

Активация системы комплемента при АНЦА-ассоциированных васкулитах: патогенетическая роль и перспективы для клинической практики

А.С. Зыкова^{1,2}, Е.С. Виноградова^{1,2}, Е.М. Щеголева¹,
Н.М. Буланов¹, П.И.Новиков¹, С.В. Моисеев^{1,2}

¹Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), ²МГУ имени М.В. Ломоносова

Для корреспонденции:
А.С. Зыкова. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. ansezy@gmail.com

В течение длительного времени ведущим звеном патогенеза АНЦА-ассоциированных васкулитов (ААВ) считали опосредованную антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) активацию нейтрофилов и моноцитов с последующим формированием активных форм кислорода и нейтрофильных внеклеточных ловушек. Однако в последние годы получено достаточное количество данных, свидетельствующих о значимой патогенетической роли активации системы комплемента, преимущественно по альтернативному пути, в развитии этой группы заболеваний. В обзоре проанализированы результаты экспериментальных и клинических исследований в этой области, а также представлены перспективные новые подходы к терапии ААВ в свете новых данных.

Ключевые слова. АНЦА-ассоциированные васкулиты, система комплемента, авокопан, IFX-1.

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) – группа редких первичных васкулитов, характеризующихся некротизирующим воспалением стенки сосудов преимущественно мелкого калибра различной локализации и, как правило, появлением антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) в крови. АНЦА относятся к группе иммуноглобулинов класса G, мишенью которых являются первичные гранулы цитоплазмы нейтрофилов и лизосомы моноцитов. Согласно действующей классификации, принятой на конференции в Чапел Хилл в 2012 году, в группу ААВ входят гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом и АНЦА-ассоциированный васкулит с изолированным поражением почек (АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит) [1]. Длительное время ведущую роль в патогенезе ААВ отводили активации нейтрофилов и моноцитов, приводящей к

развитию некротизирующего воспаления сосудистой стенки и инфильтрации окружающих тканей воспалительными клетками [2,3]. Следует отметить, что АНЦА, имеющие существенное значение для инициации каскада патологических реакций, удается выявить не у всех пациентов с ААВ. В частности, антитела в сыворотке крови не определяются у 60% пациентов с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом и примерно у 10% пациентов с АНЦА-ассоциированным почечным васкулитом и системными формами гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита [4-6]. Эти данные позволяют предполагать многофакторную природу патогенеза ААВ, реализация которого происходит с вовлечением нескольких патологических механизмов.

Хорошо известно значение активации и дисрегуляции системы комплемента в развитии системной красной волчанки, криоглобулинемического васкулита и ряда других системных заболеваний соединительной ткани. Однако ее вклад в патогенез ААВ в течение длительного времени недооценивался в виду преимущественно скудного отложения компонентов системы комплемента в биоптатах, прежде всего ткани почки, полученных от пациентов с ААВ, а также низкой частоты гипокомplementемии у таких больных. Однако накопленные за последнее десятилетие данные экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующие об активации системы комплемента при ААВ и ее существенной роли в формировании повреждения органов и тканей, позволили существенно расширить представления о патогенезе этой группы заболеваний и создали возможность для разработки новых подходов к ее лечению.

Экспериментальные модели

Роль АНЦА в патогенезе ААВ доказана в

Для цитирования:
Зыкова А.С., Виноградова Е.С., Щеголева Е.М. и др. Активация системы комплемента при АНЦА-ассоциированных васкулитах: патогенетическая роль и перспективы для клинической практики. Клин фармакол тер 2019;28(1):57-63. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-57-63.

