

© В.А.Добронравов, 2013
УДК 616.61

В.А. Добронравов¹

ДЕПОЗИТЫ C1q И C1q-НЕФРОПАТИЯ

V.A. Dobronravov

C1q DEPOSITS AND C1q-NEPHROPATHY

¹Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Я с интересом ознакомился с опубликованной в 3-м номере журнала «Нефрология» за 2012 г. статью М.М. Батушина и соавторов «Клинический случай C1q-нефропатии» [1], Авторами был представлен случай диагностики C1q-нефропатии (C1q-N) – редко описываемого состояния. Подобные публикации представляют несомненный интерес для клинической нефрологии, а данный случай стал поводом для ряда комментариев и соображений, приведенных ниже.

Депозиты C1q являются частыми находками при различных иммунных гломерулопатиях [2]. В соответствии с классическим описанием Jennette и Hirsch, диагноз C1q-N базируется на данных иммуноморфологии, в частности, иммунофлуоресценции (ИФ) [3]. При C1q-N депозиты C1q по сравнению с другими иммунными отложениями в клубочке должны быть доминирующими или ко-доминирующими. Вместе с тем, в публикации отмечается существенное расхождение между описанием результатов иммуноморфологического исследования и представленными микрофотографиями. При описании отмечено, что интенсивность ИФ C1q достигала 3+. Вместе с тем, на микрофото отчетливо видно, что интенсивность свечения C1q в клубочках значительно ниже, чем IgA и C3. Интересно, что интенсивность ИФ C1q более выражена в тубулоинтерстиции, чем в клубочках. К сожалению, представленные микрофото не вполне репрезентативны, поскольку по снимкам трудно оценить истинную локализацию C1q. По описанию авторов депозиты C1q локализируются в апикальной части эпителия канальцев. В эпителий канальцев белковая молекула теоретически может попасть из первичной мочи в процессе реабсорбции. Однако

это кажется маловероятным из-за большой молекулярной массы C1q. При весьма умеренной протеинурии у пациентки трудно ожидать фильтрации в клубочке существенных количеств данного протеина. Представляется возможным, что позитивная ИФ C1q в тубулоинтерстиции связана с сосудами, что может отражать их воспалительное повреждение. Более детальный анализ воспалительной реакции интерстиция мог бы дать дополнительную диагностическую информацию.

Гломерулопатии с доминирующими или изолированными депозитами C1q морфологически гетерогенны. Чаще обнаруживают минимальные изменения (МИ)/фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС); реже – пролиферативные варианты или отсутствие существенных изменений клубочков не находят [3–6]. В данном случае исходная морфологическая форма осталась неизвестной, очевидно, из-за глобального склерозирования ранее поврежденных гломерул. Вместе с тем, клинические и ультраструктурные данные позволяют исключить МИ/ФСГС: незначительные протеинурия на всем протяжении болезни и степень повреждения ножковых отростков подоцитов, наличие электронно-плотных депозитов (ЭПД) в мезангии и базальных мембранах (БМ). Локализация ЭПД в стенках капилляров клубочка описана как интрамембранозная, субэпителиальная и субэндотелиальная. Вместе с тем, на представленной электронограмме явных субэпителиальных депозитов не наблюдается.

При C1q-N депозиты C1q могут быть изолированными или сочетаться с депозитами иммуноглобулинов (Ig), C3 [4–6]. В описываемом случае при ИФ, помимо C1q, выявляется и отложение всех трех иммуноглобулинов – IgA, IgM, IgG, а также C3 («full house»). При C1q-N такая «обильная» депозиция иммунных комплексов может иметь место, однако, при описании больших серий, в

Добронравов В.А. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, e-mail: dobronravov@nephrolog.ru

основном отмечается вместе с пролиферативными изменениями клубочка [4]. Существенной пролиферативной активности каких-либо гломерулярных клеточных популяций в данном случае не описано.

