 2СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

 1История

 4При диализе сыворотки против воды лизирующий материал разде-

 4лялся на осаждаемую фракцию эуглобулинов и растворимую фракцию

 4псевдоглобулинов. Ни одна из этих фракций не обладала литичес-

 4кой активностью, но при объединении фракций активность восста-

 4навливалась. Борде (Bordet) назвал взаимодействующие между со-

 4бой вещества алексином, а Эрлих (Ehrlich) - комплементом.

 4/2350к/

 4АПК был описан в 1954г. Луисом Пиллемером и сотр. Они пока-

 4зали, что зимозан дрожжей способен полностью инактивировать С3

 4в ходе инкубации его с сывороткой при 37 5о 4С, никак при этом не

 4влияя на титры С1, С4 или С2. Новый механизм активации С3 был

 4назван системой пропердина (от лат. perdere - разрушать)./2350к/

 5Опыт: Если в сыворотку внести чужеродные эритроциты, то че-

 5рез 5-10 минут происходит просветление сыворотки - лизис эрит-

 5роцитов комплементом.

 \_В кровотоке сосредоточено 5 ферментативных систем ., активиру-

ющихся ограниченным протеолизом:

- ССК-ФС (свертывающая система крови - фибринолитическая

система), регулирующие гемостаз,

- ККС-РААС (калликреин-кининовая система - ренин-ангиотен-

зин-альдостероновая система), регулирующие локальное кровоснаб-

жение (давление),

- СК (система комплемента).

"Неограниченный" (дальнейший) протеолиз любых компонентов

может осуществить любой протеолитический фермент неспецифическо-

го действия (трипсин, катепсины лизосом и пр.). Поэтому в пато-

логии возможна активация систем с любого этапа. Запуск системы

комплемента начиная с С5 (формирования сразу мембраноатакующего

комплекса = МАК) называют реактивным лизисом.

Система комплемента состоит из собственных компонентов, ре-

гуляторных белков и рецепторов.

 \_1. Собственные компоненты.

 4Компонент С1 состоит из трех субкомпонентов.

( 2С1rC1s 0) 42 0C1q п \_оздние компонент .ы

\ \_ Ca2+  ./ / \

C1  2C2 0 C3 C4 C5 C6 C7 C8 C9,

факторы (ф.)  2Д 0,  2В 0, Р (пропердин)

Ферментативными свойствами обладают фактор Д, субкомпонены

С1r,С1s, фрагменты С2а, Вв, ингибитор - фактор (ф.) I.

Рис. (а,b,с,d,е)

Компоненты С2, С3, С4, С5 и фактор В расщепляются (ограни-

ченным протеолизом) на фрагменты "а" и "b":

С2 ─── 76 0 С2b + С2a  7)

С3 ─── 76 0 С3а + С3b │ - большие гидрофобные фрагменты,

С4 ─── 76 0 С4а + С4b  78 0 связывающиеся с мембранами или

С5 ─── 76 0 С5а + С5b │ рецепторами

ф.В ─── 76 0 Ва + Вb  70 0

 79 0─┬─ 70

малые (низкомолекулярные)

фрагменты, связывающиеся

с рецепторами (ТК) или быстро

инактивирующиеся в кровотоке

 5C3b.C4b,C5b = С3в,С4в,С5в

 5Фрагмент b в молекуле С3b расщепляется на с и d (C3c, C3d),

 5далее фрагменты e, f, dg.

 \_2. Регуляторные белки:

──────────────────────────────┬───────────────────────────────

 3Жидкофазные регуляторы │ Мембраносвязанные регуляторы

──────────────────────────────┼───────────────────────────────

- С1-In - С1- инактиватор │- gp 45-70

- фактор I (=С3в/С4в-In │- CR2 (рецептор для С3d)

 5- сериновая протеаза), 0 │ \_Кофакторы фактора I (фермента) .:

 5кофакторы фактора I - 0 │- мебранные кофакторные белки

 5фактор Н,С4вр,СR1,МСР,ФУР 0 │ (МСР=CD46)

- фактор H │- ФУР (DAF=CD55) - фактор, уско-

- С4вр (С4в-связывающий белок)│ ряющий расщепление конвертаз

- белок S (витронектин) │- ф. Н

│- СR1 (= CD35 - рецептор для С3в,

│ С4в

│ 4- С4bp (жидкофазный)

- аутоантитела к С3в и С4в, │ \_Ингибиторы МАК .:

к С3-конвертазе комплемента │- S-белок │ связывают жидкофаз-

- нефротические факторы │- кластерин│ ный МАК

(стабилизаторы конвертазы) │- СD59 (молекула инактивирует МАК

- карбоксипептидаза N │ на поверхности клеток)

 4(инактивирует анафилатоксины 0│- С8р (С8-связывающий белок

 4- С5а, С3а, С4а, Ва до  0 │  5= фактор гомологичной рест-

 4С5а-dearg, C3a-dearg)  0 │  5рикции - HRF) с М.60кД

│- молекулярный ингибитор

│ реактивного лизиса (MIRL=CD59

│ с М. 19кД)

──────────────────────────────┴────────────────────────────────

 1а) жидкофазные

 4- С1-In - С1- инактиватор,

 4- фактор (ф.) I (=С3в/С4в-In - сериновая протеаза), кофакто-

 4ры фактора I - фактор Н, С4вр, СR1, МСР, ФУР.

 4- фактор H,

 4- С4вр (С4в-связывающий белок),

 4- белок S (витронектин),

 4- карбоксипептидаза N (инактивирует анафилатоксины - С5а и

 4др.);

 4- аутоантитела к С3в и С4в (нефротические факторы) - стаби-

 4лизируют конвертазы. /2290к-х/ 0  4Обычно определяются у боль-

 4ных мембранопролиферативным (мезангиокапиллярным) гломеру-

 4лонефритом и липодистрофией, для которых характерна гипо-

 4комплементемия с повышенной утилизацией С3. Выявлены и у

 4здоровых лиц. /2419к/ 0

 4- хондроитин 4-сульфат протеогликан (ХСП) сыворотки крови

 4человека, который обладает выраженным ингибирующим дейс-

 4твием на С1q. 0  4Его структура сходна с ингибитором С1q, вхо-

 4дящим в состав клеточной мембраны некоторых лимфоцитов.

 4ХСП, представляет собой С1q-рецептор, элиминированный в

 4сыворотку. 0

 4- Фибронектин, сывороточный гликопротеин с М. 400 кД, свя-

 4занный со многими клетками плазмы крови, способен взаимо-

 4действовать с коллаген-подобной областью С1q, и, очевидно,

 4играть существенную роль в клиренсе материала, покрытого

 4C1q, например, иммунных комплексов. 0

 1б) мембраносвязанные 0 (предохраняющие собственные клетки от

комплементарного лизиса) - клеточные ядерные протеины

 4- ФУР (DAF=CD55) - фактор, ускоряющий расщепление (удержива-

 4ется в мембране с помощью фосфатидилинозитольного "якоря")

┌───┐ ┌───┐ ┌───┐

│ │ │ │ + │С2а│

│С4b│ ┌─┐ │С4b│┌─┐ └───┘

│ ├───┐│0│ Диссоциация │ ││0│

│ │С2а││0│ ─────────────── 76 0 │ ││0│

│ ├───┘│0│DAF (дестабилизация) │ ││0│DAF

└─┬─┘ │0│ └─┬─┘│0│

===│====== │==== ==│== │=============ЦПМ

 4- gp 45-70

 4- С8р (С8-связывающий белок,= фактор гомологичной рестрикции

 4=HRF) с М.60кД

 4- мебранные кофакторные белки (МСР=CD46)

┌───┐ ┌───┐ + ┌───┐

│ │ │ │ │ │

│С4b│ ┌─┐ │С4b│┌─┐ ┌─┐ │С4с│

│ │ │0│ Связывание │ ││0│ Расщепление │0│ └───┘

│ │ + │0│ ───────── 76 0 │ ││0│ ───────── 76 0 ┌───┐│0│

│ │ │0│МСР │ ││0│МСР ф. I │С4с││0│МСР

└─┬─┘ │0│ └─┬─┘│0│ └─┬─┘│0│

==│====== │==== ==│== │==== ==│== │====

 4- молекулярный ингибитор реактивного лизиса (MIRL=CD59). Это

 41-цепочный гликопротеин с М. 19кД, который предотвращает

 4самосборку МАК. 0

 4- СR1, CR2

 5Шесть регуляторных белков (С4вр, фактор Н, МСР, DAF, CR1,

 5CR2) относятся к семейству генетически, структурно и функцио-

 5нально родственных протеинов, которые эффективно контролируют

 5комплемент в в конвертазе и называются семейством регуляторов

 5активации комплемента (RCA). Каждый член RCA состоит в значи-

 5тельной степени или полностью из богатого цистеином белка. Пов-

 5торение последовательностей приблизительно в 60 аминокислот

 5обозначается  \_повторо-контролирующим белком комплемента (ССРRs)

 5или термином "короткие согласованные повторы", связывающие ком-

 5поненты С3 и С4. МСР и DAF обладают 4 модулями повторно-контро-

 5лирующих белков комплемента (ССРRs), фактор Н - из 20 повторов,

 5С4вр - из 59 CCPRs. /2290к-х/

 \_3. Рецепторы . (R)

C1qR

СR1 (=CD35) - для С3в/С4в

- кофактор для фактора I в отношении расщепления С3b

фрагмента комплемента

- рецептор имеется на фагоцитах, эритроцитах (связывает и

временно транспортирует ИК)

- sСR1 ингибирует активацию комплемента (in vitro).

