

Сосудистое поражение почек при антифосфолипидном синдроме (Обзор литературы)

Н.Л. Козловская

Кафедра нефрологии и гемодиализа ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова, г. Москва

Renal vascular lesion in antiphospholipid syndrome

Review

N.L. Kozlovskaya

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, АФС-ассоциированная нефропатия, тромботическая микроангиопатия.

Последние десятилетия отмечены возрастающим интересом исследователей к широкому кругу заболеваний, в основе прогрессирования которых лежат механизмы сосудистого повреждения. Он включает в себя атеросклероз, гипертоническую болезнь, сахарный диабет, системные васкулиты. В конце XX в. в этот круг вошел описанный G.R.V. Hughes антифосфолипидный синдром (АФС) – симптомокомплекс, проявляющийся венозными и/или артериальными тромбозами, привычным невынашиванием беременности и тромбоцитопенией, которые сочетаются с гиперпродукцией антител к фосфолипидам (АФЛ) [50, 54, 55]. По современным представлениям последние обуславливают развитие гиперкоагуляционного состояния свертывающей системы крови (аутоиммунной тромбофилии), реализующегося тромбообразованием в сосудах как крупного, так и малого калибра, что может приводить к развитию полиорганной ишемии, а иногда и полиорганной недостаточности [58, 69, 95].

Несмотря на относительно недолгую историю изучения АФС, его диагностические критерии уже дважды уточнялись. Внедрение в клиническую практику новых методов исследования, позволяющих выявить наличие тромбов в сосудах разного калибра, и изучение морфологических изменений в различных органах при АФС продемонстрировали возможность развития изолированных тромбозов в микроциркуляторном русле (МЦР) в отсутствие тромбозов крупных артериальных или венозных сосудов при данной патологии. Это привело к утверждению в 1998 г. современных классификационных критериев АФС [117], отличающихся от предшествующих большей четкостью и простотой. В соответствии с ними для диагностики АФС необходимо наличие, по крайней мере, одного из двух клинических критериев (сосудистый тромбоз любой локализации

и патология беременности) и одного – из двух лабораторных (положительный волчаночный антикоагулянт – ВА или антикардиолипиновые антитела – АКЛ, определенные не менее 2 раз с интервалом 6 и более недель). Согласно этим критериям тромбозы сосудов МЦР у пациентов с повышенным титром АКЛ и/или ВА, подтвержденные морфологически или доплерографически, являются таким же признаком достоверного АФС, как артериальные или венозные тромбозы, что открывает перспективы для изучения висцеральной патологии у данной категории больных.

До недавнего времени поражение почек в рамках АФС не привлекало к себе достаточного внимания исследователей. И лишь в последние 10 лет было установлено, что почки являются одним из основных органов-мишеней при всех клинических формах АФС – первичном (ПАФС), вторичном (ВАФС), связанном преимущественно с системной красной волчанкой (СКВ), и катастрофическом (КАФС), представляющим собой редкий, но почти в половине случаев фатальный вариант АФС [23, 88, 89]. Недооценку поражения почек как важной составляющей клинической картины АФС, по мнению J.C. Piette и соавт., можно объяснить несколькими причинами [89]. Во-первых, при СКВ волчаночный нефрит (ВН) всегда считался единственной доминирующей формой почечной патологии, и его клинические признаки маскировали возможные проявления патологии сосудистой. Во-вторых, при ПАФС маломанифестная клиническая картина нефропатии отходила на второй план по сравнению с тяжелым тромбоокклюзивным поражением других органов: ЦНС, сердца, легких. В-третьих, изучение морфологической картины нефропатии, ассоциированной с АФС, началось совсем недавно, поскольку высокий риск кровотечений при наличии выраженной тромбоцитопении не позволял

Адрес для переписки: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4. Кафедра нефрологии и гемодиализа ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова

Телефон: 248-53-11

E-mail: nkozlovskaya@yandex.ru

выполнять чрескожную пункционную биопсию почки у таких пациентов, и лишь недавнее внедрение в клиническую практику безопасной для больных трансъюгулярной биопсии почки устранило это препятствие. Однако даже в недавно завершеном крупном международном исследовании Euro-Phospholipid Project, посвященном изучению эпидемиологии и клинической картины АФС, в котором участвовали 1000 пациентов, частота всех форм поражения почек при этой патологии оценена как не достигающая 10% [31].

Между тем большая протяженность сосудистого русла почек и возможность локализации тромботического процесса на любом его уровне – от основного ствола почечной артерии и ее ветвей до внутривисцеральных артериол, гломерулярных капилляров и почечных вен – объясняют и высокую частоту сосудистого поражения почек, и полиморфизм его клинических проявлений при АФС [85]. При этом клиническая картина определяется не только локализацией, но и распространенностью тромбообразования, темпом развития и степенью тромботической окклюзии, одно- или двусторонним характером процесса [68]. В зависимости от этого клинические проявления могут варьировать от острой почечной недостаточности (ОПН) и злокачественной артериальной гипертензии (АГ) до медленно прогрессирующего нарушения функции почек с минимальным мочевым синдромом и умеренной АГ (табл. 1).

Таблица 1
Варианты сосудистой патологии почек при АФС

Локализация тромбоза	Клинические проявления
Почечные вены	ОПН, мочево́й синдром
Ствол почечной артерии: окклюзия или стеноз	Реноваскулярная гипертензия (РВГ), ОПН
Ветви почечной артерии	Инфаркт почки, РВГ
Внутривисцеральные артерии, артериолы, гломерулярные капилляры	Тромботическая микроангиопатия (ТМА)

Тромбоз почечных вен

По-видимому, тромбоз почечных вен (ТПВ) – наиболее редкий вид тромботического поражения почечных сосудов при АФС. Несмотря на то что связь его с АФС установлена в нескольких исследованиях [18, 21, 79, 88, 89], точный вклад АФЛ в развитие этой патологии у нефрологических больных трудно оценить, поскольку в данном случае следует учитывать и другие факторы риска, в первую очередь нефротический синдром (НС). Тромбоз почечных вен является серьезным осложнением НС [94], независимо от его этиологии, встречаясь более чем у 10% больных, особенно часто при мембранозном гломерулонефрите [25]. При ВН тромбоз почечных вен был впервые описан G.V. Appel и соавт. в 1976 г. [15], а в 1985 г. H.I. Glueck и соавт. сообщили о его развитии у 3 из 18 больных СКВ с циркулирующим ВА, тогда как в отсутствие последнего эта патология не встретилась ни у одного из 59 пациентов с СКВ [46]. Позже было установлено, что ТПВ может развиваться и при ПАФС [21, 79, 87]. Однако ни в одном случае из нескольких крупных серий больных с ПАФС он не описан [12, 14, 20, 62, 83, 116], что, по-видимому, свидетельствует

о редкости этой патологии как единственного варианта поражения почек при ПАФС. С точки зрения J.S. Levine и J. Rauch, развитие ТПВ возможно при сочетании АФЛ с другими факторами риска тромбообразования, к которым они относят, кроме НС, протейнурию более 2 г/сут и предшествующую преэклампсию [68].

ТПВ может развиваться как *in situ*, так и вследствие распространенного тромбоокклюзивного процесса в бассейне нижней полой вены в сочетании с тромбозом подвздошно-бедренных, печеночных и воротной вен [21, 79]. В последнем случае ТПВ чаще бывает билатеральным [18]. У небольшого числа больных начальным проявлением ТПВ может быть тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) [46, 79], однако чаще он манифестирует болями в поясничной области, гематурией, ухудшением функции почек. У части пациентов с АФС тромбоз почечной и нижней полой вен может осложняться развитием надпочечниковой недостаточности [38], которая будет выходить на первый план в клинической картине болезни при бессимптомном течении тромботического процесса. Последнее не является редкостью при ТПВ [1, 91], что следует иметь в виду при случайно обнаруженном нарушении функции почек у больных с АФС во избежание диагностических и терапевтических ошибок. Диагноз ТПВ устанавливается на основании увеличения размеров почек по данным УЗИ или компьютерной томографии (КТ), снижения венозного почечного кровотока при ультразвуковом доплеровском исследовании и прямой визуализации тромба при КТ почек с контрастированием или магнитно-резонансной томографии [68].

