

# **Национальные рекомендации по диагностике и лечению нефропатии, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом**

## **Разработчик:**

Научное общество нефрологов России

## **Рабочая группа:**

Козловская Н.Л. профессор кафедры нефрологии и гемодиализа ИПО  
1МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор

Коротчаева Ю.В. доцент кафедры нефрологии и гемодиализа ИПО  
1МГМУ им. И.М. Сеченова, к.м.н.

2015

## **Сокращения**

АД – артериальное давление  
АКЛ – антикардиолипидные антитела  
АФЛ – антифосфолипидные антитела  
АФС – антифосфолипидный синдром  
АФСН – нефропатия, ассоциированная с АФС  
Анти- $\beta$ 2-ГП1 – антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину1  
БПВН – быстро прогрессирующий волчаночный нефрит  
ВА – волчаночный антикоагулянт  
ВН – волчаночный нефрит  
ВИГ – внутривенный иммуноглобулин  
ГД – гемодиализ  
ГК – глюкокортикоиды  
ГН – гломерулонефрит  
ГУС – гемолитико-уремический синдром  
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови  
ЗПТ – заместительная почечная терапия  
КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром  
ЛС – лекарственные средства  
НС - нефротический синдром  
НМГ – низкомолекулярный гепарин  
НФГ – нефракционированный гепарин  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОПП – острое почечное повреждение  
ПАФС – первичный антифосфолипидный синдром  
РАС – ренин-ангиотензиновая система  
рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации  
СЗП – свежезамороженная плазма  
СКВ – системная красная волчанка  
ТМА – тромботические микроангиопатии  
ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ЦНС – центральная нервная система  
ЭКГ - электрокардиограмма  
ХБП - хроническая болезнь почек  
ХПН – хроническая почечная недостаточность

**Оглавление:**

1) Методика оценки рекомендаций.....	стр.4
2) Определение, эпидемиология, этиология .....	стр.6
3) Патогенез .....	стр.8
4) Классификация ВН.....	стр.8
5) Клинические проявления ВН.....	стр.10
6) Принципы диагностики.....	стр.13
7) Лечение .....	стр.17
8) Прогноз.....	стр.26
9) Скрининг.....	стр.28
10) Литература.....	стр.29

**1. Методика оценки силы рекомендаций и уровня их предсказательности, использованная при составлении данных клинических рекомендаций**

- Для рекомендаций сила указана как уровень 1, 2 или «нет степени» (табл.1), качество доказательной базы обозначено как А, В, С (табл.2).

Таблица 1. Оценка силы рекомендаций  
(составлена в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO)

Уровень	Оценка рекомендаций		
	Со стороны пациентов	Со стороны врача	Дальнейшее направление использования
<b>Уровень 1 «Эксперты рекомендуют»</b>	Подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемым путем и лишь небольшая часть из них отвергли бы этот путь	Подавляющему большинству своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций
<b>Уровень 2 «Эксперты полагают»</b>	Большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта
<b>«Нет градации» (НГ)</b>	Данный уровень применяется в тех случаях, когда в основу рекомендации укладывается здравый смысл исследователя-эксперта или тогда, когда обсуждаемая тема не допускает адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике.		

Таблица 2. Оценка качества доказательной базы  
(составлена в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO)

Качество доказательной базы	Значение
<b>A – высокое</b>	Эксперты уверены, что ожидаемый эффект близок к рассчитываемому
<b>B - среднее</b>	Эксперты полагают, что ожидаемый эффект близок к рассчитываемому эффекту, но может и существенно отличаться
<b>C – низкое</b>	Ожидаемый эффект может существенно отличаться от рассчитываемого эффекта
<b>D – Очень низкое</b>	Ожидаемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от рассчитываемого

