

23. *den Elzen W.P., van Manen J.G., Boeschoten E.W. et al.* The effect of single and repeatedly high concentrations of C-reactive protein on cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients starting with dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. № 6. P. 1558–1595.
24. *Faure V., Dou L., Sabatier F. et al.* Elevation of circulating endothelial microparticles in patients with chronic renal failure // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. № 3. P. 566–573.
25. *Hirsh J., Raschke R.* Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.* 2004. Vol. 126 (Suppl 3). P. 188–203.
26. *Kang D.H., Kanellis J., Hugo C. et al.* Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. № 3. P. 806–816.
27. *Klein B., Faridi A., von Tempelhoff G.F. et al.* A whole blood flow cytometric determination of platelet activation by unfractionated and low molecular weight heparin *in vitro* // *Thromb. Res.* 2002. Vol. 108. № 5–6. P. 291–296.
28. *Lasber T.F.* Angiotensin, ACE-inhibitors and endothelial control of vasomotor tone // *Basic. Research. Cardiol.* 1993. Vol. 88 (SI). P. 15–24.
29. *Małyszko J., Małyszko J.S., Mysliwiec M.* Comparison of hemostatic disturbances between patients on CAPD and patients on hemodialysis // *Perit. Dial. Int.* 2001. Vol. 21. № 2. P. 158–165.
30. *Marcus A.J., Saffer L.B., Broekman M.J. et al.* Thrombosis and inflammation as multicellular processes: significance of cell-cell interactions // *Thromb. Haemost.* 1995. Vol. 74. № 1. P. 213–217.
31. *Matsuno H., Tokuda H., Isbisaki A. et al.* Receptors play a significant role in the development of platelet microaggregation in patients with diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2005. Vol. 90. № 2. P. 920–927.
32. *Nablawi M., Sesbadri N., Boparai N. et al.* Usefulness of plasma vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, folate, homocysteine, and creatinine in predicting outcomes in heart transplant recipients // *Am. J. Cardiol.* 2002. Vol. 89. № 7. P. 834–837.
33. *Rabelink T.J., Zwavinga J.J., Koomans H.A. et al.* Thrombosis and hemostasis in renal disease // *Kidney Int.* 1994. Vol. 46. № 2. P. 287–296.
34. *Racki S., Zaputovic L., Mavric Z. et al.* C-reactive protein is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients // *Ren. Fail.* 2006. Vol. 28. P. 427–433.
35. *Richtrova P., Rulcova K., Mares J. et al.* Evaluation of three different methods to prevent dialyzer clotting without causing systemic anticoagulation effect // *Artif. Organs.* 2011. Vol. 35. № 1. P. 83–88.
36. *Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F.* Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system // *Circulation.* 2007. Vol. 116. № 1. P. 85–97.
37. *Sioulis A., Malindretos P., Makedou A. et al.* Coagulation factors as biological risk markers of endothelial dysfunction. Association with the thrombotic episodes of chronic hemodialysis patients // *Hippokratia.* 2009. Vol. 13. № 4. P. 237–241.
38. *Stam F., van Guldener C., Becker A. et al.* Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. № 2. P. 537–545.
39. *Zee R.Y.* Polymorphism in the human C-reactive protein (CRP) gene, plasma concentrations of CRP, and the risk of future arterial thrombosis // *Atherosclerosis.* 2002. Vol. 162. № 1. P. 217–219.

Дата получения статьи: 19.11.10  
Дата принятия к печати: 6.08.11

## Поражение почек при синдроме Снеддона

**Н.Л. Козловская<sup>1</sup>, Т.В. Кирсанова<sup>1</sup>, Л.А. Калашникова<sup>2</sup>, Т.В. Смирнова<sup>3</sup>,  
Л.А. Боброва<sup>1</sup>, В.И. Садовников<sup>1</sup>, Е.Н. Платова<sup>1</sup>, Л.Е. Беляева<sup>1</sup>, В.А. Варшавский<sup>1</sup>,  
С.В. Рошупкина<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

<sup>2</sup> Научный центр неврологии РАМН

<sup>3</sup> ГУ «НИИ глазных болезней РАМН», Москва

## Renal disease in Sneddon's syndrome

**N.L. Kozlovskaya<sup>1</sup>, T.V. Kirsanova<sup>1</sup>, L.A. Kalashnikova<sup>2</sup>, T.V. Smirnova<sup>3</sup>,  
L.A. Bobrova<sup>1</sup>, V.I. Sadovnikov<sup>1</sup>, E.N. Platova<sup>1</sup>, L.E. Belyaeva<sup>1</sup>, V.A. Varshavsky<sup>1</sup>,  
S.V. Roschupkina<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup> Research Neurology Center of the Russian Academy of Medical Sciences

<sup>3</sup> Research Institute of Ocular Diseases, Moscow

**Ключевые слова:** антифосфолипидные антитела, антифосфолипидный синдром, АФС-ассоциированная нефропатия, гемолитико-уремический синдром, синдром Снеддона, тромботическая микроангиопатия, тромбофилия.

Синдром Снеддона (СС) – заболевание, клиническая картина которого представлена сочетанием цереброваскулярных нарушений ишемического характера и распространенного сетчатого ливедо на коже. С момента обнаружения у большинства пациентов с СС антифосфолипидных антител (АФА) эту патологию рассматривают как вариант антифосфолипидного синдрома (АФС). Возможность поражения почек при СС до настоящего времени недооценивалась. Целью исследования явилось изучение клинических проявлений, характера течения и возможностей диагностики поражения почек при СС. На основании сравнительного анализа клинико-инструментальных и морфологических признаков поражения почек у больных СС, нефропатией, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом (АФСН), и нефропатией

Адрес для переписки: 119991, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4

Телефон: (499) 248-53-11. Козловская Наталья Львовна

E-mail: nkozlovskaya@yandex.ru

в исходе перенесенного гемолитико-уремического синдрома установлено, что в основе нефропатии при СС лежит тромботическая микроангиопатия (ТМА). Показано, что нефропатия у больных СС, как и при других почечных ТМА, характеризуется изменениями почечной гемодинамики в виде обеднения коркового кровотока с уменьшением скоростных показателей и мозаичным снижением индекса резистивности, свидетельствующими об ишемическом характере повреждения почек. На основании сопоставления особенностей внутрипочечной и внутриглазной гемодинамики обсуждается единая природа поражения сосудов микроциркуляторного русла различных органов при СС.

Sneddon's syndrome (SS) is a vascular disease, characterized by the association of ischemic cerebrovascular disease and widespread livedo reticularis. SS is considered as a variant of antiphospholipid syndrome (APS) since antiphospholipid antibodies (APA) were detected in most SS patients. The possibility of renal involvement in SS was underestimated. The aim of the study was to assess the clinical manifestations, the time course and methods of diagnostics of kidney injury in SS patients. Comparative analysis of clinical, instrumental and morphological characteristics of kidney disease in SS patients, APS-associated nephropathy and nephropathy in the outcome of hemolytic-uremic syndrome found a thrombotic microangiopathy (TMA) as the basis of SS renal injury. It was shown that nephropathy in SS patients, as in other renal TMA, is characterized by specific renal hemodynamic changes including mosaic depletion of cortical blood flow with decreased velocity as the markers of ischemic nature of this pathology type. The intrarenal and intraocular hemodynamic features show a general microvasculature injury which involves not only skin and brain blood vessels. These findings suggested that SS is a systemic ischemic pathology with polyorganic involvement.

**Key words:** antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome (APS), APS nephropathy, hemolytic-uremic syndrome, Sneddon's syndrome, thrombotic microangiopathy, thrombophilia.

## Введение

В 1965 г. английский дерматолог I. Sneddon описал 6 случаев заболевания, которое проявлялось сочетанием распространенного сетчатого ливедо с нарушениями мозгового кровообращения ишемического характера и спустя 10 лет было названо его именем [45]. За истекшие полвека число больных, у которых диагностируется эта патология, неуклонно увеличивалось. Интерес к различным аспектам СС обусловлен тем, что наряду с головным мозгом и кожей поражаются и другие органы (сердце, почки, желудочно-кишечный тракт), что сегодня дает основание рассматривать это заболевание как системную патологию и изучать его особенности представителям разных медицинских специальностей.