Взаимосвязь ТПВ, НС и мембранозной нефропатии (МН) не только у пациентов с вторичным АФС при СКВ, но и с ПАФС [89] нуждается в дальнейшем уточнении, поскольку появляется все больше данных о достаточно высокой частоте выявления МН при обеих клинических формах АФС [36, 39, 71, 93].

Поражение артерий почек при АФС

Поражение ствола почечной артерии

Поражение почечных артерий (ПА) при АФС может быть представлено тромбозом, развившимся *in situ*, тромбоэмболией с пораженных клапанов сердца или стенозом вследствие реканализации тромбов, окклюзивавших просвет сосуда [47, 86, 89, 96, 102, 104]. Основным клиническим проявлением тромбоокклюзивного поражения ствола ПА служит тяжелая, иногда злокачественная АГ, сопровождающаяся в ряде случаев олигурической ОПН [29, 100, 111]. Биопсия почки, проведенная в одном из наблюдений злокачественной АГ, которая привела к быстрому развитию терминальной ХПН, выявила диффузную ишемию клубочков без признаков тромботической микроангиопатии (ТМА) [13]. Внезапное развитие злокачественной АГ особенно характерно для билатерального тромбоза почечных артерий, в случае полной окклюзии которых может развиваться диффузный кортикальный некроз с необратимым нарушением функции почек.

В настоящее время все большее внимание исследователей привлекают стенозы ПА как при ПАФС, так и при вторичном АФС. Впервые билатеральное стенози-

ческое поражение ПА при АФС с развитием тяжелой АГ было описано P.A. Ostuni и соавт. у 13-летней девочки без признаков фибромускулярной дисплазии или атеросклероза [86]. Проведение транслюминальной баллонной ангиопластики и лечение антикоагулянтами позволили снизить АД, однако полностью отказаться от антигипертензивной терапии не удалось. Затем аналогичные наблюдения, касающиеся пациентов с ПАФС и вторичным АФС при СКВ, были опубликованы R.A. Asherson и соавт. [19] и P. Scaoub и соавт. [30]. В последней небольшой серии наблюдений, несмотря на терапию (включавшую баллонную ангиопластику или нефрэктомии, а также антикоагулянтную терапию), приведшую к уменьшению тяжести АГ, 4 из 5 пациентов сохранили признаки умеренной почечной недостаточности. Таким образом, продемонстрированная в этих наблюдениях связь между АФЛ и стенозом ПА позволила предположить, что АФС можно рассматривать как еще одну важную причину реноваскулярной гипертензии (РВГ) наряду с атеросклерозом, васкулитом и фибромускулярной дисплазией ПА. Это предположение получило подтверждение в исследовании S.R. Sangle и соавт., предпринятом с целью изучения частоты стеноза ПА у пациентов с АФС и АГ [104]. Методом магнитно-резонансной ангиографии стенотическое поражение было выявлено у 20 из 77 (26%) пациентов с АФС и плохо контролируемой АГ, постоянно получающих два и более антигипертензивных препарата, у 7 из 91 (8%) пациента с такой же АГ без АФС и у 3 из 92 (3%) здоровых лиц. Такая высокая частота стеноза ПА (в том числе и билатерального) в группе больных с АФС подтверждает значение последнего как причины РВГ у молодых пациентов. В генезе стенотического поражения ПА при АФС обсуждаются предшествующий тромбоз (в том числе с реканализацией) [96], индуцированные им фиброзные изменения сосудистой стенки [47], а также ускоренное развитие атеросклероза [44, 74]. Отдельные случаи обратимого при лечении антикоагулянтами стеноза ПА у больных АФС подтверждают связь стенотического сосудистого поражения с тромботическим. Так, G.I. Remondino и соавт. [96] наблюдали пациентку с вторичным АФС и умеренной АГ без признаков ВН. При спиральной КТ почек с контрастированием выявлен билатеральный стеноз ПА, начато лечение аценокумаролом, которое через 5 мес. позволило отменить антигипертензивные препараты в связи со стойкой нормализацией АД. Выполненная в связи с этим повторная КТ почек обнаружила полное восстановление проходимости ПА. Эффективность антикоагулянтной терапии привела авторов к выводу о существовании связи между стенозом ПА и предшествующим тромбозом.

Поражение ветвей почечных артерий

Следствием тромбоэмболии или тромбозов ветвей ПА *in situ* при АФС являются инфаркты почек [67, 89]. Они могут быть изолированными или сочетаться с тромботическим поражением внутривисцеральных артерий более мелкого калибра и артериол. Так, по данным D.

Nochy и соавт. [83], инфаркты почек были выявлены у 12,5% больных с ПАФС с интрависцеральным сосудистым поражением почек. Клинически инфаркт почки может протекать бессимптомно или проявляться болевым и мочевым синдромами, иногда в сочетании с нарушением функции почек [51, 65]. Нечастым симптомом инфаркта почки является АГ, характеризующаяся тенденцией к спонтанной нормализации АД в течение нескольких месяцев или снижением АД при лечении антикоагулянтами [29]. Как правило, перенесенный инфаркт почки выявляют случайно при применении визуализирующих методов исследования (КТ почек с контрастированием, ангиография, УЗИ почечных сосудов) [17, 61, 92, 111], а также на аутопсии [87].

Поражение микроциркуляторного русла почек

В настоящее время все большее внимание исследователей привлекает тромботическое поражение внутривисцеральных сосудов малого калибра (артерий, артериол, гломерулярных капилляров), которое, очевидно, встречается чаще, чем тромбозы крупных почечных артерий и вен. Истинная частота этой патологии как при ПАФС, так и при ВАФС не установлена. В одной из первых работ, посвященной интрависцеральной сосудистой патологии при ПАФС, M.-C. Amigo и соавт. [14] выявили ее клинико-морфологические признаки у 25% (5 из 20) наблюдавшихся ими больных. Однако по мере увеличения количества пациентов с АФС росло и число больных с явными признаками поражения МЦР почек. Оказалось, что частота интрависцерального тромботического поражения колеблется от 25 до 68% и сопоставима при обеих клинических формах АФС, а при КАФС превосходит частоту поражения других внутривисцеральных бассейнов (табл. 2). Эти данные убедительно подкрепляют точку зрения J.C. Piette и соавт. [89], считающих почки одним из основных органов-мишеней при обеих клинических формах АФС.

В большинстве случаев нефропатия является лишь частью клинической картины АФС, сочетаясь, как правило, с поражением ЦНС, сердца, периферических артерий или с акушерской патологией, реже – с венозными тромбозами [33]. Однако в соответствии с новыми диагностическими критериями АФС возможно и изолированное тромбоокклюзивное поражение внутривисцеральных сосудов в отсутствие тромбозов крупных артериальных или венозных стволов.

В основе нефропатии при АФС лежит тромботическая микроангиопатия (ТМА), представляющая собой особый тип поражения сосудов микроциркуляторного русла различных органов – окклюзию тромбами, со-

Таблица 2

Частота поражения МЦР почек при АФС		
Клинический вариант АФС	Частота поражения, %	Авторы
Первичный	25	Amigo M.C., 1992 [14]
	40	Решетняк Т.М., 1999 [7]
	63	Метелева Н.А., 2005 [5]
Вторичный при СКВ	32	Daugh E., 2002 [33]
	68	Moss K.E., Isenberg D.A., 2001 [81]
Катастрофический	78	Asherson R.A., 1998 [22]

держашими фибрин и агрегированные тромбоциты, артерий малого калибра, артериол и капилляров в отсутствие признаков воспаления сосудистой стенки. В почках наиболее часто поражаются капилляры клубочков, приносящие артериолы и междольковые артерии [68]. Характер поражения интраренальных сосудов при АФС позволяет отнести эту патологию к группе тромботических микроангиопатий наряду с гемолитико-уремическим синдромом (ГУС), тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП), послеродовой ОПН, злокачественным нефроангиосклерозом, ТМА, индуцированной злокачественными новообразованиями и химиотерапией, иммуносупрессивными препаратами (циклоsporин, такролимус), а также ТМА при СКВ и системной склеродермии, другими микроангиопатическими синдромами [78, 97, 98, 101, 114]. Несмотря на разнообразие заболеваний и состояний, сопровождающихся ТМА, морфологические признаки поражения почек при этой патологии неспецифичны и могут быть представлены как острыми, так и хроническими изменениями. Острые изменения включают в себя распространенный тромбоз капилляров клубочков и внегломерулярных сосудов при светооптической микроскопии с отеком эндотелиальных клеток, отслойкой их от базальной мембраны (БМК) и расширением субэндотелиального пространства, в котором накапливается рыхлый мембраноподобный материал, выявляемый при электронно-микроскопическом исследовании [97]. Хроническую ТМА трудно диагностировать даже морфологически, поскольку при длительном течении она представлена картиной диффузного нефросклероза, а при меньшей продолжительности болезни фиброзные изменения сосудов и интерстиция носят неспецифический очаговый характер и не всегда расцениваются как проявления сосудистой патологии [68].