- **Методы, используемые для формулировки рекомендаций:** Консенсус экспертов

## 2. Определение, эпидемиология, этиология (Таблица 3)

Определение
<p><b>Антифосфолипидный синдром</b> — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся сосудистыми тромбозами и патологией беременности, которые обусловлены присутствием циркулирующих антифосфолипидных антител</p> <p><b>Синоним термина:</b> Синдром Хьюза</p> <p><b>АФС-ассоциированная нефропатия</b> - нефропатия, обусловленная тромботической микроангиопатией внутрипочечных сосудов (капилляров клубочков, артериол, артерий) у пациентов с циркулирующими антифосфолипидными антителами, которая приводит к развитию ишемии почек и прогрессирующей почечной недостаточности вследствие нарастающего нефросклероза</p>
Эпидемиология
<ul style="list-style-type: none"><li>• Распространённость АФС в общей популяции составляет не менее 1%. Частота выявления антифосфолипидных антител у здоровых людей составляет в среднем 6% (2-12%).</li><li>• При СКВ частота выявления АФЛ составляет 30-50%, у женщин с привычным невынашиванием беременности – 10-40%. Среди пациентов с первым острым нарушением мозгового кровообращения АФЛ выявляют в 10-26% случаев.</li><li>• Заболевание развивается преимущественно в молодом возрасте, средний возраст дебюта болезни – 31 год.</li><li>• Женщины болеют АФС в 4-5 раз чаще мужчин.</li><li>• Распространённость АФС-нефропатии составляет 25–63% при первичном АФС, 32–68% — при вторичном АФС у больных СКВ, 78% — при катастрофическом АФС.</li></ul>
Этиология
<p>Этиология АФС неизвестна. Причины синтеза АФЛ до конца не изучены.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Повышение их уровня отмечают при аутоиммунных заболеваниях, главным образом, при СКВ. АФЛ выявляют у 33-50% больных СКВ.</li><li>• АФЛ часто обнаруживают у пациентов с инфекционной патологией, включая</li></ul>

бактериальные и вирусные инфекции и паразитарные инвазии.

- Синтез АФЛ связан с широким спектром злокачественных новообразований.
- АФЛ обнаруживают при применении некоторых лекарственных препаратов.
- Существуют данные об иммуногенетической предрасположенности к АФС, основанные на обнаружении более высокой частоты АФЛ в семьях пациентов с первичным и вторичным АФС. Описаны случаи развития первичного АФС у членов одной семьи.
- Частота выявления АФС увеличивается с возрастом.

### 3. Патогенез (Таблица 4)

#### Патогенез АФС-нефропатии

Механизмы тромбообразования при АФС многообразны и обусловлены взаимодействием АФЛ с компонентами свёртывающей системы крови и фибринолиза, естественными антикоагулянтами (протеин С), тромбоцитами и эндотелиальными клетками, что приводит к развитию тромбофилического состояния. Однако одного лишь синтеза АФЛ для индукции тромботического процесса не достаточно. В соответствии с гипотезой «двойного удара», АФЛ создают предпосылки для развития тромбоза, а индукцию тромбообразования обеспечивают многочисленные дополнительные факторы, которые рассматривают как локальные триггерные механизмы. Во взаимодействии АФЛ с фосфолипидами центральная роль принадлежит белкам-кофакторам, связывающим фосфолипиды, из которых наиболее важны  $\beta_2$ -гликопротеин-1 и протромбин. Взаимодействуя с фосфолипидами, они формируют «неоантигены», являющиеся основной мишенью циркулирующих АФЛ.

В патогенезе АФС-нефропатии ведущую роль играет локальная внутривисочечная активация сосудистого эндотелия и тромбоцитов, обусловленная взаимодействием АФЛ с эндотелиальными клетками капилляров клубочков и внегломерулярных сосудов. При этом исходный атромботический фенотип эндотелия меняется на протромботический и провоспалительный. Возникающая в участках повреждения эндотелиальных клеток одновременная активация тромбоцитов усугубляет дисбаланс между анти- и прокоагулянтными факторами, приводя к внутрисосудистому

тромбообразованию. Тромботическую окклюзию интратенальных сосудов сопровождает развитие фиброза сосудистой стенки. Распространённый процесс окклюзии сосудов приводит к нарушению внутривисочечной микроциркуляции с развитием ишемии почек и прогрессирующей почечной недостаточности.

