

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-131-138

Патологии системы комплемента

А.А. Бутылин¹, А.Е. Филиппова², С.С. Шахиджанов², Ф.И. Атауллаханов^{1, 2, 3, 4}¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва² ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва⁴ ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Москва

Система комплемента – часть иммунной системы, которая обеспечивает защиту организма от вторжения чужеродных патогенов. Различного рода нарушения этой системы могут способствовать развитию ряда тяжелых заболеваний. В данном обзоре описаны различные нарушения в работе системы комплемента, а также показано, к каким патологиям это может привести.

Ключевые слова: система комплемента, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, атипичный гемолитико-уремический синдром, возрастная макулодистрофия, дефициты системы комплемента, ангионевротический отек

Бутылин А.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2020; 19 (1): 131–138.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-131-138

© 2020 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 04.07.2019

Принята к печати 19.08.2019

Контактная информация:

Шахиджанов Сослан Сергеевич, научный сотрудник Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН.

Адрес: 119991, Москва, ул. Косыгина, 4

E-mail: shakhidzhanov.s@yandex.ru

Pathologies of the complement system

A.A. Butilin¹, A.E. Filippova², S.S. Shakhidzhanov², F.I. Ataulakhanov^{1, 2, 3, 4}¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow² Center for Theoretical Problems of Physico-chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow³ Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow⁴ Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Moscow

Complement system is a part of the immune system that provides organism cells with protection against foreign pathogens. Various kinds of defects in the complement system can induce development of serious diseases. This review summarizes different malfunctions of the complement system and also shows how these defects can result in development of severe diseases.

Key words: complement system, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, atypical hemolytic uremic syndrome, age-related macular degeneration, complement system deficiency, angioedema

Butilin A.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2020; 19 (1): 131–138.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-131-138

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 04.07.2019

Accepted 19.08.2019

Correspondence:

Shakhidzhanov S. Soslan, scientist, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences.

Address: Russia 119991, Moscow, Kosygina st., 4

E-mail: shakhidzhanov.s@yandex.ru

Система комплемента – это часть нашей иммунной системы, которая представляет собой связующее звено между врожденным и приобретенным иммунитетом и состоит более чем из 40 разных белков, одна их часть растворена в плазме крови, а другая экспрессируется на поверхности клеток организма. При попадании патогенных клеток или частиц в организм начинается активация этой системы и запускается каскад биохимических реакций, в норме позволяющий наработать огромное количество фрагментов белков системы комплемента, которые опсонизируют мембрану патогена. В конце каскада происходит образование отверстий – мембраноатакующих комплексов – на поверхности этих патогенов, что приводит к их гибели.

Для своевременной защиты необходимо, чтобы эта система реагировала очень быстро и слаженно и активировалась именно на мембранах чужеродных агентов, не задевая при этом клетки организма. Существует много патологий различной этиологии, в которых задействована система комплемента. В данном обзоре мы рассмотрим различные наруше-

ния в этой системе, а также причины, по которым такие нарушения приводят к развитию ряда патологий.

Заболевания, связанные с системой комплемента. В действующей Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) не без труда можно найти всего одну строку, посвященную системе комплемента, – в разделе «Заболевания крови и т.д. Другие иммунодефициты» – с формулировкой: «Дефект в системе комплемента», то есть подразумевается, что за формирование патологии в этой системе «отвечает» только один дефект [1].

В МКБ-11, которая вступит в действие в 2022 году, спектр патологических состояний, связанных с иммунной системой, значительно расширен. Принципиальным стало появление отдельного класса заболеваний – «04. Нарушения иммунной системы», где в подклассе «Первичные иммунодефициты. Нарушения врожденного иммунитета» есть раздел, который отличается от строчки в МКБ-10 всего на одну букву, – «Дефекты в системе комплемента» [2]. При этом имеются в виду несколько дефицитов внутри функ-

циональных блоков или дефициты отдельных компонентов. Как правило, под дефицитами понимают такие дефекты белков (как отражение генетического полиморфизма), которые ведут к снижению их функциональных возможностей (хотя описаны и обратные ситуации [3]).

В МКБ-11 выделяют дефициты функциональных блоков – так называемые «ранние» компоненты классического пути активации системы комплемента (C1q, C1r, C1s, C4, C2) – те, которые находятся «выше» уровня C3 и формируют C3-конвертазу, и дефициты «поздних» компонентов (C5–C9), формирующих мембраноатакующий комплекс.

Отдельно выделяют дефициты факторов В и D, а также наследственную и приобретенную ангиодистрофию (такой термин употреблен в официальном русском переводе [2], хотя в англоязычной версии распространен термин «*Hereditary (acquired) angioedema*» – врожденный (приобретенный) ангионевротический отек). Все остальные дефекты объединены в обычную для любой классификации категорию – «другие».

