

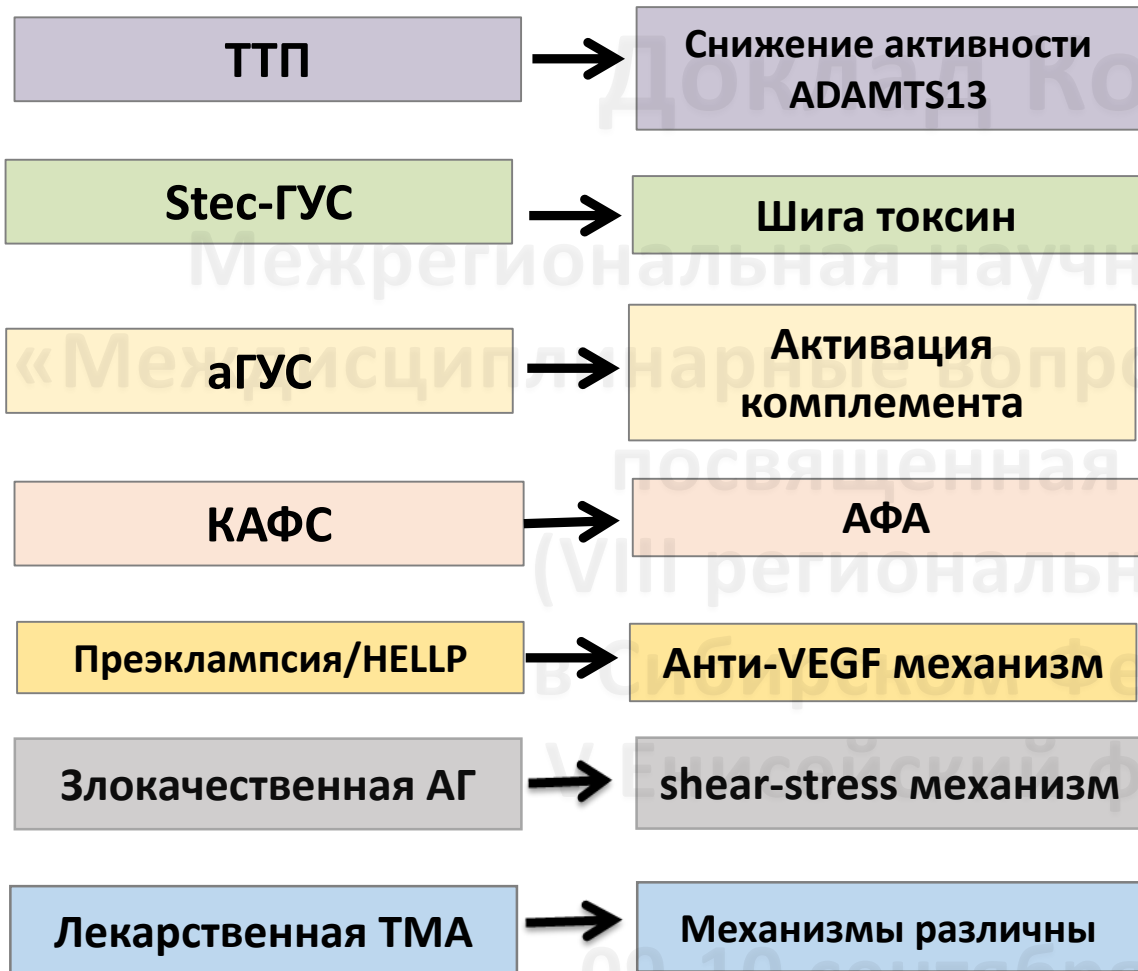
Дифференциальная диагностика ТМА в практике нефролога и ревматолога

Профессор Козловская Н.Л.

Межрегиональная научно-практическая конференция
«междисциплинарные вопросы нефрологии и ревматологии»,
VIII Региональная конференция РДО в Сибирском Федеральном округе и
V Енисейский форум ревматологов

9-10 сентября 2022г

Тромботическая микроангиопатия (ТМА): основные сведения



ТМА - гетерогенная группа заболеваний, объединенных общностью гистологической картины и клинических проявлений при различии патогенетических механизмов

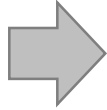
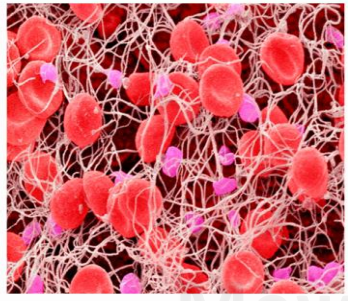
Клинико-морфологический синдром, характеризующий особый тип поражения сосудов микроциркуляторного русла, при котором развивается их тромбоз и воспаление сосудистой стенки (МЦР)

В основе ТМА лежит повреждение эндотелия, обусловленное различными механизмами

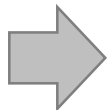
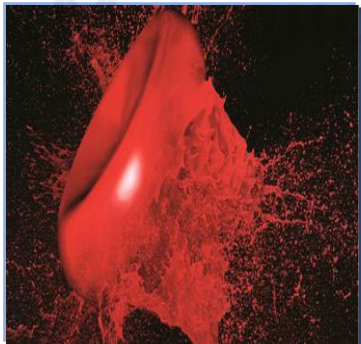
Два морфологических феномена ТМА:

- Микроангиопатия – отек эндотелиальных клеток, их отслойка от базальной мембраны, некроз, деструкция
- расширение субэндотелиального пространства
- Тромбоз

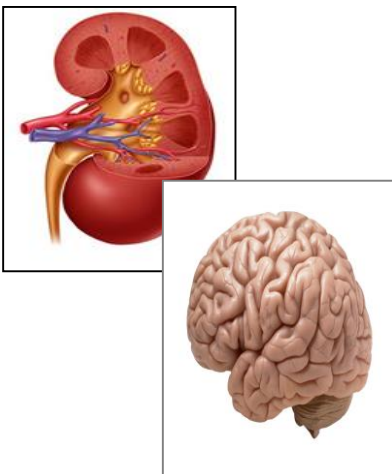
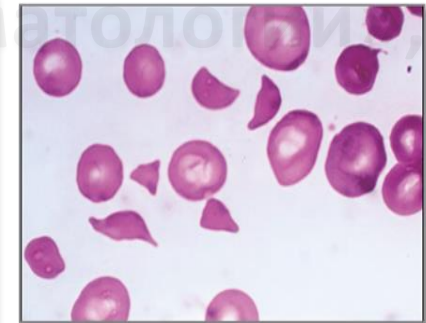
Клинико-лабораторные проявления ТМА



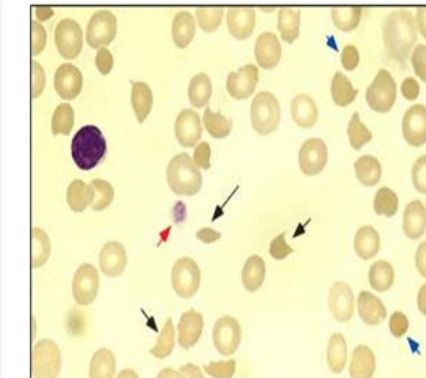
Тромбоцитопения потребления: тромбоциты $< 150000/\text{мкл}$ или снижение числа тромбоцитов $> 25\%$ от базального уровня
Клинически возможны кожный геморрагический синдром или кровотечения



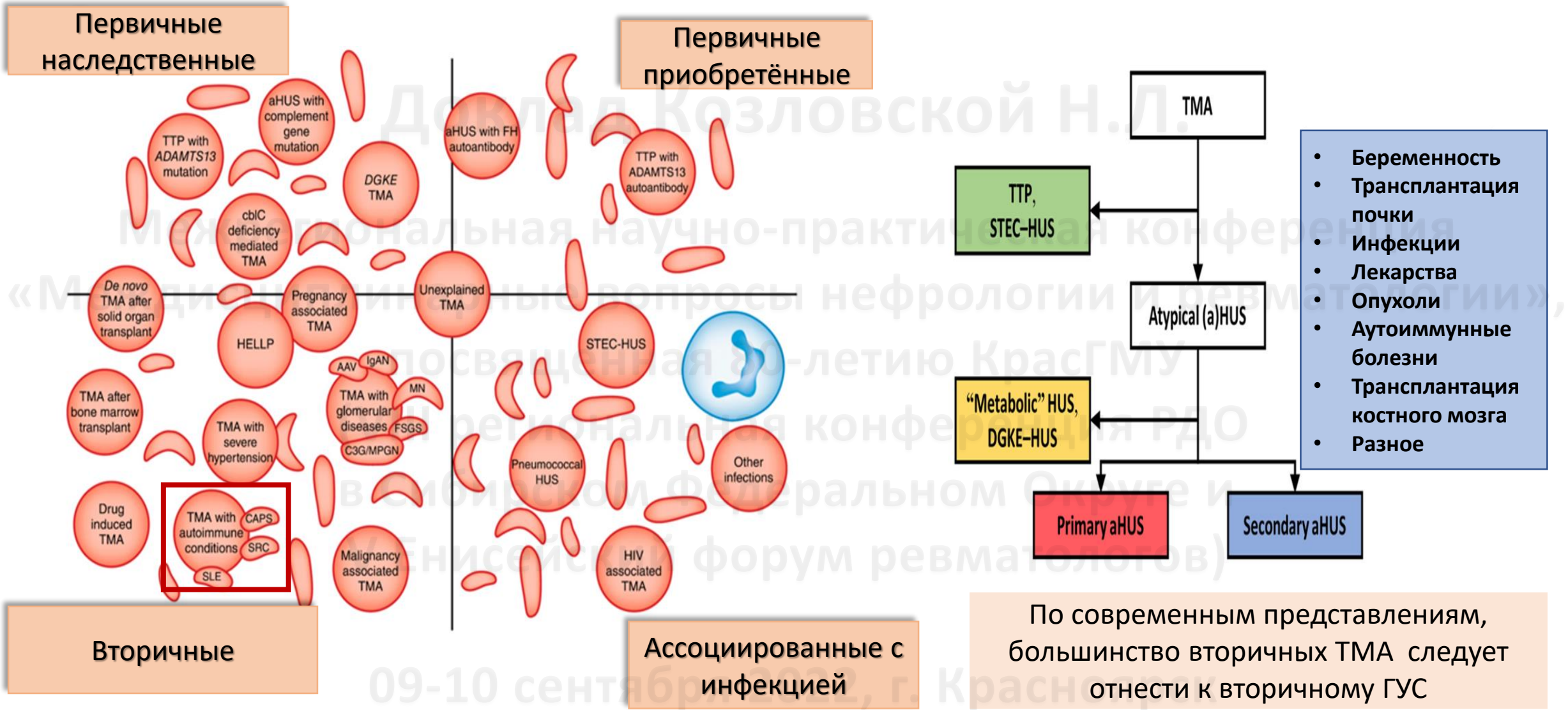
Микроангиопатический гемолиз (МАГА): Кумбс - негативная гемолитическая анемия с высоким уровнем ЛДГ, низким - гаптоглобина и шизоцитозом $> 1\%$. Возможно: повышение билирубина, преимущественно за счет непрямого, свободный гемоглобин в моче



