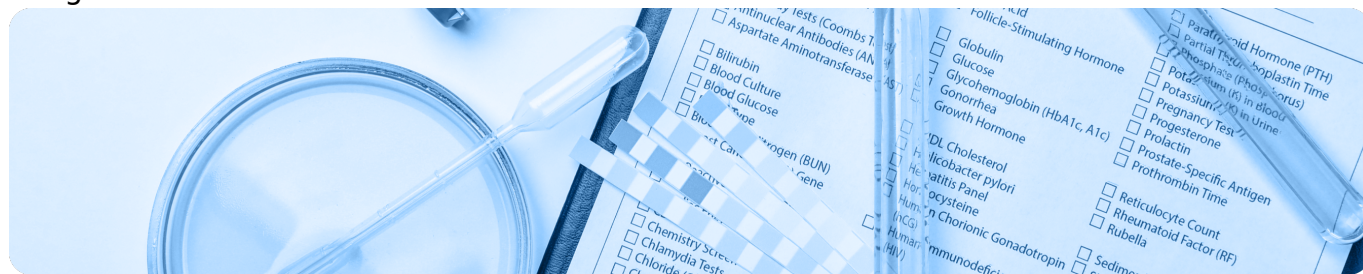


Комплемент-блокирующая терапия: место и перспективы в нефрологии



Комплемент-блокирующая терапия: место и перспективы в нефрологии

В настоящее время достигнут прогресс в понимании патофизиологических механизмов, лежащих в основе многих нефрологических заболеваний, что привело к появлению инновационных терапевтических направлений в нефрологии. Гиперактивация альтернативного пути комплемента играет важную роль в патогенезе подавляющего большинства гломерулярных заболеваний. В целом, в основе патогенеза таких болезней могут лежать как приобретенные факторы (антитела к конвертазам альтернативного пути), так и генетически опосредованные (мутации генов, кодирующих регуляторы альтернативного пути активации комплемента), а в роли триггерных механизмов зачастую выступают аутоиммунные заболевания, инфекции, моноклональные гаммапатии. Ниже представлена информация о системе комплемента, ее роли в патогенезе нефрологических заболеваний и перспективах коррекции ее нарушений.

Пожалуйста, нажмите на интересующий вас раздел, чтобы его открыть.

Значение системы комплемента в патогенезе нефрологических заболеваний

Система комплемента представляет собой каскад ферментов, играющих важную роль в борьбе с инфекционными заболеваниями и являющихся неотъемлемой частью врожденного иммунитета¹. Система включает в себя более 50 белков, находящихся в плазме крови, а также на поверхности клеток. Функция системы комплемента заключается в распознавании чужеродных агентов и поврежденных/измененных собственных клеток, а также разделении их по принципу «свой-чужой»^{2, 3}.

Необходимый минимум:

Image



Повышение антителозависимого иммунного ответа и формирование

иммунологической памяти.

Image



Лизис чужеродных клеток.

Image



Удаление иммунных комплексов.

Image



Компоненты системы комплемента выполняют разнообразные биологические функции, такие как стимуляция хемотаксиса и инициирование дегрануляции тучных клеток независимо от IgE^{2, 3}.

Помимо своей функции во врожденном иммунитете, система комплемента играет ключевую роль в иммунном контроле, регуляции приобретенного иммунитета и гомеостаза^{4, 5}.

Исследование роли системы комплемента в патогенезе нефрологических заболеваний стало важным для пациентов с верифицированным диагнозом аГУС, СЗ-гломерулопатией или IgA-нефропатией. Зачастую имеющаяся в арсенале нефролога терапия не достаточна для эффективного контроля данных заболеваний, что увеличивает интерес практикующих специалистов к новым терапевтическим подходам. Тяжелые побочные эффекты длительной терапии высокими дозами глюкокортикоидов, такие как увеличение массы тела, перераспределение жировой ткани, гипергликемия, отеки, неконтролируемая артериальная гипертензия, остеопороз, а также гормональные и психические изменения, значительно снижают качество жизни пациентов и не всегда позволяют достичь ремиссии заболевания⁶.

