозом С3-ГП и 8 – с аГУС в стадии ремиссии. Определяли содержание в крови компонентов системы комплемента: С3, С4, С3а, С5а, факторов Н (CFH) и В (CFB), мембраноатакующего комплекса (МАК), антител к С3b, уровень гемолитической активности (CH50), содержание фактора D (CFD) в моче.

**Результаты.** В обеих группах уровни С3 и CH50 не выходили за пределы референсного диапазона, находясь в группе С3-ГП у нижней границы, а уровень С3 оказался значимо ниже, чем в группе аГУС: 0,56 [0,44; 0,96] vs 1,37 [1,16; 2,52] ( $p=0,003$ ). Повышенный уровень CFB выявлен в обеих группах, но в группе С3-ГП – значимо ниже, чем в группе аГУС: 275,1 [222,1; 356,6] vs 438,7 [323,3; 449,3] ( $p=0,010$ ). Уровни С3а, С5а и МАК оказались повышены в обеих группах, причем максимально – в группе С3-ГП, а уровень МАК в группе С3-ГП в 2 раза превышал таковой при аГУС –123 555±6686 vs 5603±1294 ( $p=0,036$ ). Содержание CFH и CFD повышено в обеих группах, но наиболее высоко – при аГУС.

**Заключение.** Признаки активации альтернативного пути комплемента имелись в обеих группах пациентов с комплемент-опосредованными нефропатиями независимо от стадии болезни. При С3-ГП активация альтернативного пути комплемента являлась более выраженной, чем при аГУС после купирования острого эпизода тромботической микроангиопатии.

**Ключевые слова:** С3-гломерулопатия, болезнь плотных депозитов, С3-гломерулонефрит, атипичный гемолитико-уремический синдром, система комплемента

**Для цитирования:** Юрова В.А., Козловская Н.Л., Боброва Л.А., Козлов Л.В., Андина С.С., Демьянова К.А. Сравнительная характеристика системы комплемента у пациентов с С3-гломерулопатией и атипичным гемолитико-уремическим синдромом хронического течения, перенесших острый эпизод тромботической микроангиопатии. Терапевтический архив. 2023;95(6):475–480.

DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202269

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Юрова Валерия Алексеевна – ст. лаборант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.М. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(903)541-92-12; e-mail: val84-05@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7041-3391

Козловская Наталья Львовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-4275-0315

Боброва Лариса Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.М. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-6265-4091

Козлов Леонид Васильевич – д-р биол. наук, проф., ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского».

Андина Светлана Семеновна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского». ORCID: 0000-0002-0284-3787

Демьянова Ксения Андреевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0001-8927-5841

<sup>✉</sup>Valeriya A. Yurova. E-mail: val84-05@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7041-3391

Natalia L. Kozlovskaya. ORCID: 0000-0002-4275-0315

Larisa A. Bobrova. ORCID: 0000-0001-6265-4091

Leonid V. Kozlov.

Svetlana S. Andina. ORCID: 0000-0002-0284-3787

Kseniya A. Demyanova. ORCID: 0000-0001-8927-5841

# Comparative characteristics of the complement system in patients with C3-glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome of chronic course who suffered an acute episode of thrombotic microangiopathy

Valeriya A. Yurova<sup>1</sup>, Natalia L. Kozlovskaya<sup>2</sup>, Larisa A. Bobrova<sup>1</sup>, Leonid V. Kozlov<sup>3</sup>, Svetlana S. Andina<sup>3</sup>, Kseniya A. Demyanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To compare changes in the complement system in C3-glomerulopathy (C3-GP) and atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) after the relief of an acute episode of thrombotic microangiopathy.

**Materials and methods.** The study included 8 patients diagnosed with C3-GP and 8 with aHUS in remission. The blood levels of the complement system components were determined: C3, C4, C3a, C5a, factor H (CFH), factor B (CFB), membrane-attacking complex (MAC), antibodies to C3b (anti-C3b-AT), the level of hemolytic activity (CH50), the content of factor D (CFD) in the urine.