экспериментах *in vitro*, а также на мышинных моделях системного васкулита, ассоциированного с антителами к миелопероксидазе (МПО-АНЦА), а в клинической практике подтверждается наблюдениями новорожденных с почечно-легочным синдромом, который развился в результате трансплацентарной передачи антител от матери с активным васкулитом [7,8]. АНЦА направлены против гранул цитоплазмы нейтрофилов, содержащих МПО, протеиназу-3 (ПР-3) и ряд других веществ. В последнем случае речь идет об “атипичных” АНЦА, например, к гликопротеину-2 мембраны лизосом (*lysosome-associated membrane protein 2*), возможность применения которых в клинической практике для диагностики и оценки активности ААВ до конца не установлена, несмотря на доказательство их участия в патогенезе заболевания [9]. Основная функция АНЦА заключается в активации нейтрофилов и моноцитов, что приводит к повреждению ткани за счет дегрануляции протеаз, образования активных форм кислорода и нейтрофильных внеклеточных ловушек, а также к увеличению концентрации интерлейкина-1. Примечательно, что экспозиция нейтрофилов *in vitro* с провоспалительными молекулами, в том числе С5а компонентом системы комплемента, приводит к появлению на мембране нейтрофилов таргетных молекул для АНЦА (“прайминг нейтрофилов”), что делает возможным взаимодействие аутоантител с клетками-мишенями, активацию нейтрофилов и реализацию перечисленных патологических механизмов [10]. В свою очередь, активированные нейтрофилы высвобождают факторы Р и В системы комплемента, что поддерживает активацию петли амплификации и приводит к избыточной продукции С5а, который, помимо прочего, является мощным хемоаттрактантом, привлекающим еще большее количество нейтрофилов в очаг воспаления [11].

Для изучения патогенеза ААВ в эксперименте обычно используют мышей, которым для индукции заболевания вводят МПО-АНЦА класса IgG, что у особей дикого типа приводит к развитию некротизирующего гломерулонефрита и легочного капиллярита [12]. Однако в более поздних работах Xiao и соавт. показали, что введение антител к МПО мышам, дефицитным по факторам комплемента В и С5, не вызывало развитие васкулита и гломерулонефрита с полулуниями, в отличие от мышей дикого типа и мышей, дефицитных по С4, что свидетельствует о ведущей роли в патогенезе заболевания именно альтернативного пути активации системы комплемента, а не классического или лектин-зависимого [13]. В другом исследовании предварительное введение подопытным животным моноклональных антител к С5 препятствовало развитию некротизирующего гломерулонефрита с полулуниями, индуцированного МПО-АНЦА, а введение антител, блокирующих С5, после индукции васкулита существенно снижало активность заболевания [14]. Напротив, у линии мышей с дефицитом компонента С6 системы комплемента, необходимого для формирования мембраноатакующего

комплекса С5b-9 (МАК) при индукции почечного васкулита, ассоциированного с МПО-АНЦА, в нефробиоптате выявляли такое же количество полулуний, что и у мышей дикого типа (4,2% и 5,2%, соответственно, $p=0,63$). Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что в патогенезе ААВ активность С5а компонента играет более значимую роль, чем терминальное звено каскада, необходимое для образования МАК [15].

Следует отметить, что каскадная активация компонента, запускаемая нейтрофилами через взаимодействие с клеточной мембраной и образование микрочастиц [16], может отчасти быть индуцирована и через классический путь при помощи С1q, активированного нейтрофильными внеклеточными ловушками [17,18], однако его вклад в патогенез заболевания остается неясным.

Активация системы комплемента при ААВ: клинические данные

Принято считать, что характерным для ААВ патоморфологическим изменением является некротизирующее воспаление стенки сосуда без накопления иммунных депозитов или с незначительным их количеством. При этом уже более 20 лет назад были опубликованы первые клинические наблюдения пациентов с АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом, у которых при иммуногистохимическом исследовании ткани почки было выявлено отложение иммунных депозитов, в том числе С3 компонента комплемента [19]. Однако в то время подобные находки не были в полной мере интерпретированы. Впоследствии различными исследователями при морфологическом исследовании были выявлены депозиты С5b-9, С3d в почечных клубочках при помощи иммунофлуоресценции и электронной микроскопии [20,21]. В небольшом исследовании в нефробиоптатах 7 пациентов с активным АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом было обнаружено отложение С5b-9, С3d, фактора В, в то время как у пациентов с болезнью минимальных изменений и в здоровой ткани почки эти депозиты практически отсутствовали. При этом в биоптатах пациентов с активным АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом отсутствовали отложения маннозо-связывающего лектина и С4d компонента комплемента [22].