Стратегией выбора терапии является применение терапии, способной остановить прогрессирование заболевания и продлить срок до диализ-потребной ХБП. Эффективность терапии в нефрологии прежде всего заключается в:

- снижении протеинурии;
- замедлении ухудшения функции почек;
- улучшении общего самочувствия, повседневной активности и (или) выживаемости⁶.

Молекулярные механизмы комплемент-блокирующей терапии

Система комплемента — это взаимосвязанный поток химических реакций, являющихся ключевой частью врожденного иммунитета. Всего существует три пути активации комплемента: классический, лектиновый и альтернативный. Каждый из этих путей направлен на активацию C3 и C5 белков комплемента и завершается общим терминальным путем, который приводит к лизису патогенных клеток. Активация системы комплемента инициирует строго контролируемый каскад протеолитических расщеплений^{4, 5}.

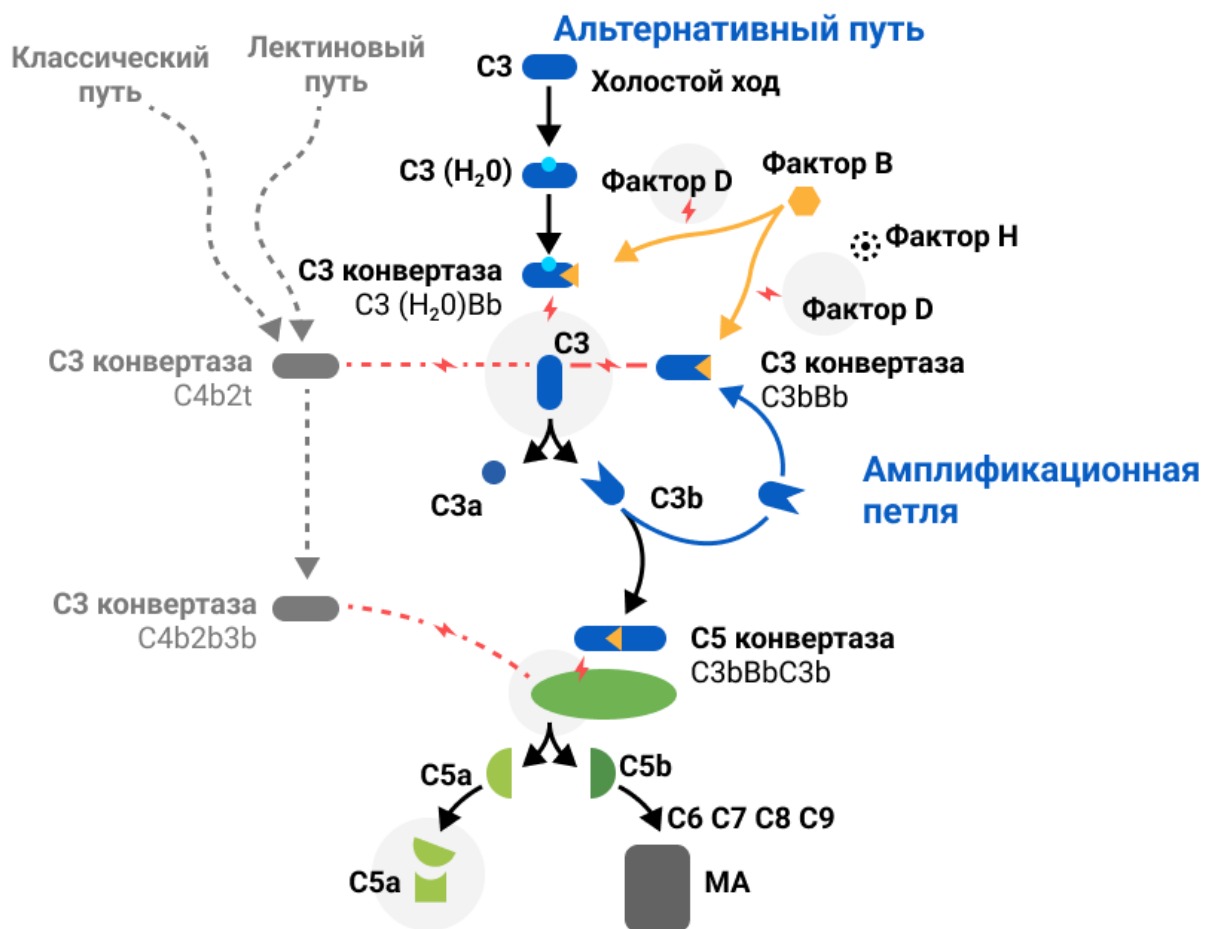
- Классический путь активации возникает при образовании комплексов антиген-антитело, он инициируется иммунными комплексами, которые взаимодействуют с C1q, что приводит к образованию конвертазы C3—C4b—C2a классического пути^{4, 5}.
- Лектиновый путь генерирует ту же самую конвертазу C3—C4b—C2a,

