

© М.М.Батюшин, А.А.Галушкин, Д.Г.Пасечник, А.С.Литвинов, М.З.Гасанов, Н.А.Садовничая, Д.С.Цветков, 2012  
УДК 616.61

*М.М. Батюшин<sup>1,2</sup>, А.А. Галушкин<sup>1,2</sup>, Д.Г. Пасечник<sup>3</sup>, А.С. Литвинов<sup>2</sup>,  
М.З. Гасанов<sup>1</sup>, Н.А. Садовничая<sup>2</sup>, Д.С. Цветков<sup>2</sup>*

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ C1q-НЕФРОПАТИИ

*М.М. Batyushin, A.A. Galushkin, D.G. Pasechnik, A.S. Litvinov,  
M.Z. Gasanov, N.A. Sadovnichaya, D.S. Tsvetkov*

## CLINICAL CASE OF C1Q – NEPHRORATHY

<sup>1</sup>Кафедра внутренних болезней №1, <sup>2</sup>нефрологическое отделение клиники, <sup>3</sup>кафедра патологической анатомии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону, Россия

**Ключевые слова:** C1q-нефропатия, клинический случай.

**Key words:** C1q-nephropathy, clinical case.

### ВВЕДЕНИЕ

C1q-нефропатия является редким гломерулярным поражением, характеризующимся выраженным отложением C1q компонента комплемента и иммунных комплексов в мезангиальном пространстве без клинических и иммунологических признаков системной красной волчанки (СКВ).

Данная патология впервые была описана в 1985 г. J.C. Jennette, C.G. Hirst [1]. Ими наблюдались 15 пациентов, при обобщении клинических и морфологических данных которых было дано определение патологии, а также выявлены диагностические критерии заболевания. В настоящее время описано около 250 случаев данной патологии. Установлено, что C1q-нефропатией страдают преимущественно мужчины (соотношение мужчины:женщины – 1,8:1) в возрасте от 15 до 30 лет [2]. Необходимо отметить, что среди пациентов с C1q-нефропатией преобладают африканцы (соотношение африканцы:европейцы – 4,7:1). Клинически нефропатия зачастую протекает бессимптомно с развитием изолированного мочевого синдрома. Протеинурия встречается у всех больных, у половины пациентов наблюдаются отеки, 40% имеют гипертензию, 30% – гематурию. При данной патологии возможно развитие спонтанных ремиссий [3]. Трехлетняя почечная выживаемость у пациентов с данной патологией составляет 84% [2]. При электронной микроскопии чаще всего выявляются морфологические поражения клубочка

по типу минимальных изменений или фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС). Кроме отложений C1q-компонента комплемента, иммуногистохимически могут выявляться иммуноглобулины класса G, M, A, C3, компонент комплемента, однако интенсивность их свечения существенно меньше, чем C1q.

За 25 лет с момента описания заболевания до настоящего времени не разработаны четкие подходы к лечению C1q-нефропатии.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В отделении нефрологии клиники РостГМУ нами наблюдался случай C1q-нефропатии, выявленный у 18-летней девушки. Пациентка К. поступила с жалобами на повышение артериального давления (АД), боли в поясничной области, периодически отеки лица, нижних конечностей. Из анамнеза известно, что первые признаки болезни возникли в возрасте 6 лет, когда появлялись эпизоды макрогематурии при возникновении простудных заболеваний, в моче обнаруживалась протеинурия до 0,5 г/л, эритроцитурия, неоднократно госпитализировалась в отделения педиатрического профиля по месту жительства с диагнозом дисметаболическая нефропатия, получала симптоматическую терапию, без положительного эффекта. С целью уточнения диагноза в марте 1999 г. госпитализировалась в нефрологическое отделение детской областной больницы г. Ростова-на-Дону, где был поставлен диагноз хронический гломерулонефрит, был назначен преднизолон в дозе 40 мг (классическая схема – общая длительность терапии 6 мес: 3 мес в максимальной дозе), после начала терапии состояние пациентки ухудшилось, отмечалось повышение протеинурии (до 1 г/л), возобновление эпизодов макрогематурии. Это повлекло за собой отказ от терапии преднизолоном спустя 1 мес от её начала. Затем проводилась симптоматическая терапия, на фоне которой постоянно сохранялись протеинурия и гематурия. Наблюдалось