#### 4. Классификация АФС (Таблица 5)

Клиническая классификация АФС
Выделяют несколько клинических форм АФС: первичный, на долю которого в структуре АФС приходится 53%, вторичный – 47% и катастрофический, частота которого не превышает 1%
<ul style="list-style-type: none"><li>• Вторичный АФС чаще всего развивается при СКВ, реже — при других системных заболеваниях</li><li>• Первичный АФС развивается в отсутствие какого-либо другого заболевания</li><li>• Катастрофический АФС — особый вариант АФС, обусловленный острым тромбозом преимущественно сосудов микроциркуляторного русла (ТМА) жизненно важных органов (не менее трёх одновременно) с развитием полиорганной недостаточности в сроки от нескольких часов до 7 дней</li></ul>

#### 5. Клинические проявления АФС-нефропатии (Таблица 6)

(Таблица 6-1) Основные симптомы АФС
Клиническая картина АФС полиморфна, что определяется разнообразной локализацией тромбов в венах, артериях или мелких внутривисочечных сосудах. Сочетание тромботической окклюзии периферических сосудов и сосудов микроциркуляторного русла формирует клиническую картину полиорганной ишемии, приводящей в ряде случаев к полиорганной недостаточности.
Основные клинические проявления АФС: <ul style="list-style-type: none"><li>• Венозные тромбозы, преимущественно – глубоких вен голеней (35-55%)</li></ul>

- Артериальные тромбозы (25-31%)

**Локализация и частота артериальных тромбозов:**

- Церебральные артерии с развитием ОНМК (50%).
- Коронарные артерии с развитием острого инфаркта миокарда (23%)
- Висцеральные и периферические артерии (27%)

**(таблица 6-2) Варианты поражения почек при АФС**

Почки могут поражаться при всех вариантах АФС. В зависимости от локализации тромбозов в сосудистом русле почек, протяжённости и темпа развития процесса тромботической окклюзии клиническая картина варьирует от ОПП и тяжёлой, иногда злокачественной, артериальной гипертензии до минимального мочевого синдрома, мягкой или умеренной артериальной гипертензии и медленно прогрессирующего нарушения функции почек

**Особенности тромботического поражения сосудов почек при АФС**

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

**Клинико-морфологическая характеристика АФС-нефропатии**

АФС-нефропатия — основная форма поражения почек при АФС, которая выявляется в 90-100% случаев у пациентов с первичным АФС, имеющих признаки нефропатии. В основе её лежит ТМА, клинико-морфологические признаки и особенности патогенеза которой сходны с таковыми при ГУС (см. Рекомендации по атипичному ГУС). Наиболее ярко симптомы ТМА проявляются у больных КАФС, при котором частота поражения микроциркуляторного русла почек превосходит 70%. У пациентов с ПАФС АФС-нефропатия выявляется в 9-57% случаев.

**Основные симптомы АФС-нефропатии:**

- **Артериальная гипертензия** – у 70–90% пациентов с «первичной» АФС-нефропатией, как правило, умеренная или тяжелая. У больных КАФС возможно развитие злокачественной АГ. Основным механизмом АГ при АФС-нефропатии — активация РАС в ответ на ишемию почек.
- **Нарушение функции почек.** Для АФС-нефропатии характерно раннее изолированное снижение СКФ, иногда надолго опережающее нарушение азотовыделительной функции почек. Почечная недостаточность, как правило, носит медленно прогрессирующий характер. Прогрессирование ХПН нередко связано с нарастающей АГ. У больных КАФС в ряде случаев развивается необратимая ОПН.
- **Мочевой синдром** в большинстве случаев представлен умеренной изолированной протеинурией. Возможно развитие нефротического синдрома. Нарастание протеинурии чаще отмечают при тяжёлой, плохо корригируемой АГ. Менее чем у 50% пациентов отмечается микрогематурия.
- **Морфологическая картина АФС-нефропатии** представлена сочетанием гистологических признаков острой (в 30% биоптатов почек) и хронической ТМА. По мере прогрессирования АФС-нефропатии развивается очаговая ишемическая атрофия коры. Комбинация артериосклероза, фиброзной гиперплазии интимы сосудов, интерстициального фиброза с атрофией канальцев и очаговой атрофией коры позволяет диагностировать АФС-нефропатию независимо от наличия признаков острой ТМА.

При первичном АФС возможно **острое и хроническое течение** АФС-нефропатии. Острое течение характеризуется развитием остроснефритического синдрома с нарастающей креатининемией. В наиболее тяжёлых случаях возникает быстро прогрессирующая почечная недостаточность, как правило, в сочетании с тяжёлой или злокачественной АГ. Хроническое течение у большинства пациентов характеризует синдром «сосудистой нефропатии», представленный сочетанием АГ и умеренного нарушения функции почек независимо от наличия мочевого синдрома. У небольшого числа больных возникает нефротический синдром.