 4Совместное функционирование СR1 (М. А или F - 190кД; В или S

 4- 220кД) и ф. I приводит к превращению С3в в С3вi, а затем в

 4С3dg с М. 42кД, который может быть превращен в С3d с помощью

 4ряда неспецифических протеаз. /7641/91/

СR2 (CD21) - рецептор для С3d; рецептор вируса Эпстайна-Бар-

ра

СR3 - для C3bi /iC3b-?/

CR4 - для iC3b и С3dg

C5aR

C3eR - на фагоцитах (хемотаксис)

 4Рецепторы для компонентов СК (CR1, CR2, CR3, СR4, C3eR, DAF,

 4HR, C1q, B) присутствуют на тучных клетках, нейтрофилах, базо-

 4филах, моноцитах, эозинофилах, Т и В-лимфоцитах, эритроцитах,

 4макрофагах, гломерулярных подоцитах, фолликулярных дендритичес-

 4ких клетках, фибробластах, гранулоцитах. 0

 \_Рецепторы для фрагментов системы комплемента

/1700к/95/

──────────┬────────┬─────────┬─────────────────────────────────

Клетка │Рецептор│ Лиганд │ Эффект

──────────┴────────┴─────────┴─────────────────────────────────

Моноциты/ С1qR + C1q Стимуляция фагоцитоза,

макрофаги CR1,3,4 + C4b,C3b АГ-презентирующей функции,

iC3b адгезии к КМ (=клеткам-мишеням),

C5aR + C5a хемотаксиса

Нейтрофилы С1qR + C1q Стимуляция фагоцитоза,

CR1,3,4 + C3b,iC3b адгезии к КМ,

C5aR + C5a хемотаксиса,

C3a/C4aR+ C3a реакции дегрануляции

Тромбоциты С1qR + C1q Cтимуляция адгезии

В-лимфоциты С1qR + C1q Cтимуляция АТ-образования

СR1 + C4b - " -

CR2 + C3dg,iC3b - " - и стимуляция пролиферации

(повышение вторичного ИО)

 5? + Вв - " -

 5? + Ва Снижение пролиферативной актив-

 5ности

Т-лимфоциты С5aR + C5a Cтимуляция пролиферации

C3a/C4aR+ C3a Торможение пролиферации клеток

NK-клетки CR3,4 + iC3b Стимуляция ажгезии к КМ

Эндотели- C1qR + C1q Связывание с ИК-ми

альные С5aR-? + C5a Активация

клетки - + МАК - " -

Фибробласты С9 стимулирует синтез коллагена

───────────────────────────────────────────────────────────────

 \_Синтез ..

Большинство белков комплемента синтезируется в печени (гепа-

тоцитами), селезенке, кишечнике, костном мозга, а также лимфо-

эпителиальными клетками в очаге воспаления. /7073/ Все компо-

ненты комплемента могут насинтезироваться местно макрофагами

(так называемая "лейкоцитарная комплементарная система"). Это

происходит в местах скопления лейкоцитов (допустим, в зоне ост-

рого воспаления).

 4С1.

 4Синтез С1 и его субкомпонентов осуществляется некоторыми

 4клетками подвздошной, прямой кишки и аппендикса, клетками уро-

 4генитального тракта. Некоторые виды карцином кишечника и мо-

 4че-половой системы продуцируют названные компоненты. Тканевые

 4фибробласты синтезируют компоненты С1 комплекса, однако, синтез

 4и секреция С1r и C1s не зависят от скорости синтеза и секреции

 4С1q. Это подтверждается выявлением случаев селективных дефици-

 4тов С1r и C1q. В настоящее время не выявлен синтез С1q клетками

 4тощей кишки, ротовой полости, печени, почек, легких, лимфоидных

 4узлов и тимуса.

 4C1-In.

 4Переимущественным местом синтеза С1-In является печень.

 4С1-инактиватор присутствует в гранулах тромбоцитов. /0566/

 4С2 - продуцируется моноцитами-макрофагами.

 4С4 - продуцируется моноцитами-макрофагами и клетками почек.

 4С3 - продуцируется нейтрофилами, моноцитами, гепатоцитами,

 4фибробластами и мезенгиальными клетками, эпителиальными

 4клетками почек, альвеол,

 4С5 - продуцируется нейтрофилами и макрофагами.

 4Фактор В - синтезируется фибробластами, эндотелием. /1700к/

──────────────────┬───────────────────────────────────────────────

Место │ Компоненты

синтеза ├─┬───┬───┬───┬───┬───┬───┬───┬───┬───┬───┬──┬──

│ 2С 0│С1q│С1r│C1s│ С2│ С4│ С3│ С5│ С6│ С7│ С8│С9│В

──────────────────┼─┼───┼───┼───┼───┼───┼───┼───┼───┼───┼───┼──┼──

Печень │ │ - │ │ │ │ │ + │ │ │ │ │ │

Мезенгиальные кл. │ │ │ │ │ │ │ + │ │ │ │ │ │

Клетки почек │ │ - │ │ │ │ + │ + │ │ │ │ │ │

Клетки урогени- │ │ + │ + │ + │ │ │ │ │ │ │ │ │

тального тракта │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

Клетки легких │ │ - │ │ │ │ │ + │ │ │ │ │ │

Тимус │ │ - │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

ЛУ │ │ - │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

Фибробласты │ │ + │ + │ + │ │ │ + │ │ │ │ │ │+

Хондроциты │ │ + │ │ + │ + │ + │ │ │ │ │ │ │

 \_Лейкоциты . │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

- Нейтрофилы │ │ │ │ │ │ │ + │ + │ │ │ │ │

- моноциты/мф │ │ + │ + │ + │ + │ + │ + │ + │ │ │ │ │

│ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

- лимфоциты │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

│ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

Эндотелиальные │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │+

клетки │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

Гладкомышечные │ │ │ │ │ │ + │ + │ │ │ │ │ │

клетки │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

 \_Пищеварительная . │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

 \_система .: │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

- ротовая полость │ │ - │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

- тощая кишка │ │ - │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

- подвдошная кишка│ │ + │ + │ + │ │ │ │ │ │ │ │ │

- аппендикс │ │ + │ + │ + │ │ │ │ │ │ │ │ │

- прямая кишка │ │ + │ + │ + │ │ │ │ │ │ │ │ │

-эпителиоциты + + + +

 \_ЦНС . │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

- нейроны │+│ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

- астроциты │+│ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

- олигодендроциты │+│ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

- микроглия │+│ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

│ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

│ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

│ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

──────────────────┴─┴───┴───┴───┴───┴───┴───┴───┴───┴───┴───┴──┴──

 \_Возрастные особенности

Система комплемента проявляет бактерицидную активность уже в

сыворотке плода, однако уровень комплемента у новорож-

денного низкий; с возрастом повышается.

 4Наибольшая активность комплемента обнаружена у крыс в период

 4полового созревания, затем, начиная с ювенильного возраста, ак-

 4тивность постепенно повышается и достигает максимума в предс-

 4тарческом возрасте. Обнаружены сезонные колебания комплемента с

 4максимумом в зимний период и минимумом в летнее время. Анало-

 4гичные изменения активности копмлемента наблюдаются и у людей

 4/КПК/. /1558к/

 \_ 2Активация

Два основных пути активации - классический (КПК) и альтерна-

тивный (АПК). Неспецифически система комплемента может быть ак-

тивирована и инактивирована неспецифическими протеазами. Рас-

щепление ими сразу белка С5 может привести к т.н. реактивному

лизису клеток.

С1 ───── 76 0 С4в2а ─── 76 0 С4в2а3в ────────┐

+Mg 52+ 0 │ +С6,С7,С8,С9

Д ├─ 76 0 С5в ──────────── С5в-9

С3вВ ─── 76 0 С3вВв ─── 76 0 С3вВв(С3в) 4n \_ 0Р . ───┘  5самосборка  0 МАК

Для самосборки МАК используется до 12-18 молекул С9.