Галушкин А.А. 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, ГБОУ ВПО РостГМУ, кафедра внутренних болезней №1. Тел.: 8 904-342-57-94; E-mail: galushkin\_al@mail.ru

повышение АД в течение года до 180/100 мм рт.ст., принимала эналаприл 10 мг/сут со снижением АД до 120/80 мм рт.ст. В октябре 2010 г. была выполнена пункционная нефробиопсия. Светооптически: 6 из 9 клубочков было гиалинизировано. Сохранившиеся клубочки умеренно увеличены, отмечалось сегментарное расширение мезангиального матрикса, сегментарное утолщение базальных мембран капилляров, сращение капиллярных петель между собой и париетальным листком капсулы Боумена (рис. 1). Выявлена белковая и жировая дистрофия эпителия извитых и прямых канальцев, очаги атрофии канальцев и протоков, с выраженным гиалинозом базальных мембран, очаги эпителиально-мезангиальной трансдифференцировки, умеренный фиброз интерстиция с умеренно выраженной лимфогистиоплазмочитарной инфильтрацией, единичные «пенистые» клетки в интерстиции. Фиброз и гиалиноз стенок междольковых артериол, утолщение внутренней эластической мембраны, гипертрофия меди аркадной артерии (рис. 2, 3). При иммунофлюоресцентном исследовании биоптата определялись гранулярные депозиты IgA, IgG, IgM, C3, C1q в мезангиуме, парамезангиально, вдоль базальных мембран капилляров клубочков, в цилиндрах и по апикальной поверхности эпителия канальцев и протоков. Интенсивность свечения была 3+ (C3, C1q) и 2+ (IgA, IgM, IgG) (рис. 4). При проведении электронной микроскопии выявлялись электронно-плотные депозиты субэндотелиально, мезангиально, интрамембранозно и субэпителиально, сегментарное расширение мезангиума и утолщение базальной мембраны, выраженные дистрофические изменения подоцитов, сглаживание и распластывание малых отростков (рис. 5). На основании данных комплексного патоморфологического исследования и с учетом данных иммунофлюоресценции, было высказано суждение, что у пациентки – системная красная волчанка с поражением почек по типу люпус-нефрита, класс III (A/C). Однако иммунологические маркеры системной красной волчанки, такие как антитела к нативной и денатурированной ДНК, антинуклеарный фактор оказались отрицательными. Инсоляцию переносит хорошо, фотосенсибилизация отсутствует, суставного синдрома и кожных проявлений не наблюдалось. Учитывая наличие по результатам нефробиопсии отложений C1q-компонента комплемента в сочетании с отрицательными клинико-иммунологическими маркерами системной красной волчанки, был поставлен диагноз: хронический гломерулонефрит, морфологически – C1q-нефропатия (нефробиопсия от 07.10.2010 г.), нефритический синдром. Хроническая болезнь почек 3 стадии (скорость клубочковой фильтрации по MDRD = 37,8 мл/мин). Хроническая почечная недостаточность 2A стадии (по С.И. Рябову). Симптоматическая нефрогенная артериальная гипертензия II степени, III стадии, риск 3. В связи с наличием активности нефрита, проявляющегося нефритическим синдромом, был назначен преднизолон в дозе 40 мг/сут (классическая схема на 1 мес с последующим снижением по 2,5 мг/нед), антигипертензивная и нефропротективная терапия – алискирен 300 мг/сут, постоянно, сулодексид 600 ЛЕ в/в капельно в течение 10 дней, гиполипидемическая терапия – аторвастатин 20 мг вечером. В течение последнего месяца у пациентки наблюдалась положительная динамика, проявляющаяся купированием протеинурии и гематурии, уровень холестерина и креатинина