Возможность поражения почек при СС до настоящего времени недооценивалась. Однако развитие артериальной гипертензии (АГ) преимущественно диастолического типа у большинства больных с этой патологией позволяет обсуждать вклад в формирование АГ возможного поражения почечных сосудов. Несмотря на имеющиеся описания поражения почек у отдельных больных СС и высокую частоту нефропатии, достигающую в малых сериях наблюдений 50% [2, 29], до сих пор отсутствуют серьезные исследования по изучению характера и особенностей течения поражения почек при СС, не разработаны методы его диагностики и подходы к лечению. С момента обнаружения у большинства пациентов с СС антифосфолипидных антител (АФА) [3] эту патологию стали рассматривать как вариант антифосфолипидного синдрома (АФС). Существование связи между микроангиопатическим поражением почек и АФА позволяет предположить, что основу поражения почек при СС составляет АФС-ассоциированная нефропатия (АФСН), однако исследования, подтверждающие это, отсутствовали. Обнаруженная нами ранес

у больных АФС прямая связь между частотой АФСН и ишемического поражения головного мозга [9], как и сочетанное поражение почек и ЦНС при тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП), дает основание предполагать общность механизмов развития сосудистого поражения ЦНС и почек при различных микроангиопатических синдромах. Изучение характера и клинических особенностей поражения почек у больных с СС позволит улучшить диагностику, уточнить патогенез нефропатии и причину связи между поражением головного мозга и почек при этой патологии.

**Целью** нашего исследования явилось изучение клинических проявлений, характера течения и возможностей диагностики поражения почек при СС.

## Материалы и методы исследования

В исследование было включено 75 больных аутоиммунной и генетической формами тромбофилии в возрасте от 16 до 62 лет (ср. возраст  $38,0 \pm 12,1$ ), наблюдавшихся в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (рис. 1).

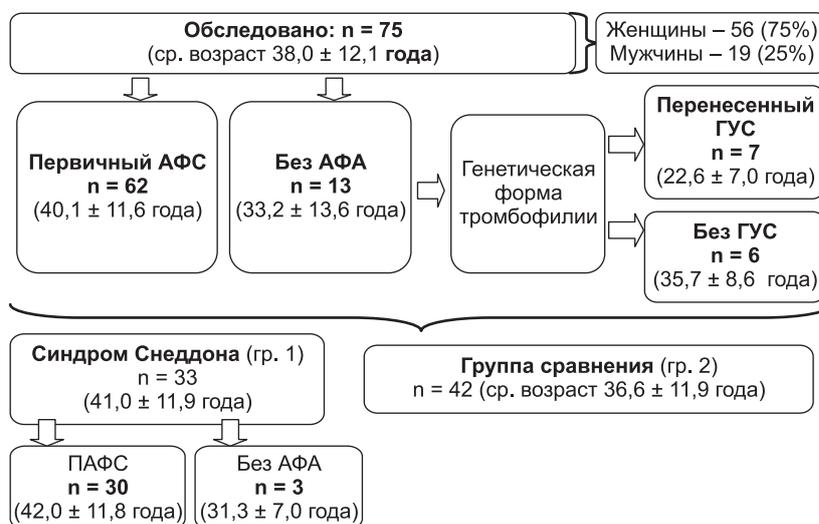


Рис. 1. Характеристика обследованных больных

У всех больных в анамнезе отмечены тромбозы различной локализации и/или акушерская патология, на основании чего у 62 из них в соответствии с критериями Саррого 1998 г. в модификации 2004 г. [33, 48] был диагностирован первичный АФС (ПАФС). У 13 пациентов, в отсутствие АФА, выявлена генетическая форма тромбофилии. 7 из них перенесли в детстве гемолитико-уремический синдром (ГУС), что позволило диагностировать хроническую форму тромбоцитической микроангиопатии (ТМА).

Все пациенты были разделены на 2 группы. Основную группу (гр. 1) составили 33 пациента с СС, у 30 из которых (90%) были выявлены АФЛ, а у 3 (10%) – мультигенная форма тромбофилии. Остальные 42 пациента (гр. 2) с ПАФС или генетической формой тромбофилии, ни у одного из которых не было сочетания сетчатого ливедо и ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК), составили группу сравнения.

Всем пациентам проведено стандартное общеклиническое обследование. Клиническими признаками поражения почек считали мочево́й синдром, АГ и нарушение функции почек в различных сочетаниях. Критерием диагностики АГ был уровень АД  $\geq 140$  и 90 мм рт. ст. до назначения антигипертензивных препаратов. Повышение АД более 180 и 110 мм рт. ст. рассматривали как тяжелую АГ, стойкое повышение уровня АД, не превышающее 180 и 110 мм рт. ст., – как умеренную АГ. Транзиторной АГ считали эпизоды повышения АД при обычно нормальных его значениях и отсутствии изменений со стороны глазного дна и гипертрофии миокарда левого желудочка. Изолированная АГ без изменений мочевого осадка и/или нарушения функции почек не учитывалась как проявление поражения почек. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга–Тареева). Нарушение функции почек констатировали при значении СКФ ниже 70 мл/мин и/или уровне креатинина сыворотки выше 1,4 мг/дл. Протеинурию (ПУ) определяли как суточную экскрецию белка не менее 0,1 г. При значениях 0,1–0,4 г/сут ПУ считали минимальной, при 0,5–3,0 г/сут – умеренной, более 3 г/сут – выраженной. Гематурию определяли как умеренную при количестве эритроцитов от 4 до 20 в поле зрения, как выраженную – при их числе более 20 в поле зрения.

Все больные, включенные в исследование, были обследованы неврологически, 46 из них выполнены МРТ или КТ головного мозга. У 41 пациента были выявлены инфаркты головного мозга, причем у 8 пациентов они протекали бессимптомно и явились случайной находкой при нейро-визуализационном исследовании.

У всех больных наряду с общеклиническим обследованием были исследованы АФА (антитела к кардиолипину классов IgG и IgM, волчаночный антикоагулянт).

Генетические маркеры тромбофилии были исследованы у 25 пациентов. В это число вошли 13 больных с тромбозами и/или акушерской патологией в отсутствие АФА, 7 из которых перенесли ГУС, а также 12 пациентов с верифицированным ПАФС. Мы определяли полиморфизмы 6 генов: метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T), V фактора свертывания крови (FV Leiden G1691A), фибриногена (FGB G455A), тромбоцитарного рецептора фибриногена ITGB3 (T176C L33P), протромбина (PTG G20210A) и ингибитора активатора

плазминогена I типа (PAI-1 4G/5G 675). Мутация в одном гене была выявлена у 3 (12%) больных, мультигенная форма тромбофилии – у 22 (88%) больных.

Биопсия почки была выполнена 12 больным: 3 – с СС и первичным АФС (тяжелая неврологическая симптоматика затруднила возможность выполнения нефробиопсии большему количеству пациентов), и 9 – из группы сравнения, среди которых у 6 был ПАФС, а у 3 – генетическая форма тромбофилии, причем 2 из них перенесли в детстве ГУС.

Почечная гемодинамика методом ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) с помощью ультразвуковых аппаратов ALOKA 1700 (Япония) и GE Logiq 400 CL PRO (США) исследована у 91 человека: у 29 пациентов с СС, всех больных группы сравнения и 20 здоровых добровольцев. Оценка внутривисцерального кровотока и анализ спектра доплеровской волны проводились в режимах цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсно-волновой доплерографии с секторным датчиком на 3,5 МГц при угле наклона датчика по отношению к направлению потока не более 60°. Измеряли систолические (Vps) и диастолические (Ved) скорости показатели и рассчитывали индексы резистивности ( $RI = (Vps - Ved) / Vps$ ) в почечных, сегментарных, междолевых (МА) и дуговых (ДА) артериях. Для изучения гемодинамики в сосудах малого калибра исследовали скоростные и резистивные показатели как минимум в 5 различных МА и 5 ДА в каждой почке. У 18 пациентов (12 больных с СС и 6 пациентов с ПАФС из группы сравнения) наряду с исследованием почечной гемодинамики была также исследована гемодинамика в сосудах глаза – в более крупной глазной и более мелкой центральной артерии сетчатки (ЦАС) с помощью ЦДК.

Статистическая обработка выполнялась с помощью статистического пакета SPSS for Windows 11.5.0: для описания полученных данных рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ) исследуемых показателей. Достоверность различий показателей рассчитывали с использованием методов непараметрической статистики. Определение корреляций проводили по методу Spearman. Достоверными считали различия  $p < 0,05$ , при  $0,05 < p < 0,1$ , считали, что имеется тенденция к различию.

## Результаты исследования

### Системные проявления СС

У всех больных СС клиническая картина характеризовалась сочетанием ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК), распространенного сетчатого ливедо и в значительной части случаев системных проявлений. НМК были представлены ишемическими инсультами (ИИ) (28 пациентов, 85%) и повторными преходящими НМК (ПНМК) (20 больных, 61%). Почти в двух третях случаев ИИ рецидивировали, а 9 больных (27%) перенесли 3 и более ИИ. У большинства (94%) пациентов с СС имелись когнитивные нарушения разной степени выраженности, в основе которых лежали множественные микроинфаркты в коре головного мозга. Другие неврологические нарушения включали головные боли (29 больных, 87%) и эпилептические припадки (5 больных, 15%). В группе сравнения невро-

логические нарушения выявлены у 35 (83%) больных. Они были представлены головной болью (48%), НМК в анамнезе (14%), когнитивными нарушениями (21%). Следует подчеркнуть, что цереброваскулярные нарушения у пациентов с СС протекали тяжелее, чем у больных АФС из группы сравнения: чаще возникали повторные НМК, более выраженными и частыми были головные боли и когнитивные расстройства.