Нефропатия при ПАФС

Связь между тромбозом капилляров клубочка и ВА была впервые установлена при СКВ в 1981 г. K.S. Kant и соавт. [59], обнаружившими фибриновые интракапиллярные тромбы, иногда в сочетании с интраартериолярными, в биоптатах почек больных ВН. Анализ материала повторных нефробиопсий выявил более высокую частоту гломерулосклероза в случае исходного наличия тромбов. В исследовании N.I. Glueck и соавт. [46] на материале пункционных биопсий почек 85 больных СКВ гломерулярный тромбоз был обнаружен у 77% пациентов с ВН и циркулирующим ВА против 37% в отсутствие последнего. В более поздней работе [40] была продемонстрирована та же тенденция, однако частота выявления тромбов оказалась существенно меньше – 15% при наличии ВА и 0% – без него. Практически тогда же G. Frampton и соавт. [43] показали тесную связь интрагломерулярного тромбоза у больных ВН с повышенным уровнем АКЛ IgG, не обнаружив при этом таковой между АКЛ и морфологическим типом нефрита. Почечная ТМА при АФС была впервые описана P. Kincaid-Smith и соавт. в 1988 г. у 12 женщин с циркулирующим ВА, индуцированной беременностью почечной недостаточностью, АГ, рецидивирующим синдромом потери плода [62]. Лишь 4 из них страдали СКВ, а у 8 был диагностирован ПАФС. На основании

данных повторных биопсий почек, выполненных этим пациенткам в разные сроки беременности и после ее завершения, авторы пришли к заключению, что «ТМА, описанная ранее в почечной микроциркуляции при ВН, представляет собой не манифестацию волчаночного васкулита, а новую форму тромботического микрососудистого поражения почек, ассоциированного с наличием ВА». Значение этой работы трудно переоценить. Именно в ней впервые была дана морфологическая характеристика ВА-ассоциированной ТМА, показаны возможности ее эволюции в сторону нарастания склеротических изменений, а также выявлено сходство с классической формой ТМА, какой является ГУС. Описанные P. Kincaid-Smith и соавт. морфологические признаки: фибриновые тромбы в артериолах и клубочках, в том числе реканализированные, двуконтурность БМК, фиброзные изменения интимы мелких артерий, нарастающие по мере увеличения длительности заболевания, – впоследствии были обнаружены другими исследователями как у отдельных пациентов, так и в малых сериях наблюдений [14, 35, 37, 49, 63, 73, 103, 106]. Только в 1999 г. D. Nochu и соавт. [83], обобщив эти данные, опубликовали первое клинико-морфологическое исследование почечной патологии 16 больных с ПАФС, в котором описали сосудистое поражение почек, свойственное АФС, проанализировали его морфологические особенности и предложили для наименования термин «АФС-ассоциированная нефропатия» (АФСН).

Морфологически АФСН представляет собой интра-ренальный вазоокклюзивный процесс, сочетающий острые тромбозы (собственно ТМА) с хроническими сосудистыми изменениями, включающими фиброзную гиперплазию интимы, артерио- и артериолосклероз и организующиеся тромбы с реканализацией или без нее [33, 83, 84]. Эти изменения приводят к фиброзной окклюзии пораженных сосудов и могут вызвать развитие очагов субкапсулярной ишемической атрофии коры в участках, перфузируемых этими сосудами. Очаговая атрофия коры представляет собой результат эволюции сосудистых изменений и характеризуется целым комплексом изменений, включая кистозно измененные или, напротив, ишемизированные клубочки с ретракцией капиллярных петель, фиброз интерстиция, артериолосклероз. Это частое (выявляется более чем в половине случаев) морфологическое проявление АФСН не рассматривается, однако, как специфичное для нее [84]. Важным морфологическим признаком АФСН является артериосклероз, который обнаруживают в междольковых и дуговых артериях, реже – в междольковых. При этом фиброзно измененная интима сосудов содержит значительно больше клеточных элементов, чем при атеросклеротическом нефроангиосклерозе [83].

Еще одним признаком, постоянно присутствующим в нефробиоптатах больных АФСН при ПАФС, является двуконтурность БМК. Недавно M.H. Griffiths и соавт., изучая с помощью специальной гистологической техники ультраструктуру БМК у 8 больных АФСН, обнаружили изменения, которые, по мнению авторов, можно рассматривать как патогномоничные для данной патологии [48]. Они характеризуются различиями между наружным и внутренним контурами мембраны. Так, при электронной микроскопии внутренний контур, примыкающий к эндотелию, выглядел прямым

и тонким, а внешний – сморщенным и утолщенным, причем в некоторых клубочках различали даже 3- или 4-контурную БМК. Авторы полагают, что данные изменения при АФСН являются следствием реканализации тромбов в капиллярах клубочков, связаны с формированием «новой» БМК в участках, соприкасающихся с тромбом, и свидетельствуют о хроническом течении тромботического процесса в МЦР почек, даже если свежие тромбы в биоптате отсутствуют.

Таким образом, АФСН включает в себя ТМА и поэтому является более широким понятием. На практике возможно существование АФСН без ТМА, которая, по данным D. Nochu и соавт. [83], определяется только в 33% почечных биоптатов у больных с АФС, тогда как те или иные признаки нефросклероза – в 65–75%.

Сочетание тромботической и фиброзной окклюзии мелких внутривисочечных сосудов, ведущее к развитию ишемического поражения почек при АФС, является характерным признаком АФСН, отражающим особенности течения АФС в целом как хронического вазоокклюзивного процесса с рецидивами острых тромботических эпизодов. С другой стороны, это сочетание представляет собой дифференциально-диагностический симптом, позволяющий отличить АФСН как от гипертоического нефроангиосклероза, так и от классических форм ТМА – ГУС/ГТП [83]. Обнаружение описанных изменений в биоптатах почек пациентов с ВА или АКЛ, по мнению некоторых авторов, позволяет диагностировать достоверный ПАФС даже при отсутствии в анамнезе артериальных или венозных тромбозов [99]. А.Е. Даугас и соавт., проанализировав результаты морфологического исследования ткани почек у 16 больных ПАФС и 114 больных ВН, у 24 из которых был установлен диагноз АФС, считают АФСН настолько важным проявлением АФС, что предлагают включить ее в состав классификационных критериев АФС [33].

Механизм развития АФСН до конца не изучен. Ведущую роль в патогенезе АФСН, по-видимому, играет локальная внутривисочечная активация эндотелия и тромбоцитов, обусловленная взаимодействием АФЛ с фосфолипидными детерминантами мембран эндотелиальных клеток (ЭК) капилляров клубочков и внегломерулярных сосудов [48, 75, 95]. Сходный механизм обсуждается в патогенезе ТМА сосудов головного мозга при АФС [52, 105], что подтверждает закономерность сочетания тромботического микроангиопатического поражения сосудов почек и ЦНС в рамках АФС. Повреждение эндотелия приводит к подавлению его антикоагулянтных свойств, а одновременная активация тромбоцитов еще более усиливает дисбаланс между анти- и прокоагулянтными факторами, вызывая внутрисосудистое тромбообразование. Таким образом, в основе АФСН, по современным представлениям, лежит аутоиммунная тромботическая васкулопатия, свойственная АФС в целом.