оставался повышенным. Начато снижение преднизолона, на дозе преднизолона 15 мг/сут, через два месяца от начала снижения дозы преднизолона у пациентки на фоне общего благополучия возник гипертонический криз с повышением артериального давления до 180/110 мм рт.ст., купированный приемом внутрь нифедипина 10 мг, повышение температуры тела до 38,0 °С, которая снизилась на следующий день самостоятельно. Лабораторно отмечается рецидив нефритического синдрома с повышением креатинина крови до 0,3 ммоль/л. В связи с чем была повторно госпитализирована. При обследовании выявлено снижение креатинина до 0,14 ммоль/л с сохранением нефритического синдрома. В связи с чем принято решение об усилении патогенетической терапии – повышение дозы преднизолона до 40 мг/сут, внутрь в комбинации с микофенолата мофетилем в дозе 500 мг/сут. На фоне проводимой терапии пациентка отметила появление зуда головы, нижних конечностей с наличием пузырьковых высыпаний на нижних конечностях, что было расценено как активация вирусной инфекции на фоне активной иммуносупрессивной терапии. В связи с чем микофенолата мофетил был отменен с назначением терапии в объеме метилпреднизолон 500 мг, внутривенно, капельно, трехкратно, в сочетании с циклофосфамидом 600 мг, внутривенно капельно, однократно, с дальнейшим продолжением терапии метилпреднизолоном в дозе 32 мг (8 таблеток), внутрь и циклофосфамидом 200 мг/нед внутримышечно (рис. 6). Через месяц после начала курса терапии у пациентки отмечается положительная динамика, проявляющаяся купированием протеинурии и уменьшением гематурии до 10 измененных эритроцитов в поле зрения, с сохранением повышенного уровня креатинина на уровне 0,15 мкмоль/л.

## ОБСУЖДЕНИЕ

C1q-нефропатия – довольно редкое и малоизученное заболевание, которое не имеет четких стандартов лечения. Нами представлен собственный опыт в диагностике и лечении данной почечной патологии. Неизвестны ключевые моменты патогенеза, а также роль отложения C1q-компонента комплемента при данной патологии. На сегодняшний день известно, что при развитии C1q-нефропатии C1q-компонент комплемента прочно связывается с ламинином – белком базальной мембраны клубочка [4], а активация рецепторов C1q-компонента комплемента сопровождается связыванием иммунных комплексов с клетками мезангия [5]. Кроме того, белки C1q-компонента комплемента сами могут связываться с иммуноглобулинами, что способствует последовательной активации C1-протеазы, C1r- и C1s-компонентами комплемента, что способствует активации мембраноатакующего комплекса C5b-9 по классическому пути [5]. Все это приводит к активации иммунной системы и формированию иммунного воспаления в клубочках почек.

При обобщении клинических наблюдений пациентов с данной патологией выявлены различ-

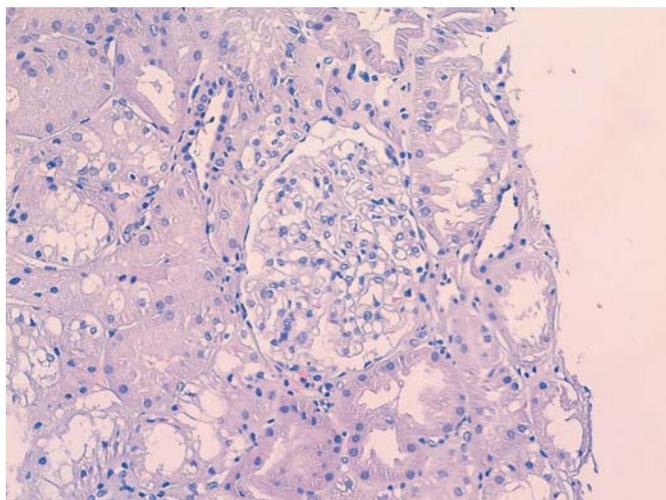


Рис. 1. Изменения в клубочке: сегментарное расширение мезангиального матрикса и утолщение стенок капилляров клубочка, сращение капиллярных петель между собой. Окраска: гематоксилин-эозин, ув. 200.