**Results.** C3 and CH50 levels were within the reference range in both groups, however, in the C3-GP group they were at the lower limit, and C3 level was significantly lower than in the aHUS group: 0.56 [0.44; 0.96] vs 1.37 [1.16; 2.52] ( $p=0.003$ ). CFB increased level was detected in both groups, but in the C3-GP group it was significantly lower than in the aHUS group – 275.1 [222.1; 356.6] vs 438.7 [323.3; 449.3] ( $p=0.010$ ). C3a, C5a and MAC levels were increased in both groups, but the maximum was in the C3-GP group, and the MAC level in the C3-GP group was 2 times higher than that in aHUS, and these differences reached statistical significance – 123 555±6686 vs 5603±1294 ( $p=0.036$ ). CFH and CFD levels was increased in both groups, but their highest values was in the aHUS group.

**Conclusion.** Alternative complement pathway activation signs were present in both groups of patients with complement-mediated nephropathies, regardless the stage of the disease. In C3-GP, alternative complement pathway activation was more pronounced than in aHUS after the relief of an acute episode of thrombotic microangiopathy.

**Keywords:** C3-glomerulopathy, dense deposits disease, C3-glomerulonephritis, atypical hemolytic uremic syndrome, complement system

**For citation:** Yurova VA, Kozlovskaya NL, Bobrova LA, Kozlov LV, Andina SS, Demyanova KA. Comparative characteristics of the complement system in patients with C3-glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome of chronic course who suffered an acute episode of thrombotic microangiopathy. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(6):475–480. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202269

## Введение

За последние 20 лет достигнут значительный прогресс в понимании механизмов активации и регуляции системы комплемента. Расшифровка патогенеза атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) дала начало изучению целой группы комплементопатий, связанных с дисрегуляцией альтернативного пути комплемента (АПК), и привела к выделению в структуре мембранопротроферативного гломерулонефрита (МПГН) новой группы нефропатий, названных С3-гломерулопатиями (С3-ГП), вызванных активацией АПК, а не классического пути комплемента (КПК) [1–3]. Как аГУС, так и С3-ГП сегодня являются прототипическими заболеваниями почек, опосредованными патологией АПК. Оба заболевания относятся к орфанным болезням. Сегодня показатель заболеваемости С3-ГП составляет 1 случай на 1 млн человек в год, аГУС – 0,5 случая на 1 млн человек в год [4]. При С3-ГП неконтролируемая активация АПК с избыточным расщеплением С3 компонента происходит в крови (жидкой фазе), приводя к отложению продуктов его распада в клубочках почек. Преобладающее свечение С3, выявляемое при иммунофлюоресцентной микроскопии нефробиоптата, служит диагностическим маркером С3-ГП. При аГУС активация АПК происходит на мембране эндотелиальных клеток капилляров клубочка и экстрагломерулярных сосудов (твердая фаза), приводя к избыточному образованию мембраноатакующего комплекса (МАК), лизису собственных клеток и индукции процесса микротромбообразования [3, 4].

С3-ГП включает в себя болезнь плотных депозитов (БПД) и С3-гломерулонефрит (С3-ГН), дифференцировать которые помогает электронно-микроскопическое исследование [5]. Наиболее частый паттерн С3-ГП при свето-

вой микроскопии – МПГН. Он же может выявляться при хронической тромботической микроангиопатии (ТМА) у пациентов, перенесших острый эпизод аГУС. В настоящем исследовании мы сравнили изменения в системе комплемента при С3-ГП и аГУС.

## Материалы и методы

В 2014–2015 гг. в клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) проведено ретроспективное одноцентровое исследование по изучению изменений системы комплемента при различных вариантах нефропатий. По результатам биопсии почки отобраны 42 пациента с гистологической картиной МПГН, из которых у 8 диагностировали С3-ГП. Группу сравнения составили 8 пациентов с аГУС, перенесших острый эпизод ТМА и достигших ремиссии. Мы не сравнивали показатели активности АПК наших пациентов с таковыми здоровых лиц, поскольку свойственный последним жесткий контроль активности АПК, очевидно, будет сопровождаться статистической значимостью различий.

