

## Активация системы комплемента при АНЦА-ассоциированных васкулитах

А.С. Зыкова<sup>1,2</sup>, Н.М. Буланов<sup>1</sup>, П.И. Новиков<sup>1</sup>, Е.Д. Сафонова<sup>2</sup>,  
М.Л. Буланова<sup>3</sup>, Е.П. Гитель<sup>4</sup>, С.В. Моисеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, <sup>2</sup>Факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, <sup>3</sup>Областная клиническая больница, Владимир, <sup>4</sup>Централизованная лабораторно-диагностическая служба, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

**Для корреспонденции:**  
А.С. Зыкова, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. ansezy@gmail.com

**Для цитирования:**  
Зыкова А.С., Буланов Н.М., Новиков П.И. и др. Активация системы комплемента при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Клин фармакол тер 2020;29(3):55-60. [Zykova A, Bulanov N, Novikov P, et al. Complement activation in ANCA-associated vasculitis. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(3):55-60 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-55-60.

**Цель.** Сравнить уровни различных компонентов системы комплемента у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами (ААВ) и здоровых добровольцев.

**Материал и методы.** Уровни компонентов системы комплемента в плазме измеряли с помощью иммуноферментного метода у 59 пациентов с впервые выявленным или рецидивирующим гранулематозом с полиангиитом или микроскопическим полиангиитом и у 36 здоровых добровольцев. У 28 пациентов с ААВ исследование было проведено повторно после достижения ремиссии заболевания. Активность ААВ оценивали с помощью Бирмингемского индекса активности васкулита (BVAS v.3).

**Результаты.** Медианы концентраций C5b-9, C5a, C3a и фактора В у пациентов с активным ААВ были выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). В фазу ремиссии было отмечено снижение уровней C3a ( $p = 0,005$ ), C5a ( $p = 0,035$ ) и фактора В ( $p = 0,045$ ) по сравнению с исходными значениями, тогда как уровни C5b-9 и пропердина достоверно не изменились. У пациентов с активным ААВ не было отмечено связи между уровнями компонентов комплемента и типом АНЦА, клиническими проявлениями, предшествующей иммуносупрессией или тяжестью течения.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о роли активации системы комплемента, особенно по альтернативному пути, в патогенезе ААВ.

**Ключевые слова.** Система комплемента, АНЦА, васкулит, биомаркер.

**А**НЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) включают в себя гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом и характеризуются некротизирующим воспалением сосудов мелкого и среднего калибра. В основе патогенеза ААВ лежит образование антител к гранулам цитоплазмы нейтрофи-

лов (АНЦА), содержащим протеиназу-3 (ПР3) или миелопероксидазу (МПО), что приводит к активации нейтрофилов, высвобождению воспалительных цитокинов, образованию активных форм кислорода и литических ферментов и формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек [1]. Эти механизмы определяют (по крайней мере отчасти) участие АНЦА в развитии воспаления и повреждения эндотелия сосудов.

Долгое время считалось, что система комплемента не играет особой роли в развитии ААВ. В пользу этого свидетельствовали нормальные уровни C3 и C4 компонентов комплемента в крови у большинства больных и гистологическая картина малоиммунного (pauci-immune) гломерулонефрита с небольшим отложением иммуноглобулинов и компонентов комплемента в стенках сосудов при биопсии почки. Однако в последние годы результаты экспериментальных и клинических исследований заставили пересмотреть эту точку зрения [2,3]. В 2007 г. Xiao и соавт. опубликовали первое исследование, подтвердившее участие системы комплемента в патогенезе ААВ [4]. В опытах на мышах с дефектом факторов В и C5a, участвующих в активации комплемента по классическому и альтернативному пути, введение МПО-АНЦА класса IgG не вызывало развития некротизирующего гломерулонефрита, в то время как дефицит C4 компонента, который активирует C3- и C5-конвертазы, участвующие как в классическом, так и в лектиновом пути, не предотвратил развитие заболевания. В то же время, Hilhorst и соавт. обнаружили отложения C4d компонента в большинстве почечных биоптатов, что дает возможность предположить участие и классического пути в развитии ААВ [5]. Инкубация МПО-АНЦА или ПР3-АНЦА с человеческими нейтрофилами вызывала высвобождение факторов, активирующих комплемент. В свою очередь, активация системы комплемента индуцирует миграцию и прайминг

нейтрофилов и усиливает воспалительный ответ [2,6].

