

Особенности поражения почек, обусловленного сочетанием гломерулонефрита и АФС-ассоциированной нефропатии при системной красной волчанке

(Обзор литературы и собственное наблюдение)

**Н.Л. Козловская¹, Е.В. Захарова², Д.В. Зверев³, А.В. Суханов⁴, А. Коэн⁵,
О.Н. Авдеева³, С.Н. Епифанова³**

¹ Кафедра нефрологии и гемодиализа ММА имени И.М. Сеченова,

² Московская городская клиническая больница имени С.П. Боткина,

³ Детская городская клиническая больница Святого Владимира,

⁴ Научно-исследовательский институт трансплантологии и искусственных органов, г. Москва;

⁵ Отдел патологии и лабораторной медицины, медицинский центр Cedars-Sinai, Лос-Анджелес, США

Combination of glomerulonephritis and antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus

Review and case report

**N.L. Kozlovskaja, E.V. Zakharova, D.V. Zverev, A.V. Sukhanov, A.H. Cohen,
O.N. Avdeeva, S.N. Epifanova**

Ключевые слова: системная красная волчанка, волчаночный нефрит, антифосфолипидный синдром

У больных с СКВ, протекающей с АФС, возможно сочетание АФС-ассоциированной нефропатии с волчаночным нефритом, частота такого сочетания может составлять до 32–68% случаев. Клинические проявления АФСН и тяжелого ВН – артериальная гипертензия, нарастающая почечная недостаточность – сходны, и зачастую только данные биопсии почки позволяют провести дифференциальный диагноз, влияющий на тактику лечения. Повторные нефробиопсии нередко позволяют выявить трансформацию одного класса ВН в другой, трансформации диффузного пролиферативного ВН в мембранозный может способствовать успешная иммуносупрессивная терапия. Приводимый случай длительного течения СКВ с ВН IV класса и развитием в период обострения тяжелой почечной недостаточности, обусловленной присоединением АФСН, иллюстрирует трудности диагностики, которая оказалась возможной только при выполнении двух нефробиопсий с интервалом в 7 месяцев и повторном исследовании крови на наличие различных антител к фосфолипидам. Показана также возможность успешного лечения как ВН, так и АФСН при применении массивной иммуносупрессивной, а затем и антикоагулянтной терапии в сочетании с плазмаферезом. На фоне лечения отмечена трансформация ВН IV класса в V класс, после 22 месяцев терапии удалось достичь частичного восстановления функции почек и прекратить процедуры гемодиализа, ремиссия в течение последующих полутора лет поддерживается применением небольших доз кортикостероидов и микофенолатов в сочетании с непрямыми антикоагулянтами.

Combination of lupus nephritis and antiphospholipid syndrome nephropathy may occur in patients with SLE, complicated with antiphospholipid syndrome, in 32–68% of cases. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome nephropathy and proliferative lupus nephritis, such as arterial hypertension and progressive renal failure may be similar, and often only renal biopsy can help to make a proper diagnosis and choose adequate treatment strategy. Serial renal biopsies may help not only in assessing degree of activity and the progression of chronicity of lupus nephritis, but may also show possible class transformation. Transitions in lupus nephritis are not unusual and almost any class has been documented to go to any other class. Successful treatment of diffuse proliferative lupus nephritis may result in the transformation to membranous LN. The pediatric patient with biopsy proven LN

Телефон: 8 (495) 252-93-10

E-mail: zakharoval@mtu-net.ru. Захарова Елена Викторовна

class IV developed flare with dialysis-dependent renal failure due to superimposition of thrombotic microangiopathy. The case illustrates the difficulties of diagnostics, only the second biopsy, performed 7 months later and after 4 month of aggressive immunosuppression with steroids and cyclophosphamide, indicated the presence of thrombotic microangiopathy with glomerular ischemia and transformation of the LN to class V. Interestingly, there were no other clinical symptoms of APS, anticardiolipin antibodies were in normal range, and only presence of lupus anticoagulant, found after second biopsy, supported diagnosis of APS. Addition of long-term anticoagulant therapy lead to partial restoration of renal function, so that patient became dialysis-free after 22 months of treatment. Supportive treatment with low-dose steroids, mycophenolates and warfarin allows to maintain remission over 18 months.

До недавнего времени волчаночный нефрит (ВН) считался основной формой поражения почек, определяющей прогноз больных системной красной волчанкой (СКВ). Патология внутривисцеральных сосудов, впервые описанная Р. Klempfner и соавт. [18], у больных, умерших от СКВ, практически не привлекала к себе внимания нефрологов. Вместе с тем известно несколько типов поражения сосудистого русла почек при СКВ: волчаночная васкулопатия, волчаночный васкулит и тромботическая микроангиопатия [4, 5, 26]. Волчаночную васкулопатию определяют как отложение в капиллярах клубочков и артериолах «гиалиновых тромбов», представляющих собой депозиты иммуноглобулинов и компонентов комплемента, без воспалительной инфильтрации сосудистой стенки [9, 26]. Под волчаночным васкулитом понимают истинный некротизирующий ангиит с клеточными инфильтратами в меди артерий. Волчаночная васкулопатия – наиболее частый тип поражения сосудов при СКВ, волчаночный васкулит, напротив, казуистический редок, однако обе эти формы имеют неблагоприятное прогностическое значение и обнаруживаются, как правило, у пациентов с пролиферативным ВН (III и IV классы) при высокой иммунологической активности СКВ.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) до недавнего времени оставалась наименее изученной формой сосудистой патологии почек при СКВ. Этот тип поражения сосудов микроциркуляторного русла представляет собой окклюзию артерий малого калибра, артериол и капилляров клубочков тромбами, содержащими фибрин и агрегированные тромбоциты, в отсутствие признаков воспаления сосудистой стенки. В последние годы ТМА у больных СКВ стали связывать с циркулирующей антифосфолипидных антител (аФЛ) – антител к кардиолипину (аКЛ) и волчаночно-антикоагулянта (ВА) [6, 11, 13, 15–17], обуславливающих развитие антифосфолипидного синдрома (АФС). Сегодня АФС рассматривают как аутоиммунную тромбофилию, проявляющуюся тромбозами сосудов различной локализации и калибра, в том числе и малого, что формирует чрезвычайно полиморфную клиническую картину, в ряде случаев с развитием полиорганной ишемии. Выделяют первичный АФС (ПАФС), когда гиперпродукция аФЛ и тромботические изменения не ассоциированы с каким-либо ревматическими, сосудистыми, инфекционными и другими заболеваниями, и вторичный АФС (ВАФС), наиболее часто встречающийся при СКВ.

