

Головач И.Ю.<sup>1</sup> , Егудина Е.Д.<sup>2</sup> , Рекалов Д.Г.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клиническая больница «Феодания» Государственного управления делами, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

<sup>3</sup>Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

## Поражение почек на фоне антифосфолипидного синдрома

For citation: *Pochki*. 2019;8(3):161-173. doi: 10.22141/2307-1257.8.3.2019.176455

**Резюме.** Антифосфолипидный синдром (АФС) является распространенным аутоиммунным заболеванием, вызываемым патогенными антифосфолипидными антителами и приводящим к рецидивирующим тромбозам и/или акушерским осложнениям. Для нефрологов важно знать, что совокупность наличия антифосфолипидных антител, ассоциированных с различными клиническими проявлениями поражения почек, обусловленными развитием тромбоза крупных почечных сосудов, стенозом почечной артерии и внутрипочечными повреждениями, приводит к развитию антифосфолипидной нефропатии. Это состояние ассоциировано с острой тромботической микроангиопатией различной степени выраженности, пролиферативными и фиброзными поражениями внутрипочечных сосудов и ишемическими изменениями почечной паренхимы. Течение заболевания может варьировать от медленно прогрессирующей нефропатии до угрожающей жизни острой почечной недостаточности. Наиболее изучено и широко известно развитие вторичной антифосфолипидной нефропатии, связанной с антифосфолипидными антителами в контексте системной красной волчанки. Напротив, клиническое значение изолированной антифосфолипидной нефропатии остается неопределенным и малоисследованным. Доказательная база препаратов, направленных на лечение почечных осложнений АФС, ограничена. Однако недавние исследования гетерогенных молекулярных механизмов, лежащих в основе прогрессирования внутрипочечных сосудистых поражений при АФС, открыло многообещающие пути для мониторинга пациентов и целевого терапевтического вмешательства.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром; антифосфолипидные антитела; нефропатия; тромботическая микроангиопатия; тромбоз почечных сосудов

### Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) представляет собой аутоиммунное системное заболевание, характеризующееся рецидивирующими тромботическими событиями и/или патологией беременности, ассоциированное с наличием антифосфолипидных антител (аФЛ-АТ) [1]. Критерии диагноза АФС указаны в табл. 1. Диагноз определенного АФС устанавливается при наличии у пациента хотя бы одного клинического и одного лабораторного критерия. Предварительная классификация и диагностические критерии для верификации АФС были установлены международ-

ным консенсусом на конференции в городе Саппоро в 1999 году. С момента выхода работы появились новые клинические, лабораторные и экспериментальные данные, что послужило основанием для нового осмысления полученной научной и клинической информации. Диагностические критерии и классификация были пересмотрены и опубликованы в 2006 году и стали известны как Сиднейские критерии АФС [1].

Для диагностики АФС требуется присутствие комбинации по меньшей мере одного клинического и одного лабораторного критерия. Подчеркивается принципиальное значение длительности присутствия

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для корреспонденции: Головач Ирина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, МВА, заслуженный врач Украины, руководитель центра ревматологии, Клиническая больница «Феодания» Государственного управления делами, ул. Академика Заболотного, 21, г. Киев, 03680, Украина, e-mail: golovachirina@gmail.com

For correspondence: Iryna Golovach, MD, PhD, Professor, MBA, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Center of rheumatology, Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Academic Zabolotny st., 21, Kyiv, 03680, Ukraine, e-mail: golovachirina@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

во времени положительных результатов лабораторных тестов. В критериях Саппоро (2006) для признания результатов лабораторных тестов положительными предлагалось использовать интервал не менее 6 недель, поскольку были высказаны существенные опасения, что из-за транзиторного повышения титра аФЛ-АТ, не имеющих патогенетической связи с АФС, что не является редкостью в клинической практике, а также возможных эпигенетических феноменов существует риск гипердиагностики АФС. Это исправлено в Сиднейских критериях, в которых интервал между повторными исследованиями удлинён до 12 недель. Таким образом, диагноза АФС следует избегать, если между результатами отдельных положительных тестов и клиническими признаками имеется интервал менее 12 недель и более 5 лет.

Клиническая картина АФС полиморфна, что связано с различной локализацией тромбов не только в крупных венах и артериях, но и в мелких внутриорганных сосудах. Сочетание тромботической окклюзии периферических сосудов и сосудов микроциркуляторного русла формирует клиническую картину полиорганной ишемии, приводящей к полиорганной недостаточности. АФС может быть первичным или вторичным, последний связан с основным аутоиммунным заболеванием, главным образом с системной красной волчанкой (СКВ). Клинические признаки АФС, не включенные в критерии классификации, — это поражение клапанов сердца, livedo reticularis, тромбоцитопения, нефропатия и неврологические проявления.

Поражение почек при АФС является главным образом результатом реноваскулярных тромбозов с

**Таблица 1. Пересмотренные критерии (2006) для АФС**

Клинические критерии	Примечание
1. Сосудистый тромбоз	Один или несколько эпизодов тромбоза венозных, артериальных или мелких внутриорганных сосудов любой локализации. Тромботическое событие должно быть подтверждено с помощью инструментальных методов или морфологически
2. Акушерская патология	а) Один или более необъяснимых эпизодов смерти морфологически нормального плода на или после 10-й недели беременности, с нормальной морфологией плода, документированной при ультразвуковом или патоморфологическом исследовании; или б) один или более эпизодов преждевременных родов морфологически нормальным новорожденным до 34-й недели беременности вследствие эклампсии или тяжелой преэклампсии, диагностированной на основании стандартных критериев или диагностированных признаков плацентарной недостаточности; или в) три или более необъяснимых спонтанных аборта подряд на сроке до 10 недель беременности при отсутствии у матери анатомических и гормональных нарушений и при исключении хромосомных причин по материнской или отцовской линии
Лабораторные критерии	Примечание
1. Волчаночный антикоагулянт	В плазме присутствует волчаночный антикоагулянт, выявленный два раза и более на протяжении по крайней мере 12 недель при проведении исследования на основании рекомендаций Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза. Верификация факта удлинения фосфолипидзависимой фазы свертывания плазмы по результатам скрининговых тестов, таких как АЧТВ, каолиновое время, тест Рассела с разведением, протромбиновое время, текстариновое время. Невозможность откорректировать удлиненное время скрининговых тестов путем смешивания с нормальной бестромбоцитарной донорской плазмой. Укорочение времени скрининговых тестов или его нормализация после добавления в исследуемую плазму избытка фосфолипидов. Исключение других коагулопатий, например, наличие ингибитора VIII фактора или гепарина (удлиняющих фосфолипидзависимые тесты свертывания крови)
2. Антитела к кардиолипину IgG или IgM	Присутствуют в плазме или сыворотке в среднем или высоком титре дважды с интервалом не менее 12 недель в соответствии со стандартизированным ИФА
3. Антитела к $\beta_2$ -гликопротеину I IgG или IgM	Присутствуют в плазме или сыворотке в титре более 99 перцентилей дважды с интервалом не менее 12 недель в соответствии со стандартизированным ИФА

**Примечания:** АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ИФА — иммуноферментный анализ.

вовлечением почечных артерий, внутриванхимальных артерий, клубочковых капилляров или почечных вен с развитием так называемой тромботической микроангиопатии (ТМА) внутриванхимальных сосудов [2]. Вышеперечисленные события приводят к развитию ишемии почек и прогрессирующей почечной недостаточности вследствие нарастающего нефросклероза. Диагностика АФС-нефропатии требует наличия одного или нескольких острых или хронических типичных внутриванхимальных поражений по результатам гистологии [2] после исключения других причин почечной микроангиопатии [3]. Обострение нефропатии, связанной с СКВ, прогрессирующее хроническое заболевание почек и ранняя потеря функции почечного трансплантата также являются частью спектра клинических проявлений поражения почек при АФС [3] (табл. 2).

