

Общероссийская научно-практическая конференция
«Дни Нефрологии в Москве – 2016»

Роль изменений системы гемостаза в прогрессировании гломерулярных и сосудистых нефропатий

профессор Н.Л. Козловская

Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

27-29 октября 2016г.

Важное значение в поддержании активности нефрита имеют нарушения в системе гемостаза, тесно связанной с иммунными и воспалительными системами. Активация системы гемостаза способствует прогрессированию нефрита и склерозированию клубочков через внутрисосудистую коагуляцию, образование местных тромбов и отложение фибрина.

Гломерулярная и сосудистая патология почек, сопровождающаяся отложением фибрина

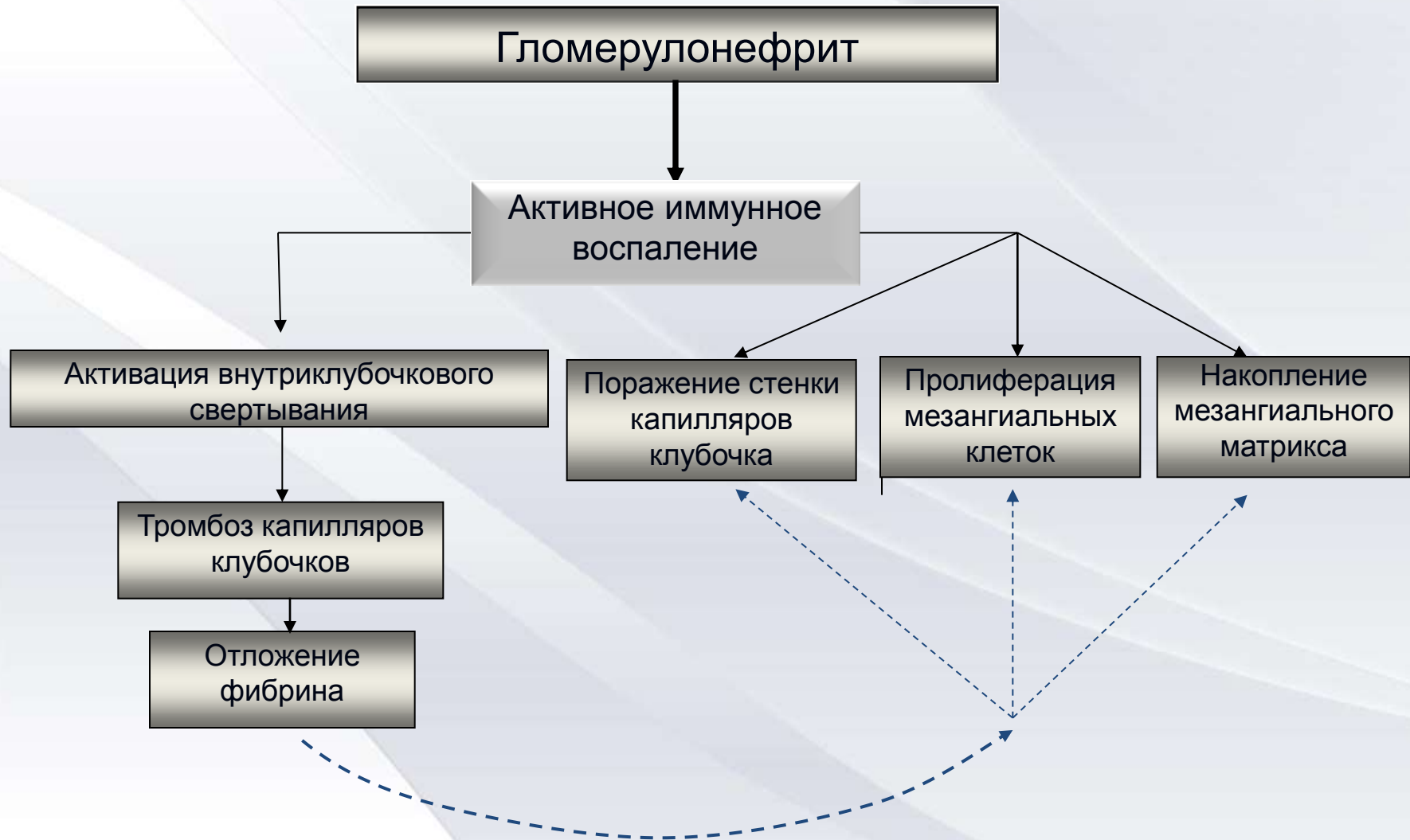
Заболевания невоспалительной природы

1. Обратимые изменения:
 - Острый тубулярный некроз;
 - Преэклампсия;
2. Прогрессирующие и персистирующие изменения:
 - Тромботическая микроангиопатия;
 - Острая склеродермическая нефропатия
 - Злокачественная гипертензия

Иммуновоспалительные заболевания

1. Гломерулонефрит;
2. Волчаночный нефрит;
3. Синдром Гудпасчера;
4. Отторжение трансплантата

Взаимосвязи воспаления и внутрисосудистой коагуляции при нефритах



Coagulation and renal disease

P. Kincaid-Smith

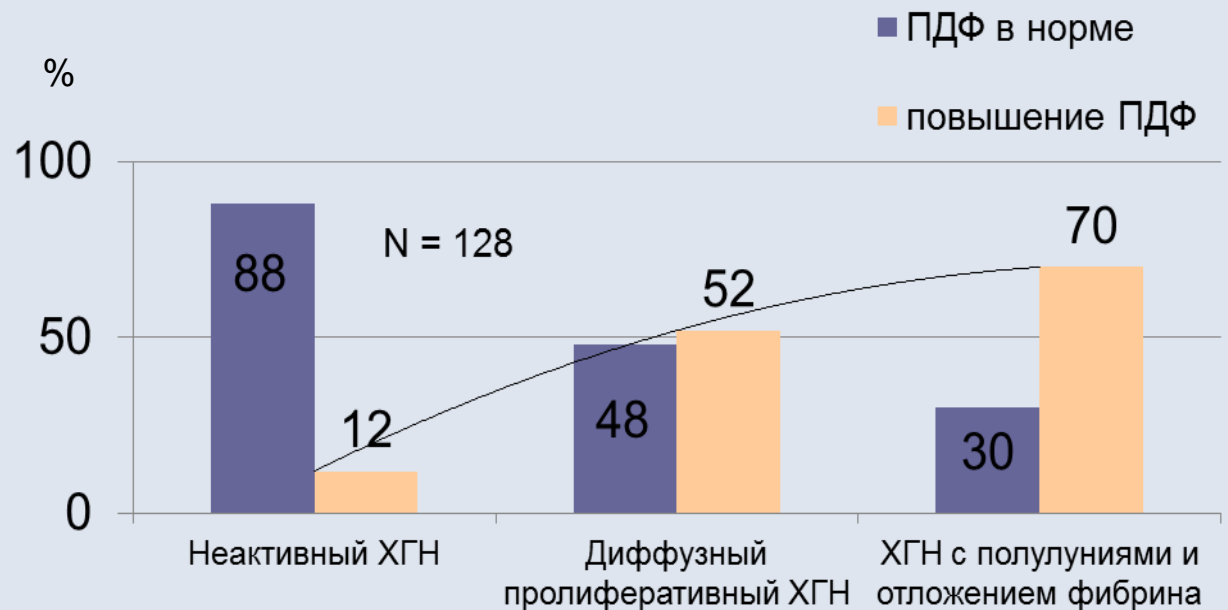
Intravascular thrombosis and coagulation occur in association with a wide variety of clinical and experimental renal lesions. The presence of fibrin and its derivatives in vessels and glomeruli and the accompanying increase in fibrin degradation products in the serum and urine suggests that the normal process of intravascular deposition and lysis of fibrin [1] is accelerated within renal vessels in certain disease states.

Coagulation is of importance in two groups of disorders in man. In the first the renal lesions are a manifestation of some more generalized disorder of intravascular coagulation. In such cases there is not usually any detectable immunological damage within the kidney and the influence of vasoactive substances on the microcirculation may be very important in the pathogenesis of the renal lesions. In the second group of disorders the kidney is the major site of disease and localized thrombosis and fibrin deposition is superimposed on demonstrable immunological or other endothelial damage.

Renal lesions caused by systemic intravascular coagulation

Whatever the cause of disseminated intravascular coagulation, the kidney is an important target organ [2]. Thrombosis itself will cause damage [3], and although some lesions are reversible others are permanent. The nature and duration of the stimulus which causes coagulation, and the intensity and effectiveness of the local and gen-

similar changes to those in mesangial cells. Subendothelial or intramembranous deposits may be translucent or consist of dense fibrinoid material which probably represents fibrin degradation products [3, 6]. Marked cellular proliferation associated with increased deposition of mesangial matrix may closely mimic the appearance of mesangial-proliferative glomerulonephritis [7]. When these changes are accompanied by layers of basement membrane-like material within glomerular capillaries and by interposed mesangial cell processes the lesion resembles mesangio-capillary (membranoproliferative) glomerulonephritis [8]. Continuing deposition of basement membrane-like material can cause complete occlusion of glomerular capillaries and



Формы тромбофилии

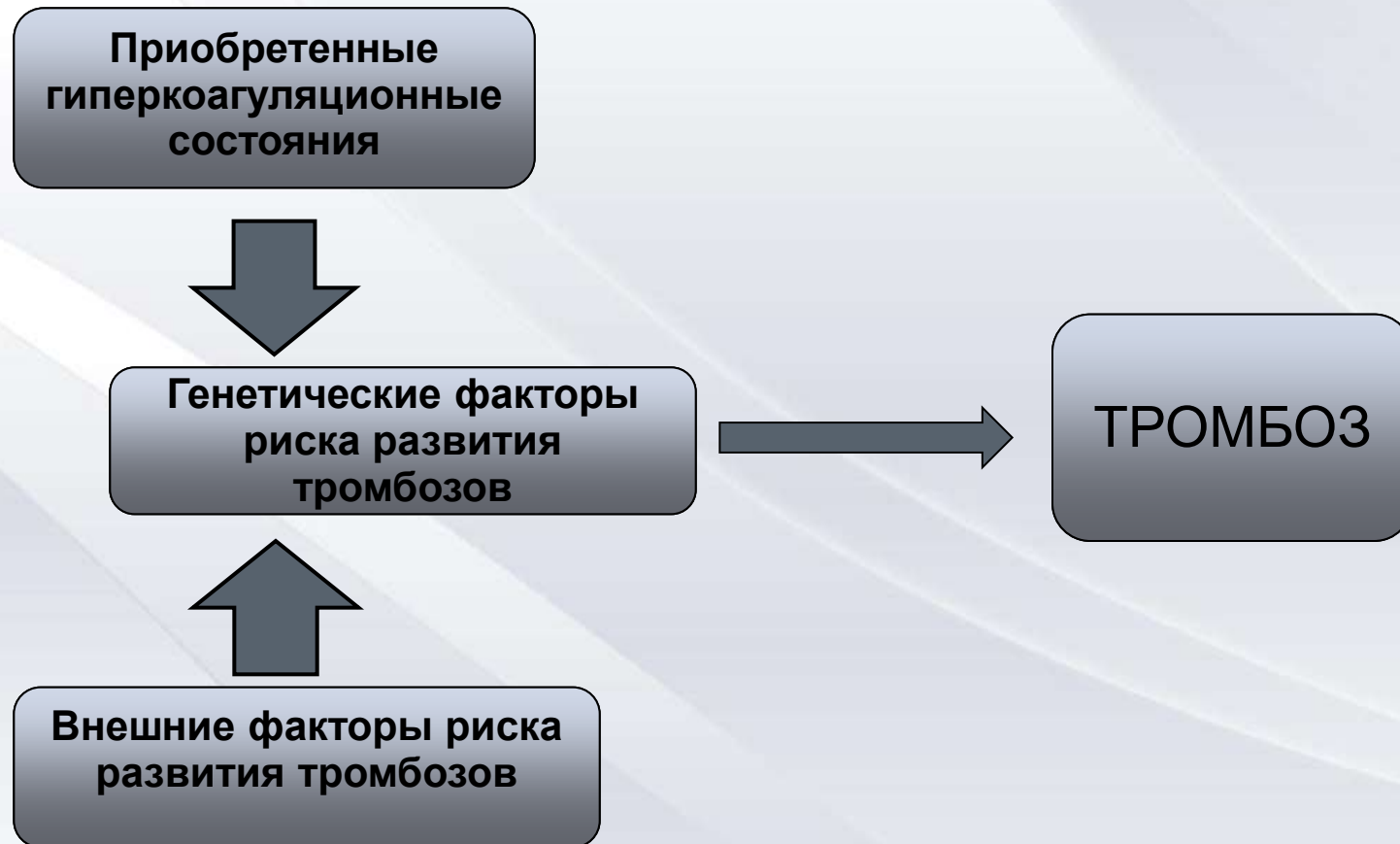
Наследственная

1. Дефицит естественных антикоагулянтов:
Дефицит АТ III, РС, PS
2. Увеличение количества или изменение функции коагуляционных факторов:
 - Лейденская мутация V фактора
 - Мутация гена протромбина G20210A
 - Мутация гена MTHFR
 - Дисфибриногенемия
 - Гомоцистеинурия
3. Полиморфизмы генов свертывающей и фибринолитической систем крови:
 - Полиморфизм гена тромбомодулина
 - Полиморфизм гена PAI-1 4G/4G
 - Полиморфизм гена фибриногена
 - Полиморфизм гена ингибитора тканевого фактора TFPI C536T
 - Полиморфизм фактора XIII V34L
 - Полиморфизм PLA1/PLA2 гликопротеина IIb/IIIa и др.
 - Дефицит плазминогена
 - Полиморфизм гена TAFI C1542G

