

# Антифосфолипидный синдром и системная красная волчанка: какое заболевание является причиной повреждения органов?

Чельдиева Ф.А.<sup>1,2</sup>, Решетняк Т.М.<sup>1,2</sup>, Раденска-Лоповок С.Г.<sup>2,3</sup>, Корсакова Ю.О.<sup>1</sup>, Лиля А.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>1</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; <sup>3</sup>119991, Москва, ул. Трубетцкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia <sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow, 125993; <sup>3</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

**Контакты:** Татьяна Магомедалиевна Решетняк; [t\\_reshetnyak@yahoo.com](mailto:t_reshetnyak@yahoo.com)

**Contact:** Tatiana Reshetnyak; [t\\_reshetnyak@yahoo.com](mailto:t_reshetnyak@yahoo.com)

Поступила 30.08.2019

Приводится описание клинического наблюдения пациента с достоверной системной красной волчанкой (СКВ) с проявлениями волчаночного гломерулонефрита с нарушением азотовыделительной и фильтрационной функции почки, поражением центральной нервной системы (фокальная эпилепсия), гематологическими нарушениями (гемолитическая анемия), иммунологическими нарушениями (антитела к двуспиральной ДНК, гипокплементемия, положительный антиядерный фактор) и антифосфолипидным синдромом (АФС). Заболевание дебютировало АФС: тромбозом лучевой и локтевой артерий. В дальнейшем органические повреждения рассматривались как следствие тромботической микроангиопатии, которая может возникнуть на фоне как АФС, так и СКВ.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром; системная красная волчанка; тромботическая микроангиопатия; васкулопатия; тромбофилия; клинический случай.

**Для ссылки:** Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Раденска-Лоповок СГ и др. Антифосфолипидный синдром и системная красная волчанка: какое заболевание является причиной повреждения органов? Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):225-231.

## ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: WHAT DISEASE IS A CAUSE OF ORGAN DAMAGES?

Cheldieva F.A.<sup>1,2</sup>, Reshetnyak T.M.<sup>1,2</sup>, Radenska-Lopovok S.G.<sup>2,3</sup>, Korsakova Yu.O.<sup>1</sup>, Lila A.M.<sup>1,2</sup>

The paper describes a clinical case of a male patient with verified systemic lupus erythematosus (SLE) and manifestations of lupus nephritis with impaired renal nitrogen excretory and filtering functions, central nervous system lesion (focal epilepsy), hematological (hemolytic anemia) and immunological (anti-double-stranded DNA antibodies, hypocomplementemia, positive antinuclear factor) disorders, and antiphospholipid syndrome (APS). The disease originated from APS: thrombosis in the radial and ulnar arteries. Subsequently, organ damages were considered as a consequence of thrombotic microangiopathy, which can occur with both APS and SLE.

**Keywords:** antiphospholipid syndrome; systemic lupus erythematosus; thrombotic microangiopathy; vasculopathy; thrombophilia; clinical case.

**For reference:** Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Radenska-Lopovok SG, et al. Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: what disease is a cause of organ damages? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(2):225-231 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2020-225-231

Антифосфолипидный синдром (АФС) — аутоиммунная патология сосудов, клинически проявляющаяся рецидивирующими тромбозами сосудов любой локализации и калибра и акушерской патологией — рецидивирующими потерями плода [1, 2]. Серологическими маркерами АФС являются антифосфолипидные антитела (аФЛ): IgG- или IgM-антитела к кардиолипину (аКЛ), IgG- или IgM-антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину 1 (анти- $\beta$ 2-ГП1), волчаночный антикоагулянт (ВА), которые должны быть средне- или высокопозитивными дважды с интервалом  $\geq 12$  нед. Наиболее часто АФС выявляется при системной красной волчанке (СКВ) — более чем в 50% случаев. Окклюзии мелких сосудов — тромботическая микроангиопатия (ТМА) с поражением сосудов сетчатки, ногтевого ложа, кожи, почек или органов брюшной полости, таких как печень или кишечник, — не относятся к частым признакам АФС [3, 4]. Эти окклюзии были описаны как

при классическом АФС, связанном с СКВ, так и при первичном АФС, но ТМА у этих больных являлась ведущей в клинической картине. Интерес к ТМА повысился после изучения катастрофического АФС (КАФС), также известного как синдром Ашерсона, который часто заканчивается смертельным исходом и во многом отличается от классического АФС [4, 5].

Мы приводим описание клинического наблюдения за пациентом с СКВ и АФС со множественными органическими повреждениями, которые могут возникать на фоне обоих заболеваний.

