

*Хамралиева Ю. Х.*

*Ассистент кафедры педиатрии*

*Центрально-Азиатский медицинский университет*

**КОМПЛЕМЕНТ-ОПОСРЕДОВАННЫЕ ГЛОМЕРУЛОПАТИИ У  
ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ,  
СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА И ЛЕЧЕНИЮ**

*Аннотация: Цель: оценка клинико-лабораторных особенностей комплемент-опосредованных гломерулопатий (КОГ) у детей и разработка прогностической модели на основе алгоритмов искусственного интеллекта. Материалы и методы: обследовано 108 детей с верифицированными формами КОГ. Проведён анализ сывороточных маркёров комплемента и морфологических данных. Для стратификации риска применены алгоритмы машинного обучения. Результаты: установлены достоверные различия уровней C3 и sC5b-9 между нозологическими группами ( $p < 0,001$ ). Модель Random Forest продемонстрировала AUC 0,91. Заключение: интеграция биомаркёров комплемента с ИИ-алгоритмами повышает точность прогнозирования исходов КОГ у детей.*

*Ключевые слова: комплемент, гломерулопатия, дети, C3-гломерулопатия, машинное обучение, диагностика.*

*Khamraliyeva Y. Kh.*

*Assistant, department of pediatrics*

*Central Asian Medical University*

# COMPLEMENT-MEDIATED GLOMERULOPATHIES IN CHILDREN: CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS, RISK STRATIFICATION, AND TREATMENT

*Abstract: Objective: to evaluate clinical and laboratory features of complement-mediated glomerulopathies (CMG) in children and develop an AI-based prognostic model. Methods: 108 children with verified CMG were examined. Serum complement markers and morphological data were analyzed. Machine learning algorithms were applied for risk stratification. Results: significant differences in C3 and sC5b-9 levels were found between groups ( $p < 0.001$ ). Random Forest model achieved AUC 0.91. Conclusion: integrating complement biomarkers with AI algorithms improves outcome prediction in pediatric CMG.*

*Keywords: complement, glomerulopathy, children, C3 glomerulopathy, machine learning, diagnostics.*

## **Введение**

Комплемент-опосредованные гломерулопатии (КОГ) представляют собой гетерогенную группу заболеваний почек, объединённых общим патогенетическим механизмом — дисрегуляцией системы комплемента, преимущественно её альтернативного пути [1]. К данной группе относят С3-гломерулопатию (С3-ГП), включающую болезнь плотных депозитов (БПД) и С3-гломерулонефрит (С3-ГН), а также иммунокомплексный мембранопролиферативный гломерулонефрит (ИК-МПГН) и атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС). По данным литературы, БПД чаще диагностируется в детском возрасте, тогда как С3-ГН — у пациентов более старших возрастных групп [2].

Усовершенствование понимания роли комплемента в патогенезе мембранопролиферативного гломерулонефрита привело к реклассификации данной нозологии на иммуноглобулин-опосредованные

и неиммуноглобулин-опосредованные формы [3]. Современные диагностические алгоритмы основываются на оценке сывороточных уровней компонентов комплемента (C3, C4, sC5b-9), выявлении C3-нефритических факторов и антител к фактору Н, а также на морфологическом исследовании биоптатов почек с обязательной иммунофлуоресценцией [4]. Важным достижением последних лет стало признание перекрёстных клинических, гистологических и генетических аномалий альтернативного пути комплемента между различными формами КОГ [5].

Несмотря на значительный прогресс в диагностике, вопросы стратификации риска и персонализации терапии у детей остаются нерешёнными [6]. Применение иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами и микофенолатом мофетилом позволяет добиться ремиссии протеинурии у части пациентов, однако долгосрочные исходы остаются неудовлетворительными. В настоящее время интенсивно изучаются комплемент-таргетные препараты, направленные на различные компоненты каскада комплемента [7]. Целью настоящего исследования явилась оценка клинико-лабораторных и морфологических особенностей КОГ у детей, а также разработка прогностической модели на основе алгоритмов машинного обучения.

### **Материалы и методы**

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование, включившее 108 детей в возрасте от 2 до 17 лет (средний возраст  $9,4 \pm 3,7$  года; 61 мальчик, 47 девочек), госпитализированных в приёмное отделение нефрологического центра в период с января 2021 по декабрь 2024 года с морфологически верифицированными формами КОГ. Критерии включения: возраст до 18 лет, наличие результатов нефробиопсии с иммунофлуоресцентным исследованием, полный набор лабораторных

данных. Критерии исключения: вторичные формы МПГН (системная красная волчанка, гепатиты В и С), онкологические заболевания.