Роль системы комплемента в развитии ААВ была подтверждена клиническими исследованиями, в которых анализировались различные компоненты комплемента у пациентов с разной степенью активности заболевания [7-10]. Однако эти работы были небольшими и немногочисленными. Целью настоящего исследования было сравнение содержания компонентов классического (С3а, С5а и С5b-9) и альтернативного (фактор В и пропердин) путей активации комплемента у пациентов с ААВ и здоровых добровольцев.

### Материал и методы

В исследование включали пациентов с впервые диагностированным ААВ или рецидивом заболевания. Диагноз ГПА и МПА устанавливали в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (АКР, 1990 г.) [11], алгоритмом Европейского агентства по лекарствам (ЕМА) [12] и определением, принятом на конференции в Чапел-Хилле в 2012 г. [13]. Для оценки активности ААВ использовали Бирмингемский индекс активности васкулита (BVAS, v.3). Критерием включения было значение этого индекса по крайней мере 3 балла. Контрольную группу составили здоровые добровольцы, которых набирали в Клинике им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и Владимирской областной клинической больнице. Все участники исследования дали письменное информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. Сеченова. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Биопсию почек оценивали в соответствии со стандартным протоколом [14]. Класс АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита устанавливали согласно классификации Бердена [15]. Рассчитывали процент клубочков с полунормальными и полностью склерозированными клубочками от общего количества клубочков, полученных при биопсии. Оценивали также степень интерстициальной фиброза и канальцевой атрофии и отложение IgA, IgG, IgM, C3 и легких цепей каппа и лямбда.

Концентрацию компонентов комплемента в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа: С5b-9 (НК328-02, Nycult Biotech, Нидерланды), С5а (НК349-01, Nycult Biotech, Нидерланды), С3а (НК354-01, Nycult Biotech, Нидерланды), фактор В (EF7001-1, ASSAY-PRO, США) и пропердин (фактор P; SEA783Hu, Cloud-Slope Corporation, США). Лабораторный анализ проводился в соответствии с инструкциями производителя. Верхняя граница нормы (97,5-й перцентиль) для каждого компонента комплемента была определена после анализа результатов исследования в контрольной группе. Верхняя граница нормального содержания С5b-9 составила 11271,1 мАУ/мл, С5а – 33,1 нг/мл, С3а – 8955,3 нг/мл, фактора В – 2864,1 мкг/мл, а нижняя граница нормального содержания пропердина – 357,8 мкг/мл.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics версии 23.0. Нормальность распределения тестировали при помощи критерия Шапиро-Уилка. Данные для количественных показателей с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm m$ ). Данные для количественных показателей с распределением, отличающимся от нормального, приведены в виде медианы и межквартильного размаха. Данные для показателей с номинальным (качественным) типом шкалы представлены в виде абсолютных частот и доли в группе в процентах. Оценку значимости различий при отклонении распределе-

ния от нормального в группах для независимых количественных переменных проводили при помощи критерия Манна-Уитни, для связанных количественных переменных – при помощи критерия Уилкоксона. Корреляционный анализ порядковых и количественных данных проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

**Демографические и клинические показатели.** В проспективное исследование были включены 59 пациентов с ГПА (n=41) или МПА (n=18) (табл. 1). У 6 пациентов с АНЦА-негативным ААВ диагноз локальной формы ГПА был подтвержден при гистологическом исследовании. У 35 пациентов диагноз ААВ был установлен впервые, в то время как у 24 больных имелся рецидив заболевания. Двадцать три из 35 больных с впервые диагностированным ААВ поступили в клинику и были включены в исследование через 4-6 недель после начала иммуносупрессивной терапии в амбулаторных условиях (2-3 инфузии циклофосфамида с высокими дозами глюкокортикоидов), тогда как 12 пациентов не получали какие-либо иммуносупрессивные препараты до взятия анализов. Все 24 пациента с рецидивом ААВ были обследованы на фоне поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Следует отметить, что несмотря на лечение иммуносупрессивными препаратами у всех пациентов на момент исследования компонентов комплемента имелась высокая активность ААВ: величина индекса BVAS варьировалась от 3 до 31 балла, а медиана составляла 16,5 балла.

