



ГОРОДСКАЯ  
КЛИНИЧЕСКАЯ  
БОЛЬНИЦА №52



# Значимость морфологической диагностики для определения тактики ведения пациента с ТМА

Столяревич Е.С.

«XVII Всероссийская научно-практическая конференция РДО»

Санкт-Петербург

27 мая 2022

# Дифференциальный диагноз тромботических микроангиопатий

Тромбоцитопения

+

Микроангиопатический гемолиз

один или более из нижеперечисленных симптомов:

Неврологические

Респираторные

Поражение кожи

Поражение почек

Нарушение функции и/или  
Изменения в анализах мочи

Поражение ЖКТ

Кардиальные

Злокачественная АГ

Определить активность ADAMTS13 и выполнить анализ на Шига-токсин/STEC\*

Активность ADAMTS13  
 $\leq 5\%$

Активность ADAMTS13  
 $> 5\%$

Шига-токсин/STEC +

ТТП

Исключить вторичные  
формы: АФС, СКВ, ВИЧ,  
СС, онкология и др.

STEC-ГУС

Определить антитела к ДНК, АНФ, ВА, аКЛ

А-ГУС

**Комплемент-активирующий триггер**



**Активация  
альтернативного пути**



Дефицит одного из факторов,  
регулирующих активность  
системы комплемента



**Неконтролируемая  
активация  
альтернативного пути**

**Повреждение  
собственных  
эндотелиальных  
клеток**



**ТМА**

Эндотелиотоксическое действие

Наследственная предрасположенность

Диарея/  
гастроэнтерит 24%

Инфекция верхних  
дыхательных путей 18%

Злокачественная артериальная  
гипертензия 8%

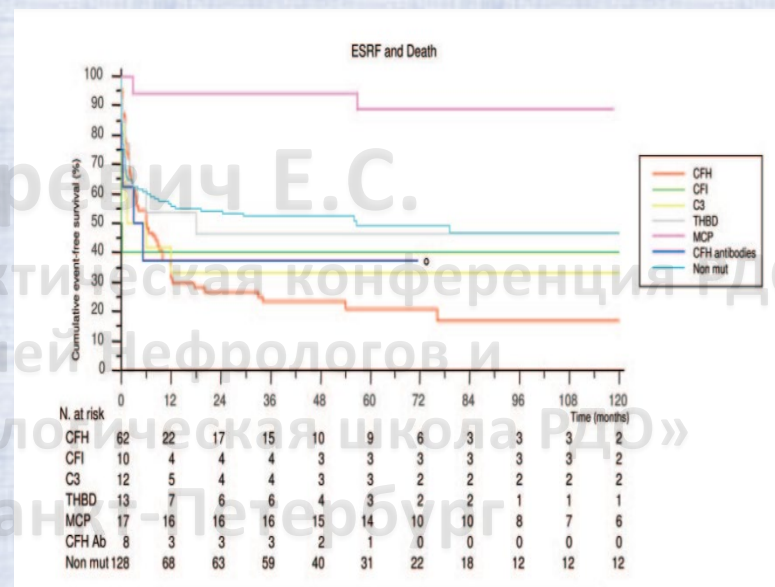
Беременность 7%

Трансплантация 5%

Гломерулопатии 4%

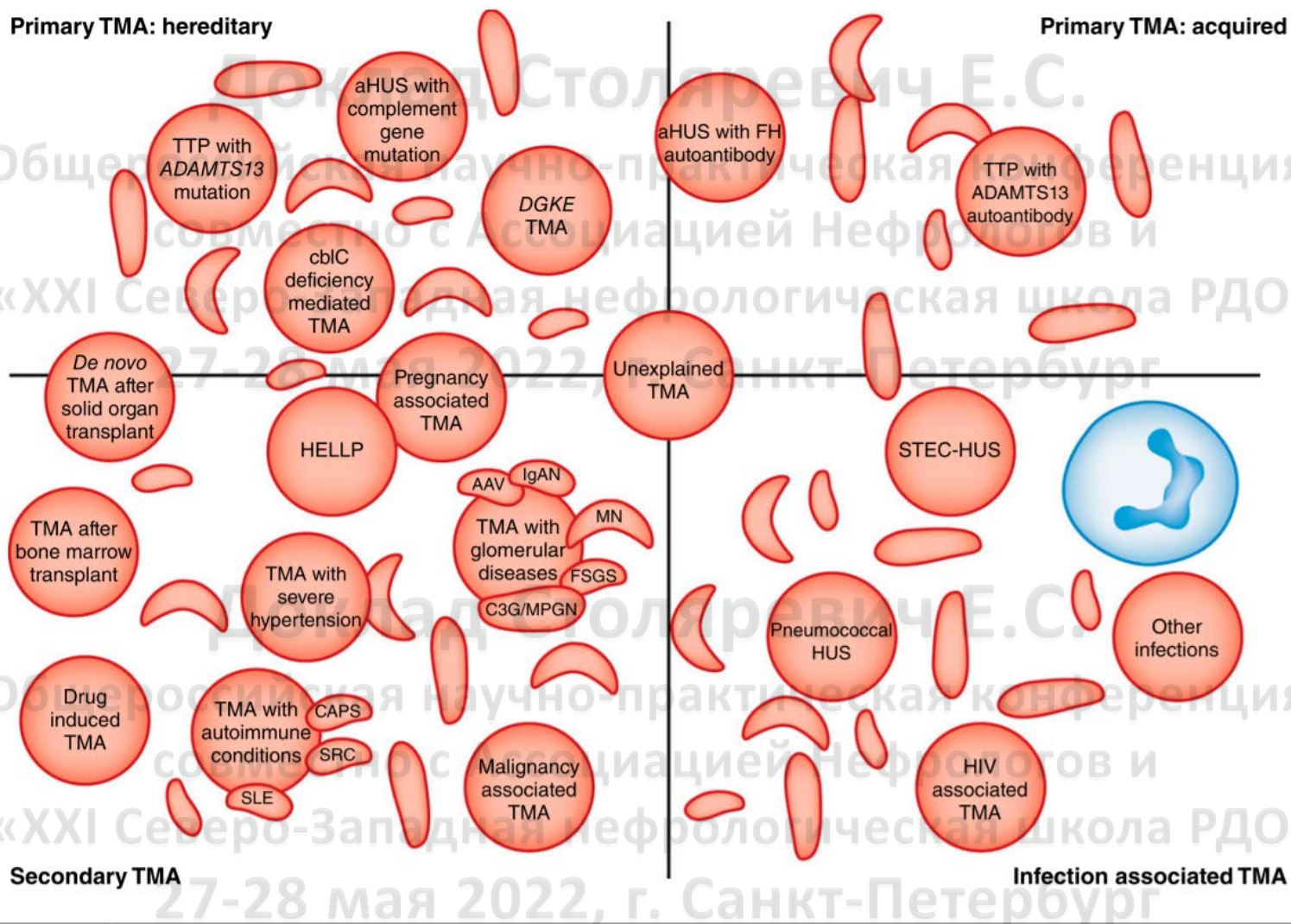
Системные заболевание 2%

Злокачественные  
новообразования 1%



**Primary TMA: hereditary**

**Primary TMA: acquired**



# Биопсия почки при ТМА

Доклад Столяревич Е.С.

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

Доклад Столяревич Е.С.

Биопсия почки не является обязательной в диагностике ТМА

Риск осложнений почечной биопсии возрастает при Нб, тромбоцитопении и нарушении функции почек

# Показания к биопсии при ТМА

- Сомнения в диагнозе аГУС
- Отсутствие полного лабораторного симптомокомплекса ТМА (чаще всего тромбоцитопении)
- Массивная протеинурии у больных с анемией и тромбоцитопенией
- Госпитализация в стационар в поздние сроки от дебюта ТМА
- Подозрение на вторичные формы ТМА
- Подозрение на хроническую ТМА
- Отсутствие эффекта от плазмотерапии

# Морфологическая картина ТМА

Доклад Столяревич Е.С.

Острая стадия

## Клубочки:

- Тромбоз
- Набухание эндотелия
- Расширение субэндотелиального пространства
- Фрагментированные эритроциты в стенке капиллярных петель
- Мезангиолиз,
- Микроаневризмы

## Артерии:

- Тромбоз
- Набухание эндотелия
- Расширение субэндотелиального пространства
- Фрагментированные эритроциты в стенке сосудов
- Депозиты фибрина в стенке сосудов

## Артериолы:

- Тромбоз
- Набухание эндотелия
- Расширение субэндотелиального пространства
- Фрагментированные эритроциты в стенке сосудов
- Депозиты фибрина в стенке сосудов
- Мукоидное набухание интимы
- Некроз

Хроническая стадия

- Двойные контуры стенок капиллярных петель
- Расширение субэндотелиального пространства

МПГН

- Ишемия клубочков

Ишемическая нефропатия

- Миоинтимальная пролиферация (Луковая шелуха)