Всем пациентам выполнены: общеклинический и биохимический анализы крови, определение уровней С3 и С4 методом нефелометрии, sC5b-9 методом ИФА, скрининг С3-нефритических факторов, генетическое тестирование генов CFH, CFI, CFB, MCP (у 74 пациентов). Морфологическая классификация проводилась согласно критериям KDIGO (2021). Для прогностического моделирования использованы алгоритмы Random Forest, Gradient Boosting и логистическая регрессия. Модели обучались на 80% выборки с пятикратной кросс-валидацией. Статистический анализ выполнен с применением критерия Краскела–Уоллиса, U-критерия Манна–Уитни и  $\chi^2$ -теста. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Среди 108 обследованных детей были выделены четыре нозологические группы: С3-ГН — 42 пациента (38,9%), БПД — 31 (28,7%), ИК-МПГН — 22 (20,4%) и аГУС — 13 (12,0%). Средний возраст в группах составил  $10,2 \pm 3,1$ ,  $7,8 \pm 4,2$ ,  $11,3 \pm 2,9$  и  $8,5 \pm 3,6$  года соответственно. Соотношение мальчиков и девочек не различалось достоверно между группами ( $p = 0,34$ ).

Анализ сывороточных маркёров комплемента выявил достоверные различия между группами (табл. 1). Наиболее низкий уровень С3 отмечался в группе БПД ( $29,5 \pm 11,3$  мг/дл), наиболее высокий — в группе аГУС ( $72,8 \pm 18,4$  мг/дл;  $H = 42,7$ ,  $p < 0,001$ ). Уровень sC5b-9 был максимальным при аГУС ( $621,4 \pm 187,2$  нг/мл) и БПД ( $538,7 \pm 162,5$  нг/мл), что отражает выраженную терминальную активацию комплемента (рис. 1).

**Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с различными формами КОГ (M $\pm$ SD)**

Показатель	СЗ-ГН (n=42)	БПД (n=31)	ИК-МПГН (n=22)	аГУС (n=13)	p
Возраст, лет	10,2±3,1	7,8±4,2	11,3±2,9	8,5±3,6	0,02
СЗ, мг/дл	38,2±14,6	29,5±11,3	61,4±19,8	72,8±18,4	<0,001
С4, мг/дл	22,1±7,3	24,5±8,1	14,6±5,2	26,3±6,9	<0,001
sC5b-9, нг/мл	412,5±143,8	538,7±162,5	285,3±98,4	621,4±187,2	<0,001
Протеинурия, г/сут	2,8±1,4	3,5±1,9	2,1±1,1	1,4±0,8	0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	78,4±22,6	64,2±28,3	82,1±19,5	52,7±31,4	0,003
С3NeF (+), %	61,9	74,2	22,7	7,7	<0,001

Примечание: С3NeF — С3-нефритический фактор; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; p — критерий Краскела–Уоллиса.

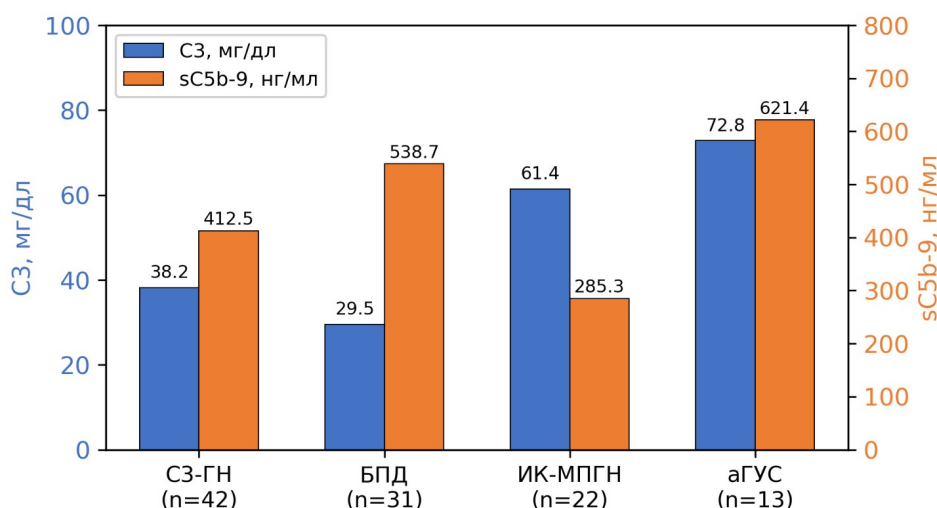


Рис. 1. Уровни СЗ и sC5b-9 в сыворотке крови у детей с различными формами комплемент-опосредованных гломерулопатий (M±SD)

Генетическое тестирование выполнено у 74 (68,5%) пациентов. Патогенные варианты генов регуляторов комплемента выявлены у 32 (43,2%) обследованных: мутации CFH — 14 (18,9%), MCP — 8 (10,8%), CFI — 6 (8,1%), CFB — 4 (5,4%). Частота выявления генетических аномалий была достоверно выше в группах аГУС (69,2%) и БПД (51,6%) по сравнению с СЗ-ГН (33,3%) и ИК-МПГН (18,2%;  $\chi^2=11,4$ ,  $p=0,01$ ).