Время активации всего каскада - не менее 3 минут. Если про-

теолитический фермент, например, трипсин поджелудочной железы

больных панкреатитом расщепляет сразу С5, то начинается так на-

зываемый  1реактивный лизис 0 МАК-ом.

 4Существует 2 концепции механизма действия МАК:

 41. повреждение трансмембранным каналом. 0  4Механизм погружения

 4(сфера  0─── 76 0  4разворот в цилиндрическую структуру в фосфоли-

 4пидном бислое). 0

 42. дестабилизация фосфолипидных молекул и активация ПОЛ.

 43. Не исключено, что МАК регулирует "мембранный гомеостаз" -

 4стимулирует освобождение арахидоновой кислоты, деструкцию

 4компонентов клеток (внеклеточную дегрануляцию и пр)-ТК.

 4/5985/ 0

Сборка компонентов комплемента плохо идет в вязкой среде -

на слизистых оболочках, в интерстициальном пространстве и сов-

сем не происходит внутриклеточно.

 2Активация КПК 0 включает последовательную взаимодействие ком-

понентов С1 (С1q,C1r,C1s),  \_С4 ., С2, С3, С5,С6.С7,С8,С9 и их ре-

гуляторов:

- С1-In (С1-инактиватор),

- С4вр (=С4в-связывающий белок),

- жидкофазный ф.I (фермент, инактиватор С3- и С5-конвертазы)

с кофакторами

-- ф. Н,

-- CR1,

- мембранный ингибитор DAF (= ФУР - фактор, ускоряющий рас-

щепление С3/С5-конвертазы),

- карбоксипептидаза N, отщепляющая аргинин от С3а и С5а ── 76

С3а-dearg, C5a-dearg,

- белок gp45-70 (=2-цепочный гликопротеид с М. 45+70 кД),

- С8р (=С8-связывающий белок),

- белок S (ингибитор самоборки МАК).

 2Активация АПК 0. Старое название АПК - пропердиновая система.

В настоящее время пропердином обозначается лишь фактор Р. Акти-

вация АПК происходит постоянно с медленной скоростью, недоста-

точной для проявления биологических эффектов.

Схема

Продукты активации:

С3в

С1 ───── 76 0 С4в2а ──── 76 0 С4в2а3в ────────┐

С4а С3а С5а │

С2в-кинин │ │ │ +С6,С7,С8,С9

(отек Квинке) анафилатоксины (ТК) ├ 76 0 С5в ─────────── 76 0 С5в-9

│ │ │ МАК

Ва С3а С5а │

С3вВ ─── 76 0 С3вВв ──── 76 0 С3вВв(С3в) 4n 0Р ───┘

Д

С3в + С5а - хемотаксис

опсонин

Ранние стадии активации комплемента по классическому пути в

большей степени контролируется С1-In. При активации С1 различ-

ными активаторами формируется комплекс C1r-C1s-C1-In, который

высвобождает C1q (22). Таким образом предотвращается активация

С4 и С2 компонентов каскада активации комплемента по классичес-

кому пути. Постоянное присутствие комплекса C1r-C1s-C1-In в

нормальной сыворотке показывает постоянную физиологическую ак-

тивацию С1, регулирующуюся C1-In.

ИК-C1q(C1rC1s) 42 0 + C1-In ── 76 0 ИК-C1q + 2 C1-In 42 0(C1rC1s)

 4Для инактивации комплемента в серологических лабораториях

 4сыворотку прогревают 30 минут при 52 5о 4С. При этом инактивируются

 4термолабильные компоненты - С2 и фактор В. И наоборот, для ини-

 4циации комплементарного каскада по классическому пути использу-

 4ют т.н. гемолитическую систему - эритроциты барана, обработан-

 4ные антителами к ним, для запуска альтернативного пути - эрит-

 4роциты кролика.

АКТИВАТОРЫ

──────────────────────────────────┬──────────────────────────────

Активаторы КПК │ Активаторы АПК

──────────────────────────────────┼──────────────────────────────

- Клеточные и гуморальные  2ИК 0, │- КПК

образованные Ig M и Ig G1,G3 │

(в т.ч. гемолитическая система │

/ЕА/  2эритроциты барана 0, обрабо- │ 2Эритроциты кролика

танные антителами к ним), │ 5Лимфобластоидные клетки,

│- Лимфоциты /?/

│ 5коллаген

│

-  2С-РБ--лиганд 0 (ПС С Str. и др.) │

-  \_Элементы деструкции . (кардиоли- │- Мембраны гепатоцитов /?/

пин, цитоскелетные элементы │- Миелин (АПК)

клетки, митохондрии; сиаловые │

кислоты, кардиолипин, лецитин │

некротизированных тканей) │

│

- Комплексы полианион-поликатион │

(гепарин-протаминсульфат...) │

 5ДНК, 0 РНК, 5 полинуклеотиды 0, │

полиамины │

│

│

│

 4- Агрегированные  0Ig M и G │- Агрегированные Ig A, Ig Е,

│ другие белки

- Кристаллы урата, холестерина │Холестерин

│ 5(кофактор I)

│- Фактор CFB-III яда кобры

│- Гемодиализные мембраны

 \_Ферменты .:

- фактор Хагемана /ССК/,

-  5трипсин, плазмин /в больших до 0- │ 5- трипсин,плазмин,

 5зах), │- тромбин

 5- катепсины /лизос-ые ферменты/ │- лизосомальные ферменты

 \_Микробы .:

- ЛПС (липидная часть - липид А) │Полисахариды микробного и

грамотрицательных бактерий │растительного происхождения

(пирогенал, сальмозан, бластоли-│(ЛПС, зимозан, декстран,

зин) │инулин)

 5│Липидные компоненты

 5│(эволюционно чужеродные) /?/

│Другие эндотоксины

│

 5- Некоторые вирусы и паразиты (без антител)

-- ретровирусы │

 5- Вируспораженные клетки /=ВПК/

 5и вирус-проконтактированные  0│

 5клетки (нейраминидаза вирусов  0│

 5приводит к потере 30-40% сиало-  0│

 5вой кислоты клеток человека, что 0│

 5приводит к активации комплемен-  0│

 5та) /7501/  0│

 5- Некоторые Г- бактерии 0 │Грибы (например, зимозан

 5- Белок (б.) А (St), связывающий 0 │дрожжей)

 5Fс-фрагмент Ig (тоже своего 0 │ 4Сигаретный дым

 5рода ИК) - комплекс 0 │ 4Волокна асбеста,

 5(Ig G) 42 5-б.А/ 0 │ 4хлопковая пыль

│ 4пыльца хлебных злаков

- Опсонизированные антителами │ 4заплесневелое сено

(Ig M, Ig G) или С-РБ микробы │ 4радиографические контрастные

│ 4среды

──────────────────────────────────┴───────────────────────────

 5Способностью связывать С1q обладает целый ряд субстратов:

 5- ИК. С1q связывает преимущественно Ig G3, затем G1, G2 и

 5G4. /1997/

С1q связывает С 4Н 03 домен Ig M (не С 4Н 04).

 5- Полианионные кислоты.

 5- Гепарин, декстран сульфат, поливинил сульфат, хондроитин

 5сульфат. При этом поливинил сульфат и декстран сульфат не

 5являются активаторами С1, а значит и КПК. 0

 5- полинуклеотиды, ДНК,

 5- карагенин,

 5- ЛПС (липополисахариды) различных бактерий - E.Coli, Kleb-

 5siella pneumonia, Mycoplasma pneumonia, R-мутант Salmonel-

 5la minnesota, 0

 5- липотейхоевая кислота из клеточной стенки St.Aureus,

 5- некоторые вирусы.

 5- Маннозо-связывающая сериновая протеаза проявляет С1s-по-

 5добную активность и таким образом активирует комплементар-

 5ный каскад. /7234/94/ 0

Активация комплемента происходит при септическом, геморраги-

ческом, ожоговом, травматическом шоке, раннем постишемическом

периоде. /1983г./

Уровень или активность комплемента повышены при миозитах,

подагре, периартериите, склеродермии, спондилите, саркоидозе,

умеренном ревматоидном артрите, ревматической лихорадке. /3095/

 \_ 2Функции

Система комплемента играет важную роль в защите организма от

чужеродных агентов - бактерий, грибов, вирусов (блокада белков

адгезии, опсонизация). Вместе с тем биологически активные про-

дукты активации комплемента могут запускать патологические ре-

акции при воспалительных и дегенеративных заболеваниях

- болезни ИК,

- микробные инфекции,

- подагра,

- посттравматические поражения. /2405к/85/

ПОЗИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ (+)

1.  2Опсонизация 0 мишеней фагоцитирующих клеток (фрагментом С3в

и в меньшей степени - С4в,С5в,С3вi,C3d,С2а,С1q) с последующим

а) эндоцитозом (фагоцитозом), либо

б) экзоцитозом.

