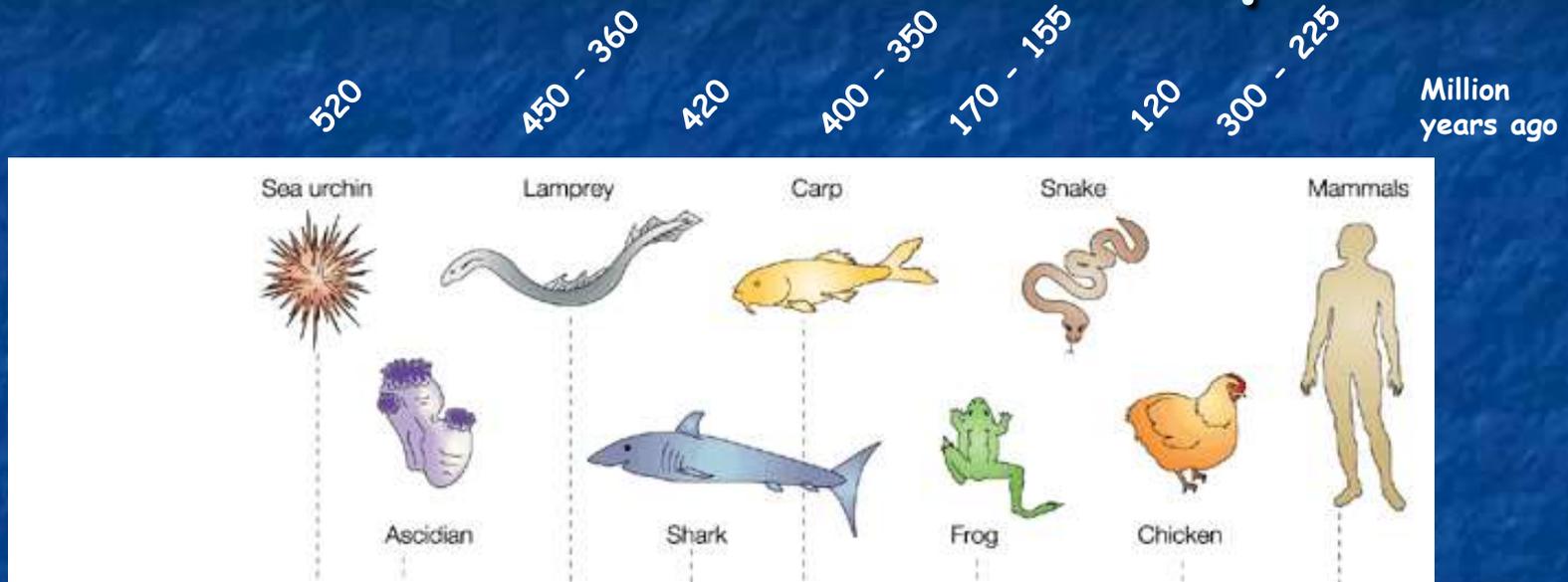


Патология системы
комплемента
в практике нефролога

Столяревич Е.С

Хабаровск
30 октября 2015

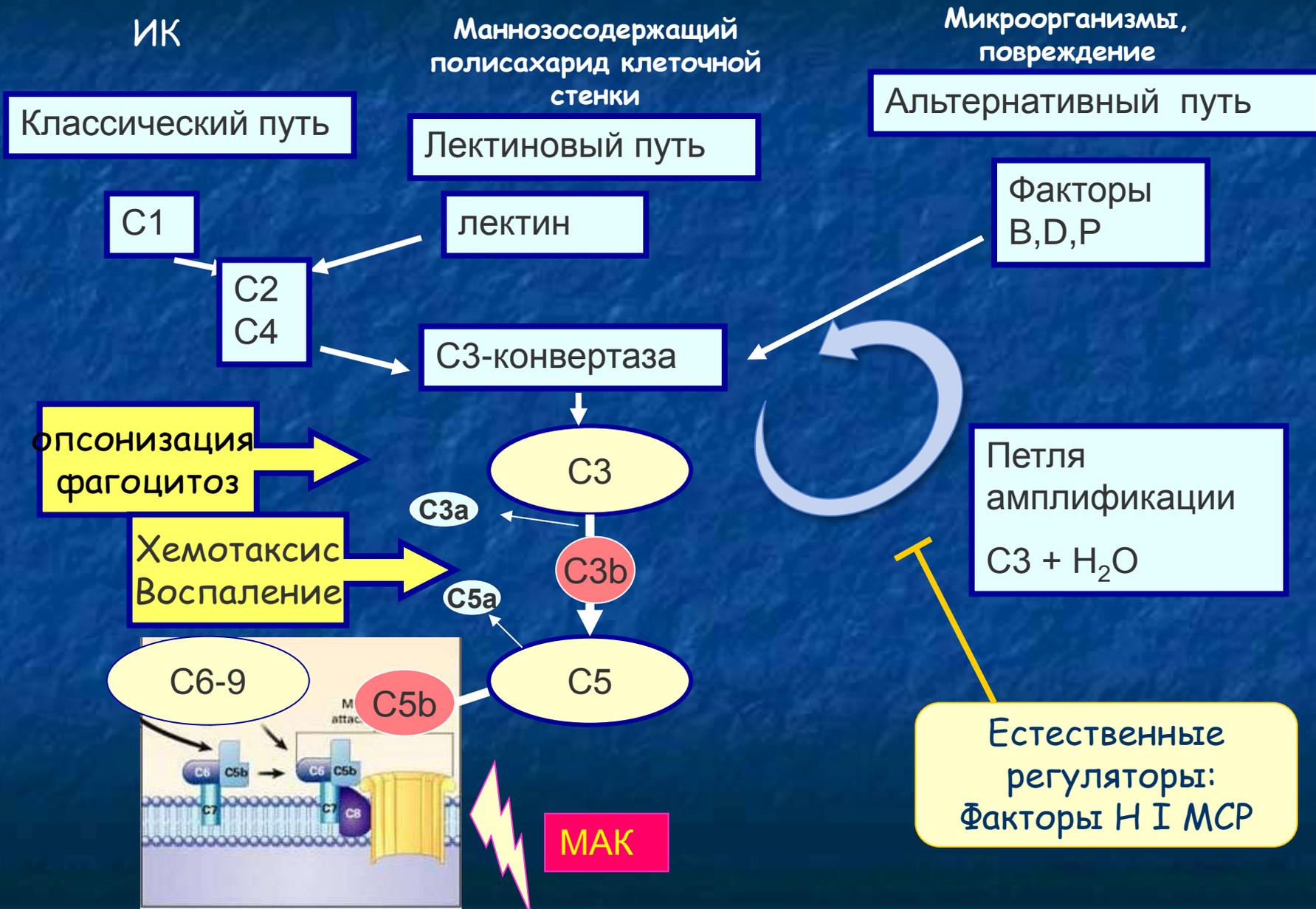
Система комплемента - древнейший механизм защиты



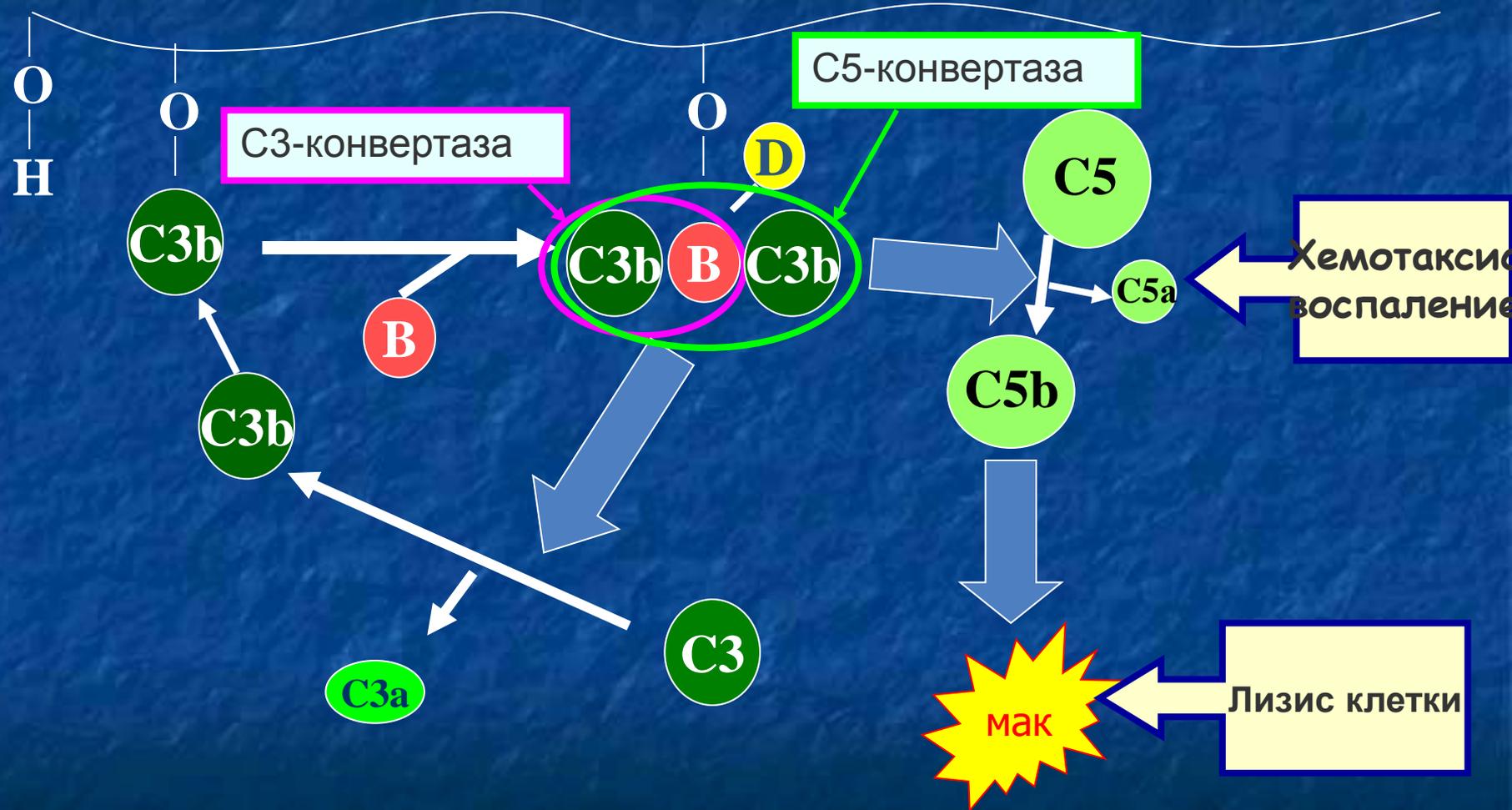
Биологические функции системы комплемента

- Непосредственное уничтожение патологического агента
- Индукция фагоцитоза
- Индукция воспаления
- Удаление ИК и клеточного дебриса

