

РАСТВОРИМЫЕ МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ У ДЕТЕЙ С АТИПИЧНЫМ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Панкратенко Т.Е., Москалец О.В., Абасеева Т.Ю.

*ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт
имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия*

Резюме. Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) относится к редким тяжелым жизнеугрожающим формам тромботических микроангиопатий. Считается, что аГУС, прежде всего, обусловлен нарушением регуляции функциональной активности системы комплемента вследствие мутаций или реаранжировки генов различных компонентов комплемента или факторов-регуляторов комплемента, а также продукции аутоантител к этим факторам. В результате этого на поверхности эндотелиальных клеток происходит неконтролируемая активация комплемента по альтернативному пути, а затем развивается эндотелиальная дисфункция, микротромбоз и повреждение внутренних органов, особенно почек. Во многих исследованиях было показано, что биомаркеры эндотелиальной активации/дисфункции, в том числе молекула межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1) и молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1), ассоциируются со степенью тяжести заболевания и могут являться прогностическими маркерами для осложнений и исходов при разных патологиях. При аГУС тоже отмечено повышение уровня этих биомаркеров. До последнего времени аГУС характеризовался неблагоприятными исходами: высокая смертность в острый период, а в дальнейшем у 2/3 больных развивалась терминальная стадия почечной недостаточности. Понимание роли дезрегуляции системы комплемента в его патогенезе кардинально изменило подходы к лечению. Экулизумаб (гуманизированные моноклональные антитела к C5-компоненту) ингибирует терминальные этапы активации комплемента, его появление привело к революционному перевороту в терапии и улучшило прогноз при аГУС. У больных, получавших экулизумаб, отмечалось выраженное снижение C3-компонента. Но вопрос о продолжительности таргетной терапии в фазу ремиссии до сих пор остается неясным. Цель исследования – оценить содержание C3-компонента комплемента, sICAM-1, sVCAM-1 в сыворотке крови у детей с атипичным ГУС в период ремиссии, получающих и не получающих поддерживающую терапию экулизумабом. Уровень C3, sICAM-1 и sVCAM-1 в сыворотке крови определяли у 25 детей в ремиссии аГУС (14 из них получали экулизумаб, 15 не получали). Контрольную группу составили 17 детей с типичным ГУС в анамнезе. Во всех группах уровни sICAM-1 и sVCAM-1 соответствовали возрастным нормам. У детей, получавших экулизумаб, уровень C3 был ниже (99 ± 20 мг/л против 112 ± 15 мг/л и 123 ± 40 мг/л соответственно), а sICAM-1 выше (483 ± 103 нг/мл против 343 ± 50 нг/мл и 401 ± 91 нг/мл соответственно), чем в других группах ($p < 0,05$). Уровень sVCAM-1 между группами не различался. Таким образом, в группе детей, не получавших

Адрес для переписки:

*Панкратенко Татьяна Евгеньевна
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт
имени М.Ф. Владимирского»
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2.
Тел.: 8 (495) 681-60-00.
E-mail: 6816000@mail.ru*

Address for correspondence:

*Pankratenko Tatiana E.
M. Vladimirsky Regional Research Clinical Institute
129110, Russian Federation, Moscow, Shchepkin str., 61/2.
Phone: 7 (495) 681-60-00.
E-mail: 6816000@mail.ru*

Образец цитирования:

*Т.Е. Панкратенко, О.В. Москалец, Т.Ю. Абасеева
«Растворимые молекулы адгезии у детей с атипичным
гемолитико-уремическим синдромом» // Медицинская
иммунология, 2018. Т. 20, № 6. С. 871-876.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-871-876
© Панкратенко Т.Е. и соавт., 2018*

For citation:

*T.E. Pankratenko, O.V. Moskalets, T.Yu. Abaseeva
“Soluble adhesion molecules in children with hemolytic uremic
syndrome”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2018, Vol. 20, no. 6, pp. 871-876.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-871-876
DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-871-876*

экулизумаб, признаков субклинической активации комплемента или эндотелиальной дисфункции не выявлено. Нормальный уровень C3, sICAM-1, sVCAM-1 в сыворотке крови свидетельствует о возможности полного восстановления нормального состояния эндотелия при аГУС, которое сохраняется и после прекращения таргетной терапии. Наши результаты указывают, что мониторинг уровня C3-компонента комплемента и молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 целесообразен для определения дальнейшей тактики ведения таких больных и прогнозирования обострений.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, дети, растворимые молекулы адгезии, комплемент, экулизумаб, ремиссия

SOLUBLE ADHESION MOLECULES IN CHILDREN WITH HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME

Pankratenko T.E., Moskalets O.V., Abaseeva T.Yu.