Ишемическое повреждение органов: почек, ЦНС, а также сердца, легких, ЖКТ, печени, глаз.
Почки – поражаются при всех видах ТМА. При ГУС – основная мишень. **Клинические проявления:** ОПП – наиболее часто, синдром сосудистой нефропатии, злокачественная артериальная гипертензия



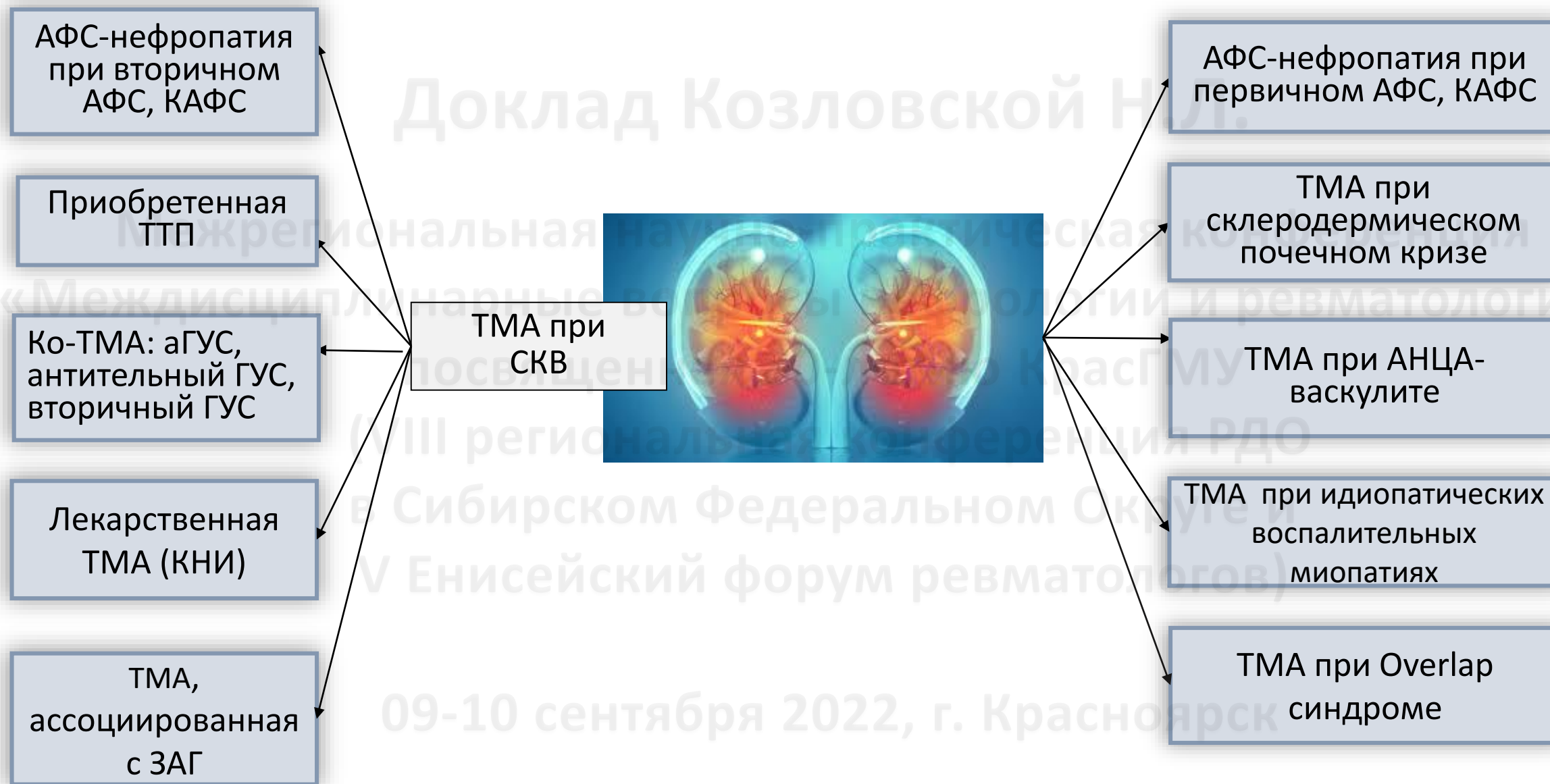
Современная классификация ТМА



- Беременность
- Трансплантация почки
- Инфекции
- Лекарства
- Опухоли
- Аутоиммунные болезни
- Трансплантация костного мозга
- Разное

Brocklebank V et al. Clin J Am Soc Nephrol 2018, Loirat, C.; Fakhouri, F.; Ariceta, G. et al. Pediatr. Nephrol. 2016,31, 15–39. Goodship, T.H.; Cook, H.T.; Fakhouri, F. et al. Kidney Int. 2017, 91, 539–551. Timmermans S, van Paassen P. J.Clin.Med. 2021, 10, 3034.

Причины и варианты ТМА в ревматологии



ТМА при ревматологических заболеваниях: основные сведения

- Системная красная волчанка – самая частая причина ТМА в ревматологии, не зависимо от того, развивается ли последняя у пациентов с АФС или в отсутствие аФА
- Помимо СКВ, ТМА может развиваться у пациентов с первичным АФС, системной склеродермией, реже – у пациентов с АНЦА- васкулитами, полимиозитом/ дерматомиозитом
- Основными механизмами развития ТМА являются дефицит ADAMTS13 вследствие появления аутоантител, дисрегуляция и избыточная активация комплемента разной природы, воздействие на эндотелий антифосфолипидных антител
- В последние годы получены доказательства ведущей роли комплемента в развитии ТМА при разных нозологических формах (СКВ, АФС, СС)
- При ревматологических заболеваниях ТМА может иметь генерализованный характер, однако чаще развивается как локальный почечный процесс
- Морфологические признаки ТМА одинаковы независимо от ее природы и основного заболевания

INTERNAL MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

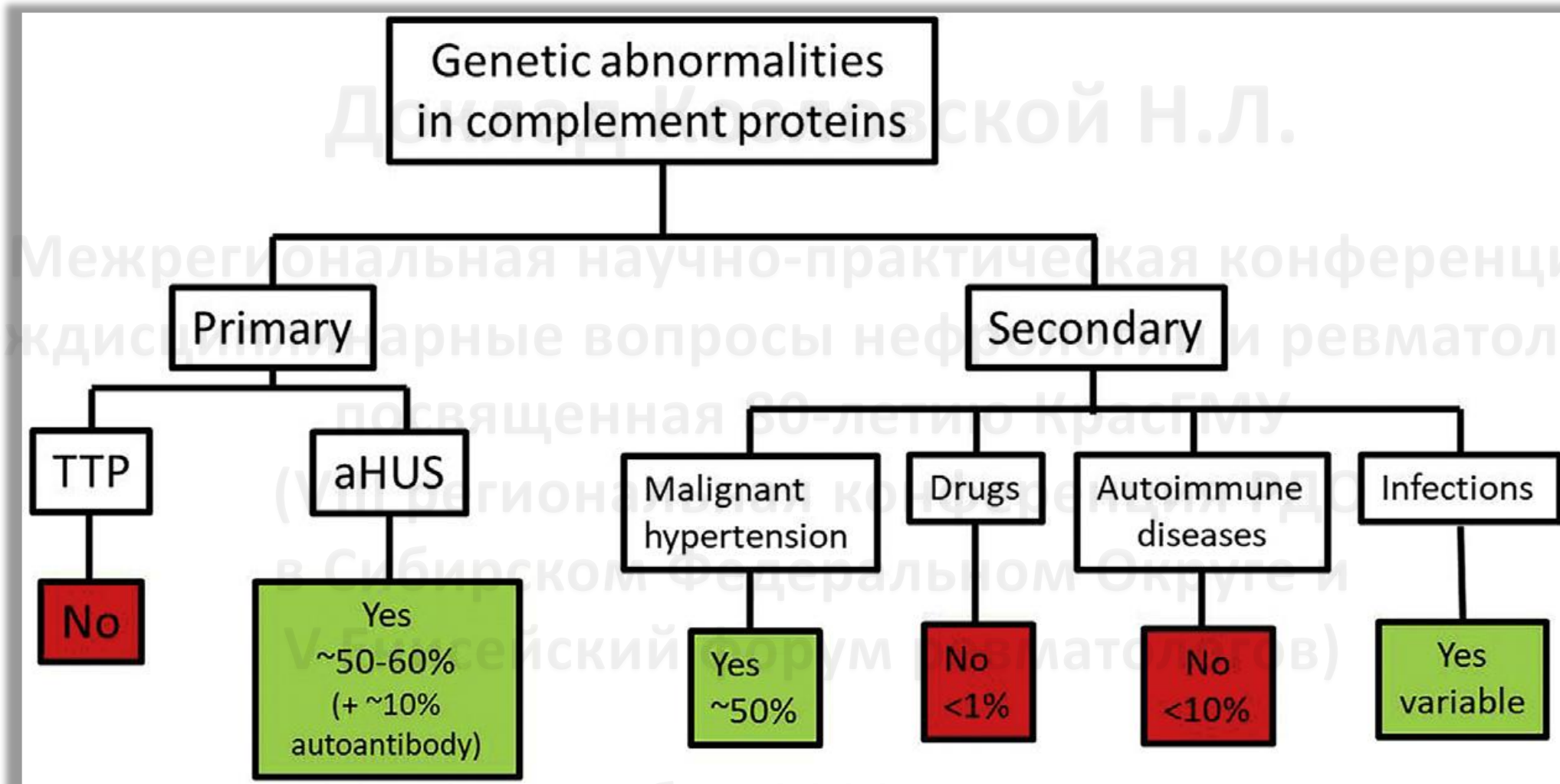
Registry of 919 Patients with Thrombotic Microangiopathies
across Japan: Database of Nara Medical University
during 1998-2008

У 221 из 919 (24%) пациентов Регистра диагностированы диффузные болезни соединительной ткани, в основном СКВ и системная склеродермия. Лишь у 2% пациентов (19 из 919) диагностированы васкулиты: узелковый полиартериит (7 пациентов), АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (7 пациентов), гранулематоз с полиангиитом (2 пациента) и другие (3 пациента)