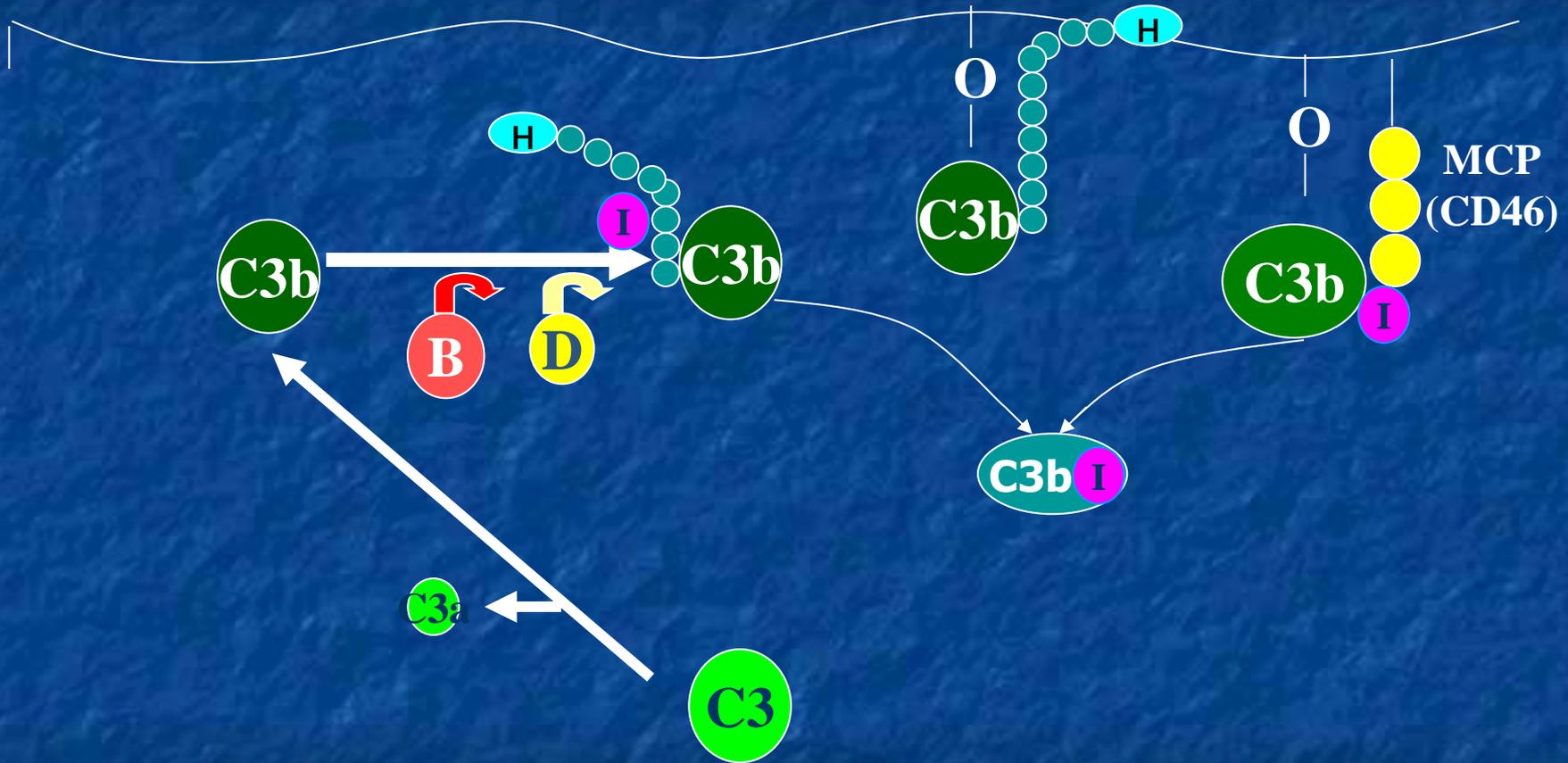
АКТИВАЦИЯ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

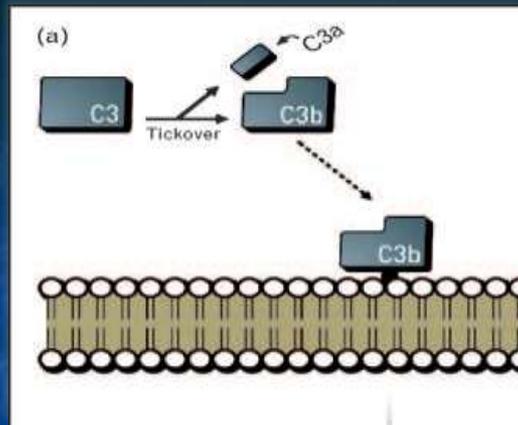


Активация системы комплемента по альтернативному пути



Активация системы комплемента по альтернативному пути





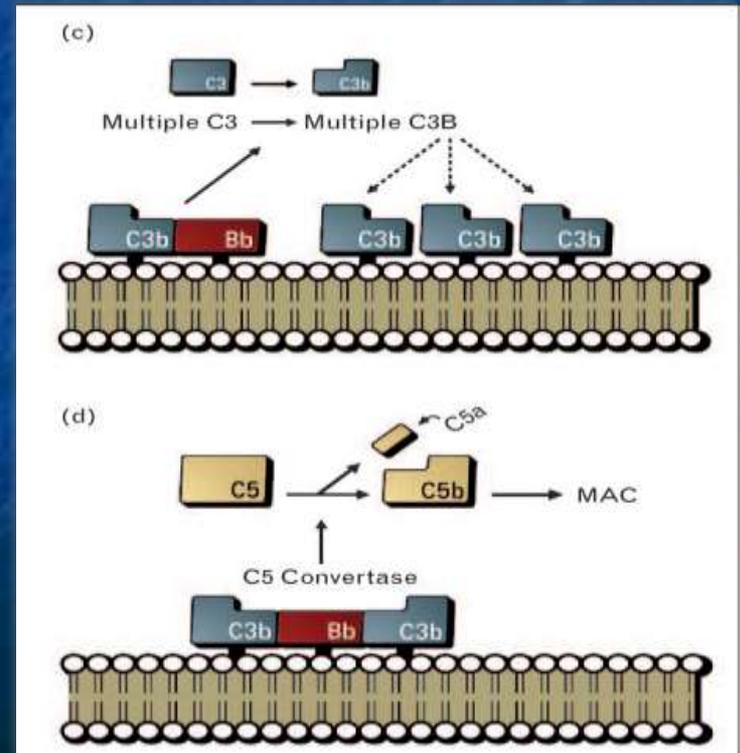
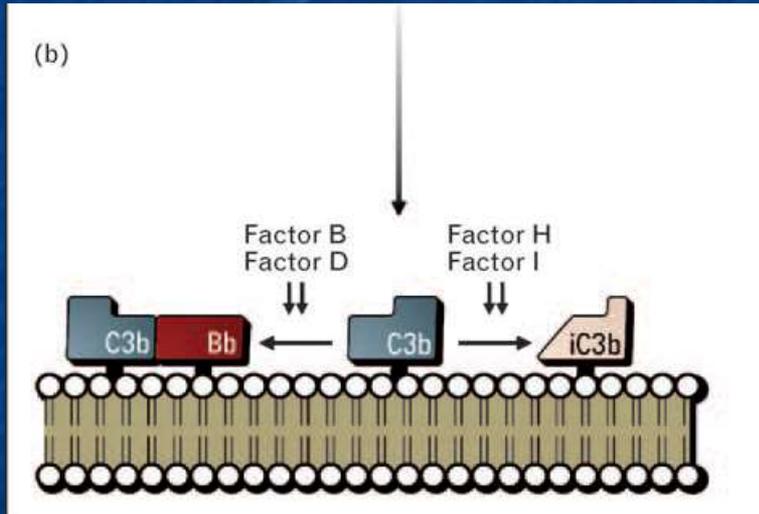
B, D

H, I



B, D, P

H, I



Walker PD Curr Opin Nephrol Hypertens 2007;16:204-212

**Вирусная
инфекция**

**Бактериальная
инфекция**

**Повреждение эндотелия
Лекарства, беременность**

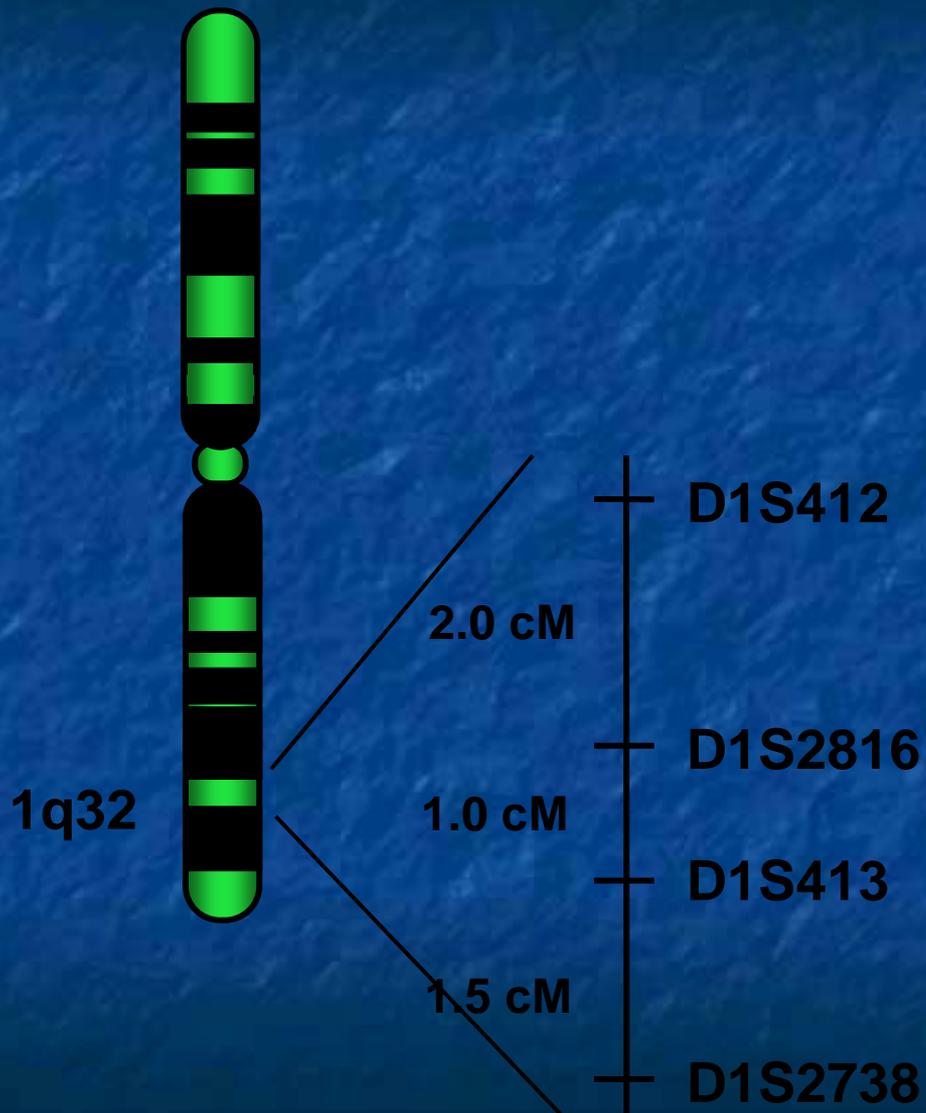
Активация альтернативного пути

Дефицит одного из
факторов, регулирующих
активность системы
комплемента

**Неконтролируемая
Активация
альтернативного пути**

**Повреждение
собственных
эндотелиальных
клеток**

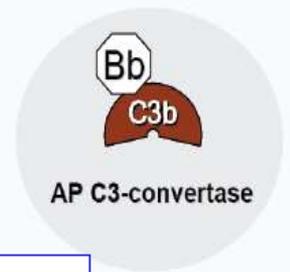
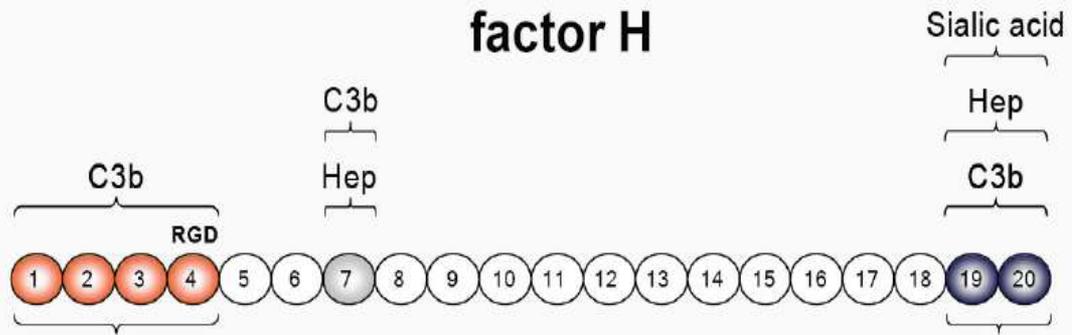
ТМА