При ПАФС ТМА лежит в основе поражения почек [3, 10, 14, 22, 23], получившего название «нефропатия, ассоциированная с АФС (АФСН)» [22]. Морфологически АФСН представляет собой интрависцеральный вазоокклюзивный процесс, сочетающий острые тромбозы (собственно ТМА) с хроническими сосудистыми

изменениями. Последние представлены фиброзной гиперплазией интимы сосудов, артерио- и артериолосклерозом и организующимися тромбами, в том числе реканализированными, сочетание этих изменений приводит к фиброзной окклюзии пораженных сосудов и вызывает развитие очагов субкапсулярной ишемической атрофии коры в их бассейне. Таким образом, АФСН является более широким понятием, поскольку включает в себя не только ТМА. На практике возможно существование АФСН без ТМА, которую выявляют лишь в 33% почечных биоптатов у больных АФС, тогда как те или иные признаки нефросклероза – в 65–75% [22]. Сочетание тромботической и фиброзной окклюзии мелких внутривисцеральных 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. Клинические проявления АФСН неспецифичны и представлены артериальной гипертензией (АГ), как правило, тяжелой, и нарушением функции почек; мочевого синдрома выражен умеренно либо отсутствует.

Развитие АФСН возможно и у больных СКВ, протекающей с ВАФС. В большинстве случаев этот тип сосудистой патологии сочетается с ВН, и частота такого сочетания составляет 32–68% [1, 8, 20, 21, 29]. Однако у небольшого числа больных СКВ АФСН может быть единственной формой поражения почек, развиваясь в отсутствие морфологических признаков люпус-нефрита [7, 16, 19]. При этом клиническая картина, представленная АГ и нарастающей почечной недостаточностью в сочетании с протеинурией и гематурией, имитирует быстропрогрессирующий ВН, и лишь данные биопсии почки позволяют дифференцировать гломерулонефрит от ТМА и, соответственно, определяют выбор терапевтической тактики. Это особенно важно, если учесть тот факт, что у части пациентов с СКВ АФСН может быть единственным клиническим признаком ВАФС и выявляться в отсутствие других тромботических проявлений [8]. Таким образом, очевидна необходимость не только выполнения биопсии почки всем пациентам СКВ с признаками поражения почек и аФЛ, но и повторной биопсии в случае трансформации клинической картины нефропатии и/или появления ранее не определявшихся аФЛ. Морфологическое исследование дает возможность не только верифицировать характер патологии почек, но и в ряде случаев диагностировать АФС и оптимизировать тактику лечения.

Несмотря на высокую частоту сочетания ВН и АФСН, описания подобных случаев довольно редко встречаются в литературе. Представляем наше наблюдение развития АФСН у ребенка с люпус-нефритом.

Больной Ф., 1993 г.р. В январе 2002 г. без видимой причины появились геморрагические и эритематозные высыпания на коже лица, туловища, конечностей, энантема, увеличение шейных и подмышечных лимфатических узлов, субфебрилитет, слабость. При стационарном обследовании выявлены гепатомегалия, склерит, анемия (Hb 94 г/л), ускорение СОЭ до 42 мм/ч, протеинурия до 0,07 г/л, повышение уровня ЦИК, АНФ +++.

Уровень иммуноглобулинов крови, титры антител к ДНК и кардиолипину – в пределах нормы, РФ отрицательный, LE-клетки не обнаружены. Выставлен диагноз «болезнь Kawasaki», назначен преднизолон внутрь 45 мг/сут с быстрым снижением дозы через 2 недели, гепарин п/к, НПВС, антибиотики. Клиническая симптоматика регрессировала, терапия отменена.

В марте 2003 г., после ОРВИ, вновь появились геморрагические высыпания на коже, субфебрилитет, шейный лимфаденит, присоединились артралгии лучезапястных суставов. Госпитализирован повторно – сохранялись умеренная анемия и протеинурия, повышенный уровень АНФ, выявлена микрогематурия. Установлен диагноз «генерализованный васкулит, обострение» (обсуждался диагноз СКВ), возобновлено лечение преднизолоном в дозе 45–25–15 мг/сут, назначены также делагил, гепарин, курантил, НПВС, бициллин. Клинические проявления регрессировали, сохранялись лишь следовая протеинурия и микрогематурия.

В августе 2003 г. на фоне поддерживающей терапии преднизолоном в дозе 15 мг/сут через день отмечено нарастание протеинурии до 0,9 г/л, снижение удельного веса мочи 1001–1014, РФ +, LE-клетки не обнаружены, титр антител к ДНК в пределах нормы. Диагноз прежний: «генерализованный васкулит; тубулоинтерстициальный нефрит». Доза преднизолона оставалась минимальной, делагил заменен на азатиоприн.