Охарактеризуем кратко эти дефициты, отметив, что первичный дефицит компонентов комплемента встречается в среднем с частотой около 1% от общего количества первичных иммунодефицитов [4].

Дефициты и «ранних», и «поздних» компонентов наследуются по аутосомно-рецессивному типу; у гетерозигот уровень дефектного белка может составлять около 50% от нормы. Дефицит C2 – наиболее частый (1% гетерозигот в популяции; у японцев – 2% по C1q).

Полный (гомозиготный) дефицит «поздних» компонентов приводит к полному отсутствию литической активности (не формируется мембраноатакующий комплекс – МАК) и резкому увеличению частоты генерализованных нейссерийных инфекций, в первую очередь менингококковой. В среднем эта частота варьирует от 1 до 1000 на 1 млн населения в год, при этом более 50% таких пациентов болеют генерализованной формой хотя бы раз в жизни, а многие – до 3–6 раз, причем в зрелом возрасте. Другая особенность такой инфекции у лиц с дефицитами C6–C8 – сравнительно легкое течение и отсутствие летальных исходов.

При гомозиготном дефиците C9 и гетерозиготных дефицитах C5–C8 литическая активность составляет 30–60% от нормы, при этом монодефицит C9 может приводить к генерализованной менингококковой инфекции, а достаточно распространенные гетерозиготные дефициты остальных «поздних» факторов, как правило, не приводят. У лиц с гомозиготным дефицитом C5–C8 не удается обнаружить достоверно повышенную подверженность иным бактериальным инфекциям, а также каким-либо сома-

тическим заболеваниям. Резистентность этих лиц к менингококкам может быть повышена с помощью вакцинации [5].

При врожденных гомозиготных дефицитах «ранних» компонентов (C1, C4, C2) производство МАК может быть запущено по альтернативному и/или лектиновому пути; вероятность нейссерийных инфекций у таких пациентов гораздо ниже, чем у лиц с дефицитом «поздних» компонентов. Однако у них поврежденной, менее избирательной, но не менее важной антибактериальной механизм – фагоцитоз, опосредованный комплементом, в первую очередь связавшимся с бактериями компонентом C3b. По этой причине они подвержены частым инфекционным заболеваниям, которые могут быть вызваны различными грамположительными или грамотрицательными микроорганизмами и проявляются местными нагноениями, реже – генерализуются (сепсис, менингит и т.п.). При своевременном лечении эти инфекции не угрожают жизни пациентов, но существенно снижают качество их жизни. При отсутствии лечения эти пациенты умирают от менингита, сепсиса или пневмонии, вызванных наиболее распространенными патогенами – *S. pneumoniae*, *H. Influenzae* (тип b), *N. meningitidis* и др., в связи с чем показана иммунизация [6].

Другая группа патологий, прочно ассоциирующихся с дефектами «ранних» компонентов, принимающих участие в элиминации иммунных комплексов, – иммунокомплексные заболевания. В 70–90% случаев это так называемые СКВ-подобные заболевания (СКВ – системная красная волчанка) и гломерулонефрит, патогенез которых пока весьма далек от понимания [7].

Гомозиготный дефицит C1q более чем в 90% случаев приводит к СКВ – это наиболее выраженный генетический фактор риска ее развития. По сравнению с «классической» СКВ такое СКВ-подобное заболевание развивается в более раннем возрасте, протекает тяжелее, с большим вовлечением кожных покровов и центральной нервной системы, хуже поддается лечению стероидами. До 20–40% C1q-дефицитных пациентов умирают в раннем возрасте от инфекций или осложнений СКВ [8, 9].

Дефицит компонента C4 имеет свои особенности. В геноме человека присутствуют два гомологичных гена – *C4A* и *C4B*, кодирующих белки C4A и C4B (это не имеет отношения к анафилатоксину C4a и фрагменту C4b), первый из которых лучше связывается с белками, а второй – с углеводами. Полный дефицит C4 (с 4 дефектными аллелями) редок, но в 50% случаев приводит к СКВ. Напротив, дефицит только компонента C4A встречается с частотой около 1% в популяции в целом и до 15% среди лиц с СКВ. Активность C4 при таком дефиците отчасти сохраняется, поэтому течение СКВ сравнительно благоприятное.

Дефицит C4B чаще сопровождается бактериальными инфекциями [10].

Гетерозиготный дефицит C2 встречается примерно у одного из 100 европейцев, а гомозиготный – в соотношении 1:10000 и может проявляться СКВ-подобным заболеванием, но лишь у 10% лиц, гомозиготных по дефектному аллелю.

Механизм развития СКВ при дефицитах «ранних» компонентов, видимо, общий: во-первых, без включения компонентов комплемента в состав иммунных комплексов они не переходят в растворимое состояние, оседая на стенках сосудов и провоцируя аутоиммунные реакции. Во-вторых, нарушен механизм очистки от остатков апоптотических клеток, которые могут выступать как аутоантигены. В зависимости от изучаемой популяции СКВ-подобное заболевание развивается у 30–70% лиц с дефицитами «ранних» компонентов, и наоборот, среди больных СКВ выявляют от 1 до 20% лиц с такими дефицитами [11].

