



Мембранозная нефропатия как фактор риска тромбозов и тромбоэмболий



Соловьянова Е. Н.

к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и ОВП
им. В.Г. Вогралика «ПИМУ»,
главный внештатный нефролог МЗ НО

Н. Новгород,

28.04. 2021г.

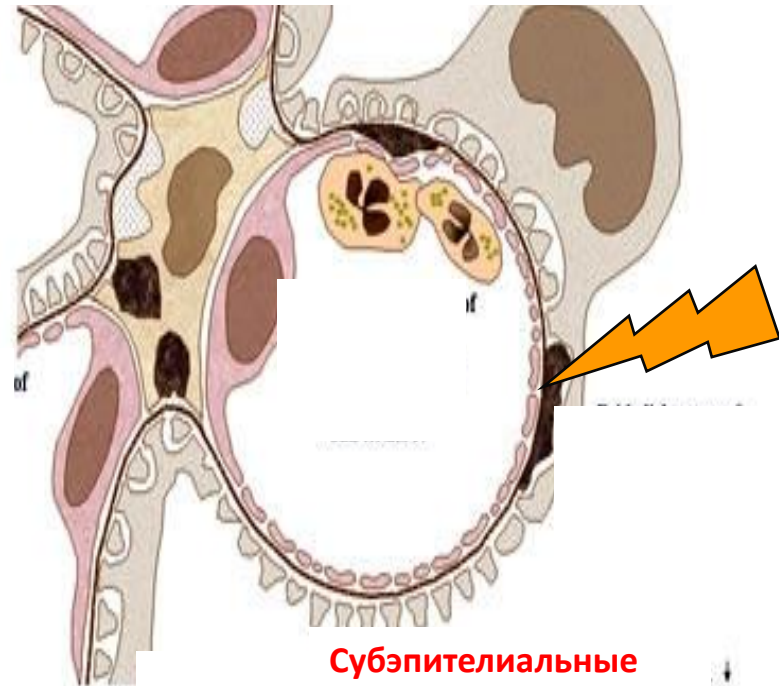
Морфологические варианты ХГН

- Мезангиопролиферативный
(IgA нефропатия (болезнь Берже))
- Болезнь минимальных изменений (БМИ)
- Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС).
- Мембранопролиферативный гломерулонефрит.
- Мембранозная нефропатия
(Мембранозный гломерулонефрит)
(12-23% у взрослых и 1-5% у детей)

Мембранозная нефропатия (МН)-

- Это вариант иммуноопосредованной гломерулопатии с **субэпителиальным** отложением ИК.
- *Клеточная пролиферация при МН отсутствует.*

Локализация иммунных комплексов



Субэпителиальные депозиты.

Эволюция изменений ГБМ при мембранозной нефропатии

А. Мелкие
субэпителиальные
депозиты (IgG)

В. «Шипы»

С. «Купола»

Д. Утолщение ГБМ и
полости резорбции
иммунных депозитов
(изъеденная молью
мембрана, подобная
швейцарскому сыру)

