

На правах рукописи

**ШАХНОВА
ЕЛЕНА АЛЕКСЕЕВНА**

**ВЛИЯНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ НА
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК И
ВНУТРИПОЧЕЧНЫЙ КРОВОТОК У ПАЦИЕНТОВ С
НЕФРОПАТИЕЙ ПРИ АНТИФОСФОЛИПДНОМ СИНДРОМЕ**

14.00.48. – НЕФРОЛОГИЯ

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2005

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

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор Евгений Михайлович Шялов

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор Лидия Владимировна
Козловская

Доктор медицинских наук, профессор Игорь Анатольевич
Борисов

Ведущее учреждение:

Российский Государственный Медицинский Университет

Защита состоится « ___ » _____ 2005 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 « ___ » _____ 2005 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

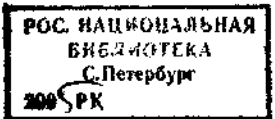
Доктор медицинских наук, профессор Елена Васильевна Волчкова

2005-4
45170

2050052

Актуальность исследования

Описанный около 20 лет назад антифосфолипидный синдром (АФС) в настоящее время рассматривают как хроническое заболевание, в основе которого лежит тромбоокклюзивное поражение сосудов разного калибра, приводящее к полиорганной ишемии. Исследованиями последних лет показано, что при АФС почки являются одним из основных органов-мишеней [Piette J.C., 1996; Nochy D., 1999; Daugas E., 2002]. Поражение почек в рамках АФС многообразно, однако наиболее часто встречается форма, получившая название АФС-ассоциированной нефропатии (АФСН), которая характеризуется сочетанием острых и хронических vasoокклюзивных изменений в микроциркуляторном русле почек [Nochy D., 1999]. Острые изменения АФСН представлены тромбозами артериол и капилляров (тромботическая микроангиопатия), хронические – артерио- и артериолосклерозом и фиброзом сосудистой стенки. Тромботическая и фиброзная окклюзия внутрипочечных сосудов приводит к нарушению перфузии и выраженной ишемии почек, клинически проявляющейся артериальной гипертензией, нарушением функции почек и почечным синдромом. При естественном течении АФС-нефропатии отличается неблагоприятным прогнозом: 10-летняя почечная выживаемость составляет 50%; в то же время лечение антикоагулянтами оказалось единственным фактором, улучшавшим прогноз больных АФСН [Метелева Н.А., 2004]. Общепринятых подходов к лечению АФС-нефропатии не разработано. Имеются лишь единичные описания пациентов, лечение которых включало, наряду с другими препаратами, антикоагулянты, как правило, непрямые [Bridoux F., 1998; Козловская Н.Л., 2001; Scully R.E., 2001]. Показания к назначению антикоагулянтной терапии больным АФСН не определены, не установлены продолжительность лечения и дозы препаратов. В связи с чем изучение этих вопросов является актуальным.



Цель работы: оценить возможность применения антикоагулянтов для лечения и профилактики поражения почек при первичном и вторичном АФС.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние терапии клексаном на основные проявления АФС-нефропатии, изучив в динамике показатели функции почек (креатинин крови и скорость клубочковой фильтрации), уровень протеинурии и АД.
2. Оценить влияние терапии варфарином на основные проявления АФС-нефропатии, изучив в динамике показатели функции почек (креатинин крови и скорость клубочковой фильтрации), уровень протеинурии и АД.
3. Оценить влияние терапии клексаном и варфарином на внутриспечечный кровоток методом ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) почечных сосудов.
4. Разработать режимы антикоагулянтной терапии прямыми и непрямыми антикоагулянтами на разных стадиях течения АФС-нефропатии.
5. Определить показания к назначению прямых и непрямых антикоагулянтов при поражении почек у больных первичным и вторичным АФС.

Научная новизна

Впервые на достаточно большом клиническом материале изучено влияние длительной (2,5 года) антикоагулянтной терапии в различных режимах на основные клинические проявления АФСН (мочевой синдром, нарушение функции почек, артериальную гипертензию) и параметры внутриспечечного кровотока при первичном и вторичном АФС (связанном с системными заболеваниями соединительной ткани).

Изучено влияние терапии низкомолекулярным гепарином клексаном на уровень протеинурии, АД и функциональное состояние почек у больных АФСН.

Изучено влияние терапии варфарином на уровень протеинурии, АД и функциональное состояние почек у больных АФСН.

Впервые методом УЗДГ почечных сосудов изучены особенности воздействия разных режимов антикоагулянтной терапии на параметры внутрипочечного кровотока.

Выявлена связь между клиническими проявлениями АФС-нефропатии (показателями функции почек), титром антител к кардиолипину и параметрами внутрипочечного кровотока.

Практическая значимость

Определены показания для лечения прямыми и непрямыми антикоагулянтами, а также получены данные об эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии больных с АФС-нефропатией. Установлено, что лечение АФС-нефропатии низкомолекулярным гепарином (НМГ) клексаном, кроме антитромботического эффекта, сопровождается антигипертензивным и антипротеинурическим действием. Стабилизация функции почек и уровня протеинурии, достигнутая лечением клексаном, поддерживается дальнейшим назначением непрямого антикоагулянта варфарина. Лечение антикоагулянтами – безопасный вид терапии: при лечении клексаном геморрагических осложнений не отмечалось, при лечении варфарином у 46% пациентов регистрировались «малые» геморрагические осложнения (синяки, легкие носовые кровотечения, кровоточивость десен, мено-метроррагии), не требовавшие отмены препарата.

