



**Кафедра трансплантологии,
нефрологии и
искусственных органов
ФУВ МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского**

**Поражение почек при первичном и
вторичном антифосфолипидном
синдроме**

Е.И. Прокопенко

Антифосфолипидный синдром (АФС)
или синдром Hughes – это клинико-
лабораторный симптомо-комплекс,
связанный с синтезом антител к
фосфолипидам, характеризующийся
венозными и/или артериальными
тромбозами, привычным
невынашиванием беременности,
тромбоцитопенией

Антитела к фосфолипидам –
гетерогенная популяция антител,
реагирующих с отрицательно
заряженными, реже нейтральными,
фосфолипидами и/или
фосфолипидсвязывающими
сывороточными белками

Важнейшие антифосфолипидные антитела

- ❑ Антикардиолипидные антитела (АКЛ)
- ❑ Волчаночный антикоагулянт

Этапы изучения АФС

- ❑ 1906 г.- разработка Вассерманом серологического метода диагностики сифилиса
- ❑ Начало 1940-х гг. – возможность «биологической ложноположительной реакции Вассермана» - БЛПРВ
- ❑ 1941-1944 г. – установлено, что основным антигеном в RW является кардиолипин (Pangborn R.C.)
- ❑ 1952 г. – открытие в сыворотке больных СКВ с хронической БЛПРВ «волчаночного антикоагулянта»

Этапы изучения АФС (продолжение)

- ❑ 1983 г. G.R.V. Hughes установил связь наличия ВА с патологией беременности и цереброваскулярными нарушениями
- ❑ 1985 г. – предложен термин «антикардиолипидный синдром»
- ❑ 1986 г. – предложен термин «антифосфолипидный синдром»
- ❑ 1994 г. – VI Международный симпозиум предложил называть АФС «синдромом Hughes»

Основные мишени АФС

- ❑ Компоненты свертывающей системы крови
- ❑ Клетки

Возможные механизмы тромбофилии при АФС



Механизмы патогенетической активности АФЛ

- ❑ Подавление активности антикоагулянтных белков
- ❑ Нарушение процесса фибринолиза
- ❑ Активация/повреждение эндотелия
- ❑ Активация тромбоцитов
- ❑ Активация нейтрофилов
- ❑ Нарушение клиренса иммунных комплексов

Патогенез АФС

- У пациентов с АФС отмечается персистирующая активация системы свертывания, развивающаяся вследствие усиления активности протромботических механизмов и депрессии антитромботических механизмов, что приводит к рецидивирующему тромбообразованию
- Для объяснения причины тромбозов при АФС предложена гипотеза «двойного удара». Наличие циркулирующих аФЛ – «первый удар», а действие дополнительных факторов (триггеров) является «вторым ударом».

ДФС (с морфологической точки зрения) – васкулопатия, характеризующаяся тромботическим поражением сосудов, ведущим к окклюзии

АФС – самая частая причина приобретенной тромбофилии у человека и одна из ведущих причин невынашивания беременности.

Тромбозы развиваются примерно у трети пациентов с антифосфолипидными антителами и рецидивируют в 10-30% случаев при отсутствии приема антикоагулянтов.

Критерии АФС (Саппоро, 1998 г.)

Клинические критерии

Тромбоз сосудов

Синдром привычной потери плода

Лабораторные критерии

Антитела к кардиолипину IgG или IgM (не менее 2 раз за 6 недель)

Волчаночный антикоагулянт (не менее 2 раз за 6 недель)

Для постановки диагноза АФС
необходимо выявление по крайней
мере одного клинического и одного
лабораторного критерия

Пересмотренные классификационные критерии АФС (2005) -1

Антифосфолипидный синдром диагностируется, если имеется по крайней мере 1 клинический и 1 лабораторный критерий:

Клинические критерии

1. Сосудистые тромбозы

Один или более клинических эпизодов артериальных, венозных или микротромбозов в любом органе или ткани. Тромбозы д.б. подтверждены объективными критериями (однозначными данными визуализационных методов исследования или гистологически). При гистологическом подтверждении тромбоз должен быть без существенного воспаления сосудистой стенки.