Изучение исходов заболевания показало, что отложение С3 компонента комплемента в ткани почки имеет неблагоприятное прогностическое значение. Это заключение было сделано группой Chen и соавт. на основании результатов наблюдения 112 пациентов с первичным АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом. У пациентов с отложением депозитов С3с в биоптате средние значения суточной протеинурии и концентрации креатинина в сыворотке были достоверно выше, а расчетная СКФ – достоверно ниже, чем в группе пациентов без отложения С3с в биоптате (табл. 1). Частота развития диализзависимой почечной недостаточности в дебюте заболевания также была выше в группе пациентов с отложением С3с депозитов в ткани

ТАБЛИЦА 1. Особенности течения АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита в зависимости от наличия депозитов С3с компонента комплемента в нефробиоптате [23]

Показатель	Пациенты с С3с в нефробиоптате, n=37	Пациенты без С3с в нефробиоптате, n=75	p
Суточная протеинурия, г	1,8 (0,0–10,0)	0,93 (0,0–13,4)	<0,01
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	491,2±305,9	354,8±320,8	<0,05
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	9,9 (2,7–101,6)	24,1 (1,87–153,6)	<0,05

почки (48,6%), чем у пациентов без депозитов С3с (28,0%) [23]. Следует отметить, что частота выявления отложений С3с компонента комплемента в ткани почки среди обследованных больных достигала 33%, что позволяет пересмотреть сложившиеся представления о “малоиммунном” характере АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита.

При сравнении содержания компонентов комплемента в плазме у пациентов с активным ААВ (n=66) и в ремиссии (n=54) было выявлено, что концентрации С3а, С5а, растворимого С5b-9 и Вb были достоверно выше в первой группе, а концентрация пропердина в плазме – во второй. При этом имелись достоверные прямые корреляции между концентрацией компонента Вb в плазме крови и показателями активности заболевания, в частности количеством полулуний в нефробиоптате, величиной СОЭ и значением индекса Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), а достоверные обратные корреляции – между концентрацией пропердина в плазме и количеством полулуний в нефробиоптате [24].

В другой работе было показано, что количество депозитов фактора Вb прямо коррелирует не только с процентом полулуний в нефробиоптате, но и выраженностью тубулоинтерстициального воспаления и фиброза [25]. При этом концентрация Вb в моче у пациентов с активным АНЦА-ассоциированным васкулитом была достоверно выше, чем у пациентов в ремиссии, а также прямо коррелировала с концентрацией креатинина сыворотки [25]. Сходные результаты были получены в более крупном исследовании, в котором было проанализировано 187 нефробиоптатов, полученных у пациентов с АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом [26]. Отложение компонента С3d и пропердина в биоптате было ассоциировано скорее с формированием полулуний, нежели очаговым или смешанным типом гломерулонефрита, а отложение депозитов пропердина ассоциировалось с более высокой протеинурией. Примечательно, что при сопоставлении групп пациентов с различным серологическим профилем частота выявления депозитов С3с компонента комплемента была достоверно выше у пациентов с антителами к МПО (52,3%) по сравнению с таковой у носителей антител к ПР-3 (32,3%, p=0,006).

В исследовании Yuan и соавт. на мембранах нейтрофилов и макрофагов была выявлена экспрессия двух типов рецепторов к С5а: С5аR и С5L2. При этом у пациентов с активным ААВ экспрессия С5L2 была повышена, а экспрессия С5аR снижена, а ее выражен-

ность имела обратную связь с концентрацией креатинина сыворотки и степенью интерстициального фиброза в ткани почки [27]. Предполагается, что этот феномен обусловлен эндоцитозом, которому подвергается С5аR после взаимодействия с С5а [28], что приводит к уменьшению его количества на клеточной мембране и служит косвенным свидетельством роли С5а в индукции воспалительных реакций [27].

Активность системы комплемента, в частности петли амплификации, в существенной степени определяется взаимодействием нескольких белков-регуляторов альтернативного пути (факторы Н, I и др.). В частности, фактор Н ингибирует амплификацию каскада комплемента в жидкой фазе и на поверхности клеток [29–31]. Количественный дефицит этого белка или нарушение его функции вследствие генетических мутаций или выработки блокирующих антител приводят к дисрегуляции альтернативного пути комплемента, что является одним из хорошо изученных механизмов развития тромботической микроангиопатии и С3-гломерулопатии [32,33]. Однако возможный вклад этого сценария в патогенез ААВ остается малоизученным. В одном исследовании было показано, что концентрация фактора Н в плазме у пациентов с активным ААВ (n=82) была ниже, чем у пациентов в ремиссии, а ее величина обратно коррелировала со значением индекса BVAS, концентрацией креатинина сыворотки в дебюте и количеством полулуний в биоптате [34]. Более того, согласно многофакторному анализу выживаемости, концентрация фактора Н плазмы была независимым предиктором развития терминальной почечной недостаточности или летального исхода. Однако недостатки исследования, в частности его ретроспективный и обсервационный характер, не позволяют оценить причины снижения уровня фактора Н и обосновывают проведение дополнительных клинических исследований. В недавней работе *in vitro* те же авторы показали, что фактор Н способствует миграции нейтрофилов и их адгезии к клеткам гломерулярного эндотелия человека, но при этом подавляет индуцируемую АНЦА активацию нейтрофилов в клеточной культуре и препятствует повреждению эндотелиальных клеток [35]. Однако у пациентов с активным ААВ эти свойства фактора Н были ослаблены по сравнению с образцами, полученными у здоровых добровольцев. Таким образом, фактор Н, по всей видимости, обладает протективными свойствами в отношении эндотелия капилляров клубочка, но утрачивает эти свойства у пациентов с активным ААВ.