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 ФГПЮВ ММА им. И.М. Сеченова.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных АФС-нефропатией при первичном и вторичном АФС отмечается нарушение фильтрационной функции почек, выраженность которого коррелирует со степенью нарушения внутрпочечного кровотока в дистальных почечных артериях.
2. У больных АФС-нефропатией с высоким титром антител к кардиолипину отмечается более значительная гипоперфузия паренхимы почек.
3. Лечение клексаном приводит к уменьшению выраженности клинических проявлений АФС-нефропатии и улучшению перфузии паренхимы почек по данным УЗДГ внутрпочечных сосудов.
4. Лечение варфарином приводит к стабилизации функции почек, замедляя прогрессирование почечного процесса.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, отражающих основной материал диссертации. Материалы диссертации доложены на 10 Международном конгрессе по антифосфолипидным антителам (Италия, сентябрь 2002г.), Конференции молодых ученых ФГПЮВ ММА им. И.М. Сеченова (декабрь 2002г.), Городской конференции нефрологов г.Екатеринбурга «Сосудистые болезни почек» (ноябрь 2004г.), заседании нефрологической секции Московского городского общества терапевтов (январь 2005г.).

Апробация работы:

Апробация работы проведена 22 октября 2004 года на совместном заседании кафедры нефрологии и гемодиализа ФППОВ, отдела нефрологии НИЦ и кафедры терапии и профессиональных заболеваний ММА им. И.М. Сеченова.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста, включает 31 таблицу, 18 рисунков, 3 клинических наблюдения; состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 27 отечественных и 170 зарубежных источников.

База проведения исследования

Базой проведения исследования были кафедра нефрологии и гемодиализа ФППОВ (зав. – профессор Е.М. Шилов) и 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 проф. В.А. Варшавским на кафедре патологической анатомии (зав. академик РАН, РАМН, проф. М.А. Пальцев), УЗДГ внутрипочечных сосудов выполнено к.м.н. В.В. Кушнир 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 глубокую благодарность научному руководителю – профессору Е.М. Шилову за неоценимую помощь в работе над диссертацией. Автор выражает благодарность директору клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева академику РАМН, профессору И.А. Мухину, врачу межклинического отделения УЗИ-диагностики к.м.н. В.В. Кушнир, за помощь в организации проведения исследования и обсуждении результатов, а также коллективам кафедры нефрологии и гемодиализа ФПШОВ, 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 за большую повседневную помощь автор выражает доценту кафедры нефрологии и гемодиализа к.м.н. И.Л. Козловской.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 32 пациента АФС с поражением почек, наблюдавшихся в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева ММА им. И.М. Сеченова в период с 2001 по 2004 годы: 24 женщины и 8 мужчин в возрасте от 23 до 59 лет. Диагноз АФС устанавливали в соответствии с международными диагностическими критериями [Sarrogo, 1998г]. У 17 больных в отсутствие другой патологии диагностирован первичный АФС (ПАФС), у 15 – вторичный (ВАФС), из которых 13 больных страдали СКВ, 1 – ревматоидным артритом и 1 – синдромом Черга-Стросса. Группу сравнения составили 9 больных волчаночным нефритом (ВН) без признаков АФС.

Поражение почек (АФС-нефропатию) у больных ПАФС диагностировали по следующим клиническим критериям: наличию

мочевого синдрома, артериальной гипертензии (АГ) и нарушения функции почек в различных сочетаниях. У 70% больных отмечалась протеинурия от минимальной до нефротической без изменений мочевого осадка. У 80% больных до начала лечения отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с повышением уровня креатинина крови (СКр) у половины из них; более 90% больных имели АГ разной степени тяжести.

Из 13 больных СКВ у 1 АФС-нефропатия была единственной формой поражения почек, что было подтверждено морфологически; у 12 отмечалось сочетание АФСН и ВН. Во всех 12 случаях ВН был активным: у 3 – быстро прогрессирующим, у 9 – медленно прогрессирующим, при этом в 5 случаях -- с НС, в 4-х с выраженным мочевым синдромом. Биопсия почки была выполнена у 7 из 13 больных в разные сроки до включения в исследование (от 8 месяцев до 7,5 лет) в связи с высокой активностью волчаночного нефрита. Повторные нефробиопсии не проводились. С о ч е т а н и е А Ф С Н и В Н диагностировали на основании только клинических критериев, в качестве которых принималось отсутствие ожидаемой динамики основных клинических признаков ВН в результате адекватной по длительности и объему иммунодепрессивной терапии. Эти критерии включали в себя: сохраняющееся нарушение фильтрационной функции почек, резистентную к комбинированной антигипертензивной терапии (не менее 3 препаратами) артериальную гипертензию и изолированную протеинурию после исчезновения гематурии. У 11 из 12 больных терапия привела к ремиссии ВН: в 7 случаях из 8 купирован нефротический синдром, у всех больных было отмечено снижение протеинурии. У 6 больных исчезла гематурия, у 3 стабилизировалось АД. Нормализация уровня СКр была отмечена у 2 пациентов из 7, имевших до начала иммуносупрессивной терапии нарушение азотовыделительной функции почек. Однако, несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию, у всех больных сохранялось нарушение фильтрационной функции

почек, у части с повышением уровня СКр, у большинства не изменился характер АГ, несмотря на комбинированную антигипертензивную терапию.

Для обследования больных использовали общеклинические и специальные методы. Специальные методы включали определение антител к кардиолипину (АКЛ) и «волчаночного антикоагулянта» («ВА»), биопсию почки (выполнена 13 больным) и исследование внутрпочечной гемодинамики методом УЗДГ сосудов почек, которое проведено всем 32 пациентам до начала антикоагулянтной терапии. На основании обследования 18 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы, определены значения скоростных параметров кровотока и показателей периферического сопротивления в интратрениальных артериях. Сочетание обеднения дистального почечного кровотока в режиме цветового доплеровского картирования и снижения скоростей кровотока в интратрениальных артериях, особенно в дуговых и междольевых, при исследовании в импульсно-волновом режиме, рассматривались как косвенные признаки ишемии паренхимы почек. Прямым подтверждением тромбоза интратрениальных сосудов, полученным с помощью УЗДГ, был инфаркт почки, который выявлен у 1 пациентки с ПАФС и 3 больных СКВ с АФС. Для количественной оценки степени нарушения внутрпочечного кровотока была разработана шкала: в 1 балл оценивали нормальную картину кровотока; в 2 балла картину обеднения кровотока со снижением скоростей в дуговых и междольевых артериях при нормальных параметрах в сегментарных; 3 балла, если кровоток прослеживался только до междольевых сосудов и скорости в междольевых и сегментарных артериях были сниженными (таблица 1).