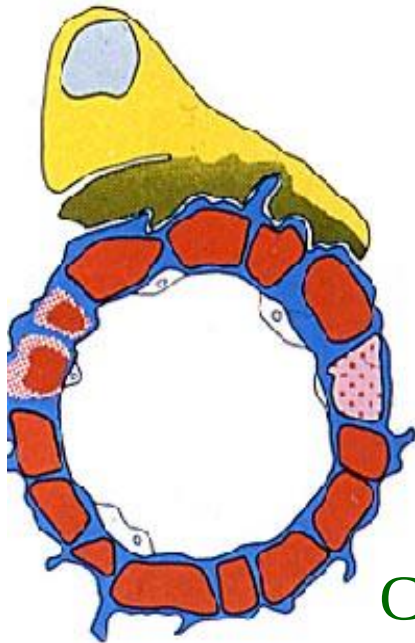
Churg et al., 1995



А



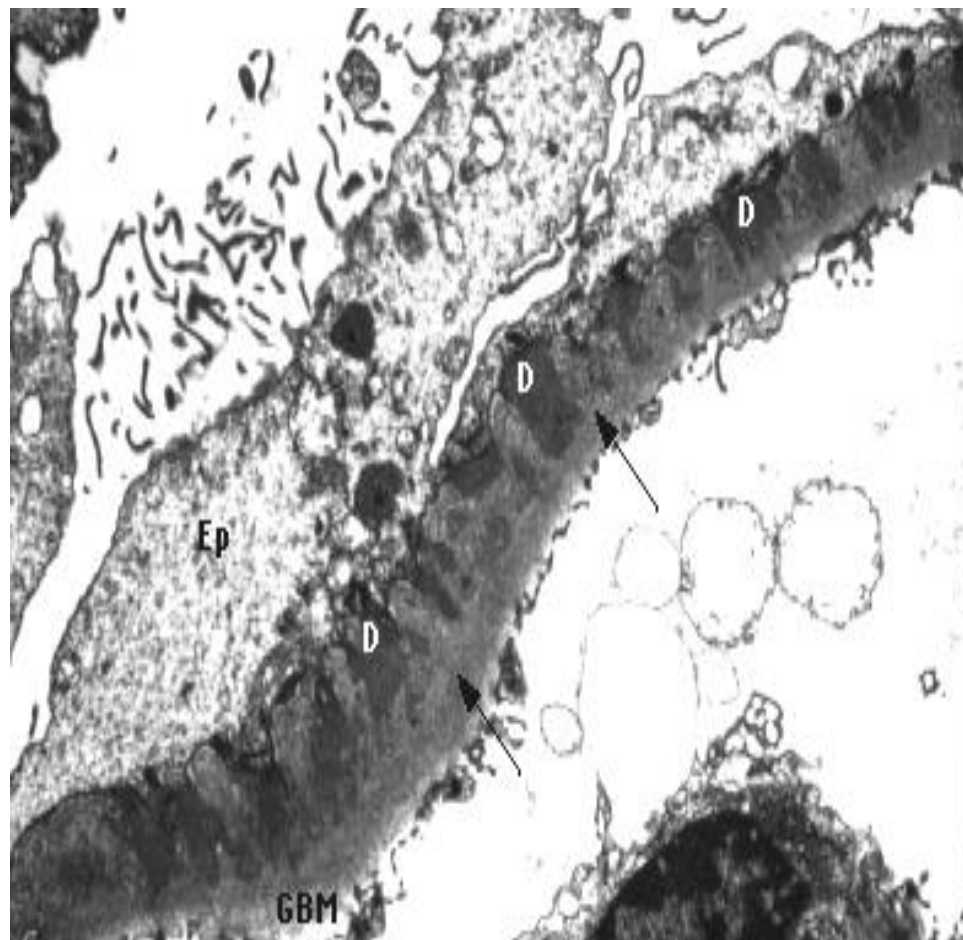