- С-ЗКЦ (комплемент-зависимая клеточная цитотоксичность)

-- Описана С-ЗКЦ мононуклеаров против ксеногенных эрит-

роцитов (по отдельности компоненты не активны). /5985/

- Л-ЗКЦ (лектин-зависимая клеточная цитотоксичность). Не

исключено, что C1q стимулирует лектинзависимую клеточную цито-

токсичность. /5985-93,35/

- АТ-ЗКЦ. С1q связывает Fс-фрагмент АТ в ИК и запускает

АТ-ЗКЦ перитонеальными макрофагами. /6645/89/

С3в связывается с Fав-фрагментом иммунных комплексов /ИК/.

 4Некоторые Г- бактерии опсонизируются, но не фагоцитируются.

- Стимуляция внутриклеточных процессов (С5а,С3в).

- усиление выработки лимфокинов.

Функция опсоническая имеет большее значение, чем цитотокси-

ческая, т.к. у С6-дефицитных людей (в организме которых не фор-

мируется МАК) нет повышенной чувствительности к инфекции и они

практически здоровы (хотя их сыворотка не лизирует бактерии).

/3003-50, 1584-68, 297-116/

Если фагоцитируемый объект по размерам превышает сам фаго-

цит, то перекрестное связывание через фрагменты комплемента

объекта и лейкоцитов приведет к С-ЗКЦ (комплемент-зависимой

клеточной цитотоксичности) - внеклеточному перевариванию (см.

АТ-ЗКЦ).

2. 2 Предупреждение преципитации  0ИК  2(С1q), солюбилизация (АПК)

 2и элиминция (СR1) ИК. 0

Растворение (солюбилизация) ПИК - С3в (АПК),торможение пре-

ципитации иммунных комплексов - КПК.

Связывание и перенос ИК эритроцитами имеет большое значение,

препятствуя их отложению в легких и клубочках почек. CR1 имеют

повышенную чувствительность к протеолизу при их контакте с мак-

рофагами печени и селезенки при "передаче" ИК с эритроцитарной

поверхности. /7632/91/

Если ИК не растворяются, то может быть инициирована иммуно-

комплексная патология. /2405к/

3.  2Лизис чужеродных клеток МАК 0 (участие в повреждении собс-

твенных клеток при аутоиммунной гемолитической анемии, гломеру-

лонефрите и пр.). Сыворотка очень с низким содержанием С3 не

обладает бактерицидной активностью.

МАК - полый белковый цилиндр (высота 160 А, внутренний диа-

метр - 100 А), погружающийся за счет нескольких гидрофобных

компонентов С9 в фосфолипидную часть мембраны чужеродных кле-

ток. В результате содержимое клетки уравновешивается с окружаю-

щей средой и клетка гибнет.

За счет опсонической и цитолитической функций комплемента

происходит защита организма от бактерий, вирусов, паразитов,

гетерологичных клеток. /3004,2079, 297, 1597-10,14;2059, 3036,

 42097 - 43/ Система комплемента - первая линия защиты против па-

 4разитов. /1995г./

 \_Относительная устойчивость ядерных клеток обеспечивается

1) наличием в мембране видоспецифических ингибиторов компле-

ментарной активации: DAF, СR1, С4вр, С8р, gp45-70 (кофактор

фермента I), альфа-гликофорин и др.; собственные клетки могут

лизироваться из-за недостатка или полного отсутствия одного из

этих белков;

2) эндоцитозом комплексов поздних компонентов;

3) активными репаративными процессами. Существует "физиоло-

гический" способ защиты эукариотических клеток, например, нейт-

рофилов человека от атаки комплемента. Формирование МАК на не-

котором учстке клеточной мембраны провоцирует ее локальное вы-

пячивание, которое затем может полностью отделиться от клетки в

виде пузырька - " 1блебса 0", унося на себе МАК. В результате серь-

езное повреждение клтеки наступает не ранее, чем на ней образу-

ются тысячи МАК-ов. /2290к-х/

Заболевания с  \_явлением поражения собственных клеток . при

участии комплемента /3451/85/:

- длительная гипоксия тканей (недостаточный синтез мембран-

ных защитных белков) /с/, допустим, при СКВ, постинфарк-

тные состояния;

- хронический гломерулонефрит (скопление ПИК ── 76 0 ишемия +

активация комплемента), сывороточная болезнь (ПИК), имму-

новаскулит (ПИК), хронический ревматоидный полиартрит

(ПИК);

- вирусные заболевания при условии экспрессии компонентов

вирусного капсида на ЦПМ (в кровотоке или в зоне воспале-

ния при условии синтеза компонентов комплемента лейкоцита-

ми),

- инфекционные (преимущественно вирусные) заболевания, соп-

ровождающиеся появлением в организме человека нейраминида-

зы (потеря сиаловых кислот повышает чувствительность кле-

ток к комплементарному лизису),

- пароксизмальная ночная гемоглобинурия (недостаток ФУР в

мембране эритроцитов).

 4Клетки (эритроциты) больных пароксизмальной ночной гемог-

 4лобинурией лизируются, по-видимому, не только из-за недос-

 4таточности или отсутствия ФУР, но и из за избытка (предпо-

 4ложительно) CR1. /2484/83;2318/80/ 0

- Амилоидоз.

- Воспаление ЦНС. Астроциты резистентны к литическому дейс-

твию комплемента, однако олигодендроциты и нейроны чувс-

твительны к киллингу комплементом in vitro. Сверхпродукция

комплемента в зоне воспаления может привести к деструкции

этих клеток с развитием патологического процесса.

/2246к/96/

- Состояния септицемии Г+ микрофлорой. /с/ Обработка эритро-

цитов липотейхоевой кислотой (элемент бактериальной по-

верхности) вызывает их лизис аутокомплементом после обрат-

ного введения эритроцитов в кровоток животных. /2625к/99/

- ЛПС Г- микрофлоры способен связываться с ЦПМ клеток, а не-

которых бактерий и встраиваться к ЦПМ, "раздвигая" фосфо-

липиды ЦПМ "в стороны" (менингококковая инфекция). Система

комплемента, активируясь на поверхности данного фрагмента,

в итоге лизирует клетку (гибель эндотелия ── 76 0 ТГС).

 4- АТ-зависимый комплементарный лизис (КПК) клеток гепатомы

 4(морской свинки)

 4-- повышается при воздействии ингибиторов метаболизма,

 4действии протеолиических ферментов, Х-лучей

 4(3000-9000R)

 4-- снижается при внесении в культуру L-эпинефрина, инсули-

 4на, гидрокортизона, преднизолона). /3019/78/

 4- Ряд аутоиммунных заболеваний /???/

 4-- Иммуногемолитические анемии /???/

4.  2Регуляторная функция

- С3в стимулирует метаболизм АК и высвобождение Pg E2, лей-

котриена В4 и ТХ В2 из моноцитов и макрофагов. /2290к-х/

- С5а обуславливает синтез тромбопластина моноцитами и эндо-

телиальными клетками сосудов, являясь индуктором ТГС. /2290к-х/

- Наличие комплемента в среде и адсорбция его терминальных

комплексов на тромбоцитах необходимы для их полноценного ответа

на тромбин. /2625к/99/

-  2Регуляция ИО 0 (иммунного ответа):

ИО снижается только при уменьшении уровня комплемента ниже

10% от нормы. При дефиците комплемента развиваются аутоиммунные

заболевания (развитие иммунотолерантности).

Иммунорегуляторные и другие свойства комплемента

───────────────────────────────────────────────────────────────

С1q - стимулирует первичный ИО,

презентация ИК дендритными клетками /?/

- созревание В-лимфоцитов (С3вi,С3d,C3d-К)

С3b - контакт ИК с центрами антителообразования в Т-зо-

нах лимфоузлов и селезенки;

- стимуляция синтеза и секреции ИЛ-1

- угнетение в условиях in vitro дифференцировки

В-лимфоцитов;

- стимуляция АТ-зависимой цитотоксичности нейтрофи-

лов по отношению к клеткам, пораженным вирусами и

ксеногенных клеток.

С3b в ИК - усиление реакции бласттрансформации В-лимфоцитов;

C3bi,C3d - стимуляция кооперации иммунокомпетентных клеток

за счет агрегации ИК;

C1q,iC3b,C3d,C3b - стимуляция цитотоксичности лимфоцитов;

С3a - ингибирует ИО (блокирует Т-хелперы);

- угнетение синтеза лимфокинов Т-лимфоцитами;

- активация Т-супрессоров;

- угнетает активность естественных киллеров в опы-

тах in vitro;

С5а - стимулирует ИО (вызывает синтез ИЛ-1 макрофагами)

- стимуляция синтеза ФАТ и метаболизма АК

- агрегация лейкоцитов --- лейкоэмболизация мелких

сосудов

- сокращение гладкой мускулатуры трахеи и бронхов

- усиление стимуляции Т- и В-лимфоцитов.

