

**МЕТЕЛЕВА
НАТАЛЬЯ АНАТОЛЬЕВНА**

**ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК
ПРИ ПЕРВИЧНОМ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ
СИНДРОМЕ**

14.00.48. -- НЕФРОЛОГИЯ

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Московской медицинской академии
им. И.М. Сеченова

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор Евгений Михайлович Шилов

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор Лидия Владимировна
Козловская

Доктор медицинских наук, профессор Игорь Анатольевич
Борисов

Ведущее учреждение:

Российский Государственный Медицинский Университет

Защита состоится «14» февраля 2004 года в _____
на заседании диссертационного совета Д 208.040.05
при Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова
по адресу: 119992, Москва, Б. Пироговская ул., д.2, стр. 3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (117998, Москва, Нахимовский проспект, д.49).

Автореферат разослан «14» декабря 2004 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор Елена Васильевна Волчкова

Актуальность исследования

В последние годы возрастающее внимание исследователей привлечено к большой группе заболеваний, в основе которых лежит распространенное поражение сосудистого русла, к числу которых принадлежит описанный в конце XX века антифосфолипидный синдром (АФС) [Hughes G.R., 1983].

АФС представляет собой аутоиммунную тромбофилию, обусловленную гиперпродукцией антифосфолипидных антител (аФЛ), клиническую картину которой, наряду с периферическими тромбозами, определяют тромбозы сосудистого русла внутренних органов, приводящие к развитию полиорганной ишемии [Asherson R.A., 1996]. Выделяют вторичный АФС, связанный с системной красной волчанкой или другими аутоиммунными заболеваниями, и первичный АФС (ПАФС) – характерный симптомокомплекс антифосфолипидного синдрома, развивающийся в отсутствие любых других заболеваний [Asherson R.A., 1989].

В последние годы установлено, что поражение почек может доминировать в клинической картине АФС и определять прогноз заболевания в целом. Описаны разные варианты тромботического процесса в сосудистом русле почек, в том числе – тромбозы почечных вен, ствола почечной артерии и ее ветвей [Piette J.C., 1994]. Однако, наибольший интерес представляет поражение мелких внутривисочечных артерий, артериол и гломерулярных капилляров – так называемая тромботическая микроангиопатия (ТМА) [Kincaid-Smith P., 1988]. До настоящего времени этот вариант поражения почек описан лишь в малых сериях наблюдений. Только в 1999 г. D. Nochy и соавт., обобщив данные литературы и 16 собственных наблюдений, описали морфологические изменения в почках при первичном АФС как самостоятельную болезнь, назвав ее «АФС-ассоциированная нефропатия». По их данным, морфологическая картина АФС-нефропатии (АФСН) представляет собой сочетание острой тромботической окклюзии мелких внутривисочечных сосудов и хронических фиброзно-окклюзивных ишемических сосудистых изменений, а

клиническими проявлениями являются артериальная гипертензия (АГ), нарушение функции почек и мочевого синдром [Nochy D. et al., 1999]. Однако, детального исследования клинических аспектов АФСН до сих пор не проводилось. Между тем, изучение клинических особенностей новой формы поражения почек, ассоциированного с АФС, будет способствовать не только ее своевременной диагностике, но и разработке подходов к лечению.

Цель работы: Изучить клинические проявления и характер течения АФС-ассоциированной нефропатии при первичном АФС.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность, ранние клинические проявления и варианты течения АФСН при первичном АФС.
2. Установить связь между отдельными клиническими проявлениями и морфологическими изменениями при АФСН.
3. Оценить прогноз больных АФСН, выявить неблагоприятные прогностические факторы.

Научная новизна

Впервые на достаточно большом клиническом материале (44 больных ПАФС с поражением почек) изучены клинические особенности АФСН: распространенность среди больных ПАФС, ранние клинические проявления, варианты течения заболевания.

Впервые изучены особенности течения АФСН у мужчин и женщин.

Впервые подробно охарактеризованы отдельные клинические проявления АФСН, особенности функционального состояния почек при АФСН, связь клинических проявлений АФСН с морфологическими изменениями в почечных биоптатах.

Впервые выделены клинические варианты АФСН, определены их морфологические особенности, описаны острая и хроническая формы течения.

Впервые, в дополнение к морфологическому исследованию, для диагностики АФСН предложена ультразвуковая доплерография почечных сосудов (УЗДГ), позволяющая выявить уровень поражения микроциркуляторного русла почек, его распространенность, что особенно важно в случаях, когда невозможно выполнить биопсию почки.

Впервые изучены внепочечные клинические проявления АФС у больных АФСН, их связь с поражением почек и сформулировано положение о существовании определенного клинического субтипа первичного АФС с генерализованным ишемическим поражением органов, включающим поражение почек, головного мозга, сердца и кожи.

Впервые оценен прогноз АФСН и выделены неблагоприятные прогностические факторы. Доказано улучшение прогноза больных АФСН под влиянием антикоагулянтной терапии, обосновывающее разработку подходов к лечению АФСН с использованием антикоагулянтов.

