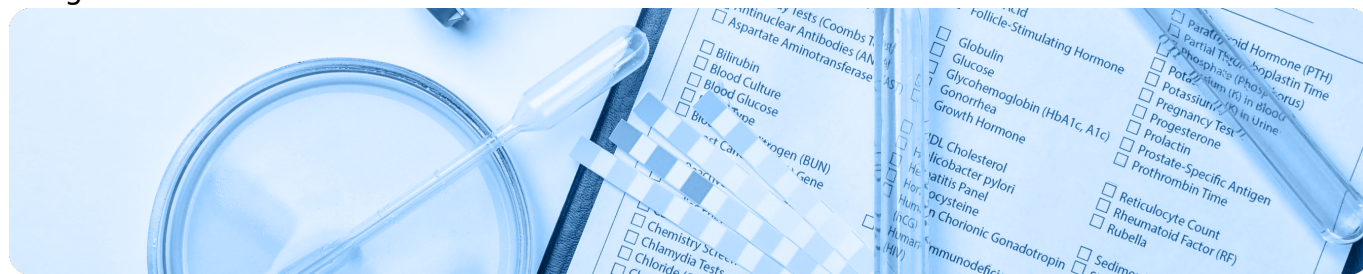


Комплемент-блокирующая терапия: место и перспективы в нефрологии

Image



## 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 иммунитета<sup>1</sup>. 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»<sup>2,3</sup>.

**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<sup>2, 3</sup>.

Помимо своей функции во врожденном иммунитете, система комплемента играет ключевую роль в иммунном контроле, регуляции приобретенного иммунитета и гомеостаза<sup>4, 5</sup>.

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 заболевания<sup>6</sup>.

**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) выживаемости<sup>6</sup>.

**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<sup>4, 5</sup>.

- 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<sup>4, 5</sup>.
- 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<sup>4, 5</sup>.

- Альтернативный путь характеризуется постоянной низкоинтенсивной активностью и функционирует непрерывно. Встреча с компонентами микробной клеточной стенки, аутоантигенами 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<sup>4, 5</sup>. 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<sup>7-9</sup>.

Приложение 2. Локализация отложений комплемента определяет характер почечной патологии<sup>9</sup>.

Image

С клинической точки зрения наиболее важным является альтернативный путь активации комплемента. Например, именно нарушение регуляции альтернативного пути занимает центральное место в патогенезе C3-гломерулопатии. У более чем 90% пациентов с C3-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 C3 и отложению C3b в гликокаликсе и базальной мембране. Депозиты C3b в гликокаликсе могут стать основой для формирования C3-конвертазы и, в конечном итоге, образования C5-конвертазы и активации мембраноатакующего комплекса. Активация комплемента приводит к образованию двух мощных анафилатоксинов — C3a и C5a1, — что способствует привлечению иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления и усугублению морфологических изменений. Моноклональные гаммапатии также играют роль в патогенезе C3-гломерулопатии — моноклональные белки могут выступать в качестве нефритических факторов, стабилизирующих C3-конвертазы, или действовать как аутоантигены, направленные против компонентов комплемента<sup>3, 10</sup>.

## **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 комплемента<sup>13</sup>.

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 лечения<sup>14</sup>.

## **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 a.,. 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](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.

## Полезные материалы



20 минут

**Антитела к факторам комплемента и молекулярно-генетический скрининг на мутации**

Статья  
- 23 июл 2025

20 минут

**Антитела к факторам комплемента и молекулярно-генетический скрининг на мутации**

[See more details](#)

Hide details



---

Статья

10 минут

**На что стоит обратить внимание у пациентас СЗ-гломерулопатией?**

Статья  
- 16 июн 2025

10 минут

**На что стоит обратить внимание у пациентас СЗ-гломерулопатией?**

[See more details](#)

Hide details

11657486/IPT/DIG/04.26/0

## **Вам также может быть интересно**

Image

---

### **Теги**

- Нефрология
- 

**Source URL:**

<https://www.pro.novartis.ru/ru-ru/therapeutical-areas/nefrologiya/terapiya/komplement-blok-iruyushchaya-terapiya-mesto-i-perspektivy-v-nefrologii>