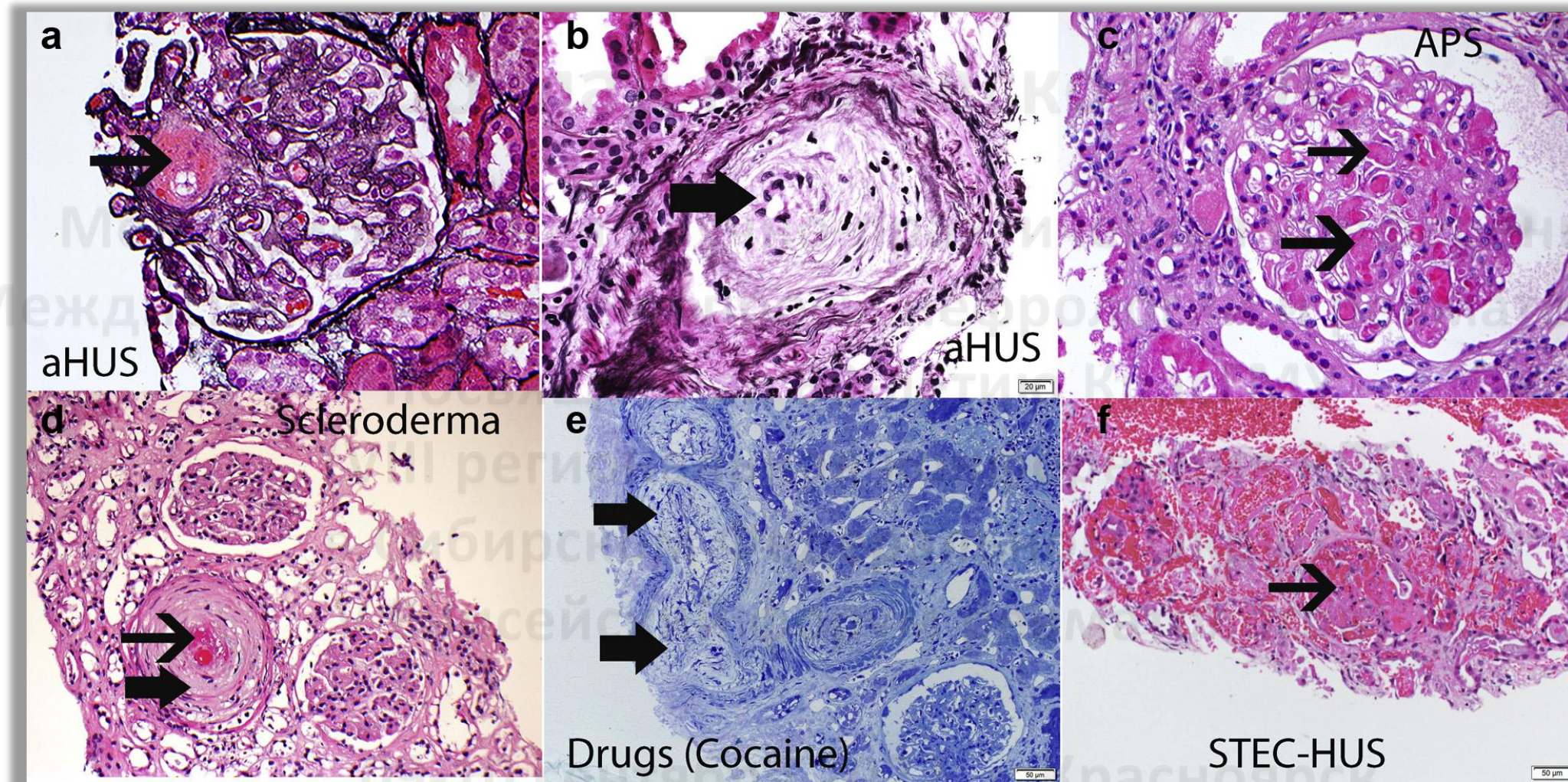
Babar F. et al. Rheum Dis Clin N Am. 2018; 44: 635–649,

Fujimura Y., Matsumoto M. Intern Med. 2010; 49(1): 7-15.

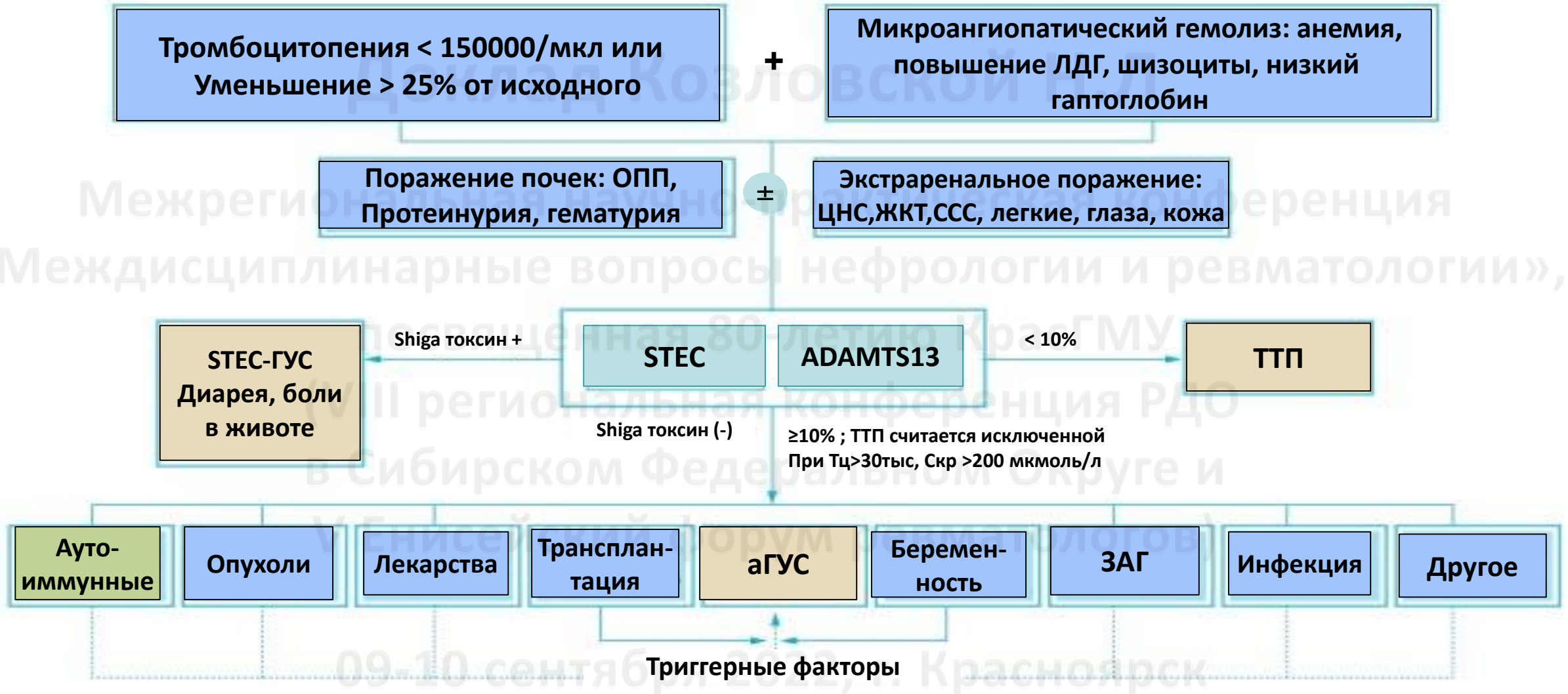
Генетические аномалии комплемента при первичных и вторичных ТМА



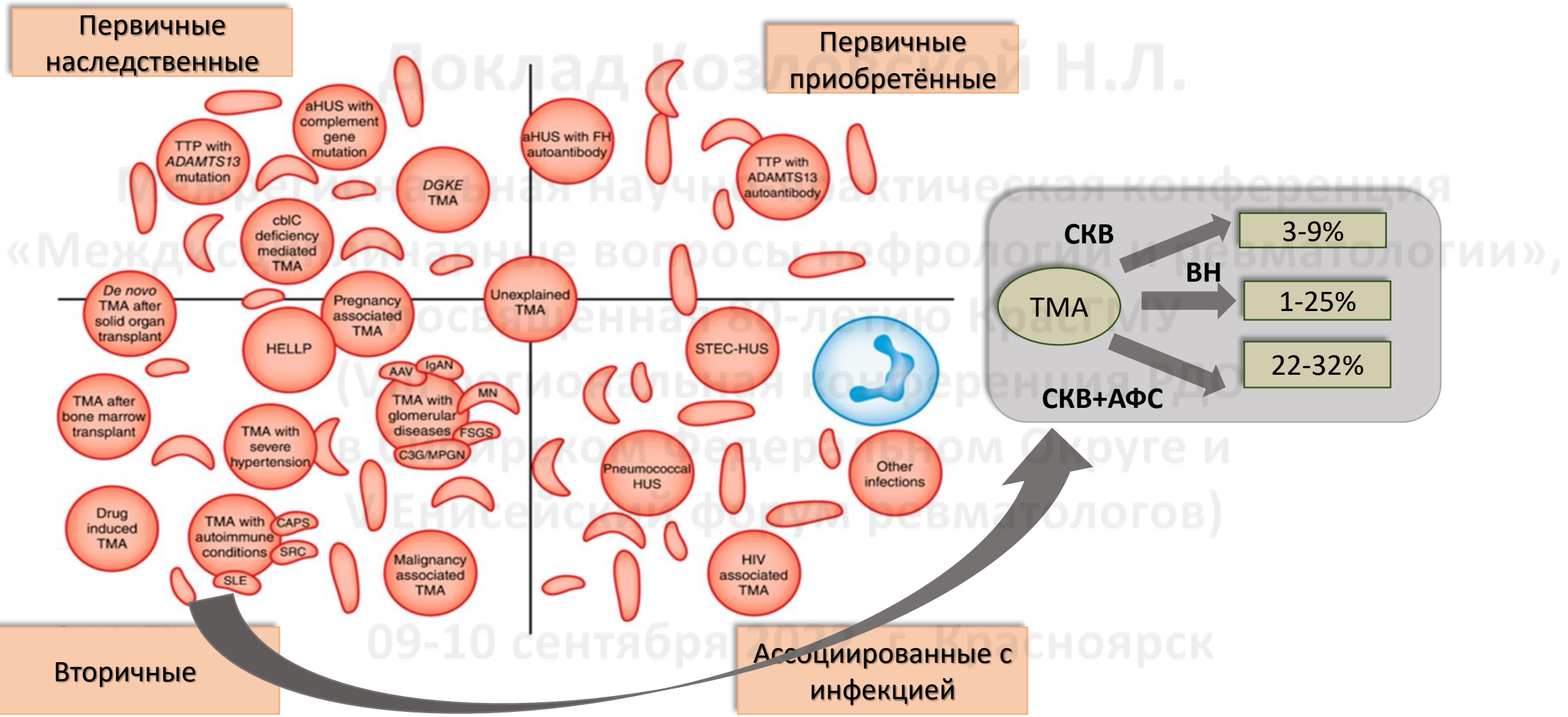
Морфологические изменения неспецифичны и одинаковы при любых формах ТМА