У 28 пациентов анализы были взяты повторно во время ремиссии ААВ, достигнутой через 3–38 мес (медиана 16 мес) после начала иммуносупрессивного лечения ритуксимабом (n=4), циклофосфамидом (n=20), метотрексатом (n=3) или мофетила микофенолатом (n=1).

Контрольную группу составили 36 здоровых добро-

**ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика больных с ААВ**

Параметры	Значения
Женщины, n (%)	37 (62,7)
Средний возраст, лет	52,5±14,3
Диагноз, n (%)	
Гранулематоз с полиангиитом	41 (69,5)
Микроскопический полиангиит	18 (30,5)
Поражение органов, n (%)	
Легкие	29 (49,1)
Почки	37 (62,7)
ЛОР	38 (64,4)
Орган зрения	14 (23,7)
АНЦА, n (%)	
ПРЗ	36 (61,0)
МПО	13 (22,0)
Неуточненные	4 (6,8)
Не определяются	6 (10,2)
Лабораторные показатели, медианы	
Сывороточный креатинин, мкмоль/л	105,2 (95,7, 200,7)
СОЭ, мм/ч	55,0 (38,0, 64,0)
С-реактивный белок, мг/л	10,2 (9,8, 36,7)
Медиана BVAS	16,5 (13,6, 16,9)

**ТАБЛИЦА 2. Уровни компонентов комплемента у пациентов с активным ААВ и здоровых добровольцев и их динамика после достижения ремиссии системного васкулита**

Показатели	Активный ААВ vs. контроль		Активный ААВ vs. ремиссия	
	Активный ААВ (n=59)	Контроль (n=36)	Активный ААВ (n=28)	Ремиссия (n=28)
С5а, нг/мл	22,9 (14,4; 33,0)	3,0 (0,4; 6,7)***	21,6 (21,7; 46,0)	18,8 (14,6; 25,7)*
С3а, нг/мл	21436,0 (11395,0; 21436,0)	1224,5 (798,5; 1947,7)***	21436,0 (17102,0; 20971,3)	11811,0 (11003,0; 16292,6)*
С5b-9, мАУ/мл	24646,0 (15342,0; 46681,0)	3305,5 (2780,2; 3777,5)***	29286,0 (23448,3; 43048,5)	20057,4 (19709,3; 41477,7)
Фактор В, мкг/мл	1586,0 (1175,0; 2145,0)	1013,5 (770,7; 1548,5)***	1804,0 (1514,6; 2438,0)	1480,0 (1124,3; 1658,2)*
Пропердин, мкг/мл	402,0 (360,0; 447,0)	416,0 (400,2; 437,0)	388,0 (372,0; 417,2)	402,0 (381,9; 423,5)

Примечание: \* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$ . В динамике уровни компонентов комплемента измеряли у 28 больных, которые были обследованы до и после достижения ремиссии ААВ в результате индукционной иммуносупрессивной терапии. Верхняя граница нормального содержания С5b-9 составила 11271,1 мАУ/мл, С5а – 33,1 нг/мл, С3а – 8955,3 нг/мл, фактора В – 2864,1 мкг/мл, а нижняя граница нормального содержания пропердина – 357,8 мкг/мл.

вольцев, в том числе 9 мужчин и 27 женщин, средний возраст  $55,7 \pm 12,4$  года.

С5b-9, С5а, С3а, факторы В и Р (пропердин) у пациентов с активным ААВ. У пациентов с активным ААВ медианы концентраций С5b-9, С5а, С3а и фактора В были выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ; табл. 2). Медиана концентрации пропердина была ниже у пациентов с ААВ, однако разница между группами не достигла статистической значимости. Концентрации С5b-9, С5а, С3а и фактора В превышали верхние границы у 50 (84,7%), 15 (25,4%), 49 (83,1%) и 8 (13,6%) пациентов, соответственно, тогда как уровень пропердина был снижен у 13 (22,0%) пациентов.

У 28 пациентов с ААВ мы определили уровни компонентов комплемента до и после индукции ремиссии. Достижение ремиссии сопровождалось значительным снижением уровней С3а с 21436,0 до 11811,0 нг/мл ( $p = 0,005$ ), С5а с 21,6 до 18,8 нг/мл ( $p = 0,035$ ) и фактора В с 1804,0 до 1480,0 мкг/мл ( $p = 0,045$ ), в то время как уровни С5b-9 и пропердина не изменились (табл. 2).