Подавляющее большинство (78%) пациентов с СС предъявляли жалобы на преходящие нарушения зрения на одном или обоих глазах длительностью от нескольких секунд до 15–20 минут в виде затуманивания, amaurosis fugax, диплопии и фотопсии. Поскольку не все больные обращали внимание на эти симптомы, они были выявлены путем целенаправленного расспроса. В группе сравнения патология органа зрения отмечена у 26% пациентов.

Поражение кожи у больных СС помимо генерализованного сетчатого ливедо проявлялось акроцианозом (36%) и обширными язвенными дефектами на коже нижних конечностей (21%). При этом ливедо имелось у всех больных СС вне зависимости от того, имелись ли у них АФЛ, или нет. В группе сравнения ливедо отмечено у 19% больных, акроцианоз и незаживающие язвы нижних конечностей – у 2,4% – каждый из симптомов.

Признаки поражения сердца были обнаружены у 20 (61%) пациентов с СС, причем сосудистая патология (27%) встречалась реже, нежели признаки поражения клапанов (48%). У 6 (18%) больных поражение коронарных артерий сочеталось с патологией клапанного аппарата, 2 пациента перенесли острый инфаркт миокарда. У 3 (9%) пациентов с СС диагностирована сердечная недостаточность, причина которой оставалась неясной (отсутствовали признаки ИБС при коротком анамнезе умеренной АГ).

Выполненная с диагностической целью динамическая сцинтиграфия миокарда выявила признаки диффузного неравномерного распределения радиофармпрепарата, что свидетельствовало о некоронарогенном характере ишемии миокарда, в качестве причины которой могла обсуждаться ТМА. Поражение сердца в группе сравнения было сопоставимо по частоте с основной группой, составляя 57%. При этом поражение клапанного аппарата встречалось практически с той же частотой, что и у больных СС (50%), тогда как поражение коронарных сосудов – более чем в 2 раза реже (12%). Ни у одного из пациентов группы сравнения не было инфарктов миокарда и сердечной недостаточности.

У 10 (30%) больных СС развились периферические венозные тромбозы, осложнившиеся у трети из них тромбоэмболией ветвей легочной артерии. Поражение периферических артерий, проявлением которого была перемежающаяся хромота, отмечено у 5 (15%) пациентов. У пациентов из группы сравнения частота периферических венозных тромбозов и перемежающейся хромоты составила 5 и 12% соответственно.

Акушерская патология была выявлена у 65% женщин с СС и представлена тяжелой ранней (до 34 нед. беременности) преэклампсией (39%) и синдромом потери плода (26%). У пациенток из группы сравнения эти симптомы отмечены практически с той же частотой, составившей 69, 41 и 28% соответственно.

У 27% больных с СС и 33% больных группы сравнения наблюдалась умеренно выраженная тромбоцитопения.

### Клинико-морфологические проявления нефропатии

Анализ клинических проявлений нефропатии у больных 1-й и 2-й групп показал, что все больные с СС имели признаки поражения почек в виде АГ и/или нарушения их функции в сочетании с мочевым синдромом или в его отсутствие (табл. 1).

Таблица 1

#### Частота и выраженность клинических проявлений поражения почек

Клинические проявления	Синдром Снеддона (гр. 1) n = 33	Группа сравнения (гр. 2) n = 42	p
Частота артериальной гипертонии (%)	28 (85%)	41 (98%)	p < 0,05
тяжелой	22 (67%)	17 (40%)	p < 0,05
умеренной	2 (6%)	10 (24%)	p < 0,05
транзиторной	4 (12%)	14 (34%)	p < 0,05
АД, мм рт. ст.			
систолическое	173,9 ± 37,8	164,3 ± 28,7	Нд
диастолическое	111,1 ± 22,1	104,5 ± 15,7	Нд
Нарушение функции почек:			
СКФ, мл/мин	61,5 ± 24,1	57,0 ± 28,5	Нд
Частота снижения СКФ	22 (67%)	30 (71%)	Нд
Креатинин сыворотки, мг/дл	1,46 ± 0,68	1,53 ± 0,72	Нд
Частота гиперкреатинемии	12 (36%)	17 (40%)	Нд
Мочевой синдром:			
Частота протеинурии	19 (57%)	35 (83%)	p < 0,05
Суточная протеинурия (СПУ), г	1,07 ± 2,3	1,02 ± 1,59	Нд
Частота гематурии	8 (24%)	12 (29%)	Нд
– умеренной	6 (18%)	8 (19%)	Нд
– выраженной	2 (6%)	4 (10%)	Нд

Примечание. Нд – недостоверно.

Самым частым проявлением нефропатии в обеих группах была АГ. Она наблюдалась у 28 (85%) пациентов с СС, причем у большинства (67%) – тяжелая. Напротив, в группе сравнения, где частота АГ достигала 98%, достоверно преобладали умеренная (24%) и транзиторная (34%) АГ, тогда как тяжелая встречалась у 41% больных (p = 0,02). Величина АД у пациентов с СС оказалась почти на 10 мм рт. ст. выше, чем у больных группы сравнения. При анализе неврологических проявлений в зависимости от выраженности АГ было установлено, что повторные НМК развивались только у больных СС, имевших тяжелую АГ (r = 0,81, p = 0,0001).

Нарушение функции почек было выявлено в обеих группах практически с равной частотой, а показатели уровней креатинина сыворотки и СКФ в 1-й и 2-й гр. достоверно не различались (табл. 1). У 12 больных СС снижение СКФ сочеталось с нарушением азот-выделительной функции (креатинин сыворотки

1,4–4,3 мг/дл), а у 10 было единственным проявлением ренальной дисфункции. Анализ связи функционального состояния почек и АГ при СС выявил прямую корреляцию между характером АГ и уровнем креатинина ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,01$ ), обратную – между характером АГ и величиной СКФ ( $r = -0,31$ ,  $p = 0,08$ ). Таким образом, в отсутствие АГ или при транзиторном ее характере нарушение функции почек проявлялось преимущественно изолированным снижением СКФ, тогда как у больных с умеренной и тяжелой АГ отмечено нарушение азот-выделительной функции.

Мочевой синдром отмечен у 19 (57%) пациентов с СС и 35 (83%) больных 2-й гр. (табл. 1) и в большинстве случаев был представлен изолированной ПУ (33 и 55% соответственно). ПУ у больных с СС варьировала от следовых значений до нефротического уровня, хотя у большинства больных не достигала 1 г/сут. В обеих группах гематурия была отмечена со сходной частотой у 8 (24%) больных СС и 29% больных 2-й гр. (табл. 1), однако выраженная гематурия была зафиксирована у 6 и 10% больных соответственно. Во всех случаях гематурия определялась только в сочетании с ПУ.

Анализ первых признаков поражения почек у больных СС показал, что в среднем они появились в возрасте  $31,5 \pm 11,6$  года, более чем на 3 года опережая развитие первого ОНМК. Ливедо, в свою очередь, почти на 2 года опережало первые признаки нефропатии и появлялось в возрасте  $29,3 \pm 11,7$  года (рис. 2).

В группе сравнения отмечена та же закономерность. При анализе клинической симптоматики в зависимости от пола оказалось, что у пациенток с СС НМК развились позже первых признаков нефропатии в среднем на 7 лет ( $p = 0,07$ ), причем у 39% из них поражение почек дебютировало во время первой беременности, тогда как у мужчин симптомы нефропатии и НМК развились практически одновременно, хотя и позже появления ливедо. Изучение сроков появления нефрологических и неврологических симптомов у больных СС позволило установить, что лишь в 22% случаев последние опережали признаки поражения почек, в 18% они появлялись одновременно, в 27% случаев проявления нефропатии предшествовали НМК в течение 1–5 лет, а у 33% больных – более этого срока. Таким образом, у 60% пациентов поражение почек предшествовало неврологическим проявлениям СС.

### Морфологическая картина нефропатии

Биопсия почки была выполнена 12 пациентам (табл. 2).