Практическая значимость

В проведенном исследовании обоснована важность раннего выявления АФС-нефротатии – частого и прогностически неблагоприятного органного проявления ПАФС. Результаты исследования способствуют своевременной диагностике АФСН, определению характера течения и оценке прогноза, обосновывают необходимость антикоагулянтной терапии этого заболевания.

Внедрение результатов исследования

Результаты настоящего исследования используются при обследовании и лечении больных АФС в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева ММА им. И.М. Сеченова,

включены в материалы лекционных курсов для курсантов кафедры нефрологии и гемодиализа ФПЮ ММА им. И.М. Сеченова.

Положения, выносимые на защиту

1. Поражение почек (АФСН) является частым и прогностически неблагоприятным клиническим проявлением ПАФС.

2. Основными клиническими симптомами АФСН являются АГ, нарушение функции почек и мочевого синдром, различные сочетания которых формируют три основных клинических варианта АФСН: синдром сосудистой нефропатии, остроснефритический и нефротический синдромы. Нарушение функции почек является ранним признаком АФСН, манифестируя изолированным снижением СКФ, на несколько лет опережающим нарушение азотовыделительной функции почек.

3. Для выявления окклюзивных изменений мелких внутрпочечных сосудов, лежащих в основе развития АФСН, наряду с биопсией почки может быть использован метод УЗДГ.

4. Частое сочетание АФСН с поражением головного мозга, сердца и кожи формирует особый подтип ПАФС с генерализованным ишемическим поражением органов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, отражающих основной материал диссертации.

Апробация работы:

Апробация работы проведена 26 мая 2004 года на совместном заседании кафедры нефрологии и гемодиализа ФПЮ, отдела нефрологии НИЦ и кафедры терапии и профессиональных заболеваний ММА им. И.М. Сеченова.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, результатов исследования и их обсуждения, заключения и выводов. Текст изложен на 140 страницах машинописного текста, включает 12 таблиц, 22 рисунка, 6 клинических наблюдений. Библиографический указатель состоит из 20 отечественных и 223 зарубежных источников.

База проведения исследования

Основной базой для проведения исследования были кафедра нефрологии и гемодиализа ФПФОВ ММА им. Сеченова (зав.–профессор Е.М. Шилов), нефрологическое отделение клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева ММА им. И.М. Сеченова. Иммунологические исследования проведены в межклинической иммунологической лаборатории ММА им. И.М. Сеченова (зав.–А.Г. Серова), коагулологические – в межклинической коагулологической лаборатории ММА им. И.М. Сеченова (зав.–С.Г. Нестерова), изучение биопсийного материала проводилось на кафедре патологической анатомии (зав.–академик РАН, РАМН, проф. М.А. Пальцев) проф. В.А. Варшавским, УЗИ внутрипочечных сосудов выполнено в межклиническом отделении ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики кафедры лучевой диагностики ММА им. И.М. Сеченова (зав. кафедрой – акад. РАМН, проф. С.К. Терновой).

Автор выражает сердечную благодарность научному руководителю – зав. кафедрой нефрологии и гемодиализа ММА им. И.М. Сеченова д.м.н., профессору Е.М. Шиллову за неоценимую помощь в работе над диссертацией. Автор выражает благодарность директору клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева академику РАМН, профессору Н.А. Мухину, д.м.н. профессору В.А. Варшавскому, врачу межклинического отделения УЗИ-диагностики к.м.н. В.В. Кушпир,

ассистенту кафедры нефрологии к.м.н. М.Ю. Швецову, коллективам кафедры нефрологии и гемодиализа ФГПО, отдела нефрологии НИЦ, нефрологического отделения клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, коллективам коагулологической и иммунологической лабораторий ММА им. И.М. Сеченова за большую помощь в работе.

Особую благодарность автор выражает доценту кафедры нефрологии к.м.н. Н.Л. Козловской, чей пионерский опыт работы в области исследования лег в основу работы над диссертацией.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

С января 1997 по январь 2004 года в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева ММА им. И.М. Сеченова наблюдались 76 больных ПАФС, среди них – 48 (63%) с поражением почек.

Диагноз АФС устанавливали в соответствии с международными диагностическими критериями АФС [Sapporo, 1998 г]. В исследование были включены больные с наличием одного клинического (сосудистый тромбоз или невынашивание беременности) и одного лабораторного критериев АФС (антикардиолипидовые антитела (АКЛ) и/или волчаночный антикоагулянт (ВА)). Диагноз первичного АФС устанавливали при наличии симптомокомплекса АФС в отсутствие других заболеваний.

Поражение почек у больных ПАФС диагностировали на основании клинических критериев: выявления АГ (систолическое АД \geq 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД \geq 90 мм рт.ст.), мочевого синдрома (протеинурия (ПУ) $>$ 1 г/сутки, эритроцитурия \geq 4 п/зрения), признаков нарушения функции почек (СКФ $<$ 70 мл/мин, креатинин $>$ 1,4 мг/дл).