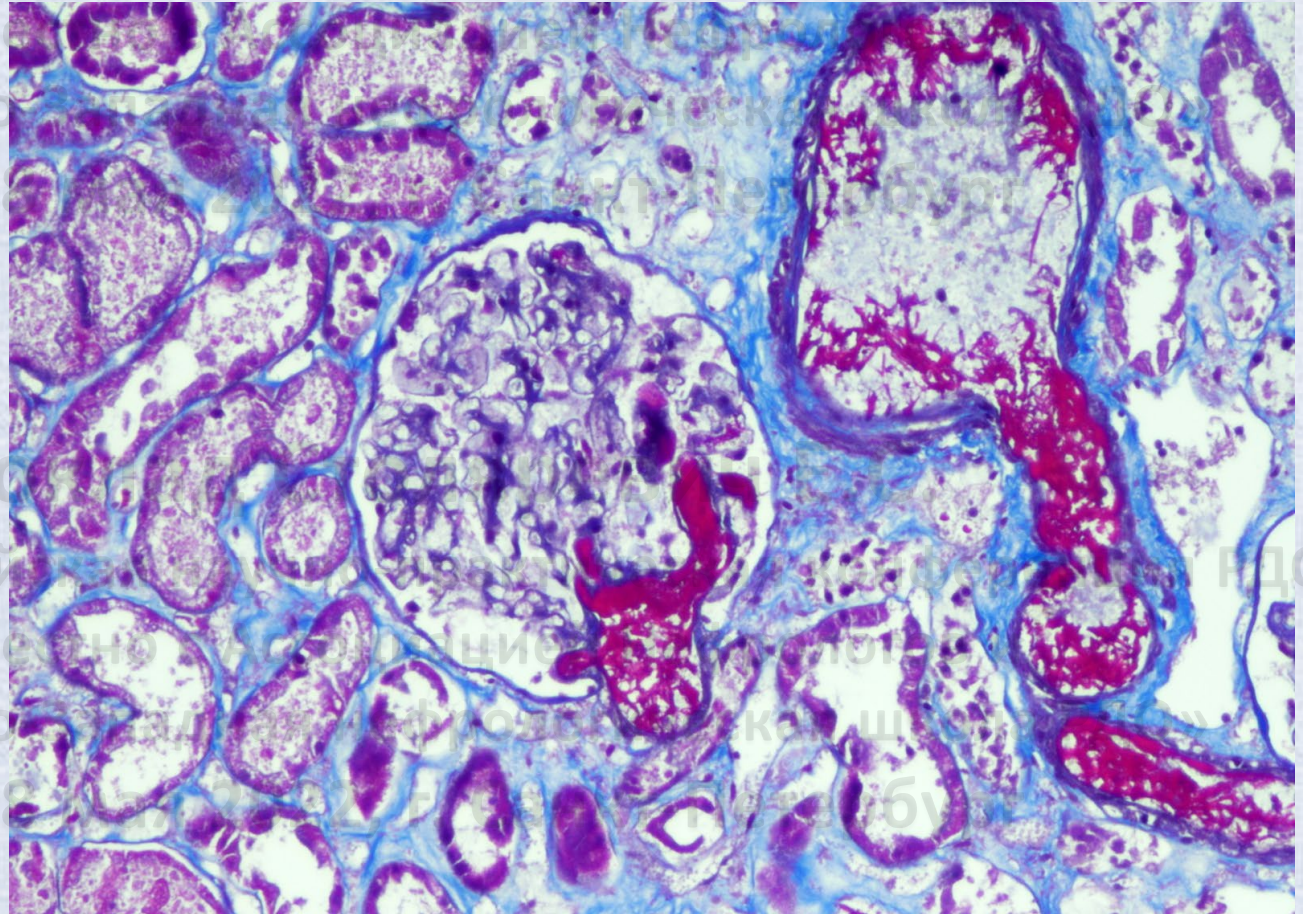
Артерио- артериолосклероз

- артериологиалиноз

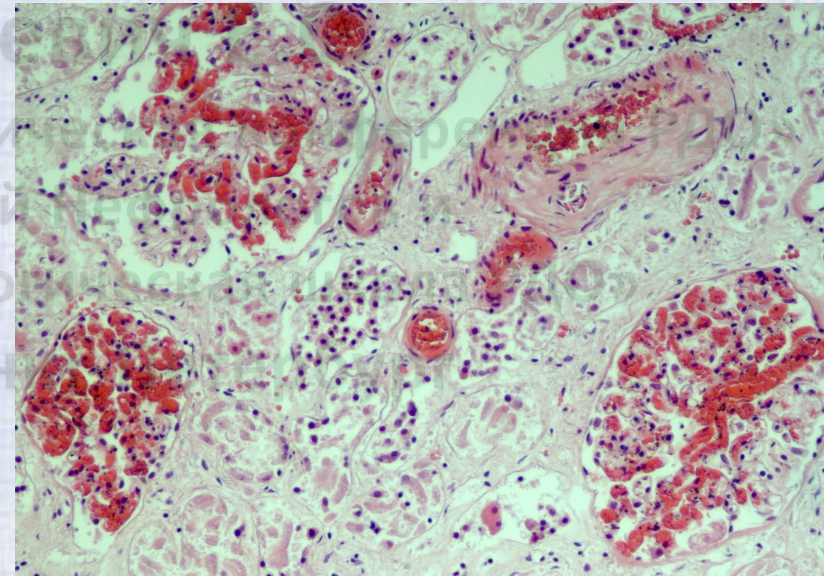
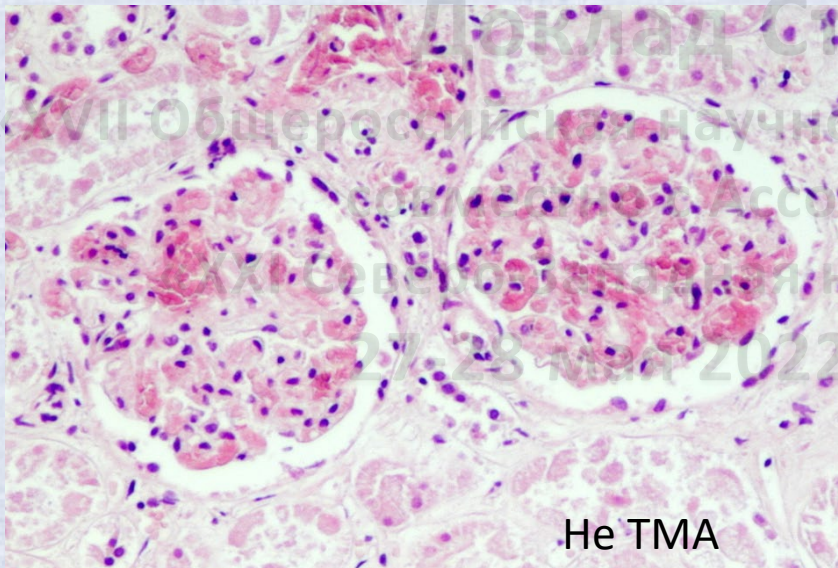
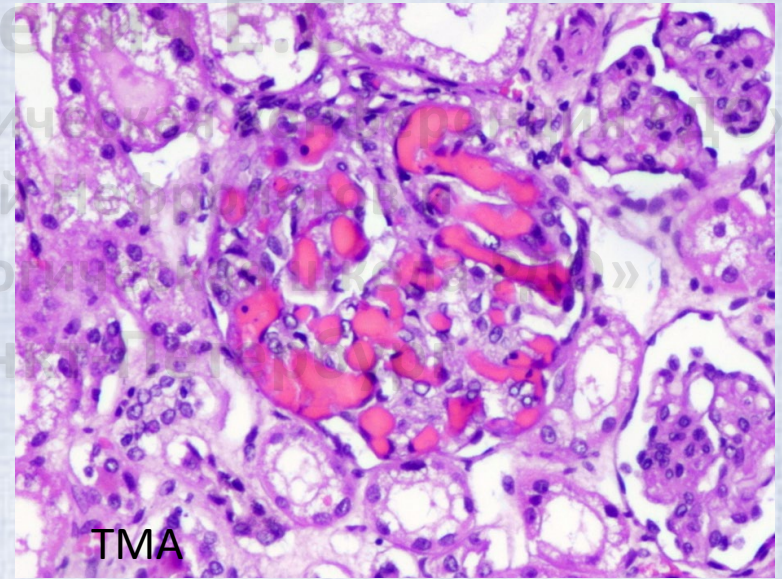
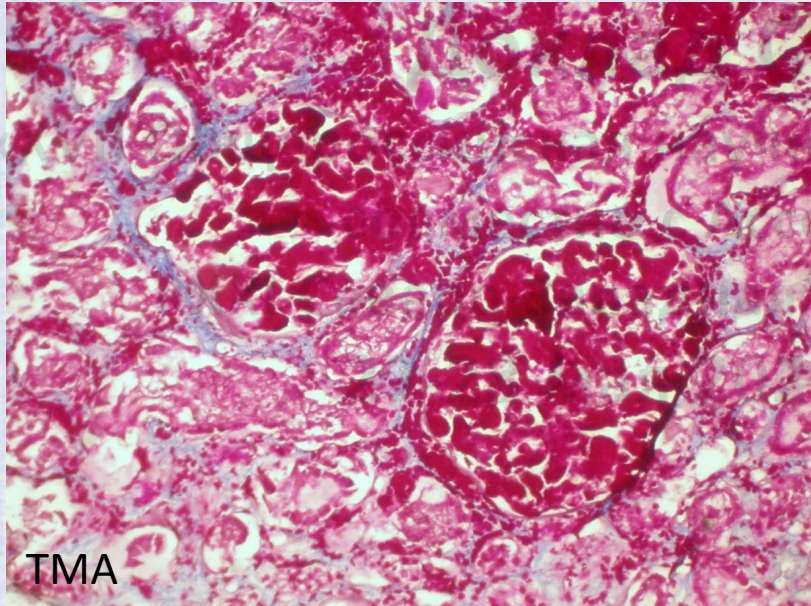


# Морфологическая картина при ТМА

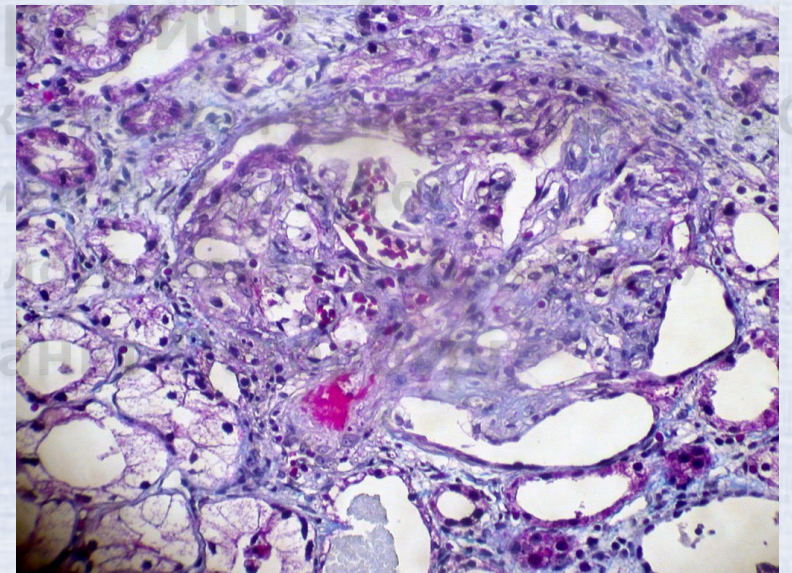
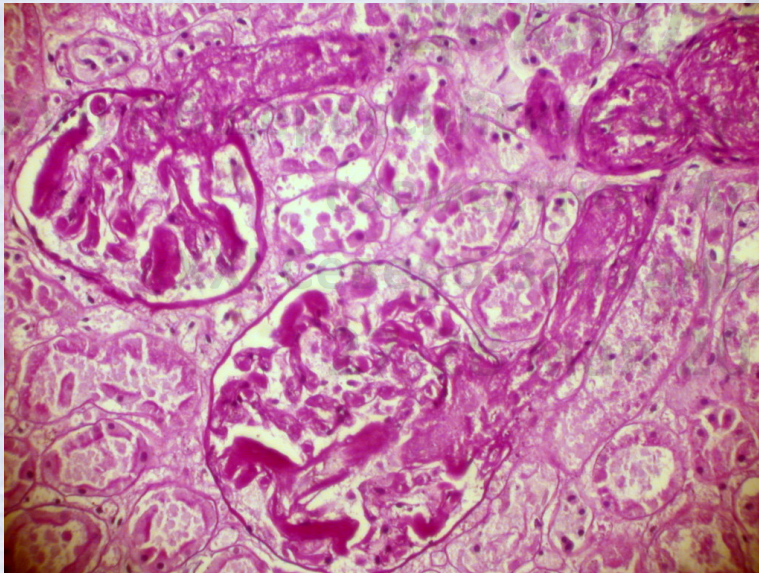
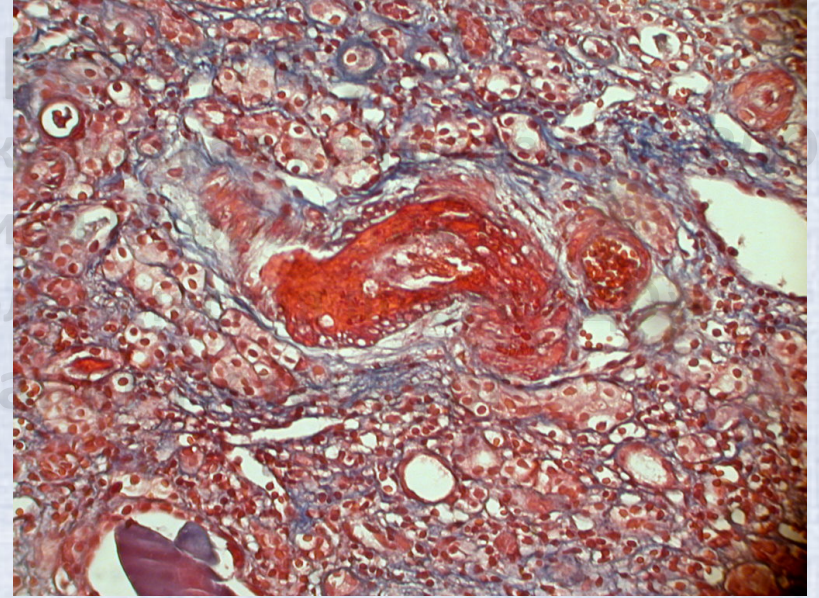
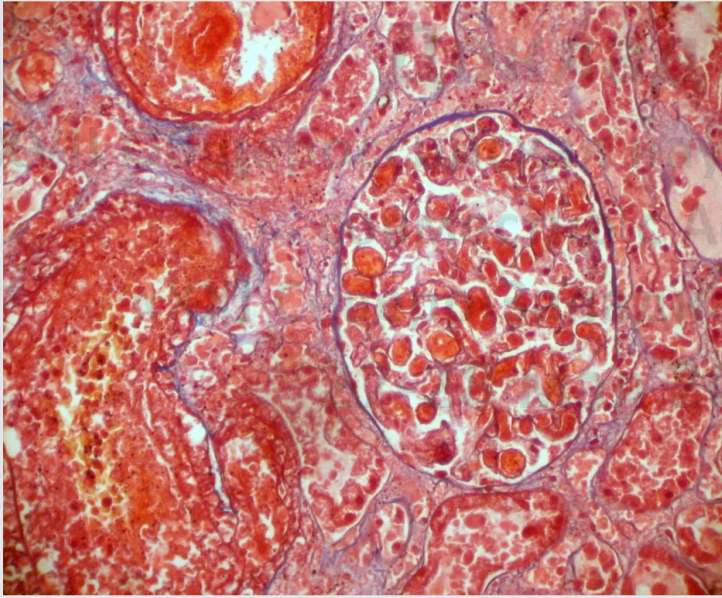
- Морфологический профиль один
- Разная этиология
- Различные клинические проявления
- Лечение зависит от патогенеза



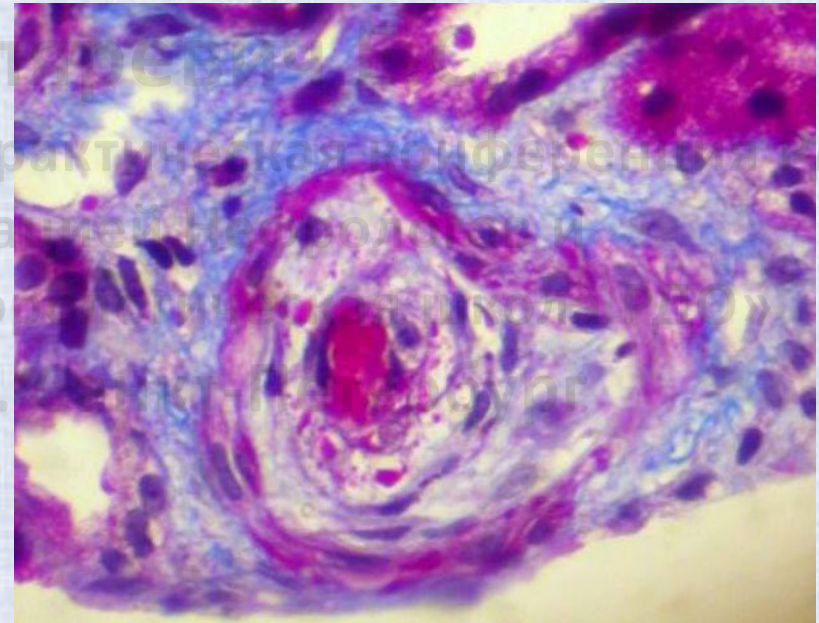
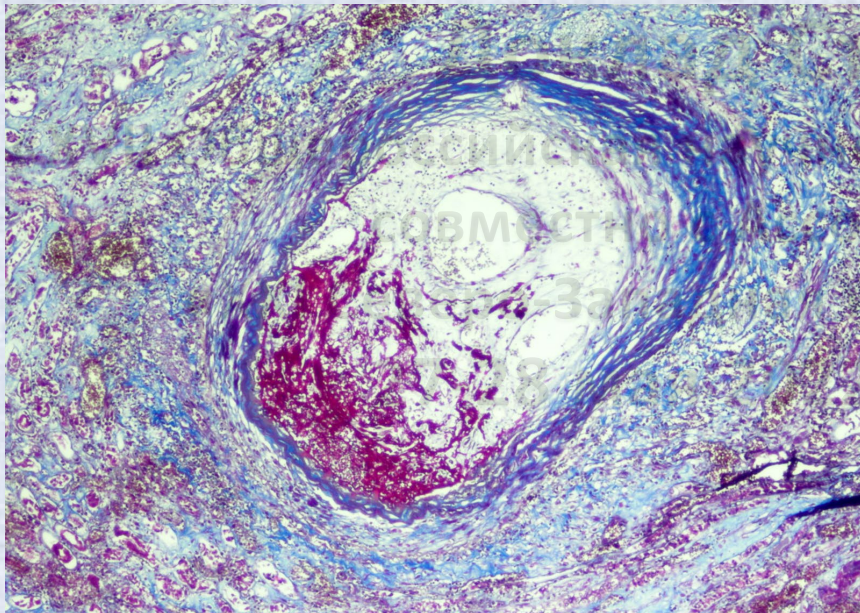
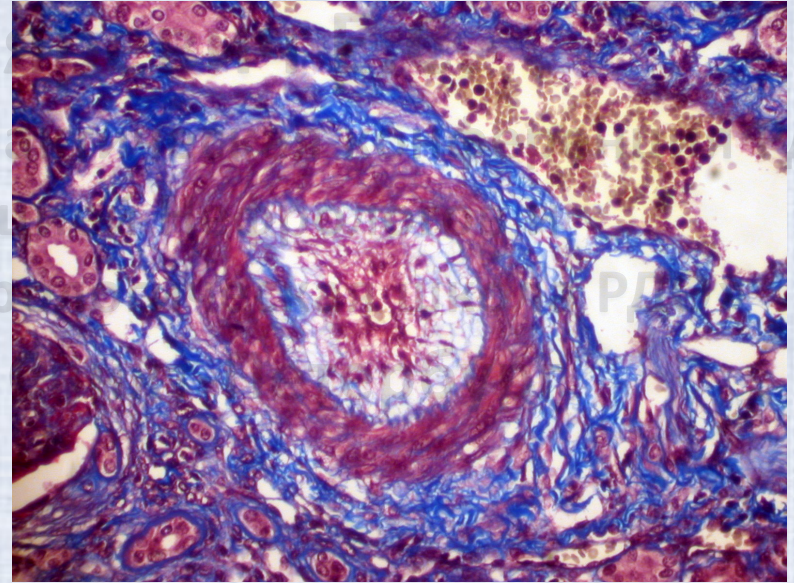
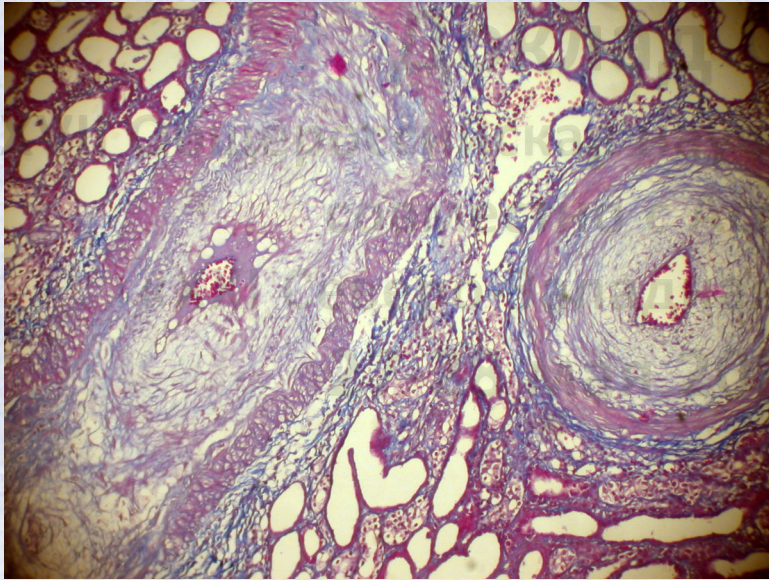
# Острая ТМА (тромбоз)