В 1988 при обследовании 3 семей с атипичным ГУС выявлена связь между развитием семейных форм этого заболевания и локусом 1q32 хромосомы 1, кодирующей структуру фактора H

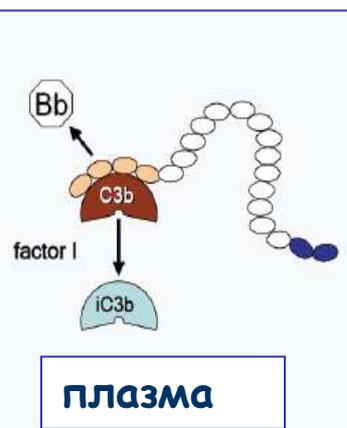
Warwicker et al., Kidney Int, 1998

Значение фактора H в регуляции системы комплемента

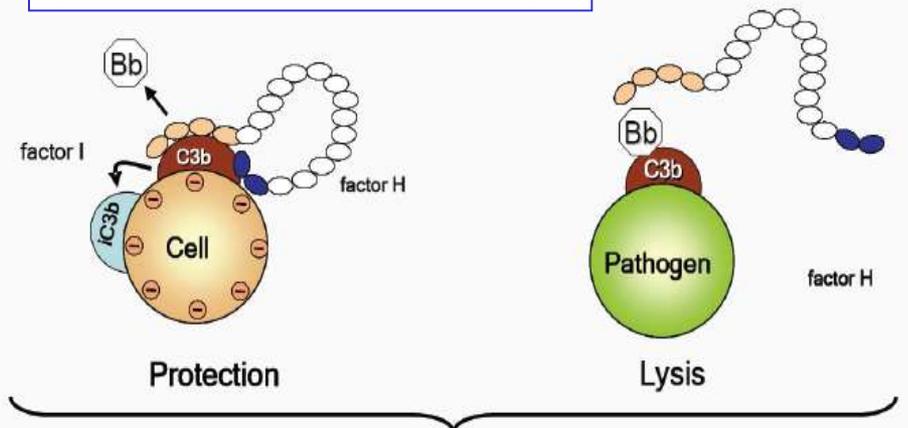


**Регуляторный домен
(связывание с C3b)**

**Область распознавания
(связывание с клеткой)**

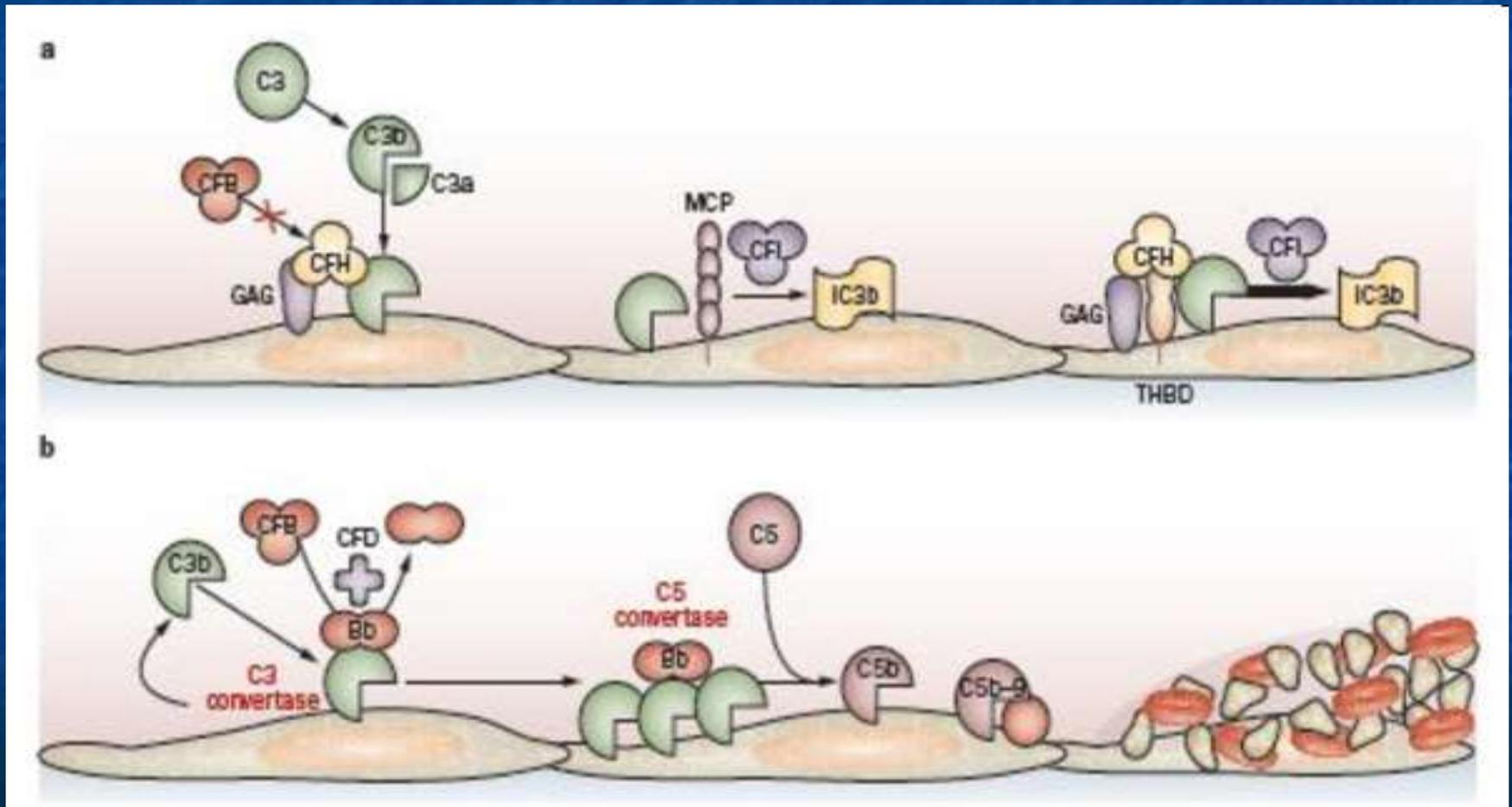


плазма

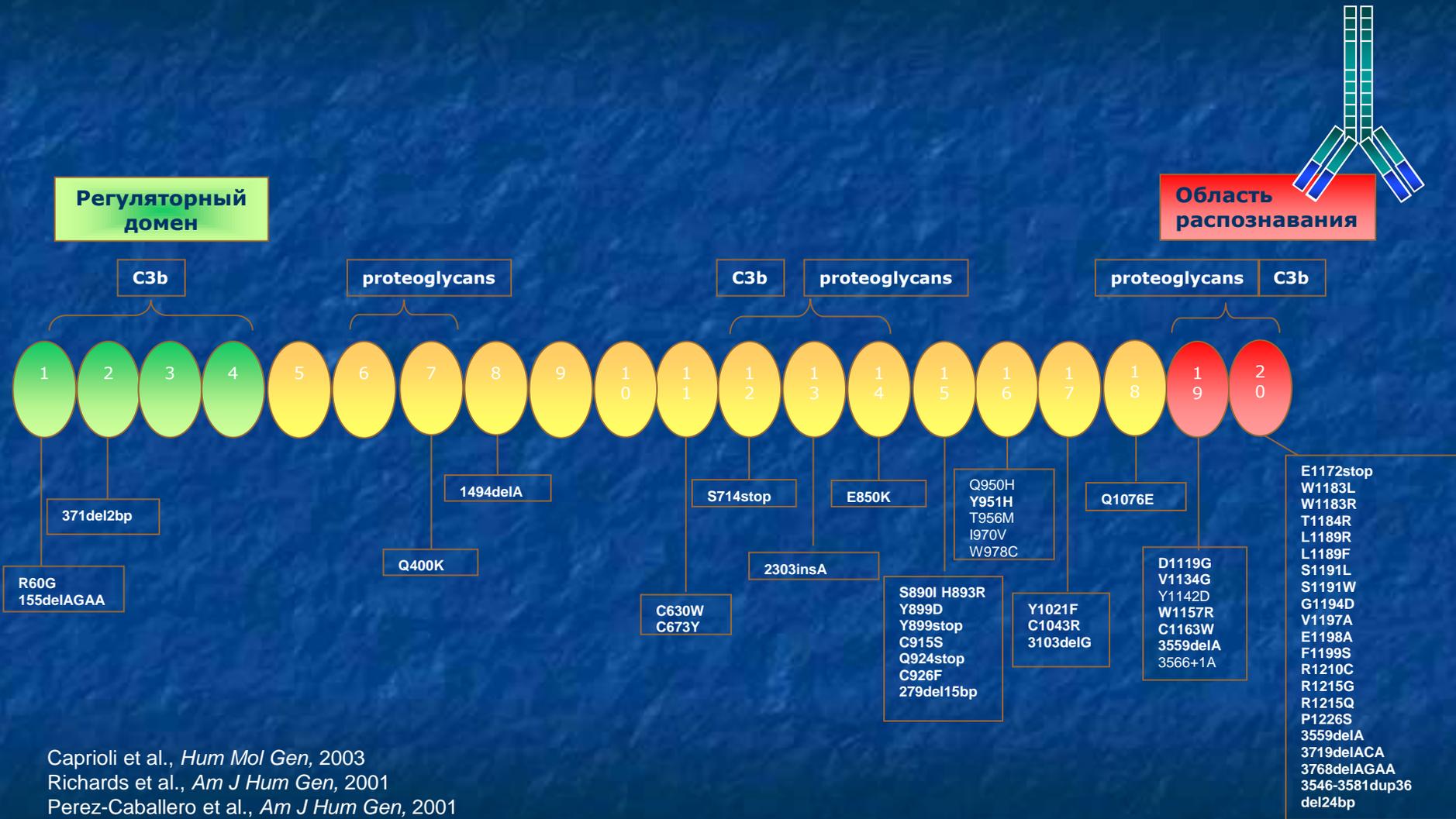


Клеточная поверхность

Механизм развития ТМА при аГУС



Мутации фактора Н у пациентов с атипичным ГУС



Caprioli et al., *Hum Mol Gen*, 2003
 Richards et al., *Am J Hum Gen*, 2001
 Perez-Caballero et al., *Am J Hum Gen*, 2001
 Neuman et al., *J Med Gen*, 2003
 Dragon-Durey et al., *J Am Soc Nephrol*, 2004

Идентифицированные генетические аномалии в регуляторных белках комплемента при а-ГУСе