В декабре 2003 г. при стационарном обследовании отмечены нарастание протеинурии 0,93 г/сут и лейкопения (Л 3,5 тыс./мкл). АНФ в титре 1/320, криопреципитины +++++, РФ 1/80 ед./мл, уровень IgG в крови повышен до 1320 мг%, гипокомplementемия C-3 – 24,4 (норма 51–63), C-4 – 1,9 (норма 28–36) мг%, высокий титр антител к кардиолипину – 100 ед. (норма до 20), антитела к ДНК – 12 ед., ANCA отрицательные. Диагноз: «генерализованный васкулит с поражением почек», продолжена терапия преднизолоном в дозе 15 мг/сут через день, азатиоприн отменен.

В январе 2004 г. на фоне поддерживающей монотерапии преднизолоном вновь возникла лихорадка, боли и скованность в коленных и тазобедренных суставах, к лечению добавлен пироксикам. При очередной госпитализации АД оставалось нормальным, сохранялись анемия, лейкопения, выраженная протеинурия, эритроцитурия выросла – ЭР покрывали все п/зрения, креатинин – 107–85 мкмоль/л, мочевины – 12,4–10,1 ммоль/л, антитела к ДНК – 72 ед. (норма до 20), сANCA атипичные 1/80. 10 февраля 2004 г. выполнена пункционная биопсия почки.

Световая микроскопия: в препарате 5 клубочков, клубочки увеличены в размерах, имеют лобулярный вид за счет пролиферации мезангиоцитов и увеличения мезангиального матрикса (рис. 1). Стенки капиллярных петель диффузно утолщены. В канальцах умеренные дегенеративные изменения эпителия, в нескольких профилях канальцев эритроциты. Атрофии канальцев, фиброза интерстиция нет. Артерии и артериолы не изменены. **Иммунофлюоресценция:** IgG – периферия капиллярных петель гранулярно 3+, IgA, IgM, C3 – периферия 2–3+, фибриноген – негативно. **Электронная микроскопия:** исследовано 2 клубочка. Имеется большое количество субэндотелиальных депозитов иммунокомплексного типа (рис. 2). Редкие субэпителиальные депозиты. Значительное увеличение мезанги-

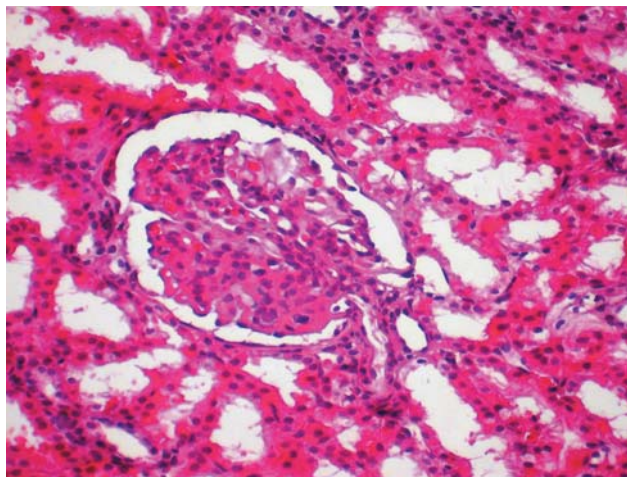


Рис. 1. Диффузная эндокапиллярная пролиферация, лобулярное строение клубочка. Н&Е×250

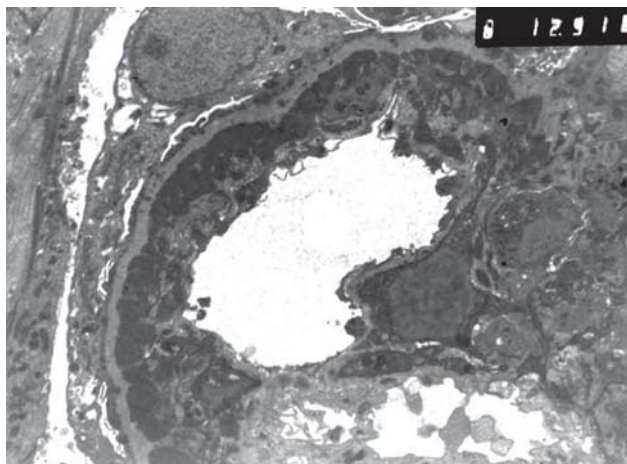


Рис. 2. Массивные субэндотелиальные депозиты по периферии капиллярных петель. Электронная микроскопия

ального матрикса и пролиферация мезангиоцитов с небольшим количеством мезангиальных депозитов. Базальная мембрана утолщена, имеются участки формирования новой базальной мембраны с интерпозицией мезангия. Малые ножки подоцитов слажены. Перитубулярных депозитов нет. **Заключение:** картина мембранопротрофиеративного гломерулонефрита III типа.

В связи с полученными морфологическими данными проводился дифференциальный диагноз между болезнью Kawasaki и семейной формой мембранопротрофиеративного гломерулонефрита III типа (у матери пациента в анамнезе хронический гломерулонефрит, при обследовании также выявлена гипокомplementемия). С учетом системных проявлений вновь вернулись к диагнозу «болезнь Kawasaki», транзитное повышение уровня креатинина и мочевины расценены как следствие применения НПВС. Продолжена поддерживающая терапия преднизолоном 15 мг/сут через день амбулаторно.