C5,6,7 - угнетение стимуляции лимфоцитов в смешанной куль-

туре и при использовании ФГА;

С5b-9 - Стимуляция метаболизма АК

ф.В - в условиях in vitro стимулирует цитотоксичность

моноцитов и распластывание клеток;

фактор H - стимулирует цитотоксическую активность лимфоцитов

(возможно за счет сходства ответственных белков с

терминальными компонентами комплемента) in vitro;

С1-In - Антикоагулянт (ингибитор фактора Хагемана)

───────────────────────────────────────────────────────────────

"РЕГУЛЯТОРНЫЕ" ФУНКЦИИ ( \_+ .)

5.  2Активация тучных клеток 0 анафилатоксинами - С5а и в гораз-

до меньшей степени - С3а, С4а, Ва. Биологическая активность С5а

в сто раз превышает активность С3а и в тысячу раз - С4а. Тучные

клетки, имеющие рецептор к фрагменут С5а, дегранулируют (гиста-

мин приводит к расслаблению артериол). Поэтому зона (воспале-

ния) с активацией системы комплемента краснеет.

[3 активатора ТК: ацетилхолин пнс, аллергены, перекрестно

связывающие Ig E, анафилатоксины комплемента.]

Генерализованная внезапная активация системы комплемента мо-

жет привести к т.н. анафилактическому шоку III типа (последс-

твие иммунокомплексной патологии). ИК в большом количестве мо-

гут неожиданно образоваться при введении в кровоток лекарствен-

ного препарата.

Подобное состояние может быть следствием поступления в кро-

воток ЛПС или деструктированных элементов тканей.

У экспериментальных животных с дефицитом комплемента труднее

получить шок при введении ЛПС. /2625к/99/

6.  2Хемотаксис 0: С5а и в меньшей степени С3а, С3е, Ва, комп-

лекс С5в67.

 5С3a,C5a,Ba,С5b67 - стимуляция хемотаксиса иммунокомпетентых

 5клеток в зону воспаления;

 5С3е усиливает миграцию В-клеток из костного мозга.

После внутрисосудистой активации системы комплемента содер-

жание нейтрофилов в крови снижается до 8-20% от исходного уров-

ня  4(скопления нейтрофилов в сосудах легких-?) 0. /2412к/

7. Индуктор  2воспаления

- стимуляция ПОЛ - С3в

- стимуляция РО лизосомальных ферментов.

- Повышение сосудистой проницаемости (С5а,С3е)

НЕГАТИВНЫЕ ФУНКЦИИ (-)

8. Как исключение, лизис собственных клеток (чаще в очагах

ишемии, когда перестают экспрессироваться защитные мембранные

белки). /см. материал выше/

9. Обуславливают анафилактический шок III типа. (См. функцию

активации тучных клеток).

ИНГИБИТОРЫ

Многообразие функций обуславливает множество регуляторов

данной системы.

Регуляторы

Отек Квинке возвр.инфекции

С1-In,геп. ┌──ф.I + ф.Н┐

С1 ───── 76 0 С4в2а ───┴ 76 0 С4в2а3в ─┴──────┐

С4вр │ +С6,С7,С8,С9

Д ├ 76 0 С5в ─────────── 76 0 С5в-9

С3вВ ─── 76 0 С3вВв ──── 76 0 С3вВв(С3в) 4n 0Р ───┘ белок S МАК

Карбоксипептидаза N C8р, ...

(ингибитор - лет.исход)

Ингибиторы комплементарной активации

/1700к/95 и пр./

──────────┬────────┬─────────────────┬─────────────────────────

Ингибитор │ Лиганд │ Локализация │ Модуляторы активности

──────────┴────────┴─────────────────┴─────────────────────────

Ингибиторы начальных этапов

С1-In C1r/C1s Плазма Гамма-ИФ

Гепарин С1-In Интерстиций

(в 15 раз усиливается активность С1-In)

С4bp C4b - " -

Ингибиторы С3- и С5-конвертаз

ФУР=DAF C3b/C4b Мембранный ИЛ-4

- расщеп- (эндотелиальные,

ление-ус- эпителиальные

коряющий клетки,эритроциты,

фактор лейкоциты и др.)

(CD 55)

Фактор I C3b/C4b - " - Кофакторы - фактор Н, С4bp,

+ iC3b/iC4b CR1, CR2, МСР

Фактор Н C3b Плазма Гамма-ИФ, альфа-ФНО

 \_Мембранные кофакторные белки (МСР) .:

CR1 (CD35) C3b Мембранные ИЛ-2, ИЛ-4, альфа-ФНО, С5а

СR2 (CD21) +C3d - " -

(лимфоциты, фолл-ые

дендритные клетки)

CD46 C3b/C4b (эндотелиальные,

эпителиальные

клетки,лейкоциты и др.)

gp45-70

Ингибиторы образования МАК

S-белок С5в-7, Плазма

(витро- С5в-8,

нектин) С5в-9

Кластерин С5в-7 - " -

(SP 40,40)

Гомологичный Мембранный

ф.рестрикции

(HRF) С5в-8 Мембранный

Протектин С5в-8 - " - Гамма-ИФ, ИЛ-1

(CD 59)

───────────────────────────────────────────────────────────────

 2I. Недостаточность  0компонентов и регуляторов

комплемента

Приобретенные дефициты отдельных компонентов системы компле-

мента, в отличие от наследственных, развиваются вследствие иди-

опатических или хронических заболеваний различной природы.

Причины дефицита можно объединить в следующие группы.

1) Постоянный повышенный катаболизм  \_компонентов комплемента

вследствие хронической активации последней (системные аутоим-

мунные заболевания - СКВ, ДКВ, нефриты, ревматоидный атрит, по-

ражения эндокринной нервной системы и др., хронические вирус-

ные, бактериальные и паразитарные инфекции, опухоли). Все эти

заболевания характеризуются постоянной персистенцией ИК в био-

логических жидкостях организма и их депозицей в пораженных ор-

ганах и тканях, что способствует КПК.

2) дефицит регуляторных белков. Примером вторичного дефицита

функции  \_регуляторных факторов . может служить группа заболеваний

печени или опухолей крови, сопровождаящихся относительным

уменьшением уровня отдельных компонентов или их биологической

активности.

3)  \_Дефицит рецепторов .. Дефицит функции рецепторного аппарата

приводит к нарушению нормального клиренса ИК, содержащих фраг-

менты комплемента, дестабилизации конвертаз КПК и АПК и, как

результат, усилению катаболизма компонентов комплемента, увели-

чению времени жизни активированных фрагментов, развитию иммун-

но-воспалительных реакций.

───────────┬───────────────────────────────────────────────────

Компоненты │ Функции и недостаточность белков

комплемента│

───────────┴───────────────────────────────────────────────────

 2Недостаточность собственных компонентов:

 1С1q │стимуляция первичного ИО  0── 76

│Агаммаглобулинемия, развитие ИД, тяжелые комбиниро-

│ванные иммунодефицитные состояния. /279/

 1С1q  0│ 1Предотвращение образования ИК  0── 76

│СКВ, ДКВ, СКВ-подобные заболевания, рекурентные

│кожные и висцеральные инфекции, васкулиты, гломе-

│рулонефриты, синдром Ротмунда-Томсона, сепсис.

С1r │СКВ-подобные заболевания, рекурентные инфекции,

│гломерулонефриты.

С1s │СКВ-подобные заболевания.

С1r-C1s │ДКВ+артрит.

С4 │Признаки СКВ СКВ,СКВ-подобные заболевания,

│(васкулиты, ревматоидная пурпура),

│IgA-нефропатии, подострый склерозирующий панцефалит.

│наследственная адреналовая гипертензия.

 1│Депрессия первичного и вторичного иммунного ответа

│на Т-зависимые АГ.

│отсутствие иммунологической памяти, фаз амплификации

│и переключения Ig M на Ig G;

С2 │Торможение гуморального иммунного ответа;

│(низкие титры антител при первичном ИО).

│СКВ, ДКВ, СКВ-подобные заболевания,

│ревматоидная пурпура, васкулиты,

│Возвратные рецидивирующие инфекции;

│смешанные заболевания, синдром Шенлейн-Геноха.

С3 │Субнормальный первичный,нормальный вторичный

│иммунный ответ без переключения Ig M на Ig G.

│Возвратные пиогенные инфекции,

│СКВ-подобные заболевания, васкулиты.