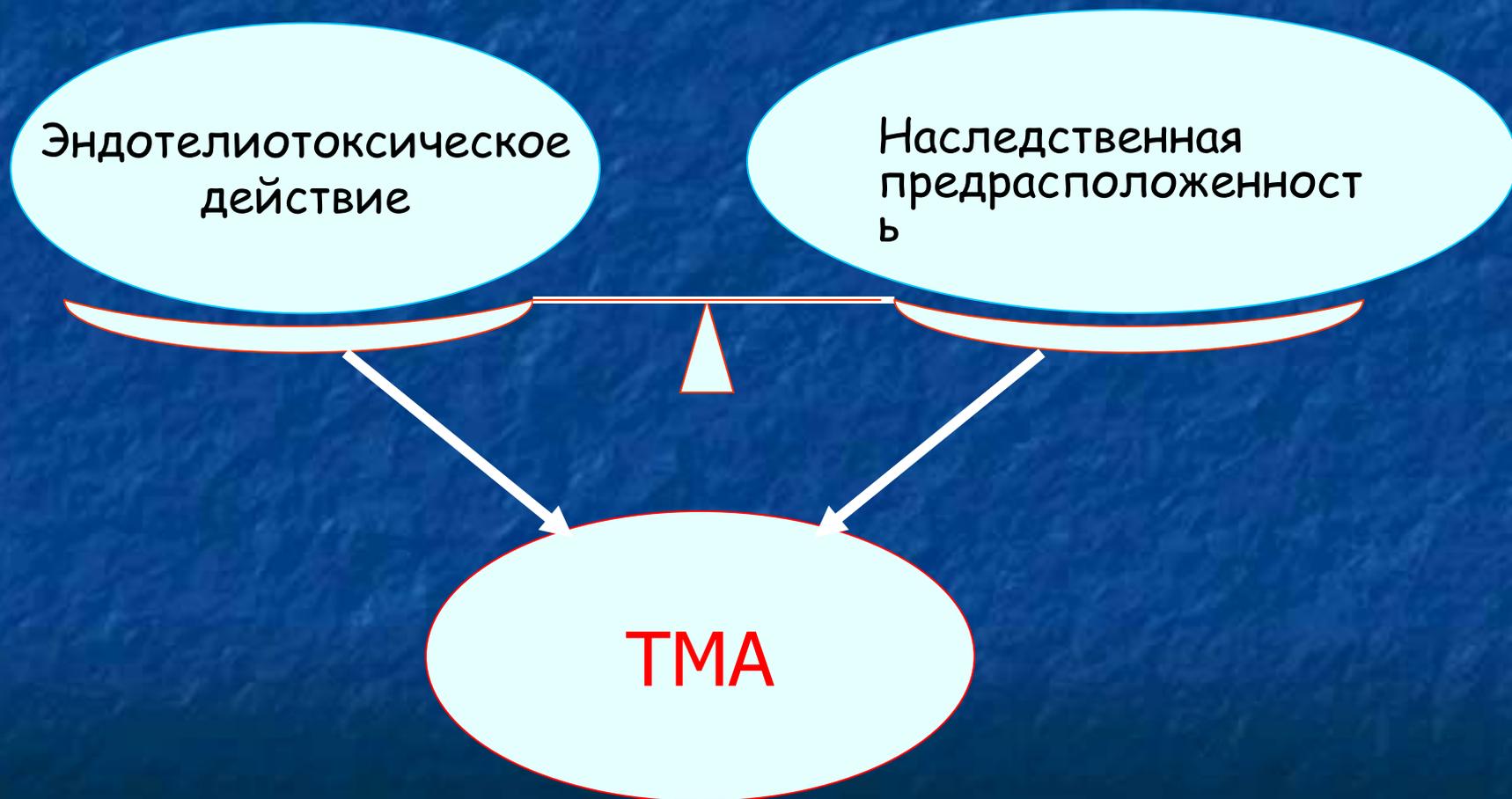
Ген	Патологический белок	Причина неконтролируемой Активации комплемента	Частота (%)
Мутация не идентифицирована	Не идентифицирована	Не идентифицирована	30 - 50%
CFH	Фактор H	Нет защиты эндотелия, нарушена инактивация C3b	20%–30%
CFHR1/3	Фактор HR1, R3	Ассоциирована с появлением анти-фактор H антител	6%
MCP (CD46)	Мембранный кофакторный белок	Не экспрессируется на поверхности клеток, не защищает эндотелий	6%
CFI	Фактор I	Не функционирует как основной кофактор для остальных ингибиторов комплемента	4%–10%
CFB	Фактор B	Приводит к стабилизации и активации C3 конвертазы	1%–2%
C3	Комплемент C3	Резистентная к инактивации форма C3	5%–10%
THBD	Тромбомодулин	Снижение инактивации C3b	5%

Многофакторный механизм развития ТМА

Бактериальная
либо
вирусная
инфекция
Повреждение
эндотелия:
АГ, лекарства,
беременность
и.т.д

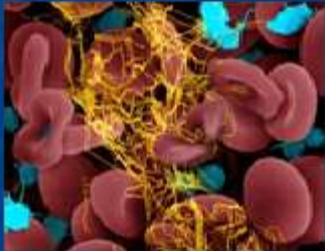


Дефицит
одного из
факторов,
регулирующих
активность
системы
комплемента
либо ADAMTS-13



Клинические проявления ТМА

тромбоцитопения



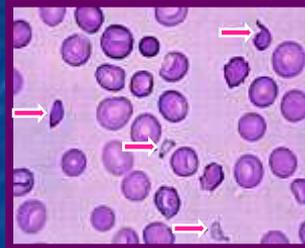
Потребление
тромбоцитов при
образовании тромбов

Тромбоцитопения может
быть абсолютной
<150,000/mm³

либо относительной
(уменьшение числа
тромбоцитов на 25% от
базового)

Гигантские тромбоциты в
мазках периферической
крови

Микроангиопатический гемолиз



Механическое
повреждение
эритроцитов

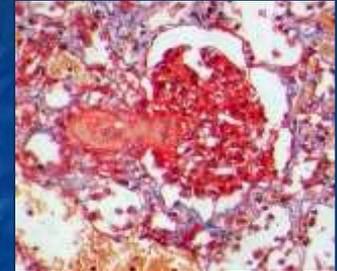
Снижение гемоглобина
Отрицательная реакция
Кумбса

Повышение ЛДГ

Снижение гаптоглобина

Шизоциты в мазках
периферической крови

Органное повреждение



тромбоз сосудов
микроциркулятор
ного русла

Преимущественное
поражение почек

Преимущественное
поражение ЦНС

Полиорганная
недостаточность

Клинические проявления системной ТМА

Сердечно-сосудистая система (43% при аГУС)

- Инфаркт миокарда
- Тромбоэмболия
- Кардиомиопатия
- Сердечная недостаточность

Почки

- ОПН
- злокачественная АГ
- Мочевой синдром
- Прогрессирующая почечная недостаточность

Легкие

- Одышка
- Отек легких
- Геморрагический альвеолит

Тромботическая Микроангиопатия



Кровь¹

- Гемолиз
- Снижение тромбоцитов
- Анемия

ЦНС (90% при ТТП, 48%-при аГУС)

- Нарушение сознания
- Судороги
- ОНМК, ТИА
- Энцефалопатия

ЖКТ (30%)

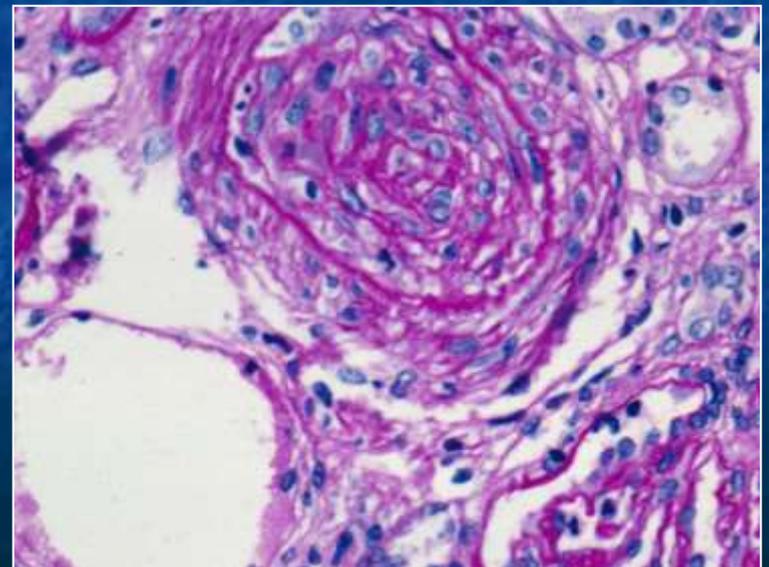
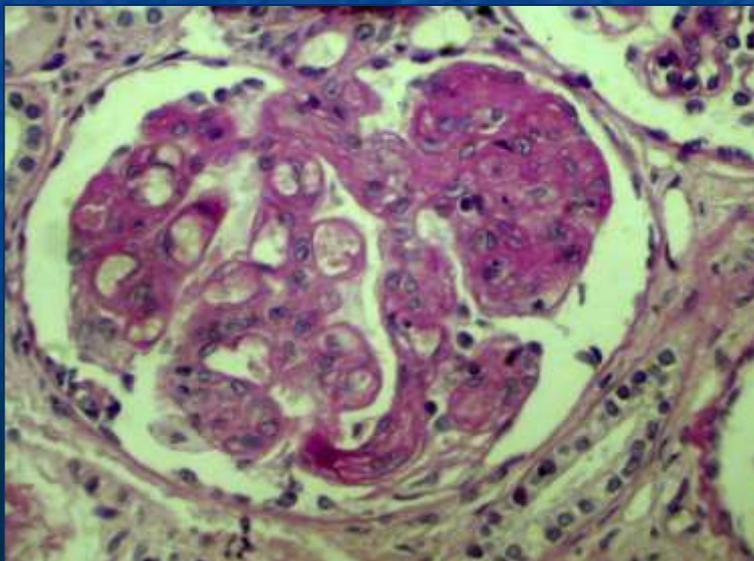
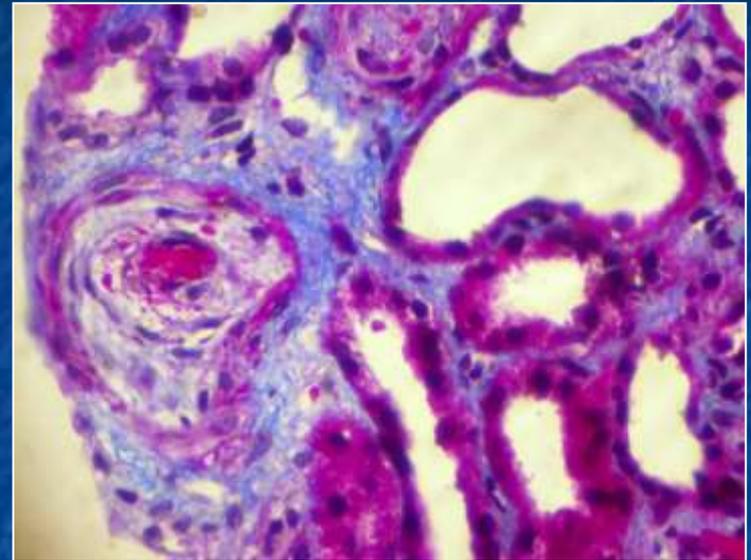
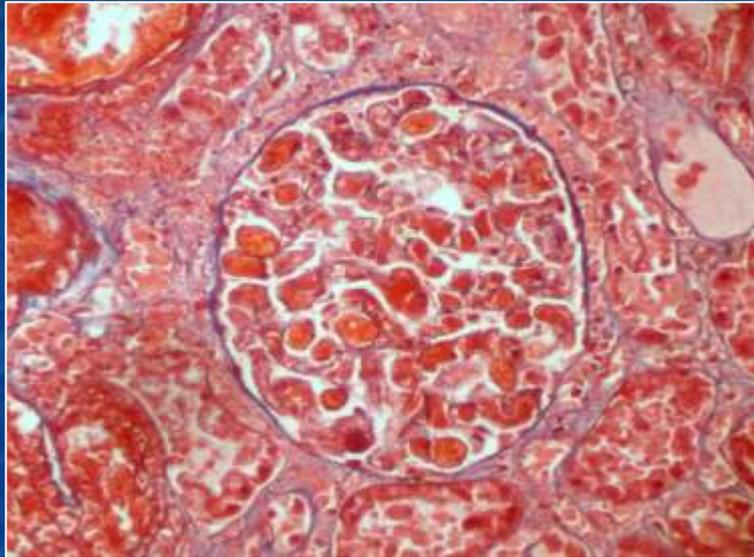
- Некрозы печени
- Панкреатит, СД
- Колит, диарея
- Тошнота/рвота
- Боли в животе