Распространенный вазоокклюзивный процесс во внутривисочечном сосудистом русле неизбежно приводит к развитию ишемического поражения почек. Основной особенностью ишемии почек при АФСН, в противоположность ишемической болезни почек при атеросклеротическом поражении ПА, приводящем к тотальной ишемии вследствие нарушения кровотока в этих сосудах, является мозаичный характер процесса,

обусловленный очаговыми нарушениями микроциркуляции [6, 57]. Нарушение перфузии части клубочков вызывает компенсаторную активацию локальной внутривисочечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС), что приводит к сужению выносящей артериолы ишемизированных клубочков, в которых развиваются гипертензия и гиперфилтрация. Таким образом, при ишемической нефропатии в рамках АФС ишемизированные клубочки соседствуют с клубочками, страдающими от повышенного гидростатического давления. Поражение почек, следовательно, носит смешанный характер в отличие от атеросклеротической ишемической нефропатии, при которой ишемия является единственным патогенетическим фактором.

Клинически АФСН проявляется в большинстве случаев АГ, почечной недостаточностью – от острой до хронической медленно прогрессирующей, умеренной протеинурией в сочетании с гематурией или без нее [14, 35, 37, 49, 63, 73, 83, 103, 106]. Этот симптомокомплекс D. Nochu и соавт. [83] предложили назвать «синдромом сосудистой нефропатии», поскольку он характерен для различных сосудистых заболеваний почек, протекающих с развитием ишемии. Однако наряду с этим у части больных АФСН отмечается развитие остросклеротического (ОНС) и нефротического синдромов [10, 70, 82]. По-видимому, ОНС можно рассматривать как клинический эквивалент острой ТМА внутривисочечных сосудов, поскольку в биоптатах почек больных АФСН с ОНС нами были обнаружены тромбы в капиллярах клубочков и артериолах, тогда как у пациентов с синдромом сосудистой нефропатии признаки ТМА отсутствовали [4]. Развитие НС при АФСН нуждается в дальнейшем изучении. При биопсии почек пациентов с таким сочетанием нередко обнаруживают мембранозную нефропатию (МН) [36, 71], что не исключает наличия прямой связи между нею и АФЛ. С другой стороны, в исследовании Н.А. Метелевой [5] из 44 больных АФСН при ПАФС у 5 пациентов, имевших НС, отмечались особенности течения как нефропатии, так и АФС в целом. У этих больных выявлены достоверно лучшие показатели функции почек и более низкие цифры АД по сравнению с больными, не имевшими НС. В клинической картине болезни у них преобладали венозные тромбозы, причем у 4 из 5 осложнившиеся ТЭЛА, тогда как у остальных – артериальные тромбозы. Наконец, первые признаки нефропатии в этой небольшой группе больных отмечены позже, чем у других пациентов: в среднем на 4-м году болезни, как правило, на фоне рецидива венозного тромбоза, а у больных с ОНС и синдромом сосудистой нефропатии – на 1–2-м годах АФС. Таким образом, эти данные позволяют предполагать, что по механизму развития поражения почек группа с НС отличается от характерной для АФСН сосудистой нефропатии. По-видимому, НС у подобных больных с АФС может быть обусловлен не только АФСН, но и развитием гломерулонефрита. Косвенным подтверждением этой точки зрения являются немногочисленные пока сообщения об эффективности иммуносупрессивной терапии в лечении нефропатии при ПАФС [66, 82]. Однако связь между АФСН, НС и мембранозным нефритом, безусловно, требует тщательного изучения.

Наиболее частым из клинических симптомов АФСН является АГ, отмечающаяся, по данным разных авто-

ров, почти у 100% пациентов [3, 14, 62, 83]. Развитие АГ связывают со стимуляцией РАС в ишемизированных почках, что подтверждают высокий уровень ренина плазмы у больных АФСН [49] и увеличенное количество ренин-содержащих клеток в полученных хирургическим путем биоптатах почек 5 больных ПАФС [83]. В последнем исследовании также отмечено, что у 4 из них при выраженности вазоокклюзивных изменений АД было повышено незначительно, а у 1 – нормальным. Эти данные опровергают предположение о том, что длительно существующая АГ при АФС является основной причиной сосудистых изменений, напоминающих гипертонический нефроангиосклероз [62, 83]. Таким образом, обоснованной представляется точка зрения D. Nochu и соавт. [84], рассматривающих АГ, по крайней мере в дебюте АФСН, как проявление сосудистых ишемических изменений, а в дальнейшем – как фактор, усугубляющий уже имеющиеся повреждения. В отдельных случаях АГ, являющаяся следствием внутрпочечной ТМА, может быть единственным клиническим проявлением АФСН [60].

АФСН у больных с ПАФС наиболее часто сочетается с поражением ЦНС, сердца и кожи, что позволяет обсуждать целесообразность выделения особого субтипа болезни, характеризующегося генерализованным ишемическим повреждением органов вследствие внутриорганных артериальных/артериолярных тромбозов [10, 90]. Морфологическое обоснование правомерности такого подхода получено недавно в исследовании A. Sipek-Dolnicar и соавт. [110], которые при аутопсии 13 больных СКВ с АФС выявили признаки ТМА сосудов почек, головного мозга, сердца и кожи в сочетании с фиброзной гиперплазией интимы артерий.

АФС и различные морфологические типы гломерулонефрита

В последние годы внимание исследователей привлекает вопрос возможной взаимосвязи АФЛ с различными морфологическими типами гломерулярного почечного поражения. Имеющиеся в литературе наблюдения содержат данные о выявлении у больных с АФС IgA-нефропатии [108], быстропрогрессирующего гломерулонефрита (ГН) с полулуниями [32]. Однако наиболее часто у них обнаруживают МН и фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) [3, 11, 36, 39, 70, 83]. Так, в малой серии наблюдений F. Fakhouri и соавт. [39] МН отмечена у 3 из 9 пациентов с ПАФС и у стольких же – с ФСГС. Во всех случаях в биоптатах имелись также морфологические признаки АФСН: ТМА, фиброзная гиперплазия интимы артерий, фокальная атрофия коры. Интересно отметить, что у всех этих больных выявлена массивная протеинурия с формированием НС у 4 из них. Неизвестно, является ли гломерулонефрит (ГН) сопутствующим АФС заболеванием или в основе его лежат механизмы, патогенетически связанные с АФС. Развитие МН у мышей с индуцированным трансфузией лимфоцитов от больных с АФС синтезом АФЛ, описанное Y. Levy и соавт. в 1996 г. [71], позволяет обсуждать наличие связи между этими антителами и гломерулярным повреждением. О возможности развития ГН при АФС свидетельствует и выявление у 2 пациентов в уже упомянутом исследовании F. Fakhouri и соавт. [39] мезангиопролиферативного

ГН с мезангиальными депозитами С3. Принимая во внимание экспериментальные данные, подтверждающие возможность активации С3 при АФС [53], авторы полагают, что результатом этого может стать отложение С3 в мезангии с индукцией гломерулярного повреждения. Они выдвигают гипотезу о том, что при ПАФС возможно развитие иммуноопосредованного повреждения клубочков, аналогичного описанному ранее васкулиту сосудов головного мозга и легких [45, 113]. Однако данное предположение, безусловно, требует подтверждения, в том числе и экспериментального. Это тем более важно, что С. Quereda и соавт. [93], изучая распространенность АФЛ при широком спектре различных нефропатий «неволачаночной» природы, не обнаружили их ни у одного из 23 больных с IgA-нефропатией и у 8 – с мезангиокапиллярным ГН. Напротив, АФЛ были выявлены у 3 из 15 (20%) больных МН, 2 из которых удовлетворяли диагностическим критериям АФС, и у 1 из 7 (14%) – ФСГС. Эти данные, таким образом, расходятся с мнением F. Fakhouri и соавт. [39], но вновь обращают внимание на возможную связь между АФЛ и МН. Получены также данные о развитии МН при АФС после перенесенной менингококковой инфекции [28].

Следующим по частоте гломерулярным поражением, обнаруженным у больных с АФС, является ФСГС [3, 39, 70, 83, 93]. Обсуждается вторичный характер ФСГС при этой патологии, связанный с повреждением ЭК клубочков, как это описано при почечном васкулите [41]. Однако развитие прогрессирующего гломерулосклероза вследствие очаговой ишемии клубочков было показано еще в 1990 г. [76]. Именно такой характер ишемии почек имеет место при АФС [6]. Среди 16 больных с ПАФС, описанных D. Nochu, ФСГС обнаружен у 3: у 2 в сочетании с острой ТМА и у 1 – с очаговой атрофией коры [83]. Авторы полагают, что развитие ФСГС является следствием очагового тромботического процесса в клубочках и последующей ишемии с активацией внутрпочечной РАС и гиперренинемией. Возможно, следовательно, что вклад в развитие ФСГС при АФС вносят оба механизма – индуцированное воздействием АФЛ повреждение ЭК и очаговая ишемия почек, однако это также требует изучения.