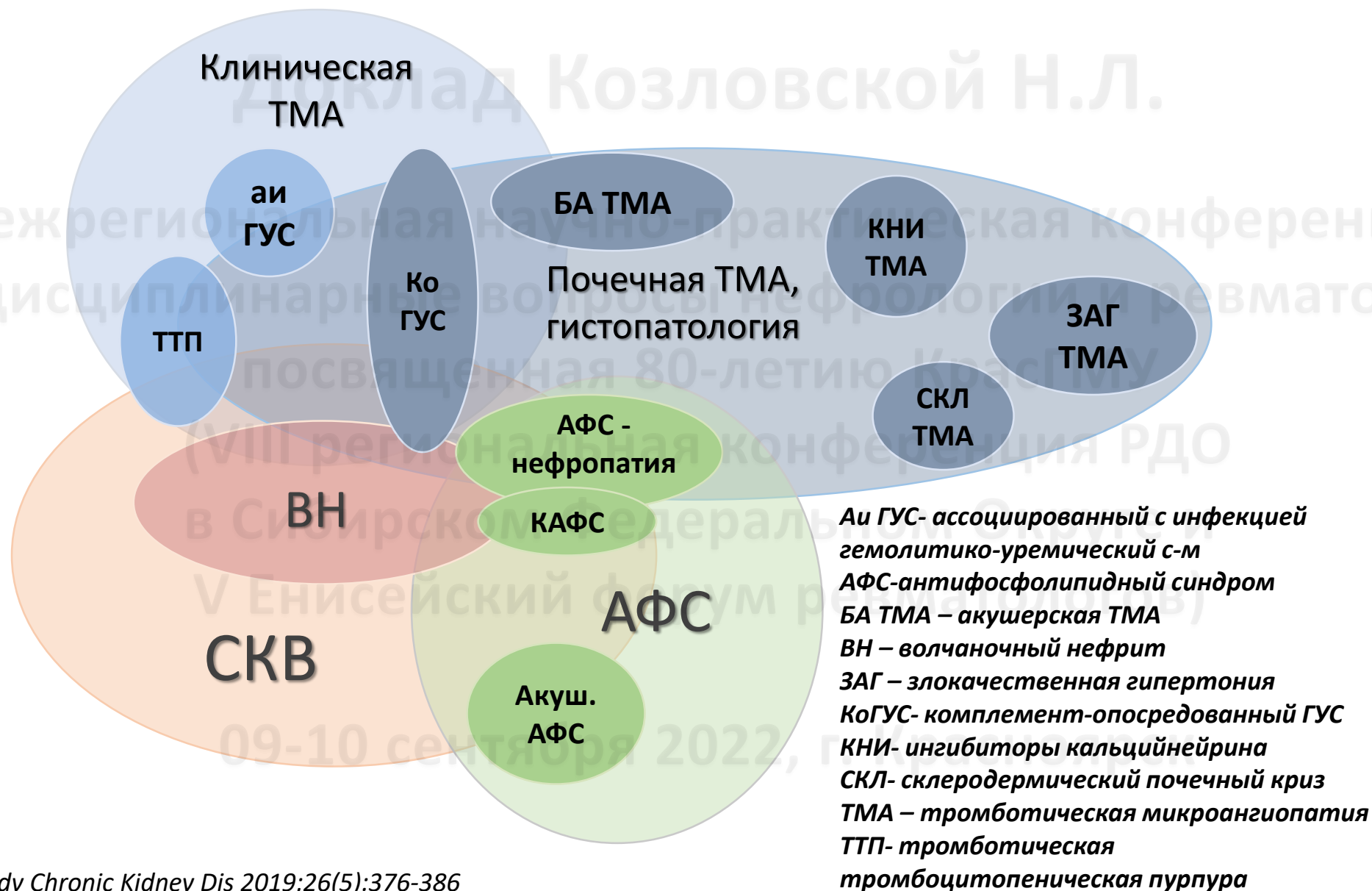
Дифференциальный диагноз тромботических микроангиопатий



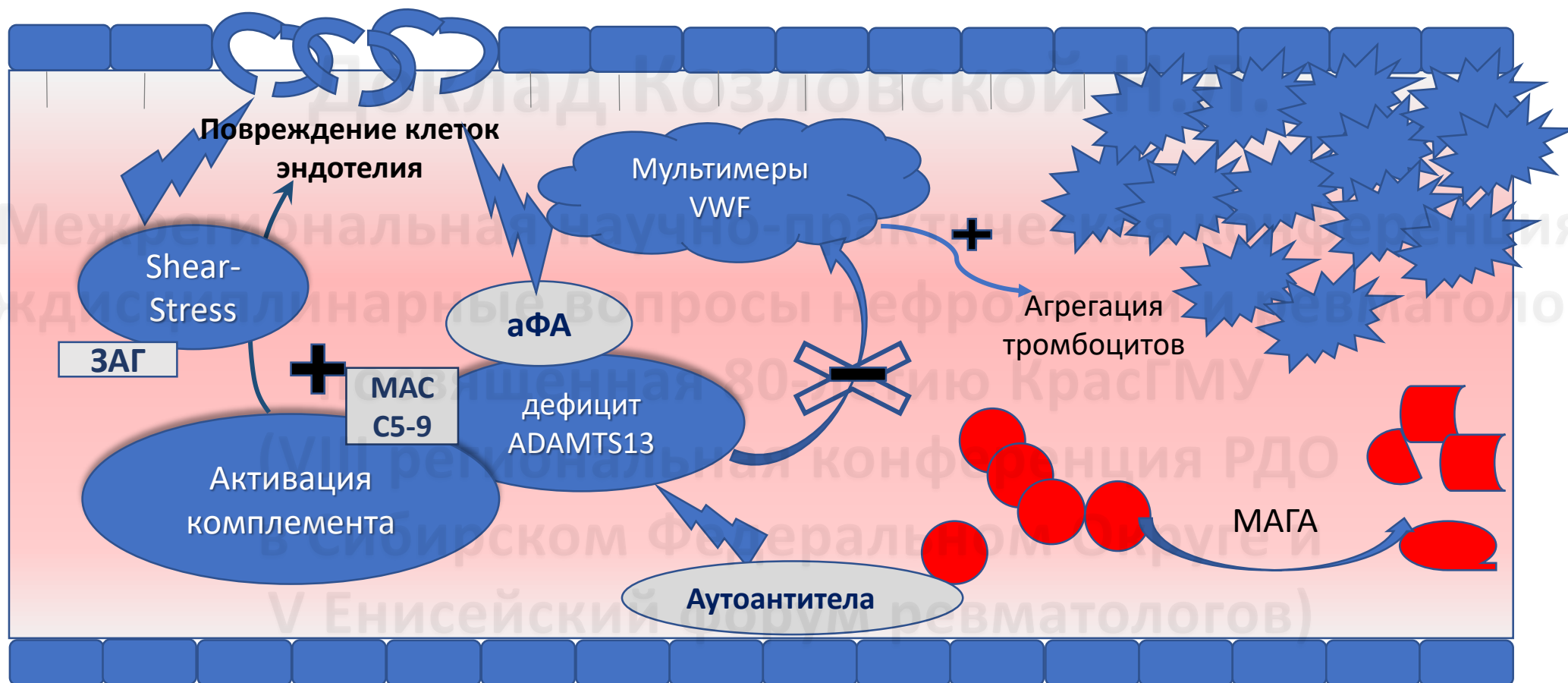
Распространённость ТМА при СКВ



Спектр клинических синдромов ТМА и АФС у пациентов с СКВ



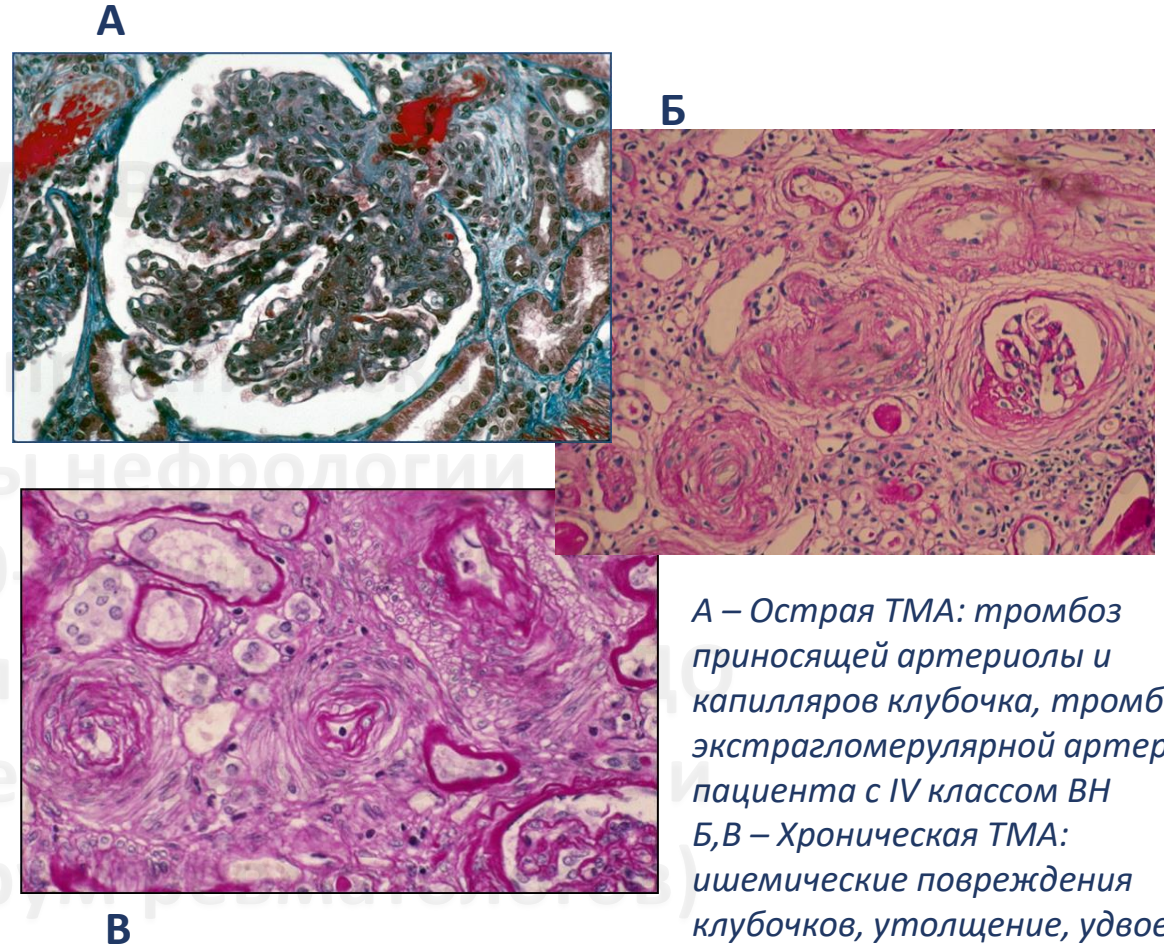
Возможные механизмы развития ТМА при волчаночном нефрите



В ряде случаев развитие ТМА при ВН обуславливает сочетание нескольких патогенетических механизмов при преобладании одного основного