но он активируется в результате связывания маннозосвязывающего лектина (или фиколина) с углеводными фрагментами на поверхности патогена^{4, 5}.

- Альтернативный путь характеризуется постоянной низкоинтенсивной активностью и функционирует непрерывно. Встреча с компонентами микробной клеточной стенки, аутоантителами и другими биологически активными субстанциями запускает петлю амплификации, что многократно увеличивает активность альтернативного пути комплемента и приводит к запуску следующих этапов, завершающихся образованием мембраноатакующего комплекса^{4, 5}. В процессе образования C3-конвертазы как в фоновом режиме, так и посредством амплификационной петли важную роль играет фактор В.

Приложение 1.

Image

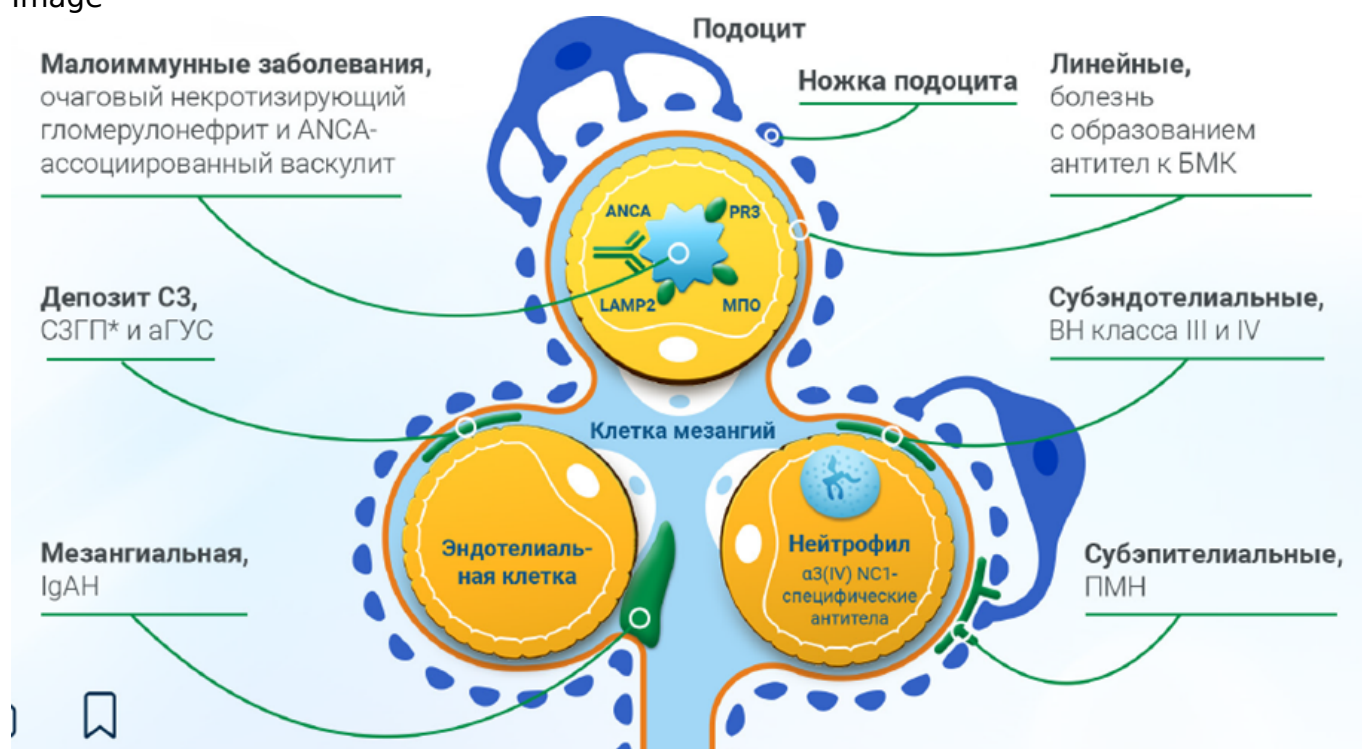


Нарушение регуляции системы комплемента оказывает влияние на почки и может способствовать развитию заболеваний, связанных с повреждением почечных структур. Предрасположенность к возникновению данных заболеваний может быть обусловлена постоянной доступностью бесклеточных субэндотелиальных тканей для взаимодействия с активаторами комплемента и недостаточной экспрессией ингибиторов системы комплемента. Уязвимость почек также связана с их огромной пропускной фильтрационной нагрузкой. Нарушение регуляции системы комплемента может вызвать тяжелые поражения почек, клинически проявляющиеся в развитии нефротического синдрома, в частности при мембранозной нефропатии, C3-

гломерулопатии и нефритическом синдроме, например, при IgA-нефропатии^{7–9}.

Приложение 2. Локализация отложений комплемента определяет характер почечной патологии⁹.

Image