Дефициты факторов В и D альтернативного пути обнаруживают настолько редко, что каждый из них становится предметом детального исследования и отдельного клинического сообщения. Гомозиготные дефициты по фактору В не описаны в литературе, а гомозиготные дефициты по фактору D выявлены разными исследователями – всего порядка 10 случаев. Чаще встречается дефицит пропердина (описаны более 50 случаев такого гомозиготного дефицита). Все они приводят к резко повышенной заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекции, которая, однако, протекает иначе, чем в случае дефицита «поздних» компонентов комплемента. Лица с полным дефицитом по одному из компонентов альтернативного пути болеют тяжело (вплоть до летальных исходов), но, как правило, в раннем детстве и однократно. Это означает, что первая встреча с менингококком у таких лиц не всегда приводит к заболеванию (возможно, за счет протективного эффекта фагоцитоза). Повторные встречи менее опасны, поскольку выработанные ранее антитела активируют неповрежденный классический путь и наработку МАК [12]. При этом лица с гетерозиготным дефицитом компонентов альтернативного пути демонстрируют высокую заболеваемость инкапсулированными инфекциями с тяжелыми клиническими формами (пневмония, эмпиема, перитонит) [13].

Наследственный (или приобретенный) ангионевротический отек (НАО) – едва ли не самое известное в этой области заболевание, описанное еще Гиппократом. В его основе лежит любая форма функциональной недостаточности ингибитора компонента C1 (C1-ингибитора, C1-inh). В англоязычной литературе употребляются термины «*Hereditary angioedema*»

(или C1-inh-HAE; частота встречаемости – около 1:50000) и «*acquired angioedema*» (C1-inh-AAE; около 1:500000).

C1-ингибитор (альфа-2-глобулин, относится к суперсемейству серпинов, G-тип) синтезируется в основном в печени и блокирует активность компонентов комплекса C1 (C1r и C1s), препятствуя дальнейшей активации классического пути, в частности, расщеплению компонентов C2 и C4. Помимо белка C1, у C1-ингибитора обнаружены следующие «мишени»:

- ингибирование компонентов лектинового пути (MASP-1, MASP-2);
- ингибирование факторов свертывания крови XIa и XIIa;
- ингибирование превращения плазминогена в плазмин;
- ингибирование активированного калликреина.

Последнее обстоятельство имеет ключевое патогенетическое значение. При дефиците C1-ингибитора увеличивается содержание калликреина, что приводит к образованию брадикинина. Активация «ранних» компонентов комплемента также ведет к повышению продукции вазоактивных пептидов, а все вместе – к повышению проницаемости капилляров и экстравазации плазмы, то есть к локальному отеку, а также спазму гладкой мускулатуры пищеварительного тракта и полых органов. Отек гортани при отсутствии лечения в 25% случаев приводит к летальному исходу.

Известны три молекулярных дефекта, приводящие к НАО, которые клинически неразличимы:

- НАО I типа (80–90% случаев): вызван делецией или усеченной транскрипцией; аутосомно-доминантный (в основном – гетерозиготы); результат – количественный дефицит C1-inh, уровень которого около 25–30% нормы при определении иммунологическими методами (в русскоязычной литературе употребляется термин «истинный ангионевротический отек») [14];
- НАО II типа (15%): вызван точечными мутациями в гене; результат – структурный дефект со снижением функциональной активности при нормальном или повышенном уровне C1-inh (в русскоязычной литературе – «вариантный ангионевротический отек»);
- НАО III типа (1–5%): большинство исследователей предполагает, что тип III связан не с дефицитом C1-inh, а скорее, с повышенной активацией кининогена – предшественника брадикинина; в некоторых случаях удается связать этот тип НАО с активностью фактора XIIa; этот тип чаще встречается у женщин, принимающих пероральные контрацептивы на основе эстрогенов; при этом типе НАО уровни C1-ингибитора и C4 – в норме [15].

Более редкая форма – приобретенный ангионевротический отек – возникает как вторичное осложнение на фоне серьезного заболевания – как правило, опухолевого, часто – лимфопролиферативного, когда формируются антитела к нормальному C1-ингибитору.

Современные препараты, эффективные при купировании отеков, блокируют основное патогенетическое звено – систему «калликреин–брадикинин». В 2018 году FDA одобрило блокирующее человеческое моноклональное антитело против калликреина (препарат Ланаделумаб, *Dyax Corp*, США). В Европе применяют препарат, блокирующий V2-рецепторы к брадикинину, – Фиразир (икатибант, *SHIRE Orphan Therapies GmbH*, Германия) – это синтетический декапептид, стоимость которого составляет от 50 до 120 тыс. руб. за одно введение. В острых ситуациях применяют также свежемороженную плазму, очищенный из плазмы или рекомбинантный препарат C1-inh из молока трансгенных кроликов *Ruconest* (оба не зарегистрированы в России) [14].