В исследование не вошли 4 больных ПАФС, у 3 из которых отмечалась нефропатия беременных с полной нормализацией АД и анализов мочи в

дальнейшем, а у 1 тропковка мочевого синдрома вызывала затруднения в связи с признаками застойной недостаточности кровообращения.

Анализ клинических проявлений и характера течения АФСН был проведен у 44 больных ПАФС с поражением почек: 29 женщин (65,9%) и 15 мужчин (34,1%) в возрасте от 19 до 65 лет (средний возраст $35,9 \pm 12$ лет). Длительность заболевания составила $11,6 \pm 9,3$ (от 1 до 42) лет.

Для обследования больных использовали общеклинические и специальные методы. Специальные методы включали лабораторное исследование (определение АКГ и ВА), морфологическое исследование ткани почки (биопсия почки выполнена 11 больным). С учетом того, что биопсия почки была произведена небольшому количеству больных, для подтверждения окклюзивных изменений внутрипочечных сосудов 36 больным была выполнена УЗДГ. В качестве признаков окклюзивного поражения внутрипочечных сосудов рассматривали обеднение почечного кровотока в мелких сосудах паренхимы, начиная с уровня дуговых артерий, снижение скоростей кровотока в междольевых и сегментарных артериях.

При статистической обработке данных рассчитывали средние значения (M) и стандартные отклонения (σ) исследуемых показателей. Для оценки статистической значимости различий между группами больных использовались U-тест Mann-Whitney и t-метод Student's. Для выявления связи между признаками использовали методы Pearson и Spearman.

Почечную выживаемость в группе больных АФСН рассчитывали методом Kaplan-Meier с учетом времени от появления первых симптомов поражения почек до момента развития исхода. Исходом являлось наступление стойкой почечной недостаточности (повышение уровня креатинина сыворотки до $2,5$ мг/дл и более и/или снижение СКФ в два раза по сравнению с таковой в дебюте, сохраняющиеся на протяжении не менее 6 месяцев наблюдения). Для выявления прогностически значимых признаков использовали регрессионную модель Cox. Все расчеты проводились с использованием пакета программ SPSS, версия 10.

Результаты исследования и их обсуждение

Первые клинические проявления АФС. АФСН явилась первым клиническим проявлением АФС у 55% больных, другие начальные клинические признаки АФС включали в себя: артериальные тромбозы – у 20%, венозные тромбозы – у 14%, невынашивание беременности – у 9%, тромбоцитопению у 2% пациентов (рис. 1).

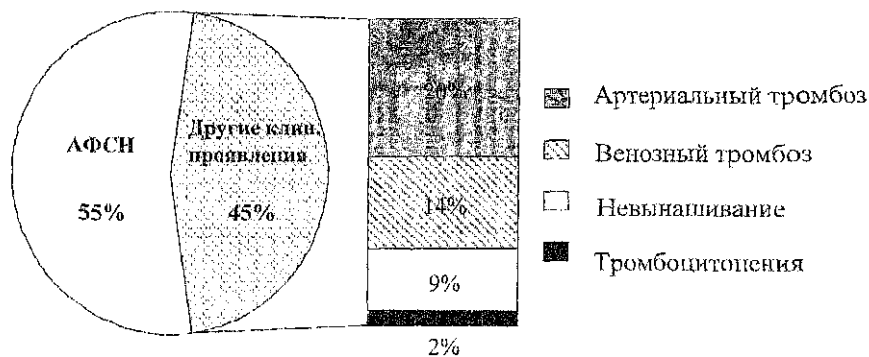


Рисунок 1. Первые клинические проявления АФС.

Первые клинические проявления АФС были связаны с полом больных. У мужчин первые проявления АФС развивались в возрасте старше 30 лет и в 80% случаев были представлены периферическими тромбозами. Поражение почек было первым проявлением АФС у 20% мужчин. У большинства женщин первые проявления АФС развивались в возрасте до 25 лет. У 72% из них первым признаком заболевания было поражение почек, в том числе и нефропатия беременных. Периферический тромбоз был первым проявлением АФС лишь у 11% женщин. Т.о., мужчинам свойственно более позднее начало заболевания, представленное преимущественно висцеральными артериальными и венозными тромбозами. У женщин АФС

манифестирует в более раннем возрасте поражением почек, что связано с характерным для них началом заболевания в виде нефропатии беременных, развивающейся во время первой беременности.

Первые клинические проявления АФСН. Поражение почек является ранним признаком АФС. Так, у 61% больных АФСН была первым проявлением заболевания. Еще у 27% больных признаки нефропатии были обнаружены в первые 3 года после начала болезни, и лишь у 12% больных — в более поздние сроки. Раннее развитие АФСН, выявленное у больных первичным АФС, позволяет считать почки одним из основных органов-мишеней при этом заболевании.

Внепочечные клинические проявления ПАФС. У больных АФСН внепочечные клинические проявления ПАФС были представлены: венозными тромбозами у 41% больных, артериальными тромбозами у 80% больных, акушерской патологией - у 79% женщин (таблица 1).