M. Vladimirsky Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Abstract. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a rare severe life-threatening form of thrombotic microangiopathy. aHUS is thought to be primarily mediated by dysfunctional complement regulation, due to mutations or genetic rearrangement of the complement components, or regulatory factors, as well as autoantibody production to the complement factors. These alterations promote uncontrolled complement activation by the alternative pathway on the surface of endothelial cells, followed by endothelial dysfunction, microthrombosis and organ damage, especially, renal pathology. Many studies showed that the biomarkers of endothelial activation/dysfunction including intercellular adhesion molecule type 1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule type 1 (VCAM-1) were associated with severe disease and could predict complications and clinical outcomes in different disorders. Increase of these biomarkers was observed in aHUS as well. Until recently, aHUS resulted in unfavorable outcomes, with high death rates in acute phase, and up to 2/3 patients progressed to the end-stage renal failure. Understanding the role of complement dysregulation in aHUS pathogenesis has led to major changes in therapeutic approaches. Eculizumab (a humanized anti-C5 monoclonal antibody) inhibits the terminal complement pathway. This drug has revolutionized treatment and improved prognosis in aHUS. Those patients who received eculizumab have shown sharp decrease in the C3 levels. However, the questions concerning duration of targeted therapy in remission still remains unclear.

The aim of the present study was to evaluate serum C3, sICAM-1, sVCAM-1 levels in the children with aHUS remission supported by eculizumab maintenance treatment, or without it. Serum C3, sICAM-1 and sVCAM-1 levels were determined in 25 children with aHUS (14 treated with eculizumab and 15, without eculizumab). A control group included 17 children with a history of typical HUS. Serum levels of C3, sICAM-1 and sVCAM-1 were within normal age ranges in all the groups. The children treated with eculizumab showed decreased C3 levels (99 ± 20 mg/l vs 112 ± 15 mg/l, and 123 ± 40 mg/l, respectively), and increased sICAM-1 levels (483 ± 103 ng/ml vs 343 ± 50 ng/ml and 401 ± 91 ng/ml, respectively) compared to other groups ($p < 0.05$). No differences in sVCAM-1 levels were revealed in the groups. Hence, no signs of subclinical complement activation or endothelial dysfunction were revealed in the group free of eculizumab therapy. Normal C3, sICAM-1 and sVCAM-1 levels in blood indicate that normal endothelial state could be restored in aHUS, and this condition is maintained after discontinuation of the targeted therapy. Our results suggest that C3, sICAM-1 and sVCAM-1 monitoring may be useful for further management of these patients and for prediction of relapses.

Keywords: atypical hemolytic uremic syndrome, children, soluble adhesion molecules, complement, eculizumab, remission

Введение

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) – это гетерогенная группа редких, но тяжело протекающих заболеваний, в основе которых лежат тромботические микроангиопатии (ТМА) и выраженные повреждения эндотелиальных

клеток. Выделяют типичный, или диарея-ассоциированный, ГУС (тГУС), главная роль в развитии которого принадлежит шига-токсину, который продуцируют определенные штаммы *E. coli* и *Sh. dysenteriae*, и атипичный ГУС (комплемент-ассоциированный) (аГУС), в боль-

шинстве случаев связанный с генетически обусловленным и/или приобретенным дефицитом факторов-регуляторов системы комплемента (мутации или реаранжировка генов, продукция аутоантител). Неконтролируемая активация комплемента по альтернативному пути на поверхности эндотелиальных клеток, обусловленная воздействием различных триггеров (инфекции, вакцинации, операции, травмы), приводит к повреждению эндотелия, развитию ТМА различных органов и тканей, преимущественно в сосудах почек [6, 8].