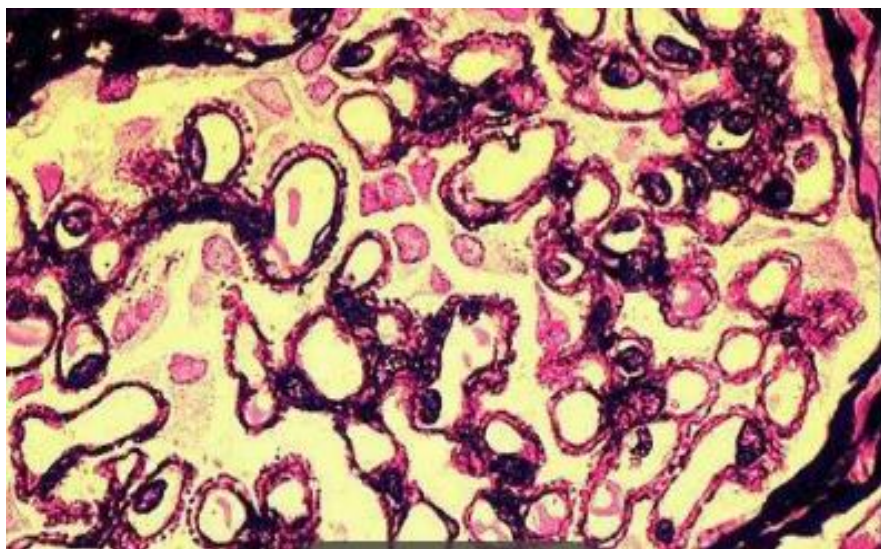
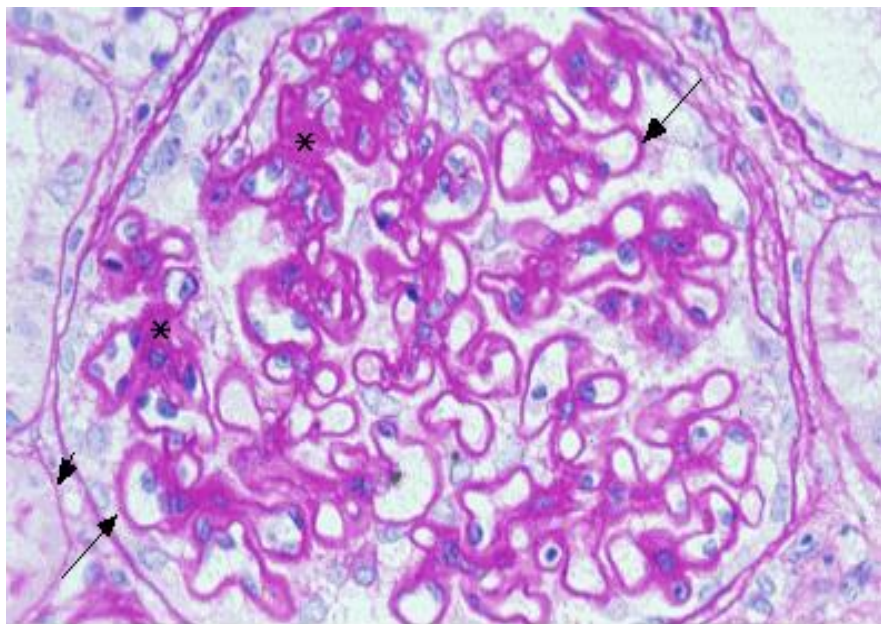
В