Пересмотренные классификационные критерии АФС (2005) -2

2. Патология беременности

- (a) Одна или более необъяснимых смертей анатомически нормального плода на 10 и более нед. Гестации при нормальной морфологии, подтвержденной УЗИ или прямым исследованием плода, **или**
- (b) Одни или более преждевременные роды при норм. анатомическом строении новорожденного до 34-й нед. Беременности по одной из след. причин: (i) эклампсия или тяжелая преэклампсия, диагностированные по стандартным критериям, или (ii) признаки плацентарной недостаточности **или**
- (c) Три или более необъяснимых спонтанных абортов до 10 недель беременности при исключении анатомических или гормональных нарушений у матери и исключении хромосомных нарушений у родителей

Пересмотренные классификационные критерии АФС (2005) -3

Лабораторные критерии

1. Присутствие **ВА** в плазме при 2 и более определениях по крайней мере в течение 12 недель, определенного в соответствии с рекомендациями International Society on Thrombosis and Haemostasis (Scientific Subcommittee on LAs/phospholipid-dependent antibodies)
2. **Антикардиолипиновые антитела (АКЛ)** IgG и/или IgM в сыворотке или плазме, присутствующих в средних и высоких титрах (т.е. >40 GPL или MPL, или > 99-го перцентиля) при 2 и более определениях по крайней мере в течение 12 недель, измеренных стандартизированным методом ELISA
3. **Анти-b2 гликопротеин-I антитела** IgG и/или IgM в сыворотке или плазме крови (в титре >the 99-го перцентиля), при 2 и более определениях по крайней мере в течение 12 недель, измеренных стандартизированным методом ELISA

Основные клинические признаки АФС при СКВ (Насонов Е.Л., 2004)

- ❑ Венозные и артериальные тромбозы (38,5% больных)
- ❑ Акушерская патология (59,5%)
- ❑ Тромбоцитопения (30,4%)

Дополнительные признаки АФС при СКВ (Насонов Е.Л., 2004)

- ❑ Сетчатое ливедо (39,2%)
- ❑ Неврологические нарушения: хорейя, эпилепсия, мигрень (57,7%)
- ❑ Асептический некроз костей (5,0%)
- ❑ Хронические язвы голеней (15,8%)
- ❑ Поражение клапанов сердца (56,5%)

Структура заболеваемости АФС

- Женщины – около 80% всех больных с АФС, мужчины – 20%
- Большинство больных – молодые люди, но среди них есть и дети, и пожилые люди (иногда АФС диагностируется впервые в возрасте 70-80 лет)
- Первичный АФС – около 50%, вторичный АФС – около 50%
- Иногда больные, у которых первоначально диагностируется первичный АФС, впоследствии проявляют клинику СКВ

Антифосфолипидный синдром —
мультиорганное, системное
заболевание

Спектр тромбозов и клинические проявления при АФС - 1

Мозговые сосуды	Рецидивы ОНМК, транзиторные ишемические атаки, судороги, хорей, мигрень, деменция, синдром Гийена-Барре, тромбоз венозного синуса
Сосуды глаз	Тромбозы артерий и вен сетчатки, атрофия зрительного нерва, слепота
Артерии спинного мозга	Поперечный миелит
Коронарные сосуды, клапаны сердца	ИМ, ТМА с развитием ишемии миокарда, СН, аритмий, тромбоз шунта после АКШ, эндокардит Либмана-Сакса, клапанные пороки (чаще недостаточность митрального клапана)
Сосуды легких	Рецидивы тромбоэмболии легочной артерии (мелкие ветви), легочная гипертензия, геморрагический альвеолит
Сосуды печени	Ишемические инфаркты печени, синдром Бадда-Киари
Сосуды почек	Тромбоз почечной вены, тромбоз почечной артерии, инфаркт почки, ТМА