Таким образом, несмотря на то, что частота выявления АФЛ у больных ХГН (9%) практически не отличается от таковой в популяции [93], при АФС наиболее часто обнаруживают МН и ФСГС. Это дает основания предположить наличие возможной взаимосвязи между данными морфологическими формами гломерулярного поражения и АФЛ.

АФС-ассоциированная нефропатия, наблюдаемая при СКВ

Описание и изучение АФСН при ПАФС вызвало новый интерес к интраренальной сосудистой патологии, которой, наряду с классическим ВН, может проявляться поражение почек при СКВ. До недавнего времени этому виду патологии, описанной впервые в 1941 г. P. Klemperer и соавт. [64] у больных, умерших от СКВ, несмотря на существование различных ее форм, не придавали самостоятельного значения, объединяя все сосудистые изменения при ВН термином «васкулит» независимо от наличия или отсутствия признаков

воспаления стенки сосудов. В настоящее время стала очевидной гетерогенность этой группы, включающей в себя истинный почечный некротизирующий васкулит, волчаночную васкулопатию и ТМА [16, 107]. Однако ВН всегда считался единственной доминирующей формой поражения почек, определяющей прогноз больных СКВ, поскольку волчаночная васкулопатия и некротизирующий васкулит, как правило, сочетались с диффузным пролиферативным ВН, а ТМА, частота которой не превышала 3%, рассматривали как казуистическую редкость [16, 24, 34, 107]. В фундаментальной монографии И.Е. Тареевой «Волчаночный нефрит» сосудистое поражение почек лишь упоминается, однако перечень этой патологии включает в себя тромбозы почечных вен и артерий, инфаркты почек, «артериолиты с синдромом злокачественной АГ и смертельный острый некронефроз при тяжелом гемолитическом синдроме» [8]. Очевидно, что часть этих осложнений можно трактовать как проявления ТМА, а в целом они могут отражать практически весь спектр нефрологической патологии, свойственной АФС.

ТМА привлекает особенно большое внимание исследователей, возможно, потому, что на протяжении последних 20 лет именно эта форма сосудистой патологии почек стала отмечаться при СКВ особенно часто. Связь почечной ТМА с АКЛ и ВА у больных СКВ была продемонстрирована многими авторами [26, 40, 43, 46, 56, 59, 62]. Оказалось, что интрагломерулярные тромбы у больных ВН, позитивных по АФЛ, обнаруживались с сопоставимой частотой независимо от их вида (АКЛ или ВА) и достоверно чаще, чем в отсутствие серологических маркеров АФС. Частота выявления тромбоза капилляров клубочков, по данным разных авторов, составляет у пациентов с ВА 15–77%, с АКЛ – 50–71% против 0–37% и 13–23% без этих антител соответственно [26, 40, 43, 46]. Принимая во внимание высокую частоту выявления обоих типов АФЛ при СКВ, установленную Р.Е. Love и S.A. Santoro [72] на основании метаанализа, включающего 21 исследование (44% – АКЛ, 34% – ВА, 30–60% – сочетание АКЛ и ВА), представляется закономерным учащение тромбозов в МЦР почек как проявление общего тромбофилического состояния, свойственного АФС [85].

Важно подчеркнуть, что наличие АКЛ и ВА, как и связанной с ними ТМА, не коррелирует ни с типом ВН по классификации ВОЗ, ни с индексами его морфологической активности, что установлено во многих исследованиях [33, 40, 42, 56, 81]. А в работе A. Sipek-Dolnicar и соавт. даже выявлена обратная связь между выраженностью депозитов иммуноглобулинов и активностью ВН, с одной стороны, и уровнем АКЛ – с другой [110]. Эти данные позволяют предполагать, что при СКВ внутриклубочковый тромбоз, ассоциированный с АФЛ, представляет собой особый патологический процесс, развивающийся независимо от ВН [68]. Косвенно это предположение подтверждают имеющиеся в литературе наблюдения развития ТМА у больных СКВ при отсутствии морфологических признаков ВН [11, 27, 29, 56, 67, 109, 115]. Однако для окончательного решения данного вопроса необходимы дальнейшие исследования.

Точно определить распространенность АФС-ассоциированной ТМА при СКВ сложно по нескольким

причинам. Во-первых, несмотря на возрастающую частоту гломерулярного тромбоза у больных СКВ с АФЛ, случайное обнаружение тромбов в клубочках еще не устанавливает диагноз ТМА. Во-вторых, в некоторых крупных морфологических исследованиях не проводится достаточного числа данных, позволяющих оценить связь ТМА и АФЛ [24, 34, 77]. Наконец, у больных ВН были описаны интракапиллярные отложения иммуноглобулинов, напоминающие тромбы при ТМА, которые необходимо отличать от последних [34, 68]. До настоящего времени исследования, посвященные изучению особенностей ВН у больных с АФС или АФЛ, немногочисленны. В наиболее раннем из них частота выявления острой ТМА при наличии ВА у пациентов с ВН составила 15%, однако АКЛ у этой серии больных не определяли, а морфологические признаки хронической ТМА не учитывали [40].

Между тем ТМА является лишь частью АФСН и, как показано на материале биопсий почки при ПАФС, частота ее выявления составляет около 30% [83]. Логично предположить, что сходная ситуация может наблюдаться и при ВАФС. Исследования, выполненные под руководством J.C. Piette с целью изучения связи почечных проявлений АФС с ВН у 114 больных СКВ, позволили уточнить несколько важных фактов [88–90]. Во-первых, у больных СКВ с АФС возможно развитие АФСН, проявляющейся теми же морфологическими признаками, что и при ПАФС. При этом сочетание АФСН с ВН отмечено в 32% наблюдений. У небольшого числа больных СКВ АФСН может быть единственной формой поражения почек, развиваясь в отсутствие ВН, о чем раньше сообщали и другие авторы [27, 62, 67]. При этом клиническая картина, представленная АГ, нарастающей почечной недостаточностью в сочетании с протеинурией и гематурией, заставляет предполагать диагноз быстро прогрессирующего ВН, и лишь биопсия почки способна дифференцировать ГН от ТМА, что является определяющим в выборе терапевтической тактики. Во-вторых, как и при ПАФС, АФСН при СКВ ассоциирована с экстраренальными проявлениями АФС: артериальными тромбозами и синдромом потери плода, тогда как связь АФСН с венозными тромбозами не установлена. У части пациентов АФСН может быть единственным клиническим признаком АФС и выявляться в отсутствие других тромботических проявлений [33]. О возможности существования локальной почечной формы АФС свидетельствуют и другие работы. Так, A. Sipek-Dolnicar и соавт. описали 3 больных СКВ с постоянно повышенным уровнем АКЛ IgG, но без тромбозов в анамнезе, у которых развился КАФС, ставший причиной их смерти. Посмертное гистологическое исследование выявило хроническую ТМА в различных органах, в том числе и в почках, которая не была своевременно распознана из-за отсутствия клинических проявлений [109].

АФСН, сочетающуюся с ВН, трудно распознать клинически. Однако еще до появления работ группы J.C. Piette в исследовании М.Ю. Швецова [9] была показана большая выраженность и частота АГ у больных с сочетанием СКВ и АФС по сравнению с больными «чистым» ВН. Позже мы подтвердили эти данные, сравнивая течение нефропатии у больных с ПАФС и больных ВН в зависимости от наличия или отсутствия АФС [2]. Оказалось, что

в группе больных ВН с АФС в два раза чаще отмечалась тяжелая АГ ($AD_{\text{диаст.}} \geq 110$ мм рт. ст.) по сравнению как с больными с ПАФС, так и изолированным ВН. Аналогичные результаты были получены в работе D. Nochy и соавт. [84]. В исследовании S. Bhandari и соавт. [26], кроме того, были продемонстрированы худшие показатели функции почек у больных ВН с интрагломерулярным тромбозом, обусловленным высоким титром АКЛ, по сравнению с таковыми без АФС. То же исследование показало неблагоприятное прогностическое значение внутриклубочкового тромбоза в отношении функции почек. Оказалось, что у пациентов с признаками АФСН отмечался более быстрый темп нарастания креатинина крови, чем у больных изолированным ВН. Еще раньше ТМА как фактор неблагоприятного прогноза при ВН рассматривали и другие исследователи [24, 40].