Для лечения больных использовали:

1. Монотерапию клексаном.
2. Монотерапию варфарином.

3. Терапию клексаном с переходом на профилактический прием варфарина.

Таблица 1. Шкала для оценки степени нарушения внутрипочечного кровотока

| Высота индекса | Клиника |
|----------------|--|
| 1 | Нормальный внутрипочечный кровоток |
| 2 | Умеренная ишемия: обеднение внутрипочечного кровотока, снижение скоростей в ДА и МА при нормальных параметрах в СА |
| 3 | Выраженная ишемия: внутрипочечный кровоток прослеживается до МА, скорости в МА и СА снижены |

Примечание: СА – сегментарные артерии; МА – междольные артерии; ДА – дуговые артерии.

Показаниями к назначению клексана были: сочетание АФСН с экстраренальными проявлениями (поражением ЦНС, сердца, кожи), беременность у пациенток с АФСН и признаки активации внутрисосудистого свертывания крови по данным коагулограммы. Варфарин назначали при изолированной АФСН в отсутствие активации внутрисосудистого свертывания крови, а также с профилактической целью после окончания курса клексана.

Прямой антикоагулянт эноксапарин (КЛЕКСАН, «Aventis Pharma», Франция) использовали в стандартной дозе 1 мг/кг, однократно, подкожно, в течение не менее 4х недель. Непрямой антикоагулянт варфарин натрия (ВАРФАРИН НИКОМЕД, «Nucomed», Дания), назначался в дозе 2,5-10 мг/сутки для поддержания целевого уровня международного нормализованного отношения от 2,0 до 3,0. Длительность лечения в среднем составила 15 ± 7 мес. (от 7 до 32 месяцев).

Эффективность лечения препаратами оценивали по динамике основных клинических признаков АФСН и изменению параметров кровотока в интратенальных артериях.

Критерии эффективности терапии клексаном включали в себя:

1. Антипротесинурический эффект -- снижение протеинурии на 50% и более через 4 недели лечения НМГ (значения протеинурии менее 0,3 г/сутки не учитывались).
2. Антигипертензивный эффект:
 - исходная и сохраняющаяся нормотензия
 - достижение меньшей степени тяжести АГ или нормализация АД.
3. Влияние на функциональное состояние почек:
 - нормализация или повышение СКФ на 25% и более
 - нормализация или снижение СКр на 25% и более.
4. Положительную динамику параметров внутривисочечного кровотока согласно предложенной шкале оценок.

Терапия считалась эффективной при наличии не менее 3 критериев.

Критериями эффективности лечения варфарином считали:

1. Стабильное состояние функции почек в течение 6 мес. наблюдения и более – отсутствие прироста уровня СКр более чем на 25%.
2. Отсутствие в этот период рецидивов остронефритического синдрома как проявлений острой тромботической микроангиопатии (ТМА).
3. Отсутствие признаков ухудшения внутривисочечного кровотока по данным УЗДГ.
4. Отсутствие рецидивов экстраренальных тромбозов.

Пациентам с ПАФС клексан назначали в виде монотерапии (исключение – 1 пациентка с катастрофическим АФС (КАФС), которой проводилась «пульс»-терапия ЦФА в дозе 1000мг), варфарин - в виде монотерапии или в сочетании с аспирином. У 16 больных с АГ лечение антикоагулянтами проводилось на фоне антигипертензивных препаратов: ингибиторов АПФ, β -блокаторов, блокаторов кальциевых каналов и α 1-блокаторов, назначаемых как в виде единственного антигипертензивного

средства, так и в различных сочетаниях. Больным с ВАФС лечение антикоагулянтами проводилось на фоне базисной терапии преднизолоном, цитостатиками и антигипертензивными препаратами.

Статистический анализ. Для описания результатов рассчитывали среднее значение (\bar{X}) и стандартное отклонение (σ) исследованных показателей. Достоверность различий рассчитывали с использованием методов непараметрической статистики: между независимыми выборками по Mann-Whitney, для парных рядов (при оценке динамики исследуемых показателей) - по Wilcoxon. Анализ корреляционной связи проводили методом Spearman. Все расчеты проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ SPSS 10 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Внутрипочечный кровоток и функциональное состояние почек у больных АФС.

На первом этапе работы были сопоставлены клиничко-лабораторные показатели и параметры внутрипочечного кровотока у больных с поражением почек при ПАФС, СКВ с АФС и ВН без АФС. В 1 группу вошли 12 больных АФС при ПАФС, во 2-ю - 9 больных СКВ с АФС. Третью группу (группу сравнения) составили 9 больных ВН без признаков АФС.

У больных 1-й и 2-й групп были выявлены одинаково выраженные признаки нарушения функции почек (снижение СКФ, повышение СКр), которые достоверно ($p < 0,05$) отличались от больных 3-й группы, имевших нормальную функцию почек. Артериальная гипертензия была отмечена во всех группах больных. Более высокие цифры АД, особенно диастолического, зарегистрированы у пациентов с ПАФС ($p < 0,05$). Выраженность протеинурии достоверно не различалась, однако у больных с сочетанием ВН и АФС и особенно изолированным ВН имела тенденция к более высокому уровню, чем у больных ПАФС (таблица 2).

Таблица 2. Клинико-лабораторные показатели у пациентов с ПАФС и СКВ

| Группа (n) | СДУ мм.рт.ст. | СДп мм.рт.ст. | СВД мм.рт.ст. | А.Д. сист. мм.рт.ст. | А.Д. диаст. мм.рт.ст. |
|---------------|------------------|------------------|------------------|-------------------------|--------------------------|
| Гр. 1 (12) | 0,94±1,2 | 1,46±0,56* | 42±17* | 153±26 | 100±15 |
| Гр. 2 (9) | 1,5±2,0 | 1,42±0,3* | 50±13* | 142±20 | 87±11** |
| Гр. 3 (9) | 2,5±2,3 | 1,1±0,2 | 64±11 | 137±19 | 82±13** |

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с гр. 3; ** $p < 0,05$ по сравнению с гр. 1.