В большинстве представленных исследований для оценки активности системы комплемента были использованы лабораторные и иммуногистохимические методы, которые до настоящего времени не вошли в повседневную практику. В обычной лечебной работе врачам доступно преимущественно определение уровня С3 и С4 компонентов системы комплемента или ее

общей активности (CH_{50}). В последние годы были опубликованы результаты исследований, в которых оценивалась взаимосвязь этих тестов с особенностями течения ААВ. Согласно полученным данным, гипокомplementемия может быть фактором риска тяжелого поражения внутренних органов и худшего прогноза. В ретроспективном исследовании у 81 пациента с ААВ оценивали частоту развития гипокомplementемии, которую диагностировали на основании снижения уровня хотя бы одного из показателей: С3, С4 или CH_{50} . У 16 (20%) пациентов была выявлена гипокомplementемия в дебюте заболевания. Ее формирование по сравнению с группой пациентов с нормокомplementемией ($n=65$) было ассоциировано с достоверно более частым развитием геморрагического альвеолита (38% и 8%, соответственно, $p=0,006$) и тромботической микроангиопатии (19% и 0%, $p=0,007$) и снижением общей выживаемости ($p=0,033$) [36]. В другом исследовании снижение концентрации С3 компонента complementа, выявленное у 20% пациентов с ААВ, также сопровождалось снижением почечной и общей выживаемости [37]. Взаимосвязь гипокомplementемии с тяжестью течения ААВ была изучена в исследовании Snpogoc и соавт., в котором 75 пациентов были разделены на две группы в зависимости от концентрации С3 сыворотки: в первую группу вошли пациенты со снижением уровня С3 (менее 0,9 г/л), во вторую – с нормальной концентрацией С3 (0,9-1,8 г/л). В группе пациентов с низкой концентрацией С3 сыворотки частота летального исхода была почти в четыре раза выше (относительный риск 4,315, 95% доверительный интервал 1,350-13,799; $p=0,014$), чем у пациентов с нормокомplementемией [38].

Взаимосвязь тромбоэмболических осложнений и системы complementа при ААВ

Пациенты с ААВ находятся в группе высокого риска развития тромбоэмболических осложнений [39]. Стимуляция нейтрофилов С5а и АНЦА приводит к образованию активных форм кислорода, дегрануляции тканевых факторов и формированию нейтрофильных ловушек, что, в свою очередь, индуцирует активацию свертывающей системы крови и формирование тромбина. Различные компоненты свертывающей и противосвертывающей систем крови, включая тромбин, факторы XIa, Xa, IXa, плазмин, могут расщеплять С3 и С5, высвобождая биологически активные С3а и С5а [40, 41]. Другим потенциальным механизмом реализации протромбогенного потенциала при ААВ является воздействие системы complementа на тромбоциты [42], приводящее к их активации [43]. Тромбоциты экспрессируют рецепторы к компонентам С3а и С5а [44], а взаимодействие с комплексом С5b-9 может стимулировать высвобождение из клеток альфа-гранул и микроцатиц [45]. В свою очередь, активированные тромбоциты могут инициировать запуск системы complementа путем повышения синтеза С3а, С3b и формирования С5b-9 [46]. В пользу этой гипотезы свидетельствует и

высокая частота развития тромбоцитоза у пациентов с активными формами ААВ, а также взаимосвязь числа тромбоцитов с показателями активности заболевания [47].

Система complementа – потенциальная мишень терапевтического воздействия

Использование стандартных схем иммуносупрессивной терапии, в частности циклофосфида (ЦФ) в сочетании с высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС), привело к значительному увеличению 5-летней выживаемости больных с ААВ – примерно с 20% до 80% [48,49]. В качестве альтернативы возможно применение ритуксимаба (моноклональные антитела к CD20+ лимфоцитам) в сочетании с ГКС. Эффективность этой схемы индукционной терапии была сопоставимой с таковой ЦФ и ГКС в двух рандомизированных исследованиях (RAVE и RITUXVAS) [50,51].