В 1-ю группу вошли 8 пациентов с С3-ГП (19% общего числа больных с МПГН). Диагноз установлен на основании данных биопсии почки, включавшей световую микроскопию, иммунофлюоресцентную микроскопию и электронно-микроскопическое исследование. В группу включены по 4 пациента с БПД и С3-ГН, объединенных в общую группу в связи с малым числом и схожими клиническими проявлениями. На момент включения в исследование никто не достиг ремиссии заболевания, 5 пациентов продолжали получать иммуносупрессивную терапию, 3 – только нефропротективную терапию. Вторую группу составили

8 больных с аГУС, перенесших острую ТМА и находящихся в состоянии ремиссии. На момент исследования никто из них не получал комбинированной терапии экулизумабом, проводилась лишь нефропротективная и антикоагулянтная терапия. Двое пациентов с исходом острого повреждения почек (ОПП) в терминальную почечную недостаточность остались диализзависимыми.

Одномоментно со стандартным плановым обследованием и определением общей гемолитической активности комплемента (CH50) пациентам с помощью стандартных тест-систем (ELISA) определено в сыворотке крови содержание С3, С4, CFB, в плазме крови – содержание С3а, С5а, CFH, МАК, в моче – CFD. Референсные диапазоны (РД) установлены производителем реактивов. По оригинальной методике профессора Л.В. Козлова [6] в сыворотке крови исследован уровень анти-С3b-антител (анти-С3b-АТ). Допустимые границы нормы указаны в методике.

Из исследованных нами показателей С3, CFB и CFD участвуют в активации АПК, центральным компонентом которого является С3, а CFB и CFD – в образовании С3-конвертазы АПК (С3bBb), расщепляющей С3, что в итоге приводит к формированию все больших количеств МАК. Действию С3-конвертазы противостоит CFH – основной регуляторный белок, который блокирует образование С3-конвертазы АПК и ускоряет ее распад, подавляя тем самым активацию АПК. С4 – компонент КПК. С3а, С5а и МАК служат показателями активации обоих путей. Анти-С3b-АТ – аутоантитела к отдельному эпиптопу С3b в структуре С3bBb, эквивалентные С3-нефритическому фактору; они включены в гетерогенную группу так называемых нефритических факторов (Nefs), стабилизирующих С3-конвертазу АПК, что увеличивает период ее полураспада, приводя к усилению расщепления С3 и гипокомплементемии [7–9].

Рандомизацию больных по активности заболевания, проводимой патогенетической терапии, длительности почечного анамнеза от дебюта до момента забора крови не проводили из-за малого числа больных.

Под нарушением функции почек понимали снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин и/или нарастание уровня креатинина сыворотки (СКр) выше 1,4 мг/дл. Длительность нефропатии определяли как время от момента появления первых зафиксированных документально признаков поражения почек до включения в исследование. Ремиссией С3-ГП считали снижение протеинурии  $\leq 0,5$  г/сут, исчезновение гиперурикемии, нормализацию или снижение СКр  $> 50\%$  от исходного. Ремиссию аГУС констатировали при отсутствии признаков активной ТМА: тромбоцитопении, микроангиопатического гемолиза, рецидива ОПП с нарастанием СКр [10].

**Статистический анализ** проводили с применением стандартных статистических методов 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, отличающемся 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  $p < 0,05$ .

**Таблица 1. Демографические данные**

**Table 1. Demographic data**

Показатель	С3-ГП (n=8)	p	аГУС (n=8)
Пол, мужчины/ женщины	2/6		7/1
Возраст на момент дебюта, лет	20,75 $\pm$ 19,8	0,11	32,0 $\pm$ 8,6
Возраст на момент обследования, лет	29,6 $\pm$ 15,7	0,37	33,0 $\pm$ 8,5
Длительность заболевания, лет	7,5 [0,73; 17,5]	<b>0,03</b>	1,0 [0,0; 2,0]