Таблица 1. Внепочечные клинические проявления ПАФС

Клинические проявления	n (%)
Венозные тромбозы	18 (41)
Тромбозы глубоких вен	12
Нетипичной локализации	6
Артериальные тромбозы	35 (80)
Головной мозг	33
Сердце	29
Кожа	29
Артерии нижних конечностей	11
Акушерская патология	23 (79)
Синдром потери плода	18
Ранняя нефропатия беременных	5

Выявлено отчетливое преобладание артериальных тромбозов над венозными у больных АФСН по сравнению с пациентами без поражения

почек. Напротив, венозные тромбозы значительно чаще развивались у больных АФС без поражения почек, что подтверждает предположение других исследователей о связи АФСН преимущественно с артериальными тромбозами [E. Daugas et al., 2002].

Среди внепочечных проявлений АФС у большинства больных АФСН отмечалось в различных сочетаниях поражение сосудов головного мозга, сердца и кожи. Сочетание поражения почек с тромбозами артерий головного мозга, сердца и кожи позволило выделить клинический подтип ПАФС, характеризующийся генерализованным ишемическим поражением органов вследствие внутриорганных артериальных и/или артериолярных тромбозов.

Клинические проявления АФСН. Основными клиническими проявлениями АФС-нефропатии были АГ, нарушение функции почек и мочевого синдром в различных сочетаниях.

Самым частым клиническим проявлением АФС-нефропатии была артериальная гипертензия, которая наблюдалась у 95% больных (рис. 2). Почти у половины из них она была тяжелой, более чем у 40% - умеренной. Транзиторная АГ была выявлена лишь у 11% больных.

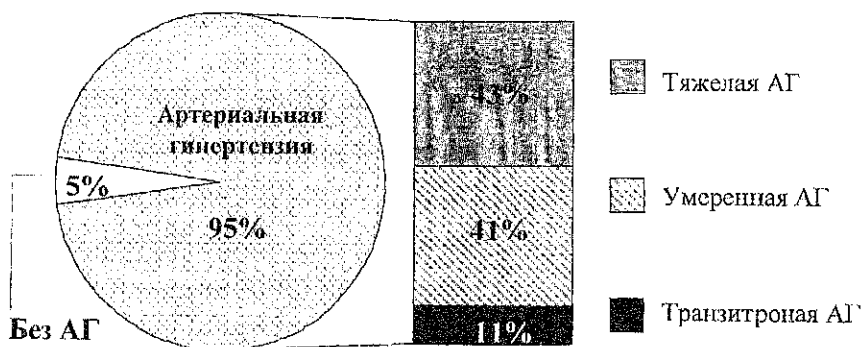


Рисунок 2. Частота и тяжесть АГ у больных АФСН.

Нарушение функции почек было выявлено у 80% больных: у 50% снижение СКФ сочеталось с повышением уровня креатинина, а у 30% больных снижение СКФ опережало нарушение азотовыделительной функции почек (рис. 3). Это позволяет рассматривать снижение СКФ в качестве раннего признака АФС-нефропатии.

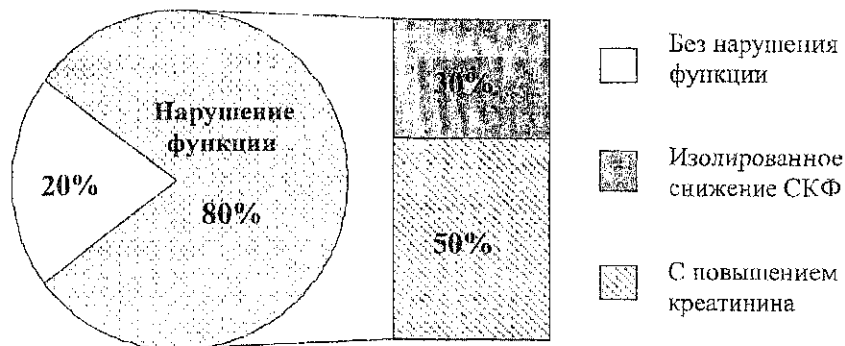


Рисунок 3. Частота нарушения функции почек у больных АФСН.

Мочевой синдром был выявлен у 84% больных (рис. 4). У 41% из них отмечалась изолированная ПУ, у 43% - ПУ в сочетании с микрогематурией. Изолированная микрогематурия и макрогематурия не встречались.

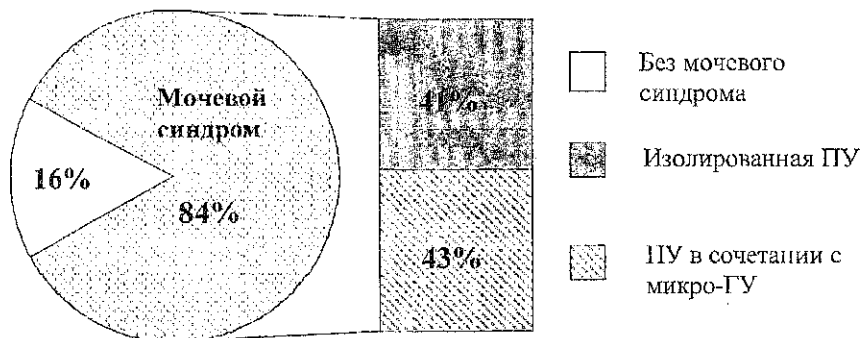


Рисунок 4. Частота развития мочевого синдрома у больных АФСН.