#### **АФС-нефропатия при СКВ**

Распространенность АФС-нефропатии при СКВ колеблется в широких пределах, составляя 41-66% среди пациентов с волчанкой и вторичным аФС, 22-33% среди больных СКВ и циркулирующими АФЛ, но без тромбозов, и 4-15% при СКВ без АФЛ.

При этом клинико-морфологические признаки АФС нефропатии отмечаются независимо от наличия или отсутствия ВН. Корреляция между наличием АФС-нефропатии и морфологическим классом ВН отсутствует. Хотя в большинстве случаев АФС-нефропатия сочетается с ВН, возможно изолированное ее развитие (около 3%) в отсутствие гистологической картины ВН. У больных с сочетанием АФС-нефропатии и ВН отмечается чаще наблюдается тяжелая АГ, ОПП и массивная протеинурия, отмечены более быстрое прогрессирование почечной недостаточности с формированием терминальной ХПН, а также большая выраженность гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза.

#### **Комментарии:**

Поражение почек у больных АФС до настоящего времени остается недооцененным. Возможно следующее объяснение этому: у больных ПАФС клинические проявления нефропатии отступают на второй план по сравнению с тяжёлым поражением ЦНС, сердца и лёгких, в связи с чем часто игнорируются, тогда как при СКВ любые симптомы поражения почек рассматриваются как манифестация ВН. При этом наличие тромбоцитопении или проводимая антикоагулянтная терапия ограничивают возможности выполнения биопсии почки у больных АФС из-за высокого риска осложнений. Тем не менее, в последние годы АФС-нефропатию наряду с тромбоцитопенией, поражением клапанов сердца, хореей и сетчатым ливедо рассматривают как симптом, ассоциированный с циркуляцией АФЛ. АФС-нефропатия чаще всего развивается у пациентов с артериальными тромбозами в анамнезе. Существует сильная связь АФС-нефропатии с ОНМК, сетчатым ливедо, титром АКЛ и наличием ВА. С другой стороны, тяжелая АГ, характерная для АФС-нефропатии, является фактором риска повторных ОНМК. При динамическом наблюдении у пациентов с АФС-нефропатией в рамках СКВ или ПАФС отмечено более частое рецидивирование тромбозов, чем у больных с теми же диагнозами, но без АФСН.

## **6. Принципы диагностики АФС-нефропатии**

Диагностика АФС-нефропатии основана на выявлении клинико-морфологических признаков поражения почек у больных АФС.

Диагноз достоверного АФС устанавливают при наличии хотя бы одного клинического и одного лабораторного критерия (Таблица 7)

### **Таблица 7. Диагностические критерии АФС**

#### **Клинические критерии:**

**Сосудистый тромбоз.** Один или более эпизод тромбоза венозных, артериальных или мелких внутриорганных сосудов любой локализации, подтвержденный с помощью инструментальных методов или морфологически.

**Акушерская патология :**

- один или более эпизод необъяснимой гибели нормального плода после 10 нед беременности;
- одни или более преждевременные роды (нормальным новорождённым) до 34 нед беременности при явлениях преэклампсии или тяжёлой плацентарной недостаточности;
- три и более спонтанных аборта до 10 нед беременности.

**Лабораторные критерии:**

- Антитела к кардиолипину IgG и/или IgM изотипов в средних или высоких титрах, выявляемые, по крайней мере, дважды с интервалом не менее 12 нед с помощью стандартизованного иммуноферментного метода;
- антитела к  $\beta 2$  GP 1 IgG и/или IgM изотипов, выявляемые, по крайней мере, дважды с интервалом не менее 12 нед с помощью стандартизованного иммуноферментного метода
- Волчаночный антикоагулянт, выявляемый, по крайней мере, дважды с интервалом не менее 12 нед стандартизованным коагулологическим методом.