С клинической точки зрения наиболее важным является альтернативный путь активации комплемента. Например, именно нарушение регуляции альтернативного пути занимает центральное место в патогенезе С3-гломерулопатии. У более чем 90% пациентов с С3-гломерулопатией нарушение регуляции альтернативного пути происходит в жидкой фазе и в гликокаликсе, который перекрывает клубочковые эндотелиальные поры. При этом дисбаланс в регуляции альтернативного пути может привести к устойчивой активации С3 и отложению С3b в гликокаликсе и базальной мембране. Депозиты С3b в гликокаликсе могут стать основой для формирования С3-конвертазы и, в конечном итоге, образования С5-конвертазы и активации мембраноатакующего комплекса. Активация комплемента приводит к образованию двух мощных анафилатоксинов — С3а и С5а1, — что способствует привлечению иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления и усугублению морфологических изменений. Моноклональные гаммапатии также играют роль в патогенезе С3-гломерулопатии — моноклональные белки могут выступать в качестве нефритических факторов, стабилизирующих С3-конвертазы, или действовать как аутоантитела, направленные против компонентов комплемента^{3, 10}.

Новые комплемент-блокирующие лекарственные препараты

Комплемент-блокирующая терапия направлена на подавление активности системы комплемента и способствует тем самым прекращению процессов лизиса клеток макроорганизма, а также снижению микроциркуляторного тромбообразования. В настоящее время проводятся исследования ряда препаратов для лечения гломерулярных заболеваний, включая IgA-нефропатию, С3-гломерулопатию, мембранозную нефропатию, болезнь минимальных изменений и другие. К началу 2024 года известно о более чем 10 комплемент-блокирующих молекулах, находящихся в той или иной фазе изучения. С учетом важной роли гиперактивации системы комплемента и увеличения количества препаратов, воздействующих на различные ее компоненты, в последние пять лет было проведено значительное количество исследований в области таргетной терапии, направленной на снижение активности комплемента¹³.