Особенности синдрома ТМА при СКВ

- Возможно развитие локальной почечной формы ТМА без микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении
- Наиболее часто ТМА развивается у пациентов с ВН, преимущественно классов IV или IV+V
- У пациентов с СКВ ТМА может развиваться изолированно, в отсутствие признаков ВН
- Наличие классической триады ТМА создает сложности в дифференциальной диагностике между активностью СКВ с ВН и ТМА
- Вторичная ТМА при СКВ в большинстве случаев демонстрирует резистентность к традиционной иммуносупрессивной терапии



*А – Острая ТМА: тромбоз приносящей артериолы и капилляров клубочка, тромбоз экстрагломерулярной артерии у пациента с IV классом ВН
Б,Б – Хроническая ТМА: ишемические повреждения клубочков, утолщение, удвоение и сморщивание БМК, фиброзная окклюзия просвета артерий, артерио- и артериолосклероз, атрофия канальцев, ТИФ*

Частота и спектр причин ТМА у больных с ВН (N=148)

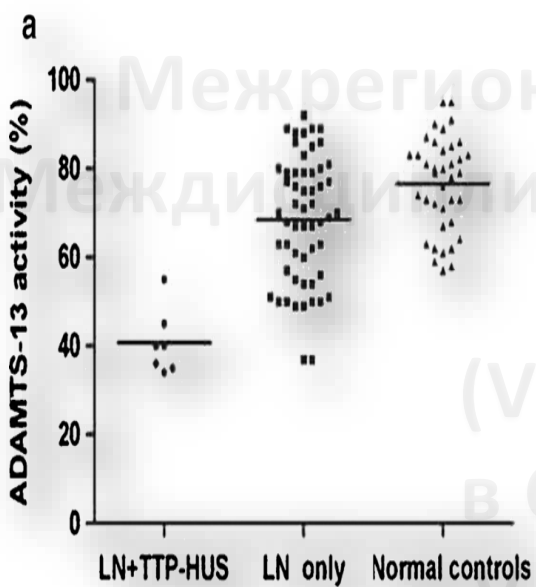


- Среди пациентов с ТМА у 30 диагностирован ВН класса IV, у 3 - класса III, у 3 - класса V
- Острая ТМА выявлена у 17 больных, хроническая – у 6, их сочетание – у 13 пациентов
- При дополнительном исследовании выявлены: C4d депозиты в стенке сосудов (у 19), снижение концентрации CFH в крови (у 17), что свидетельствует об активации как классического, так и альтернативного путей комплемента при развитии ТМА у больных ВН. Сочетание обоих феноменов отмечено у 7 пациентов.

Активность ADAMTS-13 у больных с изолированным ВН и с сочетанием ВН с ТМА в зависимости от активности СКВ (А) и частота выявления аутоантител к ADAMTS-13 (В)

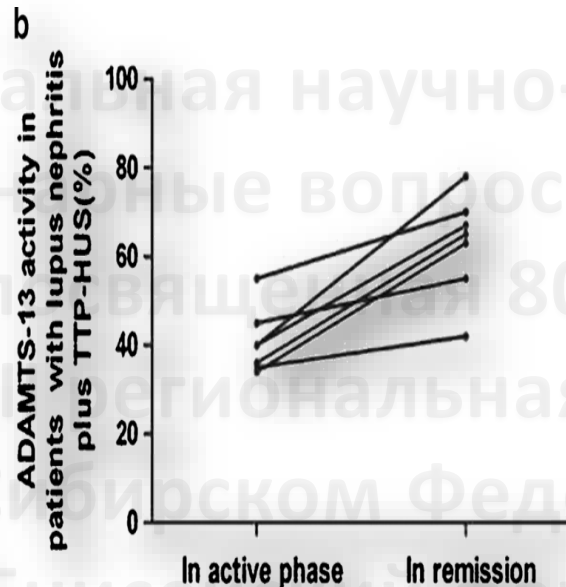
Доклад Козловской Н.Л.

А



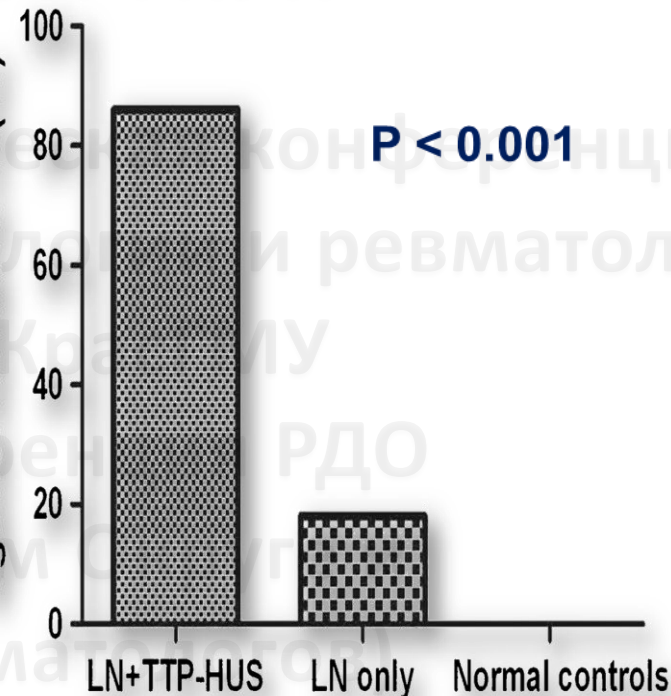
ВН+ТМА ВН Здоровые

В



Обострение Ремиссия

Prevalence of autoantibodies against ADAMTS-13(%)



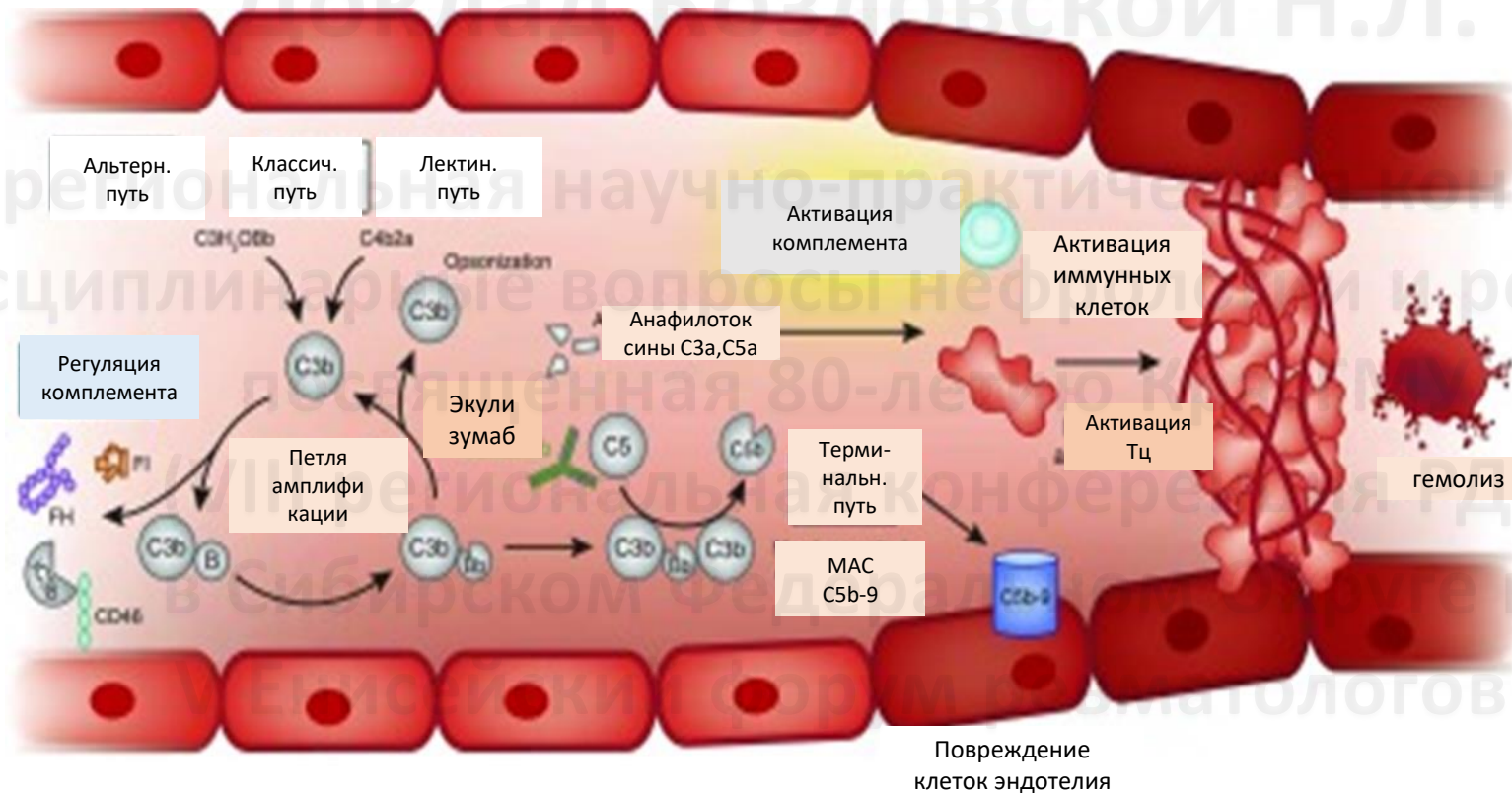
LN+TTP-HUS LN only Normal controls

ВН + ТМА ВН Здоровые

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

Роль компонента в развитии ТМА при ВН

Волчаночный нефрит – аутоиммунное поражение ткани почек, ассоциированное с активацией компонента



- ✓ Морфологические признаки активации компонента: депозиты C4d и МАК C5b-9 в клубочках
- ✓ Лабораторные признаки: низкое содержание в крови C3 и C4, CFH, высокое-Vb, C3a,C5a, МАК

Brocklebank V et al. Thrombotic microangiopathy and the Kidney Clin J Am Soc Nephrol 2018,

Park MH et al. Complement –mediated thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. Blood Advances 2018;

Предикторы развития ТМА у пациентов с ВН

Факторы риска ТМА при ВН

Фактор риска	OR	95% CI	P
Лимфопения (<1000кл/μл)	10,69	1,35-84,74	0.025
Анти-Ro-AT +	8,96	1,49-53,57	0,016

Развитие ТМА независимо от её этиологии при ВН ассоциировано с:

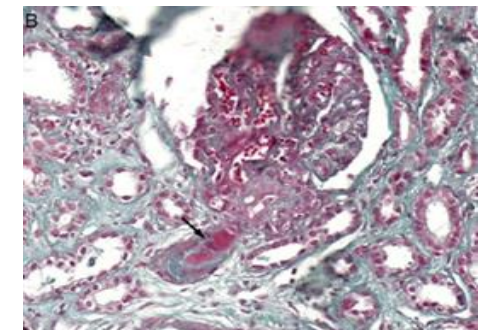
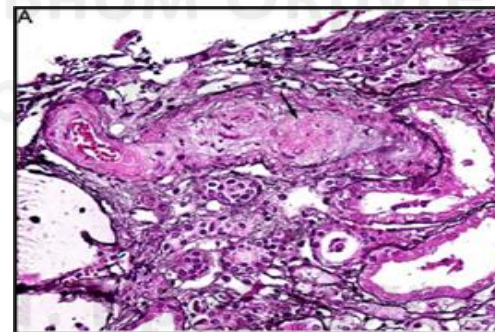
- Депозицией C4d в клубочках и внегломерулярных сосудах
- ВН IV класса
- Лимфопенией
- Наличием анти-Ro антител