Однако, несмотря на очевидные успехи в терапии ААВ, нельзя игнорировать тот факт, что в настоящее время в числе причин летального исхода осложнения иммуносупрессивной терапии по частоте не уступают проявлениям самого заболевания. Так, при ретроспективном анализе структуры причин смерти у пациентов с ГПА частота нежелательных эффектов проводимого лечения была сопоставима с вкладом поражения легких в рамках основного заболевания – 35,1% и 37,8%, соответственно, а в проспективной группе значительно превышала их – 47,1% и 17,6%, соответственно [52]. Основные нежелательные эффекты терапии ЦФ (инфекционные осложнения, геморрагический цистит и рак мочевого пузыря, лимфопролиферативные заболевания, миелодисплазия, бесплодие) обусловлены его высокой токсичностью [52-54]. Применение ритуксимаба также сопряжено с высокой частотой нежелательных явлений (46%), в основном за счет развития инфекций [55]. При этом существенный вклад в развитие инфекционных осложнений вносит длительный прием и/или использование высоких доз ГКС. Поэтому одним из наиболее перспективных направлений является разработка новых схем лечения ААВ с использованием препаратов принципиально иного механизма действия, обладающих потенциальным стероидосберегающим эффектом.

В настоящее время существует несколько препаратов, способных подавлять активность системы complementа при аутоиммунных заболеваниях. Одним из первых в клинической практике был использован экулизумаб для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии и атипичного гемолитико-уремического синдрома. Однако эффективность этого препарата в лечении ААВ в клинических исследованиях не изучалась. Тем не менее, нами был описан опыт успешного использования экулизумаба в сочетании с иммуносупрессивной терапией у пациентки с сочетанием микрокочического полиангиита и атипичного гемолитико-уремического синдрома [56].

Непосредственно для лечения ААВ был разработан

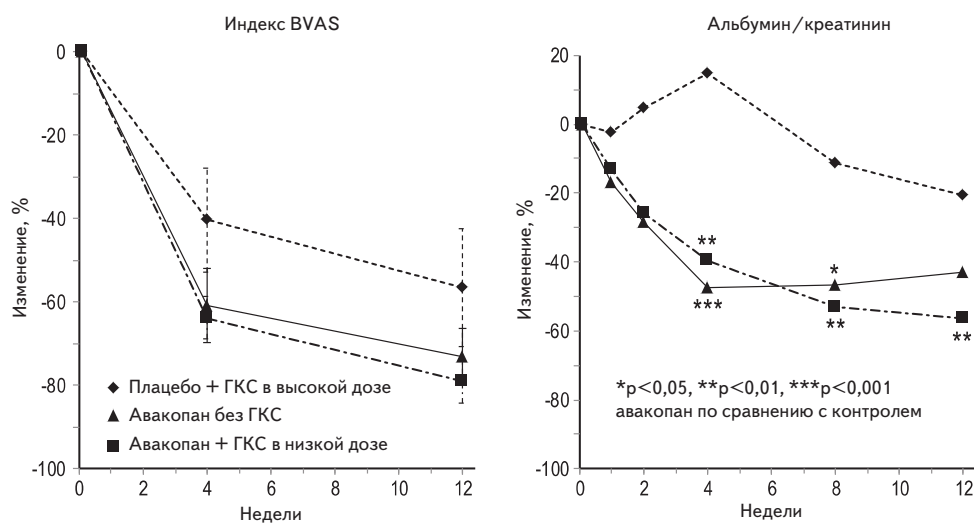


Рис. 1. Динамика индекса BVAS и отношения альбумин/креатинин в трех группах больных в исследовании CLEAR