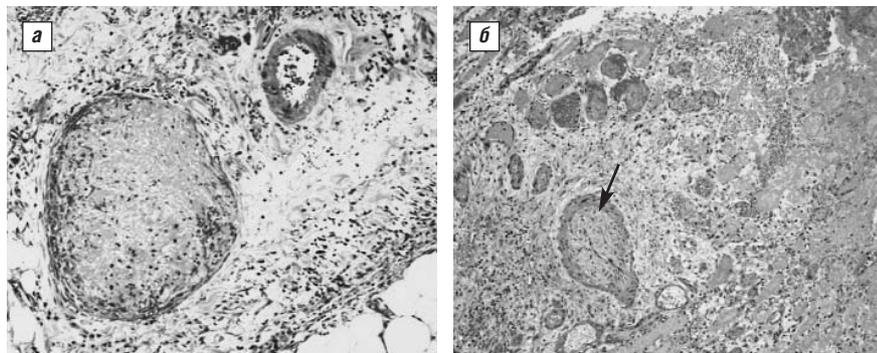
*Пациент Б., 38 лет, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с весны 2016 г. Из анамнеза известно, что в январе 2005 г. (в возрасте 24 лет) перенес тромбоз локтевой и лучевой артерий при отсутствии провоцирующих факторов. Получал фраксапирин 1,2 мл/сут с переходом на варфарин 5 мг/сут*

с положительным эффектом. Прием варфарина прекратил после выписки из стационара. В течение последующих 9 лет самостоятельно эпизодически принимал аспирин, чувствовал себя удовлетворительно, амбулаторно не наблюдался. Весной 2014 г. (в 33 года) при обследовании впервые была выявлена протеинурия (0,1 г в разовой порции), по поводу которой не обследовался. Весной 2015 г. стали беспокоить кратковременные мигрирующие боли в коленных, голеностопных суставах, суставах стоп; тогда же появились уртикарные высыпания на коже груди и плеч. Были выявлены описторхоз и лямблиоз (живет в эндемичном районе). Проводилась этиотропная противопаразитарная терапия с положительным эффектом — отрицательные результаты диагностики с использованием полимеразной цепной реакции на описторхоз и лямблиоз. С мая по сентябрь 2015 г. чувствовал себя удовлетворительно, периодически беспокоили мигрирующие кратковременные боли в коленных, голеностопных суставах, правом плечевом суставе, мелких суставах кистей и стоп с припуханием и сгибательными контрактурами суставов кистей. В октябре 2015 г. боль в суставах усилилась, стали беспокоить боль в грудной клетке на высоте вдоха и повышение температуры тела до 38 °С. Этот эпизод совпал с клинической картиной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Состояние было расценено как реактивный артрит. Лечение по месту жительства (название препаратов не помнит) с незначительным положительным эффектом: припухлость суставов прошла, но сохранялись артралгии. В феврале 2016 г. обследован по месту жительства, выявлены антиядерные антитела. По данным ультразвуковой доплерографии сосудов верхних конечностей сохранялась окклюзия плечевой артерии левой верхней конечности в стадии неполной реканализации. При эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлен выпот в перикарде по задней стенке левого желудочка (ЛЖ). В связи с периодическими жалобами на головную боль была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. В перивентрикулярном белом веществе больших полушарий в режимах T2 и T2-trim визуализировались гиперинтенсивные очаги сливного характера, ориентированные вдоль сосудов. Был поставлен диагноз СКВ и назначен гидроксихлорхин (ГХ) в дозе 200 мг/сут.

В мае 2016 г. впервые госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. При осмотре обращало на себя внимание мелкоячеистое, правильной формы сетчатое ли-

ведо на коже верхних и нижних конечностей. Был выявлен высокий уровень аФЛ — тройная позитивность (аКЛ IgG >120 GPL, анти-β2-ГП IgG >100 MPL, ВА+), антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) >200, антинуклеарный фактор (АНФ), мочевого синдром (табл. 1). По данным ЭхоКГ выявлялись признаки эндокардита Либмана—Сакса (вегетации на клапанах), незначительное количество жидкости в полости перикарда. Также был выявлен полиморфизм в генах системы гемостаза: гомозиготный полиморфизм (4G/5G) в гене ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), I/D-полиморфизм в гене ангиотензинпревращающего фермента (АПФ); гетерозиготный полиморфизм в гене цитохрома P450 (CYP2C9\*2), ответственного за метаболизм варфарина. Наличие в анамнезе артрита, серозита, высокого уровня анти-дсДНК, АНФ, гипокомплементемии позволило подтвердить диагноз СКВ. Наличие тромбов в анамнезе и высокого уровня аФЛ было основанием для подтверждения диагноза АФС. Были назначены глюкокортикоиды, от приема которых пациент отказался. Амбулаторно продолжал прием ГХ 200 мг/сут, ривароксабана (касарто) 15 мг/сут.