Нарушение качества жизни¹

- Слабость
- Боли/Беспокойство
- Снижение активности

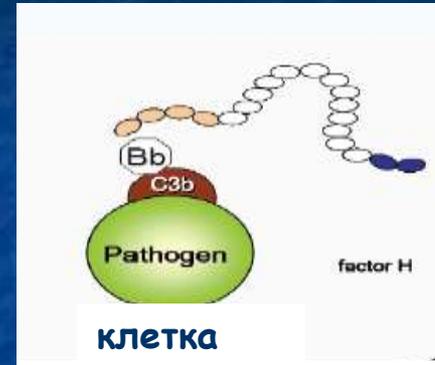
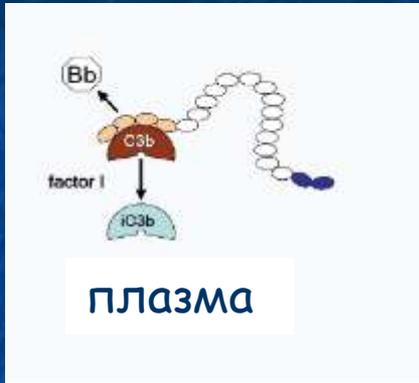
Морфологические изменения по биопсии при различных заболеваниях, сгруппированных под термином *тромботическая микроангиопатия*, являются одинаковыми для всех; в большинстве случаев невозможно отличить одну форму от другой по почечной биопсии, несмотря на различные патогенетические механизмы повреждения

Поражение почек при аГУСе



Заболевания, связанные с нарушением регуляции системы комплемента

- Атипичный ГУС
- С3-нефропатия
 - Болезнь плотных депозитов (DDD)
 - С3 -гломерулопатия
- Возрастная макулярная дегенерация
- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия



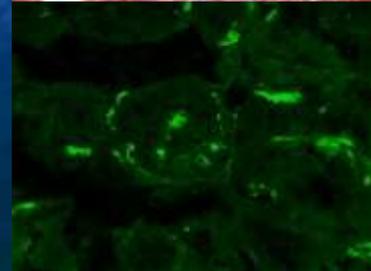
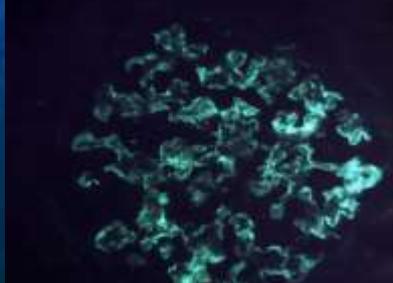
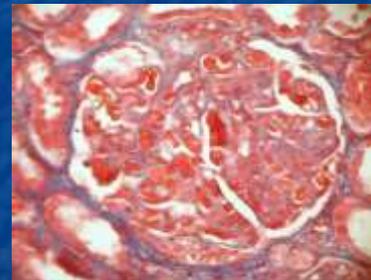
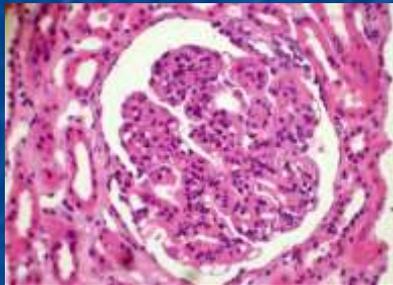
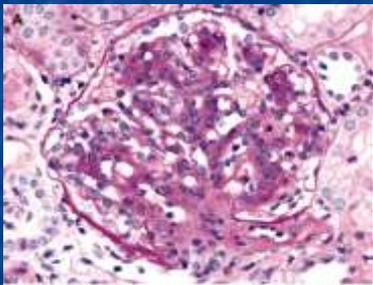
Накопление C3