В данном обзоре обобщены современные научные данные поражения почек при АФС с акцентом на клинические, лабораторные и гистопатологические результаты и возможности лечения. Нами был проведен поиск англоязычных статей, посвященных поражению почек при АФС, за период 2008–2018 гг. в базах данных Medline/PubMed и Scopus с использованием ключевых слов «антифосфолипидный синдром», «антифосфолипидные антитела», «нефропатия» и «тромботическая микроангиопатия». Публикации включали серии клинических случаев, клинические исследования, обзорные работы. Была собрана информация о клинических проявлениях (клиническая картина нефропатии, эволюция), иммунологических маркерах, гистопатологических данных и лечении.

## Ассоциация антифосфолипидных антител и поражение почек

В многочисленных исследованиях установлена сильная корреляция между наличием аФЛ-АТ и развитием нефропатии [2]. Волчаночный антикоагулянт (ВА) считается антителом, наиболее тесно связанным с АФС-нефропатией [4]; также есть данные о тесной корреляционной связи АФС-нефропатии с антикардиолипиновыми антителами (аКЛ-АТ) [5]. Более того, частота поражения почек значительно выше у пациентов с двойной или тройной позитивностью по аФЛ-АТ [6]. В подтверждение этих результатов R. Silvarino и соавт. (2011) обнаружили, что более высокая распространенность АФС-нефропатии наблюдалась у пациентов, позитивных по ВА и аКЛ-АТ IgG [6]. Одновременно Н. Zheng и соавт. (2009) пришли к выводу, что у пациентов с положительными антителами к ВА и  $\beta_2$ -гликопротеину I ( $\beta_2$ ГПИ) чаще наблюдается микротромбоз клубочков [7].

аКЛ-АТ и ВА являются наиболее распространенными антителами у пациентов с АФС-нефропатией (50–100 %), однако они, как правило, встречаются в низких титрах [8]. Анти- $\beta_2$ ГПИ, в свою очередь, являются наименее часто выявляемыми антителами при АФС-нефропатии. Как недавно сообщалось, повышенная регуляция экспрессии  $\beta_2$ ГПИ, наблюдаемая в почечных эндотелиальных клетках пациентов с волчаночным нефритом, играет роль в развитии АФС-нефропатии [9].

Системная артериальная гипертензия (АГ) при АФС является одним из основных клинических проявлений, ассоциированных с наличием аФЛ-АТ [10].

**Таблица 2. Основные проявления поражения почек при антифосфолипидном синдроме**

Поражение почек	Распространенность	Клинические особенности	Гистопатологические особенности
Тромбоз почечной вены	–	Протеинурия, гематурия, нефротический синдром	Тромбоз
Стеноз/тромбоз почечной артерии	Редко	Гипертензия, снижение СКФ	Стеноз, более дистальный, чем проксимальный
Нефропатия при первичном АФС	90–100 %	Гипертония, протеинурия, снижение СКФ	Острая: тромботическая микроангиопатия. Хроническая: фиброзная гиперплазия интимы, трубчатая атрофия, окклюзии артериол, очаговая кортикальная атрофия
АФС-нефропатия при СКВ	14–67 %	Гипертония, протеинурия, гематурия, снижение СКФ	Тромботическая микроангиопатия, фиброзная гиперплазия интимы, мембранозная гломерулопатия, иммунные комплексы и формирование полулуний
Катастрофический АФС и почка	> 50 %	Гипертония, протеинурия, снижение СКФ	Острая: тромботическая микроангиопатия. Хроническая: фиброзная гиперплазия интимы, очаговая кортикальная атрофия
ХБП и почечный трансплантат	Редко	Сниженная СКФ, ранняя потеря трансплантата	Тромбоз

**Примечания:** ХБП — хроническая болезнь почек; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

АГ особенно часто встречается у пациентов с первичным АФС, у аФЛ-АТ-положительных пациентов с СКВ [10] и у аФЛ-положительных беременных женщин [11]. Установлено, что АГ обусловлена внутривисцеральным сосудистым тромбозом и последующей гломерулярной ишемией [10].

Присутствие АФС-ассоциированных антител даже при отсутствии определенного АФС-синдрома вызывает изменения в почечной физиологии вследствие тромботических явлений в почечных сосудах [2]. Увеличение частоты тромботических явлений, связанных с наличием аФЛ-АТ, также наблюдалось у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [12]. При этом аФЛ-АТ-положительность чаще встречается у пациентов с ХБП любой этиологии в сравнении с населением в целом [12]. Это способствовало росту заинтересованности исследователей и попыткам оценить влияние позитивности по аФЛ-АТ на распространенность гломерулярных поражений и прогноз ХБП. Обнаружено, что гломерулосклероз, формирование полулуний и некроз клубочков чаще встречаются у пациентов с аФЛ-положительным статусом, а тромбоз клубочковых капилляров с большей вероятностью прогрессирует в гломерулярный склероз у пациентов с СКВ с положительными титрами аФЛ-АТ [13]. Наблюдаемая связь предполагает, что аФЛ-АТ является независимым маркером-предиктором неблагоприятного почечного прогноза [13].

Еще одна ассоциация поражения почек и АФС-ассоциированных антител была обнаружена у реципиентов почечного трансплантата: аФЛ-положительность была связана с повышенным риском раннего нарушения функции почек [14]. У пациентов с высокими титрами аФЛ-АТ до трансплантации чаще наблюдалась ранняя потеря функции трансплантата почки, была выше частота тромботических явлений и ниже выживаемость после трансплантации [14]. Позитивность по IgA  $\beta_2$ ГПП является независимым фактором риска развития тромбоза трансплантата, ранней потери трансплантата и позднего восстановления функции почек после трансплантации [15]. Механизм вышеперечисленных явлений исследователи связывают с влиянием образованных этими антителами циркулирующих иммунных комплексов, что повышает риск развития тромбоза трансплантата [16].

## Патофизиологические механизмы

### Патофизиология тромбоза при АФС

При АФС антифосфолипидные антитела связываются с эндотелиальными клетками, тромбоцитами и моноцитами, формируя провоспалительную и протромботическую ситуацию, ответственную за тромботические осложнения. Большинство авторов поддерживают гипотезу о том, что аФЛ-АТ не являются прямой причиной тромбоза, но вызывают состояние прокоагуляции («первый удар»), при которой дополнительное повреждение («второй удар») вызывают тромботические явления [17]. Множественные молекулярные механизмы были использованы для объ-

яснения «второго удара»; наибольшее количество данных касается липополисахаридного порога, благоприятствующего взаимодействию между аФЛ-АТ и эндотелиальными клетками. Современная парадигма развития тромбоза сосудов при АФС основана на двух механизмах: прямое взаимодействие между аФЛ-АТ и белками, регулирующими фибринолитические и коагуляционные пути [18], и активация эндотелиальных клеток, моноцитов и тромбоцитов посредством взаимодействия между аФЛ-АТ и фосфолипид-связывающими белками плазмы крови, взаимодействующими с мембранами и их рецепторами [19].

К фосфолипид-связывающим плазменным белкам в первую очередь относится  $\beta_2$ ГПП, а также протромбин, тромбомодулин, кининогены, антитромбин III, белок С, белок S, аннексин I, II и V [20]. Наиболее важным фосфолипидом, с которым связываются эти белки, является фосфатидилсерин, расположенный на внутренней поверхности клеточной мембраны. Фосфатидилсерин появляется на поверхности мембран активированных или апоптотических клеток, в том числе трофобластов, моноцитов, эндотелиальных клеток и тромбоцитов [21]. В моноцитах и эндотелиальных клетках антитела против  $\beta_2$ ГПП могут вызвать активацию тканевого фактора, который играет ключевую роль в инициации внешнего коагуляционного каскада [20].

Известно, что аФЛ-АТ связываются с активированными факторами свертывания, включая тромбин, активированные факторы IX и X, предотвращая их инактивацию и снижая фибринолиз, увеличивая тем самым вероятность тромботических событий [22]. АФА-АТ способны активировать тромбоциты, которые увеличивают экспрессию гликопротеина IIb/IIIa, синтез тромбоксана  $A_2$  и секрецию тромбоцитарного фактора-4, хемокина с прокоагулянтным и протромботическим эффектом [23]. Кроме того, в результате прямого или косвенного взаимодействия аФЛ-АТ с плазминогеном и/или активаторами плазминогена происходит нарушение фибринолиза и протромботического дисбаланса между коагуляцией и фибринолизом [23].