Как известно, активация эндотелия, сменяющаяся его дисфункцией, играет ключевую роль в патогенезе многих заболеваний. Диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров активации эндотелия, в том числе молекул клеточной адгезии, изучалась при разной патологии: сепсис, малярия, лихорадка денге, ишемическая болезнь сердца, ревматоидный артрит, рассеянный склероз и др. [1, 2, 10, 11]. Ранее мы выявили, что у детей с тГУС в остром периоде содержание sICAM-1 было достоверно ниже, а sVCAM-1 – достоверно выше, чем у детей с тГУС в анамнезе [3]. В зарубежной литературе сообщается, что эти биомаркеры повышены и при аГУС [6].

До последнего времени прогноз при аГУС был плохой: в течение 2-3 лет с момента дебюта у двух третей больных развивалась терминальная стадия почечной недостаточности [8]. Сейчас применение таргетной терапии экулизумабом (моноклональными антителами к C5-компоненту комплемента) позволяет в подавляющем большинстве случаев достичь гематологической ремиссии и восстановить почечную функцию [5, 7, 9, 11]. Отмечено, что при лечении экулизумабом в сыворотке крови еще снижается и содержание ряда маркеров воспаления и эндотелиального повреждения, хотя показатели остаются более высокими, чем у практически здоровых лиц, что свидетельствует о сохранении субклинической активации комплемента по альтернативному пути [6, 7]. После прекращения таргетной терапии даже на фоне гематологической ремиссии аГУС можно обнаружить повышение уровня этих маркеров, в частности sVCAM-1 [6], что настоятельно требует в отношении возможности прогрессирования поражения почек. С другой стороны, учитывая высокую стоимость таргетной терапии, вопрос о возможности отмены экулизумаба у больных с аГУС в фазу ремиссии остается более чем актуальным [9, 12, 13].

Мы посчитали целесообразным провести исследование содержания в сыворотке крови

больных в ремиссии аГУС C3-компонента комплемента, sICAM-1 и sVCAM-1 для выявления признаков субклинической активации/повреждения эндотелия и активации комплемента, а также для оптимизации дальнейшей тактики лечения.

Материалы и методы

Обследовано 25 детей в клинической ремиссии аГУС (14 – на терапии экулизумабом [группа 1], 11 – без таргетной терапии [группа 2], группу сравнения составили 17 детей – реконвалесцентов тГУС [группа 3]).

Определение концентрации C3-компонента комплемента, sICAM-1, sVCAM-1 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Assay Pro (США) и Bender Medsystem (Австрия). Кроме этого, в соответствии со стандартами обследования, определяли содержание гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, ЛДГ, креатинина, среднюю скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца (pСКФ). Обработку результатов проводили с помощью стандартного пакета программ прикладного статистического анализа Statistica 7.0 (Statsoft, США). Для характеристики количественных показателей в группе рассчитывалась средняя величина и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). С учетом небольшого числа наблюдений и отличного от нормального распределения данных, для выявления различий между группами использовали критерий Манна–Уитни для независимых переменных. Различия считались достоверными при вероятности безошибочного суждения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Дети-реконвалесценты тГУС были несколько моложе. Длительность ремиссии у больных с аГУС и срок после острого периода тГУС достоверно не различались. На момент обследования ни у кого не было признаков активной ТМА или воспаления. В активной стадии аГУС в диализе нуждались 9/14 (64%) пациентов 1-й группы и 4/11 (36%) пациентов 2-й группы ($p < 0,05$). У 5-ти (36%) детей с аГУС 1-й группы таргетная терапия была назначена в поздние сроки (более 1 мес.) от начала заболевания, и у них развилась хроническая болезнь почек (ХБП) 3 стадии. У детей 2-й группы ХБП 3 ст. отмечена только у одного ребенка, у всех детей-реконвалесцентов тГУС функции почек были сохранены. Соответственно, средняя скорость клубочковой

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ-РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ГУС

TABLE 1. CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF CHILDREN-RECONVALESCENTS OF HUS

Показатель Characteristic	Группа 1 Group 1 (n = 14)	Группа 2 Group 2 (n = 11)	Группа 3 Group 3 (n = 17)
Возраст, лет Age, years	7,2±5,2	6,75±4,0	3,25±1,75
Длительность ремиссии, мес. Remission period, months	22±20	22±12	20±23
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	128±14	129±16	128±14
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л Platelets, × 10 ⁹ /l	310±123	309±84	331±68
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л Leucocytes, × 10 ⁹ /l	7,6±2,5	6,5±1,3	8,5±3,2
ЛДГ, % от верхней границы нормы LDG, % from upper normal limits	96±27	98±19	103±21
Креатинин сыворотки, ммоль/л Serum creatinine, mmol/l	89±53*	54±26	52±18
рСКФ, мл/мин eGFR, ml/min	84±34#	122±35	107±27

Примечание. * – различия с другими группами достоверны, $p < 0,05$; # – различие с группой 2 достоверно, $p < 0,05$.