Особенности сочетания ВН и ТМА

Сочетание ВН с ТМА характеризуется:

- Большой выраженностью протеинурии и гематурии
- Большой частотой нефротического синдрома
- Более выраженным нарушением функции почек
- Более частой потребностью в гемодиализе
- Более быстрым прогрессированием до тХПН
- Более частым снижением С3
- Более высокой серологической активностью СКВ

Независимо от этиологии ТМА



Морфологическая и клинико-лабораторная картина ВН у пациентов с ТМА и без ТМА

Item	Overall series (n = 50)	With TMA (n = 7)	Without TMA (n = 43)	P value
ISN/RPS classification for LN [n (%)]				
Class II	7 (14)	0 (0)	7 (16.3)	0.573
Class II + III	7 (14)	0 (0)	7 (16.1)	0.573
Class II + V	2 (4)	0 (0)	2 (4.7)	1
Class III	14 (28)	2 (28.6)	12 (27.9)	1
Class IV	16 (32)	5 (71.4)	11 (25.6)	0.027*
Class V	4 (8)	0 (0)	4 (9.3)	1
Activity index (mean ± SD)	2 ± 2	4 ± 1.73	2.1 ± 2.26	0.022*
Chronicity index (mean ± SD)	3 ± 2	4.29 ± 2.22	2.6 ± 1.45	0.063

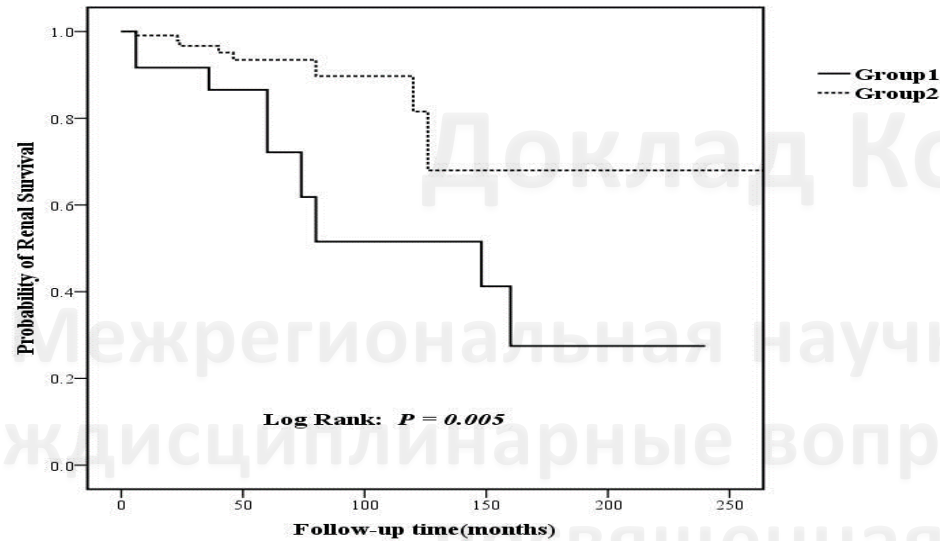
LN, lupus nephritis; TMA, thrombotic microangiopathy; *Significant P value.

Клинико-лабораторные проявления у больных ВН в зависимости от наличия или отсутствия ТМА (N=148)

Клинические признаки	ВН + ТМА (n=36)	ВН без ТМА (n=112)	P
Средний возраст, лет, м±SD	29,75±9,24	34,38±11,95	0,035
Пол м/ж, n	10/26	16/96	0,064
Лихорадка, n (%)	10 (27,8)	33 (29,5)	0,846
Неврологические проявления, n (%)	3 (8,3)	8 (7,1)	1,0
Частота анемии, n (%)	28 (77,8)	79 (70,5)	0,398
Частота тромбоцитопении, n (%)	15(41,7)	30 (26,8)	0,091
Частота гематурии, n (%)	31 (86,1)	87(77,7)	0,274
Частота нефротического синдрома, n (%)	30 (83,3)	66 (58,9)	0,008
Индекс SLEDAI, м±SD	17,02 ± 5,6	17,62 ± 5,68	0,668
Гемоглобин, г/л, м±SD	92,33 ± 22,03	101,29 ± 25,29	0,059
Суточная протеинурия, г/сут	7,09 ± 4,64	4,75 ± 3,13	0,007
Креатинин, μмоль/л, Me	159 [86;215]	81,5 [68;111,5]	< 0,001

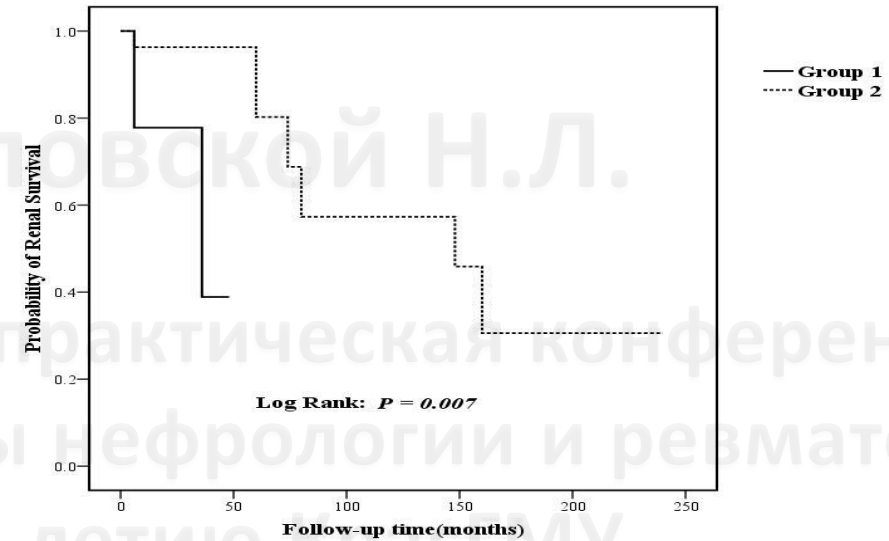
Song D, Wu L, Wang F, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2013;15(1):R12. doi:10.1186/ar4142.

Почечная выживаемость у пациентов с ВН в сочетании с ТМА



At risk:	0	50	100	150	200	250
Group 1	36	17	5	4	2	2
Group 2	112	55	24	5	5	5

Почечная выживаемость у больных с ВН в зависимости от наличия (гр.1) или отсутствия (гр.2) признаков ТМА в биоптате почки

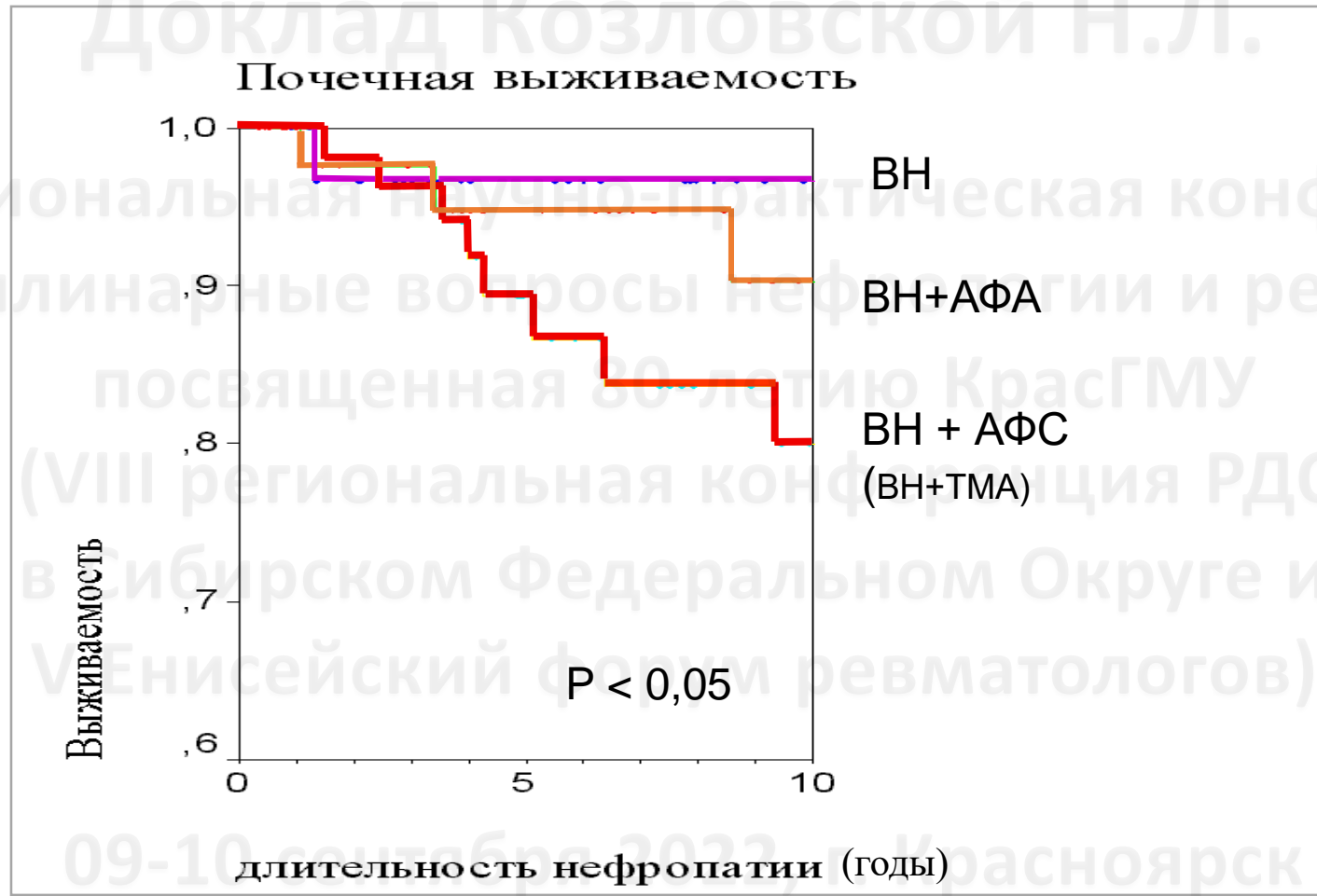


At risk:	0	50	100	150	200	250
Group 1	9	1	1	1	1	1
Group 2	27	26	5	4	2	2

Почечная выживаемость в подгруппах больных с ТМА, имеющих (гр1) и не имеющих (гр2) сочетания депозитов C4d и снижения CFH в крови

