© Коллектив авторов, 1999
УДК 616.611-002-036.12-076-097-037

И.А.Ракитянская, И.И.Трофименко, Т.В.Абрамова, И.К.Клемина

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДАННЫХ ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТКАНИ ПОЧКИ С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ. СООБЩЕНИЕ II. ЗНАЧЕНИЕ ОТЛОЖЕНИЙ ФРАКЦИЙ КОМПЛЕМЕНТА C1q, C3, C4 И C5 В ТКАНЯХ ПОЧКИ

I.A.Rakityanskaya, I.I.Trofimenko, T.V.Abramova, I.K.Klemina

THE INTERRELATIONSHIP OF THE DATA OF AN IMMUNOFLUORESCENT INVESTIGATION OF THE KIDNEY TISSUE WITH CLINICO-LABORATORY INDICES IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS. COMMUNICATION II. SIGNIFICANCE OF DEPOSITIONS OF THE C1q,C3, C4 AND C5 COMPLEMENT FRACTIONS IN THE KIDNEY TISSUE

Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Проведено исследование значения отложений фракций комплемента C1q, C3, C4 и C5 в ткани почки у больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН) для течения заболевания и выраженности его клинико-лабораторных проявлений. Анализировалась взаимосвязь присутствия в ткани фракций комплемента с клинико-лабораторными и морфологическими данными на момент нефробиопсии у 51 больного с ХГН с различными морфологическими формами заболевания. Выявлено, что наличие отложений C3, C4, C5 ассоциируется с более тяжелыми клиническими, лабораторными и морфологическими данными, а при обнаружении отложений C1q, напротив, регистрируются более благоприятные лабораторные показатели. Полученные результаты могут быть использованы при оценке тяжести поражения и прогноза больных с ХГН.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, иммунофлюоресценция, ткань почки, фракции комплемента C1q, C3, C4, C5, отложения, клинико-лабораторные показатели.

ABSTRACT

The significance of depositions of the fractions of C1q, C3, C4 and C5 complement was investigated in the kidney tissue of patients with chronic glomerulonephritis (CGN) for the progression of the disease and the degree of its clinico-laboratory manifestations. Under analysis was the relationship of the complement fractions present in the tissue with clinico-laboratory and morphological data at the moment of nephrobiopsy in 51 patients with different morphological forms of CGN. It was found that the presence of depositions of C3, C4, C5 was associated with more severe clinical, laboratory and morphological data. On the contrary, in the cases of depositions of C1q more favorable laboratory indices were registered. The results obtained can be used for the assessment of the severity of the disease and for prognosis of patients with CGN.

Key words: Chronic glomerulonephritis, immunofluorescence, kidney tissue, complement C1q, C3, C4, C5 fractions, depositions, clinico-laboratory indices.

ВВЕДЕНИЕ

Данные иммунофлюоресценции в нефрологии играют роль, значение которой трудно переоценить. Наряду с особенностями отложений иммуноглобулинов при разных морфологических формах ХГН, подобные же особенности имеются для отложений различных компонентов комплемента. Тем не менее, их значение для оценки особенностей течения заболевания и его тяжести остается не определенным.

Значение отложений комплемента демонстрируется в исследованиях, выявляющих их связь с клиническими и гистологическими маркерами тяжести и плохого прогноза при ХГН [2, 8]. Обычно это связывают с наличием отложений C5b-9, C3 и, в меньшей степени, C4 [8,9]. Отложения C1q, напротив, как правило,

наблюдаются при более благоприятном течении заболевания [3, 5]. Однако имеются данные и об отсутствии корреляции между почечной выживаемостью и присутствием в ткани гломерулярных депозитов C1q, C3, C4 [1, 10].

Данное исследование проведено с целью выявления взаимосвязи клинико-лабораторных проявлений заболевания с отложениями выявляемых при иммунофлюоресценции фракций комплемента при ХГН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Иммунофлюоресцентное исследование нефробиоптата проводили с использованием моноклональных антител к компонентам системы комплемента C1q, C3, C4, C5 с Fitc-меткой («Dako», Германия). Изменение ткани оценивали прямым методом в люминесцентном микроскопе (ЛЮМАМ-Р36, ЛОМО, Россия). Степень свечения оценивалась в баллах (0—3), выделяли мезангиальное, вдоль капиллярных петель клубочка и интерстициальное расположение отложений.