Особенности клинических проявлений АФСН. Анализ течения болезни у пациентов с АФСН показал, что у 21 (48%) из них в анамнезе были повторные эпизоды повышения уровня креатинина крови с последующей его нормализацией. Именно у этих больных в дальнейшем развилось стойкое нарушение функции почек. Так, стойкое снижение СКФ отмечено у 17 (81%) больных АФСН с эпизодами транзиторной гиперкреатинемии, у 15 (71%) из них – с повышением уровня креатинина, тогда как в группе больных без эпизодов транзиторной гиперкреатинемии стойкое снижение СКФ отмечалось в 2 раза реже (у 10 из 23 (44%) больных), а стойкая гиперкреатинемия в 4 раза реже (у 4 из 23 (17%) больных) (таблица 2).

Таблица 2. Параметры функции почек у больных АФСН с транзиторной гиперкреатинемией и без нее

Параметры функции почек	С гиперкреатинемией n = 21 (48%)	Без гиперкреатинемии n = 23 (52%)
СКФ, мл/мин	47,3 ± 23,5*	63,1 ± 26,3
Скр, мг/дл	2,02 ± 1,5**	1,27 ± 0,72

* - p = 0,058; ** - p = 0,048

Полученные результаты позволяют предполагать, что у больных АФСН эпизоды преходящей гиперкреатинемии могут быть обусловлены развитием острой тромботической микроангиопатии, ренидиверуирующее течение которой приводит к стойкому нарушению функции почек.

При анализе функционального состояния почек в зависимости от тяжести АГ оказалось, что показатели функции почек были хуже у больных с тяжелой и умеренной гипертензией, чем у больных без АГ или с транзиторным повышением АД. Если у больных с транзиторной и умеренной АГ нарушение функции почек проявлялось преимущественно снижением СКФ, то у больных с тяжелой АГ по сравнению с ними отмечалось значимое повышение уровня креатинина. Эти данные могут свидетельствовать о том,

что АГ на ранних стадиях АФСН является следствием ишемии почек в результате тромбоокклюзивного процесса в их сосудистом русле, а в дальнейшем становится фактором прогрессирования АФСН.

На основании сочетания клинических проявлений и их выраженности были выделены *три клинических варианта АФСН*: протекающий с синдромом сосудистой нефропатии (ССН); с остроснефритическим синдромом (ОНС) и с нефротическим синдромом (НС).

В группу ССН вошли 22 (50%) больных, у которых основными клиническими проявлениями АФСН являлись АГ, нарушение функции почек преимущественно в виде снижения СКФ и умеренная изолированная протеинурия (< 1 г/сутки).

В группу с ОНС вошли 17 (39%) пациентов. Уровень ПУ у них ($2,0 \pm 1,1$ г/сутки) значительно превосходил таковую у пациентов с синдромом сосудистой нефропатии ($0,3 \pm 0,4$ г/сутки, $p < 0,05$) и у большинства составлял > 1 г/сутки. У всех больных этой группы отмечалась микрогематурия: от 8 до 20 и более эритроцитов в поле зрения. Параметры функции почек у пациентов с ОНС были значительно хуже: средняя СКФ по группе больных с ОНС составила 38 ± 16 против 55 ± 21 мл/мин у больных с ССН ($p < 0,05$), средний уровень креатинина у больных с ОНС был повышенным в отличие от пациентов с ССН ($2,1 \pm 0,9$ и $1,3 \pm 0,3$ мг/дл, $p < 0,05$). Частота и тяжесть АГ были сопоставимы в обеих группах (100% и 95%).

Выявленные различия клинических параметров позволяют предполагать, что ССН, по-видимому, отражает хроническое течение АФСН, а ОНС может быть эквивалентом ее острого течения, в основе которого лежит ТМА внутрпочечных сосудов.

Нефротический синдром (НС) был выявлен у 5 (11%) больных. Обращала на себя внимание меньшая выраженность функциональных нарушений у больных с НС в отличие от больных двух других групп. Снижение СКФ (в сочетании с повышением уровня креатинина) было выявлено лишь у 1 больного с НС, а в целом по группе показатели функции

почек были в пределах нормы. По спектру клинических проявлений АФС больные с НС также отличались от больных двух других групп. У них первыми клиническими проявлениями заболевания были венозные тромбозы, отмечавшиеся в 10 раз чаще по сравнению с больными других групп. У всех пациентов с НС венозные тромбозы имели рецидивирующее течение и осложнялись развитием ТЭЛА. Первые признаки поражения почек у больных с НС отмечались значительно позже, чем у пациентов с ССН и ОНС, как правило, в момент очередного рецидива венозного тромбоза. Выявленные различия между пациентами с НС и другими группами больных дают основание предполагать, что по механизму развития нефропатии у больных с НС отличается от характерного для АФСН сосудистого поражения.