Показатель	СКВ с почечной ТМА (n = 24)	СКВ без ТМА (n = 48)	p
5-летняя почечная выживаемость	70%	95%	0,023
Медиана рСКФ в конце наблюдения, мл/мин	50,1 (7-132)	85,0 (12-147)	0,003
Пациенты с ХБПС3 и выше в конце наблюдения	16 (66,6%)	14 (29,2%)	0,002

Почечная выживаемость больных ВН в зависимости от наличия или отсутствия АФА (n=138)



Подходы к лечению ТМА при СКВ

Терапией первой линии является не только терапия СКВ, но и патогенетическая терапия ТМА в зависимости от её причины

- Анти-ADAMTS13-антитела
- Активация комплемента
- АФА или АФС
- Инфекционные осложнения
- Лекарства (КНИ)
- Злокачественная гипертония

Иммуносупрессивная терапия (ГКС, цитостатики, ритуксимаб)

Антикоагулянтная терапия (НФГ, НМГ, варфарин)

Свежезамороженная плазма (ПО, трансфузии)

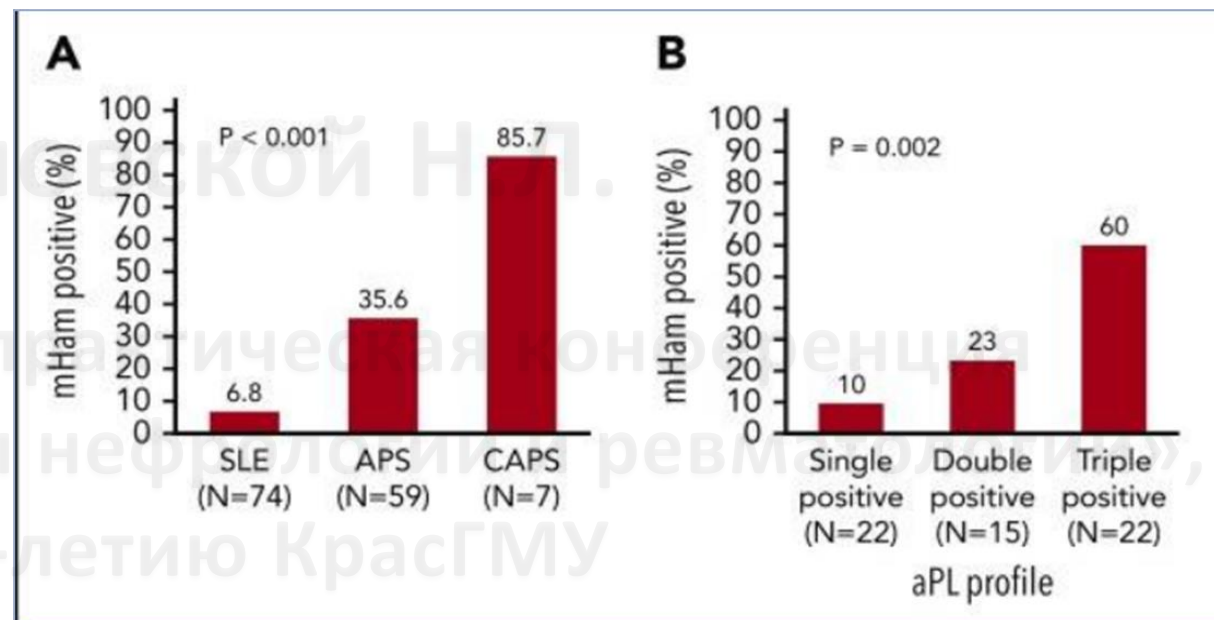
Отмена препаратов, способных индуцировать ТМА (КНИ)

Лечение инфекций

Экулизумаб в случае неэффективности терапии (рефрактерность, плазмозависимость)

Роль комплемента в патогенезе катастрофического АФС

- Ингибция систем естественных антикоагулянтов и фибринолиза
- Активация эндотелиальных клеток, тромбоцитов, моноцитов
- Прокоагулянтные эффекты
- Нарушение защиты аннексина-а5 на клеточных мембранах
- Активация комплемента



	Patients sequenced, n	Patients with rare variants, n*	Mutation rate (%)
CAPS	10	6	60.0
APS	55	12	21.8
SLE	21	6	28.6
aHUS	33	17	51.5
Controls	43	10	23.3

Genes included on the panel: *CFH, CFI, CFB, CFD, CFP, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CR1, C3, THBD, CD46, DGKE.*

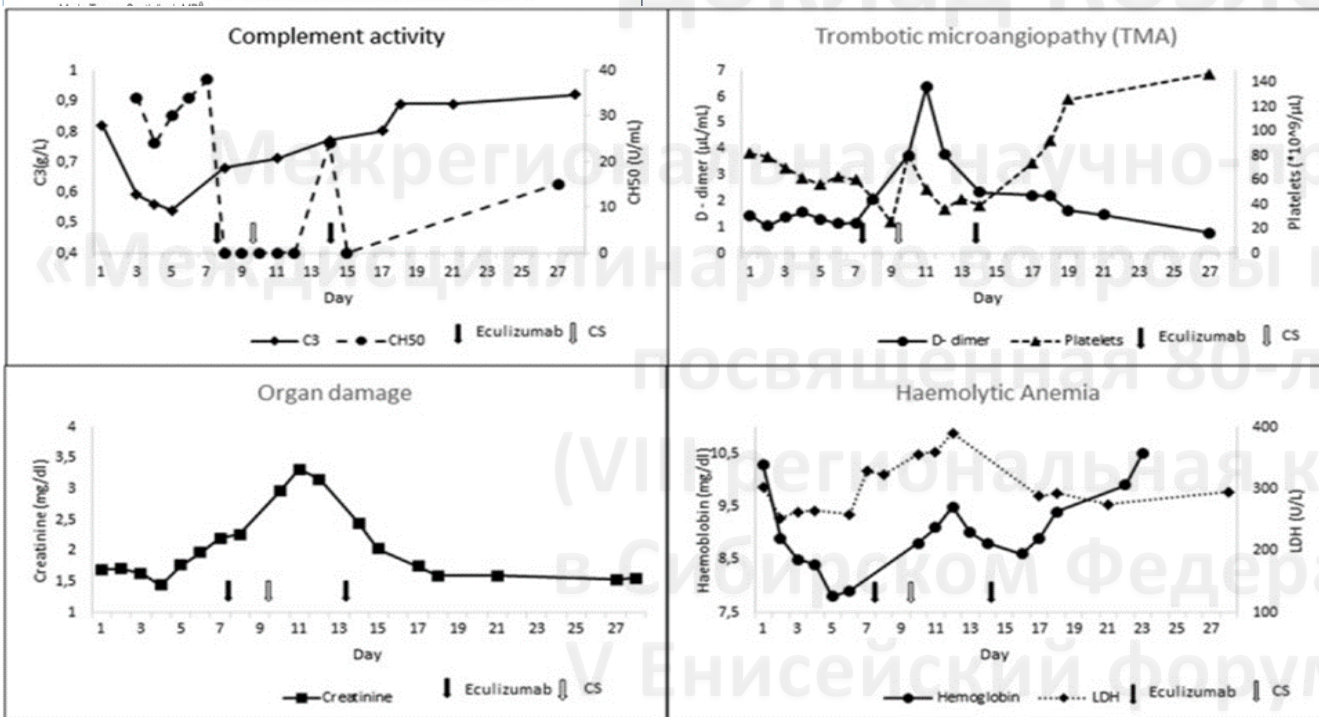
- Депозиты МАК и положительный mHam-тест имели 85,7 % пациентов с КАФС, 35,6 % АФС и 6,8 % СКВ
- Положительный mHam- тест был связан с тройной позитивностью по аФА и рецидивирующим тромбозом.
- Антитела к β 2GPI также индуцировали депозицию МАК на поверхности клеток
- Экулизумаб полностью блокировал этот процесс

Экулизумаб в лечении катастрофического АФС

Eculizumab in a pregnant patient with laboratory onset of catastrophic antiphospholipid syndrome

A case report

Patrizia Rovere-Querini, MD, PhD^{1,2}, Valentina Cantù, MD³, Roberta Erra, MD⁴, Esperia Bianchi, MD⁵, Giorgio Slavero, MD⁶, Armando D'Angelo, MD⁷, Susanna Rosa, MD⁸, Massimo Candiani, MD⁹



Пациентка 33 года

Из анамнеза: ТЭЛА, повторные выкидыши. ↑АКЛ 20 N, β2-ГП-1 12N, ВА С начала беременности НМГ, аспирин, плаквенил. На 31й нед – острая ТМА: ↓Нв, тромбоцитов; ↑креатинина. Кровотечение (ангиокератома)

Экулизумаб 600 мг №2 (на 7 и 14 день от кровотечения). Оперативные роды на сроке 32 нед, (через 9 дней после кровотечения), б/о. После родов – без ухудшения

Recommendation

EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults

Maria G Tektonidou,¹ Laura Andreoli,² Marteen Limper,³ Zahir Amoura,⁴ Ricard Cervera,⁵ Nathalie Costedoat-Chalumeau,⁶ Maria Jose Cuadrado,⁷ Thomas Dörner,⁸ Raquel Ferrer-Oliveras,⁹ Karen Hambly,¹⁰ Munther A Khamashta,¹¹ Judith King,¹² Francesca Marchiori,¹³ Pier Luigi Meroni,¹⁴ Marta Mosca,¹⁵ Vittorio Pengo,¹⁶ Luigi Raio,¹⁷ Guillermo Ruiz-Irastorza,¹⁸ Yehuda Shoenfeld,¹⁹ Ljudmila Stojanovich,²⁰ Elisabet Svenungsson,²¹ Denis Wahl,²² Angela Tincani,² Michael M Ward²³

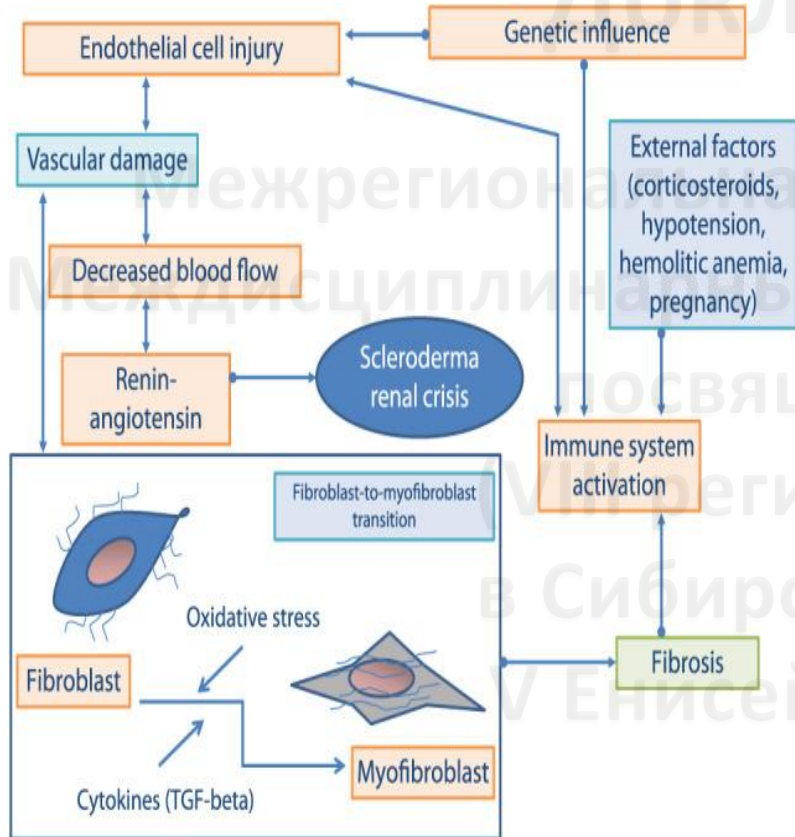
12. А. Рекомендуется для профилактики КАФС у пациентов аФА раннее лечение инфекций и **минимизация перерывов в антикоагулянтной терапии или эпизодов низкого МНО (4D)**

В. **Рекомендуется в качестве терапии первой линии КАФС комбинация ГКС, гепарина и плазмообмена или в/в иммуноглобулина**, а не их применение по отдельности или использование других комбинаций (5D). Кроме того, необходимо выявлять и лечить триггерные состояния (инфекции, опухоли и т.п.)