С



Д



Мембранозная нефропатия

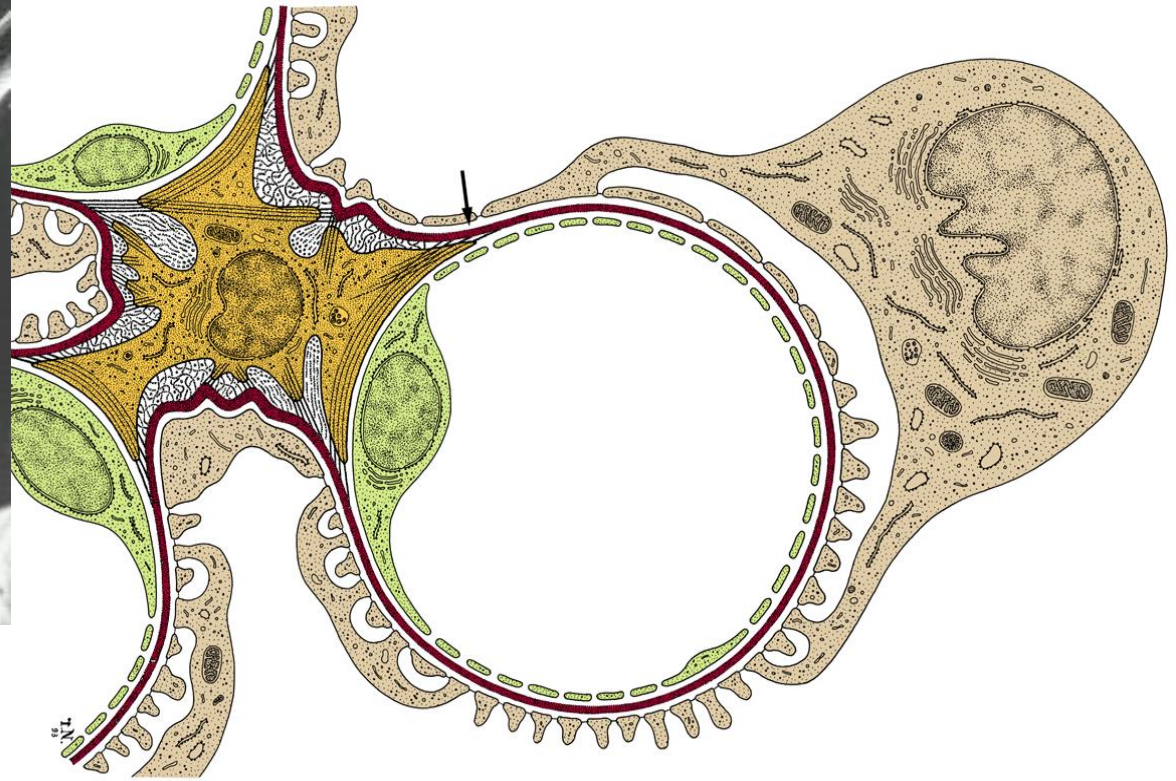
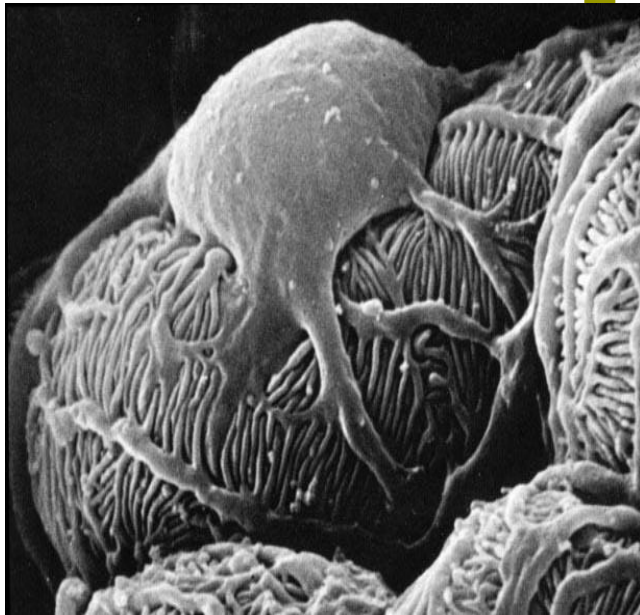
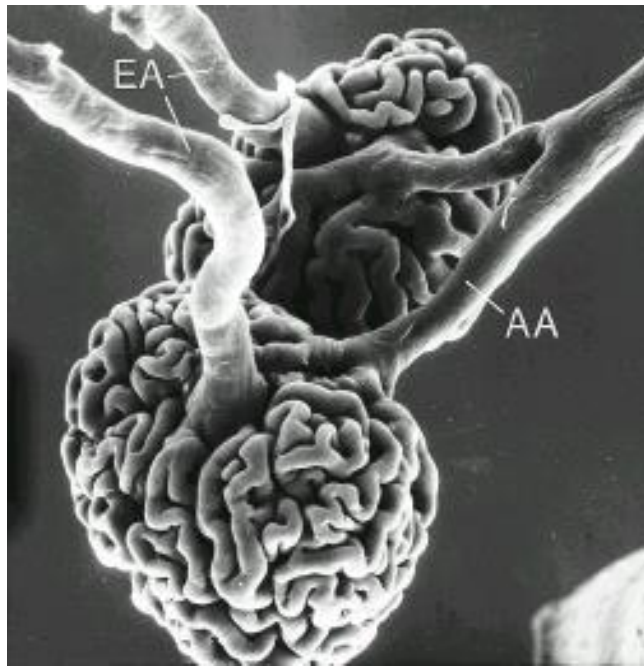


Схема строения гломерулярного фильтра

Благодаря созданию в 1959 г. животной модели МН был идентифицирован почечный аутоантиген в ножковых отростках подоцитов – белок мегалин.

Биомаркеры идиопатической МН

(отсутствуют при других гломерулярных заболеваниях).

- **Подоцитарный трансмбранный рецептор фосфолипазы A2**

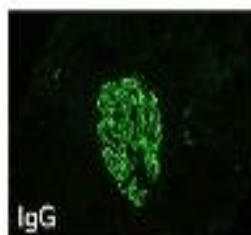
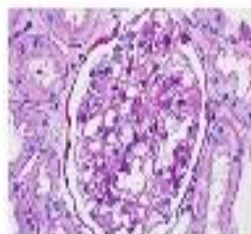
(АТ к PLA₂R), преимущественно IgG

(выявляются в 70-80% случаях)