Спектр тромбозов и клинические проявления при АФС - 2

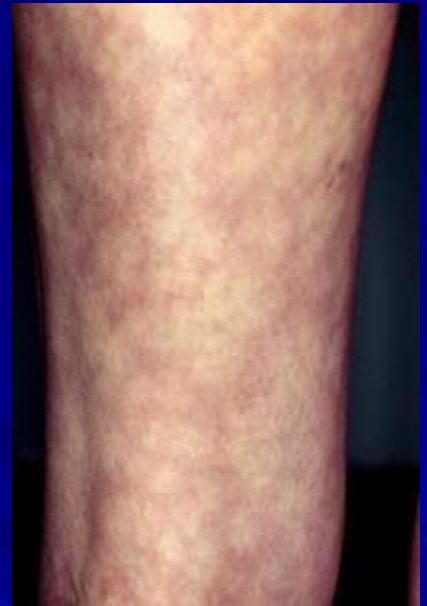
Сосуды надпочечников	Острая надпочечниковая недостаточность, болезнь Аддисона
Сосуды кожи	Сетчатое ливедо, язвы, пальпируемая пурпура, инфаркты ногтевого ложа, дигитальная гангрена
Аорта и периферические артерии	Синдром дуги аорты, перемежающаяся хромота, гангрена, асептические некрозы головок бедренных костей
Периферические вены	Тромбозы, тромбофлебит, постфлебитический синдром
Сосуды плаценты	Синдром потери плода (рецидивир. спонтанные аборты, высокая частота ПЭ, антенатальная гибель плода, преждевр. роды) вследствие тромбозов и инфарктов плаценты

Самые частые проявления АФС

1. Тромбозы глубоких вен
2. Синдром потери плода
3. Тромбоцитопения
4. Сетчатое ливедо
5. Инсульты

Дополнительные признаки АФС

- Поражение клапанов сердца
- Сетчатое ливедо
- Тромбоцитопения
- Микроангиопатия почечных клубочков (АФС-нефропатия)



Серологические признаки АФС при СКВ (Насонов Е.Л., 2004)

- ❑ IgG аКЛ (30%)
- ❑ IgM аКЛ (28%)
- ❑ аКЛ обоих классов (22,3%)
- ❑ ВА (46,1%)
- ❑ ВА + аКЛ (39,2%)

Клинические варианты АФС

1. **Вторичный АФС** (при СКВ, других аутоиммунных заболеваниях, злокачественных опухолях, инфекциях, и т.д.)
2. **Первичный АФС** – без признаков видимой системной патологии
3. **«Катастрофический» АФС** – острая диссеминированная коагулопатия/васкулопатия с развитием полиорганной недостаточности

Катастрофический АФС



Катастрофический АФС



Катастрофический АФС



Диагностические критерии КАФС (2002 г.)

- 1. Признаки поражения 3 и более органов, систем органов или тканей**
- 2. Клинические признаки проявляются одновременно или в течение одной недели**
- 3. Гистологическое подтверждение окклюзии мелких сосудов, по крайней мере - в 1 органе или ткани**
- 4. Наличие серологических признаков АФС**

Катастрофический АФС – это полиорганная недостаточность (поражение одновременно не менее 3 органов), вызванная тромботической окклюзией сосудов микроциркуляторного русла.

К наст. времени в регистре КАФС более 2800 больных с катастрофическим антфосфолипидным синдромом

CAPS REGISTRY

<http://infmed.fcrb.es/es/web/caps>

Клинические проявления КАФС (1)

- Характерны проявления *системного воспалительного ответа* (может напоминать сепсис)
- Более 50% больных имеют *триггеры* (травмы и операции, инфекции, отмена антикоагулянтов, лекарства, в т.ч. — оральные контрацептивы, диуретики, беременность, обострение СКВ)
- У 25% больных развивается тяжелый *ДВС-синдром*
- Развивается тяжелая *тромбоцитопения* и тяжелая *микроангиопатическая гемолитическая анемия*

Клинические проявления КАФС (2)

Кожа	Акроцианоз, ливедо, ишемические язвы
ЦНС	Нарушения сознания, судороги, ОНМК
Сердце	Тахикардия, снижение АД, остр. сердечная недостаточность
Легкие	РДСВ, геморрагический альвеолит
Почки	Тромботическая микроангиопатия, злокачественная АГ, ОПН
Инфаркты органов	Печень, кишечник, надпочечники

Лечение КАФС

- Антикоагулянты (гепарин, НМГ)
- Фибринолитики?
- Кортикостероиды
- Плазмаферез и/или инфузии СЗП
- Цитостатики – в/в циклофосфан
- В/в иммуноглобулин
- Антибиотики

Оптимальное лечение КАФС (по результатам анализа Регистра КАФС)

Антикоагулянты + высокие дозы кортикостероидов + плазмаферез в сочетании с в/в иммуноглобулином