Оценка отложений компонентов комплемента C1q, C3, C4, C5 проведена в нефробиоптатах 51 больного. Среди обследованных 32 пациентов — с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом, 7 — с мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом, 11 — с мембранозным гломерулонефритом и 1 больной — с фокально-сегментарным гломерулосклерозом. В 19 случаях клиническая форма заболевания представлена изолированным мочевым синдромом, в 15 — мочевым — в сочетании с артериальной гипертензией, в 8 случаях — нефротическим и в 5 — нефротическим синдромом с артериальной гипертензией.

У всех больных на момент нефробиопсии оценены цифры артериального давления (АД), лабораторные данные (протеинурия, характер мочевого осадка, клинического анализа крови, показатели азотовыделительной функции почек, белкового спектра, концентрация холестерина сыворотки крови) и данные световой микроскопии (наличие и выраженность коркового и мозгового интерстициальных отека и склероза, мезангиальной пролиферации, дистрофии канальцев, наличие и тяжесть гломерулярного склероза).

Проведено исследование влияния отложений фракций комплемента в ткани почки на характер изменения лабораторных показателей в общей группе, при разной активности заболевания (обострение, ремиссия), а также при наличии и отсутствии гломерулярного склероза.

Взаимосвязь результатов иммунофлюоресцентного исследования и данных клинико-лабораторного обследования больных проводилась с помощью непараметрического коэффициента корреляции тау (τ) Kendall. Проводилось изучение влияния наличия (0/1) каждого вида отложений на клинико-лабораторные показатели, а при их значимости — интенсивности (1—3) отложений на тот же показатель.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ влияния отложений фракций комплемента C1q, C3, C4, C5 различной локализации на уровень АД выявил, что наличие отложений C4-компонента комплемента вдоль капиллярных петель клубочка обуславливает более высокие цифры диастолического АД ($\tau=0{,}29$, $p<0{,}04$, $n=28$).

В группе с отсутствием гломерулярного склероза при отложениях C3 и C4 вдоль капиллярных петель отмечались более высокие цифры систолического и диастолического АД (табл. 1).

Таблица 1

Влияние отложений C3- и C4-фракции комплемента вдоль капиллярных петель на цифры артериального давления в группе с отсутствием гломерулярного склероза

Коррелируемые показатели	n	τ	p
C3 капиллярной петли 0/1 — систолическое АД	17	0,43	<0,02
C3 капиллярной петли 0/1 — диастолическое АД	17	0,49	<0,01
C4 капиллярной петли 0/1 — систолическое АД	10	0,49	<0,05
C4 капиллярной петли 0/1 — диастолическое АД	10	0,49	<0,05

В группе с наличием гломерулярного склероза наличие отложений C5-фракции комплемента вдоль капиллярных петель оказывают положительное влияние на уровень систолического артериального давления ($\tau=0{,}41$, $p<0{,}03$, $n=16$).

В общей группе больных с ХГН при наличии отложений C1q-фракции комплемента выявляются лучшие показатели азотовыделительной функции почек (уровень креатинина сыворотки крови и клиренс креатинина крови). Подобная же закономерность отмечена и в группе с отсутствием гломерулярного склероза. Наличие же и интенсивность отложений C3-фракции комплемента в мезангии, напротив, характеризовало более высокие цифры креатинина сыворотки крови (табл. 2, 3).

В группе с наличием склероза клубочков, при наличии отложений фракции C5 вдоль капиллярных петель определялся более низкий клиренс креатинина крови ($\tau=-0{,}40$, $p<0{,}04$, $n=15$).