У 3 пациентов с СС диагностирован ПАФС, из 9 больных 2-й гр. этот диагноз был установлен шестерым, у 3, двое из которых перенесли в детстве ГУС, выявлена генетическая форма тромбофилии. Одному из пациентов, перенесших ГУС, биопсия почки выполнена дважды с интервалом 8 лет. У 6 (50%) больных, в том числе у 1 с СС и 3 – с наследственной тромбофилией, в биоптатах почек выявлены признаки острой ТМА в виде фибриновых тромбов в капиллярах клубочков и мелких внегломерулярных сосудах. У всех пациентов обеих групп были обнаружены морфологические признаки хронической почечной ТМА: утолщение, удвоение и сморщивание базальных мембран капилляров клубочков – в 92%,

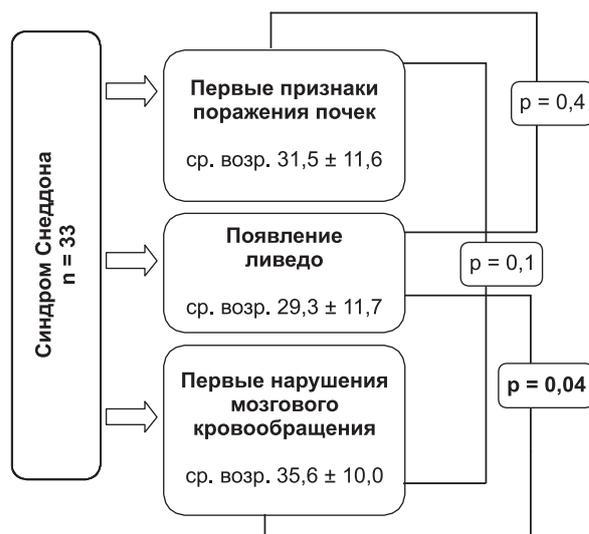


Рис. 2. Анализ сроков появления первых признаков СС

очаговый или глобальный гломерулосклероз – в 58%, фиброзная гиперплазия интимы артерий и артериолосклероз – в 100%, интерстициальный фиброз – в 100%, причем более чем у половины больных последний носил диффузный характер, атрофия канальцев – в 75% случаев. У одного больного СС отмечена мембранозная нефропатия, по одному пациенту из обеих групп имели признаки ФГС. Сравнение клинических проявлений нефропатии (величина протеинурии и АД), а также показателей функции почек у больных СС и пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом ТМА не выявило достоверных различий между группами (табл. 3).

### Особенности внутривисочечной гемодинамики

Исследование параметров внутривисочечного кровотока у пациентов с СС и больных из группы сравнения не выявило отличий ( $p > 0,05$ ) всех скоростных и резистивных показателей в крупных артериях почки (магистральных почечных и сегментарных) от таковых у здоровых лиц. Однако на уровне более мелких почечных сосудов – МА и особенно ДА – систолические скоростные показатели кровотока у больных СС и в группе сравнения были значимо снижены по сравнению со скоростями у здоровых лиц и достоверно не различались между собой (рис. 3).

Все пациенты обеих групп в отличие от здоровых добровольцев, у которых в режиме ЦДК кровотока был нормальным, имели признаки ишемии почек, выраженность которой была оценена в соответствии со шкалой ишемии (табл. 4).

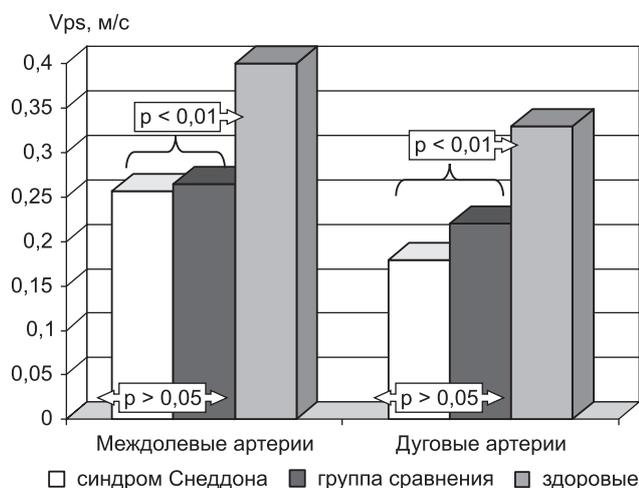
Оказалось, что умеренная и выраженная ишемия в обеих группах были выявлены практически с равной частотой. Была обнаружена обратная связь между степенью обеднения кровотока в режиме ЦДК и систолическими скоростями (на уровне МА  $r = -0,52$ ,  $p = 0,0001$ , на уровне ДА  $r = -0,31$ ,  $p = 0,01$ ). Выраженность ишемии почек обратно коррелировала с СКФ ( $r = -0,4$ ,  $p = 0,03$ ) и прямо – с уровнем креатинина сыворотки ( $r = 0,4$ ,  $p = 0,04$ ), величиной ПУ ( $r = 0,3$ ,  $p = 0,09$ ), длительностью нефропатии ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,04$ ).

Таблица 2

**Морфологические изменения в почечных биоптатах обследованных больных**

№	Пол, возраст	Гр.	Клубочки		Характер изменений	Сосуды		Интерстиций			ИФ-микроскопия
			n	Количество склерозированных (%)		Артериоло-склероз	Тромбы	Склероз	Атрофия канальцев	Инфильтрация	
1	М, 29	1	6	3 (50)	сегментарный склероз, гиалиноз в обл. ворот, очаговое утолщение БМК, ТМА, ФСГС	1	+	+	-	+	сосуды, IgA
2	М, 51	1	7	-	очаговое утолщ. БМК, склероз отдельн. сосуд. петель	0	0	+	-	+	БМК, комк., IgM, IgG
3	М, 55	1	8	-	склероз отдельн. сосуд. петель, МН	2	0	++	++	+	БМК, гран., ++ IgG
4	М, 40	2	1	-	очаговое утолщ. БМК	1	0	++	+	+	-
5	Ж, 38	2	14	10 (71)	склероз отдельн. сосуд. петель, удвоен. БМК, ТМА	2	+	++	+	+	БМК, гран., сосуды IgM, IgG
6	Ж, 36	2	11	6 (55)	гиалиноз сосуд. петель, гиалиноз принос. артериол	2	0	++	+	+	БМК, гран., + IgA, IgM
7	Ж, 34	2	3	-	расширение мезангия, очаговая пролиферация мезангиоцитов, утолщ. БМК	2	0	++	+	+	БМК, гран., + IgM
8	Ж, 32	2	22	4 (18)	очаговое утолщ. БМК, склероз отдельн. сосуд. петель, ФСГС	1	0	+	+	+	БМК, гран., IgM, IgG, C3
9	Ж, 46	2	6	6 (100)	склероз сосуд. петель, пролиф. мезангиоцитов, синехии с капсулой, утолщ. БМК, ТМА	2	+	++	++	+	БМК, гран., ++ IgG
10	Ж, 20	2	7	1 (14)	склероз сосуд. петель, пролиф. мезангиоцитов, утолщ. БМК, ТМА	0	+	+	-	+	БМК, гран., IgG, IgA
11	М, 18	2	4	0	очаговое утолщ. БМК, склероз отдельн. сосуд. петель, интерпозиция мезангия	1	0				
		5	1 (20)	диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев (в том числе по типу «щитовидной почки»), ТМА	2	+	++	++	+	IgM – цилиндры ++	
12	Ж, 19	2	2	0	очаговое утолщ. и удвоение БМК, небольшой периваскулярный склероз, интерпозиция мезангия, ТМА	1	+	+	-	+	-

Примечание. Изменения в сосудах: 0 – нет; 1 – умеренные; 2 – выраженные. Изменения в интерстиции: + – очаговые; ++ – диффузные. Тромбы: 0 – отсутствуют, + – ТМА. БМК – базальная мембрана клубочков, ТМА – тромботическая микроангиопатия, ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз, МН – мембранозная нефропатия, ИФ – иммунофлюоресценция. Типы свечения: комк. – комковатое; гран. – гранулярное.



**Рис. 3. Параметры внутрипочечного кровотока на уровне междольевых и дуговых артерий**

Таблица 3

**Сравнительная характеристика нефропатии у больных синдромом Снеддона и больных морфологически верифицированной почечной ТМА**

Показатели	Синдром Снеддона (n = 30)	ТМА, подтвержденная морфологически (n = 12)	p 1,2
Креатинин, мг/дл	1,46 ± 0,68	1,53 ± 0,55	Нд
СКФ, мл/мин	61,5 ± 24,1	57,0 ± 28,5	Нд
Систолическое АД, мм рт. ст.	173,94 ± 37,8	161,00 ± 31,8	Нд
Диастолическое АД, мм рт. ст.	111,1 ± 22,1	102,0 ± 15,5	Нд
Суточная протеинурия (СПУ), г	1,07 ± 2,3	1,02 ± 1,59	Нд

Примечание. Нд – недостаточно.