Параметры внутрипочечного кровотока в группе пациентов с изолированным ВН были в пределах нормы. Скорости кровотока в сегментарных и междолевых артериях в обеих группах пациентов с АФСН были значимо ($p < 0,05$) ниже, чем у пациентов с изолированным ВН и здоровых лиц. В обеих группах больных с АФС скорости кровотока во всех сосудах оказались сниженными. Наибольшие изменения отмечались в дистальных сосудах: так, у 92% больных с ПАФС и у 56% с ВАФС скорости кровотока в дуговых артериях определить не удалось, в то время как у всех больных с изолированным ВН параметры кровотока не отличались от нормальных значений (рисунок 1). Индексы периферического сопротивления (PI и RI) во всех изучаемых сосудах были нормальными и не различались между группами ($p > 0,05$).

Таким образом, у пациентов как с первичным, так и вторичным АФС были выявлены нарушения внутрипочечной гемодинамики, свидетельствующие о наличии ишемии паренхимы почек, в то время как у пациентов с изолированным ВН параметры внутрипочечного кровотока были нормальными. Следовательно, развитие ишемии паренхимы почек является отличительным признаком АФСН, тогда как для изолированного ВН подобные нарушения внутрипочечной гемодинамики не характерны. Также

полученные результаты позволяют предположить, что для АФСН характерно наличие дистального типа ишемии паренхимы почек.

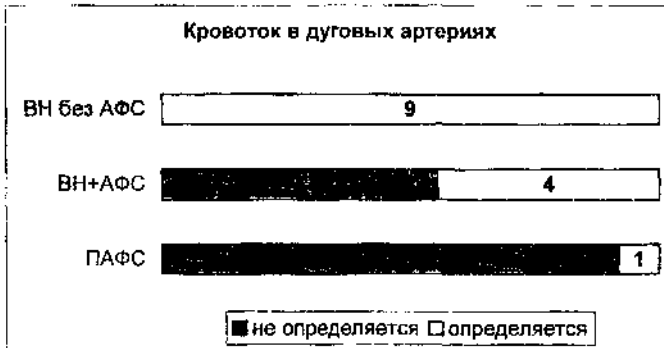


Рисунок 1. Кровоток в дуговых артериях у пациентов с ПАФС, ВН с АФС и ВН без АФС.

В связи с отсутствием достоверных различий между показателями функционального состояния почек, уровнем протеинурии, АД и параметров внутривисочечного кровотока у больных первичным и вторичным АФС для анализа результатов терапии мы объединили их в общую группу АФС-нефропатии (таблица 3).

При анализе связи клиничко-лабораторных показателей и параметров внутривисочечного кровотока выявлена прямая связь между СКФ и скоростью кровотока в междольевых артериях ($r=0,41$, $p<0,05$) и обратная связь между уровнем СКр и кровотоком в дуговых артериях ($r=-0,52$, $p<0,01$). Оказалось, что у больных с низкими значениями скоростей в междольевых артериях отмечалось снижение СКФ, а для больных, у которых скорости кровотока в дуговых артериях не удавалось зарегистрировать, была характерна гиперкреатининемия. Обнаружена достоверная ($p<0,05$) прямая связь между скоростями кровотока в междольевых и дуговых артериях. Все пациенты, у которых не удалось зарегистрировать скорости кровотока в дуговых сосудах, имели низкие скорости в междольевых. Помимо этого выявлена статистически значимая ($p<0,05$) обратная корреляция между титром антител к кардиолипину и скоростями кровотока в сегментарных и междольевых

артериях, косвенно указывающая на возможность развития ТМА, лежащей в основе нарушения внутрипочечного кровотока (диффузной гипоперфузии паренхимы почек).

Таблица 3. Клинико-лабораторные показатели у пациентов ПАФС и ВАФС до начала антикоагулянтной терапии ($p > 0,05$)

| Показатель | ПАФС (n=17) | ВАФС (n=15) | АФСН (n=22) |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|
| Протеинурия, г/сут. | $0,8 \pm 1,0$ | $1,0 \pm 1,7$ | $0,9 \pm 1,4$ |
| СКр, мг/дл | $1,5 \pm 0,5$ | $1,3 \pm 0,3$ | $1,4 \pm 0,4$ |
| СКФ, мл/мин. | 52 ± 22 | 50 ± 17 | 51 ± 19 |
| АД сист., мм рт.ст. | 154 ± 28 | 146 ± 24 | 150 ± 26 |
| АД диаст., мм рт.ст. | 100 ± 15 | 89 ± 14 | 95 ± 15 |

2. Эффективность антикоагулянтной терапии больных АФСН.

Длительная антикоагулянтная терапия проводилась 26 пациентам: 17 из них получали клексан с последующим переводом на варфарин, 9 – только варфарин. Еще 6 пациентов получили курс клексана без последующей антикоагулянтной поддержки (рисунок 2).

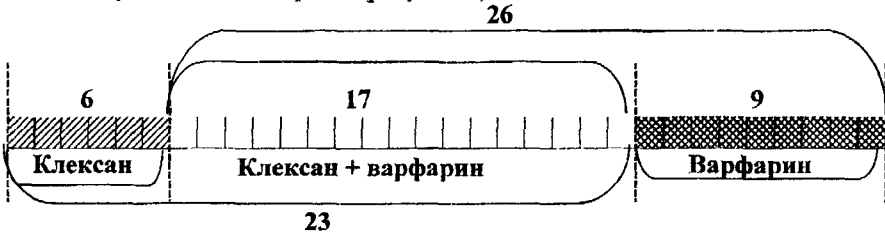


Рисунок 2. Схема режимов антикоагулянтной терапии.

Результаты лечения клексаном.