Приобретенная

1. Физиологические факторы:
Возраст > 50 лет, беременность, роды и послеродовый период, ожирение, длительная иммобилизация
 2. Провоцирующие факторы: курение, травма, хирургические вмешательства
 3. Патологические факторы:
Заболевания сердечно-сосудистой системы
Инфекции (особенно сепсис)
Злокачественные новообразования
Воспалительные заболевания кишечника
Нефротический синдром
Гипогидратация
- Антифосфолипидные антитела**
4. Заболевания, обусловленные генетическими нарушениями:
Сахарный диабет, истинная полицитемия, серповидно-клеточная анемия, пароксизмальное ночное гемоглобинурия, болезнь липких тромбоцитов
 5. Ятрогенная:
Эстрогенотерапия (гормональные контрацептивы), Диуретики, ГКС

Схема взаимодействия между приобретенными, генетическими и внешними факторами при индукции тромбообразования



Тромбофилии как причина ТМА

- Приобретенные:

Острый ДВС

Антифосфолипидный синдром

- Генетические:

мутации генов комплемента: CFH, CFI, CFB, C3, MCP

мутации гена тромбомодулина, DGK ϵ

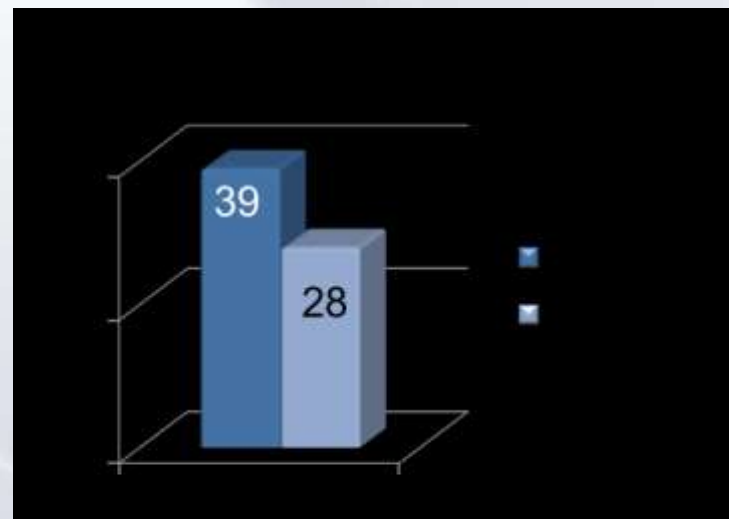
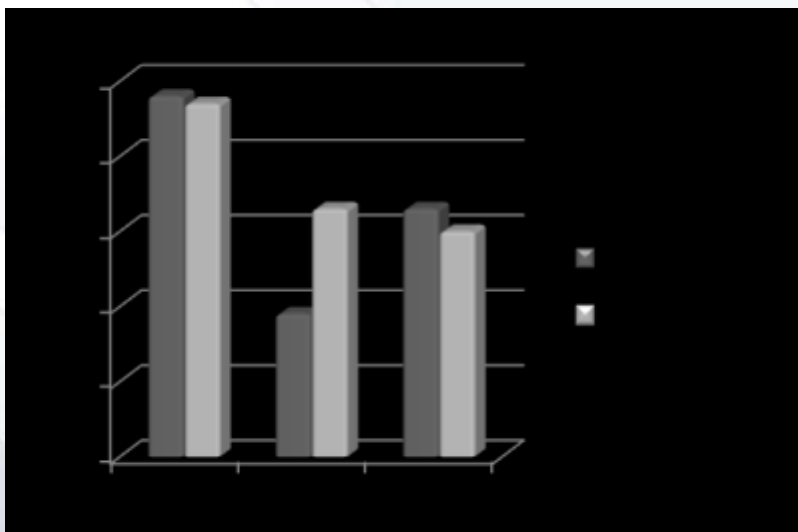
мутация гена PAI-1-675 4G/5G

лейденская мутация V фактора

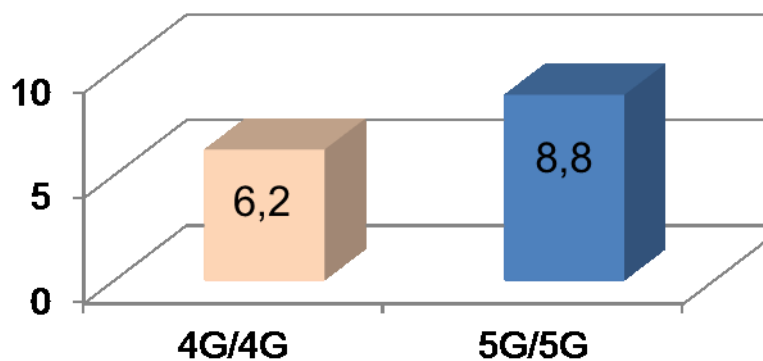
мутация гена фибриногена (?)

мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (?)

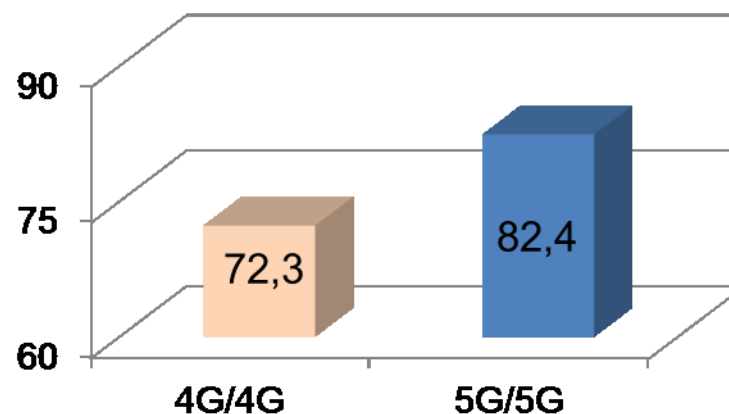
Связь полиморфизма гена PAI-1 4G(-675)5G с клиническим течением IgA -нефропатией



Ср. длительность ХГН

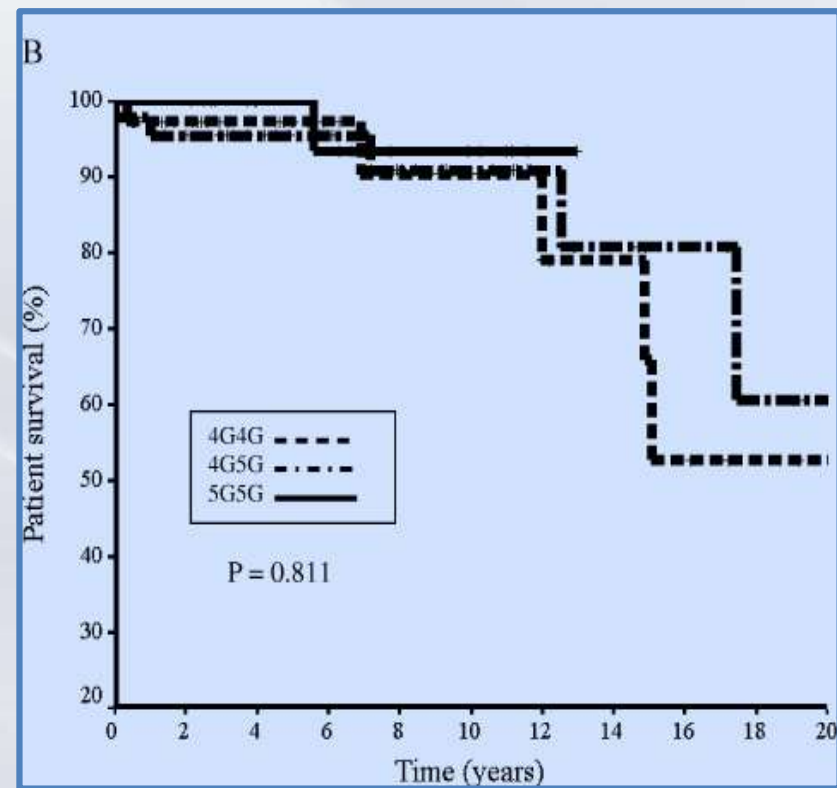
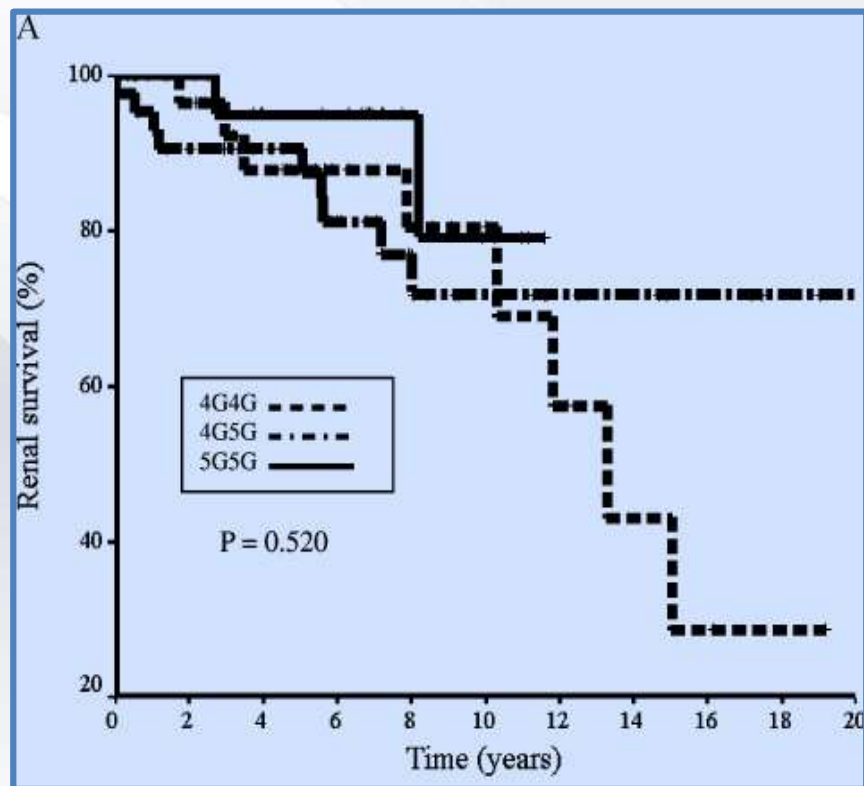