Таблица 4  
Выраженность почечной ишемии у больных с тромбофилиями и здоровых лиц

Группа (n)	(0) Нормальный кровоток	(1) Умеренная ишемия	(2) Выраженная ишемия
1 Синдром Снеддона (n = 29)	0	62%	38%
2 Группа сравнения (n = 42)	0	69%	31%
3 Здоровые (n = 20)	100%	0	0

Практически у всех больных СС и группы сравнения была выявлена мозаичность кровотока на уровне МА и ДА, которая проявлялась чередованием нормальных, низко- и высокорезистивных форм спектров и выраженными колебаниями индекса резистивности в различных исследуемых точках на одном сосудистом уровне. Здоровым людям колебания индекса резистивности не свойственны. У 5 (17%) больных СС и у 7 (17%) из группы сравнения в коре почки обнаружены зоны инфарктов, прямо свидетельствующие о тромбозе внутрипочечных артерий. У 4 (14%) пациентов с СС, а также у 6 (14%) из группы сравнения, длительность заболевания у которых превышала 10 лет, выявлены крупные артериовенозные (АВ) шунты на уровне междольевых артерий. У 3 (10%) больных 1-й гр. и 5 (11%) – 2-й гр. обращал на себя внимание асимметричный характер почечного кровотока в режиме ЦДК: при довольно выраженном обеднении кровотока в правой почке в левой сосудистый рисунок был практически нормальным. У этих пациентов слева мы обнаружили спленоренальные анастомозы со сбросом крови из бассейна селезеночной артерии в бассейн левой почечной артерии, что, по-видимому, объясняет причины такой асимметрии. Этот феномен, наряду с А-В-шунтированием, мы рассматриваем как компенсаторную реакцию организма, направленную на улучшение перфузии, а значит, и обеспечение функции почек в условиях ишемии.

Доплерографические характеристики нефропатии у больных СС и морфологически верифицированной

хронической ТМА, в том числе и перенесших ГУС, не различались между собой ( $p > 0,05$ ). У всех пациентов с ТМА было обнаружено обеднение дистального почечного кровотока в режиме ЦДК, снижение его скоростных показателей, выраженные колебания индекса резистивности от 0,40 до 0,64 на уровне МА и ДА. Частота выявления дополнительных УЗ-феноменов у пациентов с ренальной ТМА также не отличалась от таковой у пациентов с СС ( $p > 0,05$ ): А-В-шунты были выявлены у 2 (28%) больных, спленоренальные анастомозы – у 2 (28%), инфаркт почки – у 1 (14%) больного.

#### Особенности гемодинамики в сосудах глаз

Для сравнения особенностей кровотока в разных сосудистых бассейнах наряду с исследованием почечной гемодинамики 18 пациентам (12 – с СС и 6 – с ПАФС из группы сравнения) мы исследовали гемодинамику в сосудах глаза – в более крупной глазной и более мелкой центральной артерии сетчатки (ЦАС) с помощью ЦДК. У больных 1-й и 2-й групп было выявлено двустороннее снижение кровотока в обоих сосудах, более выраженное в ЦАС (рис. 4).

Это проявлялось в достоверном уменьшении систолических и диастолических скоростей кровотока и увеличении индекса резистивности в глазной артерии и ЦАС по сравнению со здоровыми добровольцами. При этом у больных СС в ЦАС систолическая скорость кровотока оказалась сниженной почти вдвое не только по сравнению со здоровыми лицами ( $p = 0,01$ ), но и почти на 50% – с пациентами из 2-й группы ( $p = 0,03$ ). Особенно выраженным – в 3 раза по сравнению со здоровыми ( $p = 0,01$ ) – было снижение конечной диастолической скорости кровотока. У 4 (33%) пациентов с СС кровотоки в диастолу не удалось зарегистрировать совсем, что является наиболее достоверным показателем ухудшения кровообращения в сосудах глазного яблока. Этот же феномен мы отметили при исследовании внутрипочечной гемодинамики в дуговых артериях почек. Сопоставление параметров кровотока в ДА почки и ЦАС выявило прямую достоверную связь между ними ( $r = 0,4$ ,  $p = 0,04$ ), что дает основания обсуждать общность

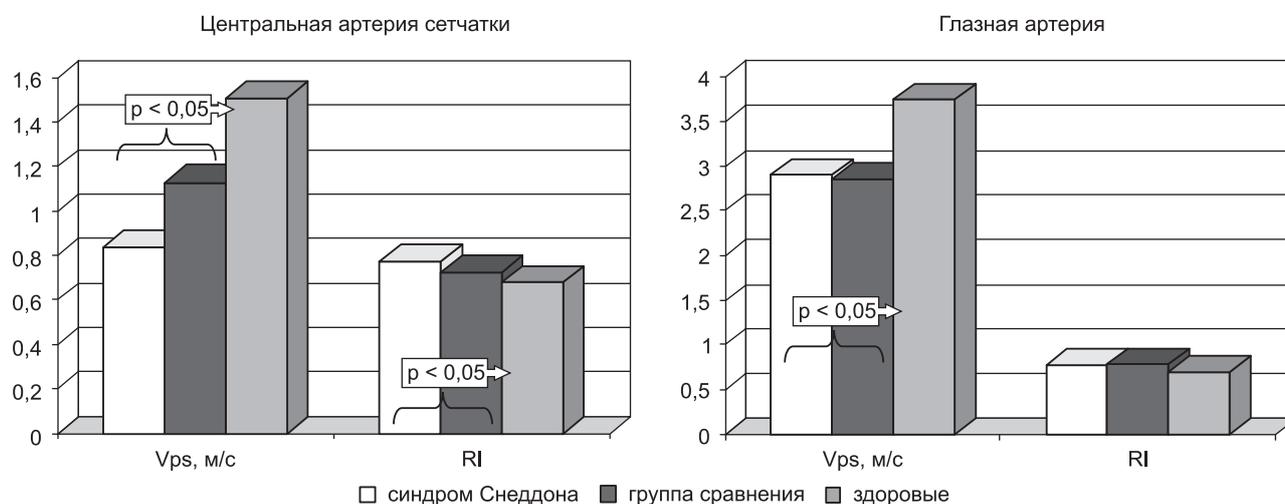


Рис. 4. Параметры кровотока в глазной и центральной артерии сетчатки

гемодинамических нарушений в сосудах малого калибра разных органов.

### Обсуждение

У всех пациентов с СС, отобранных нами в исследование по сочетанию ливедо и цереброваскулярных нарушений, были выявлены признаки поражения почек в виде АГ и/или нарушения их функции в сочетании с мочевым синдромом или в его отсутствие. Поскольку у 90% пациентов с СС был верифицирован диагноз АФС, имеющееся у них поражение почек, проявляющееся клинически синдромом сосудистой нефропатии [35], мы рассматривали как нефропатию, ассоциированную с АФС (АФСН). Остальные 10% пациентов с СС имели мультигенную форму тромбофилии, обусловленную сочетанием гомо- и/или гетерозиготных полиморфизмов генов, кодирующих белки свертывающей системы крови. Обнаружение у этих больных клинических симптомов нефропатии, аналогичных симптомам АФСН, дало нам основания предполагать возможность развития сосудистого поражения почек не только в рамках приобретенной (АФС), но и наследственной тромбофилии [1], основными мишенями которых при СС являются сосуды микроциркуляторного русла головного мозга и кожи.

По современным представлениям, АФСН следует рассматривать как вариант ТМА, классическими формами которой являются ГУС и ТТП [17]. В наше исследование были включены 7 больных, перенесших ГУС и в течение нескольких лет сохранявших признаки синдрома сосудистой нефропатии (АГ и нарушение функции почек разной степени выраженности независимо от наличия или отсутствия мочевого синдрома). Все они имели мультигенную форму тромбофилии, что позволяет обсуждать ее вклад в процесс хронизации почечной ТМА, под которым в данном случае, по-видимому, следует понимать рецидивирование тромбообразования в сосудах МЦР почек вследствие локальной гиперкоагуляции, приводящее к развитию нефросклероза. Отсутствие различий в клинических показателях и гемодинамических характеристиках нефропатии у пациентов с СС и больных с гистологически верифицированной ТМА независимо от ее генеза дает основания утверждать, что в основе нефропатии при синдроме Снеддона лежит ТМА, ассоциированная в большинстве случаев с приобретенной (АФС) и, реже, наследственной формами тромбофилии. Предположение о возможной связи ТМА с наследственной формой тромбофилии, высказанное нами ранее [8], в настоящей работе подтверждают результаты морфологического исследования биоптатов почек 12 больных, трое из которых были носителями множественных полиморфизмов генов свертывания крови в отсутствие АФА. У этих пациентов гистологическая картина нефропатии не отличалась от таковой при АФСН и была представлена сочетанием признаков острой и хронической ТМА. Таким образом, результаты нашего исследования, подтверждающие значение наследственной тромбофилии в развитии почечной ТМА, согласуются с данными других авторов, также обнаруживших существование связи между ними [17, 28, 39, 40]. Более того, в последние годы появились немногочисленные пока работы по