Еще один механизм, участвующий в тромбообразовании при АФС, — это активация антител, нацеленных на  $\beta_2$ ГПП. Было показано, что присутствие антител, связывающихся с первым из пяти доменов  $\beta_2$ ГПП, увеличивает риск тромбоза [25]. Связывание аФЛ-АТ с  $\beta_2$ ГПП в эндотелиальных клетках, моноцитах и тромбоцитах индуцирует передачу клетками сигналов, способных стимулировать прокоагулянтные и провоспалительные изменения, экспрессию молекул адгезии и высвобождение тканевых факторов и ингибиторов фибринолиза [25].

### Патофизиологические механизмы АФС-нефропатии

Несколько исследований указали на центральную роль пути комплемента в патогенезе аФЛ-индуцированной ТМА и связанных с АФС тромботи-

ческих и акушерских проявлений. Комплексы антител с  $\beta_2$ ГП1 могут генерировать образование C5a, который, в свою очередь, индуцирует развитие воспаления. C5a может также связывать и активировать нейтрофилы, что приводит к экспрессии тканевого фактора, взаимодействующего с фактором VIIa, активации фактора X, генерации тромбина и, в конечном итоге, к тромбообразованию [23].

У крыс, получавших очищенный IgG пациентов с аФЛ-АТ, развились ТМА клубочков, а повреждение почек было менее тяжелым у крыс с дефицитом рецептора C5a [25]. В исследованиях на людях использование моноклональных антител, ингибирующих расщепление C5 в комплексе мембраноатакующего компонента (с5b-с9) и анафилатоксина C5a, уменьшало индуцированные аФЛ-АТ ТМА поражения.

Применение экулизумаба, обладающего высокой аффинностью к C5-компоненту комплемента, ассоциировалось со значительным улучшением поражений при ТМА, что коррелировало со снижением как отложений C4d, так и апоптоза эндотелиальных клеток [26]. Экулизумаб впервые был протестирован на пациенте с терминальной стадией почечной недостаточности, вызванной катастрофическим АФС (КАФС), после трансплантации почки от живого донора [26]. Пациент получал профилактическое введение экулизумаба вместе с постоянной системной антикоагулянтной терапией и стандартной иммуносупрессией для предотвращения рецидива КАФС. Эта стратегия оправдала себя и оказалась успешной в этой очень рискованной ситуации. После первого случая последовали успешные сообщения о лечении экулизумабом посттрансплантационной аФЛ-индуцированной ТМА или рефрактерного КАФС [27–29]. Действительно, все эти данные подтверждают роль пути комплемента в аФЛ-индуцированной ТМА и/или КАФС. Следует отметить, что экулизумаб вызывает ремиссию ТМА в случаях неэффективности плазмафереза. Несмотря на способность экулизумаба вызывать ремиссию ТМА, его использование не снижало уровень фиброзной гиперплазии интимы. Это указывает на то, что путь комплемента является не единственным компонентом в патогенезе таких поражений [27].

Недавно механистическая цель пути комплекса рапамицина (mTORC) была идентифицирована как потенциальный посредник нефропатии при АФС. АФЛ-АТ также связываются с рецепторами эндотелиальных клеток, вызывая рекрутирование сигнального

пути АКТ/(mTORC) и развитие фиброзной гиперплазии интимы [30]. Это вызывает постепенную обструкцию просвета сосуда и формирование ишемических зон с очаговой кортикальной атрофией и дилатацией канальцев. Важно отметить, что эти поражения могут рецидивировать на аллотрансплантированной почке, особенно у пациентов с наличием ВА [14]. Считается, что идентификация отложения комплемента и/или активации пути АКТ/mTORC может помочь в будущем стратифицировать лечение АФС-нефропатии [30].

## Клиническая картина

В зависимости от локализации тромбозов в сосудистом русле почек, протяженности и темпа развития процесса тромботической окклюзии клиническая картина АФС-ассоциированной нефропатии варьирует от острого повреждения почек (ОПП) и тяжелой, иногда злокачественной, артериальной гипертензии до минимального мочевого синдрома, мягкой или умеренной АГ и медленно прогрессирующего нарушения функции почек (табл. 3).

### Тромбоз почечной вены

Тромбоз почечной вены вследствие АФС может проявляться протеинурией в нефротическом диапазоне, гематурией, олигурией и анурией вследствие острого повреждения почек. Следовательно, ухудшение течения нефропатии у пациентов с СКВ, позитивных по аФЛ- и аКЛ-АТ, в виде необъяснимо нарастающей протеинурии, гематурии или острой задержки мочи [31] должно насторожить врача в плане тромбоза почечной вены.

### Тромбоз/стеноз почечной артерии

Наиболее частым клиническим проявлением тромбоза почечной артерии является тяжелая гипертензия или ухудшение течения предшествующей системной артериальной гипертензии. Сопутствующие симптомы включают почечный инфаркт с болью в пояснице, гематурию и появление острой или прогрессирующей хронической почечной недостаточности [32]. Стеноз почечной артерии также является типичным поражением, ассоциированным с положительными аФЛ-АТ. Наиболее распространенным поражением при аФЛ-опосредованном стенозе почечной артерии является некритический стеноз, дистальный по отношению к устью почечной артерии [33]. Напротив, поражения проксимального сегмента или устья, как правило,

**Таблица 3. Особенности тромботического поражения сосудов почек при АФС (адаптировано нами по [2])**

Локализация тромбоза	Клинические проявления
Почечная вена	ОПП, протеинурия, гематурия
Ствол почечной артерии	Реноваскулярная АГ, ОПП
Ветви почечной артерии	Инфаркт почки, АГ, ОПП
Мелкие внутрпочечные артерии, артериолы, капилляры	ТМА

обусловлены атеросклеротическими процессами, а поражения в среднем сегменте типичны для фибромышечной дисплазии [33]. Провоцирующими факторами для развития тромбоза почечных сосудов у пациентов с АФС являются инфекция, хирургические вмешательства, беременность, роды, отмена приема антикоагулянтов и/или гидроксихлорохина [31].

### **АФС-нефропатия**

АФС-нефропатия — основная форма поражения почек при АФС, которая выявляется в 90–100 % случаев у пациентов с первичным АФС, имеющих признаки поражения почек [4].

Основными синдромами АФС-нефропатии являются:

1) Артериальная гипертензия. Как правило, умеренная или тяжелая, обусловленная активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в ответ на ишемию почек, причем у пациентов с КАФС возможно развитие злокачественной АГ.

2) Нарушение функции почек. Для АФС-нефропатии характерно раннее изолированное снижение СКФ; почечная недостаточность, как правило, имеет медленно прогрессирующий характер; распространенность острого повреждения почек до 20 % [4]. При КАФС в ряде случаев развивается необратимая острая почечная недостаточность.

3) Мочевой синдром. В большинстве случаев представлен умеренной изолированной протеинурией менее 1,5 г/сут [4]. Протеинурия нефротического диапазона наблюдается в редких случаях изолированной АФС-нефропатии, и эти лабораторные данные должны нацеливать врача на возможный стеноз почечной артерии, тромбоз больших почечных сосудов или сочетанную иммунную гломерулопатию [34]. Менее чем у 50 % пациентов отмечается микрогематурия [8].