При проведении такой терапии выживаемость составила почти 70%

ДФС-нефропатия – вариант ишемической нефропатии, обусловленный нарушением внутрипочечной микроциркуляции, в основе которого лежит тромботическое поражение клубочков и внегломерулярных сосудов, приводящее к развитию ишемии почек и прогрессированию почечной недостаточности из-за нарастающего нефросклероза

При АФС-нефропатии могут развиваться тромбозы сосудов любого калибра – от самых мелких до крупных, поэтому клиническая картина может быть разной – от ОПН до медленно прогрессирующей ХПН

Основные синдромы при АФС-нефропатии (Козловская Н.Л., 2004)

- ❑ Артериальная гипертензия (наиболее часто встречается)
- ❑ Мочевой синдром (чаще ПУ)
- ❑ Синдром сосудистой нефропатии (АГ + ПН + протеинурия < 1 г/сут)
- ❑ Остронефритический синдром
- ❑ Нефротический синдром

Варианты течения АФС-нефропатии

Течение заболевания	Клинический синдром	Морфологический вариант
Острое	Остронефритический	Острая ТМА
Хроническое	Синдром сосудистой нефропатии, редко - НС	Хроническая ТМА

Морфологические признаки АФС-нефропатии

- ❑ Тромбы в клубочках, в приносящей артериоле
- ❑ Изменения меди сосудов типа «луковичной шелухи»
- ❑ Двухконтурность базальной мембраны клубочков
- ❑ Артериолосклероз
- ❑ Интерстициальный фиброз

Варианты поражения почек при АФС

Локализация тромбоза	Клиническая картина
Почечная вена	ОПН, гематурия, НС
Ствол почечной артерии	Реноваскулярная АГ, ОПН
Ветви почечной артерии	Инфаркт почки, реноваскулярная АГ
Внутрипочечные артерии, артериолы, капилляры клубочков	Тромботическая микроангиопатия