│гломерулонефриты.

С5 │поздние│ │ Практически здоровы

С6 │компо- │ │ (поэтому важнее опсоническая

С7 │ненты │ │ функция)

С8 │ │ │ Повышенная чувствительность

С9 │ │ │ к нейссериальным инфекциям

С5 - │нарушение хемотаксической и бактерицидной активности

│сыворотки. /297/

│рекурентные инфекции, менингококковая, гонококковая

│инфекция.

│СКВ-подобные заболевания,

│СКВ + синдром Шегрена + гонококковая инфекция, ДКВ.

 4С6 - описан больной с гонококковым кожным и суставным синдро-

 4мом. Сыворотка больного не обладала бактерицидной активностью

 4(в прошлом больной обладал отличным здоровьем). Геморрагические

 4инфаркты кончиков пальцев. Не обнаружено нарушений ССК. /297/

С7 │Отклонений ИО нет. Менингококковая инфекция, СКВ,

│склеродермия, ревматоидные артриты, хронические

│инфекции моче-половой системы.

С8 │Менингококковые и гонококковые инфекции, СКВ-по-

│добные заболевания, хронические гнойные инфекции,

│пигментная ксеродерма.

│Сыворотка лишена гемолитической и бактерицидной

│активности. /297/

С9 │Менингококковая инфекция.

─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─

ф.В │

ф.D │

ф.Р(про- │

пердин) │

─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─

 2Недостаточность регуляторов:

С1-In │Отек Квинке (приобретенный и наследственный ангио-

│невротический отек /АНО/ с аутосомно-доминантным

│типом наследования)

│+СКВ подобные заболевания, СКВ, лимфопролиферативные

│заболевания, паразитарные инвазии

│(частота встречаемости 1/150000, 90% носителей ге-

│терозиготны по деффектному гену).

C4вр │

ф. I │Возвратные рецидивирующие инфекции;

ф. Н │Возвратные пиогенные инфекции.

│ф. Н блокирует дифференцировку В-лимфоцитов в ПК.

карбокси- │В присутствии ингибитора карбоксипептидазы гибель

пептидаза │кролика (гиперпродукция С5а ── 76 0 ТК ── 76 0 шок)

N │

белок S │

С8р │

ФУР (DAF) │Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

gp 45-70 │связывает С3в

СR1 │-кофактор ф. I (в 104-105 раз эффективнее, чем

│активность ф. Н)

альфа-2-МГ│(=(макроглобулин)

Гепарин │

АТ-III │(=антитромбин-3)

─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─

 2Недостаточность рецепторов для фрагментов комплемента:

С1qR │ для С1q │

СR1 │ для С3в │

СR2 │ для С3dg/C3d│

CR3 │ для С3вi │ дефицит сопровождается существенными

│ (инактивиро-│ нарушениями первичного и вторичного

│ ванного С3в)│ иммунного ответа.

С5аR │ для С3а,С5а │

│ │

──────────┴─────────────┴──────────────────────────────────────

Таким образом, недостаточность

- С1,С2,С4,С5 сопровождается пиогенными инфекциями и ИК-ми за-

болеваниями (синдромом, подобным системной красной волчанке

/СКВ/);

- недостаточность С6, С7, С8, ф.Р приводит к повышенной чувс-

твительности к нейссериям (комплементарный лизис - основной

фактор защиты от менингококков и гонококков, т.к. фагоцитоз

данных микробов незавершенный).

 2II. Гиперактивация комплемента

1)  2Отек Квинке  0(ангионевротический отек /АНО/ Квинке)

Ангионевротический субэпителиальный отек /АНО/ области описан

в 1882г. Quincke. (Термин "ангионевротический" не вполне обосно-

ван, поскольку согласно полученным данным неврогенные механизмы

не играют существенной роли. /6506/) В 1888г. Osler выявил ау-

тосомно-доминантный тип наследования болезни. В 1963г. Donald-

son показал, что у лиц с АНО дефицит С1-эстеразного ингибитора

(С1-In).

 4С1-In - одноцепочный гликопротеид с М. 105 кД, синтезирующий-

 4ся преимущественно клетками печени. Период полувыведения инакти-

 4ватора С1-компонента комплемента составляет 64 часа. С1-In - се-

 4риновая протеаза, образующая 1:1 комплекс с субстратом. Известно

 42 гено- и 3 фенотипа белка. С1-In локализован в 11 хромосоме;

 4описано более 60 мутаций гена, включая делеции в области 4-7 эк-

 4зонов генотипа 1 (Kreuz W. et al. / Biomedical Progress. - 1999.

 4- V.12, N 1. - P.1-7).

 1Причина 0

Отек Квинке развивается вследствие количественной или функци-

ональной, врожденной или приобретенной  \_недостаточности С1-In

(менее 25% от нормы).

Снижение функциональной активности С1-In может быть обуслов-

лено:

- синтезом аутоантител к регулятору. /0566/

- нарушением синтеза его гепатоцитами,

- вызванным врожденным биосинтетическим дефектом (аутосом-

но-доминантное наследование),

 4Поскольку недостаточность С1-In не связана с активацией туч-

 4ных клеток и выбросом гистамина, отек Квинке не может считаться

 4аллергической реакцией. 0

 \_Следствием дефицита . С1-In при АНО является гиперпродукция

С2в-кинина и брадикинина. Уровень брадикинина во время атак по-

выше в 12 и более раз и нормализуется при ремиссиях. (Поскольку

отек не связан с активацией тучных клеток и выбросом гистамина,

болезнь не может считаться аллергической реакцией, но инициирую-

щим агентом могут стать активаторы системы комплемента, включая

иммунные комплексы и с аллергеном.)

1) Активация ранних компонентов классического пути комплемен-

та приводит

- к временному снижению уровня (вплоть до истощения) С1, С4

и С2,

- к  \_гиперпродукции С2в .-кининоподобного вещества, способству-

ющего увеличению проницаемости сосудов.

Внутрикожная инъекция C1s здоровым донорам вызывает процес-

сы, сходные с наблюдаемыми при атаке АНО. К развитию отека при-

водит введение С1s (при недостаточности С2, С4 или С3).

ф.I+ф.Н (ингибиторы)

С1 ─┬─ 76 0 С4в2а ─────────/───────── 76 0 С4в2а3в (блокада последую-

│ щей цепи активации)

 7^

гиперпродукция С2в-кинина

 7^

повышение сосудистой проницаемости

 7^

отек

Инициации активации системы комплемента могут способство-

вать физическое напряжение, тревога или другие психические фак-

торы. /1407к/

2) С1-инактиватор на 75% ответственен за торможение фактора

Хагемана (ф.XII), поэтому при недостатке ингибитора происходит

гиперактивация фактора ХII и, как следствие, калликреин-кинино-

вой системы /ККС/. В результате повышается уровень кининов, ко-

торый расширяет сосуды и увеличивает их проницаемость, что спо-

собствует развитию отека.

┌── 76 0 активация свертывающей системы крови (ССК)

Ф. XIIа──┼── 76 0 активация системы комплемента (КПК)

└── 76 0 активация калликреин-кининовой системы (ККС)

Во время атак

- уровень С1-In падает в 2-3 раза - до 6-8 ед/мл (при норме

18-28 ед/мл),

- снижается активность и уровень прекалликреина,

- образуется комплекс калликреин-альфа-2-макроглобулин,

- встречается расщепленный высокомолекулярный кининоген /ВМК/.

 1Клиника

Начало заболевания возможно как с раннего детства, так и с

50-60 лет. Наиболее часто отек Квинке развивается в период юно-

шеского созревания. Чаще у девочек.

Локализация отека, как правило, стабильная для данного инди-

видуума, у других лиц может меняться. В последнем случае речь

идет прежде всего о врожденной форме (аутосомно-доминантный тип

наследования). У одних больных проявление отека Квинке может

быть однократным, у других наблюдают рецидивы, что типично для

лиц с высокой заболеваемостью в семьях.

Болезнь характеризуется повторяющимися эпизодами подкожных

отеков, которые могут начинаться с верхних дыхательных путей,

приводя к обструкции и асфиксии, или как боль в животе вследс-

твие отека стенки кишки (абдоминальные расстройства). (В от-

дельных случаях возможны множественные отеки.)

При ангионевротическом отеке в отличие от крапивницы расши-

ряются более глубокие сосуды (субэпидермальная реакция), из ко-

торых выходит экссудат. Вместо зуда больные испытывают ощущение

напряженности. Набухание в большинстве случаев безболезненное,

без высыпаний на коже.

Как и при крапивнице, различают острые и хронические формы.

Появление АНО неожиданно и продолжается от нескольких часов

до нескольких дней (продолжительность атак - 1-3 дня, но может

быть и более). Проходит бесследно.