АФС-нефропатия реже может проявляться и как острое заболевание. Острая почечная тромботическая микроангиопатия представляет собой, вероятно, наиболее тяжелую форму острой АФС-нефропатии [4]. Это клиническое проявление ассоциировано с быстрым снижением функции почек с различными степенями гематурии и протеинурии. Острое течение характеризуется развитием остроснефритического синдрома с быстро нарастающей креатининемией. В наиболее тяжелых случаях возникает быстро прогрессирующая почечная недостаточность, как правило, в сочетании с тяжелой или злокачественной АГ. Острая анурия, вызванная кортикальным некрозом, представляет собой редкое, но драматическое проявление АФС, которое можно диагностировать с помощью компьютерной томографии или ренальной ангиографии [35]. Подобно другим проявлениям АФС, АФС-нефропатия часто провоцируется началом приема контрацептивных препаратов, беременностью, родами или инфекцией [36].

Микротромботический процесс часто распространяется на другие органы, соответствуя критериям КАФС. Легкие, сердце, центральная нервная система и кожа — наиболее часто поражаемые органы. Инте-

ресно, что КАФС может проявляться как легочно-почечный синдром [37]. Наиболее ярко симптомы ТМА проявляются у больных КАФС, при котором частота поражения микроциркуляторного русла почек превышает 70 % [38].

### **Гистопатологическая картина при нефробиопсии**

В основе развития АФС-нефропатии лежит ТМА, которая характеризуется невоспалительной окклюзией почечных кровеносных сосудов. Для ТМА типично наличие фибриновых тромбов в клубочках и внутривисочечной сосудистой сети в отсутствие воспалительных клеток или иммунных отложений в сосудах. Острые поражения принимают форму ТМА, в то время как хронические поражения проявляются в виде артериосклероза артерий и артериол, фиброзной гиперплазии интимы, канальцевой тиреоидизации, фиброзной облитерации артерий и артериол и фокальной кортикальной атрофией [38]. Фиброзная гиперплазия интимы характеризуется интенсивной продукцией миофибробластов, приводящей к утолщению интимы и извилистости межлобулярных артерий. Фокальная кортикальная атрофия поражает участки на поверхности субкапсулярной коры с небольшими склеротическими или псевдокистозными клубочками (обычно в скоплениях), ассоциированными с канальцевой атрофией [38].

Фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) (последствие клубочковой ТМА) является характерным признаком поздней стадии АФС-нефропатии [4].

К другим более редким гистопатологическим изменениям АФС-нефропатии относят мембранозную нефропатию, болезнь минимальных изменений, мезангиальную нефропатию и рауси-иммунный быстро прогрессирующий гломерулонефрит [39].

Поскольку гистологический паттерн ТМА сходен с гистологическим поражением почек, наблюдаемым при других микроангиопатиях, необходим тщательный сбор анамнеза и клиническое обследование. Более того, лабораторные данные, такие как тяжелая тромбоцитопения, шистоциты в мазке периферической крови, микроангиопатическая анемия и негативная реакция на аФЛ-АТ, являются важными факторами для определения этиологии этого гистологического паттерна [40].

Дифференциальная диагностика состояний с поражениями почек, соответствующих критериям ТМА, включает тромботическую тромбоцитопеническую пурпuru, гемолитико-уремический синдром, злокачественную и быстро прогрессирующую гипертензию и почечный склеродермический криз. Исследование на наличие аФЛ-АТ является обязательной скрининговой процедурой для диагностики или исключения АФС-ассоциированной ТМА [40].

При оценке гистопатологической картины поздней стадии АФС-нефропатии должна проводиться дифференциальная диагностика других состояний, приводя-

щих к ФСГС: волчаночный нефрит, диабетическая нефропатия, серповидноклеточная анемия, ВИЧ, прием лекарственных препаратов (например, бисфосфонаты, ингибиторы кальциневрина) и патологическое ожирение [41].

Важно отметить, что АФС-нефропатия может возникать у пациентов с аФЛ-АТ при отсутствии критериев определенного АФС. Эти поражения почек могут быть неверно истолкованы как нефроангиосклероз [42] и требуют настороженности и осведомленности нефрологов в отношении АФС-нефропатии.

### АФС-нефропатия при СКВ

Возникновение АФС-нефропатии при вторичном АФС на фоне СКВ было исследовано более широко, чем поражение почек при первичном АФС. Этому способствовало то обстоятельство, что в данном контексте биопсия почек проводится систематически. Распространенность поражений АФС-нефропатии на фоне СКВ варьирует в широких пределах — от 14 до 67 % [38]. По данным F.V. de Azevedo и соавт. (2018), поражение почек, ассоциированное с АФС-нефропатией, было диагностировано у 67 % пациентов с СКВ с вторичным АФС, причем 32 % пациентов были позитивны по аФЛ-АТ и 4 % — негативны [43]. У 94 % пациентов с СКВ и АФС-нефропатией, подтвержденной биопсией почки, были обнаружены аКЛ-АТ; у 50 % таких пациентов — ВА [43].

При вторичном АФС повреждение почек формируется за счет сочетания двух патофизиологических процессов: депозиции иммунных комплексов (что характерно для СКВ) и ТМА [38]. Хотя в большинстве случаев АФС-нефропатия сочетается с волчаночным нефритом (ВН), возможно изолированное ее развитие (около 3 %) в отсутствие гистологической картины ВН. У больных с сочетанием АФС-нефропатии и ВН чаще наблюдаются более тяжелая злокачественная АГ, острое повреждение почек и массивная протеинурия; отмечено также более быстрое прогрессирование почечной недостаточности с формированием терминальной хронической почечной недостаточности, а также большая выраженность гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [44]. При проведении нефробиопсии у этих пациентов были обнаружены ишемические поражения в клубочках без пролиферативных изменений в дополнение к очаговому фиброзу интимы, связанному с внутривисочечным сосудистым тромбозом при отсутствии васкулита [44]. По сравнению с ВН АФС-нефропатия более ассоциируется с изменениями интимы, гипертензивными сосудистыми изменениями и тубулярной атрофией [38]. Фиброзная гиперплазия интимы была наиболее распространенной гистологической находкой при проведении нефробиопсии у пациентов с СКВ и АФС-нефропатией (46–100 %), тогда как распространенность ТМА была значительно ниже — 40 % [38]. Во многих исследованиях отмечается, что гломерулярный тромбоз у больных СКВ встречается при наличии аФЛ-АТ даже в отсутствие клиники определенного АФС [45].

### Катастрофический АФС и почка

Катастрофический АФС — это особый, наиболее драматический вариант АФС, обусловленный острым тромбоокклюзивным поражением преимущественно сосудов микроциркуляторного русла (собственно ТМА) жизненно важных органов (не менее трех одновременно) с развитием полиорганной недостаточности в сроки от нескольких часов до 7 дней [46].

Диагностические критерии КАФС включают: 1) наличие в анамнезе АФС или стойкой положительной реакции на аФЛ-АТ; 2) развитие тромбоза в трех или более органах менее чем за неделю; 3) диагностику микротромбоза при биопсии [46]. Поражение почек является одним из наиболее частых проявлений КАФС, однако гистологические детерминанты еще четко не определены.

Обследуя пациентов с КАФС, M.G. Tektonidou и соавт. (2008) выявили ТМА при биопсии почки у 100 % больных, фиброзную гиперплазию интимы — у 67 % и очаговую кортикальную атрофию — у 50 % [8]. Кроме того, у всех пациентов наблюдалась протеинурия > 500 мг/дл, у 50 % — системная артериальная гипертензия, у 67 % — острое повреждение почки, и у 67 % пациентов развился нефротический синдром. Что касается антител, то 100 % пациентов были аКЛ-позитивными, 67 % — позитивными по ВА и 17 % — в отношении  $\beta_2$ ГПИ [8].

Эту острую форму АФС-нефропатии чрезвычайно трудно дифференцировать от других острых микрососудистых заболеваний, таких как атипичный гемолитический уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гепарининдуцированная тромбоцитопения или диффузная внутрисосудистая коагуляция [37]. При быстром развитии ОПП КАФС следует дифференцировать с быстро прогрессирующим волчаночным нефритом и острой склеродермической нефропатией.