Поражение почек при АФС



Тромбоз почечной
вены



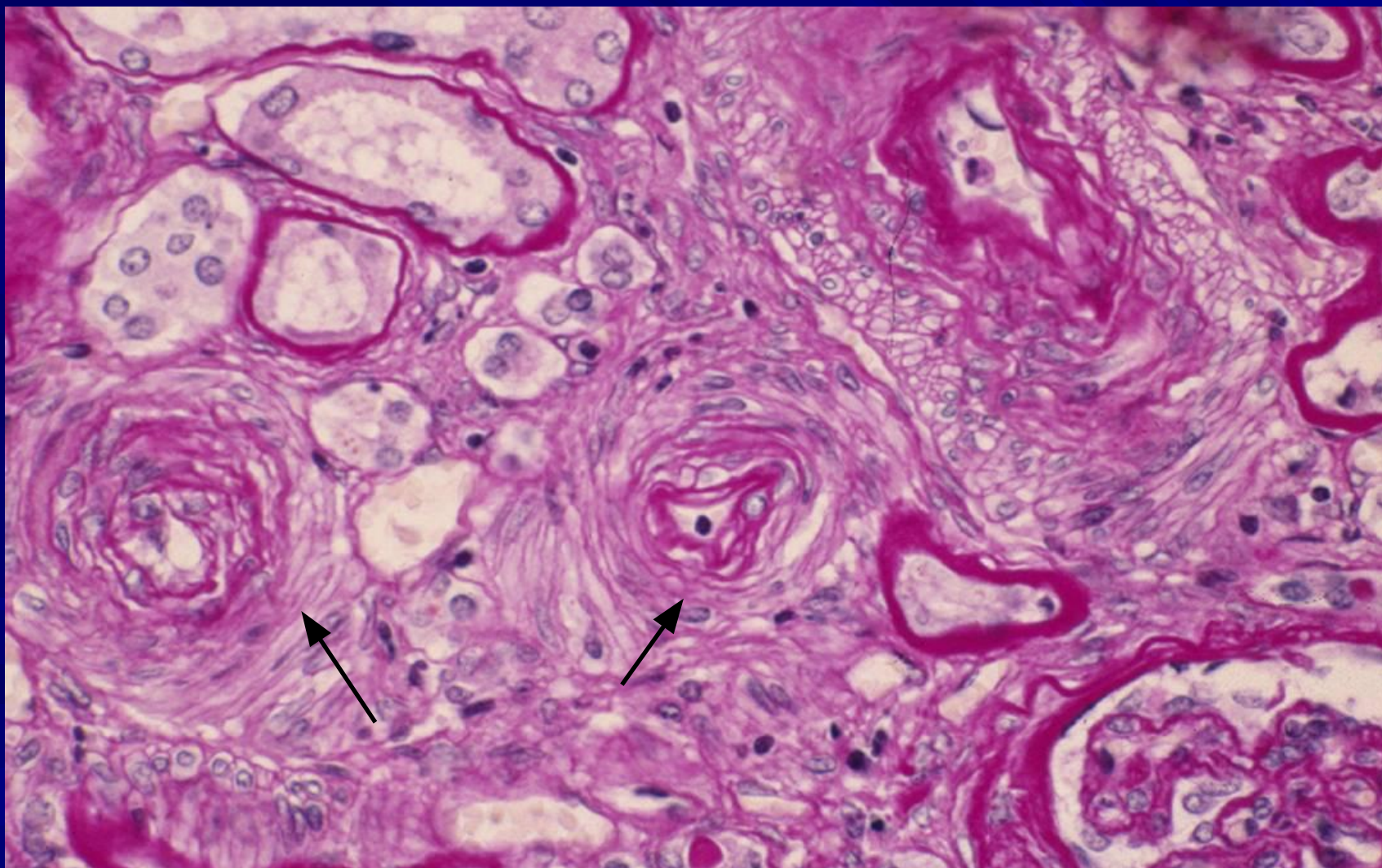
Стеноз почечной
артерии



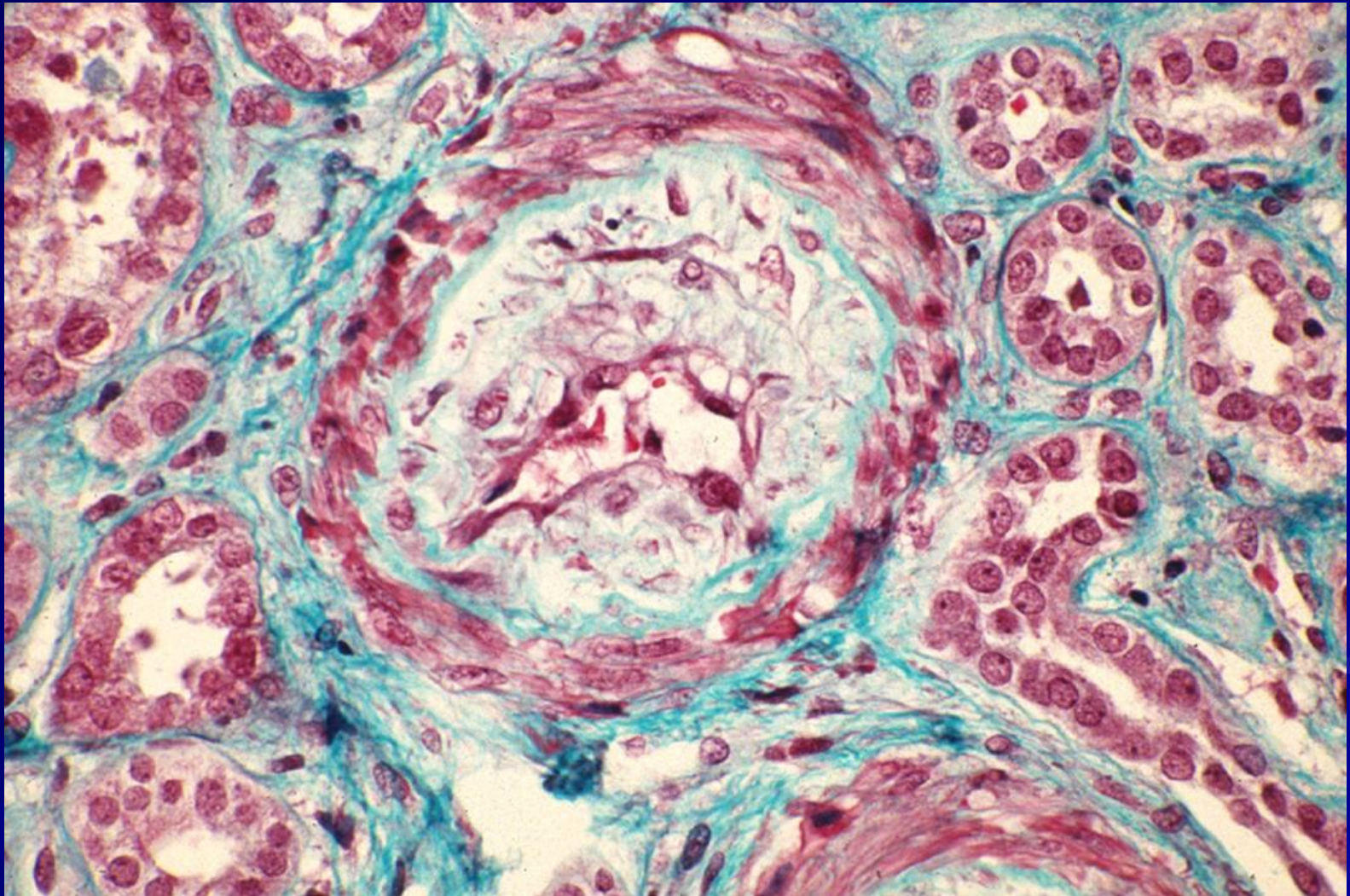
Инфаркт почки