препарат для перорального использования, блокирующий рецепторы C5a (CCX168, авакопан), эффективность и безопасность которого изучались в многоцентровом клиническом исследовании CLEAR (NCT01363388) у 67 пациентов с ААВ. Одной из целей исследования было изучить возможность использования CCX168 в сочетании с низкими дозами ГКС или без ГКС. Первичной конечной точкой было снижение активности васкулита (индекса BVAS по крайней мере на $\geq 50\%$) через 12 недель после начала терапии. Доля пациентов, достигших первичной конечной точки, была сопоставимой в группах пациентов, получавших авакопан в сочетании с низкими дозами ГКС и иммуносупрессивными препаратами (86,4%), авакопан в сочетании с иммуносупрессивными препаратами без ГКС (81,0%) и стандартную иммуносупрессивную терапию с высокими дозами ГКС (70,0%). У значительного числа пациентов, получавших CCX168, была достигнута ранняя ремиссия уже на 4-й неделе лечения с сохранением низкой активности заболевания к 12-й неделе. В частности, альбуминурия снизилась у 47% пациентов, получавших препарат без ГКС, и у 40% пациентов, получавших препарат в сочетании с низкими дозами ГКС (рис. 1). Степень снижения СКФ была сопоставимой в обеих группах пациентов, получавших авакопан. Полученные данные позволили сделать вывод о стероидсберегающем эффекте препарата.

В исследовании CLASSIC (NCT02222155), в котором оценивали безопасность использования CCX168 в дозах 10 мг и 30 мг два раза в день в сочетании с полной дозой ГКС и ЦФ или ритуксимаба в течение 12 недель, частота и структура нежелательных явлений не отличались от таковой в контрольной группе [57]. Таким образом, авакопан представляется перспективным препаратом, который, вероятно, позволит снизить бремя нежелательных явлений, ассоциированных с приме-

нием ГКС, у пациентов с ААВ при сохранении высокой эффективности терапии.

IFX-1 — это еще один экспериментальный ингибитор системы комплемента, который представляет собой моноклональное антитело к C5a. В экспериментальных исследованиях была продемонстрирована высокая селективность препарата в отношении данного фактора комплемента, что обеспечивает возможность формирования МАК как защитного механизма неспецифического иммунитета в связи с отсутствием ингибирования C5b. В настоящее время планируется двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с целью изучения стероидсберегающего эффекта IFX-1 на фоне стандартной терапии ЦФ или ритуксимабом у 80 пациентов с ААВ. В трех группах сравнения предполагается применение ГКС, IFX-1 в комбинации с ГКС в сниженной дозе или только IFX-1.

Заключение

Активация системы комплемента по альтернативному пути является одним из значимых звеньев патогенеза ААВ. При этом формируется порочный круг, предполагающий взаимное потенцирование патологических процессов, обусловленных привлечением и праймингом нейтрофилов под воздействием C5a с последующей опосредованной АНЦА активацией клеток, их дегрануляцией и высвобождением факторов, стимулирующих активацию альтернативного пути и образование еще большего количества C5a. В свою очередь, повреждение эндотелия и других тканей реализуется не только под действием активных форм кислорода и нейтрофильных внеклеточных ловушек, но и за счет образования МАК, а также опосредованной активации свертывающей системы крови. Принимая во внимание данные экспериментальных и клинических исследований, компоненты системы комплемента, в первую очередь, C3a, C5a,

растворимый МАК и Вв в сыворотке крови и их депозиты в ткани почки, представляются перспективными маркерами для оценки активности и прогноза ААВ, заслуживающими дальнейшего изучения. В свою очередь, подавление активации системы комплемента, в частности путем блокады рецепторов C5a, открывает новые возможности терапии ААВ, что позволит существенно снизить применяемые дозы ГКС и уменьшить частоту ассоциированных нежелательных явлений.

Конфликт интересов: нет.