**Таблица 2. Данные клинико-лабораторного обследования**

**Table 2. Clinical and laboratory examination data**

Показатель	С3-ГП (n=8)	p	аГУС (n=8)
САД, мм рт. ст.	138,8 $\pm$ 31,8	0,34	153,8 $\pm$ 33,4
ДАД, мм рт. ст.	90,0 [72,5; 100,0]	0,32	100,0 [82,5; 107,5]
СПУ, г/сут	4,6 [3,1; 6,5]	<b>0,05</b>	2,3 [0,1; 3,0]
Альбумин, г/л	28,5 $\pm$ 5,3	<b>0,02</b>	38,4 $\pm$ 8,5
Креатинин, мг/дл	1,2 [0,54; 2,1]	<b>0,01</b>	2,7 [1,9; 7,8]
СКФ, мл/мин	85,2 $\pm$ 48,6	<b>0,02</b>	35,7 $\pm$ 21,1

*Примечание.* САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СПУ – суточная протеинурия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

## Результаты

Демографические данные представлены в **табл. 1**. Большинство пациентов обеих групп – в возрасте до 40 лет. В группе С3-ГП средний возраст на момент обследования и возраст дебюта оказались наименьшими, а длительность заболевания – наибольшей ( $p=0,03$ ); см. **табл. 1**. При разделении пациентов с С3-ГП на подгруппы БПД и С3-ГН возраст дебюта и длительность заболевания значимо различались по первому показателю: 4,5 [2,5; 9,5] vs 33,0 [22,0; 53,0],  $p=0,021$  и 15,0 [2,73; 23,0] vs 3,5 [0,50; 8,75];  $p > 0,05$  соответственно.

Пациенты обеих групп характеризовались хроническим течением почечного процесса. Ведущим в клинической картине С3-ГП стал нефротический синдром (НС), сформировавшийся в разные сроки от дебюта заболевания и сохранявшийся у 100% больных. У 3 пациентов НС сочетался с остроснефротическим синдромом, 1 пациент достиг хронической болезни почек (ХБП) стадии 3б. У пациентов с аГУС клиническая картина представлена умеренным мочевым синдромом, НС отмечался лишь в 1 случае. Шесть пациентов имели поздние стадии ХБП (3б–5) в исходе перенесенного ОПП, двое из них получали диализную терапию. Клинико-лабораторные данные представлены в **табл. 2**.

Результаты исследования комплементарного статуса представлены в **табл. 3**.

Уровень CH50 в обеих группах находился в РД, хотя у пациентов с С3-ГП оказался ниже, чем при аГУС, приближаясь к нижней границе нормы, а у 2 больных этой группы на протяжении всего заболевания персистировали нулевые значения показателя. Аналогичная тенденция касалась и С3, значения которого у пациентов с С3-ГП оказались значимо ниже, чем у пациентов с аГУС, находясь в РД.

Таблица 3. Комплементограмма пациентов

Table 3. Complementogram of patients

Показатель	РД	С3-ГП (n=8)	p	аГУС (n=8)
СН50, гем/ед	20–40	22,3 [5,3; 33,6]	0,39	34,9 [15,0; 36,9]
С3, мг/мл	0,5–1,8	0,56 [0,44; 0,96]	<b>0,003</b>	1,37 [1,16; 2,52]
С4, мг/мл	0,2–0,5	0,32 [0,24; 0,34]	<b>0,007</b>	0,40 [0,38; 0,45]
CFB, мкг/мл	<200	275,1 [222,1; 356,6]	<b>0,010</b>	438,7 [323,3; 449,3]
CFH, мкг/мл	140–260	838,2±208,1	0,25	948,9±206,4
С3а, нг/мл	48–150	223,5 [143,8; 297,7]	0,92	235,2 [78,0; 498,3]
С5а, нг/мл	2,5–10,0	16,8 [11,1; 23,7]	0,14	11,3 [6,9; 14,0]
МАК, ЕД/мл	<1000	12 355±6686	<b>0,036</b>	5603±1294
CFD, нг/мл	0,44–0,9	40,8 [0,9; 96,9]	0,50	100,0 [3,8; 100,0]
Анти-С3b-АТ, %	80–120	91,0 [75,5; 191,5]	0,75	111,0 [59,8; 156,8]