Рассмотренные выше дефициты основных компонентов системы комплемента имеют вполне ожидаемую связь с соответствующими клиническими проявлениями: недостаток или дефект белка ведет к ослаблению того или иного пути активации (реже – к патологическому усилению в ущерб конечному результату) и, в конце концов, к снижению эффективности системы врожденного иммунитета [16].

Наряду с этой «классической» схемой в последнее время сформировалось представление о болезнях, ассоциируемых с системой комплемента, вызванных нарушением регуляторных взаимодействий, которые в англоязычной литературе получили название «*diseases of complement dysregulation*» [17]. Появление этого термина связано в том числе и с тем, что за последние 10–12 лет число известных заболеваний, в которых, как было установлено, принимают участие белки системы комплемента, как минимум удвоилось. На сегодняшний день в этом списке насчитывается порядка 40 наименований нозологий, патологических состояний и процессов: это не только уже известные заболевания, связанные с аутоиммунитетом и комплементом, такие как ангионевротический отек, атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), тромботическая микроангиопатия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ), СКВ, антифосфолипидный синдром и др., где воспаление – ведущий синдром, но также заболевания и патологические состояния, которые до последнего времени никак не ассоциировались с нарушениями в работе системы комплемента, а трактовались как метаболические нарушения или дегенеративные изменения – политравма, атеросклероз, деменция, глаукома, инфаркт миокарда, инсульт, синдром реперфузии,

болезнь Крона, увеит, астма, проведение гемодиализа и др. [18]. Для некоторых патологий участие системы (или ее компонентов) уже доказано, в отношении других сделаны обоснованные предположения.

С точки зрения динамики системы комплемента, наибольшие проблемы в большинстве случаев вызывает ее слабая, избыточная или несвоевременная активация по одному или нескольким путям, а также нарушения, приводящие к атаке на собственные клетки организма. В известном смысле рассмотренный выше ангионевротический отек (дефицит ингибитора компонента C1) можно рассматривать как пример нарушения регуляции. Наиболее яркие представители «болезней регуляции комплемента» – аГУС, ПНГ, возрастная макулодистрофия (ВМД).

Атипичный гемолитико-уремический синдром.

«Типичный» гемолитико-уремический синдром (ГУС, синдром Гассера) – состояние, включающее триаду симптомов: гемолитическую анемию, тромбоцитопению и поражение почек с развитием острой почечной недостаточности. Молекулярная его причина установлена в 1950-е годы – это прямое воздействие шига- или шигаподобного токсина энтеробактерий на эндотелий почечных капилляров с развитием тромботической микроангиопатии, которая приводит к микротромбозам, потреблению тромбоцитов и развитию почечной недостаточности, часто протекающей на фоне разнообразной полиорганной патологии.

Атипичный ГУС характеризуется точно такой же триадой, но имеет более тяжелое течение с поражением практически всех органов и весьма неблагоприятным исходом (умирают до 10% больных, примерно у 30% первая атака заканчивается терминальной почечной недостаточностью). Возможность существования «параллельного» синдрома, формирующегося без участия инфекции, была показана, когда выяснилось, что дефицит металлопротеиназы ADAMTS-13 (первичный генетический или вторичный за счет аутоантител), расщепляющей фактор фон Виллебранда, может приводить к важнейшему признаку классического ГУС – тромботической микроангиопатии и на ее основе – к тромботической тромбоцитопенической пурпуре (порог активности ADAMTS-13 в плазме оценивается примерно в 10% нормы) [19].

Ситуация с ADAMTS-13 могла показаться, скорее, исключением, если бы со стороны системы комплемента не пришло второе подтверждение. Оказалось, что самые разные нарушения регуляции ее активации по альтернативному пути – факторы высокого риска возникновения аГУС [20]. Показано, что чаще всего аГУС – это результат недостаточного контроля постоянной активации системы комплемента по альтернативному пути, при этом детальная

молекулярная картина зависит от того, какой именно белок-регулятор (*complement control protein – CCP*) пострадал. В зависимости от этого различают несколько патогенетических вариантов аГУС:

- аГУС с аномалией фактора В (1–4% мутаций в гене, ведущих к аГУС; фактор В принимает непосредственное участие в активации альтернативного пути комплемента) [21];
- аГУС с аномалией фактора С3 (2–10% мутаций в гене, ведущих к аГУС; С3 – ключевой белок системы комплемента, некоторые его мутации сопровождаются так называемым «усилением функции», в результате С3 хуже, чем в норме, связывается с МСР (CD46) – *membrane cofactor protein*, из-за этого фактор В образует с С3b больше комплексов, увеличивая время жизни (количество) С3b-конвертазы);
- аГУС с дефицитом DGKE (диацилглицеролкиназа-эпсилон – фермент, фосфорилирующий диацилглицерол; дефицит DGKE в клетках эндотелия приводит к увеличению времени жизни DAG – диацилглицерола – и переактивации протеинкиназы С PKC, увеличивая синтез и выброс в плазму протромботических факторов);
- аГУС с аномалией фактора Н (один из основных ингибиторов альтернативного пути; до 20–30% пациентов имеют мутации в этом гене, ведущие к аГУС; описано порядка 300 таких мутаций, происходящих в основном на 19–20-й домены, связывающих сиаловые кислоты на поверхности собственных клеток);
- аГУС с аномалией фактора I (4–10% пациентов с мутациями, ведущими к аГУС; у половины пациентов с этим вариантом аГУС наступает терминальная почечная недостаточность);
- аГУС с антителами против фактора Н (такие антитела имеют 6–10% пациентов; при раннем лечении исход благоприятный);
- аГУС с аномалией тромбомодулина (3–5% пациентов с аГУС имеют мутации в этом гене; тромбомодулин связывается с С3b и фактором Н, ускоряя процесс инактивации С3b фактором I);
- аГУС с аномалией МСР (CD46) (*membrane cofactor protein*; у 5–15% пациентов описано более 60 мутаций, ведущих к аГУС; у таких пациентов функция почек, как правило, сохраняется) [17, 22].

Все эти варианты аГУС – по сути варианты увеличения производства С3b в альтернативном пути одновременно со снятием защиты с собственных клеток организма всеми доступными способами.

Количество и разнообразие мутаций даже в одном факторе Н очень велико, но чаще всего врач имеет дело не с одной мутацией, а с несколькими в одном белке или с несколькими в разных белках (например,

Н и МСР). При том что наследование может быть и аутосомно-доминантным, и аутосомно-рецессивным, пенетрантность составляет около 50% – это говорит о наличии каких-то «вспомогательных» механизмов при формировании аГУС. Поэтому молекулярно-генетическое исследование представляет определенные трудности и является многоэтапным [23].

Помимо генетического разнообразия, могут быть выявлены смешанные варианты, при которых «классический», или «истинный» ГУС сопровождается активацией системы комплемента и выступает как «спусковой крючок» для развития на этом фоне аГУС (в качестве «спускового крючка» может выступать и беременность).

Таким образом, аГУС – чрезвычайно многоликое заболевание и с молекулярной, и с диагностической, и с клинической точек зрения. Именно на нем был опробован первый и пока единственный зарегистрированный и одобренный FDA препарат, ингибирующий активность компонента С5 системы комплемента человека, – экулизумаб (Солирис), моноклональное рекомбинантное гуманизированное антитело против С5, которое, скорее всего, станет препаратом выбора при подобных состояниях. Смертность пациентов, не получающих плазму или экулизумаб и имеющих мутации в факторе Н, достигает 20%, а 50% выживших приобретают хроническую почечную недостаточность. В то же время экулизумаб блокирует внутрисосудистый гемолиз и уменьшает проявления тромботической микроангиопатии, то есть значительно снижает основные проявления аГУС. Недостатком препарата является довольно высокая его цена как в России, так и за рубежом, что, впрочем, характерно для многих препаратов для лечения орфанных заболеваний.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

Это еще одно заболевание, ярко иллюстрирующее последствия нарушения регуляции в системе комплемента. Проявляется спонтанным (как полагают ранее) внутрисосудистым гемолизом и появлением гемоглобина в моче [24]. Молекулярная причина этого заболевания состоит в своеобразном дефекте белков – регуляторов системы комплемента. На поверхности многих клеток человека, в том числе эритроцитов, находится белок CD55 (*decay-accelerating factor – DAF*), который блокирует С3b (альтернативный путь) и С4b (классический и лектиновый пути) на мембранах собственных клеток, не позволяя сформировать на их поверхности С3b-конвертазу.

Другой белок из группы мембраносвязанных регуляторов комплемента – CD59 (протектин), который, связываясь с С7 и С8, не дает сформировать на мембране «своей» клетки МАК [25]. Оба эти белка «заякорены» в мембране с помощью специальной

молекулярной конструкции – гликозилфосфатидилинозитола, который погружен в мембрану и играет роль «якоря». В процессе синтеза «якоря» принимает участие ряд ферментов, мутации в генах которых приводят либо к плохому «заякориванию», либо вообще к его отсутствию. Наиболее часто мутация встречается в гене *PIGA*, кодирующем белок фосфатидил-инозитол гликан А (X-хромосома). Эта мутация возникает в одной или нескольких гемопоэтических клетках и приводит к повреждению целого ряда мембранных белков, но типичная клиническая картина определяется именно неспособностью противостоять собственному комплементу [26].