**При АФС-нефропатии
морфологических признаков
воспаления сосудистой стенки
практически нет!**

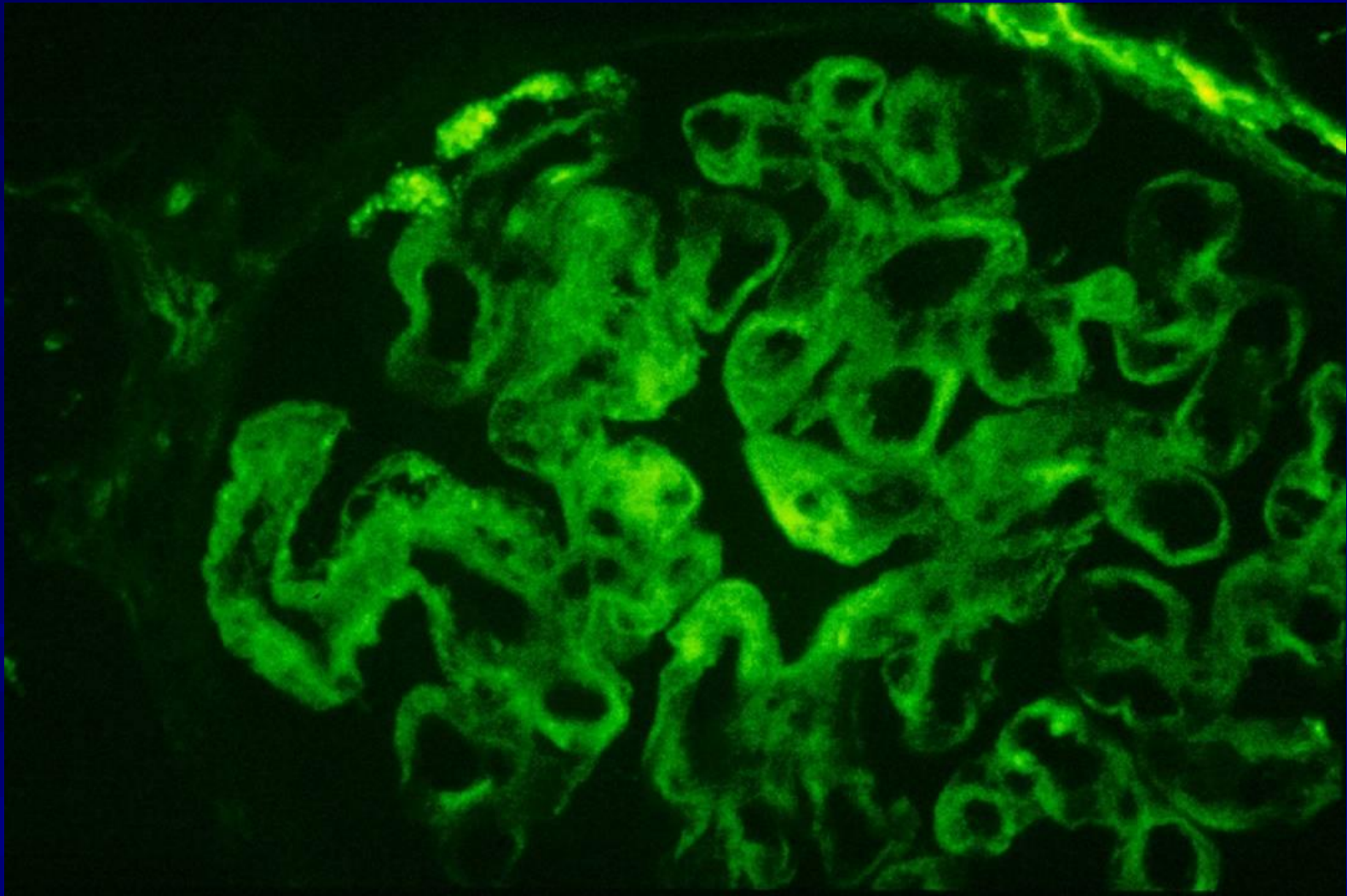
Хроническая тромботическая ангиопатия: симптом «луковичной шелухи»