ср СКФ мл/мин

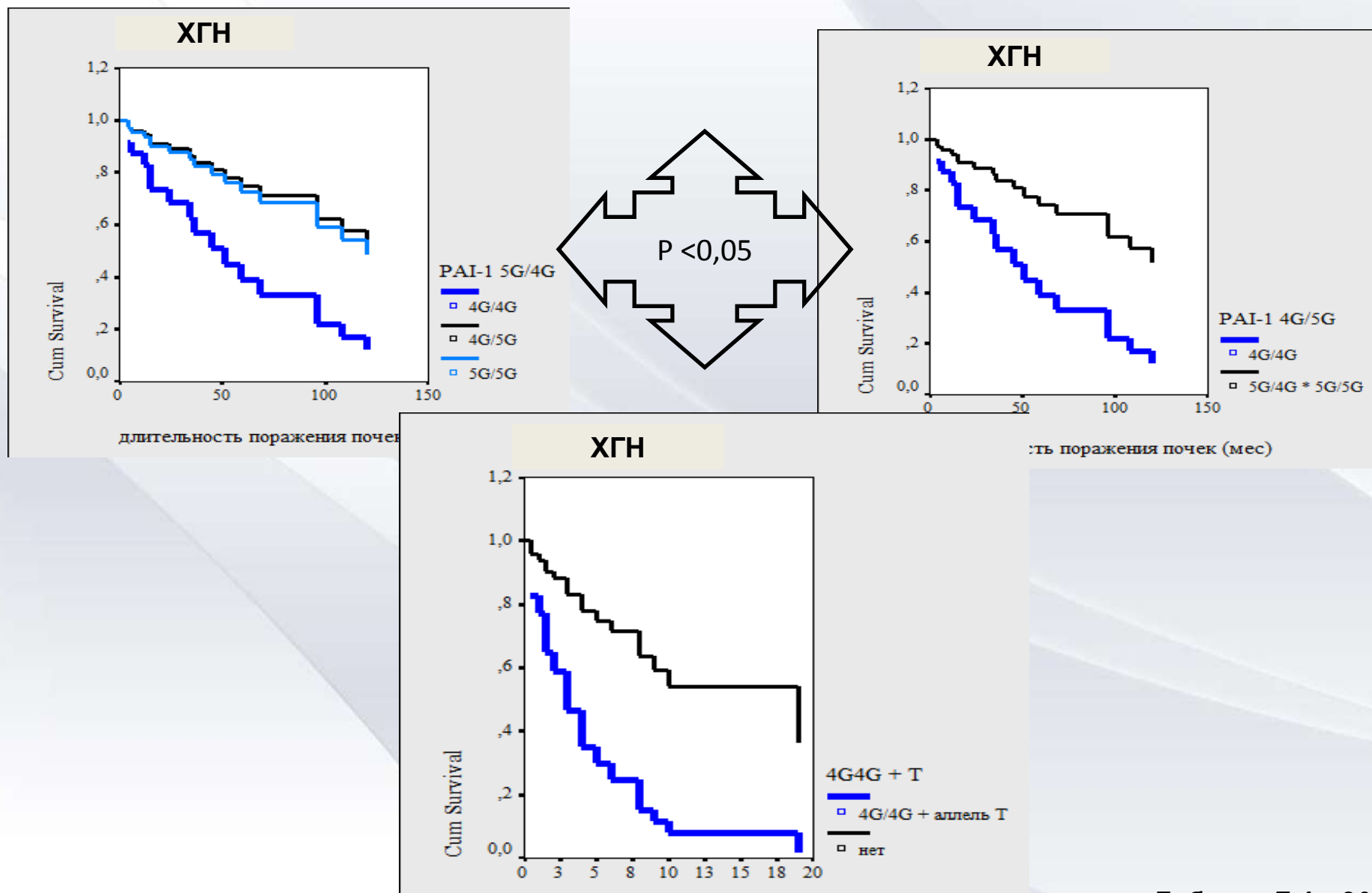


Suzuki H. et al Close relationship of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and progression of IgA nephropathy. Clin Nephrol. 2004 ; 62(3):173-9.

«Почечная» и общая выживаемость у больных с мембранозным ХГН в зависимости от генотипа гена PAI-1



Влияние полиморфизма гена PAI-1 на «почечную» выживаемость больных нефритами



Острая ТМА у больных ВН и носительство аллеля 4G гена PAI-1

101 больной с
ВН

46 больных с наличием
тромбов в биоптате

55 больных без тромбов в
биоптате

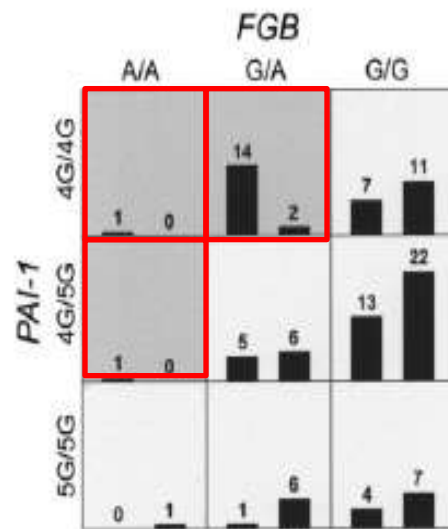


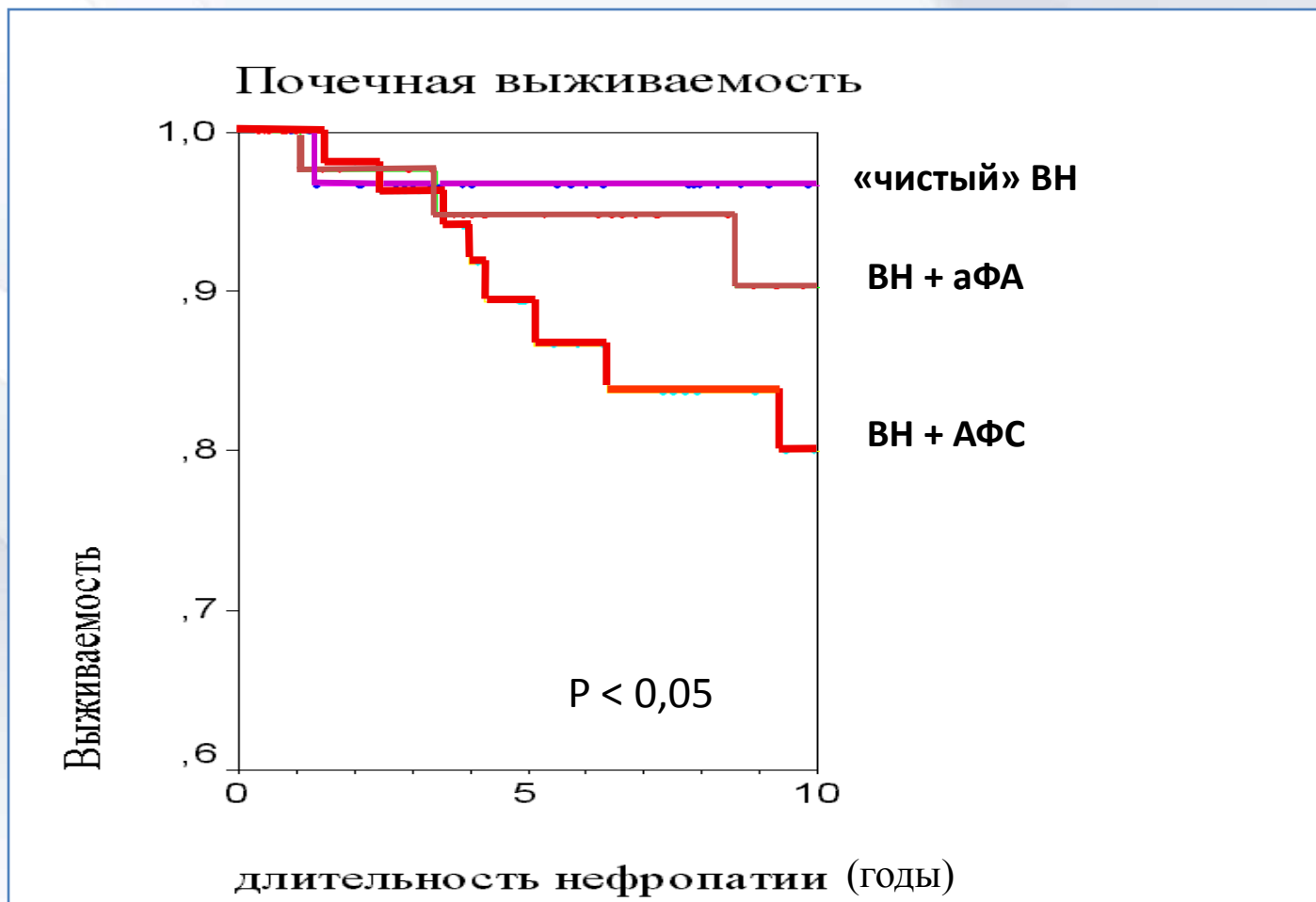
Table 3. Distribution of FGB genotypes in lupus nephritis patients with and those without GMT, stratified by PAI-1 gene polymorphism status*

| PAI-1 genotype, patient status (n) | FGB genotype | | P | OR (95% CI)† |
|---------------------------------------|--------------|-----------|-------|--------------------|
| | A/A + G/A | G/G | | |
| 4G/4G | | | | |
| With GMT (22) | 15 (68.2) | 7 (31.8) | 0.003 | 11.79 (2.04–68.06) |
| Without GMT (13) | 2 (15.4) | 11 (84.6) | | |
| 4G/5G | | | | |
| With GMT (19) | 6 (31.6) | 13 (68.4) | 0.43 | 1.69 (0.45–6.36) |
| Without GMT (28) | 6 (21.4) | 22 (78.6) | | |
| 5G/5G | | | | |
| With GMT (5) | 1 (20.0) | 4 (80.0) | 0.24 | 0.25 (0.02–2.84) |
| Without GMT (14) | 7 (50.0) | 7 (50.0) | | |

* Values are the number (%) of patients. FGB = β -fibrinogen; GMT = glomerular microthrombosis; PAI-1 = plasminogen activator inhibitor 1; OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval.

† A test for heterogeneity of ORs between PAI-1 genotypes yielded a P value for interaction of 0.03.

Почечная выживаемость больных ВН



Патогенетическая роль аФА

Активация клеточных элементов

- **Эндотелиальные клетки**
провоспалительный и протромботический фенотип TLR4 и аннексина 2
- **Моноциты**
Индукция ТФ и TLR4
- **Тромбоциты**
Активация и стимуляция агрегации
LRP-8, GPIb α

Гемостатические реакции

• Коагуляция:

- Резистентность к APC
- Ингибция кофакторной активности PS
- Ингибция AT III
- Инактивация ингибитора пути ТФ
- Отложение иммунных комплексов
- Стимуляция образования тромбоцитарных микрочастиц

• Фибринолиз:

- Ингибция активности tPA
- Угнетение фибринолиза через взаимодействие с антиплазмином
- Активация фактора XI