В конце марта 2004 г. появились головные боли, отмечено повышение АД до 160/110 мм рт. ст., получал дополнительно энап, атенолол без эффекта. В мае 2004 г. появились отеки, отмечено снижение диуреза до 500 мл/сут, доза преднизолона увеличена до 35 мг/сут. При госпитализации в конце мая 2004 г. – анасарка, асцит, усугубление анемии – Hb 77–57 г/л, впервые выявлена тромбоцитопения – 82 тыс./мкл, протеин-

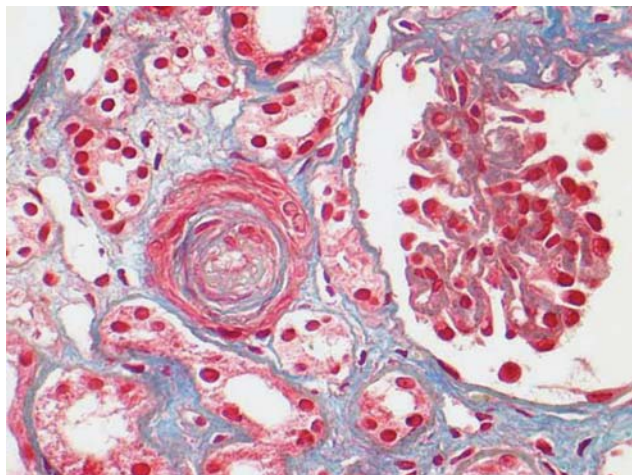


Рис. 3. Фиброз интимы по типу «луковой шелухи», ишемия клубочка. Trichrome x250

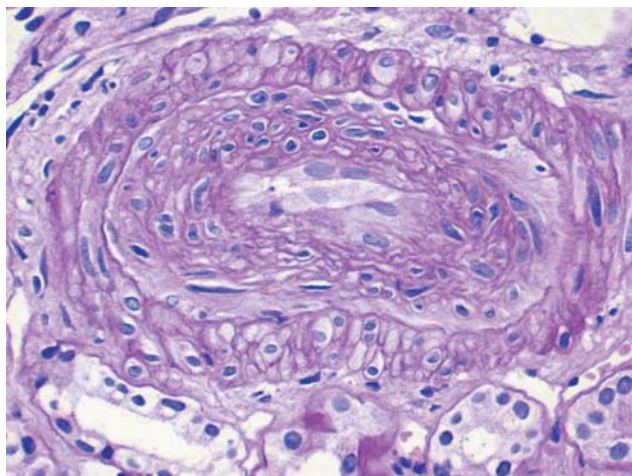


Рис. 4. Срез сосуда – мукоидная гиперплазия интимы и миоинтимальная пролиферация с сужением просвета сосуда. PAS x400

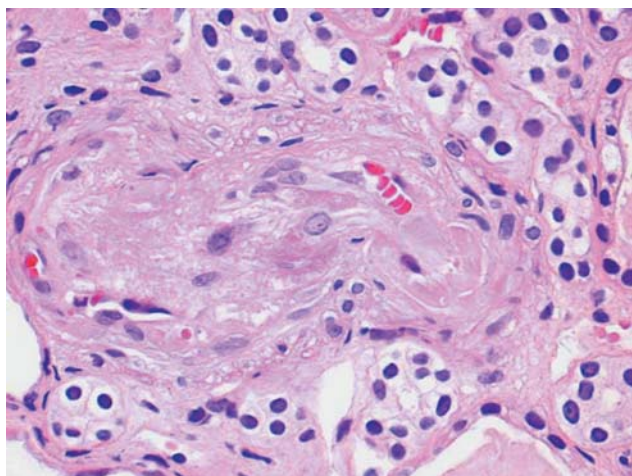


Рис. 5. Фибриноидный некроз в артерии малого калибра. Н&Е x400

урия выросла до 5,5 г/л, общий белок крови – 45 г/л, альбумин – 18,7 г/л, креатинин – 130–236–472 мкмоль/л, мочевины – 12,0–21,8–44,4 ммоль/л, калий – 6,8 ммоль/л, LE-клетки +, С-3 – 19 мг%, С-4 – 4,8 мг%, АНФ 1/640, антитела к ДНК – 31 ед., криопреципитины отр., антитела к кардиолипину IgG – 5,2 (норма 0–23 GPL), IgM – 4,2 (норма 0–26) MPL, рANCA, сANCA – отрицательные. Установлен диагноз «системная красная волчанка, волчаночный гломерулонефрит, нефротический синдром, острая почечная недостаточность». Начата «пульс»-терапия метилпреднизолоном, однако азотемия нарастала, диурез снизился до 120 мл/сут, на этом фоне отмечался эпизод кратковременной потери сознания.

11 июня 2004 г. ребенок был переведен в отделение гемодиализа ДГКБ Святого Владимира. При поступлении состояние крайне тяжелое, гипертермия, сопор, геморрагические высыпания на коже лица, конечностей, увеличение всех групп периферических лимфоузлов, анасарка, жидкость в брюшной и плевральных полостях, в полости перикарда, плевро-перикардальный шум, АД 160/100 мм рт. ст., одышка, рентгенологически – картина отека легких. Экстренно начато лечение гемодиализом и массивная иммуносупрессия – «пульсы» метилпреднизолона по 500 мг и циклофосфана по 200 мг 1 раз в неделю, преднизолон внутрь 40 мг/сут.

В течение первых двух недель состояние больного стабилизировалось. Восстановилось ясное сознание, нормализовалась температура тела, исчезли одышка, периферические и полостные отеки, лимфаденопатия и артралгии, АД стабилизировалось на уровне 130/90 мм рт. ст. (на фоне гипотензивной терапии), нормализовался уровень калия крови и тромбоцитов, уменьшилась анемия. Вместе с тем сохранялась олигурия, суточный диурез не превышал 250 мл/сут, больной оставался диализ-зависимым, креатинин крови 462–390 мкмоль/л.

Сформирована артериовенозная фистула, продолжено лечение программным гемодиализом, преднизолон 40 мг/сут, «пульс»-терапия МП и ЦФ, назначен рекормон. Еще через 1,5 месяца констатирована полная ремиссия всех экстраренальных проявлений СКВ, титр антител к ДНК снизился, уровень компонентов комплемента и антител к кардиолипину был в пределах нормы, но сохранялась протеинурия до 5 г/л, микрогематурия, повышение АД до 150/90 вне приема гипотензивных препаратов, функция почек не восстанавливалась. Начато снижение дозы преднизолона, «пульсы» МП и ЦФ продолжены в режиме по 500 мг ежемесячно. Для решения вопроса о дальнейшей тактике иммуносупрессивной терапии (обсуждался вопрос о назначении сандинимона-неорала в связи с резистентностью НС к проводимой терапии), 24 сентября 2004 г. выполнена повторная пункционная биопсия почки.