изучению роли микрососудистого тромбообразования в процессах формирования нефроангиосклероза у лиц с наследственной тромбофилией [23, 27, 31]. Так, R.L. Goforth и соавт. [23] высказали предположение о связи сосудистого склероза и ремоделирования стенки капилляров клубочков в исходе рецидивирующих тромбозов почечного МЦР с генетической формой тромбофилии. По-видимому, тромбообразование в мелких сосудах способствует быстрому развитию склеротических процессов в клубочках, внегломерулярных сосудах и интерстиции вследствие ишемии почек, значение которой как одного из ведущих механизмов нефросклероза при сосудистых нефропатиях сегодня не вызывает сомнений [32, 34, 43]. Результаты нашего и зарубежных исследований позволяют предположить, что у лиц с наследственными тромбофилиями, как и при АФС, поражение почек может быть результатом их хронической ишемии, обусловленной рецидивирующим тромбообразованием в почечном сосудистом русле, что приводит к развитию нефросклероза. Таким образом, поражение почек при СС, независимо от того, обусловлено ли оно иммунной (АФС) или генетической формой тромбофилии, гистологически представляет собой ТМА, основным клиническим проявлением которой служит синдром сосудистой нефропатии, как и при других микроангиопатических синдромах. Самым частым его признаком является АГ, описанная еще I. Sneddon [45] и наблюдавшаяся у 85% наших пациентов с СС. Несмотря на сходную с группой сравнения частоту АГ, у подавляющего большинства больных с СС она носила тяжелый характер, тогда как в отсутствие сочетания кожно-церебральных симптомов чаще была умеренной и транзиторной, что позволяет выделить СС как наиболее серьезный, «злокачественный» вариант АФС и, по-видимому, тромбофилии вообще. Подтверждением этого предположения служит обнаруженная нами связь между тяжестью АГ и частотой повторных НМК у этого контингента больных. С другой стороны, при СС, как и при иных вариантах «артериально-артериолярного» субтипа АФС [15, 36], АГ, будучи результатом ишемии почек тромботического генеза [24], становится фактором прогрессирования нефропатии. В пользу этого заключения свидетельствует выявленная нами ранее у больных первичным АФС [15] и подтвержденная в настоящем исследовании связь параметров функционального состояния почек с выраженностью АГ – значимое ухудшение фильтрационной и азот-выделительной функций почек у больных с тяжелой АГ. В целом же частота ренальной дисфункции у больных с СС (67%) не отличалась от таковой как у пациентов из группы сравнения, так и с АФСН при первичном АФС (71%) в нашем предыдущем исследовании [15], причем первым ее проявлением во всех случаях было снижение СКФ, у ряда больных существенно опережавшее другие проявления нефропатии. Важность исследования фильтрационной функции почек подчеркивает выявленная нами обратная связь между тяжестью АГ и величиной СКФ во всех группах больных, что, вероятно, отражает общие закономерности течения тромбо-окклюзивного процесса в МЦР почек независимо от того, выходит ли на первый план в клинической картине болезни ливедо, НМК или, как при СС, их сочетание.

Мочевой синдром, представленный ПУ различной степени выраженности в сочетании с гематурией или без нее, был выявлен почти у 60% больных СС. Гематурия у этих пациентов носила преходящий характер и была выявлена только в сочетании с ПУ, что согласуется с нашими более ранними результатами и данными других исследователей [10, 35]. ПУ была отмечена у всех пациентов с мочевым синдромом, как при СС, так и в группе сравнения, причем у большинства больных ее величина не превышала 2 г/сут. Генез ПУ у пациентов с ТМА нуждается в уточнении. Однако, по-видимому, основная роль принадлежит ишемическому повреждению клубочков почек, которое приводит к стимуляции локальной почечной РААС и развитию ренин-ассоциированной ПУ, как это было установлено при атеросклеротической ишемической болезни почек [20, 25, 30]. Выявленная нами прямая связь между величиной протеинурии и степенью ишемии почек по данным УЗДГ делает это предположение вполне обоснованным.

Проведенная УЗДГ почечных сосудов показала у больных СС и группы сравнения наличие выраженного и однотипных изменений параметров внутрипочечного кровотока, отсутствующих у здоровых лиц. У всех пациентов обеих групп скоростные показатели кровотока в МА и ДА оказались резко сниженными, а в режиме ЦДК дистальный почечный кровоток – обедненным, что подтверждает ишемический характер поражения почек при хроническом течении ТМА [11]. Частота и выраженность нарушений дистального почечного кровотока не различалась у пациентов с СС и пациентов с почечной ТМА другой этиологии, что позволяет обсуждать существование общих патогенетических механизмов независимо от природы микроангиопатического процесса. Изменение кровотока оказалось наиболее выраженным в ДА, причем у ряда больных кровотоки были настолько снижены, что не удалось определить его скоростные показатели. Эта особенность была отмечена нами ранее у пациентов с АФСН и условно названа «феноменом отсутствия кровотока» [7, 14]. Выявленные изменения позволили установить «дистальный» тип поражения внутрипочечного сосудистого русла при СС, который мы обнаружили также у больных, перенесших ГУС, и пациентов с ТМА при генетических тромбофилиях. Таким образом, результаты нашего исследования дают новые аргументы в пользу общности этих патологических процессов и подчеркивают сходство ТМА при АФСН с другими формами ТМА, при которых тромбы могут локализоваться не только в артериолах, но и в междольковых и дуговых артериях [37, 38, 41]. Прямым подтверждением этого стали инфаркты почек, обнаруженные нами у 17% больных в каждой группе и являющиеся следствием тромбоза ДА.

Еще одной особенностью внутрипочечного кровотока у пациентов с ТМА оказалась мозаичность форм спектров кровотока и индекса резистивности на уровне МА и ДА, подробно описанная в нашей более ранней работе [6] и, по-видимому, отражающая очаговый характер ишемического процесса в паренхиме почек [4, 12], обусловленный чередованием зон ишемии и нормально кровоснабжаемых участков коры. Следует отметить, что наряду с признаками ишемии почек УЗДГ также выявила изменения внутрипочечной гемодинамики, которые мы расценили как адаптивные, направленные

на обеспечение перфузии органа в условиях длительно существующей ишемии. Этими изменениями оказались крупные артериовенозные фистулы на уровне МА, обнаруженные у 14% больных СС и стольких же – из группы сравнения, а также спленоренальные шунты – у 10 и 11% пациентов соответственно. Поскольку у всех больных с этими феноменами длительность нефропатии превышала 10 лет, мы полагаем, что наши данные, скорее всего, свидетельствуют о длительном характере адаптации почек к ишемии. Правомерность нашей точки зрения подтверждает наблюдение F. Sacciaraglia и соавт., впервые описавших развитие спленоренального шунта у пациентки с АФС и наследственной тромбофилией [19].

Выявленные нами при УЗДГ сходные изменения внутрипочечной гемодинамики у пациентов с СС и с почечной ТМА иной этиологии и идентичность клинико-морфологических проявлений болезни у этого контингента больных, с нашей точки зрения, убедительно свидетельствуют о том, что в основе поражения почек при СС лежит ТМА, причиной которой может быть не только АФС, но и, реже, наследственная тромбофилия.

Обнаружение у пациентов с СС сходных с почечными гемодинамических изменений в сосудах глаза, имеющих тот же калибр, что и мелкие сосуды почек, и наличие прямой связи между скоростями кровотока в центральной артерии сетчатки и дуговыми артериями почек ( $r = 0,4$ ,  $p = 0,04$ ) свидетельствует о генерализованном характере поражения МЦР при данной патологии. Следует отметить, что выраженность снижения кровотока в более мелкой центральной артерии сетчатки превосходила таковую в более крупной глазной артерии, причем эти изменения наблюдались у больных не только СС, но и ПАФС без ишемического поражения головного мозга. Наши результаты, таким образом, подтверждают возможность системного поражения МЦР различных органов при ТМА в рамках тромбофилии независимо от того, имеется ли у пациента НМК, ливедо или их сочетание. Однако степень снижения скоростей кровотока в исследованных сосудах глаза была значительно меньшей у пациентов, не имеющих поражения головного мозга, в отличие от больных СС, у трети из которых не удалось зарегистрировать диастолическую скорость, что свидетельствует о крайней степени ишемии и более тяжелом течении офтальмопатии у этих пациентов [13]. Кроме того, у всех больных СС выявленные при УЗДГ сосудов глаз изменения носили двусторонний характер, что совпадает с данными других исследований [18, 22]. У ряда наших пациентов с СС двусторонняя артериальная окклюзия сосудов сетчатки сочеталась не только с тяжелым поражением головного мозга, но также кожи, сердца и почек, как и в опубликованном в 1989 г. наблюдении R. Kleiner и соавт. [26]. Интересно, что некоторые исследователи ассоциируют билатеральную окклюзию сосудов глазного дна с неблагоприятным прогнозом не только в отношении зрительных функций, но и для жизни пациента из-за высокой вероятности последующих тромбозов, в первую очередь – церебральных сосудов, но также и других локализаций [47]. Правомерность такой точки зрения иллюстрирует представленное нами недавно клиническое наблюдение молодого больного СС, манифестировавшего, наряду с ливедо и симптомами поражения