### Хроническая болезнь почек и гемодиализ

Диализная ХБП является редкой формой АФС-нефропатии. Данные литературы, описывающие это клиническое проявление, в настоящее время достаточно скудны. Распространенность ХБП среди пациентов с АФС-нефропатией на фоне первичного АФС составляет 35–81 %, при этом у подавляющего большинства пациентов это состояние прогрессирует в стабильную ХБП, а у менее 10 % развивается ХБП, требующая заместительной терапии [47]. Несколько авторов обнаружили высокую распространенность АФС среди пациентов с ХБП, получавших гемодиализ, по сравнению с населением в целом [47]. На самом деле распространенность ВА и аКЛ-АТ выше у пациентов с ХБП, получавших гемодиализ, чем у пациентов на консервативной терапии, возможно, вследствие более частого использования купрофановых мембран [47]. Кроме того, аФЛ-АТ-позитивность выше среди лиц, получающих гемодиализ, чем у пациентов, подвергшихся перитонеальному диализу. Тем не менее роль этих антител при диализных формах ХБП остается неясной.

## Беременность и АФС-нефропатия

Клинические проявления, связанные с АФС-нефропатией, во время беременности трудно отличить от преэклампсии и HELLP-синдрома (гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов и тромбоцитопения), которые имеют общие проявления с АФС-нефропатией — гипертензия, протеинурия, тромбоцитопения. Тем не менее появление гипертензии и протеинурии до двадцатой недели беременности и наличие аФЛ-АТ должны наводить на мысль об АФС-нефропатии [48]. А. Smyth и соавт. (2010) обнаружили связь между АГ и послеродовым поражением почек у женщин с положительными титрами ВА во время беременности, и следует подчеркнуть, что гистопатологические изменения у этих пациенток, обнаруженные в образцах биопсии почки, были характерны для ТМА [11].

## Лечение АФС-нефропатии и тромбоза почечных сосудов

Целями терапии АФС-нефропатии при остром течении являются устранение тромботической окклюзии мелких внутрпочечных сосудов, а при хроническом течении — профилактика рецидивов тромбообразования во внутрпочечном сосудистом русле для замедления прогрессирования поражения почек.

До настоящего времени ни одно крупное проспективное исследование не оценивало влияние антикоагулянтов и других форм терапии на внутрпочечную тромботическую нефропатию, связанную с АФС. Антикоагулянтная терапия является стандартным подходом к лечению тромботических событий, затрагивающих крупные почечные сосуды или клубочковую ТМА [39]. Нефракционированный и низкомолекулярный гепарин (НФГ, НМГ) используются при острых тромботических событиях, при этом продолжительность лечения и дозы лекарственных средств пока четко не определены. При остром течении АФС-нефропатии у пациентов с профилем аФЛ-АТ высокого риска (персистирование ВА и/или аКЛ в высоком и среднем титрах, наличие «тройной позитивности») антикоагулянты необходимо применять длительно (иногда в течение нескольких месяцев) из-за сохраняющегося гиперкоагуляционного состояния [39].

Интересно, что действие гепарина при АФС связано не только с его антикоагулянтными свойствами. Гепарин также напрямую взаимодействует с  $\beta_2$ ГПП. Как известно, активация  $\beta_2$ ГПП вызывает конформационное изменение (изменение формы белка с круговой на открытую и экспозиции доменов I и V на поверхности), тем самым подвергая его домены воздействию циркулирующих аФЛ-АТ. Первичным местом связывания гепарина является домен V, который также является точкой приложения аФЛ-АТ. Гепарин усиливает опосредованное плазмином расщепление Lys317-Thr318 в  $\beta_2$ ГПП, тем самым нарушая его способность распознавать фосфолипиды, инактивируя протромботическую активность антител, направленных на  $\beta_2$ ГПП [49].

У аФЛ-положительных пациентов с СКВ и АФС-нефропатией по данным биопсии (отдельно или в сочетании с ВН) необходимо проведение раннего лечения для предотвращения почечной недостаточности. Антикоагулянты в настоящее время являются препаратами выбора для пациентов с АФС-индуцированными поражениями почек при СКВ, но влияние этого типа терапии на функцию и предотвращение поражения почек все еще остается неопределенным. При остром течении АФС-нефропатии предпочтение следует отдавать НФГ или НМГ. Всем пациентам с СКВ и АФС-нефропатией, независимо от наличия или отсутствия ВН, следует назначать гидроксихлорохин [44]. При вторичном АФС, ассоциированном с СКВ, в качестве первичной тромбопрофилактики применяют низкие дозы ацетилсалициловой кислоты и гидроксихлорохин (200–400 мг/день). Антитромботические механизмы гидроксихлорохина основаны на ингибировании тромбоцитов, уменьшении связывания комплексов  $\beta_2$ ГПП с фосфолипидами, а также уменьшении титров аФА-АТ и их прокоагулянтного эффекта [23]. Больным с СКВ при сочетании ВН с АФС-нефропатией, кроме антикоагулянтов, необходимо назначение глюкокортикоидов и цитостатиков в дозах, определяемых активностью болезни и морфологическим классом ВН.

Как уже подчеркивалось, у пациентов с СКВ и аФЛ-АТ нефропатия вследствие люпус-нефрита (иммунокомплексное заболевание) должна быть четко отдифференцирована от изолированного поражения почек вследствие АФС (клубочковая ТМА). В таких случаях проведение нефробиопсии является критично необходимым. ВН требует обязательной иммуносупрессивной терапии цитотоксическими агентами, тогда как АФС-нефропатия предполагает применение антикоагулянтов [50].

Очень важно при проведении антикоагулянтной терапии на фоне АФС-нефропатии контролировать уровень антикоагуляции при помощи международного нормализованного отношения (МНО). Почечные исходы могут улучшиться при антикоагулянтной терапии с целевым диапазоном МНО 3,0–4,5. В исследовании D. Puente и соавт. (2009) у пациентов с уровнем МНО выше 3,0 наблюдалось снижение артериального давления, стабилизация или улучшение функции почек и, в некоторых случаях, обратимость стеноза [51]. Однако, учитывая количество нежелательных побочных эффектов на фоне приема антикоагулянтов с таким высоким МНО, пероральная терапия антагонистами витамина К (варфарин) с целевым диапазоном МНО 2,0–3,0 является более предпочтительным подходом при длительной вторичной тромбопрофилактике [52]. Относительное противопоказание к назначению варфарина, кроме тяжелой АГ, у больных АФС-нефропатией — это ХБП на преддиализной стадии. Всем пациентам с рецидивирующими тромботическими событиями необходима высокоинтенсивная терапия варфарином (диапазон МНО 3,0–4,0) [51]. Пациенты с

АФС-ассоциированным стенозом почечной артерии должны получать терапию антикоагулянтами с целевым МНО > 3,0, кроме того, эффективными методами лечения являются чрескожная ангиопластика и иногда нефрэктомия [34].

При КАФС с поражением почек используется комбинация антикоагулянтов, глюкокортикоидов, плазмафереза и внутривенного иммуноглобулина, что обеспечивает наилучшую выживаемость больных (77,8 против 55,4 % при других методах лечения) [53]. Однако в момент острого эпизода наиболее предпочтительным подходом является пульс-терапия метилпреднизолоном и назначение НФГ. Использование ритуксимаба исследовалось и рекомендуется в случаях рефрактерного КАФС [54].

Перспективным направлением в лечении КАФС является применение экулизумаба — гуманизированного моноклонального антитела к белку комплемента C5 [55]. Ингибирование пути комплемента моноклональными антителами, нацеленными на белок C5, уменьшает выраженность поражения аФЛ-индуцированной ТМА. Недавние исследования сообщают о случаях успешного использования экулизумаба и терапии антикоагулянтами для предотвращения рецидива ТМА у посттрансплантационных пациентов с АФС [56]. Устойчивая ремиссия ТМА была зарегистрирована у пациентов с КАФС, получавших экулизумаб после неэффективного плазмафереза [26, 29]. Однако четкие рекомендации относительно длительности терапии экулизумабом на сегодня отсутствуют.