Хроническая тромботическая ангиопатия (окр. трихромом)



Хроническая ТМА: иммунофлюоресценция фибрина



Диагностика АФС-нефропатии

1. Определение аКЛ-антител и антител к бета-2 ГП I
2. Определение волчаночного антикоагулянта
3. Биопсия почки
4. Косвенные признаки при УЗДГ почечных сосудов: обеднение дистального почечного кровотока, обнаружение множественных инфарктов паренхимы почек

Лечение вторичного АФС

1. Лечение основного

заболевания +

2. Гепарин или

3. НМГ + Аспирин

Лечение катастрофического АФС

1. Плазмаферез +
2. Циклофосфамид +
3. Преднизолон +
4. Гепарин или НМГ

Лечение АФС-нефропатии

- ❑ Гепарин или НМГ
- ❑ Непрямые антикоагулянты для поддержания МНО 2,5-3,0
- ❑ Антиагреганты

Препараты для лечения АФС-нефропатии

- Клексан (эноксапарин) п/к 1 мг/кг 1 р./сутки или другие НМГ – курс не менее 4 недель
- Варфарин – курс не менее 7 мес. (МНО 2,5-3,0)

**При первичном АФС
тромбозы почечных сосудов
и АФС нефропатия не
требуют назначения
кортикостероидов и
цитостатиков!**

Показания к лечению НМГ и варфарином

НМГ

- Беременность
- Экстраренальные проявления АФС
- Активация свертывающей системы

Варфарин

- Изолированная АФС-нефропатия
- Отсутствие активации свертывающей системы
- После курса НМГ

Относительные противопоказания к назначению варфарина

- ❑ Тяжелая артериальная гипертензия
- ❑ Преддиализный уровень креатинина плазмы (обычно более 5 мг/дл)

Контролируемые факторы риска повторных тромбозов при АФС (I)

- ❑ Артериальная гипертензия
- ❑ Гиперлипидемия
- ❑ Курение
- ❑ Гипергомоцистеинемия
- ❑ Беременность
- ❑ Прием пероральных контрацептивов

Контролируемые факторы риска повторных тромбозов при АФС (II)

- ❑ Интеркуррентные инфекции
- ❑ Хирургические операции
- ❑ Высокая активность СКВ
- ❑ Тромбоцитопения
- ❑ Быстрая отмена непрямых антикоагулянтов

Прогноз при АФС-нефропатии

- Прогноз нефропатии, ассоциированной с АФС, при естественном течении неблагоприятен: 10-летняя почечная выживаемость – 52%
- Факторы риска развития ХПН: тяжелая АГ, эпизоды ОПН, признаки ишемии почек по данным УЗДГ, артериолосклероз и интерстициальный фиброз в биоптате почки, экстраренальные артериальные тромбозы
- Единственный благоприятный фактор – лечение антикоагулянтами на любом этапе болезни
- Антикоагулянтная терапия способствует увеличению 10-летней почечной выживаемости с 52% до 98%