аФА

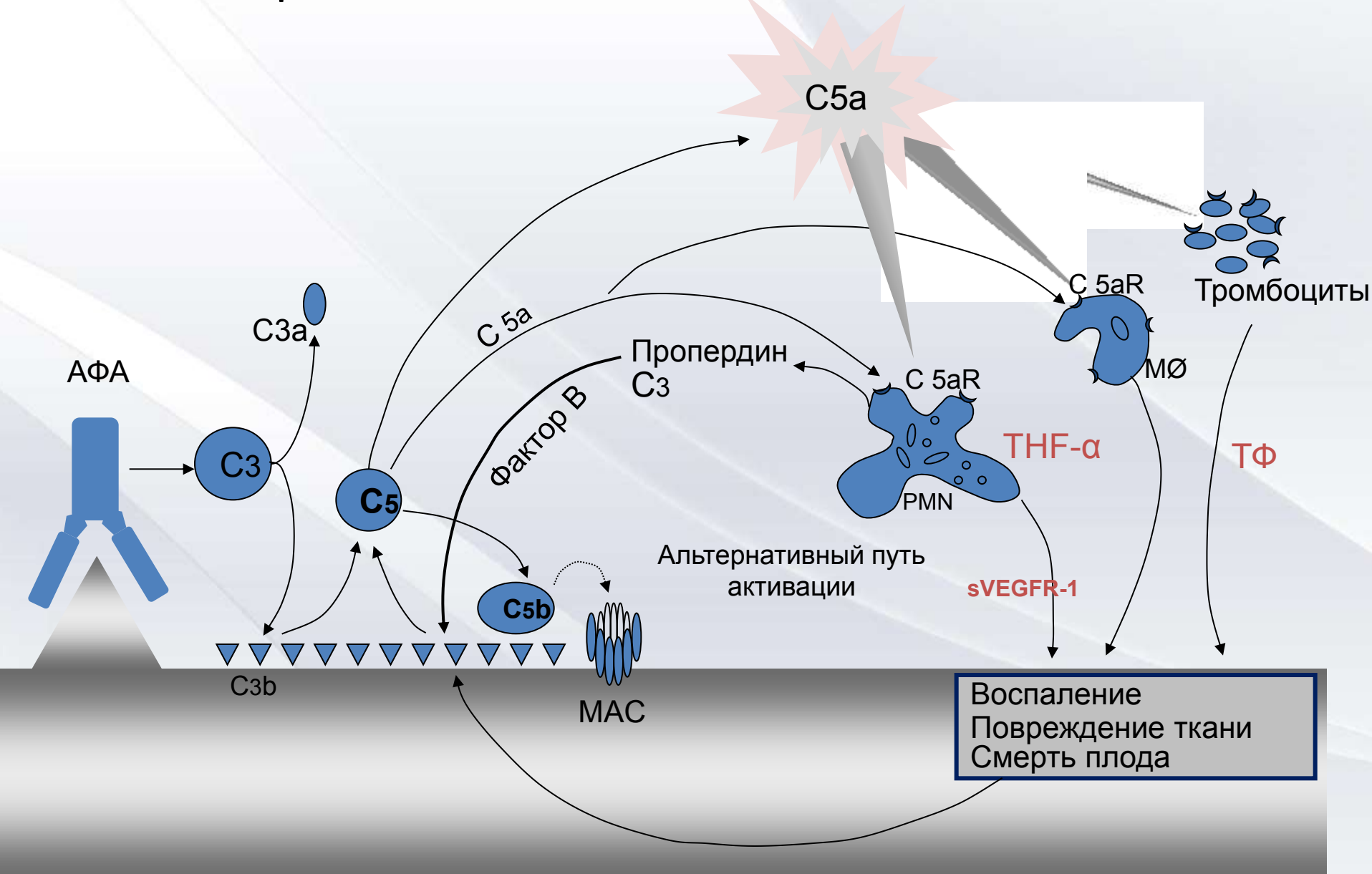
Активация комплемента

- Индукция тромбоза
- Активация эндотелиальных клеток
- Провоспалительные стимулы и потеря плода

Атеросклероз

Комплекс β 2GPI/OxLDL

АФА и активация комплемента



Salmon JE, et al. *Natur Clin Pract Rheumatol.* 2007;3(3):140-147

Заболевания почек, в развитии которых играет роль патология системы комплемента

Атипичный гемолитико-уремический синдром

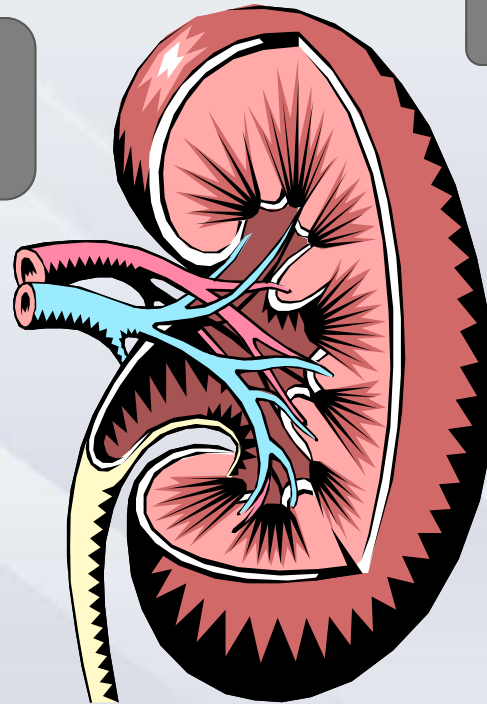
C3 гломерулопатия
(Болезнь плотных депозитов, C3
гломерулонефрит)

Катастрофический АФС

Волчаночный нефрит

Нефриты при ANCA-
ассоциированных васкулитах

Преэклампсия



Мембранопролиферативный ГН I типа

Мембранозная нефропатия

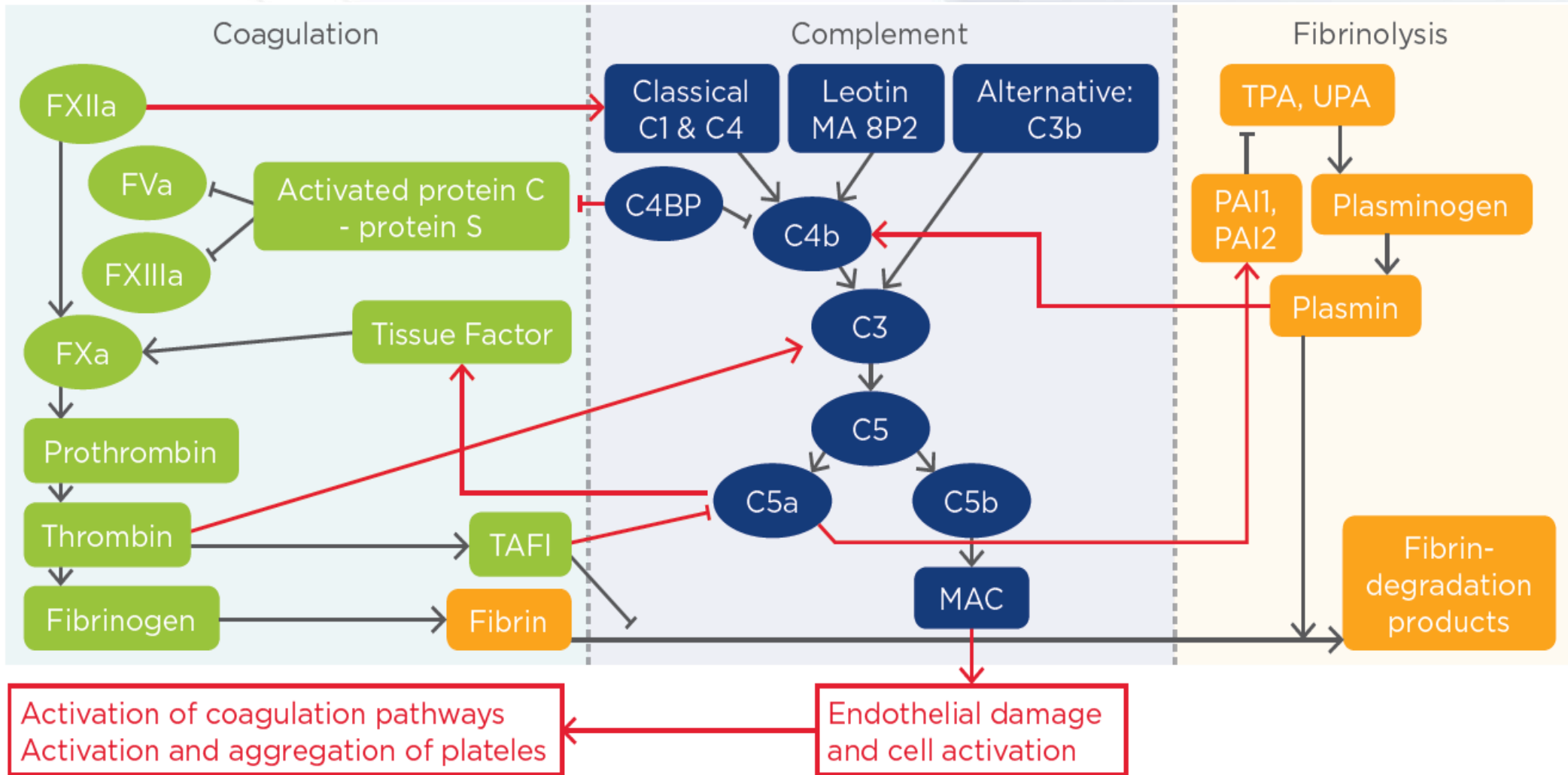
Анти-БМК-болезнь (синдром
Гудпасчера)

IgA нефропатия

Трансплантация почки
(ишемия-реперфузия)

Тубулоинтерстициальное
повреждение при массивной
протеинурии

Взаимосвязи систем коагуляции, фибринолиза и комплемента



Общие черты систем гемостаза и комплемента

- Каскадный принцип действия;
- Участие в развитии воспаления
- Способность к одновременной активации под воздействием большинства патофизиологических стимулов;
- Предназначенность к локальному действию в целях обеспечения защитной функции;
- Развитие состояний, угрожающих здоровью и даже жизни пациента (ДВС-синдром, катастрофический АФС, атипичный ГУС) при системной активации

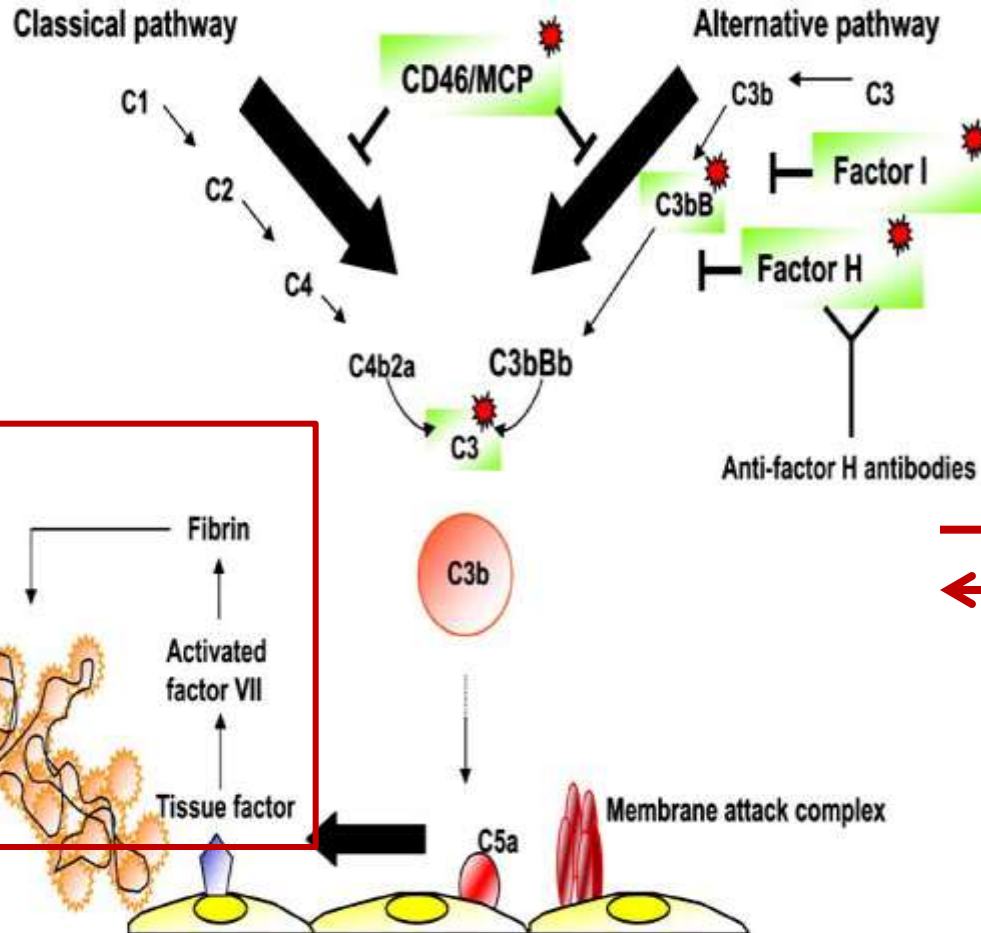
Прокоагулянтная активность комплемента

- Модификация фосфолипидных клеточных мембран, необходимая для активации внешнего пути коагуляции (TF-зависимого);
- Усиление экспрессии TF на мембранах различных клеток;
- Активация тромбоцитов
- Повреждение эндотелия