 \_Локализация отека

- На лице (губах, веках, щеках) /в 2/3 случаев/

-- Могут внезапно набухать одна или обе губы. В набухших

губах возникает чувство жжения. Губы неподатливые, мало-

подвижные, это мешает речи и приему пищи.

-- Отек может распространяться на глотку и вызывать затруд-

нение дыхания и глотания (отек гортани с частым леталь-

ным исходом).

- На коже (незудящий отек кожи без высыпаний)

- Реже - на других частях тела (гениталиях, конечностях).

Иногда отек развивается на языке, мягком небе и на язычке.

- Нередко в процесс вовлекаются слизистые оболочки, особенно

гортани, при этом часто наблюдают отек голосовой щели.

- На локализацию отека в желудочно-кишечном тракте могут

указывать привычные запоры.

- Известны случаи поражения суставов. /6506/

Дифференциальная диагностика возвратных ангиоэдем

/2697к/99/

───────────────────────────────────────────────────────────────

Отек Квинке Гистамин-медиируемые ангиоэдемы

───────────────────────────────────────────────────────────────

Наследственная Отсутствие наследственной предраспо-

предрасположенность ложенности

Уровень С1-In типа 1 Уровень С1-In нормальный

снижен

Терапия концентратами Терапия кортикостероидами, антигиста-

С1-инактиватора минными препаратами

Чаще спонтанное появление Различные триггеры

(способствуют травмы и

стресс)

Нет продромальных предвестников,

отсутствие желудочно-кишечной

симптоматики

───────────────────────────────────────────────────────────────

 1Лечение

- Описано 30 случаев реверсии тяжелых отеков с помощью вве-

дения очищенного С1-In.- Применение очищеннного С1-In необходи-

мо при хирургических вмешательствах для предупреждения развития

отека, а также в хирургии тяжелых отеков при трахеотомии.

- Введение свежезамороженной плазмы (как прямой источник

С1-In). /0566/

- Для предотвращения атак АНО успешно применяется антрипол,

транексамовая и эпсилон-аминокапроновая кислота (Е-АКК). Е-АКК

эффективна в 80% случаев АНО. Данные кислоты ингибируют актива-

цию С1, плазминогена и плазмин. /0566/

- С1-In синтезируется в печени и выделяется тромбоцитами.

Синтез стимулируют анаболическими веществами - андрогенами, да-

назолом и станазолом. После лечения большинство пациентов дли-

тельное время не давали рецидивов отека, а осложнения АНО были

значительно снижены. /1630к/

- Синтез стимулируется гамма-интерфероном. /0566/

- Адреналин, эфедрин, хлористый кальций. /1407к/

 22) Гиперактивация С3 ядом кобры.

Фактор яда азиатской или египетской кобры (ФЯК= СFB-III)

продуцируется клетками, выстилающими ядовитый мешок. После его

введения у жертвы начинается кровотечение. Фактор В, связываясь

с ФЯК, запускает АПК (ингибиторы не блокируют видоизменившийся

белок). Происходит гиперактивация и истощение С3. /2290к-х/

 23) Феномен Шварцмана 0 (сходен с эндотоксическим шоком-?/с/)

ЛПС или ИЛ-1

┌────────────┴─────────────┬──────────┐

│ │ АПК

Выброс тканевого фактора ФНО

│ (ФЛ А2 --- ПОЛ---деструкция)

│ │

└───────────────┬────────────────────┘

ТГС

│

Геморрагии

Внутривенная активация комплемента ЛПС-ом (грамотрицательных

бактерий) или при сепсисе грамотрицательной микрофлорой (менин-

гококковый, сальмонелезный и др.).

Происходит активация АПК ── 76 0 С3а, Ва, С5а ── 76 0 активация туч-

ных клеток ── 76 0 выброс гистамина ── 76 0 снижение АД.

1. Опыт:

- Кролику вводят ЛПС-ый эндотоксин. ── 76 0 Развивается слабая

воспалительная реакция в коже.

-- Если через сутки ввести в/в любой эндотоксин или колло-

идное вещество, то в месте первоначальной инъекции че-

рез 2-5 часов возникают геморрагии ( 1местная 0 реакция

Шварцмана) /297/. У мышей - распространенные  \_подкожные

 \_кровоизлияния в области рта, заднего прохода, конъюнк-

 \_тивы, на кончике носа и хвоста .. /7503/

Механизм: разрушение ЭК со встроенным ЛПС --- геморрагии

/с/ /?/

2. Когда две разделенные дозы ЛПС вводят в/в, развивается

 1генерализованный 0 феномен Шварцмана, характеризующийся  \_ТГС ., об-

ширными  \_геморрагическими некротическими поражениями . в двусто-

ронним кортикальным  \_некрозом почек .. /297/

3. Убитые нагреванием клетки кампилобактеров (Г-) вызывали у

кроликов геморрагические и некротические изменения кожи (поло-

жительный феномен Шварцмана) в тех местах, куда предварительно

была введена суспензия бактерий. /2638к/

Механизм:

ЛПС ── 76 0 активация комплемента ── 76 0 С5а ── 76 0 хемотаксис нейтро-

филов ── 76 0 выделение лизосомальных ферментов.

ЛПС ── 76 0 выброс ИЛ-1 клетками ── 76 0 повышенный синтез ФНО ── 76

выброс тромбопластина, активация ПОЛ ── 76 0 активация

ССК, ингибиция фибринолиза ── 76 0 агрегация тромбоцитов

── 76 0 тромбы ── 76 0 геморрагии. /297/

Опыт: инъекция ИЛ-1 (в/кож.) ── 76 0 скопление нейтрофилов в

месте инъекции ИЛ-1.

-- Если затем ввести в/в ЛПС, то развивается реакция

Шварцмана в месте введения ИЛ-1 (через 4 часа).

-- Аналогично повторное введение ИЛ-1 вызывает тоже

реакцию Шварцмана.

 \_Т.о., основной механизм реализации связан с ИЛ-1.

/7504,7505/

Активация тромбоцитов (предварительное введение простацикли-

на значительно подавляет генерализованную реакцию Шварцмана).

/7502/83/ Антитела к гамма-ИФ предотвращают от развития реак-

ции. /7503/

МАК активируют тромбоциты ── 76 0 РВ (реакция высвобождения) ── 76

выброс ф.Р3 (тромбопластический фактор) ── 76 0 способствует акти-

вации ССК (свертывающей системы крови). /316/

Удаление комплемента частично защищает от развития феномена

Шварцмана. /1584-34/

 5СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА И МИКРООРГАНИЗМЫ

На поверхности микробов, как правило, нет комплемент-инакти-

вирующих факторов, поэтому они чувствительны к комплементарному

лизису.

Механизмы резистентности микробов

к системе комплемента

────────────────────┬──────────────────────────────────────────

Микробы │ Механизм резистентности

────────────────────┼──────────────────────────────────────────

│- размножение только на поверхности слизис-

│ той оболочки (холера, дифтерия)

│- размножение в интерстициальном прост-

│ ранстве (за исключением мест скопления

│ лейкоцитов ─── 76 0 продукция всех факторов

│ комплемента макрофагами); /с/ - Salm.

│- внутрилеточная локализация возбудителя

│ (риккетсии, хламидии, бруцеллы, возбуди-

│ тели туляремии и пр.)

│- торможение комплемент-зависимого фагоци-

│ тоза некоторыми Г- микробами

│- устранение МАК с поверхности,

│- препятствие погружения МАК в мембрану

│ /6183-?/ аналогами DAF,СR1;

│

БАКТЕРИИ │

Г+ │- Толстая клеточная стенка, что обуслав-

│ ливает затрудненный доступ к ЦПМ

│ (лизоцим +).

│

│

- стафилококки │ Имеется антикомплементарная активность

- микобактерии │ Прочная оболочка, устойчивая к кислотам,

│ щелочам, комплементу (туберкулез, лепра)

│

ВИРУСЫ │

ВПГ (вирус простого │ Фактор, расщепляющий С3-конвертазу АПК,

герпеса) │

Вирус Эпштейна-Барра│ - " -, кофактор фактора I

Vaccinia virus │Блок С3-конвертазы

│

ГРИБЫ │

Candida albicans │Связывание iC3b (аналог СR3),

│ 1cбрасывают поврежденный участок /с/ 0 - рис.

│ 1(почкование)

│

ПРОСТЕЙШИЕ │

Трипаносомы круза │ Блокада С3-конвертазы АПК (аналогичный

│ СR1 или DAF)

│

Плазмодии │ Адгезия С3b (аналог пропердина)

────────────────────┴──────────────────────────────────────────

Инактивировать систему комплемента способны

- СГП (синегнойная палочка),

- E.coli. Кишечная палочка связывается с DAF (данная способ-

ность рассматривается как фактор вирулентности).