Защиту в виде CD55 и CD59 имеют и эритроциты, и лейкоциты, и тромбоциты, но именно эритроциты как наиболее массовые клетки, не имеющие возможности «сбросить» с себя МАК или побороться с ним другими способами, формируют характерную клиническую картину. Помимо внутрисосудистого гемолиза, у 40% пациентов она включает тромбозы глубоких вен голени, а также необычных мест – порталных, мезентериальных сосудов, сосудов головного мозга и др., которые становятся причиной смерти. Однако причина самих тромбозов и ее связь с дефектом гена *PIGA* неясны.

Вопрос о том, почему в названии заболевания речь идет именно о ночной форме гемоглобинурии, до сих пор является дискуссионным, хотя гемоглобин в утренней порции мочи можно обнаружить лишь у 25% пациентов.

Надо отметить, что в крови пациентов постоянно присутствуют как «больные» клетки – результат работы соответствующего клона, так и «здоровые». При этом доля «больных» клеток может варьировать от 10 до 90%, но это не влияет на выраженность тромботических осложнений у этих пациентов. Гемолитический криз может быть спровоцирован различными внешними факторами – общими инфекциями, хирургическим вмешательством, вакцинацией, приемом препаратов (антибиотиков). В качестве первичной патологии или как осложнение может сформироваться недостаточность костного мозга (апластическая анемия или миелодиспластический синдром) [27–29].

До появления экулизумаба – блокатора C5 – смертность от тромботических осложнений в течение 5 лет составляла 35%, средняя продолжительность жизни пациентов – 10 лет от начала заболевания. Экулизумаб исходно был разработан именно для лечения ПНГ и впервые применен у пациента в июне 2007 года. Результаты превзошли ожидания: продолжительность и качество жизни таких больных соответствуют теперь средним по популяции [30].

Большой и очевидный минус при приеме экулизумаба – инфекционные осложнения (менингококковая инфекция), к тому же этот препарат считается самым

дорогим – годового курса стоит порядка 440 тыс. долларов США.

Возрастная макулодистрофия (ВМД, или AMD).

Макулодистрофия – патология сосудов и ишемия центральной зоны сетчатки, которая приводит к слепоте. В отличие от описанных выше ПНГ или аГУС – орфанных заболеваний, ВМД – одна из самых частых причин слепоты у лиц старше 55 лет (после катаракты и глаукомы), затрагивающая миллионы людей. В диапазоне 65–75 лет вероятность получить ВМД составляет 10%, а после 75 лет – уже 30%.

Безусловно, с возрастом зрение не улучшается по многим причинам. Среди факторов риска – такие общеизвестные, как курение, ожирение и жирная пища, артериальная гипертензия, атеросклероз, высокий уровень холестерина и др. Патогенез заболевания в начальной стадии заключается в накоплении депозитов желтоватого цвета – друзов – между пигментным эпителием и сосудистой оболочкой. Это ведет к местной дегенерации сетчатки и росту новообразованных сосудов из сосудистой оболочки, знаменующему переход от «сухой» формы ВМД к так называемой «влажной» (экссудативной). Эта стадия развивается значительно быстрее и имеет негативные перспективы, поэтому именно на этой стадии назначают лечение – лазерокоагуляцию и фотодинамическую терапию, цель которых – любым способом остановить рост сосудов в области желтого пятна. Краткое описание признаков этого заболевания выглядит как типично возрастное, дегенеративное, в этом случае мы не ждали от генетических исследований каких-то неожиданных результатов. Вероятность развития заболевания у лиц, имеющих больных родственников, примерно в 6 раз выше, чем в среднем по популяции [31].

Связанные генетические исследования позволили определить пять вариантов генов, локализованных на трех хромосомах (1; 6 и 10-й), которые коррелируют по крайней мере с 50%-м риском этого заболевания. Эти гены кодируют следующие белки [32]:

- фактор Н комплемента (1-я хромосома);
- HTRA-сериновую пептидазу (6-я хромосома);
- фактор В и фактор С2 комплемента (10-я хромосома).

Недавно обнаружено, что в процессе ВМД, возможно, задействован C1-ингибитор (ген *SERPING1*), шесть мутаций в котором связали с макулодистрофией [33]. В эту группу входит также центральный белок системы комплемента C3 [34]. Четыре из пяти белков оказались факторами комплемента, два из которых – важнейшие регуляторные белки.

Макулодистрофия – многофакторное заболевание, и этим списком полиморфизмов не исчерпываются варианты, ассоциируемые с этой патологией.