Таблица 2

Влияние отложений фракций комплемента на лабораторные показатели активности ХГН

Коррелируемые показатели	n	τ	p
C1q капиллярной петли 0/1 — креатинин сыворотки крови	27	–0,30	<0,04
C1q капиллярной петли 0/1 — клиренс креатинина	25	0,28	<0,05
C3 мезангий 0/1 — креатинин сыворотки крови	46	0,24	<0,03
C3 мезангий 1–3 — креатинин сыворотки крови	45	0,25	<0,02

Таблица 3

Влияние отложений фракций комплемента на лабораторные показатели активности ХГН в группе с отсутствием гломерулярного склероза

Коррелируемые показатели	n	τ	p
C1q капиллярной петли 0/1 — креатинин сыворотки крови	10	–0,52	<0,04
C1q капиллярной петли 0/1 — клиренс креатинина	9	0,68	<0,02
C1q капиллярной петли 1–3 — клиренс креатинина	7	0,63	<0,05

Связи отложений фракций комплемента с характером мочевого осадка не выявлено.

Также был проведен анализ влияния отложений компонентов комплемента различных локализаций на выраженность морфологических изменений в почке.

Наличие отложений C1q вдоль капиллярных петель выявляет отрицательную связь с выраженностью коркового интерстициального склероза и, таким образом, может быть расценено как фактор, не влияющий на развитие склеротических изменений и, следовательно, прогностически благоприятный. Фактором, ассоциирующимся с большей выраженностью коркового склероза, представляется локализация C3 вдоль капиллярных петель клубочка. Наличие и интенсивность отложений C3 в мезангии коррелируют с выраженностью коркового отека и, возможно, характеризуют остроту процесса (табл. 4).

Суммируя изложенные данные, можно заключить, что наличие фракции C1q характеризуется более низкими цифрами креатинина крови, более высоким клиренсом креатинина крови, менее выраженным корковым интерстициальным склерозом. Для других исследуемых компонентов комплемента выявлены негативные влияния на клинико-лабораторные показатели. Наличие C3 в области капиллярных петель сопровождается более высоким АД и большей выраженностью коркового интерстициального склероза. Присутствие отложений C3 в мезангии характеризуется повышением уровня креатинина крови, а также наличием и большей интенсивностью коркового отека, видимо, отражая высокую активность болезни. Наличие отложений C5 вдоль капиллярных петель сопровождается снижением клиренса креатинина крови. Независимо от вида фракции комплемента, кроме C1q, их локализация вдоль капиллярных петель клубочка, в отличие от мезангиальной, является фактором, способствующим развитию артериальной гипертензии, однако, более значимой оказываются фракции C4 и C3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ взаимосвязи отложений фракций комплемента в ткани почки с клинико-лабораторными и морфологическими показателями позволяет сделать вывод о значимости некоторых из них. Обнаружено разное значение не только отдельных фракций комплемента, но и их локализации в клубочке. Выявляется связь C3-, C4- и C5-фракций с выраженностью артериальной гипертензии. Причем, при их именно капиллярной локализации отмечаются более высокие цифры АД. Для C3 и C4 эта зависимость определяется у больных без наличия гломерулярного склероза, который сам может быть причиной артериальной гипертензии. Возможно, что сосудистое расположение этих молекул, при определенных условиях, оказывает влияние на гемодинамику клубочка, что, в свою очередь, является одним из факторов, влияющих на цифры системного АД.

Кроме того, негативное влияние фракции C5, при её локализации вдоль капиллярных петель клубочка, проявляется не только в отношении цифр АД, но также и в отношении величины клиренса креатинина. Отложения C5, являясь компонентом мембраноатакующего комплекса C5b-9, реализующим цитолитическое

Таблица 4

Влияние отложений фракций комплемента на морфологические показатели

Коррелируемые показатели	n	τ	p
C1q капиллярной петли 0/1 — корковый интерстициальный склероз	23	–0,30	<0,05
C1q капиллярной петли 1—3 — корковый интерстициальный склероз	14	–0,60	<0,003
C3 мезангий 0/1 — корковый интерстициальный отек	44	0,32	<0,003
C3 мезангий 1–3 — корковый интерстициальный отек	25	0,50	<0,001
C3 капиллярной петли 0/1 — корковый интерстициальный склероз	40	0,39	<0,001

действие каскада активации комплемента, вероятно, отражают его повреждающее действие на мембрану и обуславливают выявляемую тяжесть клинико-лабораторных проявлений.