Image



Технологические достижения и клинический опыт создают уверенность в новых терапевтических стратегиях, направленных на снижение активности системы комплемента. Расширяющийся список клинических исследований и увеличивающееся количество ингибиторов комплемента, которые разрабатываются и изучаются на доклинических стадиях, демонстрируют их перспективность в терапии гломерулярных заболеваний. Учитывая гетерогенность патогенеза нефрологических заболеваний, остается нерешенным вопрос оптимальной точки приложения комплемент-блокирующих препаратов как для различных морфологических форм гломерулонефритов, так и внутри каждой гломерулопатии при различных клинических проявлениях заболевания. Тщательная стратификация пациентов станет ключевым аспектом на пути к успешному внедрению новых терапевтических подходов в реальную практику врача-нефролога. Также остается открытым вопрос о сравнительном профиле безопасности данных препаратов. И, наконец, еще одной проблемой является понимание длительности комплемент-блокирующей терапии после достижения клинической ремиссии заболевания. Появление таргетных, селективных терапевтических средств, направленных на снижение активности системы комплемента, открывает возможности для новых стратегий лечения заболеваний почек. В этой связи крайне необходима разработка новых эффективных и безопасных вариантов лечения¹⁴.

Список сокращений

IgE — иммуноглобулин E;
аГУС — атипичный гемолитико-уремический синдром;
IgA — иммуноглобулин A;
СЗГП — СЗ-гломерулопатия;
БМК — базальная мембрана клубочков;
ANCA — антитела к цитоплазме нейтрофилов;
LAMP2 — лизосомальный мембранный белок-2;
PR3 — протеиназа-3;
МПО — миелопероксидаза.

Список литературы

1. Dunkelburger JR, Song W-C, Cell Res. 2010;20:34-50.
2. Ghebrehiwet B, F1000 Res. 2016;5:2840.
3. Smith RJH, et al, Nat Rev Nephrol. 2019;15:129-43.
4. Merle NS, et al, Front Immunol. 2015;6:262.
5. Ort M, et al, Front Immunol. 2020;11:599417.
6. Feldman D.L., White E.M., Julian B. et al. The Voice of the Patient. Externally Led Patient-Focused Drug Development Meeting on IgA Nephropathy. National Kidney Foundation. 2020; 87.
7. De Vriese AS, et al. J Am Soc Nephrol 2015;26:2917-29.
8. Khanna R. Mo Med. 2011;108:33-6.
9. Kurts C, et al. Nat Rev Immunol 2013;13:738-53.
10. Caravaca-Fontán F, et al. Nephron 2020;144(6):272-80.
11. Клинические рекомендации «Атипичный гемолитико-уремический синдром». Рубрикатор клинических рекомендаций. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/550_2 Дата последнего обращения: февраль

2024 г.

12. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. Nat Rev Immunol. 2008 Oct;8(10):776–87.
13. Захарова Е.В., Зыкова А.С. С3 гломерулопатия: путь от световой микроскопии до таргетной терапии. Нефрология и диализ. 2023. 25(3):345–359.
14. Maurizio Salvadori. Recent Advances in Targeting Complement in Glomerular Disease. EMJ Nephrol. 2023;11[1]:90–100.

11376906/IPT/DIG/03.25/1

Вам также может быть интересно

Image

Хотите всегда оставаться в курсе последних событий в нефрологии?

У Вас есть возможность бесплатно подписаться на новости и быть в числе первых, кто будет узнавать об обновлениях в клинических рекомендациях, вестях с зарубежных и российских конгрессов, а также мнений экспертов по самым сложным и дискуссионным вопросам.



Помогипочкам.рф

Сайт для пациентов о заболеваниях почек

[Перейти](#)

Телеграм канал помогипочкам.рф

Путеводитель по редким заболеваниям почек для пациента

[Перейти](#)

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutic-areas/nefrologiya/komplement-blokiruyushchaya-terapiya-mesto-i-perspektivy-v-nefrologii>