При нормальных значениях С3 в обеих группах уровень С3а компонента являлся почти одинаковым, вдвое выше по сравнению с нормой. Содержание С5а в обеих группах тоже превышало РД, но более высокие значения отмечены в группе С3-ГП. Уровни CFB и CFD оказались повышены в обеих группах, но при аГУС отмечены значимо более высокий уровень CFB и двукратно превышающей РД уровень CFD. Отсутствие статистической значимости в данном случае, скорее всего, связано с малым числом больных.

Уровень МАК в обеих группах многократно превышал нормальные значения, достигая в группе С3-ГП максимума, превосходящего более чем в 2 раза величину данного показателя у пациентов с аГУС ( $p=0,036$ ); см. табл. 3. 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 ( $r=0,819$ ;  $p=0,013$ ). 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 ( $r=1,000$ ;  $p=0,01$ ).

Уровни CFH в обеих группах превышали РД, но в группе аГУС этот показатель выше. Выявлена сильная обратная корреляция между CFH и CFD у больных с С3-ГП ( $r=-0,826$ ;  $p=0,011$ ). Количественное содержание С4 в обеих группах оставалось в пределах РД. При этом в группе аГУС уровень С4 находился у верхней границы нормы и значимо превосходил таковой в группе С3-ГП ( $p=0,007$ ); см. табл. 3. Содержание анти-С3b-АТ в обеих группах не выходило за границы РД, однако в группе С3-ГП у 2 (25%) пациентов отмечен повышенный уровень этого показателя. Оба имели БПД (50%), и наличие анти-С3b-АТ у них сочеталось с низким содержанием С3 и СН50. Следует отметить, что анти-С3b-АТ также обнаружены у 2 (25%) пациентов в группе аГУС при нормальном уровне С3. Статистических различий между группами не отмечено.

## Обсуждение

В нашем исследовании сравнивались изменения системы комплемента при двух комплемент-опосредованных заболеваниях, хотя мы понимаем, что малочисленность групп из-за принадлежности их к орфанным болезням может сделать статистическую обработку не вполне корректной.

Анализ демографических показателей выявил преобладание женщин в группе С3-ГП и мужчин в группе аГУС, что может быть связано с малой выборкой, так как по дан-

ными других исследований гендерных различий при этих заболеваниях не наблюдалось [10, 11]. По возрасту пациенты с С3-ГП оказались несколько моложе пациентов с аГУС. Однако внутри группы С3-ГП возрастные различия между пациентами с БПД и С3-ГН являлись значимыми, а длительность заболевания у пациентов с БПД – наибольшей. Эти результаты подтверждают зарубежные данные о более раннем дебюте и большей длительности БПД [11, 12].

Проявления нефропатии у пациентов обеих групп различались, формируя разные клинические фенотипы, что, скорее всего, обусловлено различиями в механизмах активации АПК при С3-ГП и аГУС. В дебюте аГУС развивается ОПН, исходом которого в ряде случаев является быстрое достижение терминальной почечной недостаточности, что подтверждают результаты нашего исследования. У больных С3-ГП заболевание дебютирует НС или мочевым синдромом, который может трансформироваться в НС, иногда сочетающийся с остронефротическим синдромом. Характерными особенностями НС при С3-ГП являются его длительная персистенция и резистентность к различным режимам иммуносупрессивной терапии. Однако при большей длительности нефропатии поздние стадии ХБП в нашем исследовании наблюдались реже, чем при аГУС. Таким образом, создается впечатление о более благоприятном, чем при аГУС, течении и медленном темпе прогрессирования нефропатии при С3-ГП [13].