На фоне относительно удовлетворительного состояния 18.05.2018 г. появились боль в левых отделах живота, общая слабость, сухость во рту. Хирургом была заподозрена кишечная колика. 23.05.2018 г. состояние ухудшилось: боли в левых отделах живота усилились, увеличилась общая слабость. Бригадой скорой медицинской помощи больной был доставлен в хирургическое отделение с диагнозом: «Спонтанный разрыв левой почки. Забрюшинная гематома слева». 24.05.2018 г. была выполнена нефрэктомия слева. По данным морфологического исследования, в препарате почки были представлены все ее отделы; субкапсулярно определялась обширная стелющаяся гематома, окруженная молодой грануляционной тканью; в паранефральной клетчатке имела аналогичная гематома; часть клубочков почки были с незначительной пролиферацией мезангиальных клеток, виделись единичные «проволочные петли»; имелись единичные склерозированные и гиалинизированные клубочки; определялись клеточные и фиброзные полулуния; капилляры клубочков полнокровные, местами с лизированной кровью; выявлялись свежие и организованные тромбы в сосудах почки (рис. 1). Кровь определялась и в полости капсул нефрона; в интерстиции отмечались единичные лимфоцитарные фокусы воспаления; множественные кровоизлияния; склероза не было; пролиферация клеточных элементов сосудов среднего калибра, вплоть до облитерации просветов; ишемический инфаркт почки с геморрагическим пропитыванием (см. рис. 1, б). Морфологическое заключение: васкулопатия, множественные кровоизлияния в почке с признаками организации, ишемический инфаркт почки с геморрагическим пропитыванием. Очаговый гломерулонефрит (ГН) [класс III, индекс активности (ИА) — 3, индекс хронизации (ИХ) — 2].



**Рис. 1.** Морфологическое исследование почки пациента Б. а — свежий тромб в вене почки. Атрофия канальцевого аппарата. Лимфогистиоцитарные воспалительные инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином. ×150; б — инфаркт почки, кровоизлияние и организованный тромб (стрелка) артерии мелкого калибра с облитерацией просвета. Окраска гематоксилином и эозином. ×250

В представленном материале преобладали проявления тромбофилии и АФС (васкулопатия, ишемический инфаркт с геморрагическим пропитыванием, кровоизлияния). Волча-

ночный ГН (ВГН) имел низкий ИА, однако обращал на себя внимание ИХ при небольшой давности волчаночного процесса.

Был назначен низкомолекулярный гепарин – эноксапарин 0,8 мг/сут с последующим переходом на варфарин 6,25 мг/сут под контролем международного нормализованного отношения (МНО; целевые значения – 2,0–3,0, однако необходимый уровень МНО при динамическом мониторинговании амбулаторно не достигался), ГХ 400 мг/сут, курантил 75 мг 2 раза в сутки. Был выписан в удовлетворительном состоянии с продолжением амбулаторного наблюдения ревматологом по месту жительства.

На рис. 2 представлено МРТ-изображение органов брюшной полости пациента Б. Состояние после левосторонней нефрэктомии, в ложе удаленной почки сохраняется жидкостное скопление прежних размеров. Стрелкой показано отсутствие левой почки и жидкостное скопление в паранефральной области



**Рис. 2.** МРТ-изображение органов брюшной полости пациента Б. Состояние после левосторонней нефрэктомии, в ложе удаленной почки сохраняется жидкостное скопление прежних размеров. Стрелкой показано отсутствие левой почки и жидкостное скопление в паранефральной области

показатели сократительной функции миокарда обоих желудочков; не выявлялась патологическая жидкость в полости перикарда.

Таким образом, по данным проведенного обследования был поставлен диагноз: «СКВ, хронического течения, активность 3 (SELENA-SLEDAI – 14): ВГН (класс III, ИА – 3, ИХ – 2, микрогематурия) единственной почки с нарушением азотовыделительной и фильтрационной функции, поражение центральной нервной системы (ЦНС) – фокальная эпилепсия, гематологические нарушения (гемолитическая анемия), иммунологические нарушения (высокий уровень анти-дсДНК, гипокомплементемия). Индекс повреждения SLICC – 3 балла (нефрэктомия, инфаркт миокарда, эпилептиформные припадки). АФС, тромбоз левой локтевой артерии, ТМА почек, инфаркт левой почки, безболевая ишемия миокарда, поражение ЦНС, иммунологические нарушения (анти-β2-ГП1, аКЛ, ВА). Риск тромбоза высокий. Осложнения: спонтанный разрыв левой почки от 24.05.2018 г. Состояние после нефрэктомии левой почки от 24.05.2018 г. Артериальная гипертензия 1-й степени. Хроническая болезнь почек стадии 3а (52,19 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> по MDRD). Сопутствующий: генетическая тромбофилия: гомозиготная мутация в гене ингибитора плазминогена-1 (PAI-1), в гене гликопротеина III, в гене АПФ, гетерозиготная мутация в гене цитохрома P450».

Повторная госпитализация в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в феврале 2019 г. Данные клинико-лабораторного обследования приведены в табл. 1.

По данным дуплексного сканирования артерий верхних конечностей с цветовым картированием потока (04.03.2019) был выявлен стеноз левой локтевой артерии на 50–60% без гемодинамически значимого стенозирования.