Световая микроскопия: в препарате 16 клубочков, 1 из них склерозирован по ишемическому типу (рис. 3). В 2 клубочках имеется слабая очаговая пролиферация мезангиоцитов. Во всех клубочках отмечается ишемия капиллярных петель, петли выглядят утолщенными. По сравнению с биопсией от 10.02.2004 в значительной степени уменьшились пролиферативные явления в клубочках. Канальцы и интерстиций – по сравнению с предыдущей биопсией имеется легкая фокальная атрофия канальцев и легкий фокальный фиброз. Диффузные дегенеративные изменения канальцев. В предыдущей биопсии изменений артерий не отмечалось, при настоящем исследовании отмечается интимальный фиброз большинства артерий (рис. 3–4), в отдельных артериях имеется расширение субэндотелия без фиброза. В 1 малой артерии имеется фибриноидный некроз стенки (рис. 5). **Иммунофлюоресценция:** IgG – мезангий и периферия капиллярных петель гранулярно

2+, IgA – периферия капиллярных петель и артериолы 1+, IgM – мезангия 0–1+, артериолы 1+, каппа- и лямбда-цепи – периферия капиллярных петель 1+, артериолы 2+, фибриноген – негативно. **Электронная микроскопия:** исследовано 2 клубочка. Петли ишемизированы, отмечается расширение субэндотелия. Имеется много субэпителиальных и интрамембранных депозитов (рис. 6), единичные мезангиальные депозиты. В отличие от биопсии от 10.02.2004 отсутствуют субэндотелиальные депозиты. Вокруг базальной мембраны канальцев также отмечаются депозиты иммунокомплексного типа. **Заключение:** волчаночный нефрит V класса. Тромботическая микроангиопатия. **Комментарий:** учитывая трансформацию изменений по сравнению с биопсией от 10.02.2004, а также наличие системных проявлений, необходимо трактовать изменения в предыдущей биопсии как волчаночный нефрит IV класса. В настоящее время на первый план вышли изменения сосудов, которые, вероятно, связаны с наличием антифосфолипидного синдрома.

С учетом данных повторной биопсии диагноз сформулирован следующим образом: «системная красная волчанка с поражением почек, крови, кожи, суставов, серозных оболочек, лимфаденопатией, вторичным АФС; волчаночный гломерулонефрит IV класса с трансформацией в V класс, в сочетании с АФС-нефропатией, ХПН, состояние на фоне ПГД и массивной иммуносупрессивной терапии». Впервые исследована кровь на волчаночный антикоагулянт – ВА обнаружен. К терапии добавлен фраксин 2000 Ед/кг/сут, проведено 10 процедур плазмафереза с замещением 40 мл/кг. Протеинурия снизилась до 1,5–1,0 г/л, эритроцитурия до 1–2 в п/зрения. Продолжено снижение дозы преднизолона (до 30 мг/сут через день), «пульс»-терапия МП 500 мг и ЦФ 600 мг ежемесячно, в середине декабря 2004 г. ребенок был выписан для продолжения лечения ПГД 3 раза в неделю и базисной терапии амбулаторно по месту жительства.

В апреле 2005 г. при контрольном обследовании состояние относительно удовлетворительное, отеков нет, АД 125/80–140/90 мм рт. ст., диурез до 600–900 мл/сут, Нб 129 г/л, тромб. 283 тыс./мкл, Л 8,5 тыс./мкл, протеинурия 0,3 г/л, Эр 15–20 в п/зр, общий белок крови 69 г/л, альбумин 40 г/л, креатинин 395 мкмоль/л, мочевина 29,3 ммоль/л. Доза преднизолона составляла 20 мг/сут через день, рекомендовано проложить ПГД, сочетанные «пульсы» МП и ЦФ 1 раз в 3 месяца, фраксин заменен на варфарин, рекомендовано поддерживать МНО на уровне 2,0. С августа 2005 г. ПГД проводился в режиме 2 раза в неделю.

В февралю-марте 2006 г. при контрольном обследовании диурез 1000 мл/сут, протеинурия 0,24 г/л, Эр 3–5 в п/зрения, Нб 121 г/л, креатинин крови – 275–236 мкмоль/л, мочевина – 22,4 моль/л, калий – 4,95 ммоль/л, ВА+, АНФ 1/40, криопротенины отр., антитела к кардиолипину IgG – 2,6, IgM – 4,8 MPL, С-3 – 90 (норма 70–120), С-4 – 30 (норма 17–35) ИД. Лечение гемодиализом прекращено, рекормон отменен. Через 4 месяца, в июне 2006 г., креатинин крови – 187 мкмоль/л, закрыта артериовенозная фистула, доза преднизолона снижена до 5 мг/сут ежедневно, ЦФ (суммарная доза 8400 мг) заменен на майфортиком в дозе 1,44 г/сут, лечение варфарином продолжено в прежнем режиме.