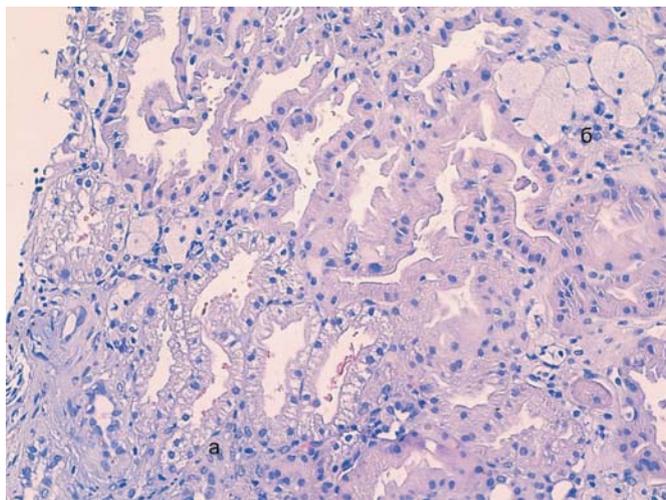


Рис. 2. Изменения в канальцево-протоковой системе и интерстиции: белковая и жировая дистрофия эпителия извитых канальцев (а), «пенистые» клетки в интерстиции (б). Окраска: гематоксилин-эозин, ув. 200.

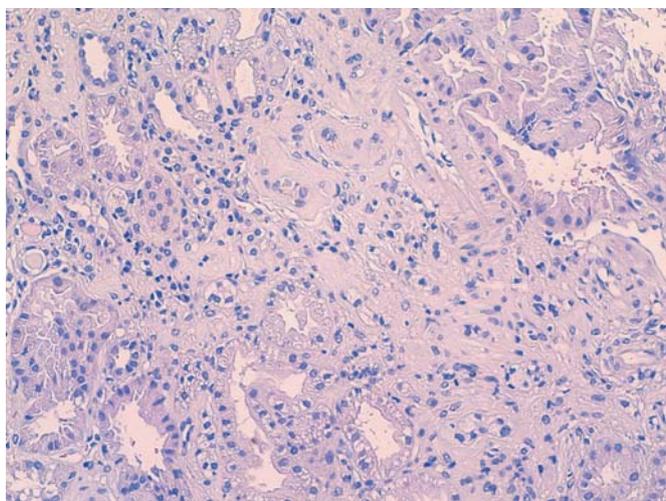
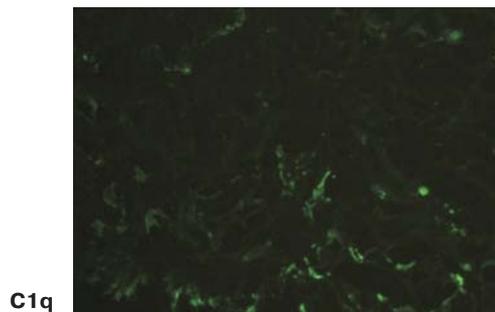


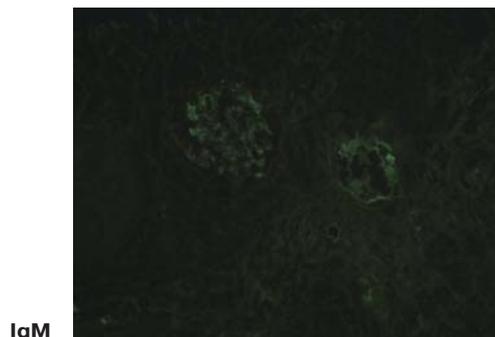
Рис. 3. Атрофия канальцев и протоков, очаги эпителиально-мезенхимальной трансдифференцировки. Окраска: гематоксилин-эозин, ув. 200.