При проведении ЭхоКГ выявлялось диффузное уплотнение эндокарда и частично миокарда нижней и задней стенок ЛЖ без нарушения локальной сократимости (рис. 3). По сравнению с исследованием, выполненным в мае 2016 г., снизились

**Таблица 1** Данные лабораторных исследований за весь период наблюдения за больным

Лабораторные показатели	Дата									
	февраль 2016 г.	май 2016 г.	ноябрь 2016 г.	июнь 2018 г.	сентябрь 2018 г.	октябрь 2018 г.	ноябрь 2018 г.	декабрь 2018 г.	январь 2019 г.	февраль 2019 г.
АФС-ассоциированные:										
аКЛ (суммарные)	+		2790							
аКЛ IgG		>120								0,1
аКЛ IgM		5,7								0,9
анти-β2-ГП (суммарные)	243,3									
анти-β2-ГП IgG		>100	180,1							100,0
анти-β2-ГП IgM		7,6								16,9
ВА (АЧТВ)		1,5								
СКВ-ассоциированные:										
АНФ		1/320								1/640
анти-дсДНК, МЕ/мл	>200	>300	360,5							>200
С3, г/л		0,46	0,62				0,64			0,65
С4, г/л		0,042	0,05				0,06			0,09
антитела к Sm		4,4								5,9
СРБ, мг/л		15,3	4,46 мг/дл	0,925 мг/дл				8,1	7,1	18,4
Показатели функции почек:										
креатинин (мкмоль/л)		104	81	160	141	136	123	131	135	141
мочевина (ммоль/л)		6,1		10,4		7,5				7,10
Показатели клинического анализа мочи										
белок, г/л	–	–			+	+				0,1
эритроциты, в п/зр.		4–5			+	+				17–20
лейкоциты, в п/зр.		0–1–2								0–1–2
МНО		1,3	1,32	1,17	1,75	1,86	1,79	2,04	1,85	2,01

**Примечание.** АЧТВ – активизированное частичное тромбопластиновое время, С3 и С4 – компоненты комплемента, СРБ – С-реактивный белок.

Учитывая высокую активность СКВ (SELENA-SLEDAI – 14), рецидивирующие артериальные тромбозы, высокий уровень аФЛ, спонтанный разрыв левой почки на фоне инфаркта почки, состояние после нефрэктомии левой почки, иницирована анти-В-клеточная терапия – ритуксимаб в дозе 1000 мг, продолжен прием ГХ 400 мг/сут, к терапии добавлен метилпреднизолон 8 мг/сут. Доза варфарина увеличена до 8,75 мг/сут, под контролем МНО (целевые уровни – 2,5–3; табл. 2).

В мае 2019 г. в рамках циклического лечения был госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Появились жалобы на эпизоды кратковременных периодов «помутнения сознания» в течение 6 мес, сопровождающихся непроизвольными сокращениями некоторых групп мышц, повторяющиеся 1 раз в день или 1 раз в 2 дня. Эпизоды не сопровождались потерей сознания. Были заподозрены эпилептические припадки в рамках неврологических проявлений АФС. Проведена повторная МРТ головного мозга, при которой выявлена картина нерезко асимметричных зон глиоза обеих теменных и затылочных долей с признаками локальной атрофии; немногочисленные супратенториальные очаги изменения МР-сигнала, более вероятно, сосудистого генеза; единичные мелкие лакунарные кисты; нерезко выраженная наружная гидроцефалия (рис. 4).

Была проведена электроэнцефалография, при которой на фоне сохранного коркового ритма выявлялась фокальная эпилептиформная активность в виде отдельных острых волн и редуцированных комплексов, острая-медленная волна регистрировалась в височных отведениях как левого, так и правого полушария асинхронно. Более высокий индекс пароксизмальной активности отмечался в левой височной области. Пароксизмальная активность выявлялась в фоне, нерезко усиливалась при гипервентиляции. Данные электроэнцефалографии позволили верифицировать приступы по типу «пти мал» (*petit mal*), в связи с чем к терапии был добавлен карбамазепин 200 мг/сут.

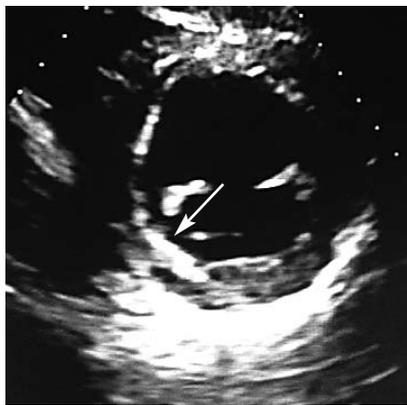


Рис. 3. Эхокардиограмма пациента Б. Уплотнение эндокарда и миокарда нижней и задней стенок левого желудочка (стрелка)