В случаях **рефрактерного КАФС может быть использована анти-В-клеточная терапия (ритуксимаб) или комплемент-блокирующая терапия (экулизумаб)**

ТМА при склеродермическом почечном кризе (СПК)

Патогенез склеродермического почечного криза



- **СПК - ургентное состояние, развивающееся у 5-10% пациентов с системной склеродермией**
- **Выделяют 2 типа СПК: гипертензивный (в большинстве случаев) и нормотензивный.** Однако почечный прогноз хуже при нормотензивном СПК
- ТМА чаще развивается у пациентов с нормотензивным СПК: частота МАГА и тромбоцитопении у них составляет 90% и 83% соответственно vs 38% и 21% у гипертензивных больных
- **Факторы риска СПК:** диффузная кожная форма СС; антитела к РНК-полимеразе 3; застойная сердечная недостаточность, недавно возникшая анемия, перикардальный выпот, применение глюкокортикоидов в дозе ≥ 15 мг/сут
- Критерии СПК: САД/ДАД $\geq 140/90$ мм рт.ст. или \uparrow САД > 30 мм рт.ст., ДАД > 20 мм рт.ст. от базального, ОПП (\uparrow СКр $> 50\%$ от исходного) + один из симптомов ТМА (МАГА, тромбоцитопения) или гематурия
- **Гистологическая особенность СПК – поражение междольковых сосудов со всеми признаками ТМА**

Лечение склеродермического почечного криза

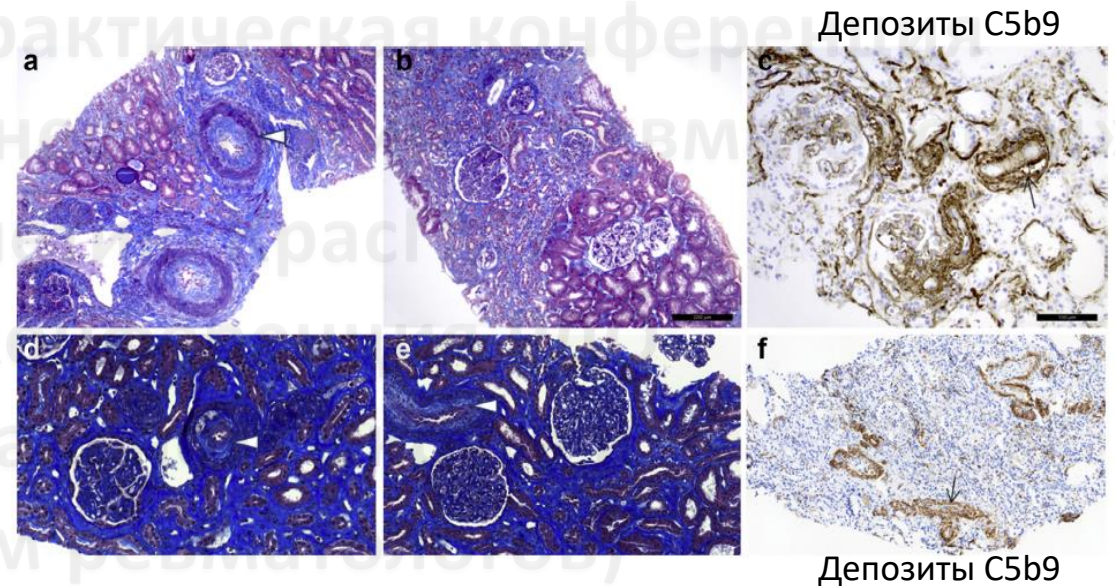
- Терапия СПК первой линии – незамедлительное назначение ингибиторов АПФ в высоких дозах
- Продолжительность лечения не определена, однако его следует продолжать, пока есть надежда на восстановление функции почек
- Режим интенсивной терапии иАПФ улучшает почечный прогноз: более 50% пациентов прекращают диализную терапию

KI REPORTS KIReports.org CLINICAL RESEARCH

[Check for updates](#)

Role of C5 inhibition in Idiopathic Inflammatory Myopathies and Scleroderma Renal Crisis–Induced Thrombotic Microangiopathies

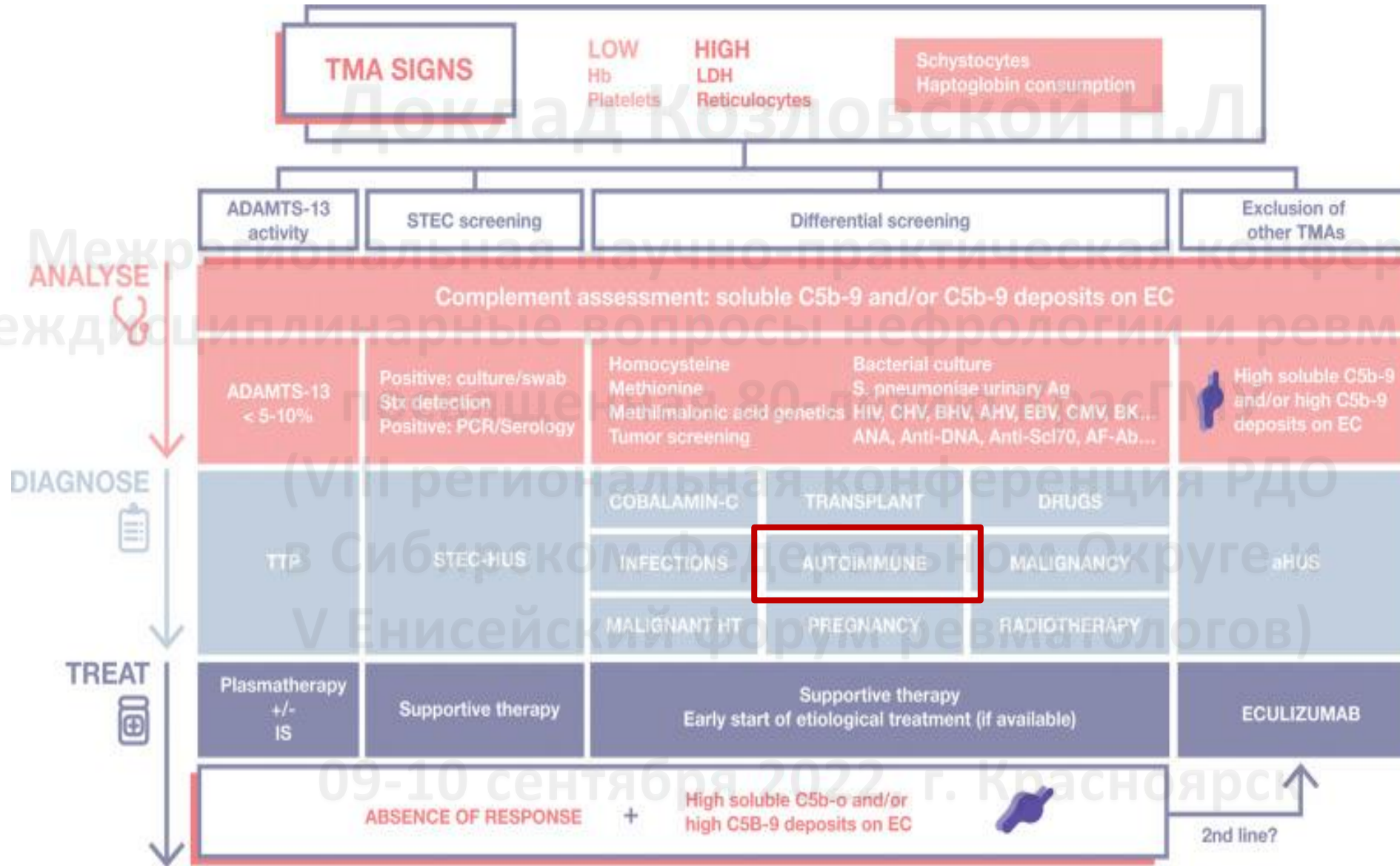
Anna Gouin¹, David Ribes¹, Magali Colombat², Dominique Chauveau¹, Gregoire Prevot³, Olivier Lairez⁴, Gregory Pugno⁵, Veronique Fremeaux-Bacchi⁶, Antoine Huart¹, Julie Belliere¹ and Stanislas Faguer¹



- У пациентов с СПК и ТМА, имеющих признаки МАГА и тромбоцитопению, оправдано проведение плазмообмена
- В случае неэффективности плазмотерапии возможно назначение комбинированной терапии (Экулизумаб)

6 пациентов с СПК получали иАПФ в сочетании с экулизумабом, что привело к улучшению состояния и купировало признаки ТМА. Хронические сосудистые и интерстициальные изменения в нефробиоптате ослабляли почечный ответ на комбинированную терапию

Подходы к диагностике и терапии первичных и вторичных ТМА



Заключение

- При системных аутоиммунных заболеваниях у пациентов с СКВ, антифосфолипидным синдромом, системной склеродермией может развиваться тромботическая микроангиопатия
- Основными патогенетическими механизмами ТМА у ревматологических больных служат дефицит активности ADAMTS13, дисрегуляция и активация комплемента, воздействие антифосфолипидных антител
- Клинико-лабораторная и гистологическая картина ТМА при системных заболеваниях аналогична таковой при первичных ТМА, однако генерализация микроангиопатического процесса происходит редко. Наиболее частой формой является локальная почечная ТМА
- Выбор терапевтической тактики зависит от нозологического диагноза и основного механизма ТМА, однако все увеличивающееся число работ, доказывающих важную роль комплемента в развитии ТМА, оправдывает применение комплемент-блокирующей терапии при разной ее этиологии

Благодарю за внимание!