Вопрос о влиянии АФЛ и связанной с ними АФСН на естественное течение ВН очень важен и широко дискутируется в литературе. Принимая во внимание отрицательное прогностическое значение АФЛ, выявленное в упомянутых выше исследованиях, обсуждаются две возможные концепции этого влияния. Согласно одной из них АФЛ вносят непосредственный вклад в прогрессирование ВН, согласно другой – являются лишь маркером более тяжелого течения СКВ. В настоящее время имеются данные в поддержку обеих концепций [68].

Большая иммунологическая активность СКВ была показана S. Bhandari и соавт. у больных ВН, позитивных по АКЛ, у которых титры антител к ДНК и АНФ были значимо выше, а уровни С3 и С4 – ниже, чем у АКЛ-негативных пациентов с ВН [26]. В сочетании с более высоким уровнем креатинина сыворотки это позволяет рассматривать АФЛ как маркер большей выраженности болезни. Однако, по-видимому, основное значение АФЛ опосредовано их вкладом в развитие ТМА, которая, в свою очередь, способствует прогрессированию ВН, индуцируя ускоренное развитие нефросклероза, как это показали более ранние исследования [59, 62]. Прогрессирование склеротических изменений в нефробиоптатах 11 больных ВН с АФСН обнаружили на материале повторных биопсий M.G. Tectonidou и соавт. [112]. Они же на самой большой в настоящее время популяции больных ВН (151 пациент, в том числе 81 – с АФЛ, у 18 из которых диагностирован достоверный АФС) констатировали связь АФСН как с АКЛ, так и с ВА, а также с наличием артериальных тромбозов и подтвердили большую частоту АГ и более высокий уровень креатинина крови у пациентов с сочетанием ВН и АФСН. Аналогичные результаты, полученные E. Daugas и соавт. [33], позволили им предположить, что АФСН при СКВ является самостоятельным фактором прогрессирования ВН, вносящим свой вклад в выраженность АГ и нарушение функции почек. Возможно, прогрессирование ВН при сочетании его с АФСН обусловлено большей выраженностью интерстициального фиброза у таких пациентов по сравнению с больными, страдающими изолированным ВН. Авторы предположили, что сочетание тяжелой АГ, повышенного уровня креатинина и нарастающего интерстициального фиброза при присоединении АФСН способствует ухудшению прогноза больных ВН. Неблагоприятное прогностическое значение АФЛ в отношении функции почек было установлено также в недавнем исследовании G. Magoni

и соавт., продемонстрировавшем прямую связь между наличием АКЛ и развитием ХПН [80]. Кроме того, при многофакторном анализе АКЛ-позитивность, наряду с высоким уровнем сывороточного креатинина в дебюте нефропатии и морфологическим индексом склероза, оказались самостоятельными прогностическими факторами, предсказывающими развитие необратимого ухудшения функции почек. Однако не вызывает сомнения необходимость дальнейших исследований всех аспектов взаимосвязи ВН с АФСН.

Заключение

Таким образом, почки являются одним из основных органов-мишеней АФС, предпосылкой чего служит большая протяженность почечного сосудистого русла, особенно микроциркуляторного. Возможность локализации тромбозов на любом его уровне объясняет высокую частоту сосудистого поражения почек и полиморфизм его клинических проявлений при АФС. Среди форм тромбоокклюзивного поражения почечных сосудов наиболее часто встречается и вызывает наибольший интерес АФСН – новая форма тромботического микроангиопатического поражения почек, развивающаяся при всех клинических вариантах АФС и обусловленная взаимодействием АФЛ с эндотелием гломерулярных капилляров и мелких внегломерулярных сосудов, а также тромбоцитами. Понятие АФСН является более широким, чем ТМА, поскольку включает, кроме нее, хроническое фиброзно-окклюзивное поражение мелких интратенальных сосудов. Сочетание тромботической и фиброзной окклюзии МЦР почек при АФС приводит к развитию их ишемического поражения, характеризуя АФСН как хронический вазоокклюзивный процесс с рецидивами острых тромботических эпизодов, что отражает особенности течения АФС в целом. У больных ВАФС при СКВ АФСН может развиваться в качестве единственного варианта поражения почек, однако у большинства пациентов сочетается с ВН. Наличие АКЛ и ВА, как и связанной с ними ТМА, не коррелирует ни с морфологическим типом ВН, ни с индексом его активности, давая основания предполагать, что при СКВ внутриклубочковый тромбоз, ассоциированный с АФЛ, представляет собой патологический процесс, развивающийся независимо от ВН, что позволяет рассматривать АФСН у больных ВН как «вторую болезнь». Присоединение АФСН к ВН является прогностически неблагоприятным, поскольку способствует прогрессированию ВН, вероятно, индуцируя ускоренное развитие нефросклероза.

Для всестороннего изучения различных аспектов взаимосвязи ВН и АФСН, сравнительных особенностей АФС-нефропатии при ПАФС и ВАФС, подходов к диагностике и лечению АФСН у больных обеими клиническими формами АФС, а также прогноза пациентов с АФСН и факторов, влияющих на общую и почечную выживаемость при этой патологии, необходимы тщательно организованные проспективные исследования.

Литература

1. Козловская НЛ, Медведева ТЮ, Мирошниченко НГ, Камалов Ю.Р. Тромбоз почечных вен при мембранозной нефропатии. Тер.

арх. 2000; 6: 71–73.

2. Козловская Н.Л., Швецов М.Ю., Козловская Л.В. и соавт. Поражение почек у больных с антифосфолипидным синдромом при системной красной волчанке и первичным антифосфолипидным синдромом. В кн.: Мухин Н.А. (ред.). Успехи нефрологии. ММА им. И.М. Сеченова. М., 2001: 227–236.

3. Козловская Н.Л., Тареева И.Е., Камышова Е.С. и соавт. Поражение почек при первичном антифосфолипидном синдроме. Тер. арх. 2001; 73 (6): 25–31.

4. 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: 15–23.

5. Метелева Н.А. Поражение почек при первичном антифосфолипидном синдроме. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.

6. Мухин Н.А., Лысенко Л.В., Козловская Н.Л. и соавт. Поражение почек при антифосфолипидном синдроме. *Врач* 2002; 6: 13–18.

7. Реуцетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика, вопросы патогенеза: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1999.

8. Тареева И.Е. Волчаночный нефрит. М.: Медицина, 1976: 215.

9. Швецов М.Ю. Особенности синдрома артериальной гипертензии у больных волчаночным нефритом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1998.

10. Шилов Е.М., Козловская Н.Л., Метелева Н.А. и соавт. Клинические проявления нефропатии, связанной с антифосфолипидным синдромом, при первичном антифосфолипидном синдроме. Тер. арх. 2003; 75 (6): 22–27.

11. D'Agati V., Kumis C., Williams G., Appel G.B. Anticardiolipin antibody and renal disease: A report of three cases. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 777–778.

12. Alarcon-Segovia D., Sanchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989; 16: 482–488.

13. Ames P.R.J., Cianciaruso B., Belizzi V. et al. Bilateral renal artery occlusion in a patient with primary antiphospholipid syndrome: thrombosis, vasculitis or both. *J Rheumatol* 1992; 19: 1802–1806.

14. Amigo M.-C., Garcia-Torres R., Robles M. et al. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 1181–1185.

15. Appel G.B., Williams G.S., Meltzer J.I. et al. Renal vein thrombosis, nephrotic syndrome and systemic lupus erythematosus: an association in four cases. *Ann Intern Med* 1976; 85: 310–317.

16. Appel G.B., Pirani C.L., D'Agati V. Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1499–1515.

17. Arnold M.H., Schrieber L. Splenic and renal infarction in systemic lupus erythematosus: association with anticardiolipin antibodies. *Clin Rheumatol* 1988; 7: 406–410.