Нормализация уровня С5а была достигнута у 5 (62,5%) из 8 пациентов, С3а – у 11 (44,0%) из 25 пациентов, С5b-9 – у 6 (25,0%) из 24 пациентов, фактора В – у 6 (100%) пациентов. Уровень пропердина у всех 28 пациентов, обследованных в динамике, был нормальным как исходно, так и после индукционной терапии. У нескольких пациентов наблюдалось увеличение уровней компонентов комплемента во время проведения иммуносупрессивной терапии, включая С3а у 2 пациентов, С5b-9 у 3 пациентов и фактора В у 1 пациента.

Зависимость уровней комплемента от типа АНЦА, особенностей течения и длительности заболевания, а также предшествующей иммуносупрессии. Мы не обнаружили различий в уровнях С5b-9, С5а, С3а, фактора В и пропердина между пациентами с ПРЗ-АНЦА или МПО-АНЦА (табл. 3), с ГПА или МПА (табл. 4), с впервые диагностированным ААВ или рецидивом заболевания (табл. 5), а также между пациентами, получавшими и не получавшими иммуносупрессивную терапию (табл. 6).

Мы также сопоставили уровни компонентов системы комплемента у пациентов с различными фенотипами ААВ, в том числе “нетяжелым”, “тяжелым ПРЗ-АНЦА-положительным” и “тяжелым МПО-АНЦА-положительным” васкулитом [16]. Первый вариант (обычно

ПРЗ-АНЦА-положительный или иногда АНЦА-отрицательный) характеризуется наличием гранулематозного воспаления (поражение ЛОР-органов, очаговые или инфильтративные изменения в легких, ретроорбитальная опухоль и/или пахименингит) без жизне- или угрожающих состояний. Проявлениями “тяжелого” васкулита считали гломерулонефрит, альвеолярное кровоотечение, множественный мононеврит и склерит. Медианы уровней всех исследуемых компонентов комплемента были одинаковыми в этих группах пациентов.

Кроме того, мы разделили пациентов на две группы в зависимости от тяжести заболевания, которую оценивали на основании наличия крайней мере одного большого критерия BVAS и общего индекса BVAS  $> 6$ . Медианы BVAS у пациентов с тяжелой и нетяжелой формами ААВ составили 15 (13; 16) и 8 (6; 9), соответственно. Уровни компонентов комплемента не отличались у пациентов с “тяжелым” и “нетяжелым” ААВ.

**ТАБЛИЦА 3. Уровни компонентов комплемента у пациентов с активным ПРЗ-АНЦА и МПО-АНЦА васкулитом**

Показатели	МПО-АНЦА (n=13)	ПРЗ-АНЦА (n=36)	p
С5а, нг/мл	31,0 (17,7; 56,0)	18,6 (10,5; 26,2)	0,249
С3а, нг/мл	17332,6 (11155,0; 20703,1)	16241,4 (8574,0; 21436,0)	0,745
С5b-9, мАУ/мл	27290 (14253,0; 37838,5)	33631 (15861,0; 84167,0)	0,281
Фактор В, мкг/мл	1437,0 (852,0; 1970,0)	1809,0 (1205,0; 2166,0)	0,189
Пропердин, мкг/мл	420,0 (402,0; 445,5)	421,0 (365,0; 475,5)	0,265

**ТАБЛИЦА 4. Уровни компонентов комплемента у пациентов с активным ГПА или МПА**

Показатели	ГПА (n=41)	МПА (n=18)	p
С5а, нг/мл	21,1 (13,8; 55,4)	20,0 (12,6; 26,8)	0,895
С3а, нг/мл	18804,5 (10239,0; 19148,84)	21436,0 (8574,0; 21436,0)	0,334
С5b-9, мАУ/мл	31719,0 (15071,0; 48217,0)	23271,0 (13753,0; 54567,2)	0,615
Фактор В, мкг/мл	1407,5 (853,0; 1816,0)	1724,5 (1172,0; 2228,0)	0,110
Пропердин, мкг/мл	411,5 (393,2; 443,5)	408,0 (367,0; 448,7)	0,335