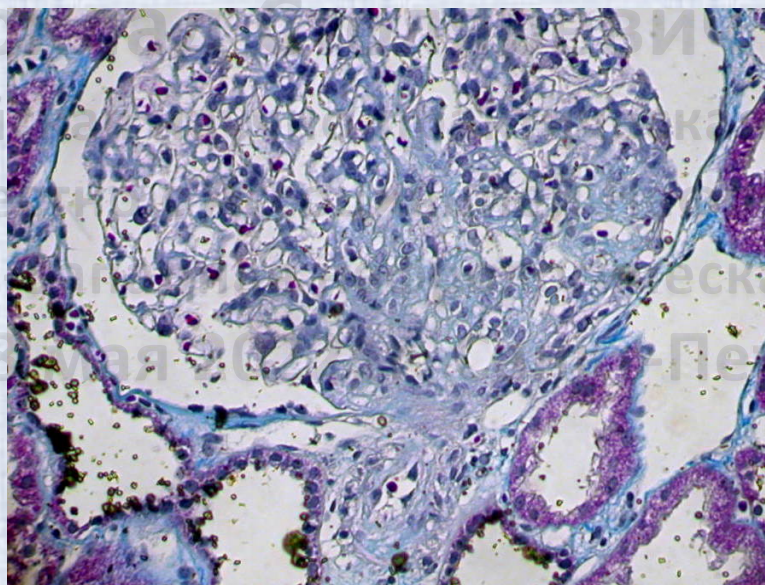
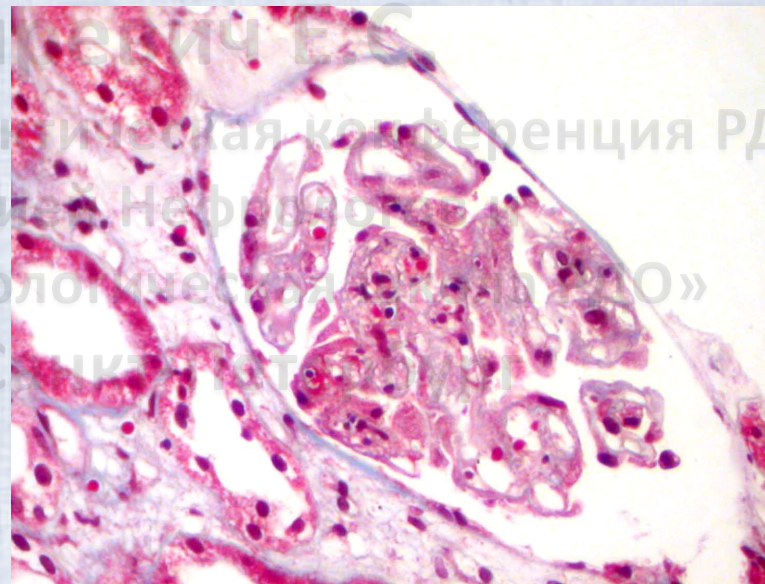
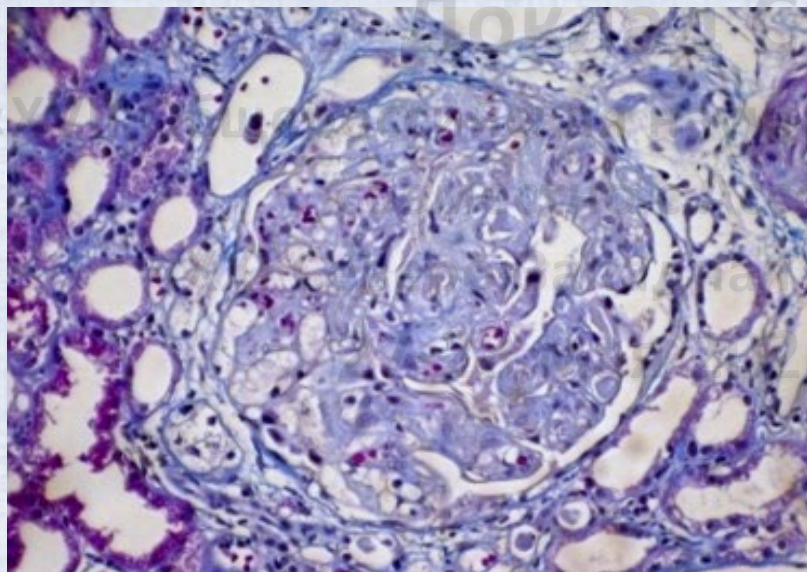
# Острая ТМА (тромбоз)



# Острая ТМА (расширение субэндотелия)

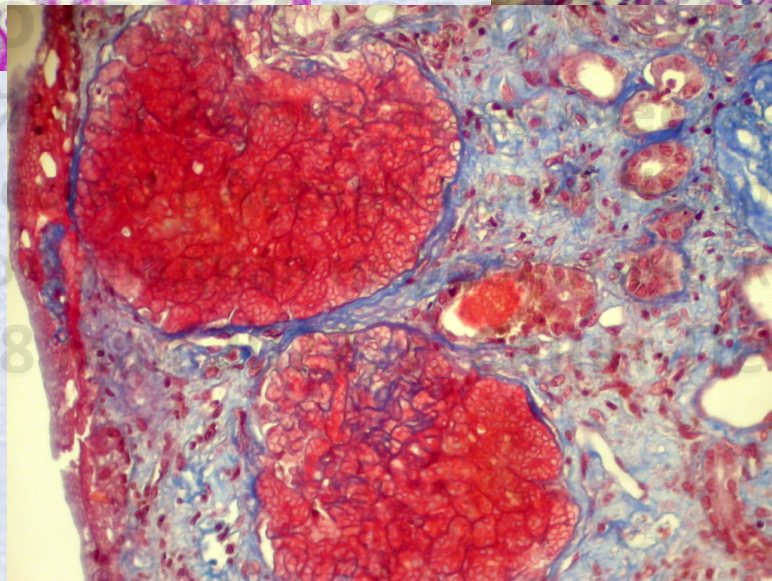
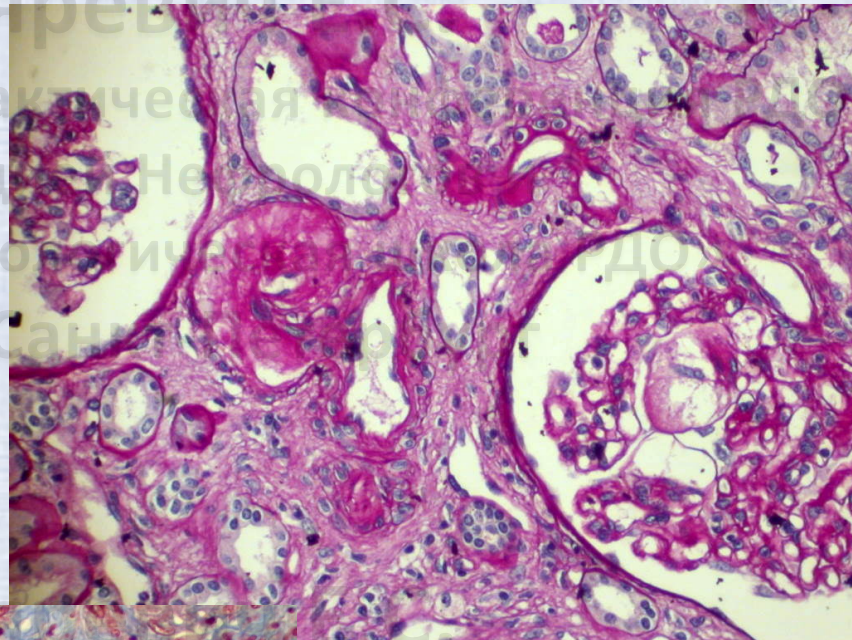
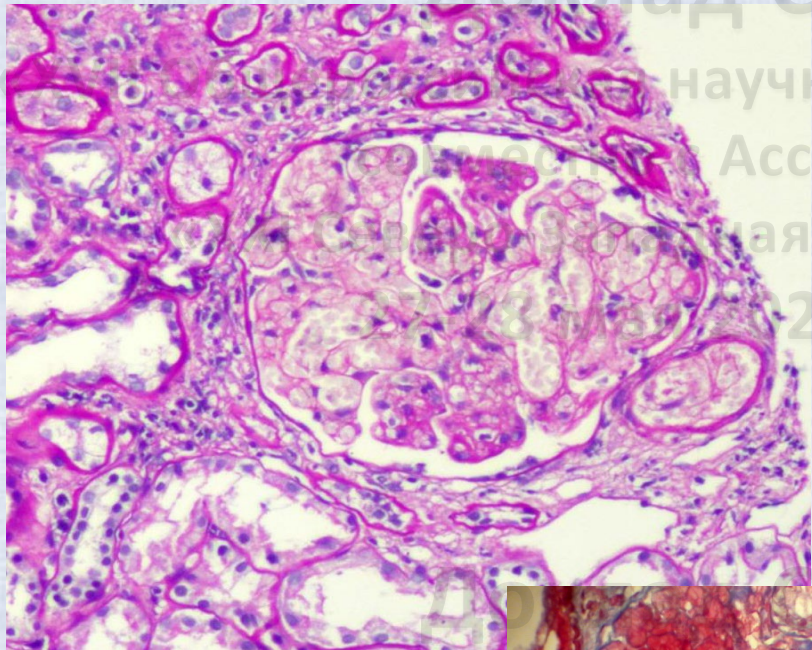


# Острая ТМА (эндотелиоз)



# Острая ТМА (мезангиолиз)

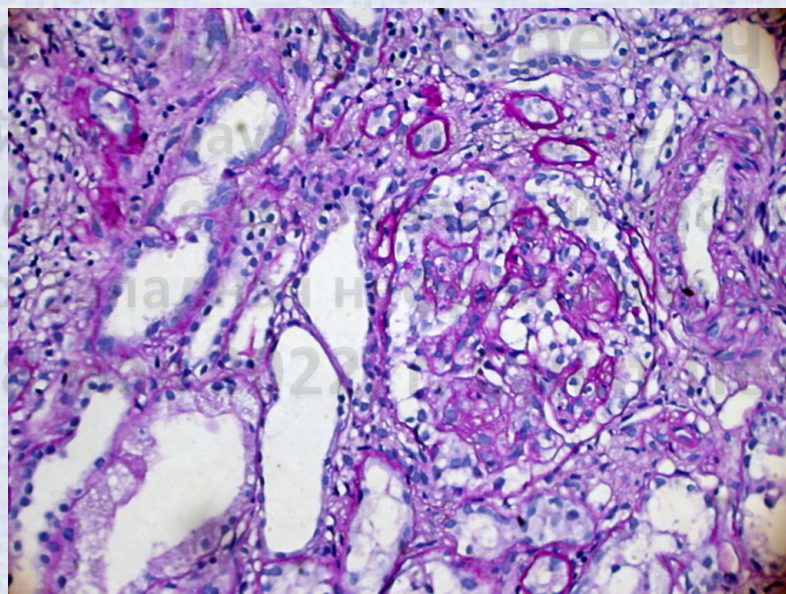
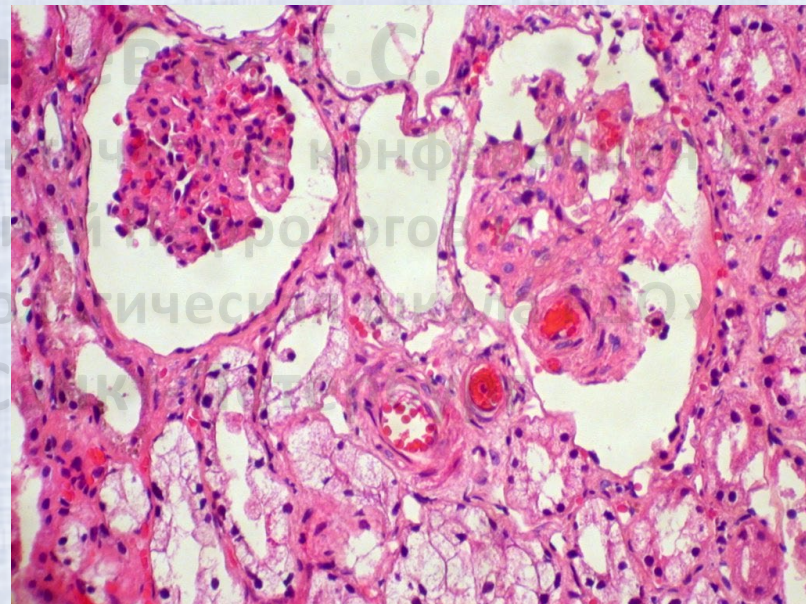
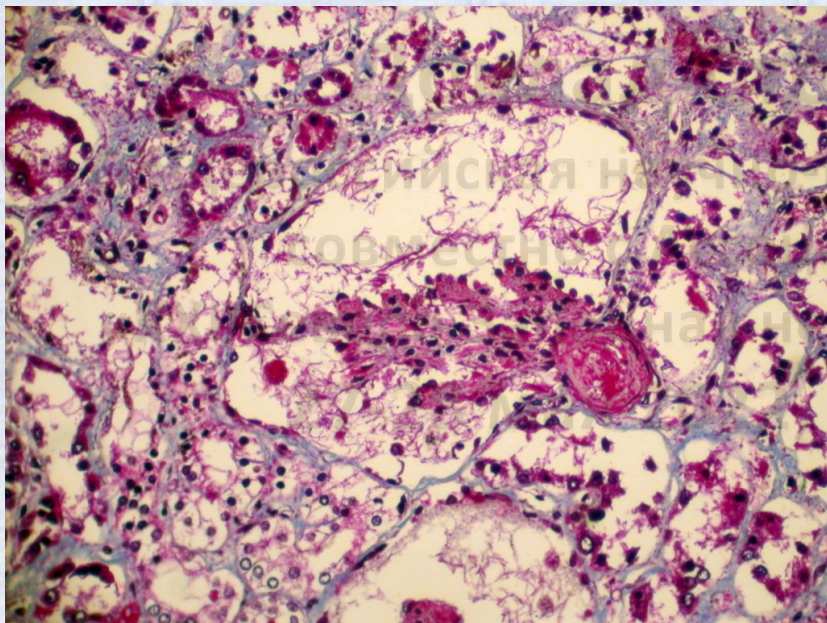
Доклад Столяревич Е.С.