Прогностическое моделирование с использованием алгоритмов машинного обучения показало, что модель Random Forest обладает наибольшей прогностической ценностью в отношении неблагоприятного

исхода (снижение СКФ >50% в течение 24 месяцев): AUC составила 0,91 (95% ДИ: 0,85–0,96), чувствительность — 87,5%, специфичность — 89,2%. Наиболее значимыми предикторами явились: исходный уровень sC5b-9 (важность признака = 0,28), уровень С3 (0,22), степень протеинурии (0,18) и наличие мутаций CFH (0,14). Модель Gradient Boosting продемонстрировала сопоставимые результаты (AUC = 0,88), тогда как логистическая регрессия уступала нелинейным моделям (AUC = 0,79).

### Обсуждение

Полученные результаты согласуются с данными современной литературы о ключевой роли дисрегуляции альтернативного пути комплемента в патогенезе КОГ у детей. В нашем исследовании наиболее выраженное снижение С3 выявлено при БПД, что подтверждает данные Ponticelli и соавторов (2023) о преимущественной активации С3-конвертазы при данной форме заболевания [2]. Высокие уровни sC5b-9 при аГУС и БПД указывают на значительную терминальную активацию комплемента, что соотносится с результатами исследований Tarragon Estebanez и Vomback (2024) о роли терминального пути в формировании фенотипа С3-гломерулопатии [7].

Частота выявления С3-нефритических факторов в нашей когорте (61,9% при С3-ГН и 74,2% при БПД) сопоставима с данными, представленными Wong и соавторами (2021), которые установили связь между наличием С3NeF и более тяжёлым течением заболевания у детей [4]. Обращает на себя внимание низкая частота генетических аномалий при ИК-МПГН (18,2%), что может свидетельствовать о преобладании приобретённых механизмов дисрегуляции комплемента в этой подгруппе, как указывают Noris и соавторы (2023) [6].

Применение алгоритмов машинного обучения для стратификации риска при КОГ является инновационным подходом. Высокая

прогностическая ценность модели Random Forest (AUC = 0,91) свидетельствует о возможности интеграции множественных клинических и лабораторных параметров в единый прогностический инструмент. Полученные данные о ведущей роли sC5b-9 как предиктора неблагоприятного исхода подтверждают результаты Andeen и Hou (2024), подчёркивающих значение биомаркёров терминального пути комплемента в оценке прогноза [5]. Ограничениями настоящего исследования являются его ретроспективный характер, относительно небольшой объём выборки и одноцентровой дизайн, что требует валидации результатов на независимых когортах.

### **Заключение**

Комплемент-опосредованные гломерулопатии у детей характеризуются выраженной гетерогенностью клинических проявлений и лабораторных маркёров, отражающей различные механизмы дисрегуляции системы комплемента. Результаты настоящего исследования демонстрируют, что сывороточные уровни C3 и sC5b-9, наряду с генетическим профилем, являются ключевыми детерминантами нозологической принадлежности и прогноза. Интеграция биомаркёров комплемента с алгоритмами искусственного интеллекта открывает принципиально новые перспективы для персонализированной стратификации риска и выбора оптимальной терапевтической стратегии. Внедрение подобных моделей в клиническую практику способно трансформировать подход к ведению детей с КОГ — от реактивного лечения к проактивному предупреждению неблагоприятных исходов, что особенно актуально в эпоху комплемент-таргетной терапии.

## Литература:

1. Сети, С. Мембранопролиферативный гломерулонефрит и С3-гломерулопатия: разрешение противоречий / С. Сети, К. М. Нестер, Р. Дж. Х. Смит // *Kidney International*. — 2012. — Т. 81, № 4. — С. 434–441.
2. Ponticelli, C. C3 glomerulopathies: dense deposit disease and C3 glomerulonephritis / C. Ponticelli, M. Calatroni, G. Moroni // *Frontiers in Medicine*. — 2023. — Т. 10. — С. 1289812.
3. Fakhouri, F. Practical management of C3 glomerulopathy and Ig-mediated MPGN: facts and uncertainties / F. Fakhouri, M. Le Quintrec, V. Frémeaux-Bacchi // *Kidney International*. — 2020. — Т. 98, № 5. — С. 1135–1148.
4. Wong, E. K. S. C3 glomerulopathy and related disorders in children: etiology-phenotype correlation and outcomes / E. K. S. Wong, K. J. Marchbank, H. Lomax-Browne [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. — 2021. — Т. 16, № 11. — С. 1639–1651.
5. Andeen, N. K. Diagnostic challenges and emerging pathogeneses of selected glomerulopathies / N. K. Andeen, J. Hou // *Advances in Anatomic Pathology*. — 2024. — Т. 31, № 4. — С. 223–235.
6. Noris, M. Membranoproliferative glomerulonephritis: no longer the same disease and may need very different treatment / M. Noris, E. Daina, G. Remuzzi // *Nephrology Dialysis Transplantation*. — 2023. — Т. 38, № 2. — С. 283–290.
7. Tarragon Estebanez, B. C3 Glomerulopathy: novel treatment paradigms / B. Tarragon Estebanez, A. S. Bomback // *Kidney International Reports*. — 2024. — Т. 9, № 3. — С. 569–579.