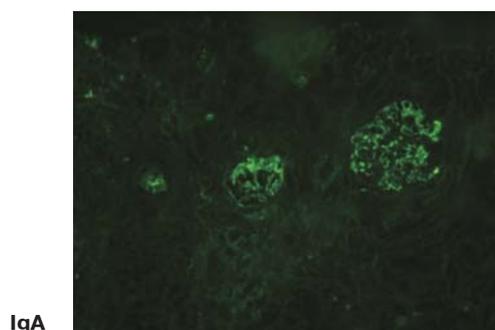
C1q



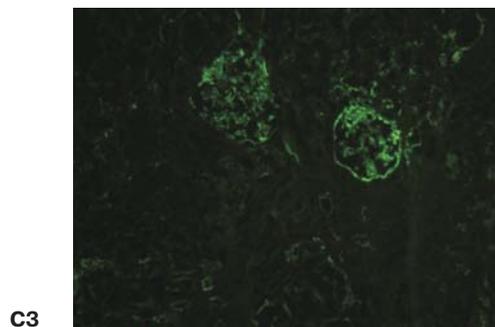
C1q



IgM



IgA



C3

Рис. 4. Иммунофлуоресцентное исследование биоптата демонстрирует сегментарную гранулярную реакцию в мезангиуме, вдоль капилляров клубочках, в фокусах склероза и гиалиноза C1q (3+), IgM (2+), IgA (2+), C3 (3+), гранулярную реакцию с C1q (3+) в эпителии канальцев. Ув. 100.

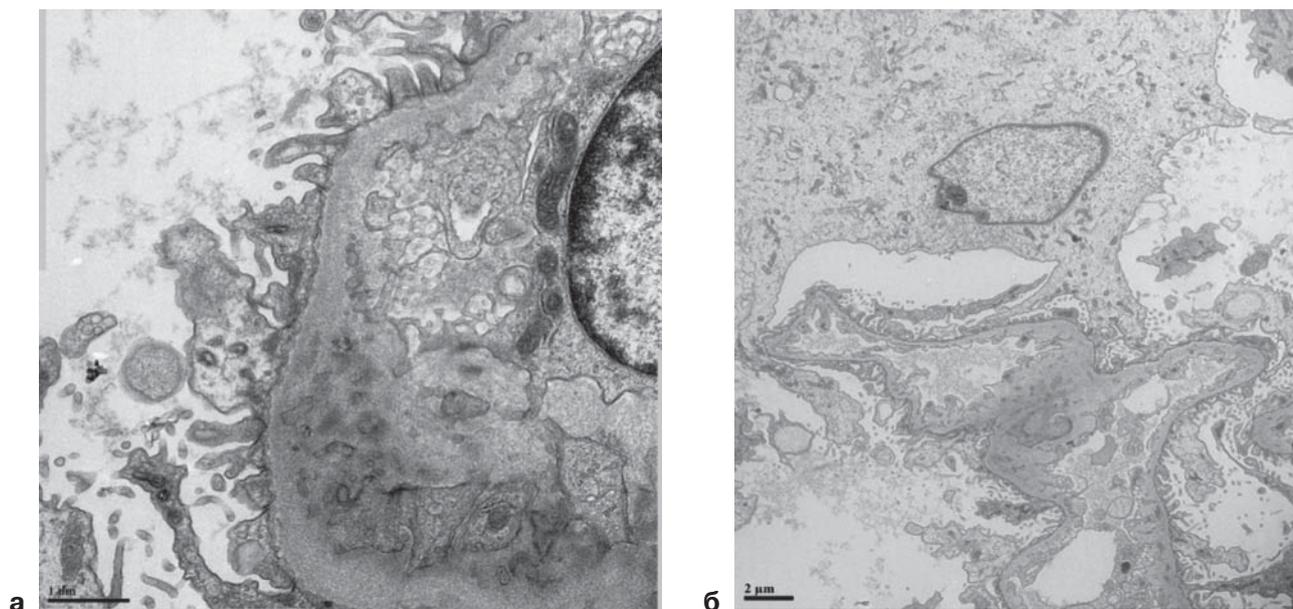


Рис. 5. Электронно-микроскопическое исследование демонстрирует субэндотелиальные, интрамембранозные и мезангиальные электронно-плотные депозиты (а). Распластывание малых отростков подоцитов на базальной мембране (б). Ув. 8000 (а), 5000 (б).

ные проявления С1q-нефропатии. Так, у некоторых гломерулопатия может проявляться изолированным мочевым синдромом, у других – нефритическим синдромом, у третьих – отмечается полный нефротический синдром или протеинурия нефротического уровня [6, 7]. В нашем случае у пациентки имеется длительно существующий нефритический синдром с эпизодами макрогематурии, связанными с простудными заболеваниями.