Сохранение высокой активности заболевания, проявляющейся нарушением азотовыделительной и фильтрационной функции единственной почки (протеинурия – 0,1 г/л, эритроцитурия 5–7–8 в п/зр., лейкоцитурия 0–1–3 в п/зр., снижение скорости клубочковой фильтрации по СКД-EPI до 58,01 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, по MDRD – до 52,19 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, увеличение уровня креатинина крови до 131,0 мкмоль/л, мочевины до 7,56 ммоль/л, иммунологической активностью (анти-дсДНК – 193,2 МЕ/мл, гипокомплементемия: С3 – 0,648 г/л, С4 – 0,082 г/л), высокий уровень аФЛ (аКЛ IgG – 98,8 GPL, анти-β2-ГП IgG – 91,8 Ед/мл) послужило основанием для продолжения терапии ритуксимабом в дозе 1000 мг.

На фоне терапии отмечалась положительная динамика: не повторялись судорожные припадки, улучшились азотовыделительная и фильтрационная функции единственной почки: эритроцитурия – до 5 в п/зр., протеинурия – 0,2 г/л, не было тромбозов. Продолжает принимать метилпреднизолон 8 мг/сут, ГХ 200 мг/сут, варфарин с целевым значением МНО от 2,0–3,0 ед. (определяет МНО 1 раз в месяце).

#### Обсуждение

ТМА включает группу заболеваний, характеризующихся внутрисосудистой активацией и секвестрацией тромбоцитов, приводящих к отложению тромботических масс, богатых тромбоцитами и фибрином, в микроциркуляторном русле с последующим разрушением этого русла (отеком интимы и фибриноидным некрозом стенки сосуда), фрагментацией эритроцитов, которые проходят через просвет сосуда [6–9].

Термин «тромботическая микроангиопатическая гемолитическая анемия» (ТМГА) как синоним ТМА был предложен в 1952 г. W. Symmers [10] для описания клинических нарушений, связанных с наличием локальных или диффузных микрососудистых тромбозов. ТМГА характеризуется тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией (в мазках периферической крови

Таблица 2 Лекарственная терапия за весь период наблюдения за больным

Препарат	Дата назначения/коррекции терапии										
	январь 2005 г.	апрель–август 2016 г.	август–ноябрь 2016 г.	ноябрь 2016 г.	январь 2018 г.	май 2018 г.	июнь 2018 г.	июль 2018 г.	август 2018 г.	январь 2019 г.	март 2019 г.
Фраксипарин, мл/сут	1,2 №10										
Эноксапарин, мг/сут						0,8					
Варфарин, мг/сут	5					6,75		6,75	6,75	7,5	8,75
ГХ, мг/сут		200	400	200	200	200	400	200	200	400	400
Ксарелто, мг/сут		15	15	20	10						
Дипиридамол, мг/сут		75									
Нифидепин, мг/сут						10					
Курантил, мг/сут						150		150	150	150	150
Лозап, мг/сут										25	25
Метипред, мг/сут											8
Ритуксимаб, мг											1000

выявляются фрагментированные эритроциты), сопровождается отрицательным результатом теста Кумбса, лихорадкой, неврологическими симптомами и поражением почек. Типичная гистологическая картина при этом синдроме включает гиалиновые тромбы, состоящие из фибрина и тромбоцитов, которые закрывают микроциркуляторное русло. После выявления связи тромботических эпизодов с аФЛ при СКВ появились работы, в которых была признана связь ТМГА с аФЛ [11–15]. У некоторых пациентов с СКВ было выявлено, что поражение почек, характерное для ТМГА, может ассоциироваться с тромботической тромбоцитопенической пурпурой, гемолитико-уремическим синдромом или АФС, независимо от основного существующего типа ВГН [15–19]. ТМА может также развиваться (хотя и намного реже) при других аутоиммунных заболеваниях [20, 21].

В приведенном описании у пациента имеется поражение четырех органов: почек, ЦНС, сердца и кожи.

Тромбоз как нефрологическое проявление АФС встречается довольно редко и требует в первую очередь исключения СКВ и системных васкулитов. Поражение почек при АФС сопровождается наличием в крови аФЛ в сочетании с гистологическими признаками ТМА, вовлекающей как артериолы, так и капилляры клубочков, и/или наличием одного или более из следующих признаков:

- фиброзная гиперплазия интимы, вовлекающая организованные тромбы с реканализацией или без нее;
- фиброз или фиброзно-клеточная окклюзия артерий или артериол;
- большие зоны атрофированных канальцев, содержащих эозинофильные цилиндры [22].