До настоящего времени проводится поддерживающая терапия преднизолоном 5 мг/сут, майфортиком 1,08 г/сут (с лета 2007 г. – селлсептом 1,5 г/сут), варфарином под контролем МНО. Сохраняется полная ремиссия всех экстраренальных проявлений СКВ, ГД не проводится уже в течение 18 месяцев, диурез 1000–1200 мл/сут, АД 120/80 мм рт. ст., на фоне приема небольших доз козаара протеинурия 0,64–1,0 г/сут, Эр

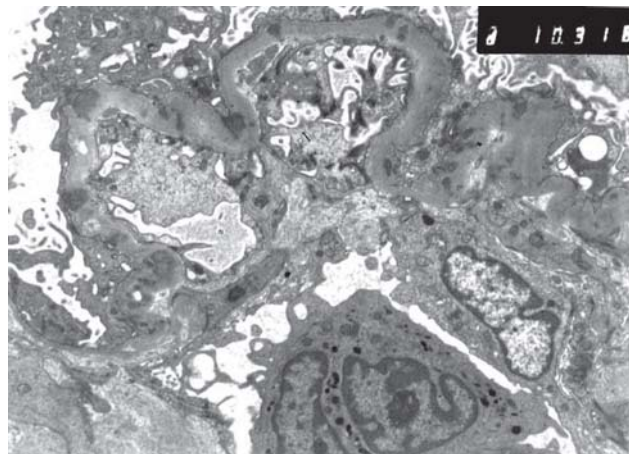


Рис. 6. Субэпителиальные и интрамембранные депозиты. В отличие от I биопсии субэндотелиальные депозиты отсутствуют. Электронная микроскопия

10–12 в п/зрения, креатинин 199–240 мкмоль/л. Общая длительность лечения от начала индукционной терапии – 3,5 года, из них ЦФ – 2 года, майфортиком – 1,5 года, антикоагулянтами – 2 года. Диагноз в настоящее время формулируется следующим образом: «системная красная волчанка с поражением почек, крови, кожи, суставов, серозных оболочек, лимфаденопатией, вторичным АФС; волчаночный гломерулонефрит IV класса с трансформацией в V класс, в сочетании с АФС-нефропатией, быстро прогрессирующая почечная недостаточность с частичным восстановлением почечной функции. Состояние после длительного лечения ПГД, состояние на фоне массивной длительной иммуносупрессивной и антикоагулянтной терапии, ремиссия заболевания».

Обсуждение

Представленное наблюдение иллюстрирует целый ряд особенностей поражения почек при СКВ с ВАФС. Наиболее важным представляется тот факт, что АФСН в данном случае оказалась единственным симптомом АФС. Экстраренальных тромбозов у пациента не было, и лишь повторная биопсия почки, выявившая гистологические признаки хронической ТМА (ишемический склероз и ишемия капиллярных петель клубочков, расширение субэндотелия капилляров и мелких артерий, фиброзная гиперплазия интимы артерий) позволила установить диагноз АФС, подтвержденный обнаружением ВА при дополнительном исследовании. Обращает на себя внимание оставшийся нормальным при неоднократном исследовании титр антител к кардиолипину, что лишь подтверждает необходимость исследования всех классов аФЛ у больных СКВ.

Возможность развития АФСН как единственного проявления АФС, независимо от его клинической формы, отмечена рядом авторов [8, 25, 27]. E. Daugas и соавт., обнаружившие при морфологическом исследовании биоптатов признаки АФСН у 63% больных СКВ с ВАФС, и у 22% больных с циркулирующими аФЛ, но без АФС [8], рассматривают АФСН как одно из основных клинических проявлений АФС и предлагают включить ее в состав классификационных критериев последнего. В наших недавних исследованиях было установлено, что АФСН можно считать локальным

почечным вариантом ВАФС у больных СКВ с ВА и аКЛ, но без тромбозов и акушерской патологии в анамнезе [2]. Таким образом, представленное наблюдение и данные литературы подчеркивают значение биопсии почки у больных СКВ не только для диагностики ВН, но и АФС в отсутствие его явных симптомов.

Характер течения почечного процесса у нашего пациента отражает и особенности сочетания ВН с АФСН. Известно, что у большинства больных с таким сочетанием развивается тяжелая АГ и нарушаются функции почек [1, 6, 8, 20, 21, 29]. По-видимому, выраженность этих проявлений обусловлена взаимоусиливающим влиянием иммунного воспаления и ишемического поражения почек вследствие ТМА. Однако роль АФСН, как правило, недооценивается клиницистами, нарастающая почечная недостаточность традиционно рассматривается как проявление быстро прогрессирующего ВН. Особенно это касается случаев, когда высокая активность люпус-нефрита (в том числе выраженная эритроцитурия, нефротический синдром), как в представленном наблюдении, сомнения не вызывает. В связи с этим необходимо подчеркнуть, что АФСН, как и ВН, развивается при высокой иммунологической активности СКВ [1, 6, 7], причем в некоторых случаях морфологические признаки люпус-нефрита могут отсутствовать [7].

При СКВ с ВАФС соотношение между АФСН и ВН может быть различным – от их равенства в структуре поражения почек до преобладания одного из вариантов патологии (чаще – нефрита), что, соответственно, находит отражение в особенностях клинической картины нефропатии. У нашего пациента развитие тяжелой почечной недостаточности, потребовавшей лечения гемодиализом, было, по-видимому, обусловлено преимущественно проявлениями АФСН. В пользу этого свидетельствуют две особенности морфологической картины болезни, выявленные при динамическом исследовании.