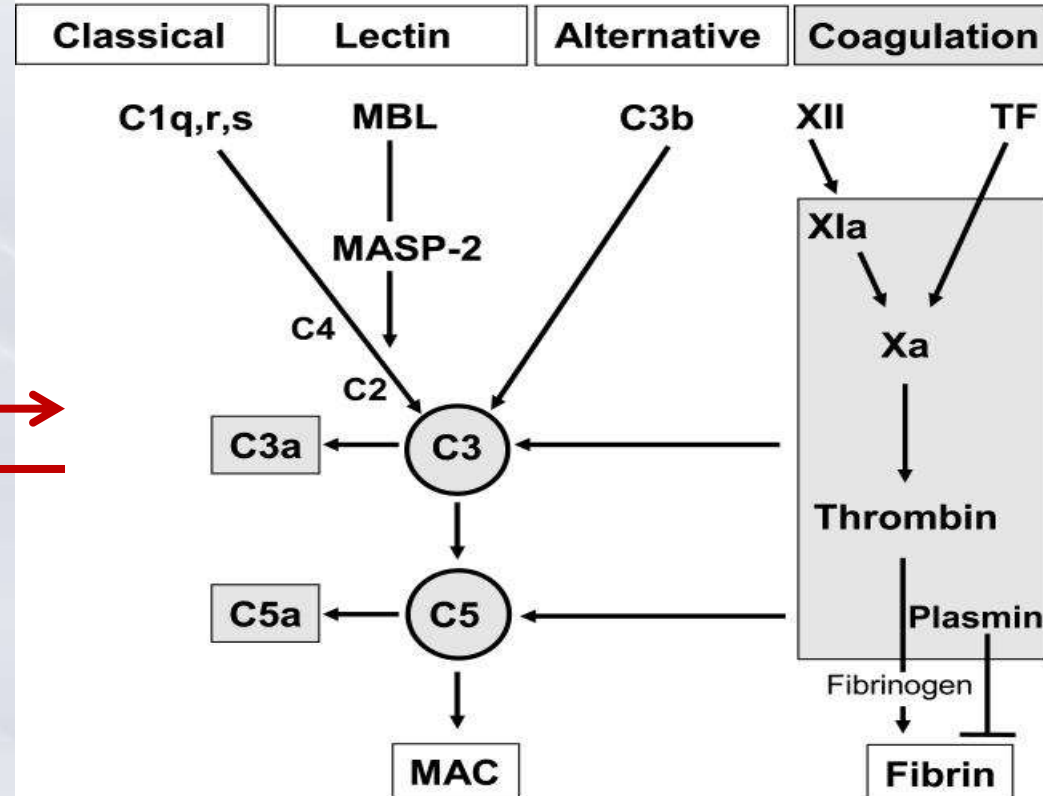
Взаимосвязь систем комплемента и гемостаза

Активация комплемента индуцирует механизмы активации свертывания крови

Образующийся в процессе гемокоагуляции тромбин активирует комплемент



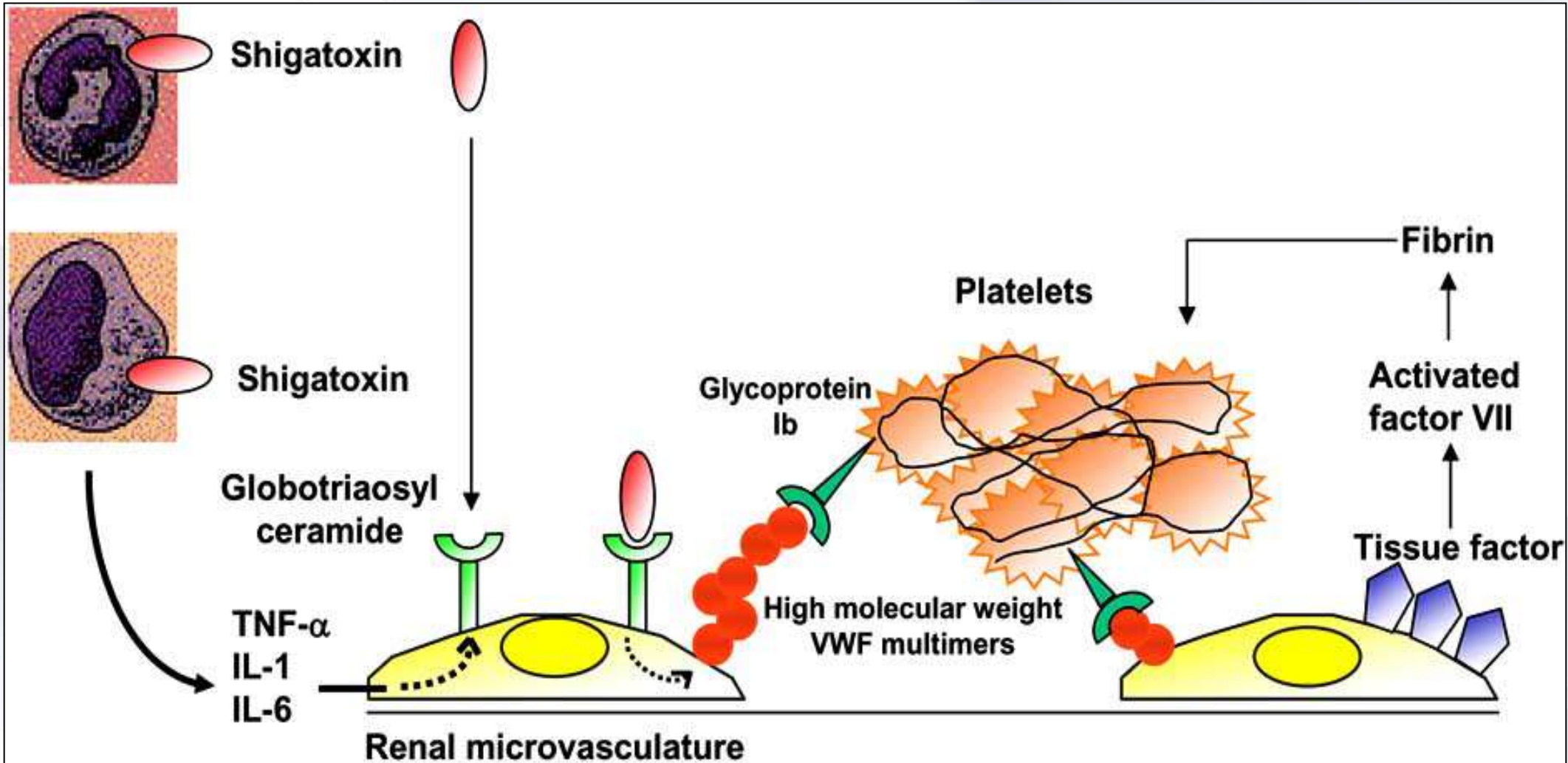
Complement Activation Pathways



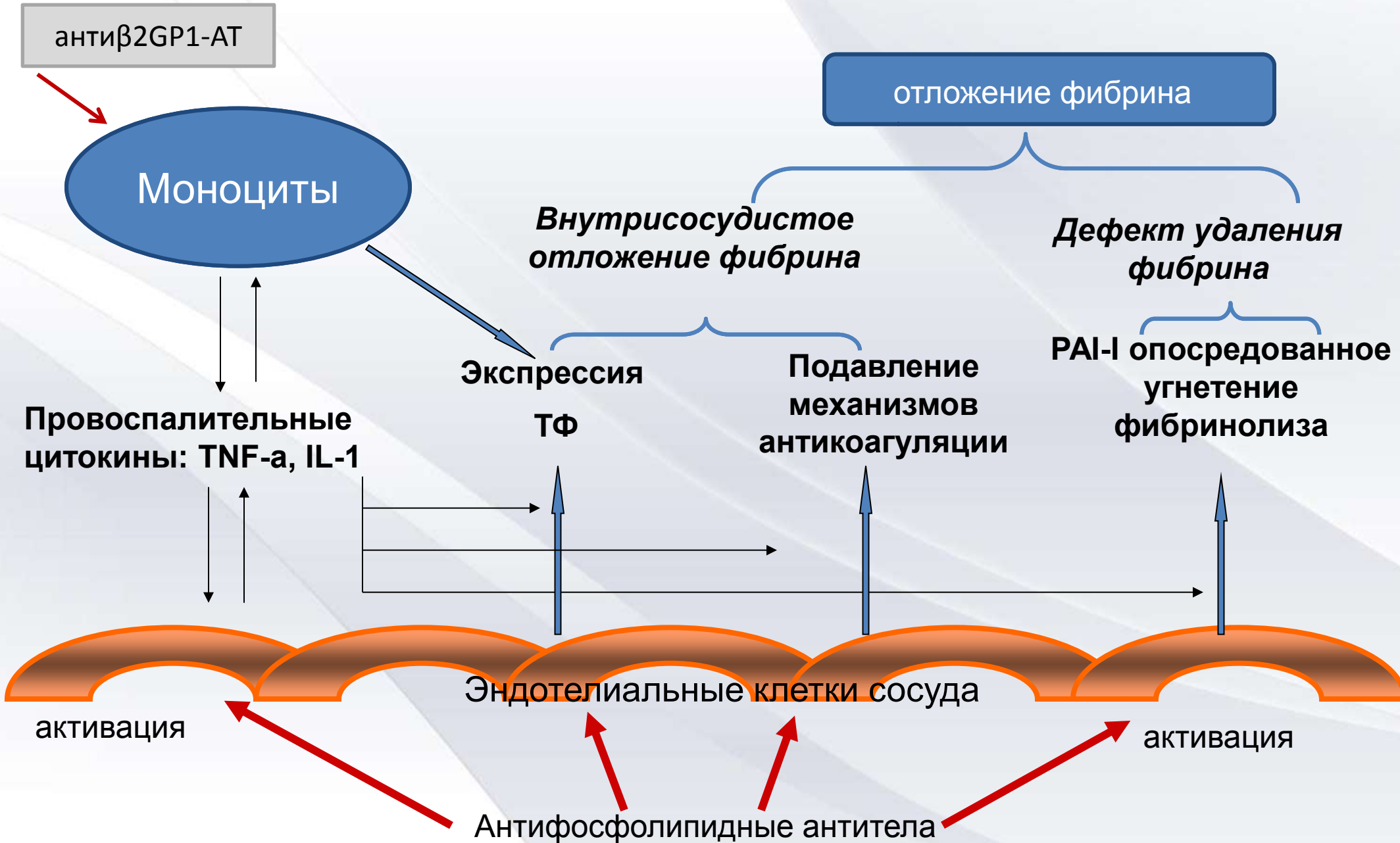
Многообразие функций тромбина



Механизмы микротромбообразования при STEC-ГУС



Патогенез микротромбообразования при КАФС



Модель дисрегуляции систем комплемента и гемостаза в патогенезе аГУС

Бактериальная, вирусная инфекция; лекарства, опухоли, беременность, трансплантация, системные заболевания

1 Этап
Воздействие триггерных факторов

Эндотелиальные клетки
стимуляция и лизис

Варианты генов системы коагуляции
(PLG, PLAT, PLAU, F12, ADAMTS13, VWF)