Через 4 недели терапии клексаном у всех больных отмечалось:

1. Достоверное снижение протеинурии в среднем на 50% по сравнению с исходным уровнем, независимо от формы АФС (рисунок 3).

2. Достоверное снижение как систолического, так и диастолического АД, потребовавшее отмены или снижения доз антигипертензивных препаратов (рисунок 4).

3. Достоверное увеличение СКФ и снижение уровня СКр по группе в целом (рисунок 5,6).

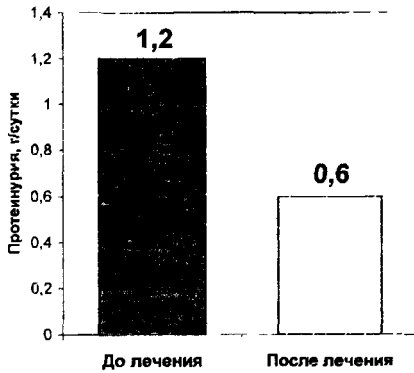


Рисунок 3. Динамика СПУ при лечении клексаном ($p < 0,001$).

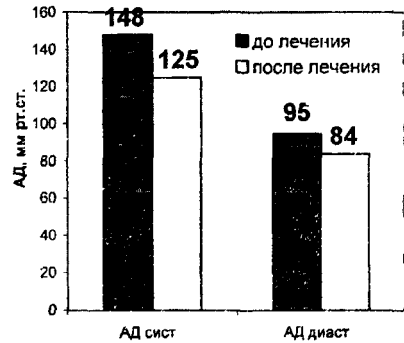


Рисунок 4. Динамика АД при лечении клексаном ($p < 0,001$).

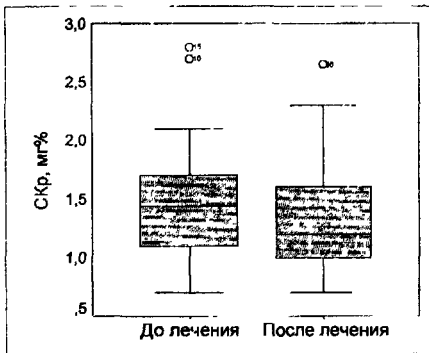


Рисунок 5. Динамика СКр при лечении клексаном ($p < 0,05$).

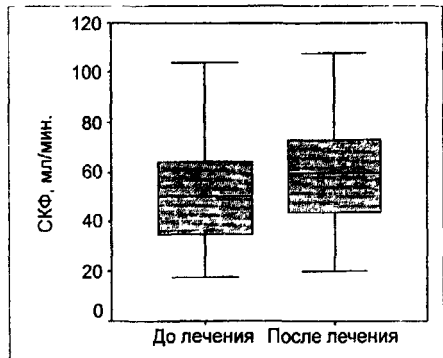


Рисунок 6. Динамика СКФ при лечении клексаном ($p < 0,01$).

У всех 23 пациентов до начала терапии клексаном при УЗДГ зарегистрировано снижение систолической и диастолической скоростей

кровотока в междолевых и дуговых артериях, вплоть до отсутствия регистрации кровотока в дуговых артериях у 20 больных. После окончания курса лечения отмечено достоверное увеличение скоростей кровотока в сегментарных и междолевых артериях у всех 19 больных, которым проводилось повторное исследование (таблица 4). При этом скоростные показатели в сегментарных артериях, которые изначально были в пределах нормальных значений, повысились, а в междолевых – достигли нижней границы нормы. Среди 19 пациентов, которым УЗДГ проводили повторно, до начала лечения клексаном ни у одного больного не было нормальной картины внутрипочечного кровотока. В результате месячного курса терапии клексаном признаки ишемии паренхимы почек исчезли у 10 больных, у остальных отмечено уменьшение степени выраженности ишемии (таблица 4).

Таблица 4. Динамика УЗДГ-картины внутрипочечного кровотока у 19 пациентов АФСН на фоне лечения клексаном ($p < 0,001$)

| УЗДГ-картина | До лечения n (%) | После лечения n (%) |
|--------------------------------------|---------------------|------------------------|
| 1 Нормальный внутрипочечный кровоток | 0 (0%) | 10 (53%) |
| 2 Умеренная ишемия | 12 (63%) | 9 (47%) |
| 3 Выраженная ишемия | 7 (37%) | 0 (0%) |

Каждый из позитивных эффектов клексана был проанализирован в отдельности (рисунок 7). Антигипертензивный эффект отмечался у всех больных, улучшение функции почек – у 78% пациентов. Положительная динамика параметров внутрипочечного кровотока была зарегистрирована у большинства больных, которым проводили повторное исследование. Антипротеинурический эффект был отмечен более чем у половины пациентов.

Согласно принятым критериям эффективности (см. «Материалы и методы»), в целом по группе позитивные результаты лечения низкомолекулярным гепарином клексаном отмечены в 70% случаев.

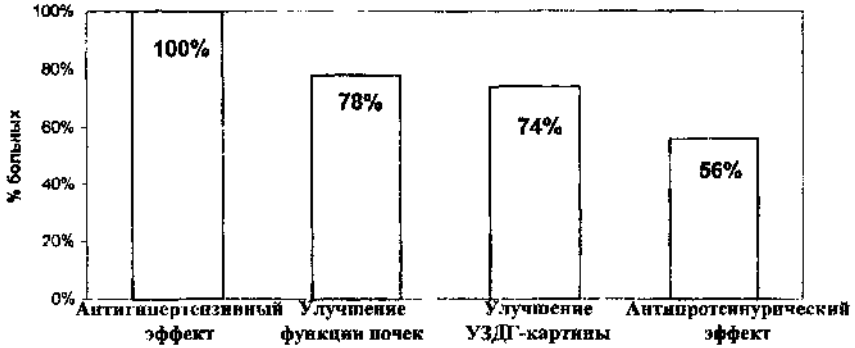


Рисунок 7. Результаты лечения клексаном.