**(Таблица 7.1) Гистологические признаки АФС-нефропатии**

- ТМА артериол и капилляров и/или:
- Фиброзная гиперплазия интимы артериол и междольковых артерий с сужением их просвета
- Организующиеся тромбы с реканализацией или без нее
- Фиброзная или фиброклеточная окклюзия сосудов,
- Фокальная атрофия коры
- Зоны атрофии канальцев

Признаки острой ТМА встречаются в биоптатах почек лишь у трети больных АФСН. В подавляющем большинстве случаев они сочетаются с одним или несколькими (не менее двух) хроническими признаками

**Рекомендация 1.** В случае появления у пациента с диагнозом достоверного АФС признаков поражения почек (впервые возникшая АГ, мочевого синдром, почечная недостаточность) необходимо выполнение биопсии почки (НГ)

**Комментарий:** Принимая решение о необходимости нефробиопсии, следует помнить о ее высоком риске у больных АФС. Это обусловлено опасностью как кровотечений, связанных с тромбоцитопенией и антикоагулянтной терапией, так и повторных тромбозов, обусловленных отменой антикоагулянтов.

**Рекомендация 1.1.** Диагноз АФС-нефропатии следует предполагать при появлении признаков поражения почек у пациентов с АФС, чаще имеющих в анамнезе артериальные тромбозы, чем венозные; у женщин, перенесших раннюю (до 34 нед. беременности) преэклампсию, особенно при сохраняющихся артериальной гипертензии, нарушения функции почек и мочевого синдрома более трёх месяцев после родов, у молодых пациентов с тяжёлой артериальной гипертензией (НГ).

**Комментарий:** В ряде случаев у больных АФС поражение почек может быть представлено не только АФС-нефропатией, но и различными морфологическими вариантами гломерулонефрита: мембранозной нефропатией, болезнью минимальных изменений, фокально-сегментарным гломерулосклерозом, реже – пролиферативными формами ГН.

**Рекомендация 1.2.** В случае морфологической верификации АФС-нефропатии, особенно у больных СКВ и в отсутствие других заболеваний с аналогичной гистологической картиной, рекомендуется исследовать АФЛ.

**Комментарий:** если ранее результат исследования АФЛ был негативным, следует повторить их определение в динамике с интервалом не менее 12 нед. по крайней мере дважды.

**Рекомендация 1.3.** У больных с морфологическими признаками АФС-нефропатии и персистирующей АФЛ-позитивностью следует диагностировать АФС даже в отсутствие венозных или артериальных тромбозов при условии исключения других заболеваний, гистологическая картина которых представлена признаками острой и хронической ТМА (НГ).

**Комментарий:** У больных АФС сочетание острых и хронических изменений отражает рецидивирование тромбообразования в сосудистом русле почек и свидетельствует о возможности развития острой ТМА у пациентов с хронической сосудисто-окклюзионной патологией. По мере прогрессирования АФС-нефропатии развивается очаговая ишемическая атрофия коры. Комбинация артериосклероза, фиброзной гиперплазии интимы сосудов, интерстициального фиброза с атрофией канальцев и очаговой атрофии коры позволяет диагностировать АФС-нефропатию независимо от наличия ТМА. Таким образом, ТМА — лишь морфологический эквивалент острого течения тромботического процесса в интратенальных сосудах. Понятие «АФС-ассоциированная нефропатия» включает ТМА, но не ограничено ею.

**Таблица 8. Дифференциальная диагностика АФС-нефропатии**

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
<p>АФС-нефропатию у пациентов с первичным АФС необходимо дифференцировать с широким кругом заболеваний:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Поражение почек при системных заболеваниях: СКВ, системная склеродермия, узелковый полиангиит, некротизирующие васкулиты.</li><li>• Гломерулонефриты: острый, быстро прогрессирующий.</li><li>• Гломерулонефрит при подостром инфекционном эндокардите.</li><li>• Ишемическая болезнь почек .</li></ul> <p>Катастрофический АФС, у подавляющего большинства больных протекающий с развитием ОПП, следует дифференцировать с быстро прогрессирующим волчаночным нефритом и острой склеродермической нефропатией, а также острым ДВС-синдромом.</p> <p>Однако развитие симптомокомплекса КАФС в первую очередь требует проведения дифференциальной диагностики с другими микроангиопатическими синдромами (первичными ТМА):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура</li><li>• Гемолитико-уремический синдром (у взрослых пациентов наиболее вероятен атипичный ГУС, у детей – атипичный и типичный ГУС)</li></ul>

## 7. Лечение АФС-нефропатии

### 7.1. Общие принципы лечения АФС-нефропатии

До настоящего времени отсутствуют четко определенные подходы к лечению АФС-нефропатии. Целями терапии являются:

- При остром течении — устранение тромботической окклюзии мелких внутривисочечных сосудов
- при хроническом течении — профилактика рецидивов тромбообразования во внутривисочечном сосудистом русле для замедления прогрессирования почечного процесса.