- Связываться с клетками через DAF способны кишечная палоч-

ка, некоторые энтеровирусы (вирусы ЕСНО и вирусы Коксаки

В).

- Cl.histolyticum (клостридии - возбудители газовой гангре-

ны),

 1-  0Str. pyogenes. Пиогенный стрептококк (группа А) связывает-

ся с МСР и ф.Н.

 4РЕГУЛЯТОРЫ

 4Стимуляторы

 4─────────────────────┬─────────────────────────────────────────

 4Стимулируют │ Механизм действия

 4Повышен │

 4─────────────────────┴─────────────────────────────────────────

 4Организменный уровень

 4Бальнеологическое

 4лечение /272-29/

 4- минеральные ванны

 4(ширинские и пр.)

 4Перегревание тела

 4Органный/тканевой уровень

 4Клеточный уровень

 4Некоторые паразиты

 4Грибы /дрожжи/ АПК

 4- зимозан (дрожжей)

 4Многие бактерии

 4- ЛПС Г- бактерий АПК

 4Вируспораженные клетки

 4Антимеланомные анти- КПК

 4тела /2405к/

 4Лимфобластоидные АПК

 4клетки

 4Субклеточный уровень

 4Элементы деструкции КПК

 4клеток

 4Некоторые вирусы

 4Коллаген АПК

 4Биохимический уровень

 4Комплексы полианион- КПК

 4поликатион

 4ДНК, полинуклеотиды

 4Радикалы кислорода Расщепление С3

 4Ферменты нейтрофилов Расщепление С3

 4Конъюгат фактора яда

 4кобры (ФЯК) /2405к/

 4Полисахарид яда

 4муравьев /2405к/

 4Протеазы (трипсин,

 4плазмин, катепсины)

 4Холестерин АПК

 4Фармакология

 4Содержащие тиол ле- Активируют АПК /2411к/ (При алкилирова-

 4карственные препараты нии тиоловой группы способность актива-

 4(димеркапрол, капто- ции АПК человека исчезала.)

 4прил, пеницилламин,

 4N-ацетилцистеин)

 4Бета-меркаптоэтанол Активирует АПК /2411к/

 4Химический уровень

 4Бета-1,3-глюкан /2405к/

 4Полисахарид сахарного

 4тростника /2405к/

 4Инулин /2409к/

 4Левамизол /2409к/ Активирует АПК подобно зимозану и инулину

 4Перфторированные

 4соединения Активация ──6 истощение комплемента

 4- Проксанол /2412к/ - " -

 4Полиионы

 4Карбогидраты КПК

 4- декстрансульфат

 4- полисахарид

 4муравьиного яда

 4- некоторые ди- и

 4трисахариды

 4Физический уровень

 4УФ облучение /2415к/

 4Раздел "воздух-плазма"/2416к/

 4Условия острой кисло- 50-кратное повышение уровня С1q в

 4родной токсичности бронхоальвеолярных промывных водах

 4(95% О2 66 часов, (в крови без изменений или незначитель-

 4крысы) ное снижение) /2417к/

 4С1q - маркер острого поражения легких.

 4Низкое атмосферное Повышение титра комплемента /272-29/

 4давление

 4───────────────────────────────────────────────────────────────

 4Стимуляцию комплемента используют в онкологии.

 4Следует учитывать, что вслед за активация системы комплемен-

 4та может привести к ее истощению.

 4Ингибиторы

 4───────────────────────────────────────────────────────────────

 4Ингибируют (уровень снижен) │ Механизм действия

 4───────────────────────────────────────────────────────────────

 4Организменный уровень

 4Острый гломерулонефрит

 4СКВ

 4Тяжелый ревматоидный артрит

 4Холодовой васкулит

 4(криоглобулинемии - васкулите)

 4Нефротический синдром

 4Бактериемия /3095/

 4Недостаток витамина С, В, А, К (< витамина К при снижении коли-

 4чества кишечных палочек и энтерококков).

 4Антибиотикотерапия

 4(тетрациклин, пенициллин)

 4/2410к/

 4Органный/тканевой уровень

 4Клеточный уровень

 4Субклеточный уровень

 4Фактор Н-подобный белок

 4DAF (ФУР) Кофактор фактора I

 4(ускоряет расщепление С3в до iС3в)

 4Комплестатин Регулирует С3-конвертазу АПК

 4(микробный продукт) /2405к/

 4Производное грибкового Ингибирует сборку МАК /2405к/

 4сесквитерпена - Предупреждает накопление гистамина

 4К76-С00Na /2406к/ в очаге воспаления (тормозит ТК)

 4Биохимический уровень

 4Кортикостероиды /2405к/

 4- преднизолон /2418к/

 4sСRI Ингибитор комплемента (связывание С3b)

 4С8вр

 4СD59 - протектин Связывает С9 на МАК (предотвращает

 4полимеризацию С9),но не влияет на пер-

 4форины

 4Цинк Вызывает полимеризацию С9

 4антитромбин-III

 4Гепарин Регулирует С3-конвертазу АПК /2405к/

 4лактоферрин

 4апопротеины ЛПВП

 4Фармакология

 4Пенициллины, левамизол-? Инактивация С2, С5, сборки МАК.

 4оксацилин, метациллин

 4/2405к/

 4Салициловая кислота,

 4индометацин /1922/

 4Фенилбутазон /1922/

 4Контрикал Тормозит активацию комплемента на ИК,

 4но не влияет на на образование ИК.

 4/2402к/

 4Секрет слюнных желез Снижает активность КПК и АПК, стимули-

 4пиявок рует фагоцитоз. /2399к/

 4Экстракт корня прострела Ингибирует КПК, но стимулирует связы-

 4раскрытого (pulsatilla ние С1q с ИК. (Кальченко В.В.,1988)

 4patens) = подснежника

 4Экстракт базилика кам-

 4форного, экстрагона,

 4чабера (пряности) /2414к/

 4Активность, связанная с Снижает активность КПК и АПК, актива-

 4митогеном лаконоса (вод- ция лейкоцитов, противовирусный, анти-

 4ный экстракт ягод расте- метаболический эффект. /2401к/

 4ния Phytolaccaamericana) Вызывает отек с быстрой гибелью мышей

 4/2404к/ /2413к/

 4Химический уровень

 4Эпсилон-аминокапроновая Ингибиция ранних стадий активации (С1).

 4кислота (Е-АКК) /2405к/

 4Фумаропимаровая к-та - " - /2405к/

 4Производние бензамидина, - " - /2405к/

 4диамины, - " - /2405к/

 4сурамин - " - /2405к/

 4леупептин, - " - /2405к/

 4соли золота - " - /2405к/, регулирует С3-конвер-

 4тазу АПК

 4Полилизин с М.4-300 кД Регулирует С3-конвертазу АПК /2405к/

 4Даназол, Повышают синтез С1-In /2405к/

 4анаболические стероиды - " -

 4Диамедины Ингибирует сборку МАК /2405к/

 4Флуфенамовая кислота Ингибирует сборку МАК /2405к/

 4Этанол /2404к/

 4Восстановители тиоловых групп

 4/2404к/

 4Диметилсульфохид /2404к/

 4Комплексы ЭДТА-Са2+ /2404к/

 4Аминофосфатид

 4Азид натрия (0,1-0,2%,

 4больше 10 мМ)

 4Физический уровень

 4Северные широты

 4───────────────────────────────────────────────────────────────

 4Многие синтетические фармакологические средства, угнетающие

 4систему комплемента, являются высоко токсичными препаратами.

 4/2407к/84/

 4Кратковременная локальная гипоксия (наложение манжеты на ру-

 4ку и пр.) нормализует уровень комплемента.

 4РЕГИОНАРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

 4ЦНС

 4В ЦНС комплемент синтезируется астроцитами, олигодендроцита-

 4ми, микроглией и нейронами. /2246к/96/ Астроциты резистентны к

 4литическому действию комплемента, а олигодендроциты и нейроны

 4чувствительны к киллингу комплементом in vitro. Сверхпродукция

 4комплемента в зоне воспаления может привести к деструкции этих

 4клеток с развитием патологического процесса. /2246к/96/

 4Липосомы, содержащие ганглиозиды (высокоантигенные компонен-

 4ты мембранных гликолипидов, широко представленных в ткани моз-

 4га), повреждаются системой комплемента (+АТ к ним). /2408к/

 4ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНЫЙ АППАРАТ

 4Хондроциты синтезируют С1q, С1s, С4 и С2. /2247к/

 4СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

 4Гладкомышечные клетки аорты синтезируют С3 и С4, гладко-мы-

 4шечные клетки пупочного канатика - значительно меньшие коли-

 4чества С3 и С4. /2248к/