Результаты лечения варфарином анализировались у 26 больных, получавших препарат не менее 6 месяцев. Во время лечения ни у кого из больных с АФСН не отмечено отрицательной динамики уровня протеинурии (рисунок 8). При длительной терапии варфарином у пациентов с АФСН состояние функции почек оставалось стабильным. По группе в целом не было достоверных изменений СКФ и уровня СКР (рисунок 9,10).



Рисунок 8. Динамика СПУ на фоне приема варфарина ($p > 0,05$).

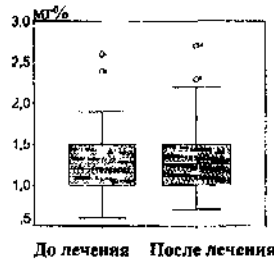


Рисунок 9. Динамика СКР на фоне приема варфарина ($p > 0,05$).

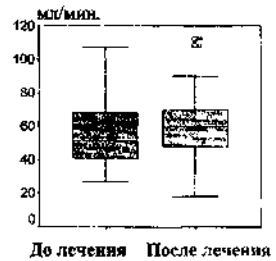


Рисунок 10. Динамика СКФ на фоне приема варфарина ($p > 0,05$).

14 больным УЗДГ почечных сосудов была выполнена дважды – до и через 8 мес. от начала лечения варфарином. Исходно нормальная картина внутривисочечного кровотока отмечалась у 2 пациентов, которым до этого было проведено лечение клексаном. У большинства больных была выявлена ишемия паренхимы почек. У 4 больных после длительного приема варфарина отмечено полное восстановление кровотока. Уменьшение степени нарушения внутривисочечного кровотока зафиксировано у 1 больного, стабильная УЗДГ-картина – у 7 пациентов (таблица 5). Отрицательная динамика отмечена у 2 больных, у которых не был достигнут адекватный уровень антикоагуляции. Таким образом, на фоне лечения варфарином у больных АФСН отмечена стабилизация скоростных параметров внутривисочечного кровотока, а у некоторых – его восстановление.

Согласно принятым критериям, эффективность лечения варфарином составила 92%.

Таблица 5. Динамика УЗДГ-картины внутривисочечного кровотока у 14 больных АФСН на фоне приема варфарина ($p > 0,05$)

| УЗДГ-картина | До лечения | После лечения |
|--|------------|---------------|
| 1 Нормальный внутривисочечный кровоток | 2 (14%) | 5 (36%) |
| 2 Умеренная ишемия | 11 (79%) | 9 (64%) |
| 3 Выраженная ишемия | 1 (7%) | – |

Длительная комбинированная антикоагулянтная терапия проводилась 17 больным (рисунок 2). Общая длительность периода наблюдения составила 19 ± 7 месяцев. После курса лечения клексаном отмечено снижение уровня протеинурии в среднем на 50% ($p < 0,05$). В дальнейшем, через 7 месяцев лечения варфарином, уровень протеинурии полностью стабилизировался (таблица 6). После курса лечения клексаном отмечалось увеличение СКФ и

снижение уровня СКр ($p < 0,05$). Не менее чем через 7 месяцев лечения варфарином функция почек оставалась стабильной (таблица 6).

Таблица 6. Динамика лабораторных показателей на фоне антикоагулянтной терапии (n=17)

| Показатель | До лечения | | На фоне приема варфарина |
|---------------------|----------------|------------------|----------------------------|
| | лечения | клексана | |
| Протеинурия, г/сут. | $1,2 \pm 1,8$ | $0,6 \pm 0,9^*$ | $0,6 \pm 0,8^{\checkmark}$ |
| Креатинин, мг/дл | $1,36 \pm 0,5$ | $1,19 \pm 0,4^*$ | $1,33 \pm 0,5$ |
| СКФ, мл/мин. | 54 ± 30 | $62 \pm 22^*$ | 58 ± 24 |

Примечание: * $p < 0,05$ между показателями до лечения и после клексана
 \checkmark $p < 0,05$ между показателями до лечения и на фоне приема варфарина

При анализе результатов УЗДГ почечных сосудов 11 больных, которым исследование проводилось на всех этапах лечения, отмечено достоверное улучшение картины внутрпочечного кровотока ($p < 0,05$, рисунок 11). До начала антикоагулянтной терапии у всех 11 больных имелась УЗДГ-картина ишемии паренхимы почек. После терапии клексаном положительная динамика УЗДГ-картины отмечена у 6 больных, при этом полное восстановление внутрпочечного кровотока – у 4 из них. На фоне приема варфарина отмечено стабильное состояние УЗДГ-картины. Таким образом, назначение варфарина после курса лечения клексаном приводит к стабилизации почечного процесса.

При лечении клексаном побочных эффектов зарегистрировано не было, во время терапии варфарином у 46% пациентов отмечались «малые» геморрагические осложнения (синяки, легкие носовые кровотечения, кровоточивость десен, мено-метроррагии), не требовавшие отмены препарата.

Таким образом, результаты этого предварительного исследования позволяют считать, что комбинированное применение прямых и непрямых антикоагулянтов является эффективным и может быть рекомендовано для лечения больных АФСН при первичном и вторичном АФС.