Но только белки комплемента оказались представленными в этом заболевании «системным» образом. Вопрос о патогенетической связи системы комплемента с формированием дегенеративных изменений на сетчатке неясен, учитывая многофакторность заболевания, и интенсивно обсуждается [35]. Однако это не останавливает попыток фармакологов опередить ситуацию, предлагая без преувеличения массовому потребителю препараты, влияющие на формирование «сухой» формы AMD, которая характеризуется появлением так называемой «географической атрофии» и рассматривается многими специалистами как первая фаза этого заболевания. Несмотря на полное отсутствие понимания того, какое место в патогенезе AMD занимает система комплемента, один лишь факт множественной корреляции генов ее регуляторных белков с высоким риском заболевания оказался достаточным основанием для проведения клинического исследования влияния препарата лампализумаба (*lampalizumab*) – моноклонального гуманизированного антитела (Fab), ингибитора фактора комплемента D – на течение AMD (исследование MAHALO, фаза II, 18 мес., введение препарата в стекловидное тело в течение 1 мес.) [36]. Результат – снижение выраженности «географической» атрофии от 20 до 44% случаев (сейчас препарат находится на III фазе исследования [37]).

Препараты, влияющие на систему комплемента. На данный момент разрешен и применяется для лечения ПНГ и аГУС только один препарат –

экулизумаб (США). Примерно 20 препаратов находятся сейчас на разных стадиях исследования, 90–95% из них – гуманизированные антитела к различным компонентам комплемента, а 5% – низкомолекулярные ингибиторы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система комплемента представляет собой сложный механизм защиты организма, разбалансировка которого может привести к непоправимым последствиям. Это отчетливо проявляется при заболеваниях, ассоциируемых с системой комплемента и связанных с регуляторными нарушениями [38]. Широкое применение лекарственных препаратов ингибиторного типа в этой системе – дело недалекого будущего [39]. Однако применение любых фармпрепаратов в такой сложно «зарегулированной» системе всегда несет риск, связанный с непониманием деталей механизма ее работы [40].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом РФФИ № 19-02-00780 и Министерством науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук (AAAA-A18-118012390250-0).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Ataullakhanov F.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3403-181X>

Литература

1. МКБ 10, Международная Классификация Болезней, коды заболеваний, расшифровка диагнозов <http://mkb-10v.ru/>
2. Дефекты в системе комплемента коды МКБ 11. <http://icd11.ru/defecty-v-system-komplementa/>
3. Smith-Jackson K., Yang Y., Denton H., Pappworth I.Y., Cooke K., Barlow P.N., et al. Hyperfunctional complement C3 promotes C5-dependent atypical hemolytic uremic syndrome in mice. *J Clin Invest* 2019 Mar 1; 129 (3): 1061–75.
4. Grumach A.S., Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol* 2014 Oct; 61 (2): 110–7.
5. Lewis L.A., Ram S. Meningococcal disease and the complement system. *Virulence* 2014 Jan 1; 5 (1): 98–126.
6. Truedsson L. Classical pathway deficiencies - A short analytical review. *Mol Immunol* 2015 Nov; 68 (1): 14–9.
7. Pan L., Lu M.-P., Wang J.-H., Xu M., Yang S.-R. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World J Pediatr* 2019 Feb 22.
8. Macedo A.C.L., Isaac L. Systemic Lupus Erythematosus and Deficiencies of Early Components of the Complement Classical Pathway. *Front Immunol* 2016; 7: 55.
9. Panelius J., Meri S. Complement system in dermatological diseases – fire under the skin. *Front Med (Lausanne)* 2015; 2: 3.
10. Lintner K.E., Wu Y.L., Yang Y., Spencer C.H., Hauptmann G., Hebert L.A., et al. Early Components of the Complement Classical Activation Pathway in Human Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol* 2016; 7: 36.
11. Liphaut B.L., Umetsu N., Jesus A.A., Bando S.Y., Silva C.A., Carneiro-Sampaio M. Molecular characterization of the complement C1q, C2 and C4 genes in Brazilian patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Clinics (Sao Paulo)* 2015 Mar; 70 (3): 220–7.
12. Degn S.E., Jensenius J.C., Thiel S. Disease-causing mutations in genes of the complement system. *Am J Hum Genet* 2011 Jun 10; 88 (6): 689–705.
13. Slade C., Bosco J., Unglik G., Bleasel K., Nagel M., Winship I. Deficiency in complement factor B. *N Engl J Med* 2013 Oct 24; 369 (17): 1667–9.
14. Ohsawa I., Honda D., Nagamachi S., Hisada A., Shimamoto M., Inoshita H., et al. Clinical and laboratory char-