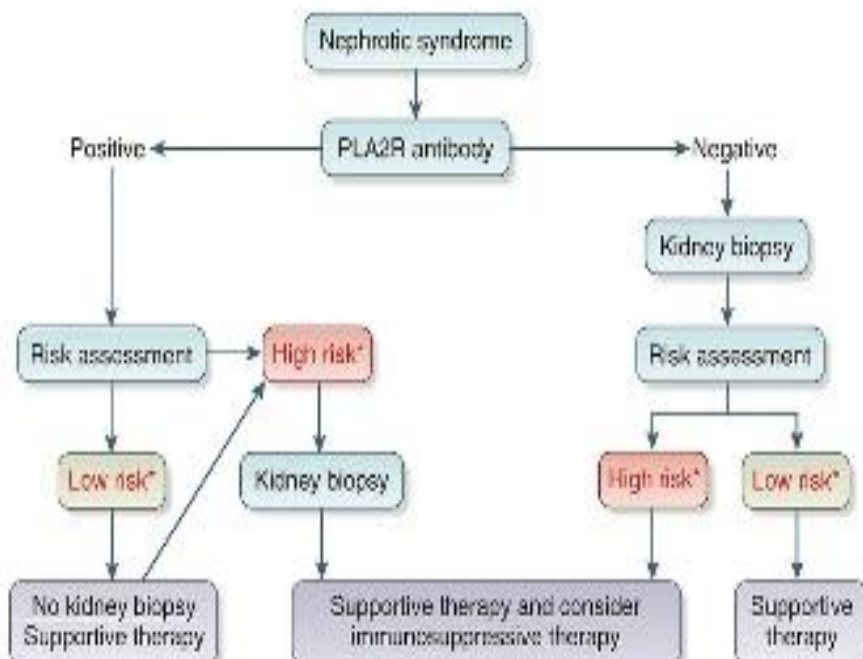
Уровень АТ **коррелирует с протеинурией** и ответом на терапию.

АТ **исчезают при ремиссии**, появляются при рецидиве или возврате в трансплантате.

KDIGO Update: Membranous Nephropathy Diagnosis and Treatment



PLA2R



Factors associated with risk of progressive loss of kidney function in patients with MGN:

Low risk factor

- Proteinuria < 3.5 g/d

High risk factors

- Serum creatinine > 1.5 mg/dl
- Unexplained decrease in eGFR $\geq$ 20% within preceding 12 months (over any time period)
- Proteinuria > 8g/d for > 6 mo
- Low molecular weight proteinuria
- Urine IgG > 250 mg/24 h
- PLA2R antibody levels

Биомаркеры идиопатической МН

- Биомаркеры продолжают изучаться: описан второй аутоантиген при МН у взрослых в 2014 г -домен **тромбоспондина** типа 1 (**THSD7A**).
- 1) (АТ к THSD7A специфичны для идиопатической МН, **не обнаруживаются при других гломерулопатиях** и в группе контроля.
 - 2) У имеющих АТ к THSD7A пациентов чаще возникают **рецидивы заболевания после трансплантации почки**.
 - 3) Положительные находки АТ к THSD7A были очень редки при вторичной мембранозной нефропатии (1,27%) и только **в сочетании с онкозаболеваниями** (пищеварительная и мочеполовая система).
- 1) Есть мнение о целесообразности введения этих АТ к THSD7A **в онкоскрининг**.

КЛАССИФИКАЦИЯ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ

□ I. Идиопатическая (первичная)

(чаще у взрослых в возрасте 30-60 лет (до 80%), м.>ж.,
м. болеют тяжелее, у детей всего 2-10%)

□ II. Вторичная (20% у взрослых)

- А. Ассоциированная с другими болезнями
- Б. Индуцированная лекарствами или токсическими веществами
- В. Связанная с инфекциями

Заболеваемость МН выросла за последние годы.

ВТОРИЧНАЯ МЕМБРАНОЗНАЯ НЕФРОПАТИЯ (ПРИЧИНЫ)

- ❑ **Опухоли** (карцинома легких, желудка, кишечника, молочных желез; почек, печени, кишечника, простаты, лимфома, меланома, нейробластома и др.)
- ❑ **Аутоиммунные заболевания** (СКВ, РА, ССД, АИТ, с-м Шегрена, б-нь Крона)
- ❑ **Инфекции** (гепатиты, ВИЧ, малярия, ИЭ, сифилис, эхинококкоз)
- ❑ **Саркоидоз**
- ❑ **Поликистоз**
- ❑ **Хроническое отторжение почечного трансплантата**