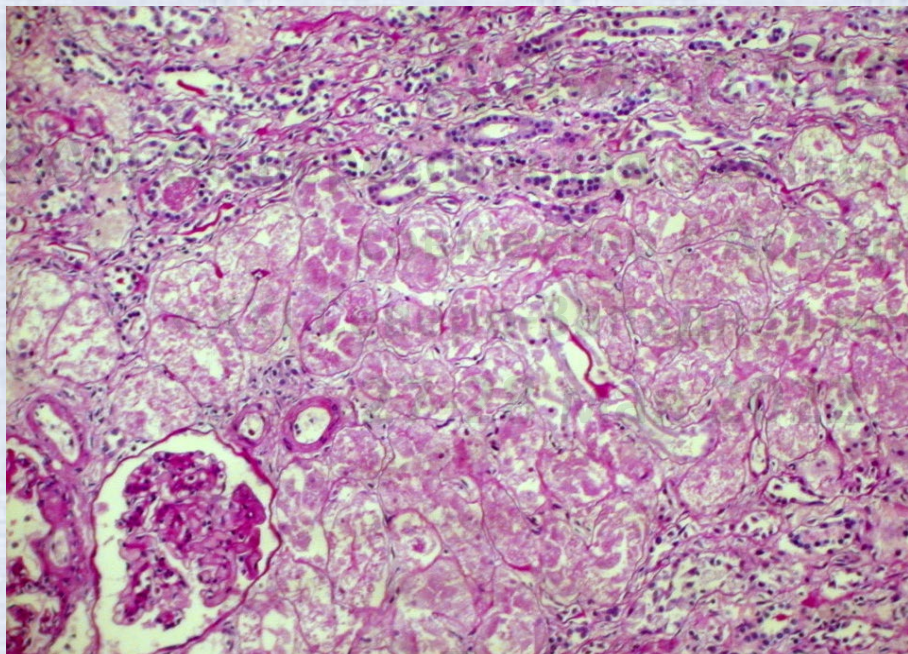
«XVII Общероссийский  
совместно  
«XXI Северо-западный  
27-28

конференция РДО»  
ологов и  
ая школа РДО»  
тербург

# Острая ТМА (ишемия капиллярных петель)



# Острая ТМА (кортикальный некроз)



Ляревич Е.С.

Практическая конференция РДО»

ацией Нефрологов и

фрологическая школа РДО»

г. Санкт-Петербург

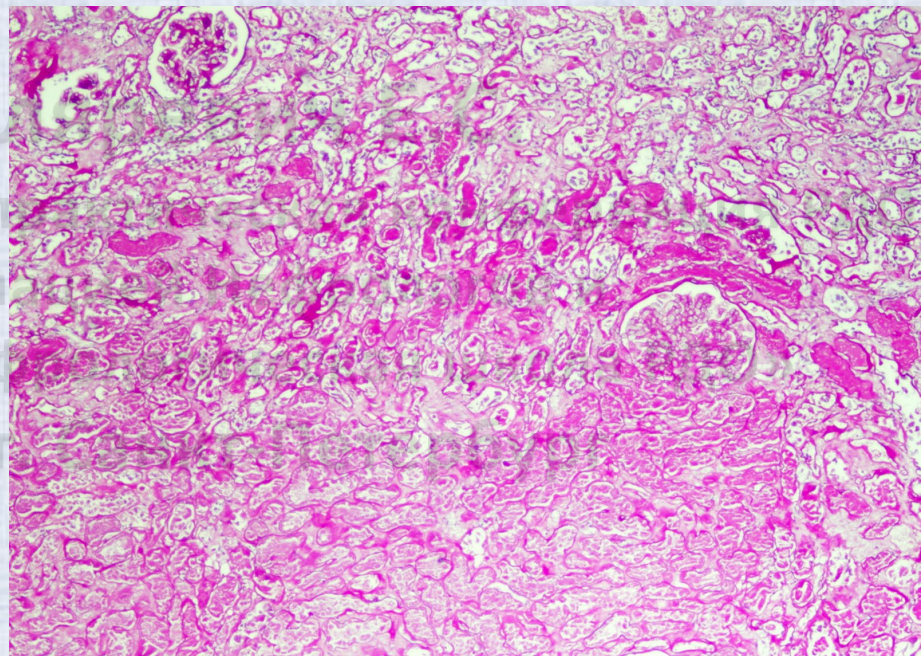
Доклад Сто

«XVII Общероссийская научно-п

совместно с Ассоци

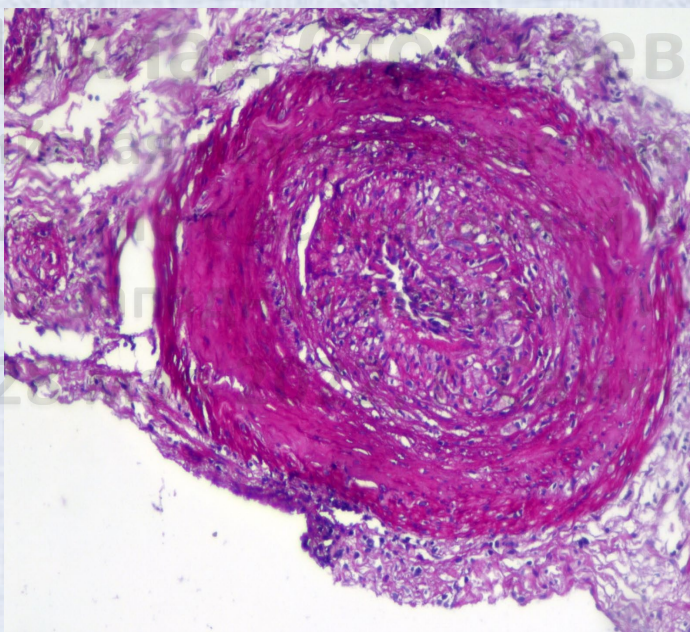
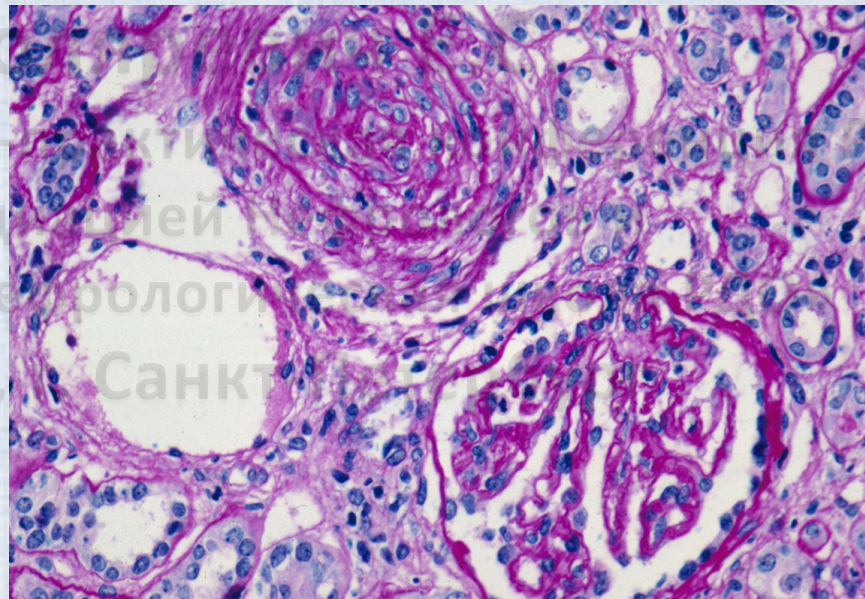
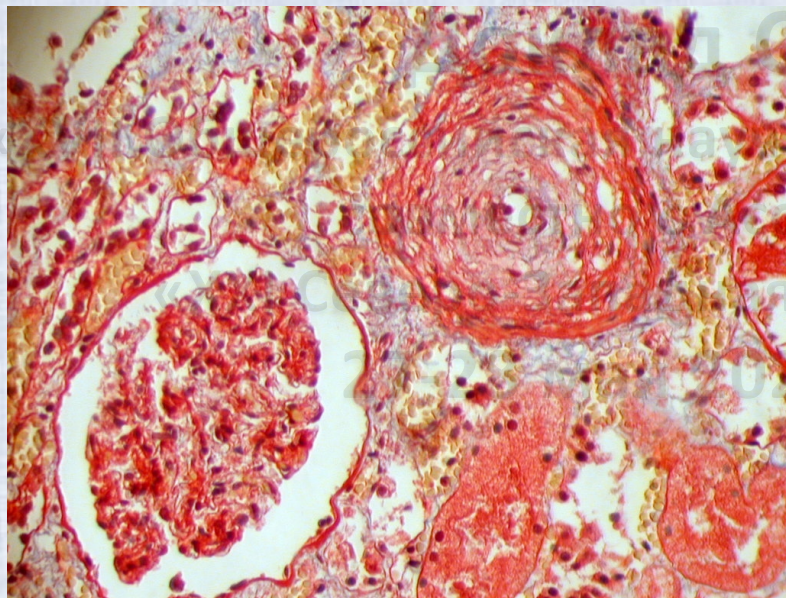
«XXI Северо-Западная не

27-28 мая 2022, г

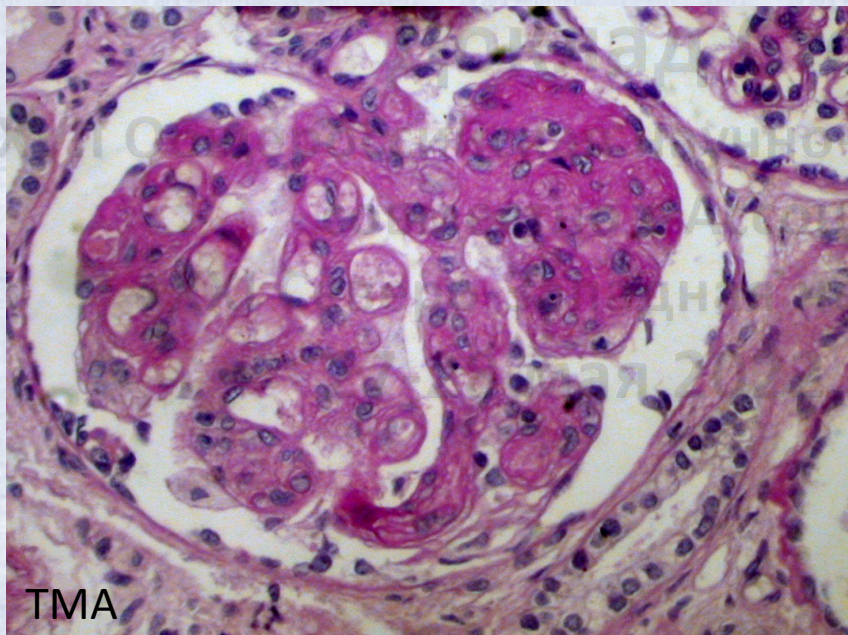




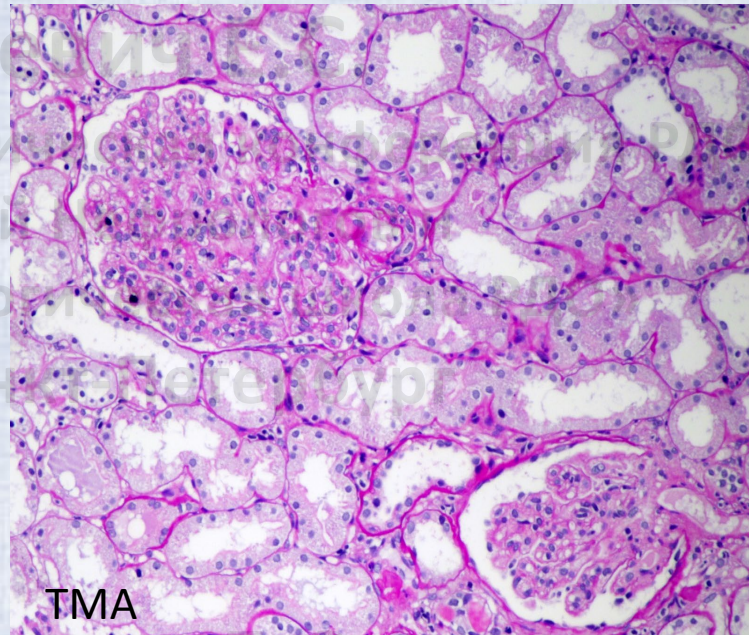
# Хроническая ТМА (интимальный фиброз)



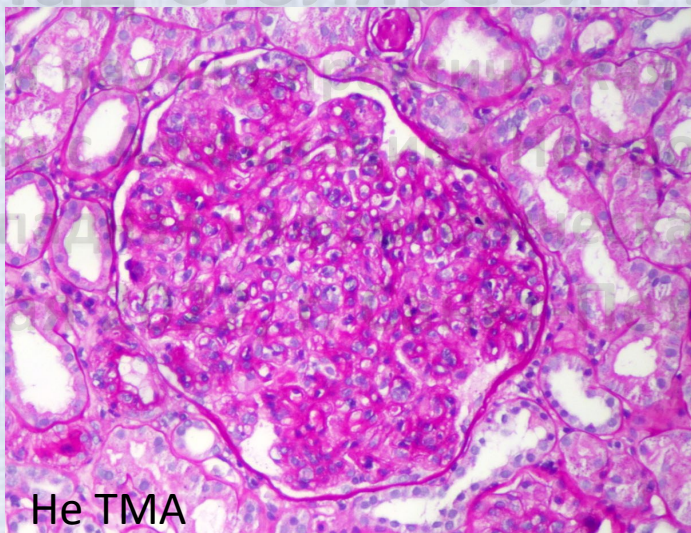
# Хроническая ТМА (МПГН)



ТМА



ТМА



He TMA

Доклад Столяревич Е.С.