Морфологическое исследование ткани почки. Биопсия почки была выполнена 11 больным. Показаниями к ее выполнению являлись ОНС у 9 больных и НС у 2. Было выявлено обилие склеротических изменений в клубочках, утолщение или удвоение базальных мембран, которое по данным литературы рассматривают как следствие рецидивов тромбозов в микроциркуляторном русле почек (таблица 3).

Таблица 3. **Морфологические изменения в нефробиоптатах больных АФСН (почечные клубочки)**

Изменения клубочков	п
Утолщение и удвоение БМК	10
Склероз отдельных сосудистых петель	8
Склероз более 50% клубочков	3
Фибриновые тромбы	3
Минимальная мезангиальная пролиферация	3

Фибриновые тромбы в капиллярах клубочков были обнаружены у 3 из 11 больных, у всех — с клинически выраженным ОНС. Эти данные

сопоставимы с данными литературы о частоте тромбов в почечной микроциркуляции при АФС [D.Nochy et al., 1999] и позволяют предположить, что ОНС является клиническим эквивалентом острой ТМА.

Выявленные гломерулярные изменения трактовались морфологами как разные морфологические варианты ХГН (таблица 4).

Таблица 4. Трактовка морфологических изменений в нефробиоптатах больных АФСН

Морфологический диагноз	n
Мембранозная нефропатия	3
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	3
Мезангиопролиферативный гломерулонефрит	5

Спектр морфологических диагнозов и их соотношение сопоставимы с таковыми, обнаруженными и другими авторами, и позволяют обсуждать возможность иной трактовки, а именно – неспецифических проявлений АФСН. Независимо от тяжести изменений в клубочках, во *внегломерулярных сосудах* у 6 больных отмечались признаки выраженного, распространенного артериолосклероза, в том числе приносящих артериол. Выявлена статистически значимая связь между выраженностью артериолосклероза и степенью снижения СКФ. Склероз *интерстиция* был обнаружен у 10 больных. У 8 из них он сочетался с очаговой лимфоидной инфильтрацией и атрофией канальцев. Установлена статистически значимая связь между выраженностью склероза интерстиция и степенью снижения СКФ.

Анализ клинических синдромов и морфологических изменений при АФСН позволяет выделить ее острое и хроническое течение (таблица 7). Хроническое течение, по-видимому, наиболее часто характеризуется развитием ССН, реже – НС. Клиническим проявлением острого течения является ОНС, морфологическим эквивалентом которого может быть острая ТМА.

Таблица 7. Варианты течения АФСН

Течение	Клинический вариант	Морфологические изменения
Острое	Остронефритический синдром	Острая ТМА
Хроническое	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Синдром сосудистой нефропатии ▪ Нефротический синдром 	Хроническая ТМА

Ультразвуковая доплерография почечных сосудов. С целью подтверждения окклюзивного поражения внутрпочечных сосудов 36 больным была проведена УЗДГ. У 89% было выявлено обеднение почечного кровотока, начиная с уровня дуговых артерий, и снижение его скоростных показателей. Эти изменения можно рассматривать как косвенный признак ишемии почек, развивающейся вследствие окклюзии внутрпочечных сосудов. Из 32 больных с доплерографически выявленными изменениями 10 (98% от числа тех, кому выполнена нефробиопсия) имели морфологические признаки АФСН, в том числе трое – ТМА.

Прямым доказательством вазоокклюзивного поражения внутрпочечных сосудов, полученным с помощью УЗДГ, явилось обнаружение инфарктов почек у 11% больных из числа тех, у которых были обнаружены косвенные признаки ишемии почек.

Существенная корреляция обнаруженных в биоптатах почек признаков ТМА с данными УЗДГ, выявившей обеднение почечного кровотока в сосудах паренхимы почек, позволяет рассматривать УЗДГ как косвенный диагностический метод выявления АФС-нефропатии.

Анализ почечной выживаемости. Прогноз АФС-нефропатии при естественном течении неблагоприятен: 10-летняя почечная выживаемость составила 50% (рис. 6).