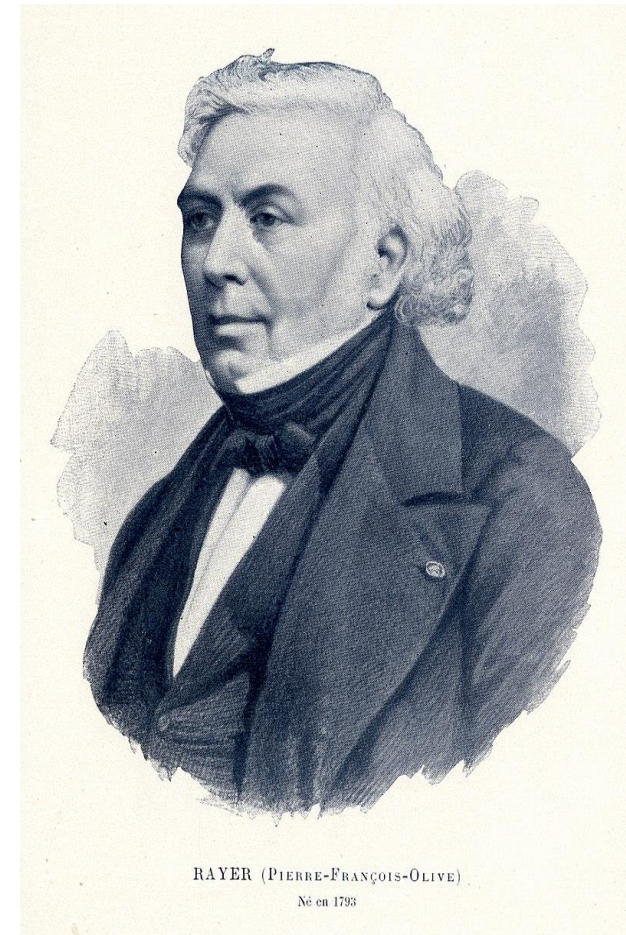
Особенности клинической картины мембранозной нефропатии :

у 80% пациентов-
нефротический синдром:

- протеинурия более 3,5 г/сутки
- гипоальбуминемия
- гипопроteinемия
- гиперлипидемия
- отеки



- Взаимосвязь развития НС и тромбоза впервые выявлена в 1840 г. выдающимся французским врачом Р. Rayer, который в монографии «Болезни почек» представил 7 аутопсийных наблюдений тромбоза почечных вен (ТПВ), причем 2 из описанных больных при жизни имели НС .



- (Rayer P. Traite des maladies des reins et des alteret lens de la secretionsurinaire. *Baillieue*. 1840;2:550-9)

Для развития тромбоза
необходимы:

- Замедление кровотока
- Повреждение стенки сосуда
- Нарушение процесса свертывания крови.

1865г



Рудольф Вирхов (1821–1902)

«Триада Вирхова»



Рис. 1. Потенциальные механизмы развития тромбофилии на фоне НС

Факторы риска тромботических осложнений НС:

Обусловленные НС: гиперкоагуляция и гипергидратация, использование диуретиков и ГКС.

Модифицируемые:

- госпитализация, ранее перенесенные ВТО, длительная иммобилизация (>3суток), центральные и периферические венозные катетеры,
- приобретенные тромбофилии (АФС, гипергомоцистеинемия),
- аутоиммунные гломерулопатии,
- злокачественные новообразования,
- ожирение, прием оральных контрацептивов

Немодифицируемые: пожилой возраст и наследственные тромбофилии.

Тромботические осложнения при НС

В 35-38% случаев у взрослых при НС -венозные тромбозы :

- тромбоз почечных вен (25-37%),
- тромбоз глубоких вен конечностей (15-70%) и нижней поллой вены,
- ТЭЛА (10-30%).
- тромбозы мезентериальных, подвздошной, воротной, селезеночной, яремной вен- более редкие локализации.
- артериальные тромбозы с поражением конечностей или головного мозга, коронарных сосудов встречаются еще реже.

Тромботические осложнения НС

(Zhang LJ et al ,2014, 512 больных)

- Общее число пациентов с тромбозами 35 %
- Изолированная ТЭЛА 44%
- Изолированный ТПВ 24%
- ТЭЛА в сочетании с ТПВ 56%
- ТПВ в сочетании с ТЭЛА 76 %

*Многофакторный (32 фактора) анализ—
ведущие, ассоциированные с развитием ТПВ и ТЭЛА при НС -
мембранозная нефропатия,
возраст старше 60 лет,
высокий уровень sCr.*

Левая почечная вена тромбировалась в 2 раза чаще.
У большинства пациентов отмечалось бессимптомное течение не только ТПВ, но и ТЭЛА.