При наличии только признаков поражения почек и аФЛ правомерен диагноз «АФС-ассоциированная нефропатия» (АФСН) [23]. Существует мало данных о распространенности АФСН. В большой когорте пациентов с АФС почечная недостаточность встречалась в 2,7% случаев [6]. По данным морфологического исследования биоптатов почек, частота ТМА при АФСН составляет около 30% [24]. АФСН, связанная с ТМА, обычно проявляется острым повреждением почек, но может также иметь подострое течение. Наличие системных проявлений, включая ТМГА и тромбоцитопению, исключает, как правило, первичный АФС [24]. Острая почечная недостаточность при ТМА, ассоциированной с повреждением почек, отличается от клинической картины поражения почек при классическом

АФС, проявляющейся гипертензией, субнефротической протеинурией, гематурией и медленно прогрессирующим снижением функции почек. Внепочечные проявления ТМА, включая поражение кожи, легких и ЦНС, описаны при КАФС [23, 25]. Первичный системный васкулит, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, злокачественная гипертензия и другие причины хронической почечной недостаточности исключаются при диагностике изолированной АФСН.

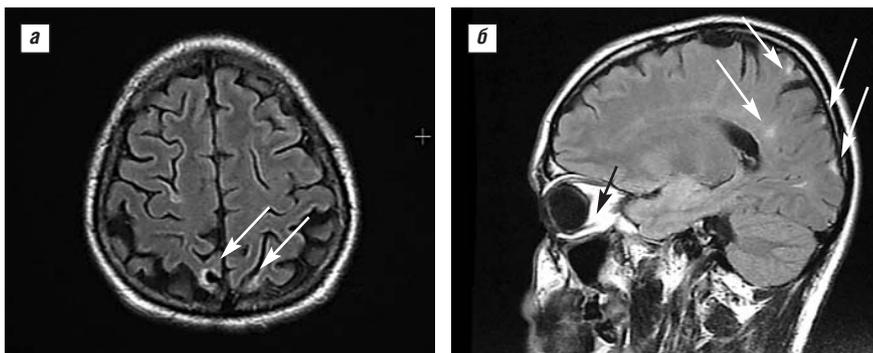
При наличии СКВ перечисленные нарушения следует дифференцировать от изменений, ассоциируемых с волчаночным нефритом.

ТМА с реканализацией тромбов, обнаруженная в биоптате почек у больных АФС, позволила М.С. Amigo и соавт. [26] исключить васкулит и высказаться в пользу ишемической природы поражения почек при АФС. Морфологическим признаком поражения почек при АФС является невоспалительная окклюзия почечных сосудов, которая варьирует от тромбоза гломерулярных капилляров до тромбоза почечной артерии и вены. При этом обычно выявляются следующие гистологические изменения:

- артерии и артериолы часто имеют тромботические повреждения с реактивным мукоидным утолщением интимы и гиперплазией мышечной оболочки;
- в капиллярах гломерул выявляются тромбы с мезангиолизисом;
- фокальная атрофия коры вместе с фиброзом интерстиция, которая, вероятно, является следствием ишемии тканей.

При морфологическом исследовании почки пациента выявлялись утолщение стенок сосудов среднего калибра в связи с пролиферацией клеточных элементов, свежие и организованные тромбы сосудов интерстиция, ишемический инфаркт почки с геморрагическим пропитыванием и кровоизлияния; очаговый ВГН (класс III, IA – 3, IX – 2). Отмеченный низкий IA ГН позволяет рассматривать поражение почек с большей вероятностью в рамках ТМА на фоне АФС. При ТМА повреждение микрососудистого эндотелия инициирует проникновение фибриногена и других компонентов плазмы, а иногда и фрагментированных эритроцитов, в субэндотелий капилляров, артериол и мелких артерий, что приводит к сужению просвета сосуда и последующей ишемии [27]. Это часто осложняется тромбозом, которому способствуют поврежденные эндотелиальные поверхности, что отмечено в морфологической картине удаленной почки пациента.

Частота вовлечения почек в патологический процесс при ТМА на фоне СКВ без сопутствующего АФС составляет >50% [28, 29]. Поражение затрагивает клубочек, тубулоинтерстиций и почечные сосуды. Наиболее распространено повреждение гломерул, характеризующееся отложением иммунных комплексов с различными патологическими проявлениями. ТМА на фоне СКВ можно рассматривать как отдельную категорию в спектре ВГН. Интересно, что классификация типов ГН Всемирной организации здравоохранения и классификация Международного общества



**Рис. 4.** МРТ-изображение головного мозга пациента Б. Зоны очаговых изменений (стрелки) сосудистого генеза в веществе головного мозга. а – сагиттальная плоскость; б – фронтальная плоскость

нефрологии/общества почечной патологии (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society – ISN/PRS) [28, 29] не включают гистологические признаки ТМА.

В гистологической картине почки у приведенного пациента достоверность ВГН не вызывает сомнений. Однако свой вклад в повреждение органа вносит также микроангиопатия, с которой, видимо, и связано значение ИХ, равное 2, при небольшой давности поражения почек.