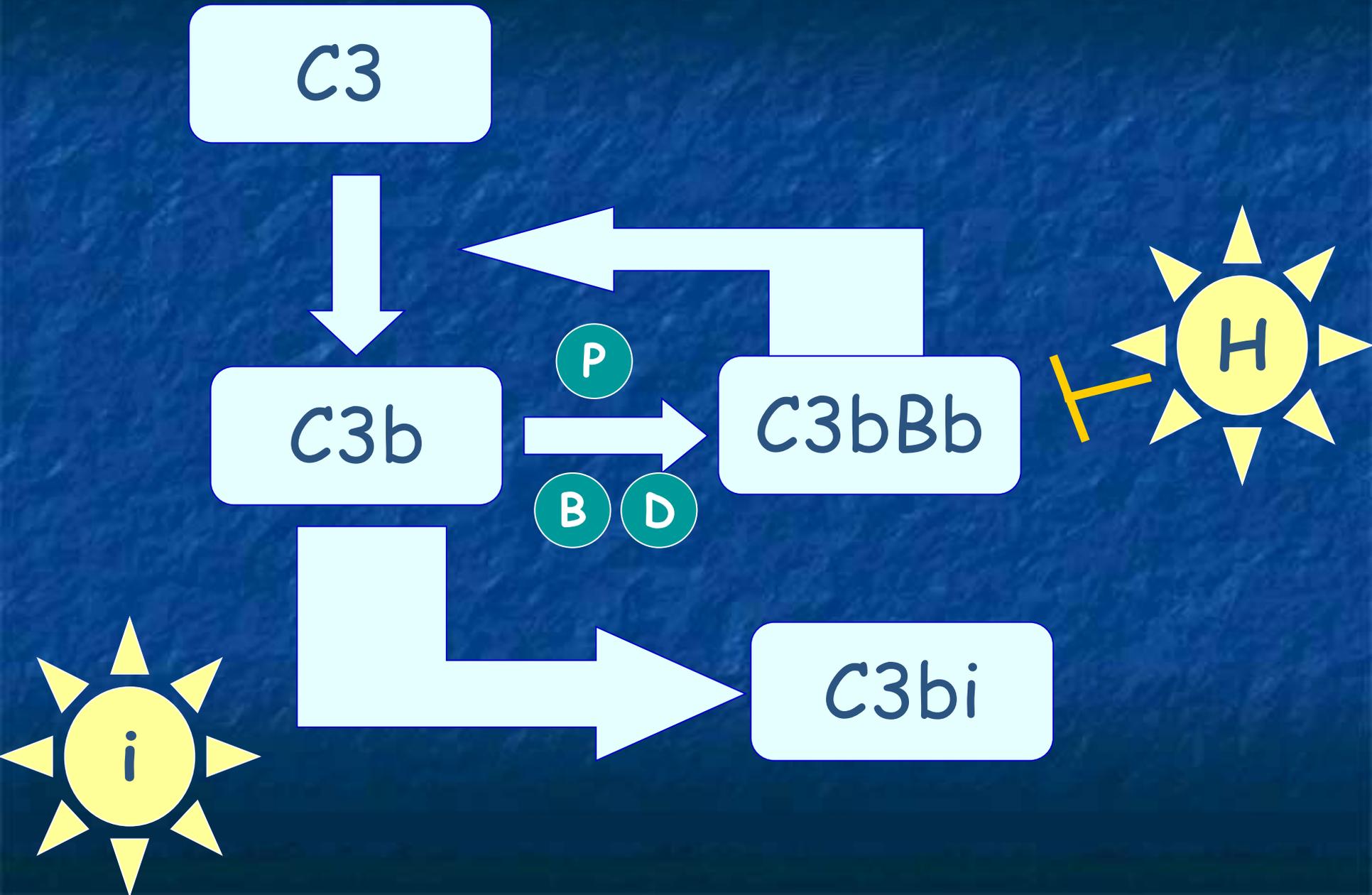
Повреждение
собственных клеток

DDD

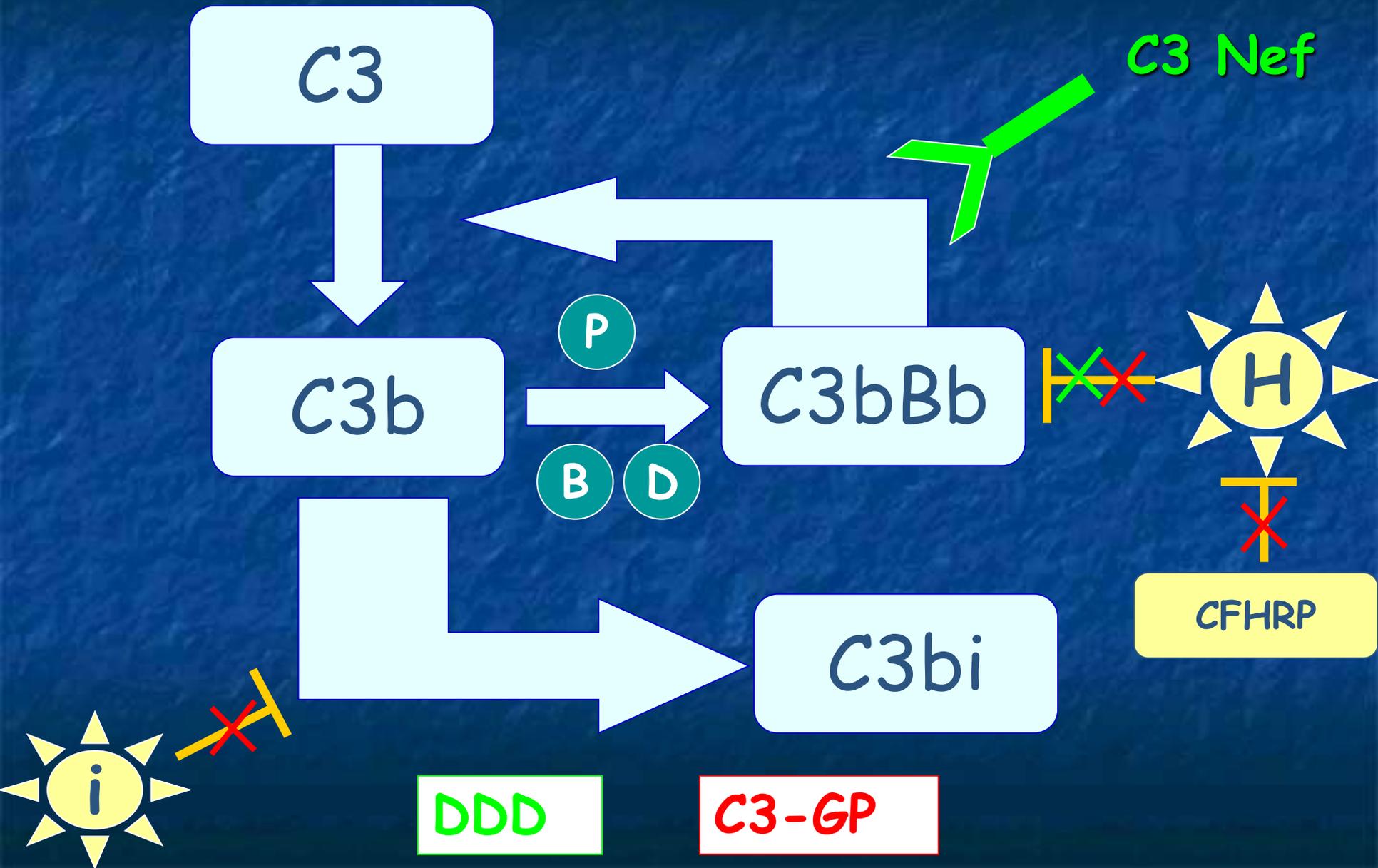
C3 - GP

аГУС

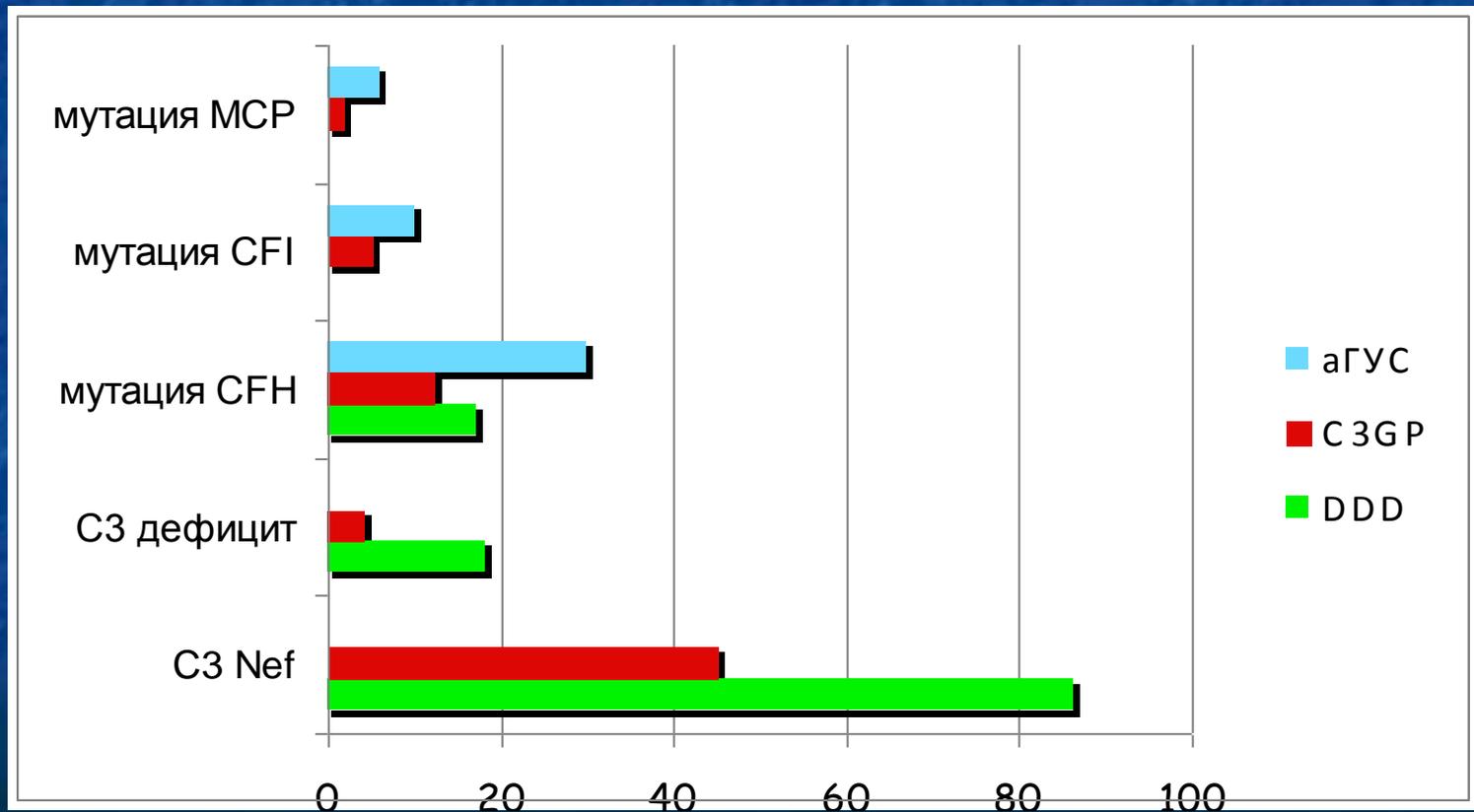




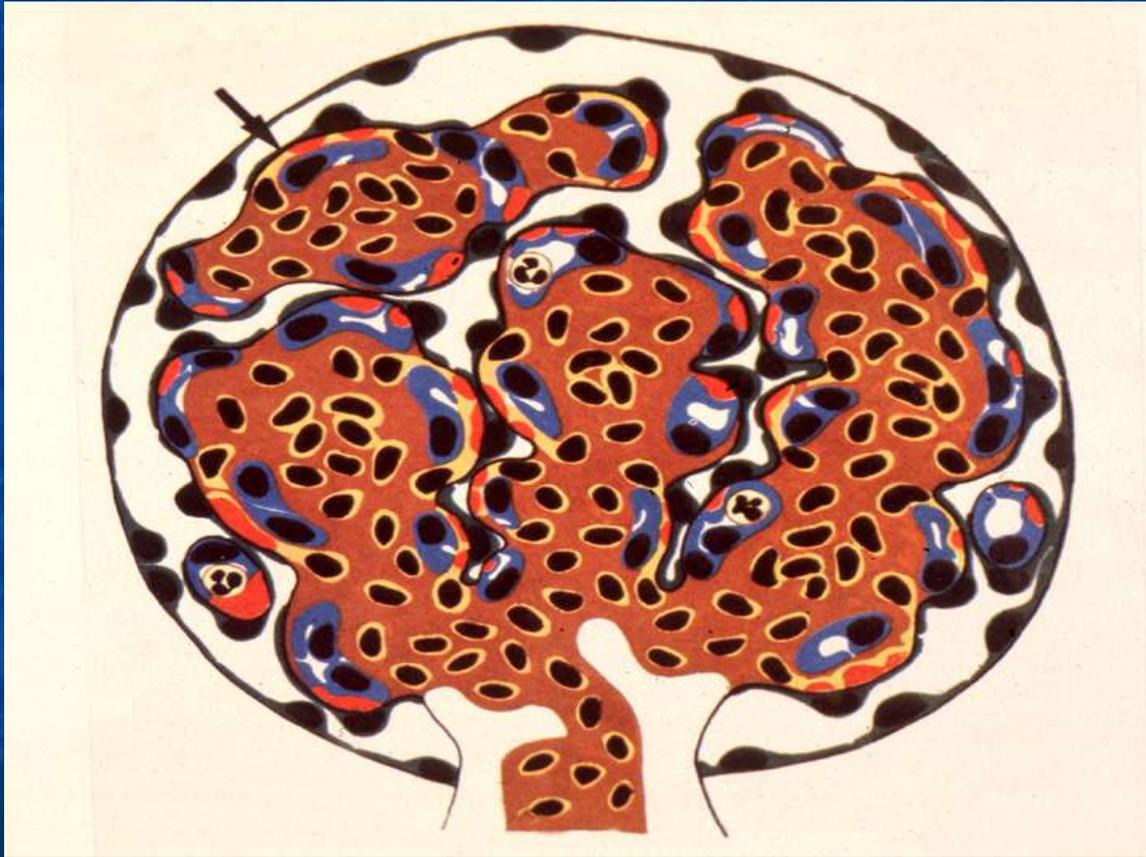
Мутация С3



Генетические аспекты аГУС, DDD и С3-гломерулопатии



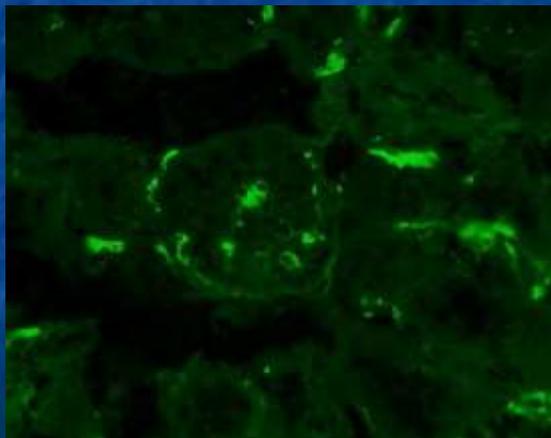
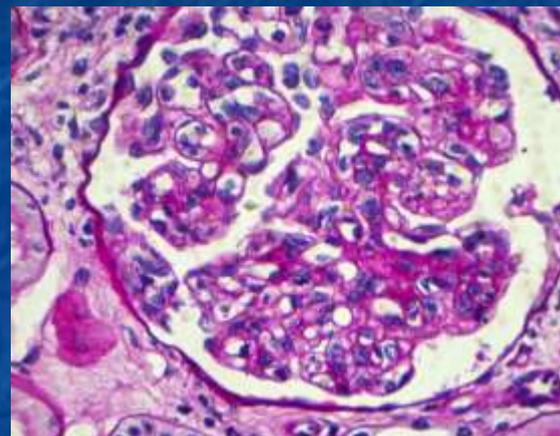
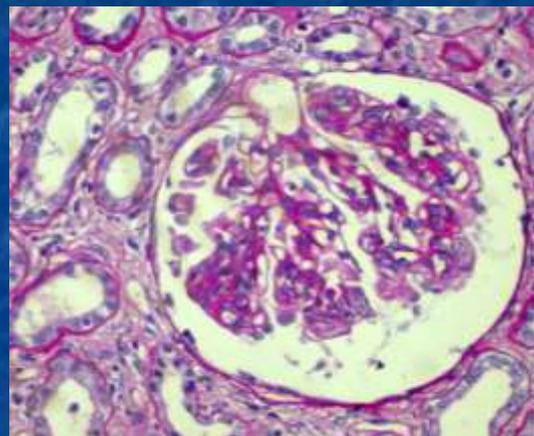
Мембранопролиферативный ГН



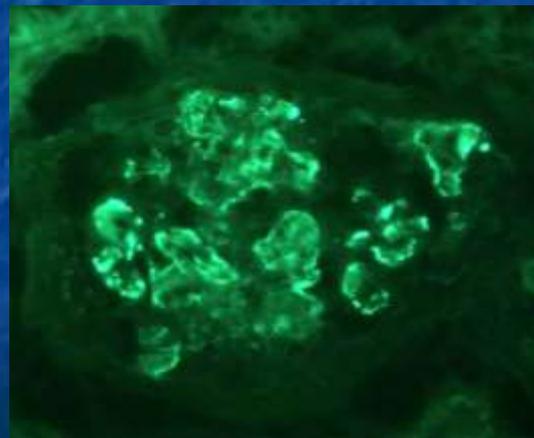
Хроническая ТМА

Иммунокомплексный
МТПГН

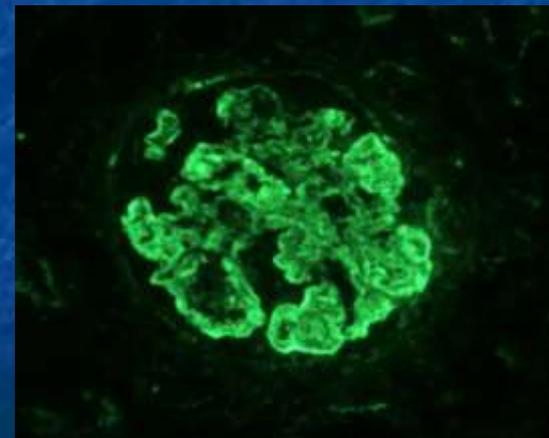
С3-нефропатия



негативно



IgM IgG C3



C3

МТПГН

Ig ± C3

негативно

C3 изолированно

Ig позитивный
МТПГН

Хр ТМА

Комплемент-
опосредованный
МТПГН

аутоиммунный

Ассоциированный
с инфекцией

DDD

C3-GP

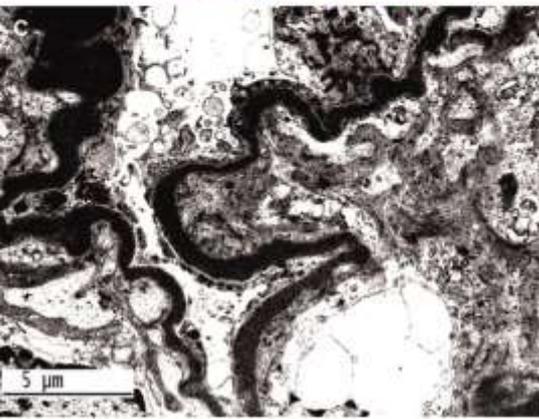
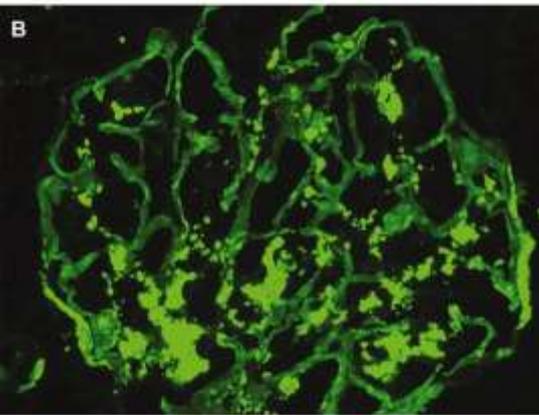
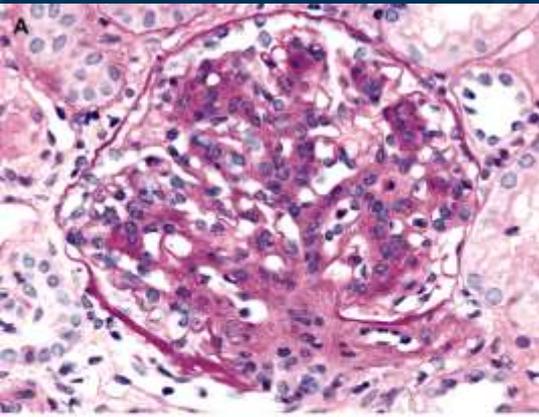
Моноклональные
гаммапатии