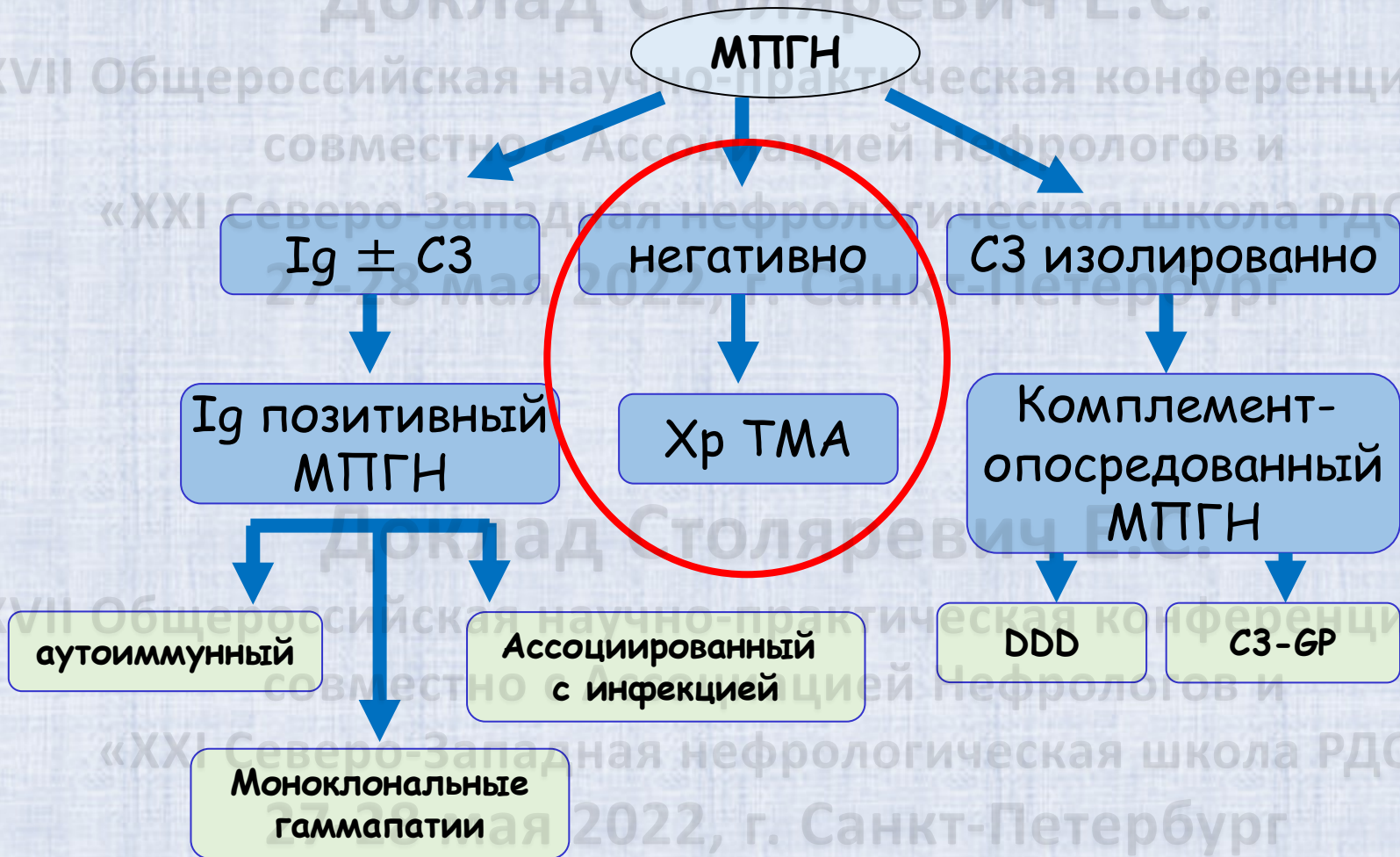
«XVII Общероссийская конференция РДО»

совместно с «XXI Северо-Западная конференция нефрологов и

«XXI Северо-Западная конференция нефрологов и школа РДО»

27-28 марта 2014 г. Санкт-Петербург

# Классификация МПГН, основанная на данных иммунофлюоресценции

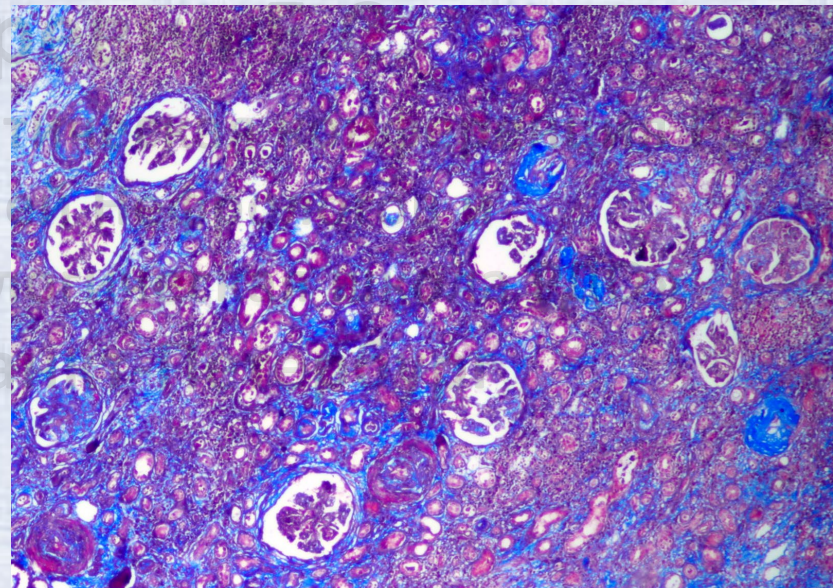
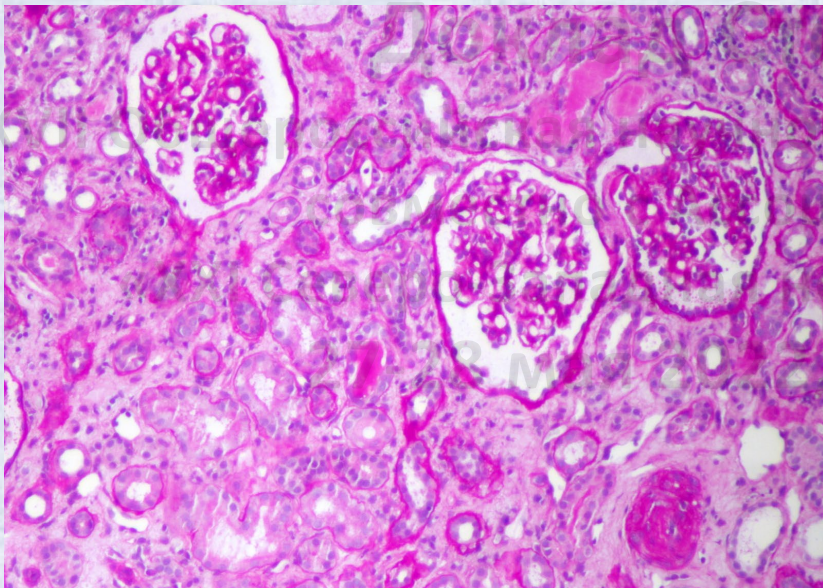
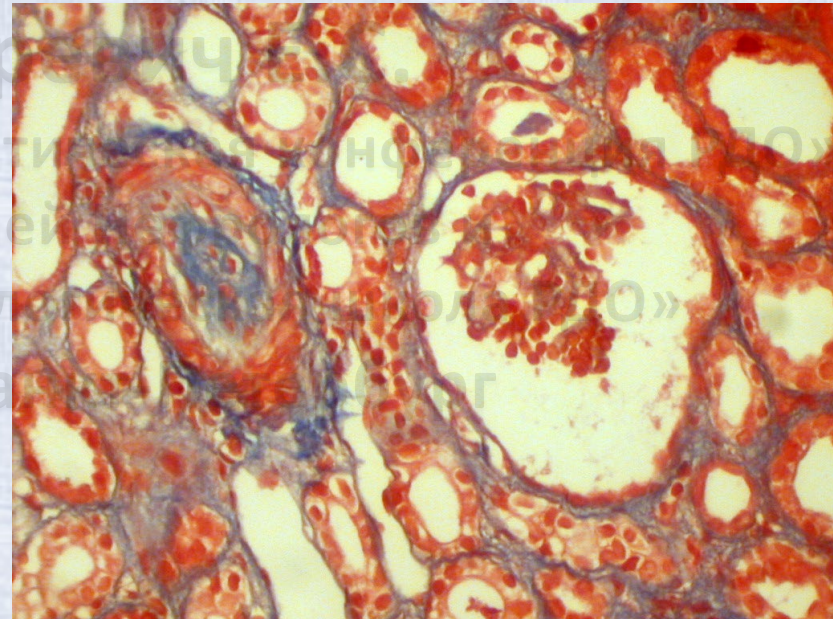
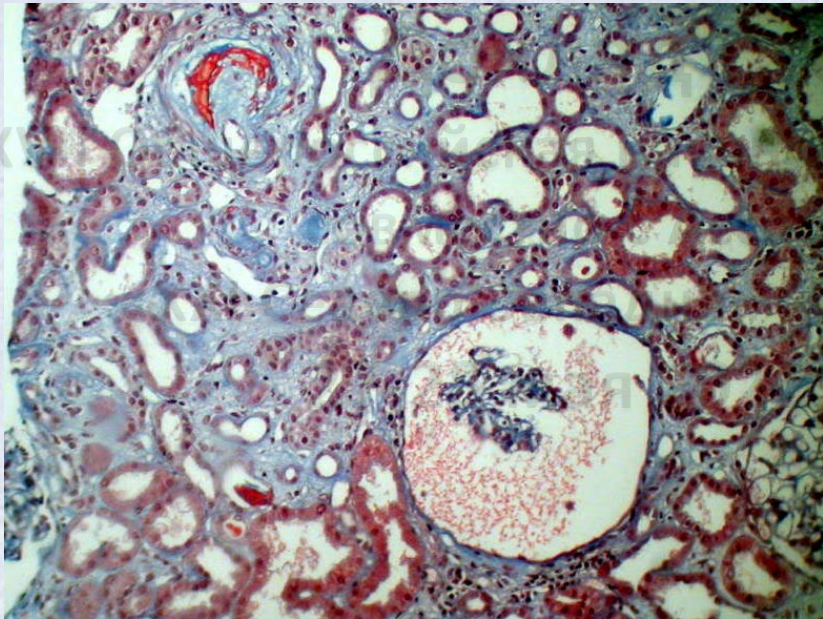


# Заболевания, проявляющиеся картиной МПГН



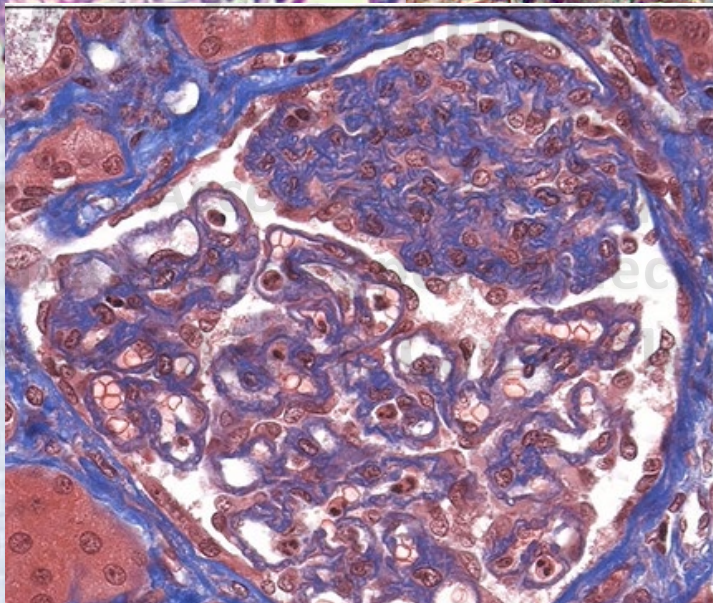
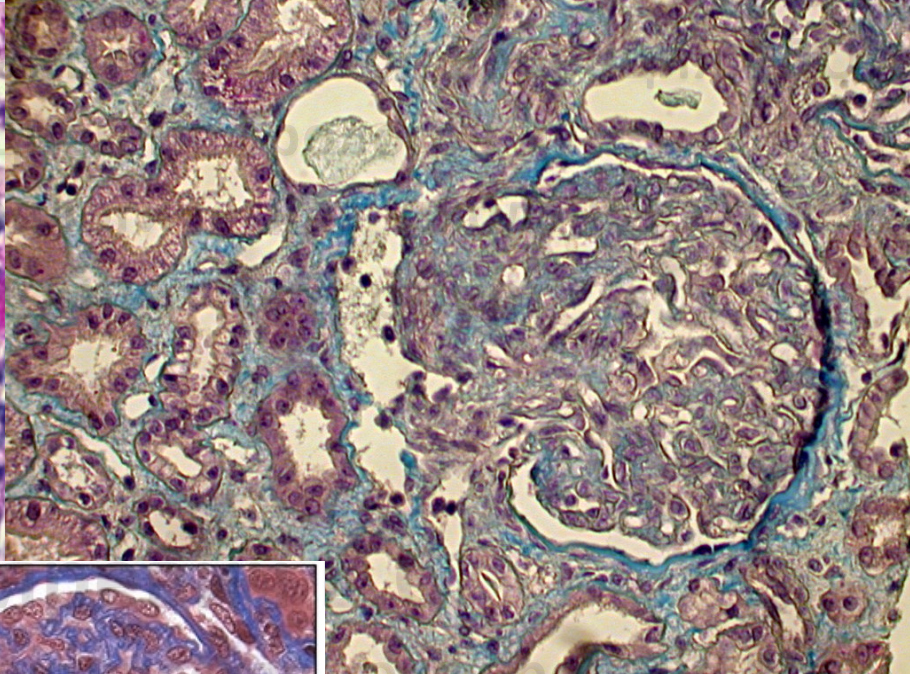
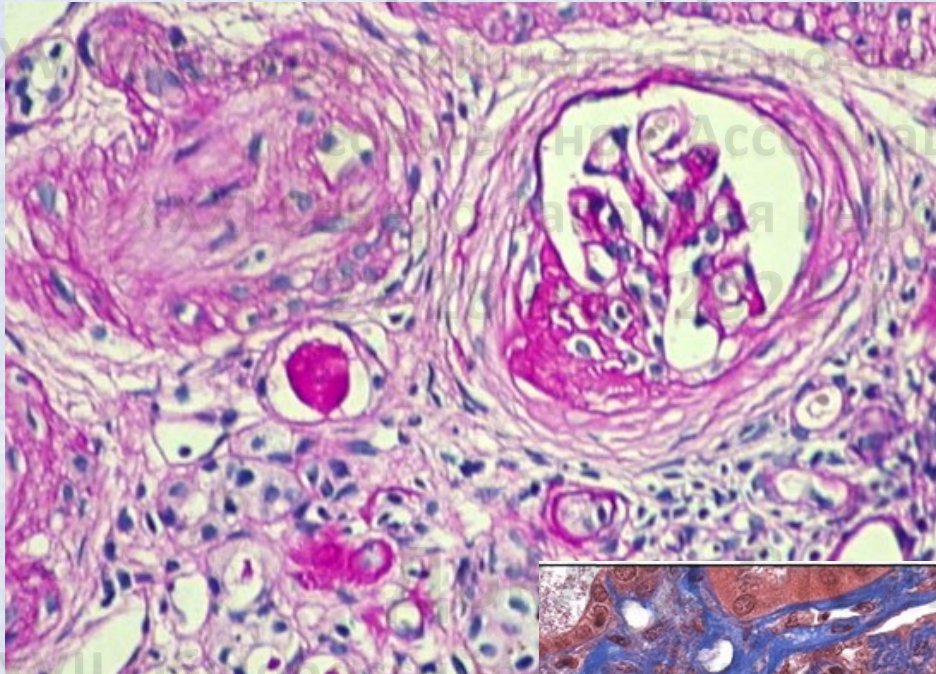
Вариант МПГН	Заболевания
<b>Иммунокомплексный МПГН</b>	<b>Инфекции</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вирусные: Гепатит С (с или без криоглобулинемии), Гепатит В</li> <li>• Бактериальные: Инфекционный эндокардит, Шунт-нефрит, Глубокие абсцессы, Лепра, Менингококковый менингит</li> <li>• Протозойные/другие инфекции: Малярия, Шистосомиаз, Филляриоз, Лейшманиоз, Гистоплазмоз</li> </ul> <b>Аутоиммунные заболевания</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• СКВ, Синдром Шегрена, РА, ССЗ</li> </ul> <b>Моноклональные гаммопатии</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Прролиферативный ГН с моноклональными депозитами</li> </ul> <b>Фибриллярный гломерулонефрит</b> <b>Идиопатический</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• При исключении всех остальных причин</li> </ul>
<b>Комплемент-опосредованный МПГН</b>	<b>С3-гломерулонефрит и С3 DDD</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Мутации регуляторных факторов: CFH CFI CFHR5</li> <li>• Мутации С3-фрагмента комплемента</li> <li>• Антитела к С3-конвертазе (С3Nef)</li> <li>• Антитела к регуляторным факторам: CFH CFI CFB</li> </ul> <b>С4-гломерулонефрит и С4 DDD</b>
<b>МПГН без иммунных комплексов и комплемента</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хроническая стадия ГУС/ТТП</li> <li>• Антифосфолипидный синдром</li> <li>• РОEMS-синдром</li> <li>• Радиационный нефрит</li> <li>• Нефропатия, ассоциированная с трансплантацией костного мозга</li> <li>• Лекарственная ТМА</li> <li>• Серповидноклеточная анемия и полицитемия</li> <li>• Дисфибриногенемия и другие про-тромботические состояния</li> <li>• Дефицит антитрипсина</li> </ul>