Поражение ЦНС как при СКВ, так и при АФС заслуживает отдельного внимания, и в обоих случаях оно является прогностически неблагоприятным. Генез поражения головного мозга, как и фокальной эпилепсии, двоякий: он включает иммуноопосредованное и тромботическое повреждение. При МРТ головного мозга у пациента были выявлены изменения, имитирующие проявления рассеянного склероза (последний исключен неврологом). Ишемические нарушения на фоне АФС в белом веществе головного мозга могут быть неотличимы при МРТ от признаков рассеянного склероза, однако существуют данные, что клинические синдромы, имитирующие рассеянный склероз, главным образом в его рецидивирующем варианте, встречаются в сочетании с аФЛ [30]. Связь между когнитивным дефицитом и поражением белого вещества головного мозга по данным МРТ подтверждает мнение о том, что церебральная микроваскулопатия может быть основным механизмом когнитивной дисфункции при АФС [31]. Также существует мнение, что аФЛ напрямую взаимодействуют с нейрональной тканью – как результат иммуноопосредованного механизма повреждения нейронов [31]. Поражение ЦНС при АФС может происходить и за счет кардиогенной эмболии.

Поражение сердечно-сосудистой системы при АФС условно может быть разделено на патологию клапанного аппарата сердца, поражение коронарных артерий и миокарда [32]. В приведенном клиническом наблюдении отмечаются вовлечение эндокарда (наличие вегетаций на клапанах), поражение коронарных артерий (перенесенный инфаркт миокарда неизвестной давности – изменения

впервые выявлены на ЭКГ от февраля 2019 г.). Поражение мелких сосудов миокарда клинически может не проявляться [33]. Описаны случаи возникновения участков микроинфаркта из-за тромбоза артериол, что приводило к обширному некрозу миокарда и летальному исходу [32–35].

Наличие поражения более чем трех органов может быть причиной КАФС. В то же время в связи с постепенным вовлечением органов в патологический процесс, несмотря на полиорганность, состояние данного пациента нельзя рассматривать как КАФС. Замедление прогрессирования процесса связано скорее с проводимой терапией на фоне хронического течения СКВ и АФС.

У пациента, несмотря на проводимую терапию, сохраняется очень высокий риск тромбоза в связи с наличием высокой тройной позитивности по аФЛ и сохраняющейся иммунологической активностью. Наличие полиморфизма генов системы гемостаза в сочетании с высоким уровнем аФЛ также повышает риск рецидива тромбоза.

#### Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

*Исследование выполнено в рамках темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Разработка методов персонализированной терапии ревматических заболеваний с коморбидной патологией» (AAAA-A19-119021190151-3).*

*The investigation was conducted as part of the topic of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology “The development of methods for personalized treatment of rheumatic diseases with comorbid pathology” (AAAA-A19-119021190151-3).*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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
- Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром. Монография. Москва: Литтерра; 2004. С. 36. [Nasonov EL. *Antifosfolipidnyi sindrom. Monografiya* [Antiphospholipid syndrome. Monograph]. Moscow: Litterra; 2004. P. 36 (In Russ.).]
- Asherson RA, Pierangel SS, Cervera R. Is there a microangiopathic antiphospholipid syndrome? *Ann Rheum Dis.* 2007;66:429-33. doi: 10.1136/ard.2006.067033
- Asherson RA, Cervera R. Microvascular and microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes («MAPS»): semantic or antisemantic? *Autoimmun Rev.* 2008;7(3):164-7. doi: 10.1016/j.autrev.2007.11.009
- Musa MO, Nounou R, Sahovic E, et al. Fulminant thrombotic thrombocytopenic purpura in two patients with systemic lupus erythematosus and phospholipid autoantibodies. *Eur J Haematol.* 2000;64:433-5. doi: 10.1034/j.1600-0609.2000.91125.x
- Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):1019-27. doi: 10.1002/art.10187
- Ruggenti P, Remuzzi G. Thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1990;4:219-41. doi: 10.1016/S0889-8588(18)30514-8
- Saha M, McDaniel JK, Zhang L. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost.* 2017;15:1889-900. doi: 10.1111/jth.13764
- Camous L, Veyradier A, Darmon M, et al. Macrovascular thrombosis in critically ill patients with thrombotic microangiopathies. *Intern Emerg Med.* 2014 Apr;9(3):267-72. doi: 10.1007/s11739-012-0851-4. Epub 2012 Oct 7.
- Symmers W. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia (thrombotic microangiopathy). *BMJ.* 1952;ii:897-903. doi: 10.1136/bmj.2.4790.897
- Макацария АД, Бренер Б, Бицадзе ВО, Акиншина СВ. Тромботическая микроангиопатия. В кн.: Системный венозный и артериальный тромбоемболизм в акушерско-гинекологической практике. Москва: Медицинское информационное агентство; 2016. С. 853-77. [Makatsariya AD, Brenner B, Bitsadze VO, Akin'shina SV. Thrombotic microangiopathy. In: *Sistemnyi venoznyi i arterial'nyi tromboembolizm v akushersko-ginekologicheskoi praktike* [Systemic venous and arterial thromboembolism in obstetric and gynecological practice]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2016. P. 853-77 (In Russ.).]