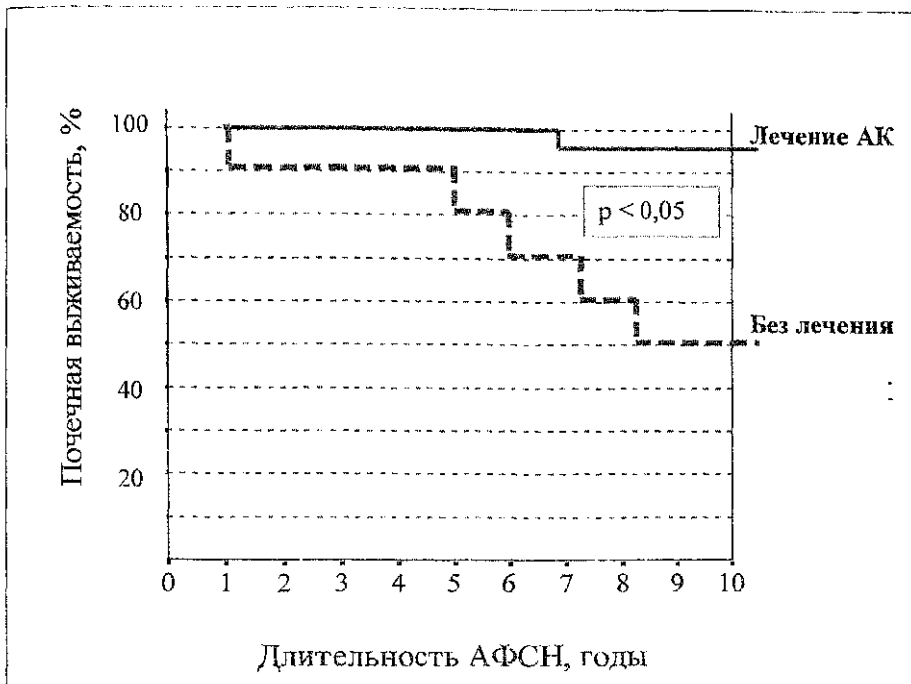


Рисунок 6. Почечная выживаемость больных АФСН при естественном течении и под влиянием лечения антикоагулянтами

Единственным фактором, имеющим положительное прогностическое значение, оказалось применение антикоагулянтов на любом этапе течения болезни: 10-летняя почечная выживаемость в группе больных, получавших антикоагулянтную терапию, составила 95% ($p < 0,05$). Т.о., полученные результаты обосновывают необходимость проведения исследования по оценке эффективности антикоагулянтной терапии при АФСН.

Выводы

1. Поражение почек (АФСН) — наиболее частое (63% случаев), прогностически неблагоприятное органное проявление первичного антифосфолипидного синдрома. Клинически характеризуется различными сочетаниями артериальной гипертензии, нарушения функции почек и

мочевого синдрома (преимущественно протеинурией), формирующими три основных клинических варианта АФСН: протекающий с синдромом сосудистой нефропатии – у 50%, остронефритическим синдромом – у 39% и нефротическим синдромом – у 11% больных.

2. Имеются различия в течении АФС среди мужчин и женщин с АФСН: у мужчин болезнь манифестирует в среднем на 9 лет позже, чем у женщин (в 31 и 22 года соответственно), преимущественно височечными проявлениями (артериальными и венозными тромбозами), у женщин – поражением почек, в том числе нефропатией беременных.
3. Частое сочетание АФСН с поражением ЦНС (75%), сердца (66%) и кожи (сетчатое ливедо – 66%) позволяет выделить особую подгруппу первичного АФС – с генерализованным ишемическим повреждением органов.
4. Нарушение функции почек – один из ранних клинических симптомов АФСН, проявляющийся снижением СКФ, на несколько лет опережающим нарушение азотовыделительной функции. Эпизоды транзиторного ухудшения функции почек в течение болезни отмечаются у 48% больных, приводя в итоге к развитию стойкой ХПН.
5. Морфологически АФСН представлена сочетанием специфических для нее изменений (ТМА) и неспецифических – распространенных склеротических изменений клубочков, интерстиция и сосудов, коррелирующих со степенью снижения СКФ. Клиническим эквивалентом острой ТМА является остронефритический синдром, хронических вазоокклюзивных изменений – синдром сосудистой нефропатии.

6. УЗДГ внутривидных сосудов дает дополнительную к морфологическому исследованию почек важную визуальную информацию о состоянии почечной микроциркуляции, подтверждающую наличие вазоокклюзивных изменений - у 70% больных обеднение коркового кровотока коррелирует с морфологическими признаками АФСН.

7. Прогноз АФСН при естественном течении неблагоприятен – 10-летняя почечная выживаемость составляет 50%. Проведение антикоагулянтной терапии на любом этапе течения АФС значительно улучшает прогноз, повышая 10-летнюю почечную выживаемость до 95%, что обосновывает необходимость применения антикоагулянтов для лечения АФСН.

Практические рекомендации

1. Всем больным ПАФС с целью раннего выявления АФСН рекомендуется тщательный поиск симптомов поражения почек (АГ, нарушение функции почек, мочевого синдрома), в том числе оценка СКФ, снижение которой может быть первым признаком почечной болезни.

2. При дифференциальной диагностике в рамках остронефритического синдрома необходимо иметь в виду возможность АФС-нефропатии.

3. Женщины, перенесшие в прошлом раннюю нефропатию беременных (до 34 недель гестации), должны быть обследованы для исключения АФС.