Специфический ингибитор рецептора C5a в настоящее время тестируется в качестве потенциальной мишени для лечения воспалительных заболеваний с участием комплемента. Рецептор C5a экспрессируется не только гемопоэтическими, но и различными неиммунными клетками, такими как почечные клетки и эндотелиальные клетки сосудов [57]. В ходе испытаний ингибитору рецептора C5a (CCX168) продемонстрировал высокую эффективность в контроле активности и течения ANCA-ассоциированного васкулита с поражением почек. Кроме того, отмечалось, что при использовании этого агента удавалось обходиться без высоких доз глюкокортикоидов [57]. В ожидании подтверждения этих результатов текущие исследования указывают, что ингибитор рецептора C5a является перспективным средством лечения АФС-нефропатии. Кроме того, как показали недавние исследования, ингибиторы деплеции В-клеток и комплемента могут служить адьювантами в терапии АФС у пациентов, резистентных к антикоагулянтной терапии [58]. Необходимы дальнейшие клинические исследования ритуксимаба, белимумаба, экулизумаба и других ингибиторов комплемента. Исследования некритериальных проявлений у аФЛ-положительных пациентов с АФС подтвердили профиль безопасности ритуксимаба. Однако сообщается, что результатом терапии ритуксимабом является лишь частичный ответ или стабилизация поражений почек [59].

Новые прямые оральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан и апиксабан), используемые при лечении тромботических событий у пациентов с АФС, выявили противоречивые результаты, поэтому последние рекомендации по лечению АФС демонстрируют сдержанное отношение к ним и ограничения в применении. Эффективность и безопасность ривароксана при лечении АФС в настоящее время оценивается в клинических испытаниях [60].

Новые формы лечения АФС-нефропатии находятся в стадии разработки. Комплекс-мишень рапамицина в клетках млекопитающих (mTORC) был идентифицирован как потенциальный медиатор хронической васкулярной АФС-нефропатии [30]. В исследовании пациентов с АФС-нефропатией, перенесших трансплантацию, лечение с сиролимусом и без него сравнивалось с точки зрения клинического исхода и почечной гистопатологии. В первой группе не было рецидивов сосудистых поражений, а при биопсии отмечалось снижение сосудистой пролиферации. Аналогичным образом лечение сиролимусом ассоциировалось с резким снижением пролиферации сосудистых клеток, ингибированием развития хронических поражений (таких как фиброзная гиперплазия интимы) и более длительным сохранением функции почек [30]. Путь (mTORC) играет важную роль в сосудистых поражениях, связанных с АФС, и, возможно, представляет ценную потенциальную терапевтическую мишень. Необходимы проспективные исследования для выяснения того, является ли активация mTORC одновременно целью лечения и биомаркером активности АФС-нефропатии.

На последнем конгрессе Европейской противоревматической лиги (EULAR) в Мадриде были представлены последние обновленные рекомендации по менеджменту пациентов с АФС [61]. Во время беременности лечение аспирином в низких дозах (75–100 мг/сут) следует рассматривать у женщин с профилем aPL высокого риска, но без истории тромбоза или осложненной беременности. У беременных женщин с ≥ 3 повторными выкидышами в анамнезе до 10-й недели беременности или с потерей плода в анамнезе на 10-й неделе беременности или позже EULAR рекомендует комбинированную терапию низкими дозами аспирина и гепарина в профилактических целях. Женщинам с акушерским АФС, получавшим гепарин, следует продолжать прием гепарина в профилактической дозе в течение 6 недель после родов, чтобы снизить риск тромбоза. А женщины с критериями акушерского АФС, которые имели рецидивирующие осложнения беременности, несмотря на рекомендованное лечение, могут рассмотреть возможность увеличения дозы гепарина до терапевтической или добавления гидроксихлорохина или преднизолона в низких дозах в первом триместре. В особых случаях врачи могут рассмотреть возможность применения внутривенного иммуноглобулина.

*Рекомендации по первичной тромбопрофилактике у аФЛ-АТ-позитивных субъектов [61].* Профилактика

тическое лечение низкими дозами аспирина (75–100 мг/день) рекомендуется для бессимптомных лиц с профилем аФЛ-АТ высокого риска (с традиционными факторами риска или без них) и пациентов с СКВ и отсутствием тромбозов или осложнений беременности. Низкие дозы аспирина могут быть рекомендованы для лечения небеременных женщин с акушерским АФС в анамнезе только после адекватной оценки риска/пользы.

**Рекомендации по вторичной тромбопрофилактике при АФС.** После начальной терапии гепарином EULAR рекомендует лечить пациентов с АФС и первым венозным тромбозом антагонистами витамина К с целевым МНО от 2,0 до 3,0. При невозможности достижения целевого МНО, несмотря на хорошее соблюдение режима приема антагонистов витамина К или при наличии противопоказаний к их приему, рекомендуется рассмотреть возможность применения пероральных антикоагулянтов. Пациенты с тройной положительной реакцией на аФЛ-АТ (наличие волчаночного антикоагулянта, антикардиолипидных антител и анти- $\beta_2$ -гликопротеиновых антител I) не должны лечиться ривароксабаном из-за высокого риска повторных тромбозов или сильного кровотечения, рекомендуется рассмотреть возможность длительной антикоагулянтной терапии; пациенты, которые демонстрируют профили высокого риска аФЛ-АТ в повторных измерениях или демонстрируют факторы риска рецидива, могут также рассмотреть возможность более длительной антикоагуляции.

Преимущественное применение антагонистов витамина К рекомендуется по сравнению с низкими дозами аспирина только у пациентов с АФС и первым артериальным тромбозом; исходя из риска повторного тромбоза или сильного кровотечения, рекомендуется целевое значение МНО от 2 до 3 или от 3 до 4. В качестве альтернативы можно рассмотреть лечение антагонистами витамина К с целевым МНО от 2 до 3 плюс аспирин в низких дозах. У пациентов с артериальными тромботическими событиями и тройной положительной реакцией на аФЛ-АТ рекомендуются как ривароксабан, так и прямые пероральные антикоагулянты. У пациентов с АФС и рецидивирующим тромбозом необходимо изучить приверженность пациента к приему антагонистов витамина К, а также информировать пациентов о соблюдении режима лечения и проводить частые тесты МНО. Если было достигнуто целевое значение МНО от 2 до 3, возможно добавление низких доз аспирина в схему лечения, увеличение целевого значения МНО до 3–4 или переход на НМГ.

Всем пациентам с АФС-нефропатией рекомендуется проводить строгий регулярный контроль за уровнем артериального давления и протеинурией.

## Выводы

Поражение почек у больных АФС до настоящего времени остается недооцененным. Возможно, это обусловлено тем, что у больных первичным АФС

клинические проявления нефропатии отступают на второй план по сравнению с тяжелым поражением ЦНС, сердца и легких, тромботическими эпизодами, тогда как при СКВ любые симптомы поражения почек рассматриваются как манифестация ВН. Однако АФС-нефропатия является самостоятельным заболеванием, которое не ассоциируется с люпус-нефритом и другими видами нефропатий. Гломерулярная ТМА является характерным гистопатологическим признаком АФС, тесно коррелирующим с наличием аФЛ-АТ. Кроме того, АФС-нефропатия чаще всего развивается у пациентов с артериальными тромбозами в анамнезе. Эти релевантные признаки помогают дифференцировать АФС-нефропатию от других причин поражения почек и имеют важные терапевтические последствия. Следовательно, исследование аФЛ-АТ следует проводить регулярно у пациентов со стенозом почечной артерии в анамнезе, персистирующей или нарастающей протеинурией, вторичной гипертензией и нарушениями функции почек без видимой на то причины. Необходимо проведение длительных перспективных исследований для оценки эффективности антикоагулянтов или вазопротективных агентов на почечный прогноз и определение влияния АФС-нефропатии на прогрессирование поражения почек у этой категории пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## References

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
2. Turrent-Carriles A, Herrera-Félix JB, Mary-Amigo C. Renal Involvement in Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol.* 2018 May 17;9:1008. doi: 10.3389/fimmu.2018.01008.
3. Merashli M, Noureldine MH, Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: an update. *Eur J Clin Invest.* 2015 Jun;45(6):653-62. doi: 10.1111/eci.12449.
4. Sinico RA, Cavazzana I, Nuzzo M, et al. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome: retrospective analysis of 160 patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Jul;5(7):1211-7. doi: 10.2215/CJN.00460110.
5. Parodis I, Arnaud L, Gerhardsson J, et al. Antiphospholipid Antibodies in Lupus Nephritis. *PLoS One.* 2016 Jun 23;11(6):e0158076. doi: 10.1371/journal.pone.0158076.
6. Silvariño R, Sant F, Espinosa G, et al. Nephropathy associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011 Jun;20(7):721-9. doi: 10.1177/0961203310397410.
7. Zheng H, Chen Y, Ao W, et al. Antiphospholipid antibody profiles in lupus nephritis with glomerular microthrombosis: a prospective study of 124 cases. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):R93. doi: 10.1186/ar2736.
8. Tektonidou MG, Sotsiou F, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome (APS) nephropathy in catastrophic, primary, and systemic lupus erythematosus-related APS. *J Rheumatol.* 2008 Oct;35(10):1983-8.