Эмпирический подход к терапии больных АФС-нефропатией при первичном АФС и вторичном АФС в рамках СКВ предусматривает использование прямых антикоагулянтов в момент острого эпизода ТМА и различные режимы применения антикоагулянтов и антиагрегантов при хроническом течении почечного процесса. Выбор адекватного профилактического режима у пациентов с АФС-нефропатией, как и при АФС в целом, основан на стратификации рисков тромбообразования. Риск развития первого тромбоза любой локализации и рецидивов тромбообразования впоследствии определяют:

- **Профиль АФЛ:** ВА является более сильным предиктором тромбозов, чем АКЛ и анти- $\beta$ 2-ГП1-антитела. Имеет значение также изотип АКЛ: АКЛ класса IgG более «тромбогенны», чем АКЛ класса IgM. Риск тромбоза возрастает с количеством положительных АФЛ тестов: минимальный риск имеют пациенты с единственным положительным маркером, сочетание двух любых позитивных тестов увеличивает его. Максимальный риск тромбообразования отмечен при наличии «тройной позитивности» (ВА+аКЛ+ анти- $\beta$ 2-ГП1-антитела) – в 25 раз по сравнению с общепопуляционным.
- **Наличие системного заболевания:** Присутствие АФЛ рассматривают как основной фактор риска тромбозов у больных СКВ.
- **Наличие дополнительных факторов риска:** Выделяют корригируемые и некорригируемые факторы риска тромбозов у больных АФС. **Модифицируемые:** артериальная гипертензия, гиперлипидемия, курение, гипергомоцистеинемия, сахарный диабет, ожирение, малоподвижный образ жизни, применение эстрогенсодержащих препаратов, стресс, хирургические операции. Для развития КАФС важным фактором риска являются инфекции. **Немодифицируемые:** старший возраст, генетические формы тромбофилии (особенно дефицит антитромбина III, протеинов C и S, Лейденская мутация фактора V и мутация гена протромбина).
- **Локализация первого тромбоза.** Важным фактором риска тромбообразования являются тромбозы в анамнезе. Артериальные тромбозы рецидивируют чаще венозных.

**Рекомендация 2.1.** При наличии показаний к исследованию АФЛ для оценки риска тромбоза необходимо выполнение всех трех тестов: ВА, аКЛ и анти- $\beta$ 2-ГП1-ат, а также определение изотипа и титра последних (1В).

**Рекомендация 2.2.** Всем пациентам с АФС-нефропатией для минимизации риска тромбообразования следует уделять внимание устранению модифицируемых факторов риска: курения, ожирения, приема эстрогенсодержащих препаратов и пр.

## **7.2. Тактика лечения АФС-нефропатии**

**Рекомендация 3.1.** Больным с острым течением АФС-нефропатии при первичном или вторичном АФС показано назначение нефракционированного гепарина или низкомолекулярных гепаринов.

**Комментарий:** продолжительность лечения и дозы лекарственных средств пока чётко не определены. При остром течении АФС-нефропатии у пациентов с профилем АФЛ 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, диагностируемого по наличию маркёров внутрисосудистой коагуляции в кровотоке. Предпочтение следует отдавать НМГ из-за большей безопасности при равной с НФГ эффективности, отсутствия необходимости постоянного лабораторного контроля в процессе лечения и возможности амбулаторного применения.

**Рекомендация 3.2.** Больным с хроническим течением АФС-нефропатии и стабильной или медленно прогрессирующей почечной недостаточностью показано назначение оральных антикоагулянтов (НГ).

**Комментарий:** Оральные антикоагулянты применяют у пациентов с АФЛ-профилем высокого риска длительно. Наиболее распространенным препаратом является варфарин в дозах, обеспечивающих умеренный уровень антикоагуляции (целевое МНО 2,0–3,0). Терапевтическая доза препарата, позволяющая поддерживать целевой уровень МНО, составляет 2,5–10 мг/сут. Относительное противопоказание к назначению варфарина, кроме тяжёлой АГ, у больных АФС-нефропатией — ХПН на преддиализной стадии.