4. Для диагностики внутривидного вазоокклюзивного поражения у больных АФС с признаками поражения почек следует проводить УЗДГ почечных сосудов, особенно в случае невозможности выполнения биопсии почки.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Метелева Н.А., Блохина Г.В. Клинические особенности сосудистой нефропатии у больных первичным антифосфолипидным синдромом. Актуальные вопросы клинической медицины.//Материалы клинической конференции молодых ученых факультета послевузовского профессионального образования врачей ММА им. И.М. Сеченова. Москва 2002; с. 156-160.
2. Козловская Н.Л., Шахнова Е.А., Метелева Н.А., Кушнир В.В., Шилов Е.М. Применение низкомолекулярного гепарина (эноксапарина) в лечении АФС-нефропатии у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом (ПАФС)// Сборник материалов I объединенного конгресса "Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гематологии", Москва, 29-31 мая 2002 г., с. 73.
3. Козловская Н.Л., Шилов Е.М., Метелева Н.А., Шахнова Е.А., Кушнир В.В. Нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом - новая форма сосудистого поражения почек.//Всероссийская научно-практическая конференция "Нефрология и диализ", посвященная 30-летию службы гемодиализа в Северо-Западном регионе России 27-29 января 2003 – Санкт-Петербург; Нефрология 2003; приложение 1, с. 199-200.
4. Козловская Н.Л., Метелева Н.А., Шилов Е.М. Клинические синдромы АФС-ассоциированной нефропатии у больных первичным антифосфолипидным синдромом.//Абстр. Всероссийского конгресса "Нефрология и диализ сегодня" 15-17 сентября 2003 – Новосибирск; Нефрология и диализ 2003; 5 (3) с. 325.
5. Козловская Н.Л., Метелева Н.А., Шахнова Е.А. Антифосфолипидный синдром у пожилых. Клиническая геронтология 2003; 9 (9), с.77.
6. Козловская Н.Л., Шилов Е.М., Метелева Н.А., Шахнова Е.А. Нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом: новая форма тромботического микрососудистого поражения почек. *Materia Medica* 2003, 1(37): с. 15-23.
7. Метелева Н.А. Анализ клинических проявлений АФС-нефропатии при первичном антифосфолипидном синдроме (ПАФС).//Актуальные вопросы клинической медицины. Материалы клинической конференции молодых ученых факультета послевузовского профессионального образования врачей ММА им. И.М. Сеченова. Москва 2003, с. 75-79.

8. Kozlovskaya N.L., Shakhnova E.A., Meteleva N.A., Kushnir V.V., Shilov E.M. Effect of low molecular weight heparin enoxaparine in treatment APS-nephropathy (APSN) patients in primary APS // Abstr. of 10th International congress on antiphospholipid antibodies, Sicily, Italy, Sept-Oct, 2002, p.574.
9. Meteleva N.A., Kozlovskaya N.L., Kotlyarova G.V., Shakhnova E.A. Clinical manifestations of renal involvement in patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS) // Abstr. of 16th Danube Symposium on Nephrology; Bled, Slovenija, September 19-22, 2002, p.21.
10. Samokishina N.A., Kushnir V.V., Shakhnova E.A., Kozlovskaya N.L., Meteleva N.A. Intrarenal blood flow in patients with APS-nephropathy in primary and secondary APS // Abstr. of 10th International congress on antiphospholipid antibodies, Sicily, Italy, Sept-Oct, 2002, p.620.
11. Kozlovskaya N.L., Meteleva N.A., Miroshnichenko N.G., Shilov E.M. The clinical syndromes of APS associating nephropathy (APSN) in patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS). // Abst. of the World Congress of Nephrology June 8-12, 2003, Berlin; Nephrology Dialys Transplantation 2003; V 18 suppl. 4 p.357.
12. Kozlovskaya N.L., Meteleva N.A., Shakhnova E.A., Shilov E.M. The renal function impairment in patients with renal disease due to primary antiphospholipid syndrome (PAPS) and lupus nephritis (LN) with and without APS. XLI Congress ERA EDTA, Lisbon, Portugal, May 15-18, 2004, p.47.
13. Метелева Н.А., Козловская Н.Л. Поражение почек при первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме. Тер. арх. 2004; 9, с. 91-96.
14. Козловская Н.Л., Метелева Н.А., Шахнова Е.А. Клинические особенности первичного АФС у лиц старшей возрастной группы. // Сборник научных работ Юбилейной конференции факультета послевузовского профессионального образования врачей ММА им. И.М. Сеченова, 23-25 июля 2004 года. Москва 2004, с. 352-357.

Список сокращений

АГ	–	артериальная гипертензия
АКЛ	–	антикардиолипиновые антитела
аФЛ	–	антифосфолипидные антитела
АФС	–	антифосфолипидный синдром
АФСН	–	АФС-ассоциированная нефропатия
БК	–	базальная мембрана капилляров клубочков
ВА	–	волчаночный антикоагулянт
ОНС	–	остронейфритический синдром
ОПН	–	острая почечная недостаточность
ПАФС	–	первичный антифосфолипидный синдром
ПУ	–	протеинурия
СКВ	–	системная красная волчанка
СКФ	–	скорость клубочковой фильтрации
ССН	–	синдром сосудистой нефропатии
ТМА	–	тромботическая микроангиопатия
УЗДГ	–	ультразвуковая доплерография
ХПН	–	хроническая почечная недостаточность

Отпечатано
в типографии ЧП «Литвиненко М.А.»
лиц. № 066521 от 19 апреля 1999 г.
тел.: 369-21-50.
Тираж 100 экз. Заказ № 35

РНБ Русский фонд

2006-4

3528



16 FEB 2005