Избыточная активация комплемента

Образование тромбов в микрососудах

2 Этап
Петля дисрегуляции

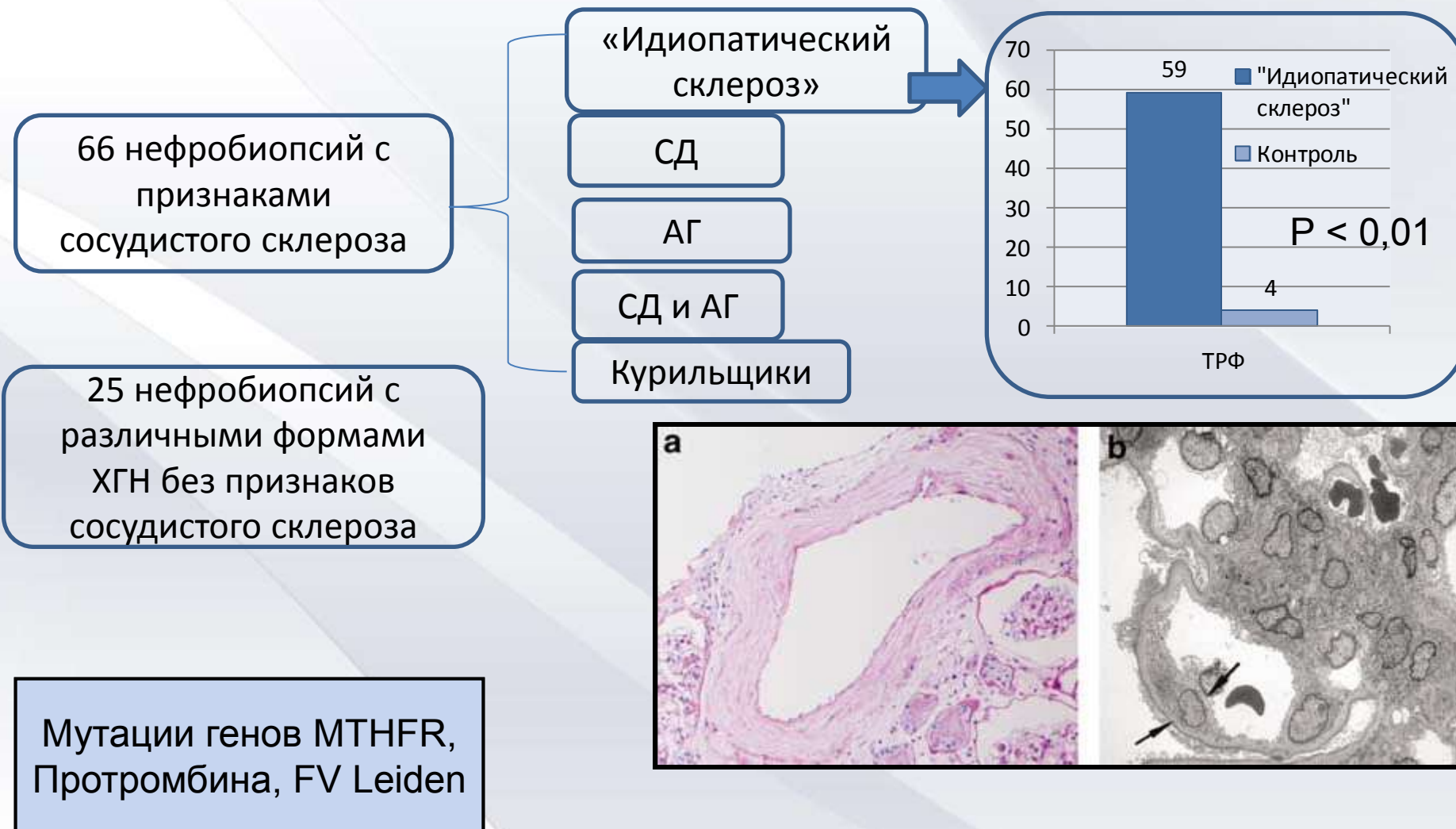
Варианты генов комплемента и/или приобретенные факторы
(antiCFH-Ab)

Механическое повреждение эритроцитов

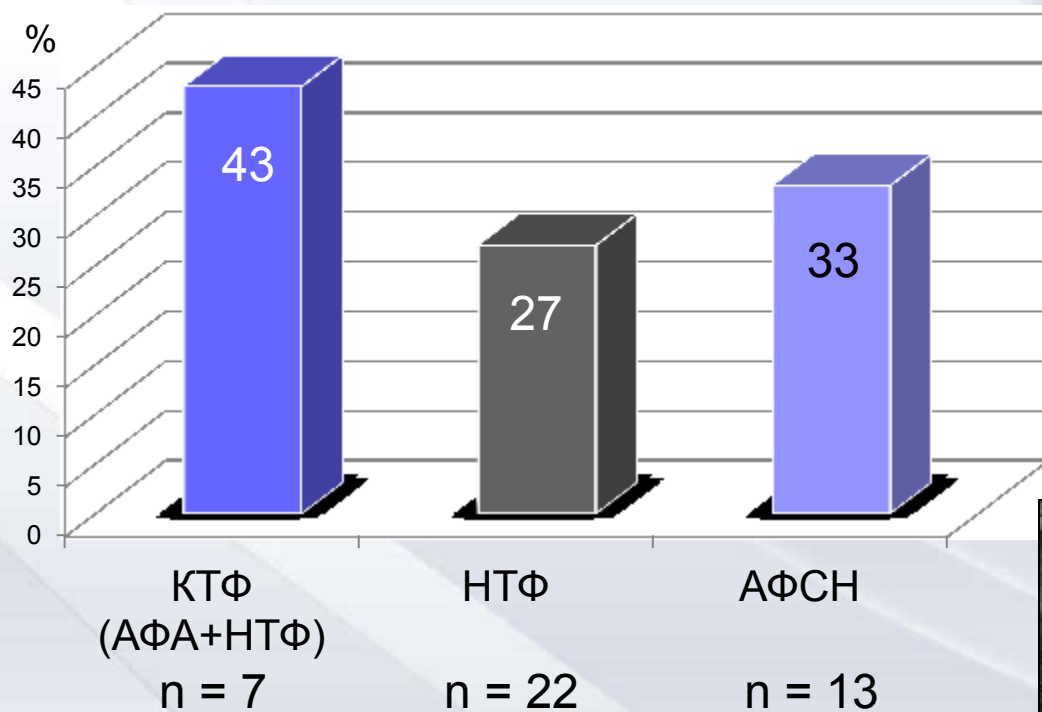
3 Этап
Клинические проявления

Манифестация аГУС

Связь между нефросклерозом и наследственной тромбофилией

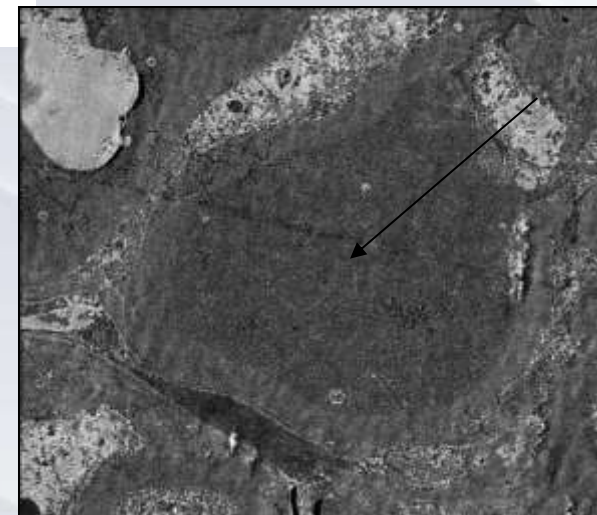


Частота острых микроциркуляторных тромбозов у больных с тромбофилиями (данные нефробиопсий)



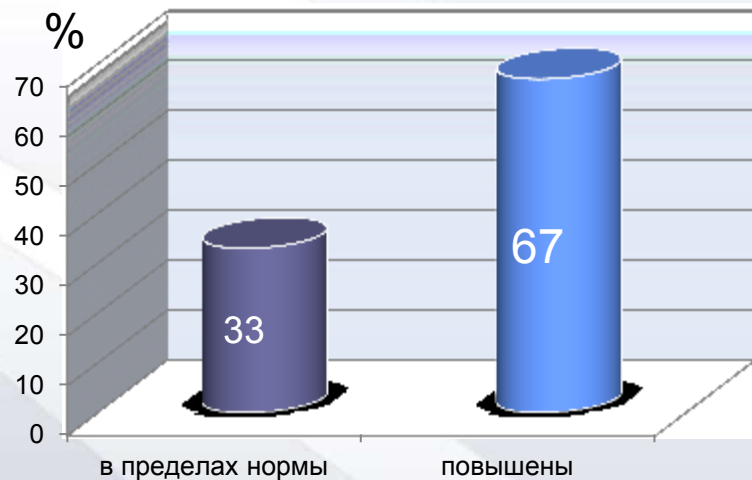
Электронно-микроскопическое исследование.
Тромб в капилляре клубочка с полной окклюзией
просвета сосуда.