**ТАБЛИЦА 5. Уровни компонентов комплемента у пациентов с впервые диагностированным ААВ и рецидивом**

Показатели	Впервые диагностированный ААВ (n=35)	Рецидив ААВ (n=18)	p
С5а, нг/мл	20,5 (13,3; 49,1)	25,3 (16,2; 31,2)	0,902
С3а, нг/мл	21436,0 (14774,8; 21436,0)	21436,0 (11237,0; 21436,0)	0,596
С5b-9, мАУ/мл	20256,0 (14822,5; 40239,0)	21189,0 (7002,3; 39684,3)	0,700
Фактор В, мкг/мл	1503,0 (1215,8; 1837,0)	1362,0 (1038,5; 2138,3)	0,487
Пропердин, мкг/мл	403,0 (350,7; 441,3)	386,0 (334,0; 444,3)	0,512

**ТАБЛИЦА 5. Уровни компонентов комплемента у пациентов, получавших и не получавших иммуносупрессивную терапию до включения в исследование**

Показатели	Без иммуносупрессии в анамнезе (n=12)	Любая иммуносупрессивная терапия (n=47)	p
С5а, нг/мл	20,6 (14,0; 31,4)	18,5 (13,8; 30,8)	0,720
С3а, нг/мл	21436,0 (21436,0; 21436,0)	18804,5 (8574,0; 21436,0)	0,227
С5b-9, мАУ/мл	17135,0 (13611,0; 40239,0)	34316,0 (15601,5; 77900,8)	0,970
Фактор В, мкг/мл	1731,0 (1277,0; 2197,0)	1866,0 (1093,5; 2196,8)	0,413
Пропердин, мкг/мл	402,5 (344,0; 445,7)	379,0 (340,5; 466,5)	0,992

*Корреляция уровней компонентов комплемента с лабораторными параметрами и результатами биопсии почки.* У 59 пациентов с активным ААВ уровни С5а коррелировали с уровнями С3а ( $r = 0,371$ ,  $p = 0,004$ ), С5b-9 ( $r = 0,355$ ,  $p = 0,006$ ) и фактором В ( $r = 0,281$ ,  $p = 0,031$ ). Однако нами не было выявлено связи между уровнями компонентов комплемента и индексом BVAS, суточной протеинурией, сывороточным креатинином, концентрацией С-реактивного белка или СОЭ. У 13 пациентов, которым была выполнена биопсия почки, уровень фактора В коррелировал с отложением С3 в клубочках ( $r = 0,648$ ,  $p = 0,023$ ), тогда как связи между уровнями остальных компонентов комплемента и гистологическими параметрами были статистической незначимыми.

### Обсуждение

При активации всех трех путей системы комплемента происходит образование С3-конвертазы, которая расщепляет С3 на анафилотоксин С3а и опсонин С3b [18]. Взаимодействие С3b с С3-конвертазой приводит к образованию С5-конвертазы, расщепляющей С5 на анафилотоксины С5а и С5b, которые запускают каскад реакций, приводящих к образованию С5b-9 (мембрано-атакующего комплекса). В нашем исследовании, как и в предыдущих работах, уровни С5а и С5b-9 были повышены у пациентов с активным ААВ по сравнению со здоровыми добровольцами. Эти данные указывают на то, что при развитии системного васкулита происходит

активация системы комплемента. У наших пациентов индукционная иммуносупрессивная терапия привела к снижению уровня С5а, в то время как уровни С5b-9 не изменились. Индукционная терапия вызывала также снижение уровня С3а.

Активация комплемента при ААВ не зависела от типа АНЦА, тяжести заболевания или предшествующей иммуносупрессии, так как мы не обнаружили различий уровней С5а и С5b-9 между группами пациентов с различными типами АНЦА (МПО-АНЦА или PR3-АНЦА), нозологическими формами ААВ (МПА или ГПА), впервые диагностированным ААВ или рецидивом ААВ, а также между пациентами, получавшими или не получавшими иммуносупрессивную терапию до включения в исследование.

Уровни С5а и С5b-9 не корреливали с величиной индекса BVAS, протеинурией, сывороточным уровнем креатинина или лабораторными маркерами воспаления и были повышены только у части пациентов с активным ААВ. Следует отметить, что концентрация С5а превышала верхнюю границу только у четверти пациентов с клиническими проявлениями активного ААВ. Таким образом, повышение уровней С5а и С5b-9 не позволяет надежно оценить наличие активности ААВ.