Note. *, differences between groups are significant, $p < 0.05$; #, difference with group 2 is significant, $p < 0.05$.

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ С3-КОМПОНЕНТА КОМПЛЕМЕНТА, sICAM-1, sVCAM-1 У ДЕТЕЙ С ГУС В ФАЗУ РЕМИССИИ

TABLE 2. C3 FRACTION COMPLEMENT, sICAM-1, sVCAM-1 LEVELS IN CHILDREN WITH REMISSION OF HUS

Референсные значения Reference values	Группа 1 Group 1 (n = 14)	Группа 2 Group 2 (n = 11)	Группа 3 Group 3 (n = 17)
С3 (90-180 мг/л) C3 (90-180 mg/l)	99±20*	112±15	123±40
sICAM-1 (206,8-486,8) нг/мл sICAM-1 (206,8-486,8 ng/ml)	483±103*	343±50	401±91
sVCAM-1 (359,6-822,0) пг/мл sVCAM-1 (359,6-822,0) pg/ml)	509±221	439±132	407±141

Примечание. * – различия с другими группами достоверны, $p < 0,05$.

Note. *, differences between groups are significant, $p < 0.05$.

фильтрации (рСКФ) в этой группе была ниже, чем в двух других.

Результаты сравнения содержания sICAM-1, sVCAM-1 и С3-компонента комплемента в исследуемых группах представлены в таблице 2. У детей с аГУС на терапии экулизумабом уровень С3 был ниже, а sICAM-1 выше, чем в других

группах, хотя в целом они соответствовали нормальным значениям у детей данного возраста [4]. Уровень sVCAM-1 не различался между группами и в целом тоже оставался в пределах нормы. Как видно из приведенных данных, в группе пациентов с аГУС, не получавших терапию экулизумабом, мы не выявили достоверных при-

знаков субклинической активации комплемента и повреждения эндотелия. Следует отметить, что в группе больных на терапии экулизумабом уровень С3-компонента комплемента был несколько ниже, что может быть обусловлено его избыточным потреблением вследствие активации по альтернативному пути. Вероятно, это связано с изначально более тяжелым генетическим дефектом регуляторов комплемента в этой группе пациентов (что привело к более тяжелому течению заболевания, развитию хронической болезни почек, необходимостью применения экулизумаба для достижения и сохранения ремиссии). Теоретически экулизумаб, ингибируя образование мембрано-атакующего комплекса (С5-С9), не должен влиять на первые этапы альтернативного пути активации комплемента и, соответственно, на потребление С3-компонента. Некоторое повышение sICAM-1 в этой груп-

пе пациентов, возможно, связано с активацией шеддинга и/или уменьшением его потребления в условиях полной блокады функции терминальных компонентов системы комплемента.

Заключение

Таким образом, нормальный уровень С3-компонента комплемента и молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 в сыворотке крови детей в ремиссии аГУС, не получающих поддерживающую терапию экулизумабом, свидетельствует о возможности полного восстановления нормального состояния эндотелия при аГУС, которое сохраняется и после прекращения таргетной терапии. Мониторинг данных показателей у этого контингента больных можно использовать для оптимизации тактики лечения и прогнозирования возможного рецидива.