Клинические проявления тромбоза почечной вены (ТПВ) и его особенности при НС

(из лекции проф. Н.Л. Козловской, 2019г)

Симптомы ТПВ

- Боли в поясничной области или боковых отделах живота
- Почечная колика
- Олигурия/анурия
- Микро- или макрогематурия
- Преходящая протеинурия
- Нарушение функции почек
- Боли в эпигастральной области
- Лихорадка

ТПВ при НС

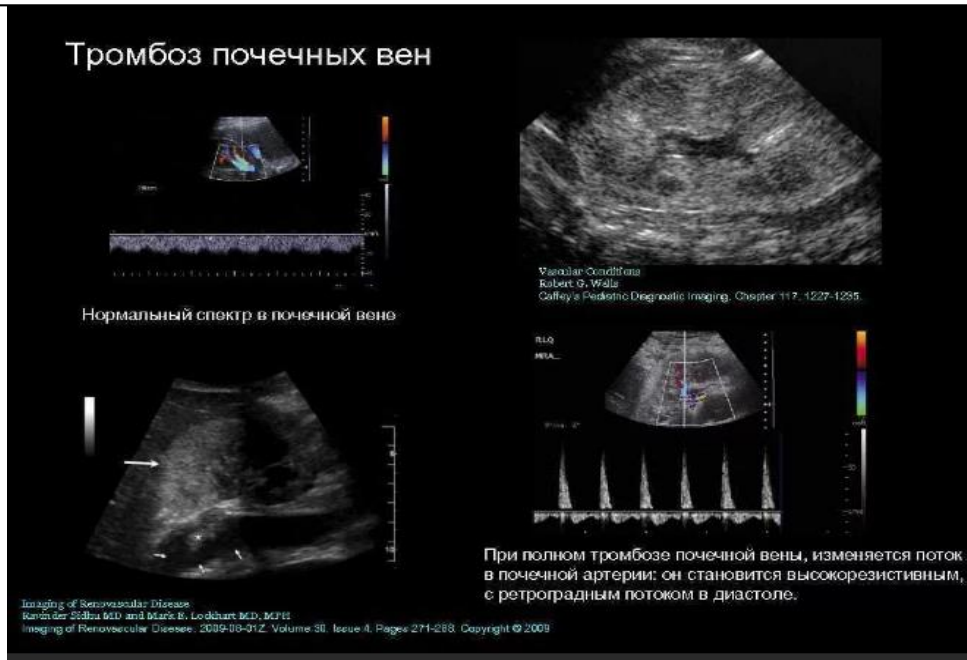
- Бессимптомное течение в 90% случаев
- Нередко ТПВ может быть первым проявлением НС
- Возможно развитие острого тромбоза, однако чаще развивается хронический ТПВ
- Односторонний – чаще при локальном тромбозе, двусторонний – при тромбозе НПВ
- В большинстве случаев осложняется ТЭЛА, также протекающей бессимптомно даже при поражении крупных артерий.

Ситуации, при которых требуется исключение ТПВ у больных НС:

- При мембранозной нефропатии
- При развитии внезапной анурии и почечной недостаточности или быстром нарастании массивной протеинурии
- При НС с болями в животе или пояснице
- У больных с НС и симптомами ТЭЛА
- При наличии тромбозов в анамнезе

Методы диагностики ТПВ

- **УЗИ почек:** увеличение размеров почки на стороне тромбоза
- **УЗДГ:** отсутствие венозного кровотока в режиме ЦДК
- **Селективная почечная венография , МРТ, МСКТ с контрастированием:** (расширение вены более 1,5 см, отсутствие контрастирования вены, дефекты наполнения, нарушение перфузии в паренхиме почек).