Мы также измеряли уровни фактора В и пропердина, которые являются компонентами альтернативного пути активации комплемента. Фактор В расщепляется фактором D на Va и Vb и необходим для образования С3-конвертазы альтернативного пути (С3bBb), тогда как пропердин увеличивает период полувыведения активности конвертазы и способствует постоянному расщеплению С3 до С3а и С3b. Средние уровни фактора В были повышены у пациентов с активным ААВ по сравнению со здоровыми добровольцами и снизились после достижения ремиссии системного васкулита. В то же время мы не обнаружили достоверных различий между средними уровнями пропердина у пациентов с ААВ и здоровых добровольцев.

Накопление фактора Vb в почечных клубочках пациентов с ААВ коррелировало с процентом полулуний, степенью инфильтрации интерстиция, интерстициальным фиброзом и канальцевой атрофией и было обратно пропорционально доле нормальных клубочков [19]. Кроме того, концентрация Vb в плазме крови коррелировала с уровнями С3а, С5а и С5b-9, клиническими и лабораторными признаками активности васкулита (индекс BVAS, СОЭ), а также долей полулуний в почечных биоптатах [8]. Эти данные указывают на то, что уровни циркулирующего Vb могут отражать активность поражения почек при ААВ. При анализе 187 биоптатов почки у пациентов с ААВ отложение пропердина коррелировало с процентом полулуний, а уровень пропердина сыворотки крови коррелировал с протеинурией [5]. В нашем исследовании уровни фактора В или пропердина не коррелировали с протеинурией, креатинином сыворотки, BVAS или лабораторными маркерами воспаления (СОЭ, С-реактивный белок). В небольшой группе пациентов, которым была выполнена биопсия



почки, уровни фактора В коррелировали с отложением С3 в клубочках, тогда как все остальные связи между компонентами комплемента и гистологическими параметрами не были достоверно значимыми.

Изучение роли системы комплемента в патогенезе ААВ открывает новые возможности терапии этой группы заболеваний. К сожалению, в настоящее время смертность от осложнений иммуносупрессивной терапии при ААВ сопоставима с таковой от проявлений самого заболевания. Так, при ретроспективном анализе структуры причин смерти у пациентов с ГПА доля нежелательных эффектов проводимого лечения была сходной с вкладом поражения легких в рамках основного заболевания – 35,1% и 37,8%, соответственно, а в проспективной группе значительно превышала последний – 47,1% и 17,6%, соответственно [20]. Основные нежелательные эффекты циклофосфида (инфекционные осложнения, геморрагический цистит и рак мочевого пузыря, лимфопролиферативные заболевания, миелодисплазия, бесплодие) обусловлены его высокой токсичностью [20–22]. Применение ритуксимаба также сопряжено с высокой частотой нежелательных явлений (46%), прежде всего инфекции [23]. Поэтому поиск новых безопасных препаратов для терапии системных васкулитов остается актуальной проблемой. В настоящее время разрабатываются два ингибитора фактора С5а – авакопан, пероральный ингибитор рецептора С5а (С5аR), и IFX-1, моноклональное антитело к С5а [24]. Эффективность, безопасность и стероидсберегающее действие авакопана у пациентов с ГПА и МПА были показаны в двух исследованиях II фазы – CLEAR и CLASSIC [24,25]. Кроме того, завершено исследование III фазы (ADVOCATE), в котором авакопан изучали более чем у 320 больных с активным ААВ. Недавно была начата II фаза клинических исследований IFX-1 у пациентов с ААВ.

Основным ограничением нашего исследования была относительно небольшая выборка пациентов, особенно тех, которые были обследованы в динамике, т.е. в активную фазу ААВ и после достижения ремиссии системного васкулита. Часть пациентов с впервые выявленным ААВ и все больные с рецидивом заболевания получали иммуносупрессивную терапию, которая, вероятно, могла оказать влияние на уровни компонентов комплемента. Тем не менее, у всех больных на момент изучения системы комплемента имелись признаки активности заболевания, а полученные нами данные соответствуют результатам предыдущих исследований и подтверждаются мета-анализом всех имеющихся данных об активации системы комплемента при ААВ [26].

### Заключение

Результаты нашего исследования подтверждают участие альтернативного пути активации системы комплемента в развитии ААВ. Признаки активации системы комплемента были обнаружены только у части пациентов с активным ААВ, тогда как достижение клинической

ремиссии после иммуносупрессивной терапии не всегда приводило к нормализации уровней компонентов комплемента. Следовательно, мы не можем сделать вывод, что какой-либо компонент комплемента в плазме сам по себе может быть полезен в качестве биомаркера активности болезни или для определения тактики лечения. Тем не менее, исследования системы комплемента при ААВ открывают новые перспективы в разработке лекарственных препаратов для лечения заболевания.