Первой особенностью является трансформация IV класса ВН в V класс, выявленная через 7 мес. после первой биопсии и через 3 мес. от начала массивной иммуносупрессии. Повторные нефробиопсии нередко позволяют выявить трансформацию одного класса ВН в другой. Так, при анализе опубликованных данных, включавших результаты повторных биопсий у 265 пациентов с СКВ, С. Ponticelli обнаружил изменение класса ВН в 46% случаев. Чаще наблюдается трансформация непролиферативных форм в пролиферативные (т. е. I, II и V классов в III и IV), однако возможна и трансформация IV класса в V, обнаруженная у 22 больных из 141 (16% случаев) [24]. Трансформации диффузного пролиферативного ВН в мембранозный может способствовать успешная иммуносупрессивная терапия, что, по-видимому, и имело место у нашего пациента. Об этом свидетельствует, в частности, исчезновение субэндотелиальных депозитов при электронной микроскопии, уменьшение выраженности иммунофлюоресценции IgG, А, М и С3 компонента комплемента в клубочках и сосудах. Эффективность проводимой терапии в отношении иммунного воспаления подтверждается и развитием к моменту повторной биопсии ремиссии экстраренальных проявлений. Поскольку мембранозный ВН характеризуется более

«доброкачественным» течением по сравнению с диффузным пролиферативным люпус-нефритом, верифицированным в первом биоптате, отмеченная морфологическая трансформация ВН должна была бы клинически проявляться улучшением функции почек. Однако этого не произошло, и таким образом, клиническое противоречие – сохраняющаяся тяжелая почечная недостаточность при отсутствии клинико-иммунологических признаков активности СКВ, послужившее причиной выполнения повторной нефробиопсии – не может быть объяснено с позиций динамики морфологических проявлений собственно ВН.

В то же время признаки ТМА по данным второй биопсии имелись во всех клубочках и в большинстве артерий, причем сочетание расширения субэндотелия с интимальным фиброзом в сосудах и ишемизированных клубочков, скорее всего, было обусловлено развитием острой ТМА, наложившейся на хронический васоокклюзивный процесс. Отсутствие свежих тромбов не противоречит этому заключению, поскольку, как было показано М.Н. Griffiths и соавт. [14], спонтанный лизис тромбов при острой АФСН может происходить очень быстро. Таким образом, генерализованный характер микроангиопатического процесса вполне мог стать причиной не только быстрого развития тяжелой почечной недостаточности, но и отсутствия восстановления функции почек на фоне иммуносупрессии. Недостаточный эффект адекватной по длительности и объему иммуносупрессивной терапии ВН, проявляющийся в сохранении или нарастании таких клинических проявлений, как АГ и нарушение функции почек, позволяет заподозрить развитие АФСН даже в отсутствие серологических маркеров АФС и является дополнительным показанием к выполнению биопсии почки, в том числе и повторной.

Особенности настоящего наблюдения указывают на присоединение АФСН к уже имеющемуся нефриту, т. е. признаков АФСН, по данным первой биопсии, не было. Вероятной причиной развития АФСН следует считать нарастающую активность СКВ, приведшую к синтезу аФЛ, что и явилось пусковым механизмом наложения ТМА и резкого ухудшения функции почек.

Однако даже сочетание АФСН с ВН чаще характеризуется не столько развитием ОПН, сколько медленным прогрессирующим нарушением функции почек. Это дает основание выделить еще одну особенность течения болезни у нашего пациента – наложение АФСН на диффузный пролиферативный ВН, что можно рассматривать как редкий вариант поражения почек при СКВ с АФС. В отличие от волчаночной васкулопатии и волчаночного васкулита ТМА не коррелирует ни с классом ВН, ни с морфологическими индексами его активности, что было установлено в многочисленных исследованиях [8, 11–13, 21]. А в работе А. Sipek-Dolnicar и соавт. [28] даже выявлена обратная связь между выраженностью депозитов иммуноглобулинов и активностью ВН, с одной стороны, и уровнем аКЛ – с другой. Таким образом, именно сочетание генерализованной ТМА, присоединившейся к ВН IV класса, и обусловило столь тяжелые клинические проявления болезни.

Подобный характер течения нефропатии с развитием двух патогенетически различных вариантов по-

ражения почек – ВН и АФСН – требует дифференцированного терапевтического подхода. Важной особенностью представленного наблюдения, безусловно, является и характер проводимой терапии, позволившей частично восстановить почечную функцию у пациента, длительно остававшегося диализ-зависимым. Тот факт, что на фоне высоких доз кортикостероидов и цитостатиков именно проведение процедур плазмафереза и назначение на длительный срок низкомолекулярных гепаринов (НМГ), а затем варфарина, привело к исчезновению потребности в ПГД почти через 2 года заместительной почечной терапии, сомнений не вызывает.

Таким образом, стратегия лечения больных ВН с АФСН включает 2 равнозначных направления, каждое из которых патогенетически обосновано: иммуносупрессанты для подавления активности иммунного воспаления в клубочках и антикоагулянты для воздействия на внутрисосудистое свертывание крови в микроциркуляторном русле почек. Плазмаферез с замещением свежезамороженной плазмой, содержащей в сбалансированном количестве естественные антикоагулянты, по-видимому, усиливает эффективность как иммуносупрессивной, так и антикоагулянтной терапии. Можно утверждать, что сочетание иммуносупрессивной терапии (в том числе во время острого эпизода болезни «пульс»-терапии метипредом и циклофосфаном), плазмафереза и антикоагулянтов показано всем больным с ВН и острым течением АФСН.

Последний вопрос, на котором хотелось бы остановиться при анализе представленного наблюдения, это вопрос прогноза. Исследованиями, проведенными в последние годы, установлено, что у больных ВН аФЛ являются предиктором неблагоприятного почечного прогноза, имеющим самостоятельное значение [2, 8, 20, 29]. По-видимому, отрицательное прогностическое значение аФЛ опосредовано их вкладом в развитие ТМА, что, в свою очередь, индуцирует ускоренное развитие нефросклероза, как это было показано в более ранних исследованиях [15, 16]. По мнению E. Daugas и соавт., АФСН, сочетающаяся с люпус-нефритом, способствует его прогрессированию, поскольку ассоциирована с более высоким уровнем креатинина сыворотки на момент постановки диагноза, тяжелой АГ и выраженным интерстициальным фиброзом [8], то есть традиционными факторами неблагоприятного прогноза ВН. Таким образом, клинические и морфологические признаки нефропатии у нашего пациента позволяют предполагать возможность ее прогрессирования, что, по-видимому, может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. Одним из методов, способных стабилизировать почечную функцию, в данном случае, наряду с поддерживающей иммуносупрессивной терапией, является длительное применение варфарина как средства профилактики тромбозов в сосудистом русле почек, что позволит избежать перфузионных нарушений, ведущих к нарастанию ишемии и прогрессированию нефросклероза.