- acteristics that differentiate hereditary angioedema in 72 patients with angioedema. *Allergol Int* 2014 Dec; 63 (4): 595–602.
15. RESERVED IU-AR. Orphanet: Search a disease [Internet]. [cited 2019 Mar 16]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN
 16. Botto M., Kirschfink M., Macor P., Pickering M.C., Würzner R., Tedesco F. Complement in human diseases: Lessons from complement deficiencies. *Mol Immunol* 2009 Sep; 46 (14): 2774–83.
 17. Wong E.K.S., Kavanagh D. Diseases of complement dysregulation-an overview. *Semin Immunopathol* 2018; 40 (1): 49–64.
 18. Morgan B.P., Harris C.L. Complement, a target for therapy in inflammatory and degenerative diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2015 Dec; 14 (12): 857–77.
 19. Levy G.G., Nichols W.C., Lian E.C., Foroud T., McClintick J.N., McGee B.M., et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001 Oct 4; 413 (6855): 488–94.
 20. Dragon-Durey M.-A., Frémeaux-Bacchi V. Atypical haemolytic uraemic syndrome and mutations in complement regulator genes. *Springer Semin Immunopathol* 2005 Nov; 27 (3): 359–74.
 21. Funato M., Uemura O., Ushijima K., Ohnishi H., Orii K., Kato Z., et al. A complement factor B mutation in a large kindred with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Clin Immunol* 2014 Aug; 34 (6): 691–5.
 22. Dickenmann M., Schifferli J.A. Atypical hemolytic uremic syndrome: update on the complement system and what is new. *Nephron Clin Pract* 2010; 114 (4): 219–35.
 23. Noris M., Bresin E., Mele C., Remuzzi G. Genetic Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J., Mefford H.C., et al., editors. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1367/>
 24. Luzzatto L. PNH from mutations of another PIG gene. *Blood* 2013 Aug 15; 122 (7): 1099–100.
 25. Yamashina M., Ueda E., Kinoshita T., Takami T., Ojima A., Ono H., et al. Inherited Complete Deficiency of 20-Kilodalton Homologous Restriction Factor (CD59) as a Cause of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine* 1990 Oct 25; 323 (17): 1184–9.
 26. Takeda J., Miyata T., Kawagoe K., Iida Y., Endo Y., Fujita T., et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell* 1993 May 21; 73 (4): 703–11.
 27. de Latour R.P., Mary J.Y., Salanoubat C., Terriou L., Etienne G., Mohty M., et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* 2008 Oct 15; 112 (8): 3099–106.
 28. Dulau-Florea A., Maric I., Calvo K.R., Braylan R.C. Detection of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) in bone marrow aspirates. *Seminars in Hematology* 2019 Jan 1; 56 (1): 65–8.
 29. Merrill S.A., Brodsky R.A. Complement-driven anemia: more than just paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018 30; 2018 (1): 371–6.
 30. Wijnsma K.L., Ter Heine R., Moes D.J.A.R., Langemeijer S., Schols S.E.M., Volokhina E.B., et al. Pharmacology, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Eculizumab, and Possibilities for an Individualized Approach to Eculizumab. *Clin Pharmacokinet* 2019 Feb 13;
 31. Maller J., George S., Purcell S., Fagerness J., Altshuler D., Daly M.J., et al. Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006 Sep; 38 (9): 1055–9.
 32. Edwards A.O., Ritter R., Abel K.J., Manning A., Panhuysen C., Farrer L.A. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005 Apr 15; 308 (5720): 421–4.
 33. Rohrer B., Frazer-Abel A., Leonard A., Ratnapriya R., Ward T., Pietraszkiewicz A., et al. Association of age-related macular degeneration with complement activation products, smoking, and single nucleotide polymorphisms in South Carolinians of European and African descent. *Mol Vis* 2019 Feb 8; 25: 79–92.
 34. Maller J.B., Fagerness J.A., Reynolds R.C., Neale B.M., Daly M.J., Seddon J.M. Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2007 Oct; 39 (10): 1200–1.
 35. Landowski M., Kelly U., Klingeborn M., Groelle M., Ding J.-D., Grigsby D., et al. Human complement factor H Y402H polymorphism causes an age-related macular degeneration phenotype and lipoprotein dysregulation in mice. *PNAS* 2019 Feb 26; 116 (9): 3703–11.
 36. Rhoades W., Dickson D., Do D.V. Potential role of lampalizumab for treatment of geographic atrophy. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 1049–56.
 37. ClinicalTrials.gov. A study investigating the efficacy and safety of lampalizumab intravitreal injections in participants with geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (SPECTRI). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02247531>. NLM identifier: NCT02247531. Accessed July 28, 2017.
 38. Frazer-Abel A., Sepiashvili L., Mbughuni M.M., Willrich M.A.V. Overview of Laboratory Testing and Clinical Presentations of Complement Deficiencies and Dysregulation. *Adv Clin Chem* 2016; 77: 1–75.
 39. Yuan X., Gavriilaki E., Thanassi J.A., Yang G., Baines A.C., Podos S.D., et al. Small-molecule factor D inhibitors selectively block the alternative pathway of complement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. *Haematologica* 2017; 102 (3): 466–75.
 40. Schrezenmeier H., Höchsmann B. Drugs that inhibit complement. *Transfus Apher Sci* 2012 Feb; 46 (1): 87–92.