Другие формы
комплемент +
МТПГН

МезТГН

ТГН

Болезнь плотных депозитов



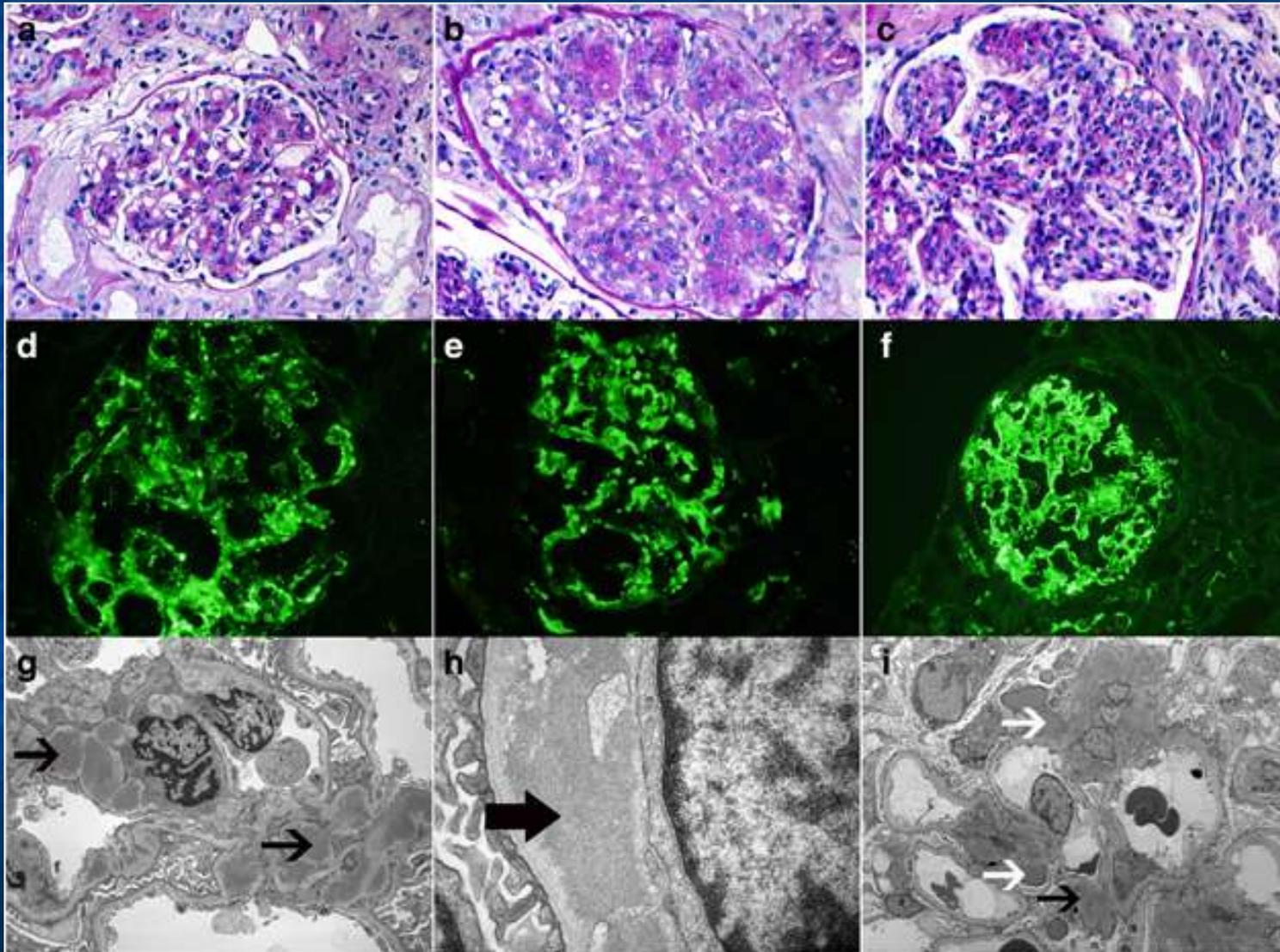
- Интрамембранные депозиты электронноплотного материала
- Сопровождается мезангиальной и эндокапиллярной пролиферацией
- Распространенность 2-3 случая/млн
- Чаще болеют дети и подростки
- Наиболее частая причина - антитела к С3-конвертазе (с3-нефритический фактор) реже мутации фактора H или антитела к нему
- Прогрессирующее течение (20-летняя почечная выживаемость около 50%)

C3- гломерулопатия

МезПГН

МПГН

ПГН

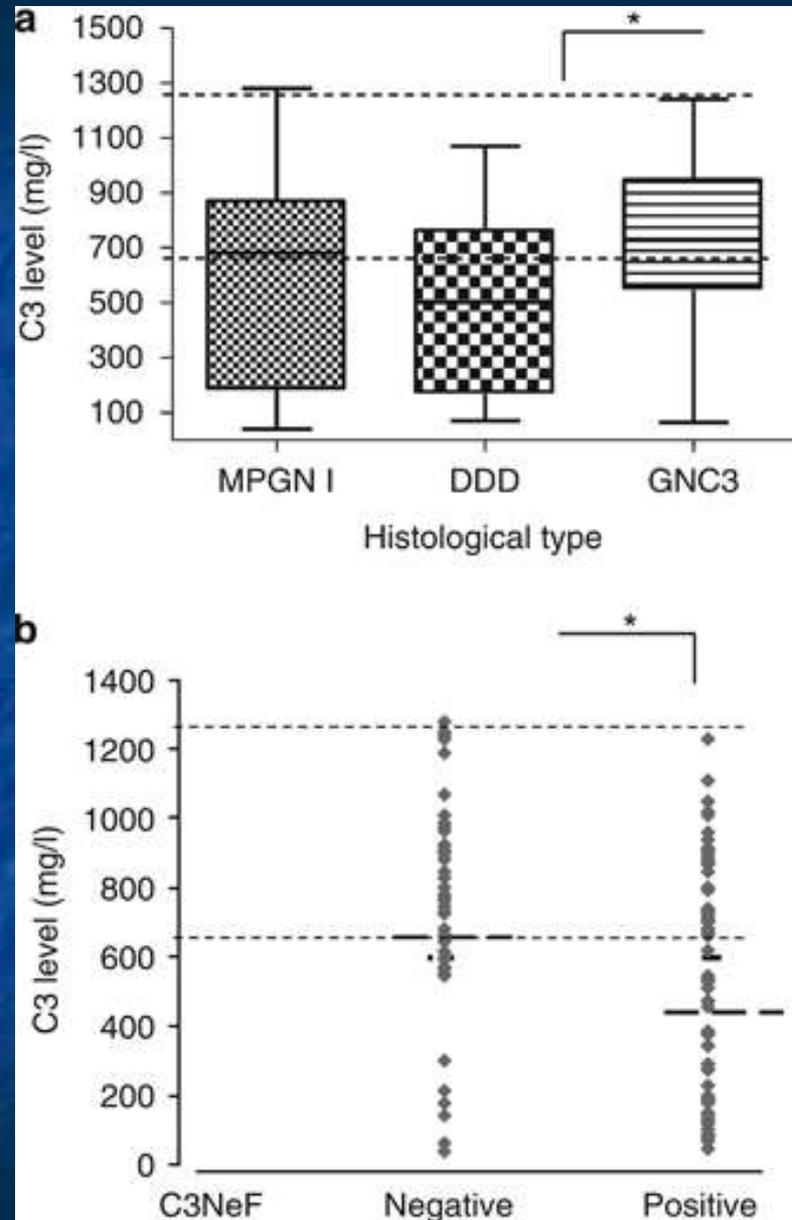


Клинические проявления болезни плотных депозитов и С3-гломерулопатии

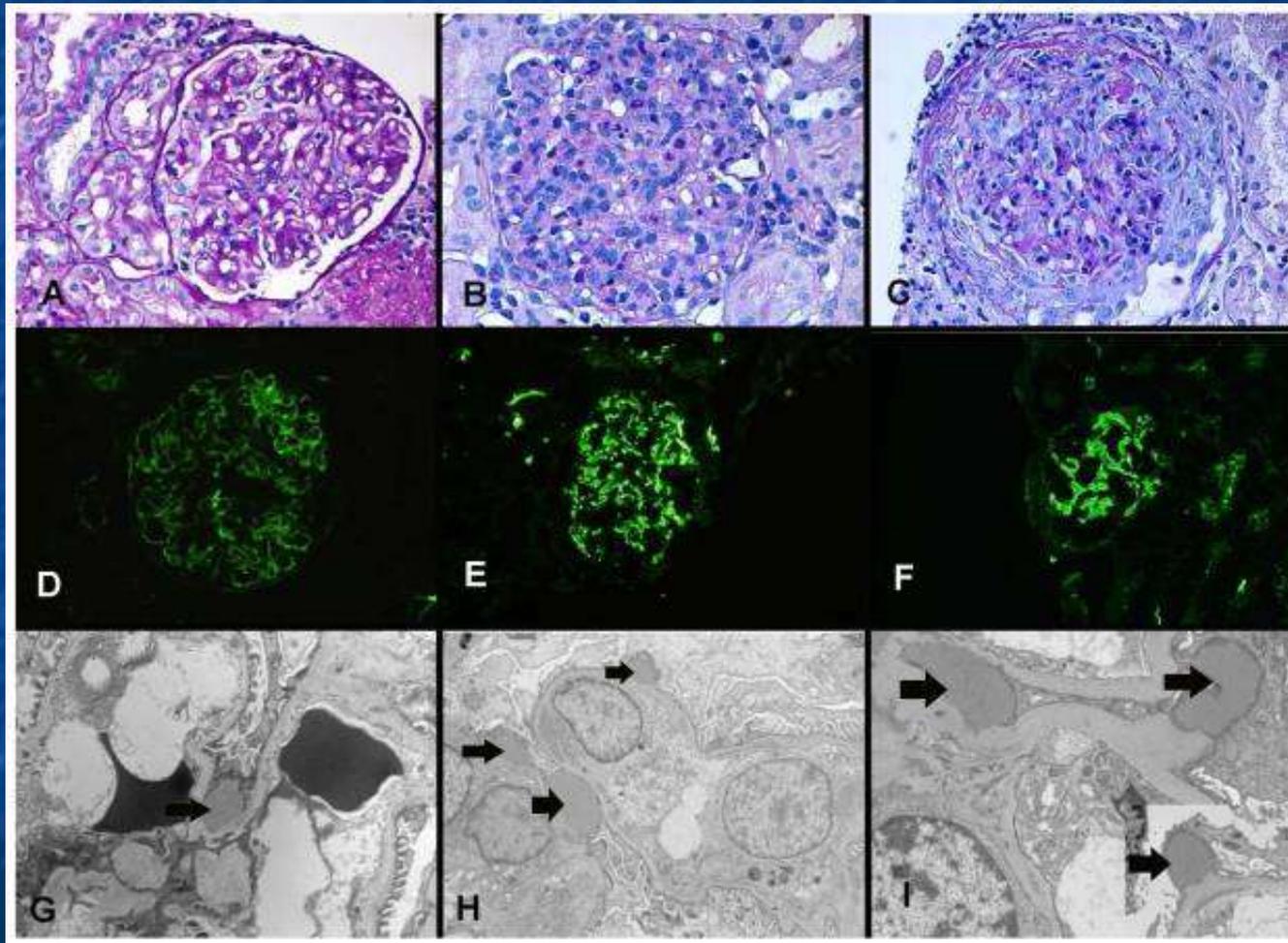
	DDD	С3-ГР
Возраст	Чаще дети	Чаще взрослые
Клинические проявления	Протеинурия, гематурия, нарушение функции почек	Протеинурия, гематурия, нарушение функции почек
Другие проявления	Парциальная липодистрофия	Синфарингитная гематурия (CFHRP5-ГР)
Наследование	Чаще спорадические формы	Возможны семейные формы
Диагностические критерии	Электронноплотные интрамембранозные депозиты	Гломерулярные депозиты, содержащие С3