# Хроническая ТМА (ишемическая нефропатия)



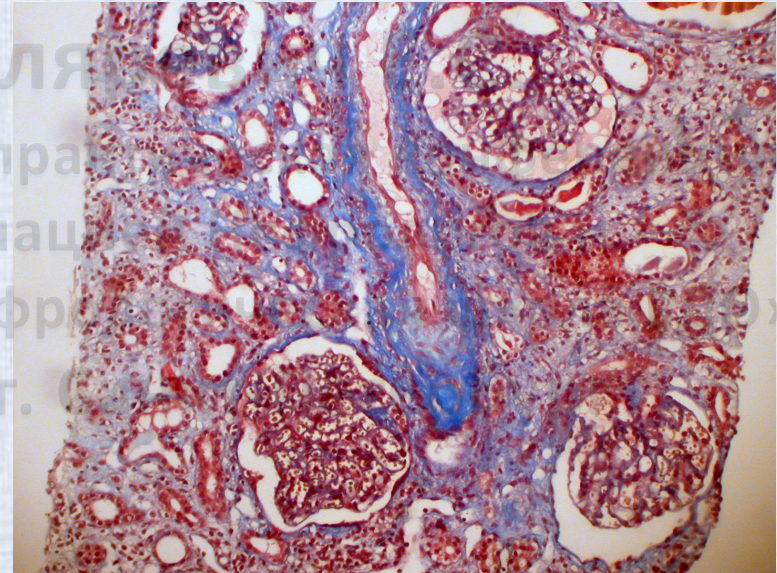
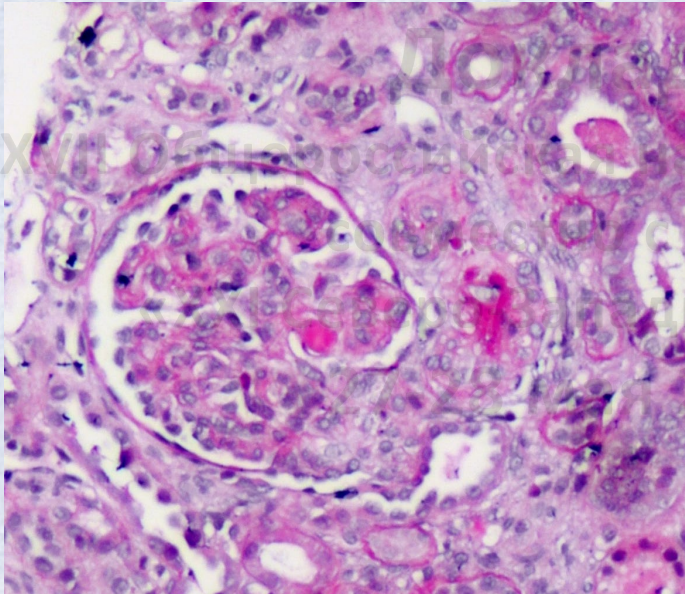
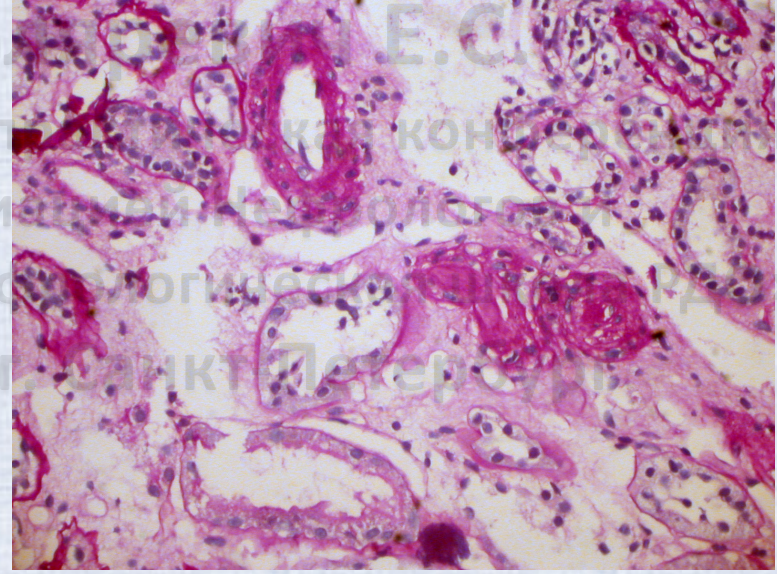
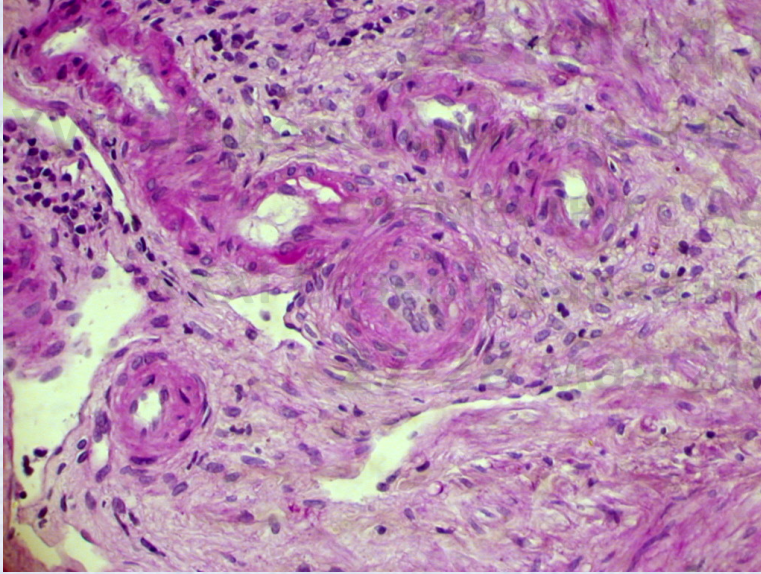
# Хроническая ТМА (вторичный ВСГС)

Доклад Столяревич Е.С.



«XVII Всероссийская конференция гистологов и цитологов и «XXI Северо-Западная школа РДО» 27-28 сентября 2011 г. Екатеринбург

# Хроническая ТМА (минимальные изменения)



# Спектр изменений при ТМА

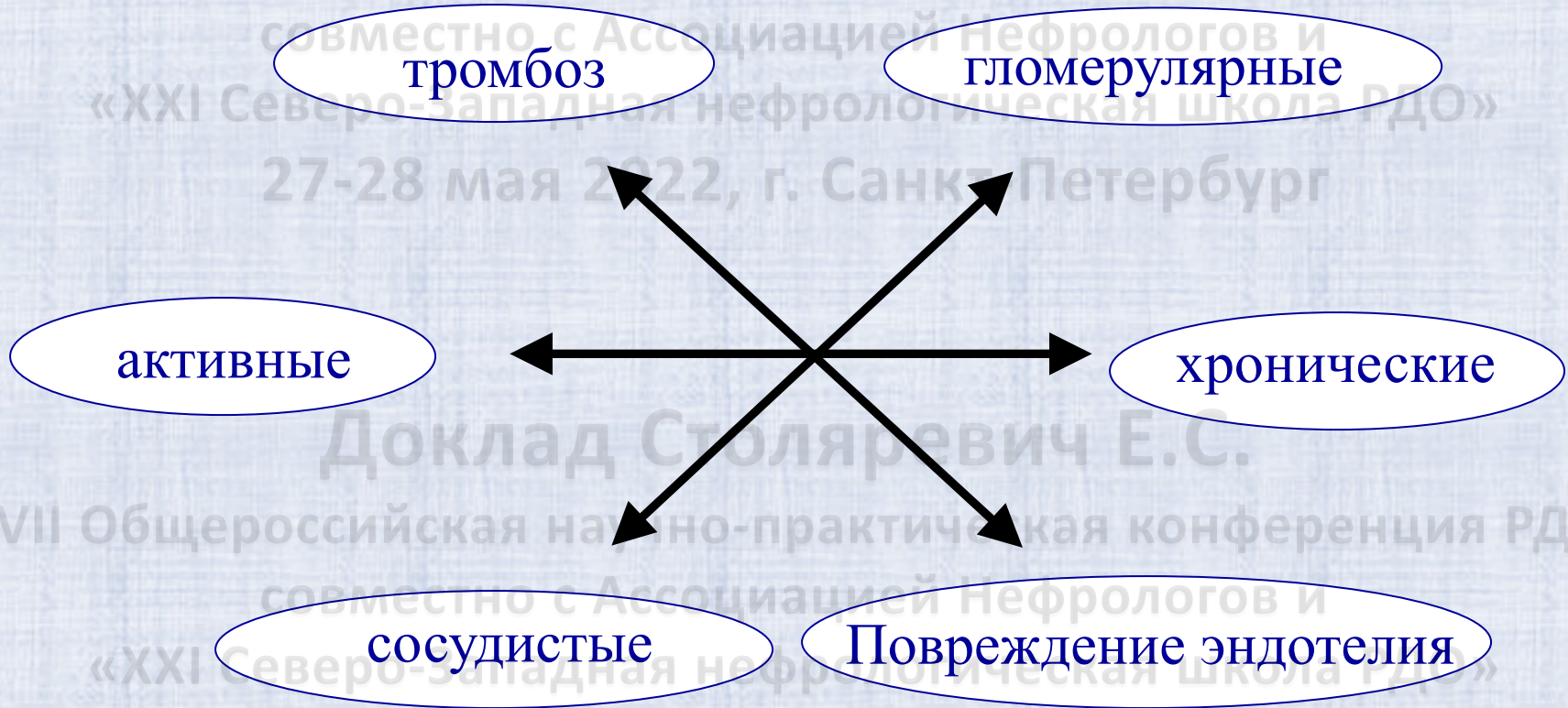
Доклад Столяревич Е.С.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург



Доклад Столяревич Е.С.