При отложении С3 вдоль капиллярных петель клубочка регистрируются более высокие цифры АД и более выраженный корковый интерстициальный склероз, при мезангиальной их локализации — более высокий уровень креатинина сыворотки крови и большая интенсивность коркового интерстициального отека. Последние два фактора могут быть расценены как свидетельство обострения. Согласно данным литературы, наличие отложений С3 ассоциируется не только с более тяжелым морфологическим поражением почек, но и с большей тяжестью клинических проявлений заболевания [2, 4, 6—8]. При динамическом исследовании нормализация анализов мочи ассоциировалась с исчезновением депозитов С3 в биоптате [4, 6, 7].

При обнаружении отложений C1q, независимо от наличия склероза клубочков, у больных отмечались более благоприятные показатели, характеризующие функцию почек (клиренс креатинина и содержание креатинина в сыворотке крови). При морфологическом исследовании у этих больных отмечена меньшая тяжесть коркового интерстициального склероза. Полученные нами результаты соответствуют данным литературы, согласно которым наличие C1q при различных формах гломерулонефрита ассоциируется с лучшим клиническим исходом заболевания [3, 5].

Таким образом, результаты проведенной работы представляют интерес для диагностики и решения вопроса о прогнозе больных. Однако механизмы, лежащие в основе выявленных зависимостей, требуют уточнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ позволяет оценивать наличие отложений фракций комплемента С3, С4, С5, как оказывающих неблагоприятное воздействие на тяжесть клинико-лабораторных проявлений и морфологические признаки склероза. Отложения же C1q не оказывают отрицательного влияния на оцениваемые клинические и морфологические показатели.

Таким образом, приведенные данные демонстрируют значимость отложений фракций комплемента не только для диагностики отдельных форм ХГН по характеру их отложений в ткани почки, но и для его течения, тяжести клинических проявлений и, возможно, прогноза заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Chida Y., Tomura S., Takeuchi J. Renal survival rate of IgA nephropathy // Nephron.—1985.—Vol. 40.—P. 189–194.

2. Clarkson A.R., Seymour A.E., Thompson A.J. et al. IgA nephropathy : a syndrome of uniform morphology, diverse clinical features and uncertain prognosis // Clin. Nephrol.—1977.—Vol. 8.—P. 459–471.

3. Davenport A., Maciver A.G., Mackenzie J.C. C1q nephropathy : do C1q deposits have any prognostic significance in the nephrotic syndrome? // Nephrol. Dial. Transplant.—1992.—Vol. 7, № 5.—P. 391–396.

4. Hara M., Yoshida R., Inaba S. et al. C3 deposition in IgA nephropathy in children and adolescents // Acta Pediatrica Japonica, Overseas Edition.—1991.—Vol. 33, № 3.—P. 335–344.

5. Kuwano M., Ito Y. et al. A case of congenital nephrotic syndrome associated with positive C1q immunofluorescence // Pediatric Nephrology.—1993.—Vol. 7, № 4.—P. 281–287.

6. Montinaro V., Gesualdo L., Ranieri E. et al. Renal cortical complement C3 gene expression in IgA nephropathy // J. Amer. Soc. Nephrol.—1997.—Vol. 8, № 3.—P. 415–425.

7. Oren R., Laufer J., Goldberg I. et al. C3, C4, factor B and HLA-DR alpha mRNA expression in renal biopsy specimens from patients with IgA nephropathy // Immunology.—1995.—Vol. 86, № 4.—P. 575–583.

8. Rautberg E.W., Lieberknecht H.M., Wingen M., Ritz E. Complement membrane attack (MAC) in idiopathic IgA glomerulonephritis // Kidney Int.—1987.— Vol. 35.—P. 820–829.

9. Sheerin N.S., Springall T., Carroll M.C. et al. Protection against anti-glomerular basement membrane (GBM)-mediated nephritis in C3- and C4-deficient mice // Clin. Experim. Immunology.—1997.—Vol. 110, № 3.—P. 403–409.

10. Soejima M. Clinical course of IgA nephropathy. A correlative study between renal histology and clinical features // Fukuoka Acta Med.—1987.—Vol. 78, № 9.—P. 455–464.

Поступила в редакцию 17.09.99 г.