ЦНС, глазной симптоматикой, АГ и нарушением функции почек. В течение последующих полутора лет присоединились язвенно-некротическое поражение кожи, эрозивно-язвенный эзофагогастродуоденит и ТМА миокарда с развитием сердечной недостаточности [5]. Особенностью клинической картины заболевания в данном случае оказалось генерализованное поражение сосудов малого калибра, клинически проявляющееся признаками полиорганной ишемии (ишемические инфаркты головного мозга, ишемическая ретинопатия, ишемическая нефропатия, диффузное ишемическое поражение миокарда, ишемическая язва голени), приведшей к развитию полиорганной недостаточности через 3 года от дебюта заболевания. Локализация тромботического процесса в мелких внутриорганных сосудах, установленная с помощью различных инструментальных методов (головной мозг, почки, миокард, желудочно-кишечный тракт), у представленного нами пациента сближала проявления болезни с катастрофическим АФС (КАФС), тем более что на протяжении всего срока наблюдения у него персистировали антитела к кардиолипину в высоком титре. Однако темп развития полиорганной недостаточности, существенно более медленный по сравнению с последним, не позволил диагностировать КАФС. Тем не менее пример нашего пациента убедительно подтверждает правомерность выделения артериального/артериолярного подтипа АФС и согласуется с недавним предложением R. Asherson о введении понятия «микроангиопатический» АФС как патологии, ассоциированной с поражением сосудов микроциркуляторного русла разных органов [15, 16, 36]. Таким образом, СС с характерным для него сочетанным поражением артерий головного мозга и кожи малого калибра вполне возможно рассматривать как одно из наиболее ярких проявлений микроангиопатического АФС.

Обнаруженные нами у 100% больных СС признаки нефропатии подтверждают системный характер микроангиопатического процесса при этой патологии и позволяют предположить, что сочетание поражения почек и головного мозга при тромбофилиях, как приобретенных (АФС), так и наследственных, по-видимому, представляет собой не случайное явление, а скорее закономерность. Результаты нашего исследования, свидетельствующие о существовании «цереброренальной» связи у больных с поражением сосудов малого калибра при тромбофилиях (рис. 5), дают основание обсуждать существование «цереброренального синдрома», аналогично кардиоренальному синдрому у больных с атеросклерозом и хронической болезнью почек.

Возможность выделения цереброренального синдрома подтверждает и сочетанное поражение головного мозга и почек при классическом варианте ТМА – тромботической тромбоцитопенической пурпуре. Можно предположить, что в основе такого сочетания лежит определенное сходство особенностей регионального кровотока в сосудах головного мозга и почек, обусловленное, по-видимому, свойствами самого сосудистого эндотелия МЦР этих органов [42]. Это предположение, безусловно, нуждается в подтверждении, однако в последние годы было установлено, что эндотелиальные клетки МЦР различных органов по-разному реагируют на одни и те же стимулы, причем в почечных и церебральных сосудах тип ответа одинаков [21, 44].



Рис. 5. Взаимосвязь основных клинических проявлений при СС

Следует отметить, что формирование «цереброренального» синдрома не является одномоментным и требует достаточно длительного срока. Как свидетельствует анализ течения СС в нашем исследовании, клинические признаки поражения почек более чем на 3 года опережали первое НМК, однако развивались после появления локального ливедо (рис. 2). Наши данные, очевидно, согласуются с результатами недавнего исследования E. Toubi и соавт., установивших, что при АФС ливедо ассоциировано с высоким риском артериальных тромбозов – прежде всего церебральных артерий – и рассматривавших его как предиктор сосудистых катастроф в будущем [46].

Таким образом, результаты нашей работы дают основания утверждать, что СС – это системное заболевание, в основе которого лежит полиорганная ишемия как следствие тромботического процесса в МЦР жизненно важных органов, проявляющаяся преимущественным поражением ЦНС, кожи и почек. По-видимому, почечную ТМА в рамках тромбофилии, независимо от ее генеза, можно рассматривать, наряду с ливедо, как начальное проявление генерализованного микроангиопатического процесса, в который последовательно и постепенно вовлекается микроциркуляторное русло ряда жизненно важных органов. Клинически манифестный СС – завершающий этап этого процесса (рис. 6).



Рис. 6. Структура клинических проявлений СС

## Заклучение

У всех больных СС выявлены признаки поражения почек, представленные артериальной гипертензией у 85% пациентов, нарушением функции почек – у 67% и мочевым синдромом – у 57% больных. В основе нефропатии при СС лежит ТМА, ассоциированная у большинства (90%) больных АФС и у 10% – с мультигенной формой наследственной тромбофилии.

Выявленные методом УЗДГ у всех больных СС и иными формами почечной ТМА нарушения внутрипочечной гемодинамики, независимо от ее причины (АФС, наследственная тромбофилия), свидетельствуют об ишемическом характере процесса при данной патологии и позволяют рассматривать УЗДГ интратенальных сосудов как альтернативный морфологическому исследованию ткани почки диагностический метод, в ряде случаев приближающийся к нему по информативности. Обнаруженные изменения внутриглазной гемодинамики, коррелирующие с аналогичными показателями почечной, указывают на единый характер поражения сосудов микроциркуляторного русла у больных тромбофилиями. Развитие поражения почек при СС одновременно с сетчатым ливедо, но ранее первых нарушений мозгового кровообращения, дает основания рассматривать СС как финальную фазу генерализации микроангиопатического процесса при системном заболевании с преимущественным поражением сосудов микроциркуляторного русла, обусловленным приобретенной (АФС) или наследственной формами тромбофилии.

## Литература

1. Боброва Л.А. Поражение почек при наследственных и приобретенных тромбофилиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
2. Калашникова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. М.: Медицина, 2003. 256 с.
3. Калашникова Л.А. Сосудистое поражение головного мозга у больных с livedo reticularis // Клиническая медицина. 1986. № 9. С. 48–53.
4. Квятковский Е.А., Квятковская Т.А. Ультрасонография и доплерография в диагностике заболеваний почек / Днепропетровск: Новая идеология, 2005. С. 74–75.
5. Кирсанова Т.В., Козловская Н.Л., Калашникова Л.А. и др. Особенности поражения почек у больного с синдромом Снеддона // Терапевт. архив. 2009. № 8. С. 73–77.
6. Кирсанова Т.В., Козловская Н.Л., Кушниц В.В. и др. Ультразвуковая доплерография почечных сосудов в диагностике поражения почек при тромботических микроангиопатиях // Нефрология и диализ. 2008. Т. 10. № 3–4. С. 219–225.
7. Козловская Н.Л., Кушниц В.В., Самокишина Н.А. и др. Параметры внутрипочечного кровотока у больных с поражением почек при первичном антифосфолипидном синдроме и системной красной волчанке // Материалы I объединенного конгресса «Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гематологии». М., 2002. С. 73.
8. Козловская Н.Л., Котлярова Г.В., Боброва Л.А. и др. Двусторонняя окклюзия почечных артерий с восстановлением функции почек после длительной терапии программным гемодиализом у пациента с генетической формой тромбофилии // Нефрология и диализ. 2008. Т. 10. № 2. С. 151–159.
9. Козловская Н.Л., Шилов Е.М., Метелева Н.А. и др. Клинико-морфологические особенности нефропатии при первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме // Терапевт. архив. 2007. № 6. С. 16–25.
10. Козловская Н.Л., Шилов Е.М., Метелева Н.А., Шахнова Е.А. Нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом: новая форма тромботического микрососудистого поражения почек // Materia Medica. 2003. № 1. С. 15–23.