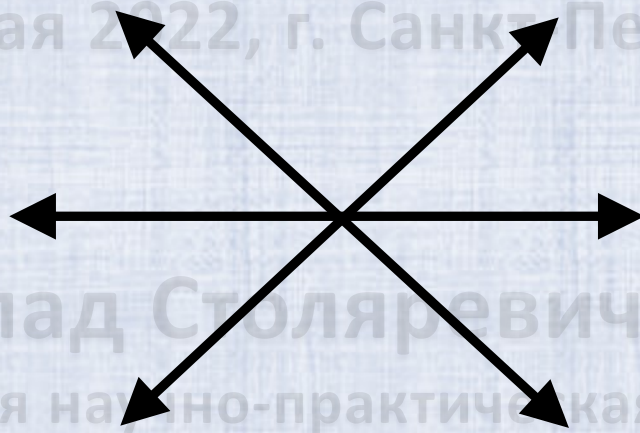
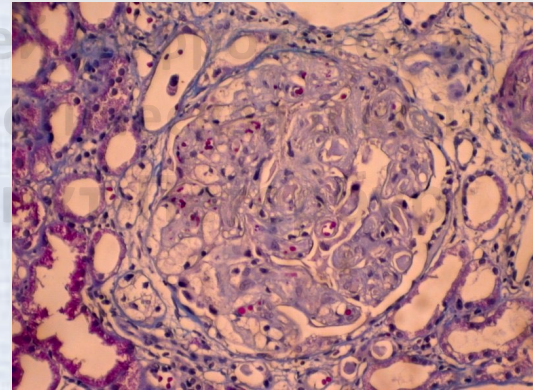
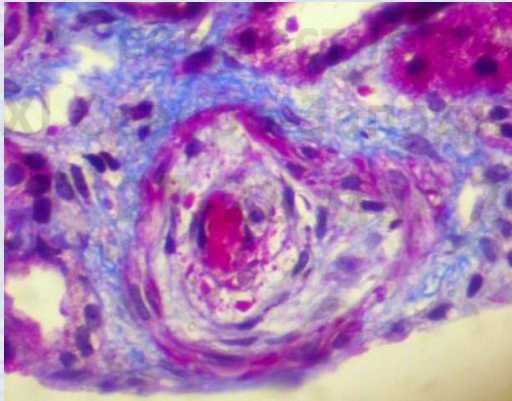
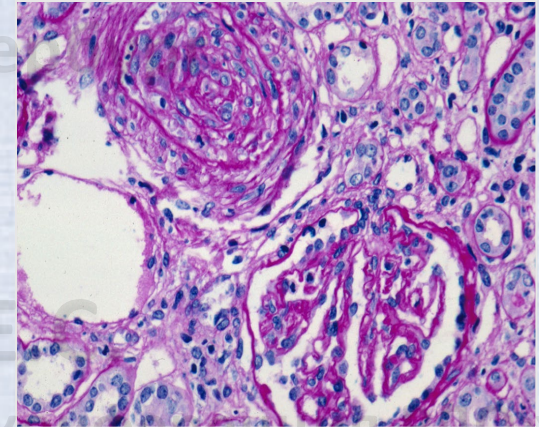
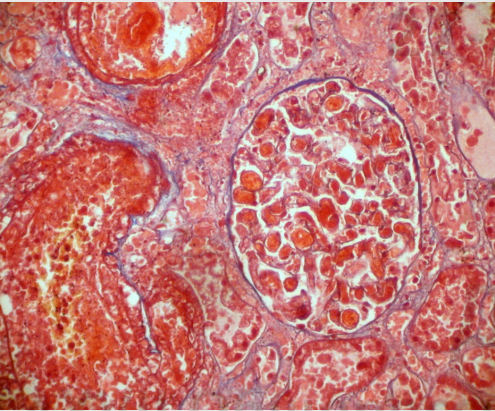
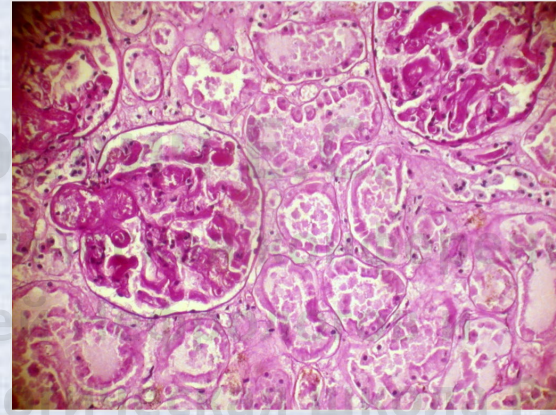
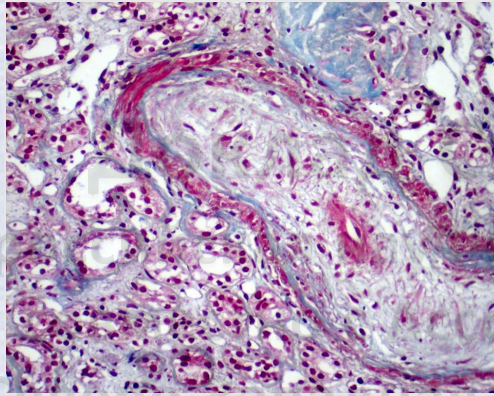
«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург





«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»  
«XXI Северо-Западная нефрологическая конференция РДО»  
28 мая 2022, г. Санкт-Петербург  
доклад Столяревич Е.С.  
«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»  
«XXI Северо-Западная нефрологическая конференция РДО»  
2022, г. Санкт-Петербург

# Особенности морфологической картины и прогноз в зависимости от природы ТМА

Table I: Clinical and laboratory features in various etiologies of renal TMA

Features	Malignant Hypertension	Pregnancy related	Lupus nephritis	aHUS	Graft	P value
No. of biopsies	13	7	6	7	7	
Age Range (yrs)	19 - 65	22 - 31	22 - 36	7 - 40	28 - 39	0.02
Male: Female	5:1	0:7	0:6	0:7	2:1	
Microscopic hematuria (%)	7 (58.3%)	6 (85.7%)	4 (66.7%)	4 (57.1%)	1 (20%)	0.383
Proteinuria (%)	10 (83.3%)	7 (100%)	6 (100%)	7 (100%)	5 (100%)	0.515
Mean 24-hr urinary protein (g/d)	1±0.5* (n=4)	1.5±1.1 (n=2)	1.6±0.9 (n=4)	0.8±0.2 (n=2)	2.7 (n=1)	0.583
Mean S. Albumin (g/dl)	3.5±0.6	2.8±0.2	2.3±0.4	2.8±0.1	3.5±0.4	<0.05
Mean S. Creatinine (mg/dl)	6±2.2	6.7±2.1	3.3±1.8	6±3.2	5.7±2.6	0.004
Mean Hemoglobin (g/dl)	9.8±2.4	7.7±2.7	6±1.4	7.9±2.8	7.6±1.5	0.024
Mean Platelet count (x10 <sup>6</sup> cmm)	179.8±79	132.7±81	137±73.7	98±61.5	112±65.5	0.151
Mean LDH (u/l)	850±495	1952.6±1004	682.8±285	2907±1893.6	852±792	0.002
Fragmented RBCs (%)	Nil	2 (28.6%)	2 (33.3%)	1 (14.3%)	Nil	-
Follow up S. Creatinine (mg/dl)	6.3±2.9 (n=6)	5.8±2.5 (n=6)	1.6±1.1 (n=5)	4.5±3.6 (n=6)	3.4±3.5 (n=3)	
Follow up Hemoglobin (g/dl)	8.7±1.3 (n=6)	7.9±0.8 (n=6)	10.7±2.7 (n=5)	9±2.3 (n=6)	11.9±4 (n=3)	
Follow up Platelet count (x10 <sup>6</sup> cmm)	180.2±81.7 (n=6)	190.8±45.9 (n=6)	183.6±90.6 (n=5)	204±42.8 (n=6)	166.7±78.3 (n=3)	
Dialysis dependent (%)	5 (41.6%)	4 (57%)	2 (33.3%)	4 (57%)	1 (20%)	

aHUS: Atypical hemolytic uremic syndrome

Table II: Histopathological features in various etiologies of renal TMA

Features	Malignant hypertension (n=13)	Pregnancy related (n=7)	Lupus nephritis (n=6)	aHUS (n=7)	Graft (n=7)
<b>Glomerular changes:</b>					
Fibrin thrombi	nil	nil	2 (33.3%)	3 (42.9%)	nil
Mesangiolytic	3 (23.1%)	2 (28.6%)	nil	5 (71.4%)	3 (42.9%)
GBM splitting	4 (30.8%)	1 (14.3%)	nil	3 (42.9%)	2 (28.6%)
Ischemic wrinkling	7 (53.8%)	nil	nil	nil	2 (28.6%)
Diffuse global glomerulosclerosis	6 (46.2%)	nil	nil	nil	nil
Crescents	4 (30.8%)	1 (14.3%)	2 (33.3%)	1 (14.3%)	nil
<b>Cortical necrosis</b>	nil	5 (71.4%)	nil	3 (42.9%)	3 (42.9%)
<b>Arteriolar changes:</b>					
Fibrinoid necrosis	8 (61.5%)	nil	1 (16.7%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)
Thrombi	1 (7.7%)	nil	nil	2 (28.6%)	2 (28.6%)
Hyaline arteriosclerosis	11 (84.6%)	nil	nil	nil	2 (28.6%)
<b>Arterial changes:</b>					
Fibrinoid necrosis	7 (53.8%)	6 (100%)	5 (83.3%)	3 (42.9%)	6 (85.7%)
Thrombi	1 (7.7%)	2 (28.6%)	nil	nil	2 (28.6%)
Fibrotic intimal hyperplasia	6 (46.2%)	nil	nil	nil	nil
Medial hypertrophy	4 (30.8%)	nil	nil	nil	1 (14.3%)
Mucoid intimal change	5 (38.5%)	nil	1 (16.7%)	1 (14.3%)	4 (57.1%)
Splitting of internal elastic lamina	2 (15.4%)	nil	nil	nil	2 (28.6%)

aHUS: Atypical hemolytic uremic syndrome, GBM: Glomerular basement membrane.

Эндотелиотропный  
фактор

- Д+ГУС  
(E Coli веротоксин/  
Shiga-токсин)

- Стрептококковая пневмония  
(нейраминидаза)

- Посттрансплантационный  
(AMR, CMV, CNI, mTOR)

- Лекарства (циклоsporин,  
, митомицин, , anti-VEGF  
хинин, клопидогрель и др.)

- Злокачественная АГ

- злокачественные опухоли

- ВИЧ, ЦМВ

- Трансплантация

- беременность

- **аГУС спорадический**

- **аГУС семейный**

Мутация

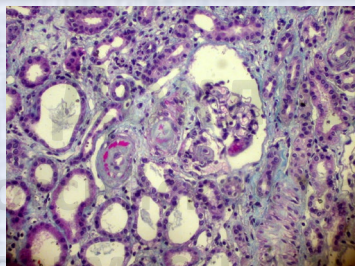


Предрасположенность

# Рецидив aГУС после ТП и de novo ТМА ренального трансплантата

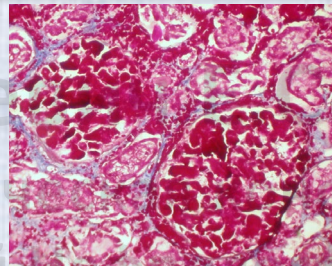
## Посттрансплантационная de novo ТМА (CNI-ассоциированная)

- Чаще локальное повреждение
- Хороший эффект от отмены CNI
- Преобладают изменения приносящих артериол
- У 30% реципиентов обнаружены мутации



## Возврат aГУС после АТП

- Чаще системное повреждение
- Разнообразные морфологические проявления
- хорошо отвечает на подавление комплемента
- Может не быть указаний на ТМА в анамнезе

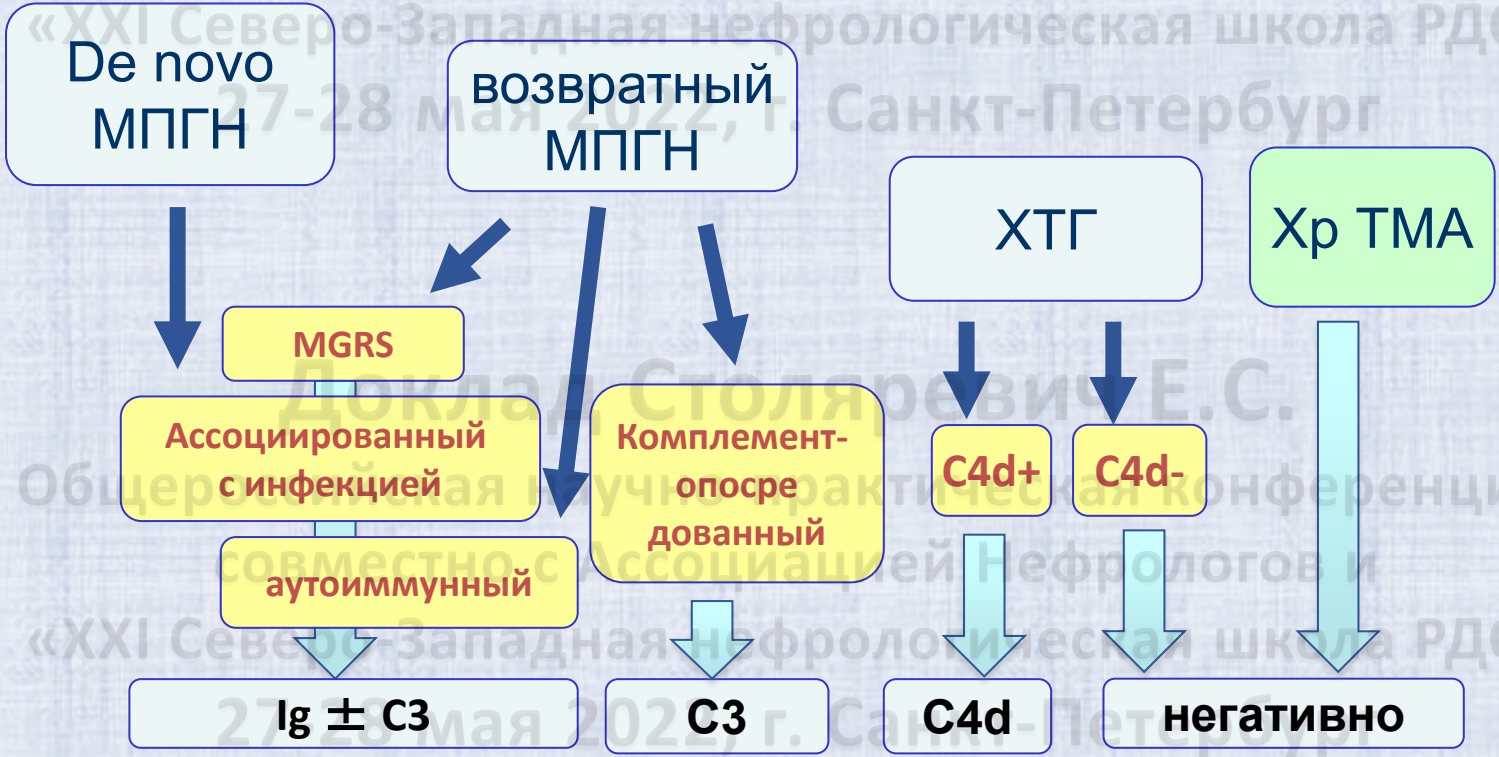


Варианты посттрансплантационной ТМА имеют сходные механизмы развития с нарушением регуляции системы комплемента, но различаются по вкладу генетических факторов и эндотелиотропных триггеров

Доклад Столяревич Е.С.  
**МПГН в трансплантате**

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»  
совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»  
27-28 мая 2022 г., Санкт-Петербург