**Рекомендация 3.3.** Всем пациентам с АФС-нефропатией и наличием АФЛ, но без предшествующих тромбозов в анамнезе, показано назначение аспирина в низких дозах или гидроксихлорохина. Гидроксихлорохин можно использовать как в виде монотерапии, так и в сочетании с антитромбоцитарными препаратами или непрямыми антикоагулянтами (НГ).

**Комментарий:** Гидроксихлорохин – антималярийный препарат, обладающий также противовоспалительным и антитромботическим действием. У пациентов с первичным АФС и экстраренальными тромбозами в анамнезе, получающих гидроксихлорохин в сочетании с оральными антикоагулянтами, частота рецидивов тромбозов оказалась ниже, чем при лечении только оральными антикоагулянтами. Гидроксихлорохин также продемонстрировал эффективность в первичной профилактике тромбозов у лиц с бессимптомным носительством АФЛ.

**Рекомендация 3.4.** Всем пациентам с СКВ и АФС-нефропатией, независимо от наличия или отсутствия волчаночного нефрита, следует назначать гидроксихлорохин (2С). При остром течении АФСН его необходимо сочетать с НФГ или НМГ.

**Рекомендация 3.5.** Больным СКВ при сочетании ВН с АФС-нефропатией, кроме антикоагулянтов, необходимо назначение глюкокортикостероидов и цитостатиков в дозах, определяемых активностью болезни и морфологическим классом ВН.

**Рекомендация 3.6.** Для лечения катастрофического АФС следует использовать методы интенсивной терапии. Всем больным КАФС необходимо назначать прямые антикоагулянты в сочетании с глюкокортикостероидами, свежезамороженной плазмой и/или внутривенным иммуноглобулином. Больным СКВ с волчаночным нефритом в случае необходимости следует назначать циклофосфамид. При КАФС, рефрактерном к применению основного режима (СЗП+НФГ+ГКС), следует назначать ритуксимаб в качестве препарата «второй линии».

**Комментарий:** Основной режим терапии КАФС включает в себя антикоагулянты, ГКС и плазмообмен, что обеспечивает наилучшую выживаемость больных (77,8% против 55,4% при других методах лечения). Возможно использовать СЗП в режиме инфузий. Выбор режима применения ГКС и антикоагулянтов не регламентирован. Однако в момент острого эпизода наиболее предпочтительным представляется пульс-терапия метилпреднизолоном и назначение НФГ. Использование ритуксимаба позволяет снизить летальность в случаях рефрактерности КАФС к традиционному режиму терапии.

**Рекомендация 3.7.** Всем больным АФС-нефропатией независимо от клинической формы АФС показано лечение артериальной гипертензии (см. рекомендации по лечению артериальной гипертензии при хронической болезни почек).

**Комментарий:** Для лечения АГ необходимо применять антигипертензивные препараты различных групп в разных комбинациях с обязательным использованием ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II с антипротеинурической и нефропротективной целями.

### **7.3. Ведение больных АФС-нефропатией во время беременности**

Беременность у пациенток с АФС является фактором риска как экстраренальных тромбозов, так и рецидива почечной ТМА.

**Рекомендация 3.8.** Всем пациенткам с АФС-нефропатией, независимо от наличия или отсутствия патологии беременности в анамнезе, с момента констатации беременности следует назначать гепаринотерапию (1В).

**Комментарий:** Низкомолекулярные гепарины являются у беременных пациенток препаратами выбора. Однако при наличии выраженного снижения СКФ дозу препаратов необходимо уменьшать.

**Рекомендация 3.9.** Пациенткам с АФС-нефропатией и привычным невынашиванием беременности ( $\geq 3$  неуспешных беременностей) необходимо сочетать гепаринотерапию с низкими дозами аспирина (1B).

**Рекомендация 3.10.** В течение всей беременности необходимо мониторировать состояние функции почек, определяя скорость клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина (проба Реберга).

**Комментарий:** Расчетные методы определения СКФ не применимы во время беременности из-за существенной неточности: формула Кокрофта-Гоулта завышает СКФ примерно на 20 мл/мин, а MDRD, напротив занижает приблизительно на 10мл/мин.