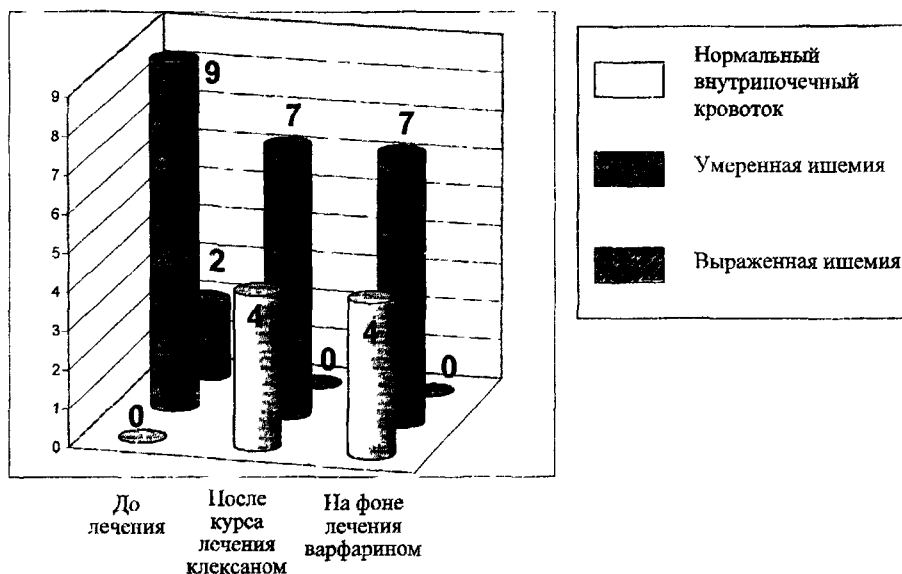


Рисунок 11. Динамика УЗДГ-картины на фоне длительной комбинированной антикоагулянтной терапии ($p < 0,05$).

Выводы

1. У больных АФС-нефропатией (при первичном и вторичном АФС) выявлены нарушения внутривенной гемодинамики, свидетельствующие о наличии гипоперфузии паренхимы почек. Отмеченное у этих больных снижение СКФ (в среднем до 51 ± 19 мл/мин.) коррелировало ($r = 0,41$) с нарушением внутривенного кровотока в междольковых почечных артериях.
2. Из всех параметров УЗДГ внутривенных сосудов линейные скорости кровотока оказались наиболее информативными для диагностики АФСН и оценки эффективности антикоагулянтной терапии.

3. У больных АФСН с высоким титром антител к кардиолипину отмечалось более тяжелое нарушение внутривисцерального кровотока с развитием диффузной гипоперфузии паренхимы почек.
4. Лечение низкомолекулярным гепарином клексаном, применявшимся у больных АФСН с экстраренальными проявлениями (поражением ЦНС, сердца, кожи), при активации внутрисосудистого свертывания крови, а также при беременности, в 70% случаев приводило к уменьшению выраженности проявлений АФСН: уменьшению уровня протеинурии на 50%, снижению или нормализации АД, повышению СКФ на 25%.
5. Лечение непрямым антикоагулянтом варфарином, применявшимся у больных АФСН в случаях изолированного поражения почек и без признаков активации внутрисосудистого свертывания крови, приводило к стабилизации функции почек, замедляя прогрессирование почечного процесса у 92% больных.
6. Антикоагулянтная терапия АФСН сопровождалась улучшением внутривисцеральной гемодинамики с полным восстановлением внутривисцерального кровотока у 42% больных.
7. Лечение клексаном и варфарином хорошо переносилось больными. При лечении клексаном побочных эффектов отмечено не было; на фоне приема варфарина у 46% больных развивались «малые» геморрагические осложнения (синяки, носовые кровотечения, кровоточивость десен, метrorрагии), не требующие отмены препарата.

Практические рекомендации

1. Низкомолекулярный гепарин клексан показан больным АФСН с экстраренальными проявлениями (поражением ЦНС, сердца, кожи), активацией внутрисосудистого свертывания крови, а также при беременности у пациенток с АФСН.

2. Непрямой антикоагулянт варфарин показан при изолированной АФСН без признаков активации внутрисосудистого свертывания крови, а также после завершения курса лечения клексаном.
3. Пациентам с первичным и вторичным АФС целесообразно проведение УЗДГ внутрипочечных сосудов с оценкой линейных скоростей для диагностики АФС-нефропатии (гипоперфузии паренхимы почек) и контроля за антикоагулянтной терапией.
4. Оптимальным видом антикоагулянтной терапии больных АФСН при первичном и вторичном АФС является комбинированное применение прямых и непрямых антикоагулянтов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