Результаты исследования системы комплемента выявили ряд сходств и различий между группами. Так, отмечены более низкие уровни СН50 и С3 в группе С3-ГП при нормальных значениях этих показателей при аГУС, достигающих значимости по С3. Эти изменения в группе С3-ГП указывают на избыточную активацию АПК с усиленным потреблением С3 [14, 15]. В свою очередь, уровень С3, находящийся в РД при аГУС, может свидетельствовать о восстановленном контроле АПК после купирования острого эпизода ТМА.

Содержание С3а в обеих группах оказалось одинаково повышенным, двукратно превосходя РД, при нормальном содержании компонента С3. Возможно, С3а служит более чувствительным маркером активации АПК, отражающим избыточное расщепление С3 [14]. Повышенные в обеих группах уровни С5а и крайне высокие уровни МАК подтверждают активацию терминального пути комплемента, очевидно, обусловленную именно гиперактивацией АПК, поскольку содержание С4 в обеих группах соответствовало РД, отражая отсутствие активации КПК. Выявленная в группе С3-ГП сильная обратная связь между С3 и МАК подтверждает избыточную активацию АПК, результатом

чего служит длительная персистенция потребления компонента, ведущая к снижению содержания С3 и образованию большого количества МАК. В группе аГУС подобная закономерность отсутствовала, хотя и наблюдались повышенные уровни С3а, С5а и МАК, но уровень С3 оставался в РД. Возможно, это связано с сохраняющейся даже в период ремиссии аГУС умеренной активацией АПК, не приводящей, однако, к сборке большого количества МАК, что находит отражение в отсутствии клинических проявлений ТМА. Наши результаты отличаются от данных зарубежных авторов, отметивших снижение уровня МАК до РД при достижении ремиссии аГУС [16]. Можно предполагать, что небольшое повышение уровня маркеров активации АПК при ремиссии аГУС может отражать хроническое субклиническое течение почечной ТМА с очаговым характером тромбообразования в микроциркуляторном русле почек, не выходящим на системный уровень, о чем мы писали ранее [17].

Исследование регуляторных факторов АПК выявило в обеих группах повышенное содержание как факторов CFB и CFD, потенцирующих активацию АПК, так и тормозящего ее CFH, что противоречит данным зарубежных исследований, выявивших снижение их содержания. Полагают, что при активации АПК уровень CFB у больных С3-ГП и аГУС должен снижаться из-за избыточного потребления при образовании комплекса С3bBb [14]. С нашей точки зрения, гиперпродукцию CFB и CFD можно рассматривать как следствие их повышенного потребления и возникающую при этом необходимость их восполнения для поддержания стабильной концентрации С3 конвертазы АПК, что может обеспечить усиление синтеза печени. В данном случае более высокие уровни CFB, CFD в группе аГУС можно объяснить фазой ремиссии с восстановленным контролем над потреблением, а более низкие в группе С3-ГП – наоборот, повышенным их потреблением. Высокий уровень CFH в крови пациентов обеих групп, вероятно, обусловлен его низкой функциональной активностью вследствие генетического дефекта, что продемонстрировано нами у пациентов с аГУС ранее [10]. Выявленная обратная корреляция между CFD и CFH в группе С3-ГП, по-видимому, отражает нарушение основного механизма регуляции АПК.

По данным зарубежной литературы, наиболее частой приобретенной причиной дисрегуляции АПК при С3-ГП является присутствие Nefs. В нашем исследовании медианы уровней анти-С3b-АТ в обеих группах оставались в пределах РД, однако у 2 пациентов с БПД выявлен повышенный уровень анти-С3b-АТ в сочетании с низкими уровнями С3 и СН50. Полученные результаты сопоставимы с таковыми других исследований [11, 15]. Аутоантитела к С3-конвертазе АПК, низкий уровень С3, корреляция между ними чаще выявляют у детей с БПД; у взрослых частота обнаружения невелика [11]. Однако с высокой долей вероятности можно заключить, что наличие аутоантител у наших пациентов послужило причиной развития С3-ГП. В группе аГУС у 2 пациентов с повышенным уровнем анти-С3b-АТ содержание С3 оставалось в РД, и на момент обследования данная находка не имела клинического значения.