## Литература

1. Захарова Е.В. Совместные рекомендации Европейской лиги по борьбе с ревматизмом и Европейской почечной ассоциации- Европейской ассоциации диализа и трансплантации по ведению волчаночного нефрита у взрослых и детей. Нефрология и диализ, 2012, Т.14, №4:206-222
2. Козловская Н.Л., Захарова Е.В. Системная красная волчанка. Нефрология. Национальное руководство краткое издание, ГЭОТАР-Медиа, Москва, 2014, 269-287
3. Козловская Н.Л., Моисеев С.В., Новиков П.И. Лечение волчаночного нефрита: новые рекомендации EULAR/ERA-EDTA. Клиническая фармакология и терапия, 2013, 22(1): 62-68
4. Козловская Н.Л., Шилов Е.М., Метелева Н.А., и соавт. Клинико- морфологические особенности нефропатии при первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме. Тер.архив 2007: № 6; с. 16-25.
5. Козловская Н.Л., Захарова Е.В., Зверев Д.В., и соавт. Особенности поражения почек, обусловленного сочетанием гломерулонефрита и АФС-ассоциированной нефропатии при системной красной волчанке. Нефрология и диализ 2007; т.9, №4: с. 439-446.
6. Козловская Н.Л., Томилина Н.А., Столяревич Е.С., и соавт. Катастрофический антифосфолипидный синдром у молодой больной системной красной волчанкой Нефрология и диализ 2010; 12(3):209-221
7. Alchi B, Griffiths M, Jayne D. What nephrologists need to know about antiphospholipid syndrome//Nephrol Dial Transplant. – Advance Access June 28 – doi:10.1093/ndt/gfq356
8. Chighizola CB, Ubiali T, Meroni PL. Treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome: the rationale of current management – an insight into future approaches // Journ Immunol Res. – 2015 – article ID 951424 – <http://dx.doi.org/10.1155/2015/951424>
9. Cuadrado MJ, Bertolaccini ML, Seed PT et al. Low-dose aspirin vs low-dose aspirin plus low intensity warfarin in thromboprophylaxis: a prospective, multicenter, randomized, open, controlled trial in patients positive for antiphospholipid antibodies (ALIWAPAS) // Rheumatol – 2014 – vol.53 – P. 275-284
10. Daugas E, Nochy D, Thi Huong D L et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus // J. Am. Soc. Nephrol. — 2002. — Vol. 13. — P. 42–52
11. Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid syndrome // Arthritis Res Therapy. – 2008 – vol.10 – P.230-238 (doi:10.1186/ar2536)
12. Galli M. Treatment of the antiphospholipid syndrome //Autoimmun. Hightlights. – 2014 – vol.5. – P.1-7 .
13. Keeling D, Mackie I, Moore GW et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome.// British Journ Haematol – 2012 – vol.157 – P.47-58.
14. Nochy D., Daugas E., Hill G., Grunfeld J-P. Antiphospholipid syndrome nephropathy // J. Nephrol. — 2002. — Vol. 15. — P. 446–461.
15. Qushmaq NA, Al-Emadi SA. Review of effectiveness of primary prophylaxis in aPLs with and without risk factors for thrombosis: efficacy and safety.// ISRN Rheumatology – 2014, Article ID348726, 13 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/348726>
16. Sciascia S, Cuadrado MJ, Khamashta M, Rocatello D. Renal involvements in antiphospholipid syndrome.// Nature Reviews Nephrology – 2014; <http://doi:10.1038/nrneph.2014.38>
17. Taraborelli M, Andreoli L, Tincani A. Much more than thrombosis and pregnancy loss: the antiphospholipid syndrome as a “systemic disease”.// Best Practice Reserch Clin Rheumatol – 2012 – Vol.26 – P.79-90

18. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies // *Arthritis Rheumatism* – 2004 – Vol.50 – P.2569-2579
19. Tektonidou MG, Adroge HE, Vaidya S. Task Force report on non-criteria manifestation: nephropathy. In : *Antiphospholipid syndrome: insights and highlights from the 13<sup>th</sup> International Congress on antiphospholipid antibodies*. Ed. By Erkan D, Pierangeli S. Springer, New York, 2012 – P.207-222.
20. Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome and the kidneys.// *Seminars Arthritis Rheumatism* – 2006 – Vol.35 – P.360-367