18. Asherson RA., Lanham J.G., Hull R.G. et al. Renal vein thrombosis in systemic lupus erythematosus: association with the «lupus anticoagulant». *Clin Exp Rheumatol* 1984; 2: 75–79.

19. Asherson RA., Nobel C.E., Hughes G.R.V. Hypertension, renal artery stenosis and the «primary» antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1991; 18 (9): 1413–1415.

20. Asherson RA., Khamashta MA., Ordi-Ros J. et al. The «primary» antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68 (6): 366–374.

21. Asherson RA., Buchanan N., Baguleu E. et al. Postpartum bilateral renal vein thrombosis in the primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20: 1268–1272.

22. Asherson R.A. The catastrophic antiphospholipid syndrome. A review of the clinical features, possible pathogenesis and treatment. *Lupus* 1998; 7: S55–S62.

23. Asherson RA., Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Hematol* 2000; 7: 325–329.

24. Banfi G., Bertani T., Boery V. et al. Renal vascular lesions as a marker of poor prognosis in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 240–248.

25. Bellomo R., Atkins R.C. Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted? *Nephron* 1993; 6 (3): 249–254.

26. Bhandari S., Hamden P., Brownjohn A.M., Turney J.H. Association of anticardiolipin antibodies with intraglomerular thrombi and renal dysfunction in lupus nephritis. *Q J Med* 1998; 91: 401–409.

27. Bridoux F., Vrtovsnik F., Noel Ch. et al. Renal thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: clinical correlations and long-term renal survival. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 298–304.

28. Bulucu F., Can C., Oktenli C. et al. Membranous glomerulonephri-

tis, antiphospholipid syndrome, and persistent low C3 levels associated with meningococcal disease. *Nephron* 2002; 91 (2): 336–338.

29. Cacoub P., Wechsler B., Piette J.C. et al. Malignant hypertension in antiphospholipid syndrome without overt lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11 (5): 479–485.

30. Cacoub P., Piette J.C., Wechsler B. et al. Severe systemic hypertension due to renal artery lesion in systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 5186.

31. Cervera R., Piette J.C., Font J. et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestation and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019.

32. Cisternas M., Gutierrez M.A., Rosenberg H. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome associated with crescentic glomerulonephritis: a clinicopathologic case. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 (2): 252–254.

33. Daugas E., Nochy D., Thi Huong D.L. et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 42–52.

34. Descombes E., Droz D., Drouet L. et al. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine* 1997; 76: 355–368.

35. Domrongkitchaiyaporn S., Cameron E.C., Jetba N. et al. Renal microangiopathy in the primary antiphospholipid syndrome: a case report with literature review. *Nephron* 1994; 68: 128–132.

36. Dorel M., Daniell L., Liprandi A. et al. Idiopathic membranous glomerulonephritis associated with primary antiphospholipid syndrome. *Nephron* 2000; 86: 366–367.

37. Durand J.M., Lefevre P., Kaplanski G. et al. Accelerated hypertension and nephroangiosclerosis associated with antiphospholipid syndrome. Report of two cases and review of the literature. *Clin Rheumatol* 1994; 13 (4): 635–640.

38. Espinosa G., Santos E., Cervera R. et al. Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 86 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82 (2): 106–118.

39. Fakhouri F., Noël L.-H., Zuber J. The expanding spectrum of renal diseases associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (6): 1205–1211.

40. Farrugia E., Torres V.E., Gastineau D. et al. Lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus: a clinical and renal pathological study. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 463–471.

41. Ferrario F., Rastaldi M.P., Pasi A. Secondary focal and segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (Suppl. 3): 58–67.

42. Fofi C., Cuadrado M.J., Godfrey T. et al. Lack of association between antiphospholipid antibody and WHO-classification in lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 75–77.

43. Frampton G., Hicks J., Cameron J.S. Significance of antiphospholipid antibodies in patients with lupus nephritis. *Kidney Int* 1991; 39: 1225–1231.

44. George J., Shoenfeld Y. The antiphospholipid (Hughes) syndrome: a crossroads of autoimmunity and atherosclerosis. *Lupus* 1997; 6: 559–560.

45. Gertner E., Lie J.T. Pulmonary capillaritis, alveolar hemorrhage and recurrent microvascular thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20: 1224–1228.

46. Glueck H.I., Kant K.S., Weiss M.A. et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus. Relation to the presence of circulating anticoagulants. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1389–1395.

47. Godfrey T., Khamashta M.A., Hughes G.R.V. Antiphospholipid syndrome and renal artery stenosis. *Q J Med* 2000; 93: 127–129.

48. Griffiths M.H., Papadaki L., Neild G.H. The renal pathology of primary antiphospholipid syndrome: a distinctive form of endothelial injury. *Q J Med* 2000; 93: 457–467.

49. Hamidou M.A., Moreau A., Jeco P. et al. Captopril and aspirin in treatment of renal microangiopathy in primary antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 486–488.

50. Harris E.N., Gharavi A.E., Hughes G.R. et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 2: 1211–1214.

51. Hernandez D., Dominguez M.L., Diaz F. et al. Renal infarction in a severely hypertensive patient with lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. *Nephron* 1996; 72: 298–301.

52. Hess D.C., Shepard J.C., Adams R.J. Increased immunoglobulin binding to cerebral endothelium in patients with aPL. *Stroke* 1993; 24: 994–999.