12. Hess DC, Sethi K, Awad E. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: effective treatment with plasma exchange and immunosuppression. *J Rheumatol*. 1992 Sep;19(9):1474-8.
13. Durand JM, Lefevre P, Kaplanski G, Soubeyrand J. Thrombotic microangiopathy and the antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol*. 1991;18:1916-8.
14. Glueck HI, Kant KS, Weiss MA, et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus. Relation to the presence of circulating anticoagulants. *Arch Intern Med*. 1985 Aug;145(8):1389-95. doi: 10.1001/archinte.145.8.1389
15. Kant KS, Pollak VE, Weiss MA, et al. Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and significance. *Medicine (Baltimore)*. 1981 Mar;60(2):71-86. doi: 10.1097/00005792-198103000-00001
16. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med*. 1990 May;112(9):682-8. doi: 10.7326/0003-4819-112-9-682
17. Farrugia E, Torres VE, Gastineau D, et al. Lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus: a clinical and renal pathological study. *Am J Kidney Dis*. 1992 Nov;20(5):463-71. doi: 10.1016/S0272-6386(12)70258-5
18. Frampton G, Hicks J, Cameron JS. Significance of anti-phospholipid antibodies in patients with lupus nephritis. *Kidney Int*. 1991 Jun;39(6):1225-31. doi: 10.1038/ki.1991.155
19. Tsai HM. Molecular mechanisms in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Thromb Hemost*. 2004 Oct;30(5):549-57. doi: 10.1055/s-2004-835675
20. Babar F, Cohen SD. Thrombotic microangiopathies with rheumatologic involvement. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018 Nov;44(4):635-49. doi: 10.1016/j.rdc.2018.06.010. Epub 2018 Sep 7.
21. Copelovitch L, Kaplan BS. The thrombotic microangiopathies. *Pediatr Nephrol*. 2008 Oct;23(10):1761-7. doi: 10.1007/s00467-007-0616-x
22. Barbour T, Johnson S, Cohnsey S, Hughes P. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jul;27(7):2673-85. doi: 10.1093/ndt/gfs279
23. Nochy D, Daugas E, Droz D, et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1019-27.
24. Arachchillage DRJ, Machin SJ, Mackie IJ, Cohen H. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 2014;113:13-9. doi: 10.1160/TH14-05-0416
25. Silvarino R, Sant F, Espinosa G, et al. Nephropathy associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20:721-9. doi: 10.1177/0961203310397410
26. Amigo MC, Garcia-Torres R, Robles M, et al. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 1992;19:1181-5.
27. Turrent-Carriles A, Herrera-Felix JP, Amigo M-C. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Front Immunol*. 2018;1(9):1008. doi: 10.3389/fimmu.2018.01008
28. Praprotnik S, Ferluga D, Vizjak A. Microthrombotic/microangiopathic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009 Jun;36(2-3):109-25. doi: 10.1007/s12016-008-8104-z
29. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:241-50. doi: 10.1097/01.ASN.0000108969.21691.5D
30. Cuadrado MJ, Khamashta MA, Ballesteros A, et al. Can neurologic manifestations of Hughes (antiphospholipid) syndrome be distinguished from multiple sclerosis? Analysis of 27 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2000 Jan;79(1):57-68. doi: 10.1097/00005792-200001000-00006
31. Tektonidou MG, Varsou N, Kotoulas G, et al. Cognitive deficits in patients with antiphospholipid syndrome: association with clinical, laboratory, and brain magnetic resonance imaging findings. *Arch Intern Med*. 2006 Nov 13;166(20):2278-84. doi: 10.1001/archinte.166.20.2278
32. Murphy J, Leach IH. Findings at necropsy in the heart of a patient with anticardiolipin syndrome. *Br Heart J*. 1989 Jul;62(1):61-4. doi: 10.1136/hrt.62.1.61
33. Brown JH, Doherty CC, Allen DC, et al. Fatal cardiac failure due to myocardial microthrombi in systemic lupus erythematosus. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988 May 28;296(6635):1505. doi: 10.1136/bmj.296.6635.1505
34. Kaplan SD, Chartash EK, Pizzarello RA, et al. Cardiac manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Am Heart J*. 1992 Nov;124(5):1331-8. doi: 10.1016/0002-8703(92)90420-z
35. Решетняк Т.М. Лечение антифосфолипидного синдрома: современные стандарты. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2016;1(65):11-20. doi: 10.25555/THR/2017/3/0790
- Решетняк Т.М. Treatment of antiphospholipid syndrome: modern standards. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*. 2016;1(65):11-20. doi: 10.25555/THR/2017/3/0790 (In Russ.).

Чельдиева Ф.А. <https://orcid.org/0000-0001-5217-4932>

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Раденска-Лоповок С.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4669-260X>

Корсакова Ю.О. <https://orcid.org/0000-0002-3052-7466>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>