- Jennette JC. Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013;17(5):603-6.
- Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87(11):4115-9.
- Weidner S, Carl M, Riess R, Rupprecht HD. Histologic analysis of renal leukocyte infiltration in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: importance of monocyte and neutrophil infiltration in tissue damage. *Arthritis Rheum* 2004;50(11):3651-7.
- Eisenberger U, Fakhouri F, Vanhille P et al. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(7):1392-9.
- Zagvozdina E, Novikov P, Moiseev S. THU0338 Clinical presentation and outcomes of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: ANCA-negative versus ANCA-positive. *Ann Rheum Dis* 2017;76(Suppl 2):331.
- Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol* 2016;3(3):122-33.
- Bansal PJ, Tobin MC. Neonatal microscopic polyangiitis secondary to transfer of maternal myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody resulting in neonatal pulmonary hemorrhage and renal involvement. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93(4):398-401.
- Schlieben DJ, Korbet SM, Kimura RE et al. Pulmonary-renal syndrome in a newborn with placental transmission of ANCA. *Am J Kidney Dis* 2005;45(4):758-761.
- Kain R, Rees AJ. What is the evidence for antibodies to LAMP-2 in the pathogenesis of ANCA associated small vessel vasculitis? *Curr Opin Rheumatol* 2013;25(1):26-34.
- Kettritz R. How anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies activate neutrophils. *Clin Exp Immunol* 2012;169(3):220-8.
- Schreiber A, Xiao H, Jennette JC et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(2):289-98.
- Xiao H, Heeringa P, Hu P et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002;110(7):955-63.
- Xiao H, Schreiber A, Heeringa P et al. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol* 2007;170(1):52-64.
- Huugen D, van Esch A, Xiao H et al. Inhibition of complement factor C5 protects against anti-myeloperoxidase antibody-mediated glomerulonephritis in mice. *Kidney Int* 2007;71(7):646-54.
- Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(2):225-31.
- Camous L, Roumenina L, Bigot S et al. Complement alternative pathway acts as a positive feedback amplification of neutrophil activation. *Blood* 2011;117(4):1340-9.
- Leffler J, Martin M, Gullstrand B et al. Neutrophil extracellular traps that are not degraded in systemic lupus erythematosus activate complement exacerbating the disease. *J Immunol* 2012;188(7):3522-31.
- Wang H, Wang C, Zhao MH et al. Neutrophil extracellular traps can activate alternative complement pathways. *Clin Exp Immunol* 2015;181(3):518-27.
- Harris AA, Falk RJ, Jennette JC. Crescentic glomerulonephritis with a paucity of glomerular immunoglobulin localization. *Am J Kidney Dis* 1998;32(1):179-84.
- Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kidney Int* 2004;65(6):2145-52.
- Neumann I, Regele H, Kain R et al. Glomerular immune deposits are associated with increased proteinuria in patients with ANCA-associated crescentic nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(3):524-31.
- Xing GQ, Chen M, Liu G et al. Complement activation is involved in renal damage in human antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated pauci-immune vasculitis. *J Clin Immunol* 2009;29(3):282-91.
- Chen M, Xing GQ, Yu F et al. Complement deposition in renal histopathology of patients with ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(4):1247-52.
- Gou SJ, Yuan J, Chen M et al. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int* 2013;83(1):129-37.
- Gou SJ, Yuan J, Wang C et al. Alternative complement pathway activation products in urine and kidneys of patients with ANCA-associated GN. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(11):1884-91.
- Hilhorst M, van Paassen P, van Rie H et al. Complement in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(8):1302-13.
- Yuan J, Gou SJ, Huang J et al. C5a and its receptors in human anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther* 2012;14(3):R140.
- Huey R, Hugli TE. Characterization of a C5a receptor on human polymorphonuclear leukocytes (PMN). *J Immunol* 1985;135(3):2063-8.
- Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1058-66.
- Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001;344(15):1140-4.
- Ricklin D, Reis ES, Lambris JD. Complement in disease: a defence system turning offensive. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(7):383-401.
- Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;361(17):1676-87.
- Servais A, Noel LH, Roumenina LT et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012;82(4):454-64.
- Chen SF, Wang FM, Li ZY et al. Plasma complement factor H is associated with disease activity of patients with ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:129.
- Chen SF, Wang FM, Li ZY et al. Complement factor H inhibits anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-induced neutrophil activation by interacting with neutrophils. *Front Immunol* 2018;9:559.
- Fukui S, Iwamoto N, Umeda M et al. Antineutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis with hypocomplementemia has a higher incidence of serious organ damage and a poor prognosis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(37):e4871.
- Molad Y, Tovar A, Ofer-Shiber S. Association of low serum complement C3 with reduced patient and renal survival in antimyeloperoxidase-associated small-vessel vasculitis. *Nephron Clin Pract* 2014;126(1):67-74.
- Crnogorac M, Horvatic I, Kacinari P et al. Serum C3 complement levels in ANCA associated vasculitis at diagnosis is a predictor of patient and renal outcome. *J Nephrol* 2018;31(2):257-62.
- Макаров Е.А., Новиков П.И., Шевцова Т.П. с соавт. Венозные тромбозно-блоческие осложнения при АНЦА-ассоциированных васкулитах. *Клинический фармакологический журнал* 2017;26(3):37-42 [Makarov EA, Novikov PI, Shevtsova TP et al. Venous thromboembolic complications and ANCA-associated vasculitis. *Clin Pharmacol Ther = Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2017;26(3):37-42 (In Russ.)].
- Ekdahl KN, Teramura Y, Hamad OA et al. Dangerous liaisons: complement, coagulation, and kallikrein/kinin cross-talk act as a linchpin in the events leading to thromboinflammation. *Immunol Rev* 2016;274(1):245-69.
- Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nat Med* 2006;12(6):682-7.
- Speth C, Rambach G, Wurzner R et al. Complement and platelets: Mutual interference in the immune network. *Mol Immunol* 2015;67(1):108-18.
- Lood C, Tyden H, Gullstrand B et al. Platelet activation and anti-phospholipid antibodies collaborate in the activation of the complement system on platelets in systemic lupus erythematosus. *PLoS One* 2014;9(6):e99386.
- Martel C, Cointe S, Maurice P et al. Requirements for membrane attack complex formation and anaphylatoxins binding to collagen-activated platelets. *PLoS One* 2011;6(4):e18812.
- Sims PJ, Wiedmer T. Induction of cellular procoagulant activity by the membrane attack complex of complement. *Semin Cell Biol* 1995;6(5):275-82.
- Del Conde I, Cruz MA, Zhang H et al. Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system. *J Exp Med* 2005;201(6):871-79.
- Willeke P, Kumpers P, Schluter B et al. Platelet counts as a biomarker in ANCA-associated vasculitis. *Scand J Rheumatol* 2015;44(4):302-8.
- Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008;67(7):1004-10.
- Flossmann O, Berden A, de Groot K et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):488-94.
- Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):211-20.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):221-32.
- Novikov PI, Moiseev SV, Kuznetsova EI et al. Changing patterns of clinical severity and risk of mortality in granulomatosis with polyangiitis over four decades: the Russian experience. *Rheumatol Int* 2015;35(5):891-8.
- Faurschou M, Sorensen IJ, Mellekjær L et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008;35(1):100-5.
- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116(6):488-98.
- Новиков П.И., Зыкова А.С., Смитиенко И.О., Моисеев С.В. Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов: рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2016 года. *Клинический фармакологический журнал* 2017;26(1):80-7 [Novikov PI, Zyкова AS, Smitienko IO, Moiseev SV. Treatment of ANCA-associated vasculitis: EULAR/ERA-EDTA 2016 guidelines. *Clin Pharmacol Ther = Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2017;26(1):80-7 (In Russ.)].
- Буланов Н.М., Козловская Н.Л., Моисеев С.В. с соавт. Сочетание АНЦА-ассоциированного васкулита и атипичного гемолитико-уремического синдрома у пациентки с мутацией гена диацилглицеролкиназы-ε-эпсилон (клинический разбор). *Нефрология и диализ* 2018;20(2):212-24 [Bulanov NM, Kozlovskaya NL, Moiseev SV. ANCA-associated vasculitis and atypical hemolytic uremic syndrome in a patient with mutations of the diacylglycerol kinase-ε gene. *Nephrology Dialysis = Nefrologiya i dializ* 2018;20(2):212-24 (In Russ.)].
- Jayne DR, Bruchfeld AN, Harper L et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(9):2756-67.