### Конфликт интересов: нет.

1. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15:91–101.
2. Chen M, Jayne DRW, Zhao MH. Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:359–67.
3. Quintana LF, Kronbichler A, Blasco M, et al. ANCA associated vasculitis: The journey to complement-targeted therapies. *Mol Immunol* 2019;112:394–8.
4. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:225–31.
5. Hilhorst M, van Paassen P, van Rie H, et al. Complement in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1302–13.
6. Brilland B, Garnier AS, Chevailler A, et al. Complement alternative pathway in ANCA-associated vasculitis: Two decades from bench to bedside. *Autoimmun Rev* 2020;19:102424.
7. 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:R140.
8. Gou SJ, Yuan J, Chen M, et al. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int* 2013;83:129–37.
9. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gründlinger G, et al. Evaluation and validation of biomarkers in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:930–6.
10. Antovic A, Mobarrez F, Manojlovic M, et al. Microparticles expressing myeloperoxidase and complement C3a and C5a as markers of renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Rheumatol* 2020;47:714–21.
11. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101–7.
12. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007;66:222–7.
13. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
14. Bajema IM, Hagen EC, Hansen BE, et al. The renal histopathology in systemic vasculitis: an international survey study of inter- and intra-observer agreement. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1989–95.
15. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jet al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1628–36.
16. Mahr A, Specks U, Jayne D. Subclassifying ANCA-associated vasculitis: a unifying view of disease spectrum. *Rheumatology (Oxford)* 2019;71:1894–903.
17. Wu EY, McInnis EA, Boyer-Suavet S, et al. Measuring circulating complement activation products in myeloperoxidase- and proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1894–903.
18. Ling M, Murali M. Analysis of the complement system in the clinical immunology laboratory. *Clin Lab Med* 2019;39:579–90.
19. 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;8:1884–91.
20. 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.
21. Faurischou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer 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.
22. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116(6):488–98.
23. Новиков П.И., Зыкова А.С., Смитиенко И.О., Моисеев С.В. Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов: рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2016 года. *Клин фармакол тер* 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.)].
24. Jayne D. Complement inhibition in ANCA vasculitis. *Nephrol Ther* 2019;15:409–12.
25. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2756–67.
26. Moiseev S, Lee JM, Zyкова A, et al. The alternative complement pathway in ANCA-associated vasculitis: further evidence and a meta-analysis. *Clin Exp Immunol* 2020;10.1111/cei.13498.

## Complement activation in ANCA-associated vasculitis

A. Zykova<sup>1,2</sup>, N. Bulanov<sup>1</sup>, P. Novikov<sup>1</sup>, E. Safonova<sup>2</sup>,  
M. Bulanova<sup>3</sup>, E. Gitel<sup>1</sup>, S. Moiseev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, <sup>3</sup>Vladimir Clinical Hospital, Vladimir, Russia, <sup>4</sup>Central Laboratory, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Aim.** To study the common and alternative pathway complement components in patients with ANCA-associated vasculitis (AAV).

**Material and methods.** Complement components were evaluated in 59 patients with newly diagnosed or relapsing granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis and 36 healthy volunteers. Only patients with active disease as assessed by Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) were enrolled in the prospective study.

**Results.** The median concentrations of the common pathway components C3a, C5a and C5b-9 and the alternative

pathway components factor B were higher in active AAV patients than in healthy controls ( $p < 0.001$ ). Achievement of remission was associated with reductions in C3a ( $p = 0.005$ ), C5a ( $p = 0.035$ ), and factor B levels ( $p = 0.045$ ), whereas C5b-9 and properdin levels did not change significantly. In active AAV, complement levels did not depend on ANCA specificity, disease phenotype, previous immunosuppression, or disease severity.

**Conclusion.** Our findings suggest activation of the complement system predominantly via the alternative pathway in AAV patients.

**Keywords.** *Complement, ANCA, vasculitis, biomarker, meta-analysis.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** A. Zykova. Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia. ansezy@gmail.com

**To cite:** Zykova A, Bulanov N, Novikov P, et al. Complement activation in ANCA-associated vasculitis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020; 29(3):55-60 [In Russ.]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-55-60.