Уровень C3 несколько ниже при болезни плотных депозитов по сравнению с C3-гломерулопатией преимущественно за счет C3-Nef-положительных случаев.

Уровень C3 не может считаться диагностическим критерием C3-нефропатии и не позволяет различать ее формы в индивидуальных случаях



Варианты С3-гломерулопатии, ассоциированной с ТИГН

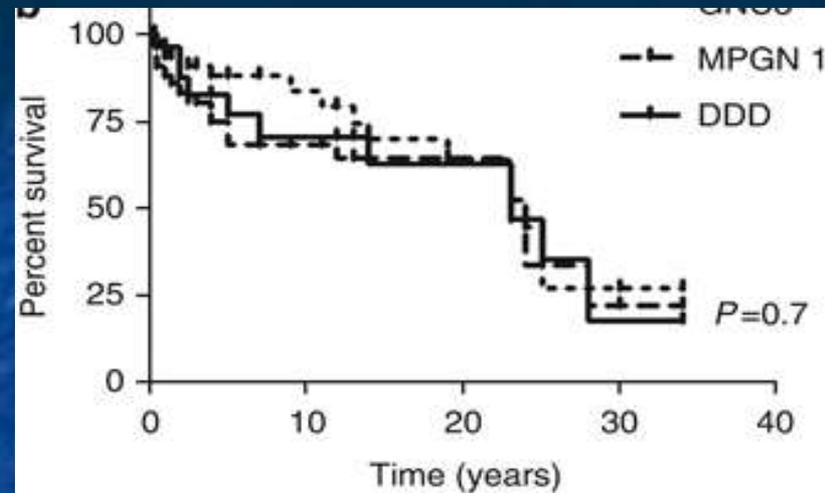


Прогноз С3-нефропатии

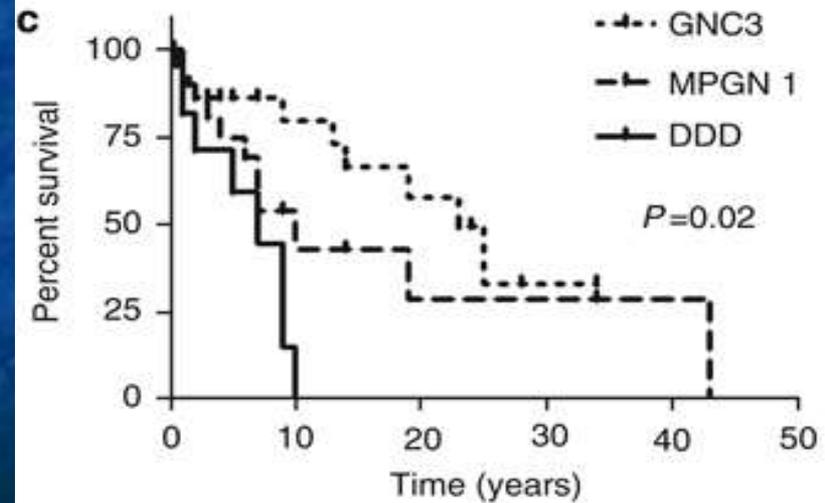
В среднем 20-летняя почечная выживаемость составляет около 50% независимо от формы заболевания

У взрослых прогноз при болезни плотных депозитов хуже, чем при С3-гломерулопатии

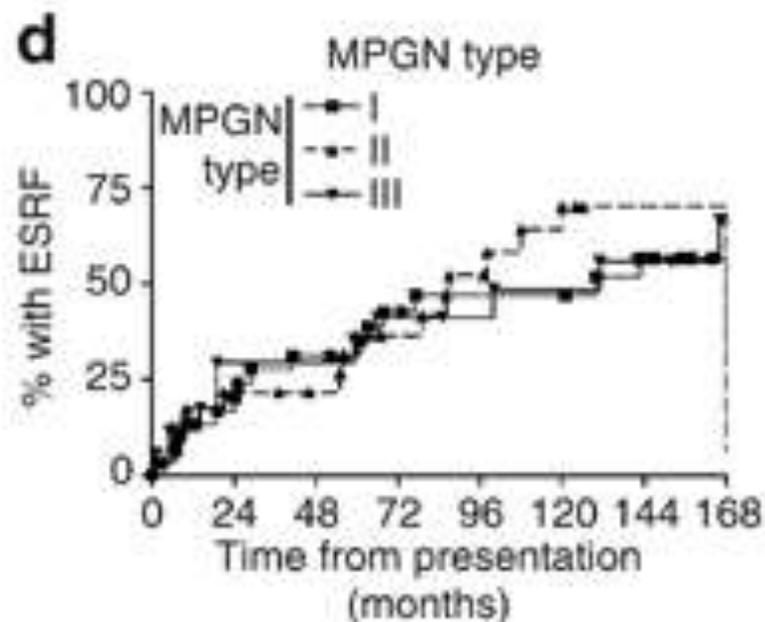
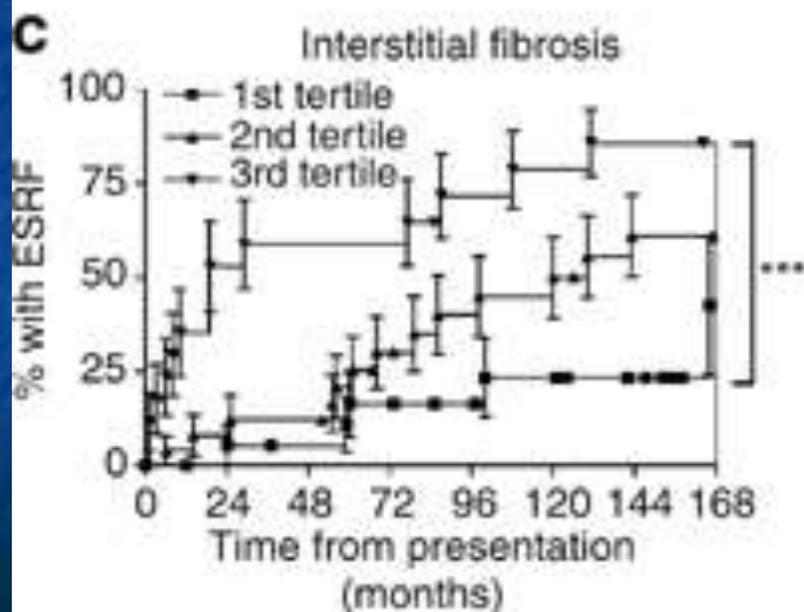
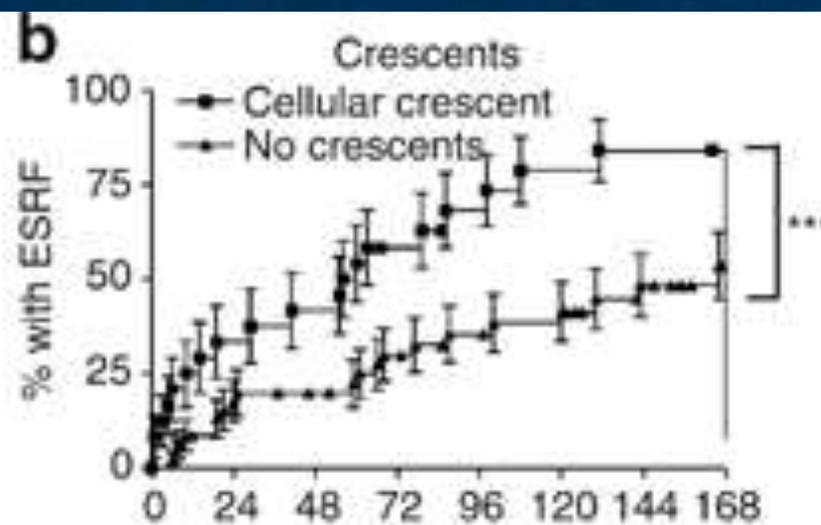
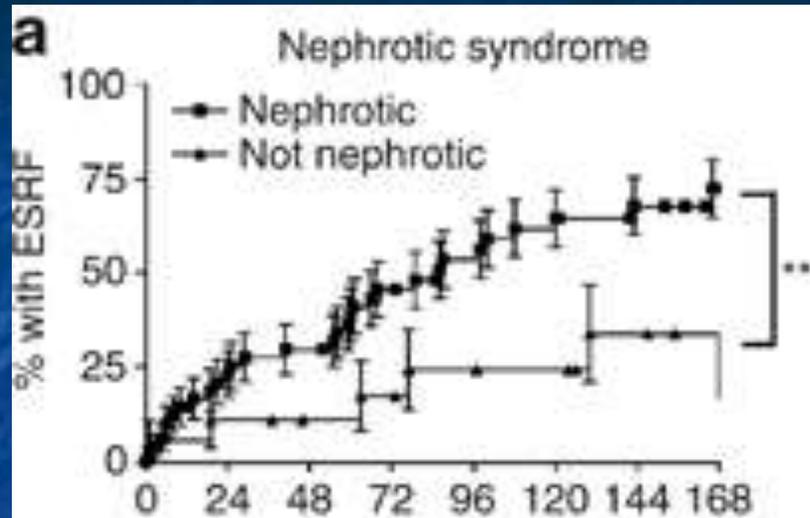
Почечная выживаемость в большей степени определяется особенностями морфологической картины, чем формой заболевания



N	49	38	18	3
	44	33	17	3
	26	22	11	2



N	34	19	8	2	0
---	----	----	---	---	---



Подходы к лечению

Эффективность патогенетической терапии не доказана

C3-нефропатия
(DDD)

C3-Nef

Мутации
регуляторных
факторов

ПОЗИТИВНО

НЕГАТИВНО

Не выявлено

Выявлены

Плазмаобмены
Возможно
ритуксимаб

Нефропротекция
Сулодексид
Возможно
экулизумаб

Введение плазмы
/ рекомбинантных
регуляторных
факторов