#### Список сокращений

аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром  
анти-С3b-АТ – анти-С3b-антитела  
АПК – альтернативный путь компонента  
БПД – болезнь плотных депозитов  
КПК – классический путь компонента  
МАК – мембраноатакующий комплекс  
МПГН – мембранопротрофиеративный гломерулонефрит  
НС – нефротический синдром

#### Заключение

Измененные уровни ключевых компонентов компонента на всех уровнях АПК (С3, С3а, С5а, МАК) у пациентов с С3-ГП отражают гиперактивацию этого пути, что, однако, не приводит к быстрой потере почечной функции, несмотря на персистирование НС и отсутствие таргетной терапии. Подобные особенности заболевания, по-видимому, дают основания констатировать относительно благоприятное течение почечного процесса. У пациентов с аГУС изменения в системе компонента могут оставаться даже при достижении клинической ремиссии, что отражает умеренно повышенное содержание МАК. Эти изменения позволяют обсуждать хроническое течение ТМА, поддерживаемое сохраняющейся минимальной активацией АПК.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ОПП – острое повреждение почек  
РД – референсный диапазон  
С3-ГН – С3-гломерулонефрит  
С3-ГП – С3-гломерулопатия  
СКр – креатинин сыворотки  
ТМА – тромботическая микроангиопатия  
ХБП – хроническая болезнь почек  
Nefs – группа нефритических факторов

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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
- Cook HT. Evolving complexity of complement-related diseases: C3 glomerulopathy and atypical haemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018;27(3):165-70. DOI:10.1097/MNH.0000000000000412
- Smith RJ, Appel GB, Blom AM, et al. C3 glomerulopathy – understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(3):129-43. DOI:10.1038/s41581-018-0107-2
- 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(3):539-51. DOI:10.1016/j.kint.2016.10.005
- Appel GB. C3 Glomerulopathy: A New Disease Comes of Age. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(8):968-9. DOI:10.1016/j.mayocp.2018.06.014
- Юрова В.А., Боброва Л.А., Козловская Н.Л., и др. Изменения в системе комплемента при мембранопролиферативном гломерулонефрите. *Терапевтический архив.* 2017;89(6):69-77 [Yurova VA, Bobrova LA, Kozlovskaya NL, et al. Changes in the complement system in membranoproliferative glomerulonephritis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2017;89(6):69-77 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789669-77
- 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):1603-13. DOI:10.1681/ASN.2016030343
- Corvilho F, Okrój 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
- Noris M, Donadelli R, Remuzzi G. Autoimmune abnormalities of the alternative complement pathway in membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(8):1311-23. DOI:10.1007/s00467-018-3989-0
- Демьянова К.А., Козловская Н.Л., Боброва Л.А., и др. Сравнительный анализ изменений в системе комплемента при катастрофическом антифосфолипидном синдроме и атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Вестник РАМН.* 2017;72(1):42-52 [Demyanova KA, Kozlovskaya NL, Bobrova LA, 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 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn769
- 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
- Nasr SH, Valeri AM, Appel GB, 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
- 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.
- Pickering M, D'Agati V, Nester C, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int.* 2013; 84:1079-89. DOI:10.1038/ki.2013.377
- 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):283-94. DOI:10.1681/ASN.2017030258.
- Volokhina E, Westra D, van der Velden T, et al. Complement activation patterns in atypical haemolytic uraemic syndrome during acute phase and in remission. *Clin Exp Immunol.* 2015;181(2):306-13. DOI:10.1111/cei.12426
- Козловская Н.Л., Демьянова К.А., Кузнецов Д.В., и др. «Субклиническая» тромботическая микроангиопатия при атипичном гемолитико-уремическом синдроме: единичный случай или закономерность? *Нефрология и диализ.* 2014;16(2):280-7 [Kozlovskaya NL, Demyanova KA, Kuznetsov DV, et al. Atypical haemolytic uremic syndrome with "subclinical" thrombotic microangiopathy: a single case or regularity? *Nefrologiia i dializ.* 2014;16(2):280-7 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.03.2023



OMNIDOCTOR.RU