9. Gao R, Yu W, Wen Y, Li H. Beta2-glycoprotein I expression in lupus nephritis patients with antiphospholipid-associated nephropathy. *J Rheumatol*. 2016 Nov;43(11):2026-2032. doi: 10.3899/jrheum.151395.
10. Romanidou G, Konstantinidis TG, Koutsogiannis O, et al. Study of Antiphospholipid Antibodies in Patients with Arterial Hypertension. *Med Sci (Basel)*. 2018 Nov 13;6(4). pii: E102. doi: 10.3390/medsci6040102.
11. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Nov;5(11):2060-8. doi: 10.2215/CJN.00240110.
12. Gigante AI, Gasperini ML, Cianci R, et al. Antiphospholipid Antibodies and Renal Involvement. *Am J Nephrol*. 2009;30(5):405-12. doi: 10.1159/000235941.
13. Nasri H. Antiphospholipid syndrome-associated nephropathy: Current concepts. *J Renal Inj Prev*. 2013 Mar 1;2(1):1-2. doi: 10.12861/jrip.2013.01.
14. Barbour TD, Crosthwaite A, Chow K, et al. Antiphospholipid syndrome in renal transplantation. *Nephrology (Carlton)*. 2014 Apr;19(4):177-85. doi: 10.1111/nep.12217.
15. Choi JY, Jung JH, Shin S, Kim YH, Han DJ. Living donor renal transplantation in patients with antiphospholipid syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Nov;95(46):e5419. doi: 10.1097/MD.00000000000005419.
16. Morales JM, Serrano M, Martinez-Flores JA, et al. The presence of pretransplant antiphospholipid antibodies IgA anti-beta-2-glycoprotein I as a predictor of graft thrombosis after renal transplantation. *Transplantation*. 2017 Mar;101(3):597-607. doi: 10.1097/TP.0000000000001199.
17. Meroni PL, Chighizola CB, Rovelli F, Gerosa M. Antiphospholipid syndrome in 2014: more clinical manifestations, novel pathogenic players and emerging biomarkers. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):209. doi: 10.1186/ar4549.
18. Arachchilage DR, Efilymiou M, Mackie LJ, Lawrie AS, Machin SJ, Cohen H. Antiprotein C antibodies are associated with resistance to endogenous protein C activation and a severe thrombotic phenotype in antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2014 Nov;12(11):1801-9. doi: 10.1111/jth.12722.
19. Brandt KJ, Kruithof EK, de Moerloose P. Receptors involved in cell activation by antiphospholipid antibodies. *Thromb Res*. 2013 Oct;132(4):408-13. doi: 10.1016/j.thromres.2013.08.015.
20. Willis R, Pierangeli SS. Pathophysiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Auto Immun Highlights*. 2011 Mar 24;2(2):35-52. doi: 10.1007/s13317-011-0017-9.
21. Makarenko EV. Antiphospholipid syndrome. *Health and ecology problems*. 2017;4(54):4-11.
22. Yang YH, Chien D, Wu M, et al. Novel autoantibodies against the activated coagulation factor IX (FIXa) in the antiphospholipid syndrome that interpose the FIXa regulation by antithrombin. *J Immunol*. 2009 Feb 1;182(3):1674-80. doi: 10.4049/jimmunol.182.3.1674.
23. Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med*. 2017 Aug;17(3):257-267. doi: 10.1007/s10238-016-0430-5.
24. Vlachoyiannopoulos PG, Routsias JG. A novel mechanism of thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun*. 2010 Nov;35(3):248-55. doi: 10.1016/j.jaut.2010.06.015.
25. Seshan SV, Franzke CW, Redecha P, Monestier M, Mackman N, Girardi G. Role of tissue factor in a mouse model of thrombotic microangiopathy induced by antiphospholipid antibodies. *Blood*. 2009 Aug 20;114(8):1675-83. doi: 10.1182/blood-2009-01-199117.
26. Lonze BE, Singer AL, Montgomery RA. Eculizumab and renal transplantation in a patient with CAPS. *N Engl J Med*. 2010 May 6;362(18):1744-5. doi: 10.1056/NEJMc0910965.
27. Shapira I, Andrade D, Allen SL, Salmon JE. Brief report: induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2719-23. doi: 10.1002/art.34440.
28. Hadaya K, Ferrari-Lacraz S, Fumeaux D, et al. Eculizumab in acute recurrence of thrombotic microangiopathy after renal transplantation. *Am J Transplant*. 2011 Nov;11(11):2523-7. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03696.x.
29. Canaud G, Kamar N, Anglicheau D, et al. Eculizumab improves posttransplant thrombotic microangiopathy due to antiphospholipid syndrome recurrence but fails to prevent chronic vascular changes. *Am J Transplant*. 2013 Aug;13(8):2179-85. doi: 10.1111/ajt.12319.
30. Canaud G, Bienaime F, Tabarin F, et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Jul 24;371(4):303-12. doi: 10.1056/NEJMoa1312890.
31. Al-Homood IA. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: a review article. *ISRN Rheumatol*. 2012;2012:428269. doi: 10.5402/2012/428269.
32. Boltin D, Boguslavski V, Sagi L, Goor Y, Elkayam O. Antiphospholipid syndrome presenting as unilateral renal artery occlusion: case report and literature review. *Rheumatol Int*. 2009 May;29(7):831-5. doi: 10.1007/s00296-008-0779-1.
33. Tektonidou MG. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy: From Pathogenesis to Treatment. *Front Immunol*. 2018 May 31;9:1181. doi: 10.3389/fimmu.2018.01181.
34. Peleg H, Bursztyjn M, Hiller N, Hershcovici T. Renal artery stenosis with significant proteinuria may be reversed after nephrectomy or revascularization in patients with the antiphospholipid antibody syndrome: a case series and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2012 Jan;32(1):85-90. doi: 10.1007/s00296-010-1559-2.
35. Vellanki VS, Parvathina S, Gondi S, Yadla M, Chenu KK, Vishnubhotla S. Post-partum bilateral renal cortical necrosis in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2013 May;24(3):549-52.
36. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, G Espinosa on behalf of the Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. Catastrophic antiphospholipid syndrome: task force report summary. *Lupus*. 2014 Oct;23(12):1283-5. doi: 10.1177/0961203314540764.
37. Rodríguez-Pinto I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic APS in the context of other thrombotic microangiopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Jan;17(1):482. doi: 10.1007/s11926-014-0482-z.
38. Gerhardsson J, Sundelin B, Zickert A, Padyukov L, Svenungsson E, Gunnarsson I. Histological antiphospholipid-associated nephropathy versus lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: an observational cross-sectional study with longitudinal follow-up. *Arthritis Res Ther*. 2015 Apr 27;17:109. doi: 10.1186/s13075-015-0614-5.
39. Majdan M. Kidney involvement in antiphospholipid syndrome – current diagnostic and management problems. *Reumatologia*. 2017;55(5):213-214. doi: 10.5114/reum.2017.71626.
40. Bommer M, Wölfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F. The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 May 11;115(19):327-334. doi: 10.3238/arztebl.2018.0327.
41. Sciascia S, Baldovino S, Schreiber K, Solfietti L, Roccatello D. Antiphospholipid syndrome and the Kidney. *Semin Nephrol*. 2015 Sep;35(5):478-86. doi: 10.1016/j.semnephrol.2015.08.009.
42. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus*. 2011 Feb;20(2):165-73. doi: 10.1177/0961203310395051.
43. de Azevedo FVA, Maia DG, de Carvalho JF, Rodrigues CEM. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int*. 2018 Oct;38(10):1777-1789. doi: 10.1007/s00296-018-4040-2.

44. Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2017 Jan;76:10-20. doi: 10.1016/j.jaut.2016.10.004.
45. Ünlu O, Zuilly S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol*. 2016 Jun;3(2):75-84. doi: 10.5152/eurjrheum.2015.0085.
46. Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev*. 2010 Dec;10(2):74-9. doi: 10.1016/j.autrev.2010.08.005.
47. Bienaime F, Legendre C, Terzi F, Canaud G. Antiphospholipid syndrome and kidney disease. *Kidney Int*. 2017 Jan;91(1):34-44. doi: 10.1016/j.kint.2016.06.026.
48. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task force on hypertension in pregnancy. Hypertension in pregnancy: Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013 Nov;122(5):1122-31. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
49. de Groot PG, Urbanus RT. The significance of autoantibodies against  $\beta_2$ -glycoprotein. *Blood*. 2012 Jul 12;120(2):266-74. doi: 10.1182/blood-2012-03-378646.
50. Miranda JM, Jara LJ, Calleja C, Saavedra MA, Bustamante RM, Angeles U. Clinical significance of antiphospholipid syndrome nephropathy (APSN) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Reumatol Clin*. 2009 Sep-Oct;5(5):209-13. doi: 10.1016/j.reuma.2008.12.011.
51. Puente D, Pombo G, Forastiero R. Current management of antiphospholipid syndrome-related thrombosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009 Dec;7(12):1551-8. doi: 10.1586/erc.09.112.
52. Del Papa N, Vaso N. Management of Antiphospholipid Syndrome. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010 Aug;2(4):221-7. doi: 10.1177/1759720X10365969.
53. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic An-
- tiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014 Jul;13(7):699-707. doi: 10.1016/j.autrev.2014.03.002.
54. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: The current management approach. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Apr;30(2):239-249. doi: 10.1016/j.berh.2016.07.004.
55. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev*. 2014 Jun;13(6):685-96. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.053.
56. Hadaya K, Ferrari-Lacraz S, Fumeaux D, et al. Eculizumab in acute recurrence of thrombotic microangiopathy after renal transplantation. *Am J Transplant*. 2011 Nov;11(11):2523-7. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03696.x.
57. Jayne DRW, Bruchfeld NA, Harper L, et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Sep;28(9):2756-2767. doi: 10.1681/ASN.2016111179.
58. Pons I, Espinosa G, Cervera R. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of primary antiphospholipid syndrome: analysis of 24 cases from the bibliography review. *Med Clin (Barc)*. 2015 Feb 2;144(3):97-104. doi: 10.1016/j.medcli.2014.01.034.
59. Erkan D, Vega J, Ramon G, Kozora E, Lockshin MD. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2013 Feb;65(2):464-71. doi: 10.1002/art.37759.
60. Win K, Rodgers GM. New oral anticoagulants may not be effective to prevent venous thromboembolism in patients with antiphospholipid syndrome. *Am J Hematol*. 2014 Oct;89(10):1017. doi: 10.1002/ajh.23797.
61. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019 May 15. pii: annrheumdis-2019-215213. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213.

Получено 12.05.2019

Рецензировано 26.05.2019

Принято в печать 07.06.2019 ■

#### Information about authors

I.Yu. Golovach, MD, PhD in medicine, professor, Head of the Center of rheumatology, Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine, e-mail: golovachirina@gmail.com; phone +380506542188; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-6930-354X>

Ye.D. Yehudina, MD, PhD in medicine, associate professor, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine, e-mail: elizavetaegudina@gmail.com; phone +380990595475; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-8702-5638>

D.G. Rekalov, MD, PhD in medicine, professor, professor at the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhia State Medical University, Zaporizhia, Ukraine, e-mail: direc@bigmir.net; phone +380504216492; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-5793-2322>.

Головач І.Ю.<sup>1</sup>, Єгудіна Є.Д.<sup>2</sup>, Рекалов Д.Г.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

<sup>3</sup>Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

#### Ураження нирок на тлі антифосфоліпідного синдрому

**Резюме.** Антифосфоліпідний синдром (АФС) є поширеним аутоімунним захворюванням, що викликається патогенними антифосфоліпідними антитілами та призводить до рецидивуючих тромбозів і/або акушерських ускладнень. Для нефрологів важливо знати, що сукупність наявності антифосфоліпідних антитіл, асоційованих з різними клінічними проявами ураження нирок, які зумовлені тромбозом великих ниркових судин, стенозом ниркової артерії та внутрішньонирковими ураженнями, призводить до розвитку антифосфоліпідної нефропатії. Цей стан асоційований з гострою тромботичною мікроангіопатією різного ступеня вираженості, проліферативними і фіброзними ураженнями внутрішньониркових судин і ішемічними змінами ниркової паренхіми. Перебіг захворювання може варіюватися від повільно прогресуючої нефропатії до загрозливої життю го-

строї ниркової недостатності. Найбільш вивчений і широко відомий розвиток вторинної антифосфоліпідної нефропатії, пов'язаної з антифосфоліпідними антитілами в контексті системного червоного вовчака. Навпаки, клінічне значення ізольованої антифосфоліпідної нефропатії залишається невизначеним і малодослідженим. Доказова база препаратів, спрямованих на лікування ниркових ускладнень АФС, обмежена. Однак недавнє визнання гетерогенних молекулярних механізмів, що лежать в основі прогресування внутрішньониркових судинних уражень при АФС, відкрило багатообіцяючі шляхи для моніторингу пацієнтів і цільового терапевтичного втручання.

**Ключові слова:** антифосфоліпідний синдром; антифосфоліпідні антитіла; нефропатія; тромботична мікроангіопатія; тромбоз ниркових судин

---

I.Yu. Golovach<sup>1</sup>, Ye.D. Yehudina<sup>2</sup>, D.G. Rekalov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Feofaniya Clinical Hospital State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro, Ukraine

<sup>3</sup>Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

### Kidney damage associated with anti-phospholipid syndrome

**Abstract.** Antiphospholipid syndrome (APS) is a common autoimmune disease caused by pathogenic antiphospholipid antibodies, leading to recurrent thrombosis and/or obstetric complications. It is important for nephrologists to know that the combination of the antiphospholipid antibody presence associating with various clinical manifestations of kidney damage caused by thrombosis of large renal vessels, renal artery stenosis and intrarenal lesions leads to the antiphospholipid nephropathy development. This condition is associated with acute thrombotic microangiopathy of varying severity, proliferative and fibrous lesions of the intrarenal vessels and ischemic changes in the renal parenchyma. The course of the disease can range from slow progressive nephropathy to life-threatening acute renal failure. The

development of secondary antiphospholipid nephropathy associated with antiphospholipid antibodies in the context of systemic lupus erythematosus is the most studied and widely known. In contrast, the clinical significance of isolated antiphospholipid nephropathy remains uncertain and poorly understood. The evidence base for drugs aimed at treating renal complications of APS is limited. However, the recent recognition of heterogeneous molecular mechanisms underlying the progression of intrarenal vascular lesions in APS has opened up promising ways for monitoring patients and target therapeutic interventions.

**Keywords:** antiphospholipid syndrome; antiphospholipid antibodies; nephropathy; thrombotic microangiopathy; renal thrombosis

---