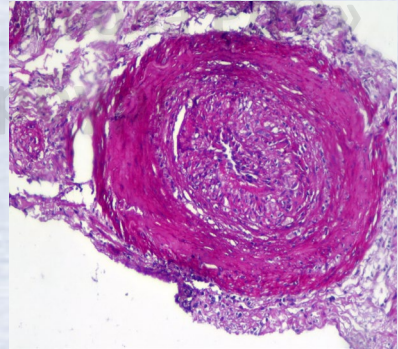
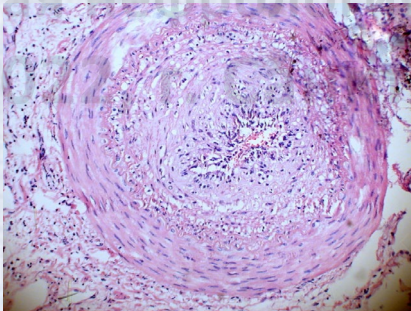
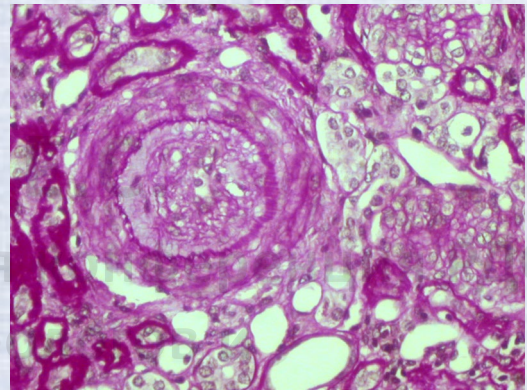
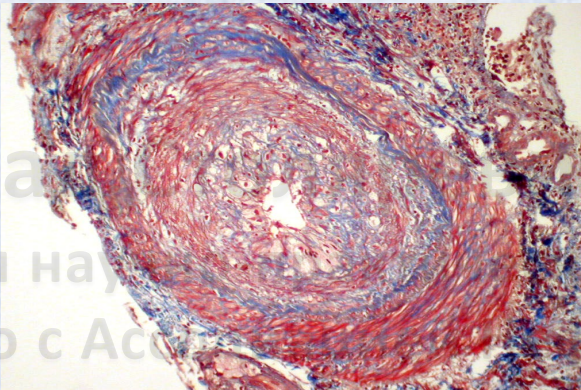
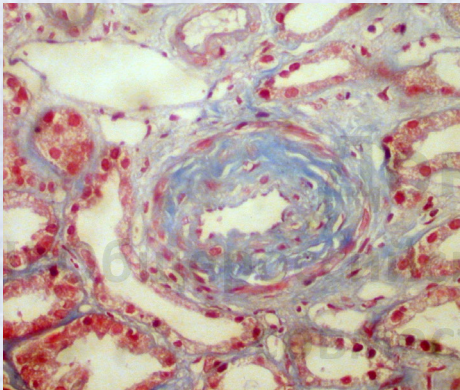


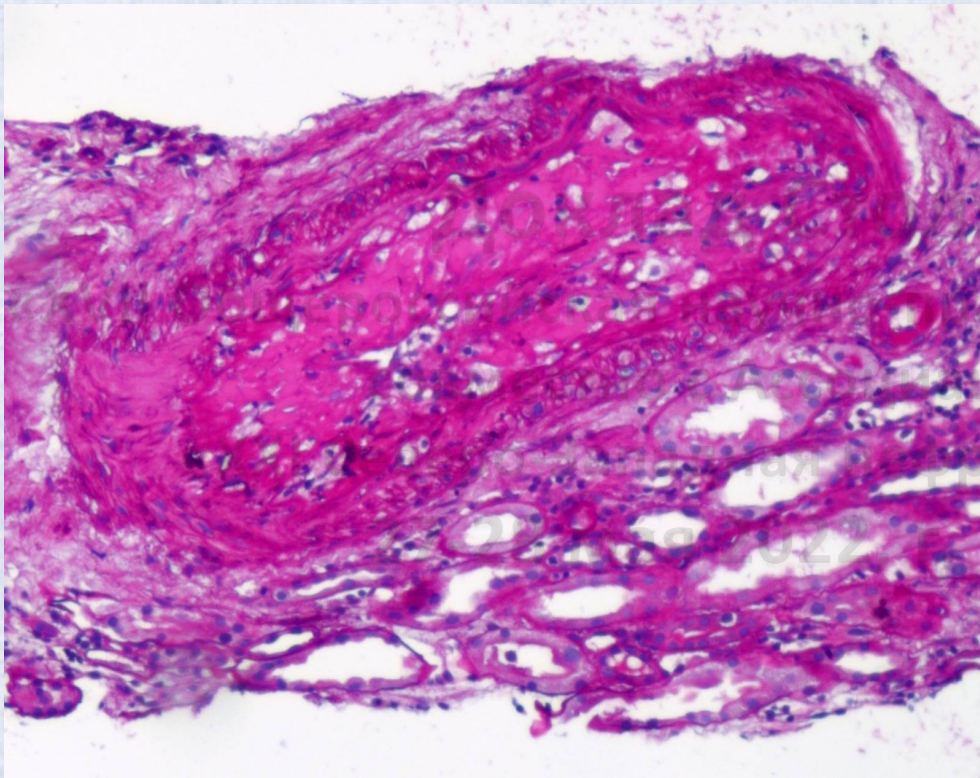
**Артериосклероз в трансплантате**

**Артериальная гипертензия**

**Хроническое отторжение**

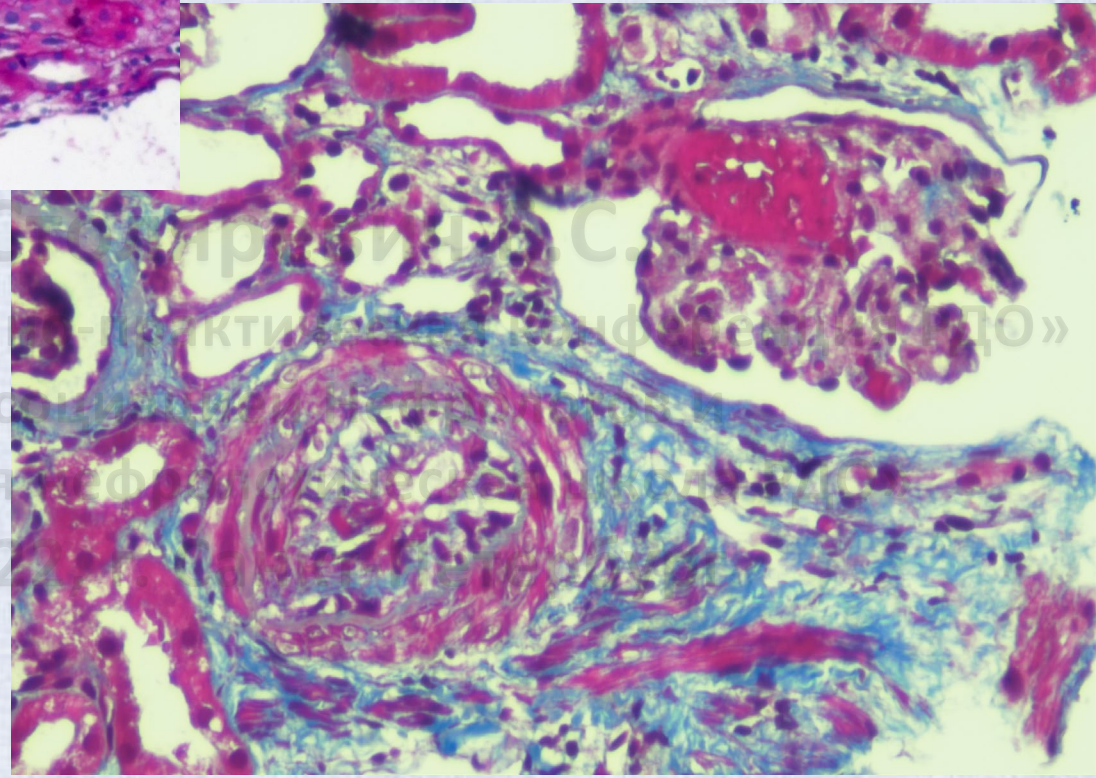
**Хроническая ТМА**





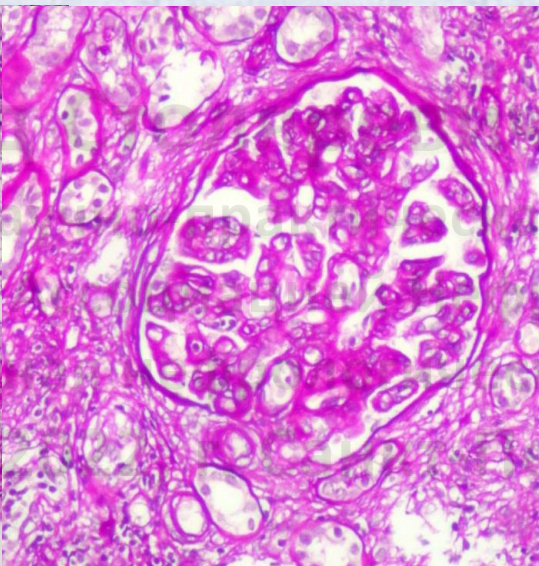
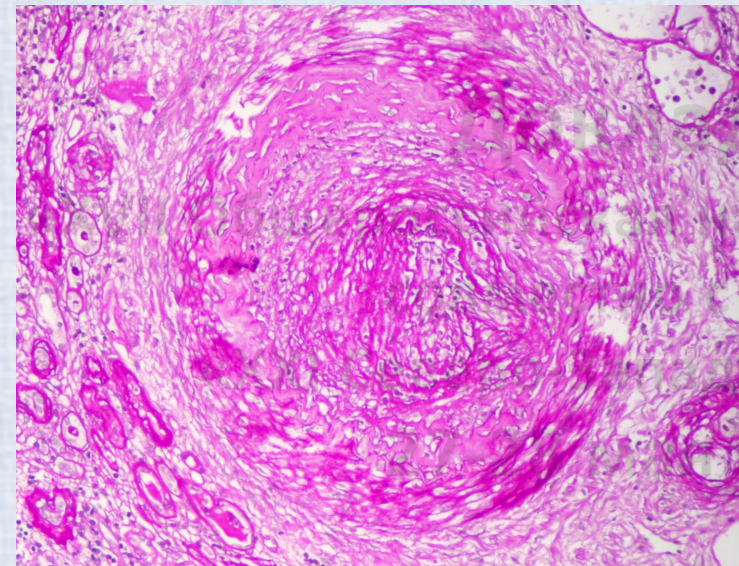
Яревич Е.С.

«Практическая конференция РДО»  
«Школа Нефрологов и  
«Морфологическая школа РДО»  
Санкт-Петербург

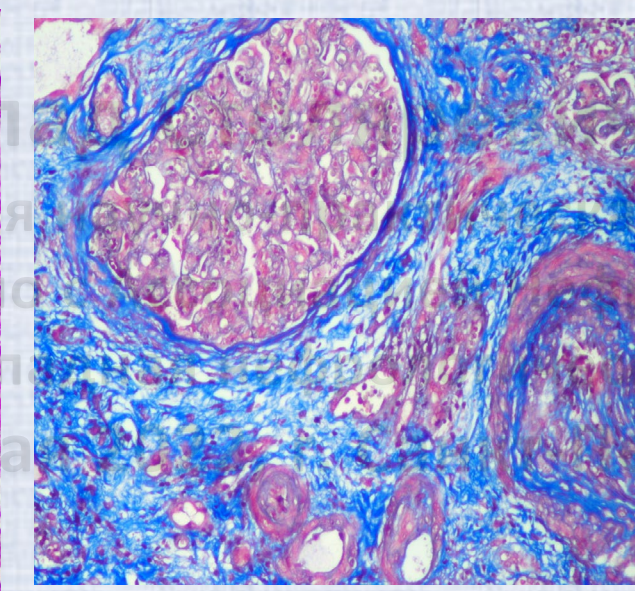
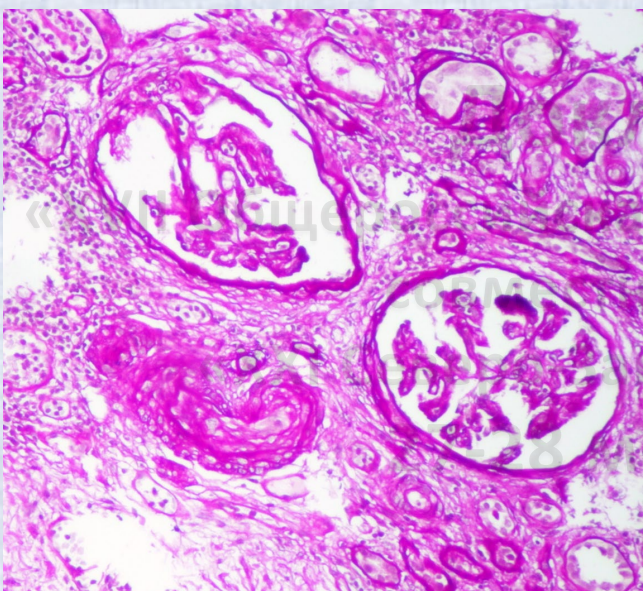
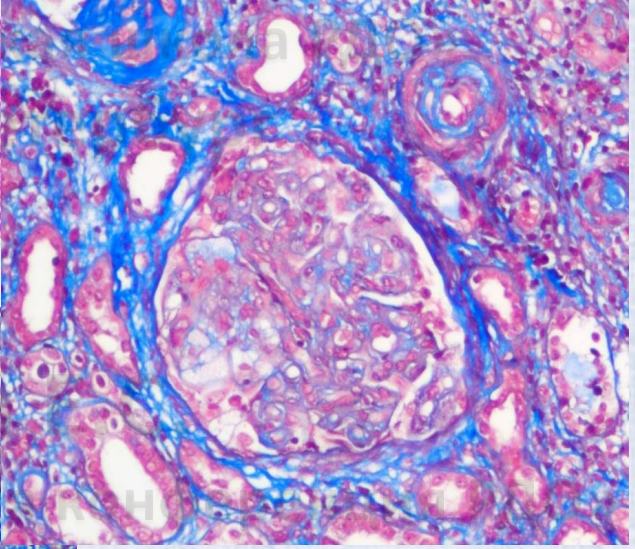


Доклад С.С. Яревич Е.С.

«XVII Общероссийская научная конференция РДО»  
совместно с Ассоциацией нефрологов  
«XXI Северо-Западная конференция РДО»  
27-28 мая 2022



Е.С.  
«...я конференция РДО»  
...огов и



...огов и  
...школа РДО»  
...рбург



# Характер мутации определяет необходимость тераии экулизумабом и возможность/сроки его отмены

Доклад Столяревич Е.С.

Фактор риска	Риск рецидива	Терапия экулизумабом
Мутации CFH, CFB, C3, CFH/CFHR1-5, рецидивы аГУС в анамнезе, семейные формы аГУС	высокий	В течение всего срока после АТП
Мутации CFI, мутации с неизученным значением, неидентифицированные мутации, низкие титры антиFH-антител	средний	Возможна попытка отмены через 12 мес. после ТП
Изолированные мутации MCP, отсутствие анти CFH-антител в течение длительного времени	низкий	Лечение экулизумабом может не проводиться

# Заключение

## Доклад Столяревич Е.С.

- ТМА диагностируется в первую очередь на основании клиничко-лабораторных данных
- Биопсия почки не является обязательной в диагностике ТМА
- Биопсия почки показана при подозрении на ТМА в отсутствие полного лабораторного симптомокомплекса
- Морфологические проявления ТМА разнообразны и требуют дифференциальной диагностики с другими заболеваниями почек и почечного трансплантата