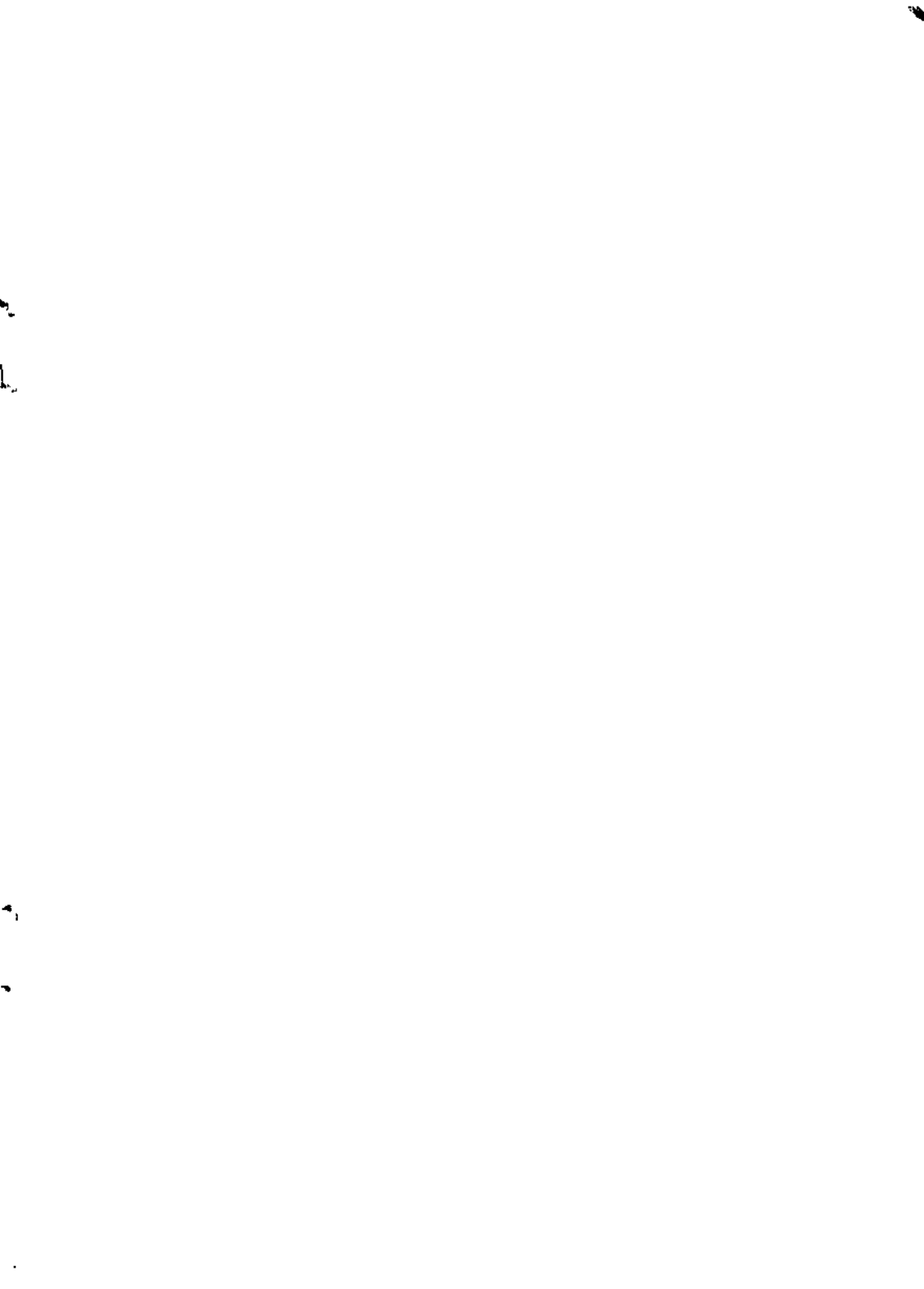
1. Козловская Н.Л., Шахнова Е.А., Метелева Н.А., Кушнир В.В., Шилов Е.М. Применение низкомолекулярного гепарина (эноксапарина) в лечении АФС-нефропатии у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом (ПАФС). Сборник материалов I объединенного конгресса «Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гематологии», Москва, 29-31 мая 2002, с.73.
2. Шахнова Е.А., Боброва Л.А. Применение низкомолекулярного гепарина эноксапарина в лечении АФС-нефропатии при первичном антифосфолипидном синдроме. //Актуальные вопросы клинической медицины. Материалы клинической конференции молодых ученых факультета. Москва 2002, с. 160-164.
3. 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 //10th International congress on antiphospholipid antibodies, Sicily, Italy, Sept-Oct, 2002, p.574.
4. 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 //10th International congress on antiphospholipid antibodies, Sicily, Italy, Sept-Oct, 2002, p.620.
5. 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.

6. Козловская Н.Л., Шилов Е.М., Метелева Н.А., Шахнова Е.А., Купшир В.В. Нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом - новая форма сосудистого поражения почек. Всероссийская научно-практическая конференция «Нефрология и диализ» 27-29 января 2003 – Санкт-Петербург; *Нефрология* 2003; приложение 1, с. 199-200.
7. Шахнова Е.А., Козловская Н.Л., Купшир В.В., Шилов Е.М. Опыт применения низкомолекулярного гепарина (ПМГ) эноксапарина для лечения поражения почек при антифосфолипидном синдроме. //Абстр. Всероссийского конгресса "Нефрология и диализ сегодня" 15-17 сентября 2003 – Новосибирск; *Нефрология и диализ* 2003; 5 (3) с. 323.
8. Шахнова Е.А. Современные представления о терапии антифосфолипидного синдрома. //Актуальные вопросы клинической медицины. Материалы клинической конференции молодых ученых факультета. Москва 2003, с. 98-108.
9. Shakhnova E.A., Kozlovskaya N.L., Kushnir V.V., Shilov E.M. The low molecular weight heparin (LMWH) treatment in APS-nephropathy. // Abst. of the World Congress of Nephrology June 8-12, 2003, Berlin; *Nephrology Dialys Transplantation* 2003; V 18 suppl. 4 p.356.
10. Kozlovskaya N.L., Metel'eva 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.
11. 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 июня 2004 года. Москва 2004, с. 352-357.
12. Козловская Н.Л., Шилов Е.М., Шахнова Е.А., Купшир В.В. Низкомолекулярные гепарины в лечении АФС-нефропатии при первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме. *Терапевтический архив* 2004; 9, с. 35-40.

Список сокращений

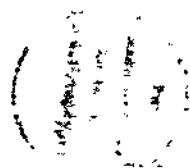
| | |
|---------------------|--|
| АГ | – Артериальная гипертензия |
| АД | – Артериальное давление |
| АД _{диаст} | – Диастолическое артериальное давление |
| АД _{сис} | – Систолическое артериальное давление |
| АКЛ | – Антитела к кардиолипину |
| АФА | – Антифосфолипидные антитела |
| АФС | – Антифосфолипидный синдром |
| АФСН | – АФС-нефропатия |
| «ВА» | – Волчаночный антикоагулянт |
| ВАФС | – Вторичный антифосфолипидный синдром |
| ВН | – Волчаночный нефрит |
| ДА | – Дуговые артерии |
| КАФС | – Катастрофический антифосфолипидный синдром |
| МА | – Междолевые артерии |
| МНО | – Международное нормализованное отношение |
| НМГ | – Низкомолекулярный гепарин |
| НС | – Нефротический синдром |
| ПА | – Почечная артерия |
| ПАФС | – Первичный антифосфолипидный синдром |
| ПЗ | – Преднизолон |
| РА | – Ревматоидный артрит |
| СА | – Сегментарные артерии |
| СКВ | – Системная красная волчанка |
| СКр | – Креатинин крови |
| СКФ | – Скорость клубочковой фильтрации |
| ТМА | – Тромботическая микроангиопатия |
| УЗДГ | – Ультразвуковая доплерография |
| ХГН | – Хронический гломерулонефрит |
| ХПН | – Хроническая почечная недостаточность |
| ЦФА | – Циклофосфамид |



РНБ Русский фонд

2005-4

45170



18 0 00000

18 0 00000