Complement in ANCA-associated vasculitis: from pathogenesis to treatment

A.S. Zykova^{1,2}, E.S. Vinogradova^{1,2}, E.M. Shchegoleva¹, N.M. Bulanov¹, P.I. Novikov¹, S.V. Moiseev^{1,2}

¹Tareev Clinic of Internal Disease, Sechenov First Moscow State Medical University, ²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Activation of neutrophils and monocytes by antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) is regarded as the main mechanism of ANCA-associated vasculitis (AAV). However, accumulating evidence suggest that complement activation, particularly by alternative pathway, may play an important role in the development of AAV. In this review, we provide the experimental and clinical evidence for complement activation

in patients with AAV. Inhibition of complement system by targeted medications could be a promising approach to treatment of AAV. Phase 2 clinical trial showed that avacopan, a selective inhibitor of C5a receptor, was safe and effective in replacing high-dose glucocorticoids in treating vasculitis.

Key words. ANCA-associated vasculitis, complement system, avacopan, IFX-1.

Conflict of interest: none declared.

For correspondence: A.S. Zykova. Tareev Clinic of Internal Disease. Rossolimo, 11/5, 119435, Moscow, Russia. ansezy@gmail.com.

To cite: Zykova AS, Vinogradova ES, Shchegoleva EM, et al. Complement in ANCA-associated vasculitis: from pathogenesis to treatment. Clin Pharmacol Ther 2019;28(1):57-63. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-57-63.