По результатам нефробиопсий С1q-нефропатия чаще всего проявляется минимальными изменениями или ФСГС [6–10]. По данным иммунофлюоресцентной микроскопии, у пациентов с

С1q-нефропатией, помимо С1q-компонента, могут выявляться IgA, IgG, IgM, а также компонент альтернативного пути активации комплемента С3 [11], что имеется, по данным нефробиопсии, у нашей пациентки.

На протяжении всего времени наблюдения за пациентами с данной патологией применялись различные схемы терапии [1, 6–16]. У ряда пациентов применялась исключительно симптоматическая и нефропротективная терапия, другие – получали монотерапию глюкокортикостероидами (ГКС), использовалась комбинация ГКС с циклофосфамидом (ЦФ), азатиоприном (Аза), сочетание ГКС с ЦФ и Аза, добавление к ГКС с ЦФ циклоспорина А (ЦС), а также сочетание ГКС с микофенолата мофетиллом (ММФ) или такролимусом.

Изучение С1q-нефропатии началось в 1985 г., когда J.C. Jennette, C.G. Hirr и соавт. представили результаты наблюдения 15 пациентов, 8 из которых были мужчинами в возрасте от 14 до 27 лет, средний возраст составил 17,8 года, у 9 пациентов отмечалось наличие изолированной протеинурии и у 6 – сочетание протеинурии с гематурией, морфологически у 2 выявлены минимальные изменения, у 3 – мезангиальная гиперклеточность, у 5 – фокально-пролиферативный гломерулонефрит, у 3 – диффузный пролиферативный гломерулонефрит, ле-

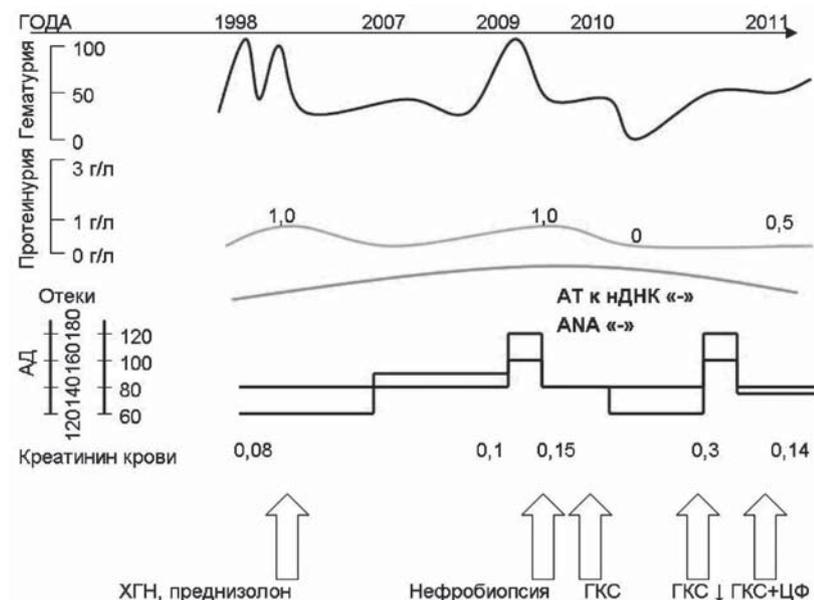


Рис. 6. Динамика клинико-лабораторных показателей в течение заболевания.

чение ГКС проводилось 9 пациентам, остальные велись без использования патогенетической терапии, через 19 мес наблюдения не было выявлено достоверных различий между группами с разными подходами к лечению [1].