Препарат Е.П. Голицыной

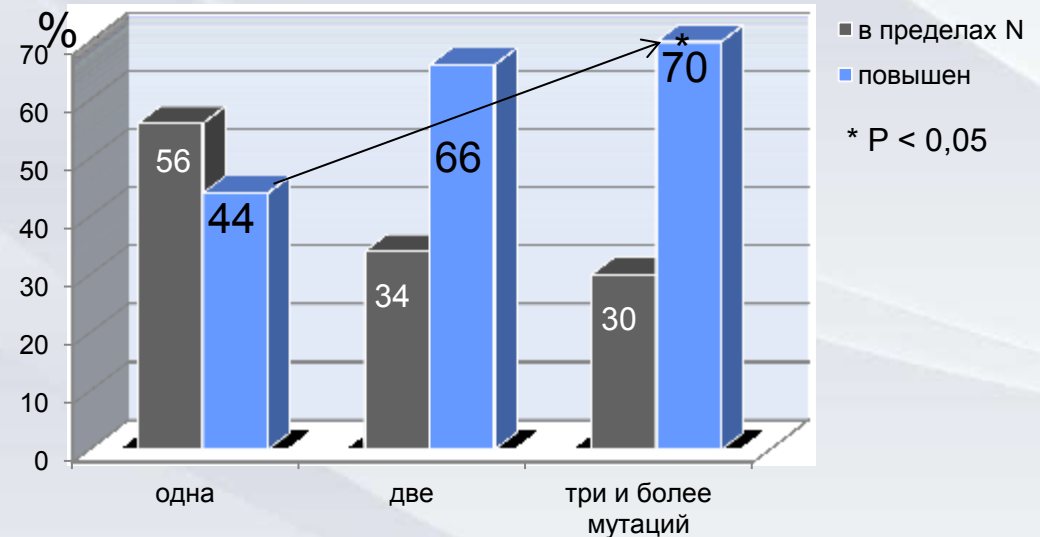


Показатели внутрисосудистого свертывания крови у больных с тромбофилиями

Частота повышения Д-димеров у больных с тромбофилиями, %



Частота повышения уровня РКФМ в зависимости от количества мутаций

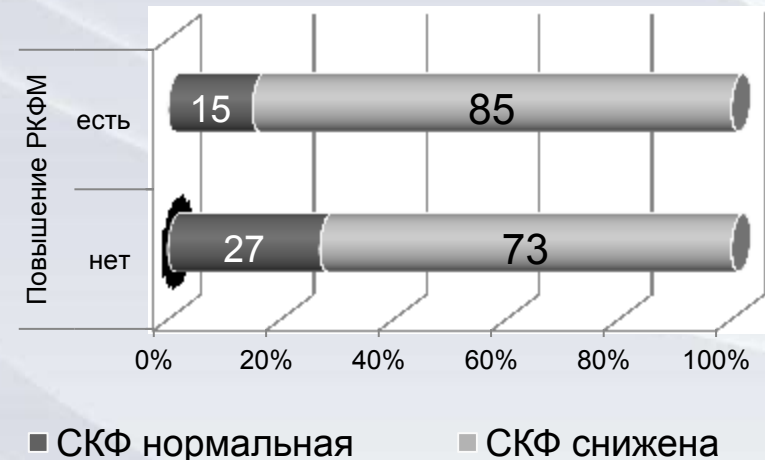
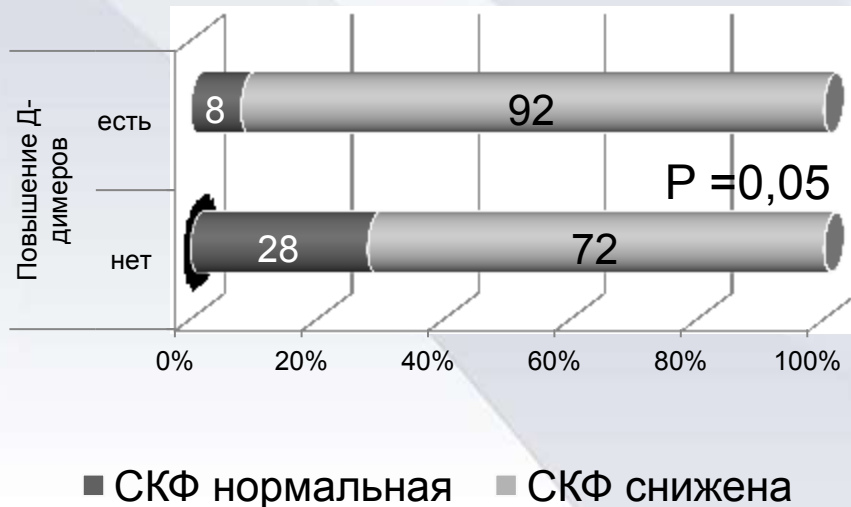
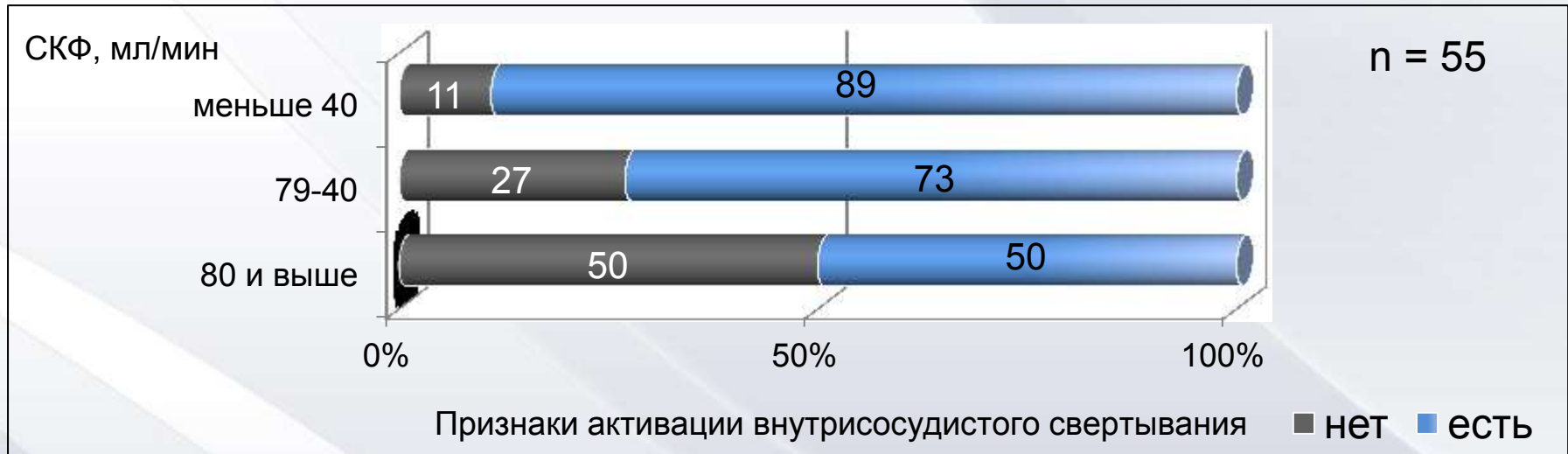


Связь морфологических изменений в ткани почки с признаками активации внутрисосудистого свертывания крови

| Группа I КТФ | Гистологические изменения | | | | | |
|-----------------|---------------------------|---------------|------------------------------|-------------------|---------------------|-------------------------|
| АВССК | Гломеруло-склероз | Утолщение БМК | Выраженный артериоло-склероз | Атрофия канальцев | Склероз интерстиция | Тиреоидизация канальцев |
| нет | 50% | 57 % | 20% | 50 % | 50 % | 14 % |
| есть | 65 % | 94 % | 50% | 77 % | 85 % | 31 % |
| p | н/д | 0,03 | 0,08 | н/д | н/д | н/д |

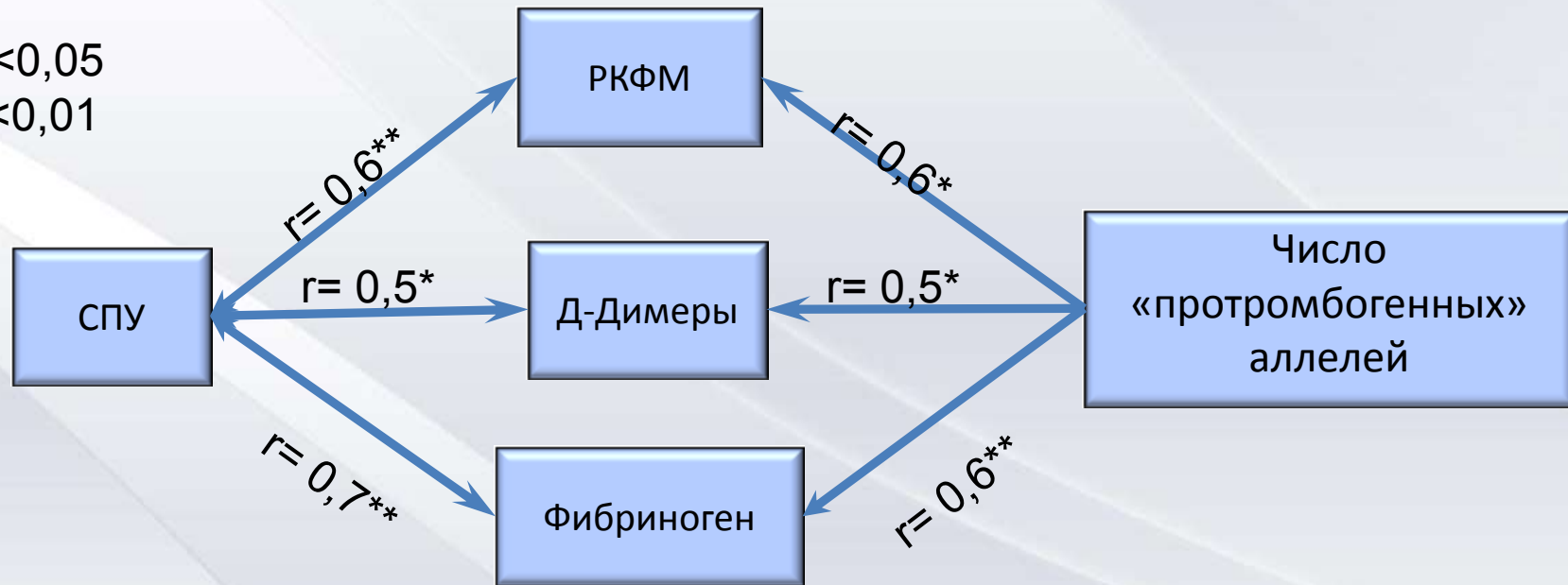
АВССК – активация внутрисосудистого свертывания крови

Взаимосвязь показателей внутрисосудистого свертывания крови и СКФ у больных с сосудистыми нефропатиями

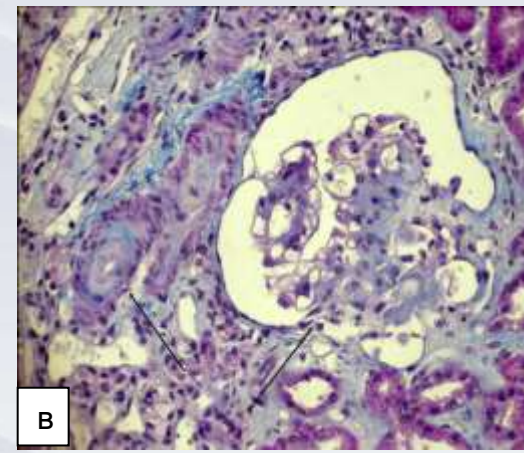
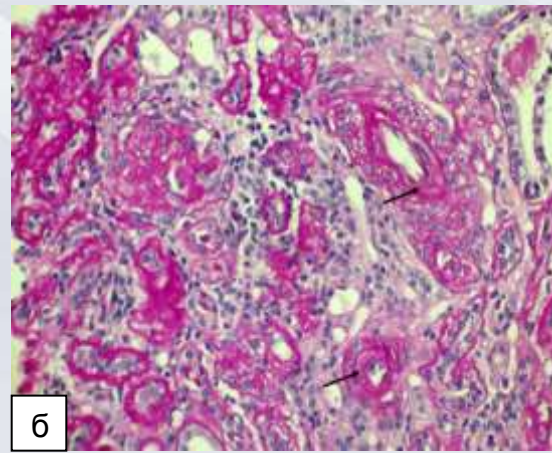
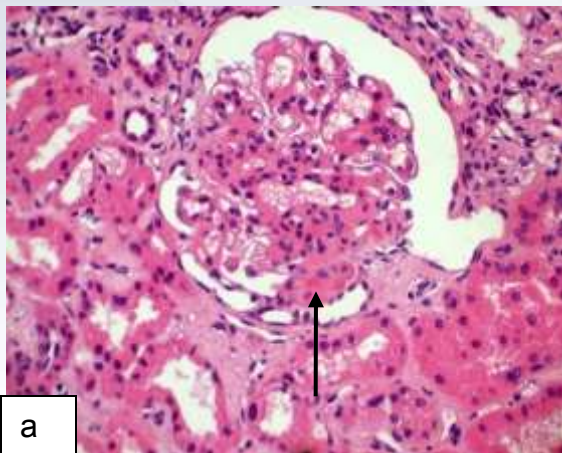
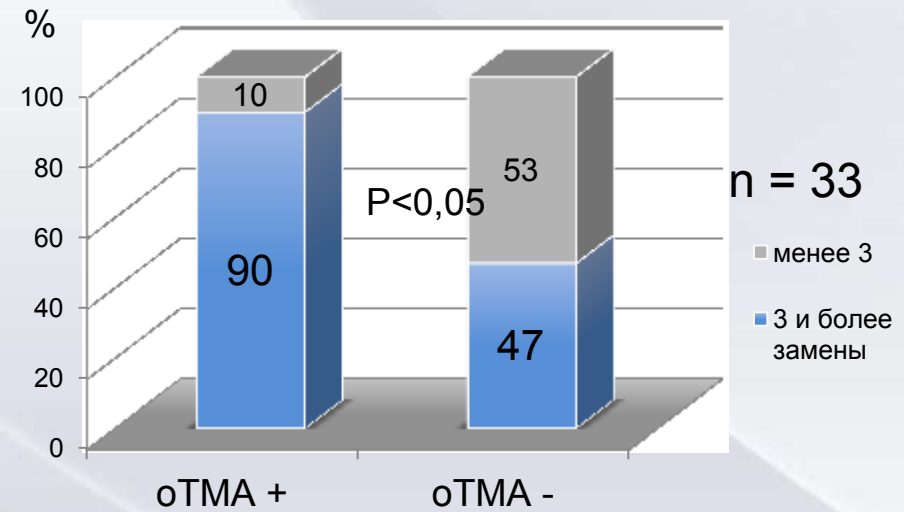
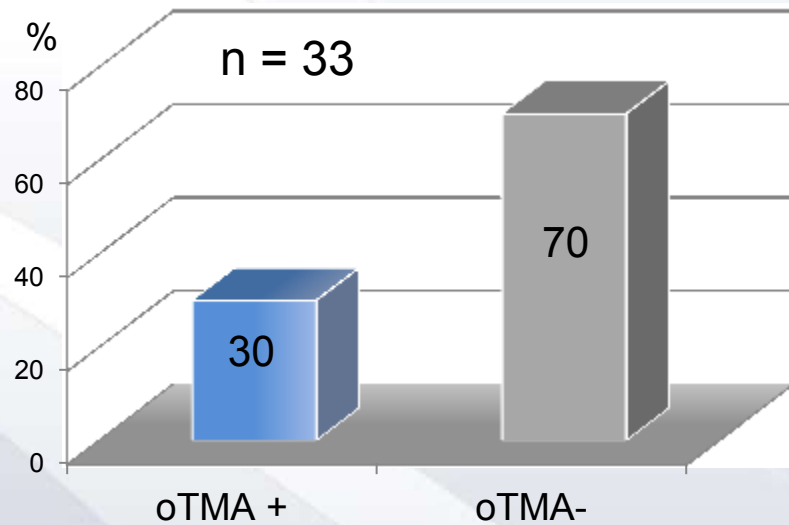