Подтверждение диагноза ТПВ:

- I. • УЗИ почек, УЗДГ почечных сосудов, рентгеноконтрастные исследования
- II. Оценка состояния свертывающей системы крови:
 - коагулограмма , маркеры внутрисосудистого свертывания крови (РКФМ, Д-димеры),
 - определение АТ III, протеинов С и S
- III. Уточнение причины тромбоза:
 - Изучение семейного анамнеза
 - Определение маркеров АФС
 - Определение генетических маркеров тромбофилии

Последствия отсроченного начала антикоагулянтной терапии при ТПВ

- Развитие инфаркта почки
- Обструкция мочеточника в результате компрессии
- ТЭЛА
- Распространение тромбоза в соседние вены (нижняя полая, вена яичка)

Лечение тромботических осложнений при НС

Лечение острого тромбоза:

- Тромболизис при ТПВ и ТЭЛА по показаниям
- Нефракционированный гепарин в/в
- Низкомолекулярные гепарины (дальтепарин 5000 -10000 Ед/сут, эноксапарин 80-160 мг/сут, надропарин 0,6 – 1,2 мл/сут)
- Фондапаринукс (Арикстра)
- Варфарин с целевым МНО 2,0-3,0

Продолжительность терапии -до купирования НС, но не менее 6 – 12 мес.

Профилактика тромбозов при НС

Антикоагулянтная терапия НМГ или варфарином **показана** в течение всего времени манифестации выраженного НС вследствие идиопатической МН пациентам с **уровнем альбумина крови < 20-25 г/л** в сочетании с 1 или более факторами риска развития ВТО:

протеинурия > 10 г/24 ч,

индекс массы тела > 35 кг/м²,

семейный анамнез тромбозэмболических осложнений,

генетические маркеры тромбофилии,

ХСН III-IV ФК по NYHA,

длительная иммобилизация,

недавние ортопедические или абдоминальные оперативные вмешательства) (уровень рекомендаций 2С).



Cattran DC, Feehally J, Cook HT, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. **KDIGO** clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int. 2012; Suppl 2: 139-274.

С целью профилактики ВТО - антагонист витамина К Варфарин.

- Стартовая доза варфарина у пациента с ХБП не должна превышать 5 мг в сутки с целевым уровнем МНО – 2,0-3,0. Первый контроль МНО должен быть проведен после приема первых двух доз препарата, с дальнейшим определением 3 раза в неделю в течение 1 месяца, а затем 1 раз в 2 недели.
- Альтернатива- **низкомолекулярные гепарины (НМГ)**.
(Эноксапарин 40 мг п/к 1 раз в день).

Противопоказаниями к профилактической антикоагулянтной терапии являются некомплаентность пациента, геморрагический синдром, тромбоцитопения III, желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, геморрагический инсульт, а также генетические нарушения метаболизма варфарина



- Для решения вопроса о необходимости проведения профилактической антикоагулянтной терапии МН конференцией KDIGO по спорным вопросам диагностики и терапии гломерулярных заболеваний, состоявшейся 17-19 ноября 2017 года, рекомендован онлайн-калькулятор, использующий шкалу кровотечений ATRIA, расположенный на странице North Carolina School of Medicine
(<https://www.med.unc.edu/gntools/index.html>)

Обсуждаемые вопросы терапии ВТО при мембранозной нефропатии и НС.

Возможность применения новых оральных антикоагулянтов – прямых ингибиторов тромбина (дабигатран) и Ха фактора (ривароксабан, апиксабан) у пациентов с НС

Роль аспирина в профилактике ВТО при НС остается неясной. У 46% пациентов с МН развивались ВТО, несмотря на прием антитромбоцитарных препаратов . Обсуждается роль аспирина в профилактике артериальных тромбозов у пациентов с МН и альбумином 25-32 г/л с сопутствующим очень высоким кардиоваскулярным риском.

Заключение:

- ❖ Тромботические и тромбоэмболические осложнения часто встречаются при мембранозной нефропатии с НС, среди них преобладают ТПВ, ТЭЛА и ТГВ конечностей.
- ❖ Они имеют многофакторную природу, обусловлены сочетанием генетических факторов, дисбаланса про- и антикоагулянтных факторов, особенностями течения НС и лекарственной терапии.
- ❖ Особенностью течения ВТО у пациентов с НС является частота малосимптомного течения (как ТПВ, так и ТЭЛА).

❖ Целесообразно проводить скрининг пациентов высокого риска тромбозов, особенно при отягощенном семейном анамнезе, с целью проведения профилактической антикоагулянтной терапии.

❖ Профилактическая терапия основывается на балансе «польза-риск»: снижение риска тромботических событий при оценке риска геморрагических осложнений, связанных с антикоагулянтной терапией.

Благодарю за внимание!