11. Ольхова Е.Б. Ультразвуковое исследование почек при гемолитико-уремическом синдроме у детей // Нефрология и диализ. 2001. Т. 3. № 1. С. 61–66.
12. Ольхова Е.Б. Эхографическая оценка почек при рефлюкс-нефропатии у детей // Детская хирургия. 1999. № 5. С. 27–31.
13. Смирнова Т.В. Глазные проявления антифосфолипидного синдрома: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
14. Шахнова Е.А. Влияние антикоагулянтной терапии на функциональное состояние почек и внутрипочечный кровоток у пациентов с нефропатией при антифосфолипидном синдроме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
15. Шилов Е.М., Козловская Н.Л., Метелева Н.А. и др. Клинические проявления нефропатии, связанной с антифосфолипидным синдромом, при первичном антифосфолипидном синдроме // Тер. архив. 2003. Т. 75 (6). С. 22–27.
16. Asberson RA, Pierangeli S, Cervera R. Is there a microangiopathic antiphospholipid syndrome? // Ann. Rheum. Dis. 2007. Vol. 66. P. 429–432.
17. Besbas N, Karpman D, Landan D et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders // Kidney Int. 2006. Vol. 70. P. 423–431.
18. Bolling J.P., Brown J.C. The antiphospholipid antibody syndrome // Curr. Opin. Ophthalmol. 2000. Vol. 11 (3). P. 211–213.
19. Cacciapaglia F, Vadacca M, Coppolino G et al. Spontaneous splenorenal shunt in a patient with antiphospholipid syndrome: the first case reported // Lupus. 2007. Vol. 16. P. 56–58.
20. Eiser AR, Katz S.M., Swartz C. Reversible nephrotic range proteinuria with renal artery stenosis: a clinical example of renin-associated proteinuria // Nephron. 1982. Vol. 30. P. 374.
21. Gille J, Swerlick RA, Lawley T.J., Caughman S.W. Differential regulation of vascular cell adhesion molecule-1 gene transcription by tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 alpha in dermal microvascular endothelial cells // Blood. 1996. Vol. 87. P. 211–217.
22. Glacet-Bernard A, Bayani N, Chretien P. et al. Antiphospholipid antibodies in retinal vascular occlusions // Arch. Ophthalmol. 1994. Vol. 112 (6). P. 790–795.
23. Goforth R.L., Rennke H., Setbi S. Renal vascular sclerosis is associated with inherited thrombophilias // Kidney Int. 2006. Vol. 70. P. 743–750.
24. Hamidou MA, Moreau A, Jeco P. et al. Captopril and aspirin in treatment of renal microangiopathy in primary antiphospholipid syndrome // Am. J. Kidney. Dis. 1995. Vol. 25 (3). P. 486–488.
25. Jacobson H.R. Ischemic renal disease: an overlooked entity? // Kidney Int. 1988. Vol. 34. P. 729–743.
26. Kleiner R.C., Najarian L.V., Schatten S. et al. Vaso-occlusive retinopathy associated with antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant retinopathy) // Ophthalmology. 1989. Vol. 96 (6). P. 896–904.
27. Koupepidou P., Deltas C., Christofides T.C. et al. The MTHFR 677TT and 677CT/1298AC genotypes in Cypriot patients may be predisposing to hypertensive nephrosclerosis and chronic renal failure // Int. Angiol. 2005. Vol. 24 (3). P. 287–294.
28. Laszik Z.G., Silva F.G. Hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies // Hepininstall's pathology of the kidney, 6th edition; ed by Jennet J.C., Olson J.L., Schwartz M.M., Silva F.G. Lippincott Williams and Wilkins, 2007. P. 702–764.
29. Macario F, Macario M.C., Ferro A. et al. Sneddon's syndrome: a vascular systemic disease with kidney involvement? // Nephron. 1997. Vol. 75 (1). P. 94–97.
30. Mäkanjuola A.D., Scoble J.E. Ischaemic nephropathy – is the diagnosis excluded by heavy proteinuria? // Nephrol. Dial. Transplant. 1999. Vol. 14. P. 2795–2797.
31. Marcantoni C., Fogo A.B. A perspective on arterionephrosclerosis: from pathology to potential pathogenesis // J. Nephrol. 2007. Vol. 20. P. 518–524.
32. Meyrier A. Vascular mechanisms of renal fibrosis. Vasculonephropathies and arterial hypertension // Bull. Acad. Natl. Med. 1999. Vol. 183 (1). P. 33–45.
33. Miyakis S, Locksbin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2006. Vol. 4 (2). P. 295–306.
34. Nakagawa T., Kang D.H., Obashi R. et al. Tubulointerstitial disease: role of ischemia and microvascular disease // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2003. Vol. 12 (3). P. 233–241.
35. Noczy D., Daugas E., Drozd D. et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome // J. Am. Soc. Nephrol. 1999. Vol. 10. P. 507–518.

36. *Piette J.C.* Venous vs arterial/arteriolar APS subsets // *Lupus*. 2002. Vol. 11 (9). P. 634
37. *Piette J.C., Cacoub P., Websler R.* Renal manifestation of the APS // *Semin. Arthr. Rheum.* 1994. Vol. 23. P. 357–366.
38. *Piette J.C., Kleinknecht D., Bach J.-F.* Renal manifestation in the APS // *Asherson R., Cervera R., Piette J.C.* The antiphospholipid syndrome. Boca Raton. CRC Press, 1996. P. 169–181.
39. *Queffelec G., Michel C., Vrtovnik F. et al.* Hyperhomocysteinemia, low folate status, homozygous C677T mutation of the methylene tetrahydrofolate reductase and renal arterial thrombosis // *Clin. Nephrol.* 2002. Vol. 57 (2). P. 158–162.
40. *Raije T.J., Lentz S.R., Atkinson B.S. et al.* Factor V Leiden: a genetic risk factor for thrombotic microangiopathy in patients with normal von Willebrand factor-cleaving protease activity // *Blood*. 2002. Vol. 99. P. 437–442.
41. *Remuzzi G., Ruggenti P.* The hemolytic uremic syndrome // *Kidney Int.* 1995. Vol. 48. P. 2–19.
42. *Rosenberg R.D., Aird W.C.* Vascular-Bed – Specific Hemostasis and Hypercoagulable States // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 1555–1564.
43. *Shanley P.F.* The pathology of chronic renal ischemia // *Semin. Nephrol.* 1996. Vol. 16 (1). P. 21–32.
44. *Silverman M.D., Manolopoulos V.G., Unsworth B.R., Lelkes P.I.* Tissue factor expression is differentially modulated by cyclic mechanical strain in various human endothelial cells // *Blood. Coagul. Fibrinolysis*. 1996. Vol. 7 (3). P. 281–288.
45. *Sneddon I.B.* Cerebro-vascular lesions and livedo reticularis // *Br. J. Dermatol.* 1965. Vol. 77. P. 180–185.
46. *Toubi E., Krause I., Fraser A. et al.* Livedo reticularis is a marker for predicting multi-system thrombosis in antiphospholipid syndrome // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2005. Vol. 23 (4). P. 499–504.
47. *Trojet S., Loukil I., El Afnit M.A. et al.* Bilateral retinal vascular occlusion during antiphospholipid antibody syndrome: a case report // *J. Fr. Ophthalmol.* 2005. Vol. 28 (5). P. 503–507.
48. *Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. et al.* International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome // *Arthr. And. Rheum.* 1999. Vol. 42. P. 1309–1311.

Дата получения статьи: 4.04.11  
Дата принятия к печати: 1.06.11

## Острое повреждение почек при трансплантации сердца: факторы риска и показания к заместительной почечной терапии

**Ю.В. Копылова, Я.Л. Поз, С.Г. Ухренков, Е.А. Спирина, В.Н. Попцов, А.Г. Строков**  
**ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва**

## Acute kidney injury after heart transplantation: the risk factors and indications for renal replacement therapy

**J.V. Kopylova, Ya.L. Poz, S.G. Uhrenkov, E.A. Spirina, V.N. Poptsov, A.G. Strokov**  
**V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow**

**Ключевые слова:** трансплантация сердца, острое повреждение почек, факторы риска, заместительная почечная терапия.

Целью исследования явились выявление и анализ факторов риска развития острого повреждения почек (ОПП) в раннем послеоперационном периоде при ортотопической трансплантации сердца (ОТТС), а также определение показаний к заместительной почечной терапии (ЗПТ). Материалом для исследования послужили данные 114 ОТТС, выполненных в ФНЦИО им. академика В.И. Шумакова с 1995-го по 2009 год. С помощью статистического анализа были выявлены достоверные предикторы ОПП. Из предоперационных факторов наиболее значимыми оказались выраженность сердечной недостаточности и наличие предсуществующей почечной дисфункции; непосредственно во время операции ОТТС на частоту развития ОПП влияли длительность ишемии трансплантата и продолжительность искусственного кровообращения (ИК), а также величина кровопотери и наличие выраженного гемолиза; в раннем послеоперационном периоде основным фактором, ответственным за развитие ОПП, явилась дисфункция сердечного трансплантата. Либерализация показаний к ЗПТ сопровождалась улучшением выживаемости пациентов, поэтому нельзя исключить влияние этого фактора на результаты ОТТС. Развитие ОПП в раннем послеоперационном периоде существенно ухудшает прогноз у реципиентов донорского сердца.

Адрес для переписки: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1  
Телефон: +7-985-238-71-72. Юлия Валерьевна Копылова  
E-mail: julika.dr@gmail.com