53. Holers V.M., Girardi G., Mo L. et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med* 2002; 195: 211–220.

54. Hughes G.R.V. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; 187: 1088–1089.

55. Hughes G.R.V., Harris E.N., Gharavi A.E. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 486–489.
56. Hughson M.D., Nadasdy T., McCarty G.A. et al. Renal thrombotic microangiopathy in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 150–158.
57. Jacobson H.R. Ischemic renal disease: an overlooked entity? *Kidney Int* 1988; 34: 729–743.
58. Joseph R.E., Radhakrishnan J., Appel G.B. Antiphospholipid antibody syndrome and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 175–181.
59. Kant K.S., Pollak V.E., Weiss M.A. et al. Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and significance. *Medicine* 1981; 60 (7): 71–85.
60. Karim M.Y., Alba P., Tunjekar M.F. et al. Hypertension as the presenting feature of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2002; 11 (4): 253–256.
61. Kim J.H., Ha H.K., Yoon K.-H. et al. CT-features of abdominal manifestations of primary antiphospholipid syndrome. *J Comput Assist Tomography* 1999; 23: 678–683.
62. Kincaid-Smith P., Fairley K.F., Kloss M. Lupus anticoagulant associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy-related renal failure. *Q J Med* 1988; 69: 795–815.
63. Kleinknecht D., Bobrie G., Meyer O. et al. Recurrent thrombosis and renal vascular disease in patients with a lupus anticoagulant. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 854–858.
64. Klemperer P., Pollak A.D., Baehr G. Pathology of disseminated lupus erythematosus. *Arch Pathol* 1941; 32: 569–631.
65. Kolbe N., Dounes M., O'Donnell P., Carmichael P. Dead on biopsy is not always dead. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1843–1845.
66. Korkmaz C., Kabukcoglu S., Isiksoy S., Yalcin A.U. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome and its response to immunosuppressive therapy. *Lupus* 2003; 12 (10): 760–765.
67. Leaker B., McGregor A., Griffiths M. et al. Insidious loss of renal function in patients with anticardiolipin antibodies and absence of overt lupus nephritis. *Brit J Rheumatol* 1991; 30: 422–425.
68. Levine J.S., Rauch J. Renal involvement in the antiphospholipid syndrome. In: *Rheumatology and the kidney*. Ed. by D. Adu, P. Emery, M. Madaio. Oxford University Press, 2001: 133–166.
69. Levine J.S., Branch D.W., Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752–763.
70. Levy Y., George J., Ziporen L. et al. Massive proteinuria as a main manifestation of primary antiphospholipid syndrome. *Pathobiology* 1998; 66 (1): 49–52.
71. Levy Y., Ziporen L., Gilburd B. et al. Membranous nephropathy in primary antiphospholipid syndrome: description of a case and induction of renal injury in SCID-mice. *Hum Antibodies Hybridomas* 1996; 7 (3): 91–96.
72. Love P.E., Santoro S.A. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990; 112: 682–698.
73. Mandreoli M., Zucchelli P. Renal vascular disease in patients with primary antiphospholipid antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1277–1280.
74. Matsuura E., Kobayashi K., Koike T., Shoenfeld Y. Autoantibody-mediated atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2002; 1 (6): 348–353.
75. Meroni P.L., Riboldi P. Pathogenetic mechanism mediating antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 377–382.
76. Miller P.L., Rennke H.G., Meyer T.W. Hypertension and progressive glomerular injury caused by focal glomerular ischemia. *Am J Renal Physiol* 1990; 259: F239–F245.
77. Miranda J.M., Garcia-Torres R., Jara L.J. et al. Renal biopsy in systemic lupus erythematosus: significance of glomerular thrombosis. Analysis of 108 cases. *Lupus* 1994; 3: 25–29.
78. Moake J.L. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347: 589–600.
79. Morgan R.J., Feneley R.C.L. Renal vein thrombosis caused by primary antiphospholipid syndrome. *Br J Urol* 1994; 74: 807–808.
80. Moroni G., Ventura D., Riva P. et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (1): 28–36.
81. Moss K.E., Isenberg D.A. Comparison of renal disease and outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome, antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus (SLE) and SLE-alone. *J Rheumatol* 2001; 40: 863–867.
82. Nakano H., Tsuchida H., Hamaguchi K. et al. A case of primary antiphospholipid antibody syndrome with severe nephritic syndrome showing remarkable endothelial cell damage in the capillary lumen. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1997; 39: 431–437.
83. Nochy D., Daugas E., Droz D. et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 507–518.
84. Nochy D., Daugas E., Thi Huong D.L. et al. Kidney involvement in the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmunity* 2000; 15: 127–132.
85. Nzerue C.M., Hewan-Lowe K., Pierangeli S., Harris E.N. «Black swan in the kidney»: renal involvement in the antiphospholipid syndrome. *Kidney Int* 2002; 62: 733–744.
86. Ostuni P.A., Lazzarin P., Pengo V. et al. Renal artery thrombosis and hypertension in a 13 year old girl with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 184–187.
87. Perez R.E., McClendon J.R., Lie J.T. Primary antiphospholipid syndrome with multiorgan arterial and venous thrombosis. *J Rheumatol* 1993; 20: 874–876.
88. Piette J.C., Cacoub P., Wechsler B. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23: 357–366.
89. Piette J.C., Kleinknecht D., Bach J.-F. Renal manifestation in the antiphospholipid syndrome. In: Asherson R., Cervera R., Piette J.C., Schoenfeld Y. (eds.). *The antiphospholipid syndrome*. Boca Raton: CRC Press 1996: 169–181.
90. Piette J.C. Venous vs arterial/arteriolar APS-subsets. *Lupus* 2002; 11 (9): 634.
91. Pollak V.E., Weiss M.A. Renal vein thrombosis. In: Tisher C.C., Brenner B.M. (eds.). *Renal pathology with clinical and functional correlations*. Philadelphia: J.B. Lippincott Comp, 1994: 1185–1200.
92. Poux J.-M., Boudlet R., Lacroix P. et al. Renal infarction and thrombosis of the infrarenal aorta in a 35-year-old man with primary antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 721–725.
93. Quereda C., Garcia Otero G., Pardo A. et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in nephropathies not due to systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1994; 23 (4): 555–561.
94. Rabelink T.J., Zwavinga J.J., Koomans H.F. et al. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int* 1994; 46: 287–296.
95. Rand J.H. Molecular pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Curr Res* 2002; 90: 29–37.
96. Remondino G.I., Mysler E., Pissano M.N. et al. A reversible bilateral renal artery stenosis in association with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2000; 9: 65–67.
97. Remuzzi G., Ruggenenti P., Bertani T. Thrombotic microangiopathy. In: Tisher C.C., Brenner B.M. (eds.). *Renal pathology with clinical and functional correlation*. Philadelphia: J.B. Lippincott Comp, 1994: 1154–1184.
98. Remuzzi G., Ruggenenti P. The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1995; 48: 2–19.
99. Rollino C., Mazzucco G., Boero R. et al. Is it possible to diagnose primary antiphospholipid syndrome (PAPS) on the basis of renal thrombotic microangiopathy (PAPS-nephropathy) in the absence of other thrombotic process? *Ren Fail* 2003; 25 (6): 1043–1049.
100. Rossi E., Sani C., Zini M. et al. Anticardiolipin antibodies and renovascular hypertension. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1180–1181.
101. Ruggenenti P., Noris M., Remuzzi P. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2001; 60: 831–846.
102. Ryšava R., Žabka J., Peregrin J. Acute renal failure due to bilateral renal artery thrombosis associated with primary antiphospholipid syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2645–2647.
103. Sakaguchi S., Kitazawa K., Watanabe M. et al. A case of primary antiphospholipid antibody syndrome with acute renal failure showing thrombotic microangiopathy. *Am J Nephrol* 1999; 19: 594–598.
104. Sangle S.R., D'Cruz D.P., Jan W. et al. Renal artery stenosis in the antiphospholipid (Hughes) syndrome and hypertension. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 999–1002.
105. Sanna G., Bertolaccini M.L., Cuadrado M.J. et al. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatol* 2003; 42: 200–213.
106. Scolari F., Savoldi S., Costantino E. et al. Antiphospholipid syndrome and glomerular thrombosis in the absence of overt lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1274–1276.
107. Schwartz M.M. Lupus vasculitis. *Contrib Nephrol* 1992; 99: 35–45.
108. Simiabi R., Gan H.C., Yoon K.H. Primary antiphospholipid antibody syndrome and mesangial IgA-glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 2001; 21 (2): 134–140.
109. Šipek-Dolnicar A., Hojnik M., Rozman B. et al. Small vessel thrombosis without thrombotic events in systemic lupus erythematosus patients with antiphospholipid syndrome. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112 (15–16): 707–710.
110. Šipek-Dolnicar A., Hojnik M., Bozic B. et al. Clinical presentation

and vascular histopathology in autopsied patients with systemic lupus erythematosus and anticardiolipin antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (3): 335–342.

111. *Sonpal G.M., Sharma A., Miller A.* Primary antiphospholipid antibody syndrome, renal infarction and hypertension. *J Rheum* 1993; 20: 1221–1223.

112. *Tectonidou M.G., Sotsiou F., Nakopoulou L.* et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (8): 2569–2579.

113. *Toussrot E., Figarella-Branger D., Disdier P.* et al. Association of cerebral vasculitis with a lupus anticoagulant. A case with brain pathology. *Clin Rheumatol* 1994; 13: 624–627.

114. *Tsai H.-M.* Advances in the pathogenesis, diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1072–1081.

115. *Uwonkunda M.R., Cosyns J.P., Devogelaer J.P., Houssiau F.A.* Glomerular thrombosis: an unusual cause of renal failure in systemic lupus erythematosus. *Acta Clin Belg* 1998; 53 (6): 371–373.

116. *Vianna J.L., Khamashita M.A., Ordi-Ros J.* Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: an European multicenter study of 131 patients. *Am J Med* 1994; 96: 3–9.

117. *Wilson W.A., Gbaravi A.E., Koike T.* et al. *International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Arthr Rheum* 1999; 42: 1309–1311.

Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при нефротическом синдроме у детей (Обзор литературы)

Ж.П. Шарнова, А.Н. Цыгин, Е.Е. Тихомиров

НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, г. Москва

Renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphism in children with nephrotic syndrome

Review

Zh.P. Sharnova, A.N. Tsygin, E.E. Tikhomirov

Ключевые слова: обзор, нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность, полиморфизм генов, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Нефротический синдром (НС), объединяющий гетерогенную группу гломерулярных заболеваний, является одной из актуальных проблем детской нефрологии.

Заболеваемость первичным НС составляет 2–13 случаев на 100 000 детей в возрасте до 10 лет [1]. Постоянное увеличение числа нефротических больных, прогрес-

*Адрес для переписки: 117963, г. Москва, Ломоносовский просп., д. 2/62. Научный центр здоровья детей РАМН, отделение нефрологии
Телефон: (495) 134-04-49. Шарнова Жанна Павловна*