Если думать об иной этиологии повреждения почек, то авторы справедливо проводили дифференциальную диагностику с системной красной волчанкой (СКВ). Однако в отсутствие иммунологических тестов, характерных для СКВ, депозиты C1q могут быть связаны с другими причинами. Одна из них васкулит, опосредованный антителами к C1q – состояние, близкое к СКВ по патогенезу и требующее проведения соответствующего исследования [7]. Другой вариант – IgA-нефропатия (IgA-N), которая может иметь широкий спектр морфологических и клинических проявлений, перекрещивающихся с C1q-N. Для IgA-N типично изолированное или более выраженное отложение C3 (>C1q) в клубочках [8], что и наблюдается на представленных микрофото результатов ИФ. Клинически у пациентки отмечали рецидивирующую гематурию, типичную для клинического течения IgA-N, что, наряду с отчетливой депозицией IgA в мезангии и сосудах клубочка, делает этот диагноз весьма вероятным. В этом плане небезынтересно, что в японской серии, где подавляющее большинство больных с C1q-N было с МИ/ФСГС, депозиты IgA не описаны ни в одном случае [6]. В описании европейской серии C1q-N депозиты IgA находили в 47,2% случаев, но при слабой интенсивности ИФ (медиана =1+) [4].

Гломерулярные депозиты C1q могут иметь динамику при повторных биопсиях. Описаны случаи персистирования отложений C1q, несмотря на существенное клинико-морфологическое улучшение [9]. Напротив, в нескольких описанных случаях C1q депозиты исчезали, в то время как протеинурия нарастала [6]. C1q в клубочке обнаруживали при явно неиммунных болезнях (тонкие мембраны, сосудистый нефросклероз) [4]. Депозиция C1q может быть реакцией на апоптоз клеток клубочка [цит. по 7], ишемию–реперфузию [10]. Кроме того, вероятно, что локальная активация комплемента в почке и выраженность депозиции его компонентов могут зависеть от экспрессии регулирующих факторов (CR1, DAF, MCP, CD59), широко представленных в клеточных популяциях клубочка [11]. На основании этих данных, можно было бы предположить, что выраженные отложения C1q скорее являются не самостоятельной нозологической

формой поражения клубочка, а морфологическим симптомом, который в каждом случае требует отдельного анализа.

Протеинурия и гематурия были выявлены у пациентки в 6-летнем возрасте. Едва ли можно назвать такой случай «субклиническим», как пишут авторы в заключении, ссылаясь на трудности диагностики. Очевидно, запоздалая диагностика уже в стадии существенной дисфункции почек объясняется невыполненным вовремя морфологическим исследованием.

Таким образом, авторами представлено некое иммунное заболевание клубочков, при котором задействован как альтернативный, так и, в меньшей степени, классический путь активации комплемента. На основании приведенных соображений, представляется, что принадлежность описанного случая к C1q-N требовала бы более детального обсуждения [3–6].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Батюшин ММ, Галушкин АА, Пасечник ДГ и др. Клинический случай C1q-нефропатии. *Нефрология* 2012; 16(3): 117-121
2. Jennette JC, Hippi CG: Immunohistopathologic evaluation of C1q in 800 renal biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 1985; 83: 415-420
3. Jennette JC, Hippi CG. C1q nephropathy: a distinct pathologic entity usually causing nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1985;6:103-10
4. Vizjak A, Ferluga D, Rožič M et al. Pathology, clinical presentations, and outcomes of C1q nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(11): 2237-2244
5. Markowitz GS, Schwimmer JA, Stokes MB, Nasr S, Seigle RL, Valeri AM, D'Agati VD: C1q nephropathy: a variant of segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2003; 64: 1232-1240
6. Hisano S, Fukuma Y, Segawa Y et al. Clinicopathologic correlation and outcome of C1q nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1637-1643
7. Добронравов ВА. Гипокомплементемический уртикарный васкулит: введение в клинику и иммунологию. *Нефрология* 2011; 15(1): 17-26
8. Emancipator SN. Benign essential hematuria, IgA nephropathy, and Alport syndrome. In: *Renal Biopsy Interpretation*, eds Silva FG, D'Agati VD, Nadasdy T, Churchill Livingstone, New York, 1996; 147-180
9. Nishida M, Kawakatsu H, Komatsu H et al. Spontaneous improvement in a case of C1q nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000 May;35(5):E22
10. Castellano G, Melchiorre R, Loverre A et al. Therapeutic targeting of classical and lectin pathways of complement protects from ischemia-reperfusion-induced renal damage. *Am J Pathol* 2010;176(4):1648-1659
11. Thurman JM, Renner B. Dynamic control of the complement system by modulated expression of regulatory proteins *Lab Invest* 2011; 91(1): 4-11

Поступила в редакцию 09.01.2013 г.
Принята в печать 21.01.2013 г.