Заключение

Таким образом, поражение почек у мальчика 14 лет представлено сочетанием ВН и АФСН, развившихся

при высокой иммунологической активности СКВ. Морфологическими особенностями наблюдения являются сочетание диффузного пролиферативного ВН, трансформировавшегося в ходе иммуносупрессивной терапии в мембранозный, с генерализованной ТМА. Клинически это сочетание характеризовалось развитием нефротического синдрома, тяжелой АГ и ОПН, потребовавшей лечения ГД. Пациент оставался диализ-зависимым почти 2 года. Настоящая иммуносупрессивная терапия, адекватная по длительности и объему, индуцировала ремиссию экстраренальных проявлений СКВ и в комбинации с длительным применением сначала прямых, а затем непрямых антикоагулянтов привела к частичному восстановлению функции почек и прекращению ПГД. Продолжающаяся в настоящее время поддерживающая терапия кортикостероидами и цитостатиками направлена на поддержание ремиссии и предотвращение обострения ВН, а лечение варфарином – на профилактику рецидивов тромбообразования во внутривисочечном сосудистом русле и тем самым прогрессирования ишемического поражения почек.

Литература

1. Козловская Н.Л., Шилов Е.М., Метелева Н.А. и соавт. Клинические и морфологические особенности волчаночного нефрита при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом. Терапевт. архив 2006; 5: 21–31.
2. Козловская Н.Л. Нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом: клинико-морфологическая характеристика, диагностика, лечение. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М.: 2006.
3. Amigo M.-C., Garcia-Torres R., Robles M. et al. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1992; 19: 1181–1185.
4. Appel G.B., Pirani C.L., D'Agati V. Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus. J Am Soc Nephrol 1994; 4: 1499–1515.
5. 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.
6. Bhandari S., Harnden P., Brownjohn A.M., Turney J.H. Association of anticardiolipin antibodies with intraglomerular thrombi and renal dysfunction in lupus nephritis. Quart J Med 1998; 91: 401–409.
7. Bridoux F., Vrtovnik 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.
8. 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.
9. Descombes E., Droz D., Drouet L. et al. Renal vascular lesions in lupus nephritis. Medicine 1997; 76: 355–368.
10. Domrongkitchaiporn S., Cameron E.C., Jettha N. et al. Renal microangiopathy in the primary antiphospholipid syndrome: a case report with literature review. Nephron 1994; 68: 128–132.
11. 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.
12. 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.
13. Frampton G., Hicks J., Cameron J.S. Significance of antiphospholipid antibodies in patients with lupus nephritis. Kidney Int 1991; 39: 1225–1231.
14. Griffiths M.H., Papadaki L., Neild G.H. The renal pathology of primary antiphospholipid syndrome: a distinctive form of endothelial injury. Quart J Med 2000; 93: 457–467.
15. 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.

16. Kincaid-Smith P, Fairley KF, Kloss M. Lupus anticoagulant associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy-related renal failure. *Q J Med* 1988; 69: 795–815.
17. 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.
18. Klempner P, Pollak AD, Baehr G. Pathology of disseminated lupus erythematosus. *Arch Pathol* 1941; 32: 569–631.
19. 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.
20. 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.
21. Moss KE, Isenberg DA. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Ponticelli C., Moroni G. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 413–424.
25. 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.
26. Schwartz MM. Lupus vasculitis. *Contrib Nephrol* 1992; 99: 35–45.
27. Sipek-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.
28. Sipek-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.
29. Tectonidou M.G., Sotgiou 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.

Эффективность и переносимость терапии парентеральными препаратами железа у гемодиализных пациентов, сравнение препаратов

Халид А. Монием, Сунил Бхандари

Tolerability and efficacy of parenteral iron therapy in hemodialysis patients, a comparison of preparations

Khalid A. Moniem, MBBS, Sunil Bhandari, MBChB, PhD, FRCP
Department of Renal Medicine, Hull and East Yorkshire Hospitals NHS Trust,
Hull Royal Infirmary, Kingston upon Hull, UK

Ключевые слова: Космофер, железо, безопасность, побочные реакции, Венофер

Пациенты на гемодиализе нуждаются в применении парентеральных препаратов железа для восполнения/поддержания достаточных запасов железа и оптимизации применения эритропоэтина (ЭПО). В Великобритании доступны два препарата железа для парентерального применения: декстран железа (Космофер) и сахарат железа (Венофер). Безопасность применения данных препаратов до сих пор остается предметом дискуссии.

Для изучения безопасности и переносимости Космофера и Венофера было проведено наблюдательное исследование пациентов с хронической почечной недостаточностью и проспективное перекрестное исследование гемодиализных пациентов, исследовались побочные реакции, концентрация гемоглобина, ферритина и дозы эритропоэтина.

144 пациента получали Космофер (2294 дозы), 110 получали Венофер (2111 доз). Всего в обеих группах отмечено 15 случаев побочных реакций, эпизодов анафилаксии не было. 39 пациентов (28 мужчин), средний возраст 60,5 года, получавших Венофер, были переведены на введение Космофера на период 6 месяцев. Затем эти пациенты вновь были переведены на Венофер. За время исследования не было отмечено различий в концентрации гемоглобина, уровне ферритина и дозах эритропоэтина. На фоне

Получено: 2 ноября 2006; внесены дополнения: 1 февраля 2007; принято к печати: 3 февраля 2007.

©2007 The Authors

Journal Compilation ©2007 LMS Group · *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 9, 37–42

Перевод печатается с разрешения обладателя авторских прав.