Список литературы / References

1. Белокопытова И.С., Москалец О.В., Палеев Ф.Н., Зотова О.В. Диагностическое значение молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 при ишемической болезни сердца // Атеросклероз и дислипидемии, 2012. Т. 12, № 4. С. 62-65. [Belokopytova I.S., Moskalets O.V., Paleev F.N., Zotova O.V. The diagnostic value of adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1 in ischemic heart disease. *Ateroskleroz i dislipidemii = Journal of Atherosclerosis and Dislipidemias*, 2012, Vol. 12, no. 4, pp. 62-65. (In Russ.).]
2. Корой П.В., Саритхала В.Д., Ягода А.В. Растворимые молекулы суперсемейства иммуноглобулинов при ревматоидном артрите // Медицинский вестник Северного Кавказа, 2017. Т. 12, № 3. С. 256-260. [Koroy P.V., Saritkhala V.D., Yagoda A.V. Soluble molecules of immunoglobulins superfamily in rheumatoid arthritis. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus*, 2017, Vol. 12, no. 3, pp. 256-260. (In Russ.).]
3. Панкратенко Т.Е., Москалец О.В., Абасеева Т.Ю. Клинико-диагностическое значение определения растворимых молекул адгезии sICAM и sVCAM у детей с типичным гемолитико-уремическим синдромом // Вопросы практической педиатрии, 2017. Т. 12, № 4. С. 7-14. [Pankratenko T.E., Moskalets O.V., Abaseeva T.Yu. Clinical-diagnostic significance of detection of soluble adhesion molecules sICAM and sVCAM in children with typical haemolytic-uraemic syndrome. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*, 2017, Vol. 12, no. 4, pp. 7-14. (In Russ.).]
4. Andrys C., Rozier O., Krejser J., Derner V., Drahosová M., Kopecky O. Serum soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, E-selectin) in healthy school aged children and adults. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2000, Vol. 43, no. 3, pp. 103-106.
5. Carter S., Hewitt I., Kausman J. Long-term remission with eculizumab in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrology (Carlton)*, 2017, Vol. 22, Suppl. 1, pp. 7-10.
6. Cofield R., Kukreja A., Bedard K., Yan Y., Mickle A.P., Oqawa M., Bedrosian C.L., Faas S.J. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis and renal injury markers in aHUS. *Blood*, 2015, Vol. 125, no. 21, pp. 3253-3262.
7. Ito N., Hataya H., Saida K., Amano Y., Hidaka Y., Motoyoshi Y., Ohta T., Yoshida Y., Terano C., Iwasa T., Kubota W., Takada H., Hara T., Fujimura Y., Ito S. Efficacy and safety of eculizumab in childhood atypical haemolytic uremic syndrome in Japan. *Clin. Exp. Nephrol.*, 2016, Vol. 20, no. 2, pp. 265-272.
8. Loirat C., Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2011, Vol. 6, p. 60.
9. Loirat C., Fakhouri F., Ariceta G., Besbas N., Bitzan M., Bjerre A., Coppo R., Emma F., Johnson S., Karpman D., Landau D., Langman C.B., Lapeyraque A.L., Licht C., Nester C., Pecoraro C., Riedl M., van de Kar N.C., van de Walle J., Vivarelli M., Frémeaux-Bacchi V. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol.*, 2016, Vol. 31, no. 1, pp. 15-39.
10. Matsui M. Immunology for understanding the pathogenesis of multiple sclerosis. *Rinsho Shinkeigaku*, 2013, Vol. 53, no. 11, pp. 898-901.

11. Page A.V., Liles C.W. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious disease. *Virulence*, 2013, Vol. 4, no. 6, pp. 507-516.

12. Rodrigues E., Barrios C., Soler M.G. Should eculizumab be continued in patients with atypical hemolytic uremic syndrome? *Clin. Kidney J.*, 2017, no. 3, pp. 320-322.

13. Wetzels J.F., van de Kar N.C. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome. *Am. J. Kidney Dis.*, 2015, Vol. 65, p. 342.

Авторы:

Панкратенко Т.Е. — к.м.н., заведующая отделением детского диализа и гемокоррекции ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Москалец О.В. — к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Абасеева Т.Ю. — к.м.н., старший научный сотрудник отделения детского диализа и гемокоррекции ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Authors:

Pankratenko T.E., PhD (Medicine), Head, Department of Pediatric Dialysis and Hemocorrection, M. Vladimirsky Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Moskalets O.V., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Research Laboratory, M. Vladimirsky Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Abaseeva T.Yu., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Department of Pediatric Dialysis and Hemocorrection, M. Vladimirsky Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Поступила 29.01.2018
Принята к печати 08.02.2018

Received 29.01.2018
Accepted 08.02.2018