Связь показателей активации свертывающей системы крови с протеинурией и числом «протромбогенных» аллелей

** $p < 0,05$
* $p < 0,01$



Частота обнаружения признаков острой ТМА у больных с ХГН и тромбофилией

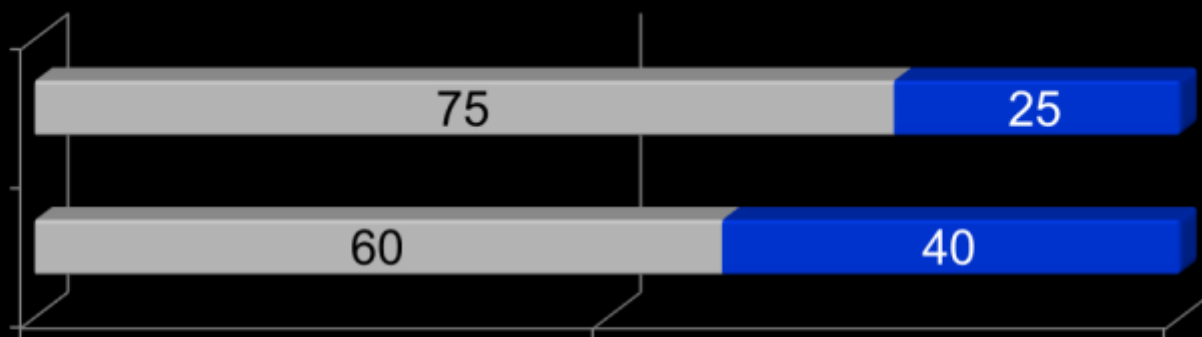
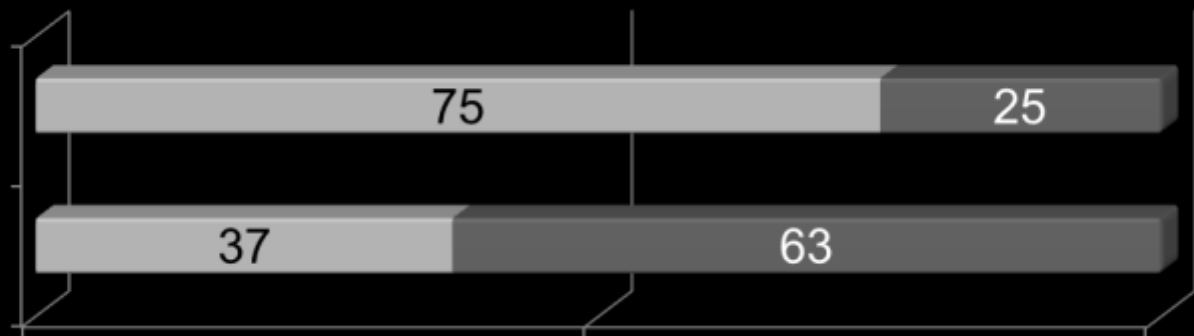


Связь склеротических изменений с признаками активации внутрисосудистого свертывания крови

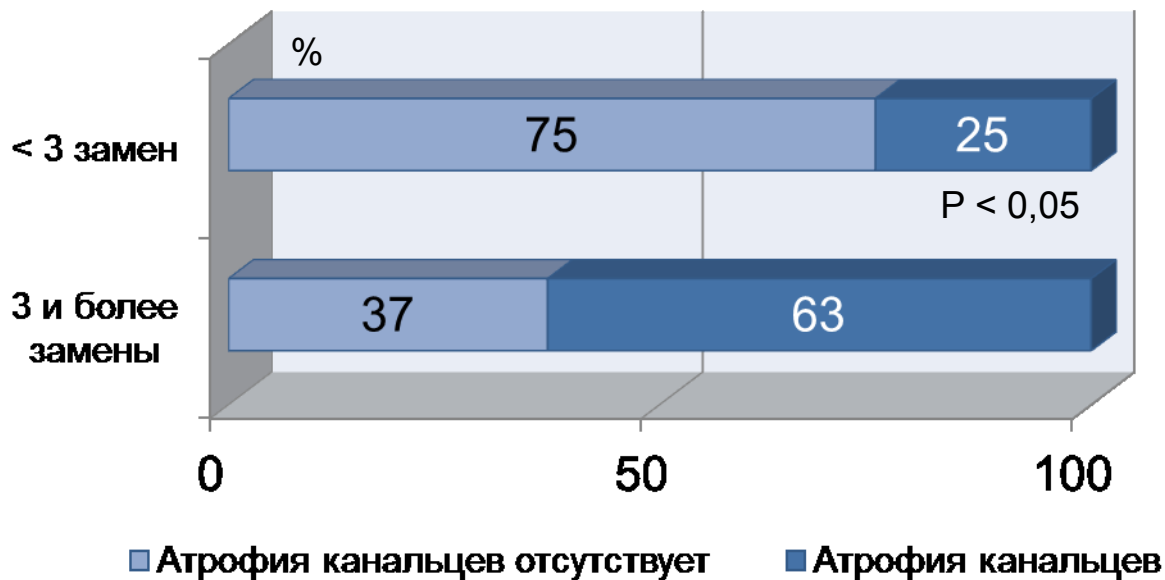
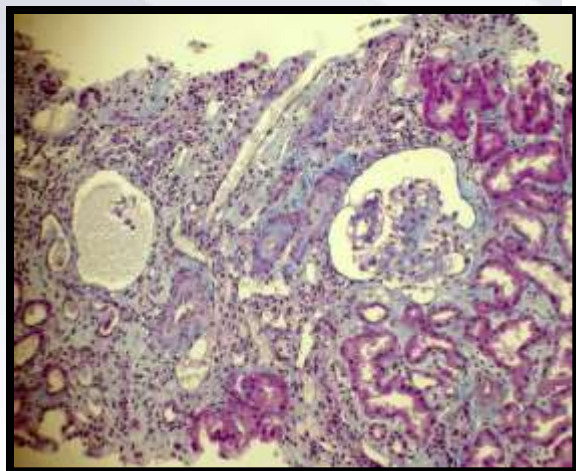
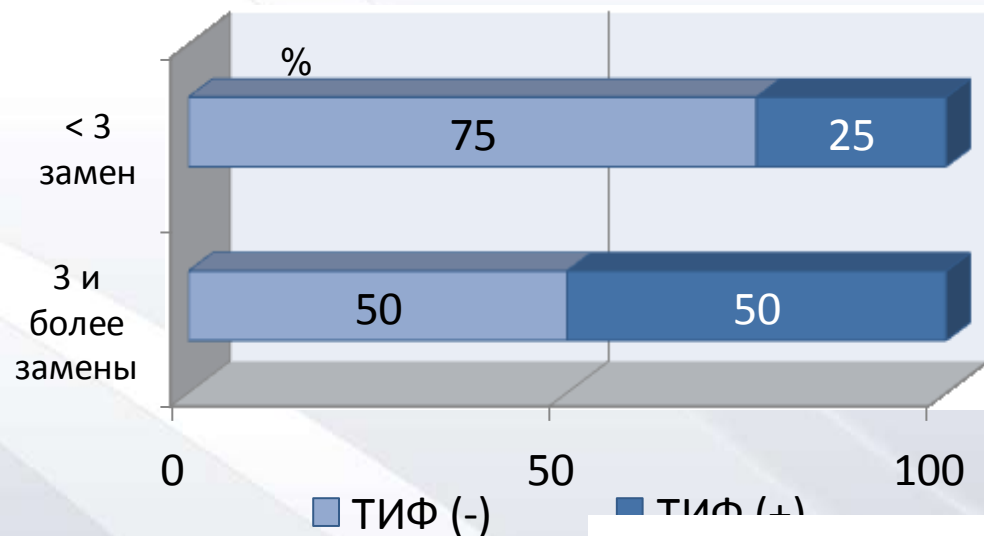
| ХГН | Гистологические изменения | | | |
|------|------------------------------|-------------------|---------------------|-------------------------|
| | Выраженный артериоло-склероз | Атрофия канальцев | Склероз интерстиция | Тиреоидизация канальцев |
| нет | 12% | 25 % | 50 % | 12 % |
| есть | 46% | 75 % | 100 % | 20 % |
| p | н/д | 0,03 | 0,06 | н/д |

АВССК – активация внутрисосудистого свертывания крови

Частота гломеруло- и артериолосклероза у больных ХГН и генетической тромбофилией

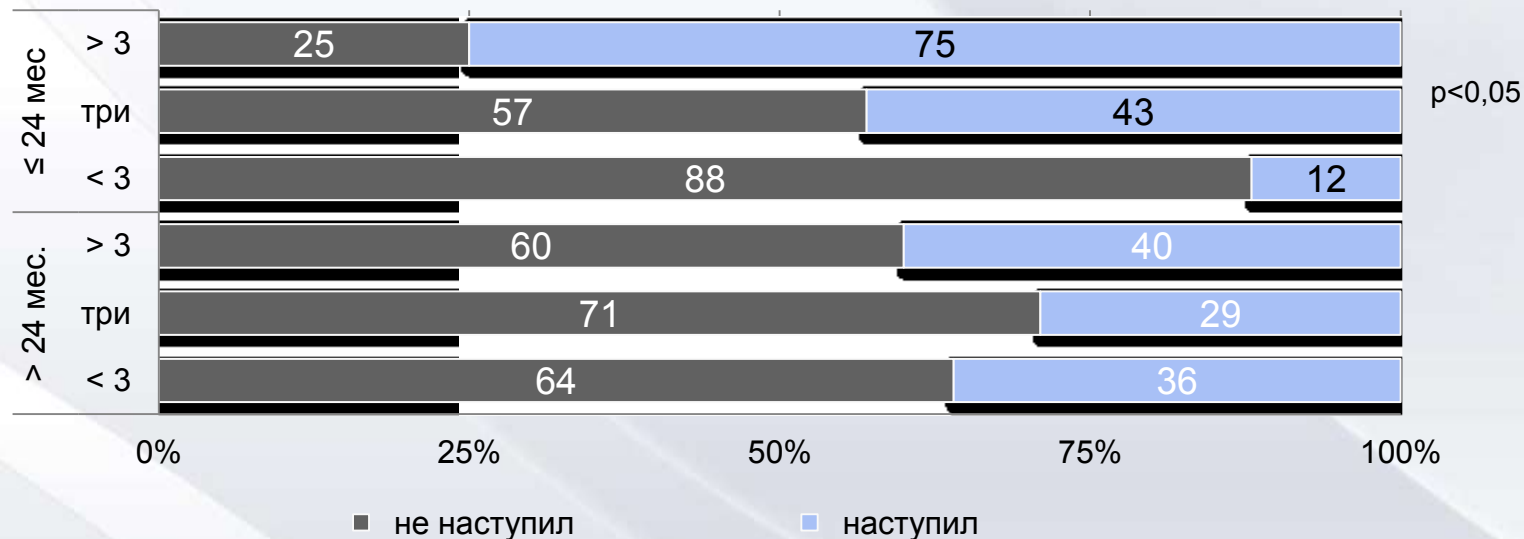


Частота диффузного интерстициального фиброза (ТИФ) у больных ХГН с генетической тромбофилией



Влияние тромбофилии на «почечный исход» у больных ХГН (n=56)

Частота "почечного" исхода в зависимости от числа "протромбогенных» аллелей в подгруппах



| | OR | P |
|--|------|-------|
| 4G/4G+ аллель T | 14,6 | 0,02 |
| Наличие трех и более «протромбогенных» аллелей | 2,7 | 0,08 |
| Эпизоды транзиторного повышения Скр | 12,5 | 0,027 |
| Наличие тяжелой АГ | 8,4 | 0,001 |
| Д-димер более 3 мкг/мл | 12 | 0,02 |

Возможный механизм участия системы гемостаза и комплемента в развитии нефросклероза при гломерулярной и сосудистой патологии почек



Спасибо за внимание!