При анализе немногочисленных исследований складывается впечатление, что в начале XXI в. лечение C1q-нефропатии стало более агрессивным. В 2003 г. G.S. Markowitz и соавт. публикуют одну из самых крупных работ, посвященную данной проблеме, включающую наблюдения за 19 пациентами, средний возраст которых составил 24,4 года, у 15 из которых выявлялась протеинурия нефротического уровня, а у остальных – гематурия, морфологически: ФСГС – у 17 обследованных, минимальные изменения – у 2, активная терапия была назначена 12 пациентам (ГКС – 7, КГС+ЦС – 4, ГКС+ЦФ+ЦС – 1), остальные получали нефропротективную терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и/или блокаторами рецепторов к ангиотензину II (АРА II), авторами не было получено достоверных различий в снижении почечной дисфункции и достижении ремиссии у пациентов с разными терапевтическими подходами, однако выявлена высокая корреляция степени тубулярной атрофии и интерстициального фиброза по данным нефробиопсии и почечной дисфункции ( $p=0,05$  и  $0,03$  соответственно) [9].

В 2005 г. К.К. Lau и соавт. в своем исследовании показали, что вне зависимости от метода терапии [полное отсутствие лечения, нефропротективное лечение (иАПФ и/или АРА II), ЦС + иАПФ, ГКС + иАПФ, ГКС + ЦС] почечная выживаемость остается одинаковой и составляет: годовая – 95%, пятилетняя – 78%, а для пациентов с нефротическим синдромом – 88 и 49% соответственно [11].

Более крупные и более поздние наблюдения за пациентами с C1q-нефропатией не выявили улучшения течения заболевания при использовании активной терапии гломерулопатии [6, 7, 14–16].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Субклиническое течение C1q-нефропатии в данном случае существенно усложнило диагностику тяжелой патологии почек, что отодвинуло постановку правильного диагноза и назначение адекватной терапии на несколько лет. Необходимо отметить отсутствие корреляции между клиническими проявлениями нефрита и активностью почеч-

ного процесса по результатам нефробиопсии, что зачастую встречается при иммунных нефропатиях. Наличие C1q-компонента комплемента в нефробиоптате сразу жестораживает в плане наличия люпус-нефрита, и только тесное взаимодействие нефрологов с морфологами может привести к постановке правильного диагноза при данной патологии после получения отрицательных клинико-иммунологических маркеров системной красной волчанки.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Jennette JC, Hippi CG. C1q nephropathy: a distinct pathologic entity usually causing nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1985; 6: 103–110
- Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Primary Glomerular Disease. In 8th ed. Brenner BM: *The Kidney*. Brenner and Rector's, 2007; 1006–1007
- Nishida M, Kawakatsu H, Komatsu H, et al. Spontaneous improvement in a case of C1q nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:E22
- Bohnsack JF, Tenner AJ, Laurie GW et al. The C1q subunit of the first component of complement binds to laminin: a mechanism for the deposition and retention of immune complexes in basement membrane. *Proc Nat Acad Sci* 1985; 82: 3824–3828
- van den Dobbelen ME, van der Woude FJ, Schroeijers WE et al. Both IgG- and C1q-receptors play a role in the enhanced binding of IgG complexes to human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:573–581
- Fukuma Y, Hisano S, Segawa Y et al. Clinicopathologic correlation of C1q nephropathy in children. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 412–418
- Hisano S, Fukuma Y, Segawa Y et al. Clinicopathologic correlation and outcome of C1q nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1637–1643
- Iskandar SS, Browning MC, Lorentz WB. C1q nephropathy: a pediatric clinicopathologic study. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 459–465
- Markowitz GS, Schwimmer JA, Stokes MB et al. C1q nephropathy: a variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2003; 64:1232–1240
- Kersnik LT, Kenda RB, Avgustin CM et al. C1Q nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1756–1761
- Lau KK, Gaber LW, Delos Santos N Met al. C1q nephropathy: features at presentation and outcome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 744–749
- Davenport A, Maciver AG, Mackenzie JC C1q nephropathy: do C1q deposits have any prognostic significance in the nephrotic syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 391–396
- Sharman A, Furness P, Feehally J Distinguishing C1q nephropathy from lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1420–1426
- Vizjak A, Ferluga D, Rozic M et al. Pathology, clinical presentations, and outcomes of C1q nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2237–2244
- Roberti I, Baqi N, Vyas S et al. A single-center study of C1q nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 77–82
- Wong CS, Fink CA, Baechle J et al. C1q nephropathy and minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 761–767

Поступила в редакцию 05.04.2012 г.  
Принята в печать 28.06.2012 г.