

Волчаночный нефрит и тромботическая микроангиопатия

Л.А. Боброва^{✉1}, Н.А. Козловская^{2,3}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Волчаночный нефрит (ВН) является одним из наиболее частых среди органных проявлений системной красной волчанки (СКВ). Его различные клинические признаки развиваются не менее чем у 50% больных СКВ. Помимо ВН в спектр ассоциированных с СКВ вариантов поражения почек входит и сосудистая патология. Одним из вариантов поражения микроциркуляторного русла почек является тромботическая микроангиопатия (ТМА), механизмы развития которой разнообразны. Обзор посвящен основным формам ТМА, включая антифосфолипидный синдром и нефропатию, ассоциированную с антифосфолипидным синдромом, ТМА, обусловленную нарушениями регуляции системы комплемента и дефицитом ADAMTS13. В большинстве случаев эти формы ТМА сочетаются с ВН, однако могут существовать и как единственные варианты поражения почек. Обсуждаются вопросы патогенеза, влияние ТМА на почечный прогноз и подходы к лечению.

Ключевые слова: волчаночный нефрит, тромботическая микроангиопатия

Для цитирования: Боброва Л.А., Козловская Н.А. Волчаночный нефрит и тромботическая микроангиопатия. Терапевтический архив. 2024;96(6):628–634. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202731

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Lupus nephritis and thrombotic microangiopathy: A review

Larisa A. Bobrova^{✉1}, Natalia L. Kozlovskaya^{2,3}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

³Yeramishantsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Lupus nephritis (LN) is one of the most common organ-specific manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE). Various clinical signs of LN develop in at least 50% of patients with SLE. In addition to LN, the spectrum of renal lesions associated with SLE also includes vascular pathology. One of the variants of renal microvascular injury is thrombotic microangiopathy (TMA), the mechanisms of which are diverse. The review focuses on the main forms of TMA, including antiphospholipid syndrome and nephropathy associated with antiphospholipid syndrome, TMA caused by complement system regulation disorders and deficiency of ADAMTS13. In most cases, these forms of TMA are combined with LN. However, they may also exist as a single form of kidney damage. This article discusses the TMA pathogenesis, the impact on kidney prognosis, and treatment options.

Keywords: lupus nephritis, thrombotic microangiopathy

For citation: Bobrova LA, Kozlovskaya NL. Lupus nephritis and thrombotic microangiopathy: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(6):628–634. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202731

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии с широким спектром клинических проявлений, ассоциированных с образованием множества аутоантител к компонентам клеточного ядра и цитоплазмы, образованием и отложением иммунных комплексов и другими иммунными процессами [1]. Одним из основных органов-мишеней при СКВ являются почки, поражение которых развивается у 40–50% пациентов с тенденцией к постепенному снижению в последнее время [1]. Несмотря на большие успехи в лечении волчаночно-го нефрита (ВН) в частности и СКВ в целом, достигнутые

за последние 10 лет в результате появления новых таргетных препаратов, ВН по-прежнему представляет собой прогрессирующее заболевание: в течение 5 лет терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) достигают около 10% пациентов [2, 3]. Совокупная частота развития ТПН через 5, 10 и 15 лет варьирует от 3 до 11%, от 6 до 19% и от 19 до 25% соответственно [4]. И хотя ВН перестал рассматриваться как основная причина смерти больных СКВ, он является важным фактором неблагоприятного прогноза [2, 4].

Основным вариантом нефропатии, которая развивается у подавляющего числа пациентов с СКВ, является ВН. Однако спектр поражения почек не ограничивается только им-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Боброва Лариса Александровна** – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.М. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: bobrova_l_a@staff.sechenov.ru

Козловская Наталья Львовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО РУДН, рук. Центра помощи беременным женщинам с патологией почек и мочевыводящих путей ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева»

[✉]**Larisa A. Bobrova.** E-mail: bobrova_l_a@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-6265-4091

Natalia L. Kozlovskaya. ORCID: 0000-0002-4275-0315

мунокомплексным гломерулонефритом. По накопленным в последнее время данным, поражение микроциркуляторного русла (МЦР) почек негативно влияет на отдаленные почечные исходы и играет важную роль в выборе терапевтической стратегии при ВН [5, 6].

Распространенность поражения МЦР при ВН варьирует от 53,4 до 81,8% [5, 6]. Выделяют пять патологических типов микрососудистых поражений: депозиция иммунных комплексов в стенке экстрагломерулярных артерий и артериол, атеросклероз (АС), тромботическая микроангиопатия (ТМА), невоспалительная некротизирующая васкулопатия (ННВ) и истинный почечный васкулит (ИПВ). По данным L. Wu и соавт., из 341 пациента с морфологически верифицированным ВН у 279 (81,8%) обнаружены сосудистые поражения, которые у 74,2% пациентов представлены депозитами иммунных комплексов, у 24,0% – АС, у 17,6% – ТМА, у 3,8% – ННВ и у 0,6% – ИПВ. Кроме того, у 31% пациентов отмечено более двух типов сосудистых поражений [5]. Прогноз при различных типах поражения МЦР почек различается. В ретроспективном анализе 429 пациентов показано, что 5-летняя почечная выживаемость в отсутствие сосудистой патологии составила 83%, а при ее наличии – 63% в группе пациентов с АС, 67% – с ННВ, 33% – с ИПВ и 31% – с ТМА [6].

Хотя различные типы сосудистого поражения имеют определенные общие механизмы, каждый морфологический тип может демонстрировать свои собственные уникальные черты. В обзоре приводятся сведения об основных формах ТМА при ВН, включая их клинико-морфологические характеристики, патогенез и подходы к лечению.

ТМА при ВН

ТМА – общий термин, используемый для описания любого состояния, характеризующегося поражением сосудов МЦР и ишемическим повреждением органов, в первую очередь центральной нервной системы (ЦНС) и почек, неиммунной тромбоцитопенией и Кумбс-негативной микроангиопатической гемолитической анемией [7]. Патоморфологически ТМА представляет собой окклюзивное поражение сосудов МЦР (капилляров, артериол, артерий малого калибра) с характерными гистологическими признаками эндотелиоза и тромбоза [7, 8]. Диагностика ТМА при СКВ затруднена, поскольку эти два заболевания имеют схожие клинические проявления, включая гемолитическую анемию, тромбоцитопению, неврологический дефицит, поражение почек и лихорадку, и зачастую только морфологическое исследование позволяет диагностировать ТМА у данной категории пациентов.

Локально-почечная ТМА при ВН

Морфологические изменения ткани почек при ТМА не обязательно сопровождаются микроангиопатической гемолитической анемией и тромбоцитопенией, в этих случаях используют термин «локально-почечная ТМА» [8]. Именно такая форма ТМА наиболее часто встречается у пациентов с аутоиммунными заболеваниями и СКВ в частности [9, 10]. В нескольких сериях наблюдений показано, что у 79–81% пациентов развилась локально-почечная ТМА и лишь у 1–9% – системная, соответствующая критериям гемолитико-уремического синдрома (ГУС)/тромботической тромбоцитопенической пурпуры – ТТП (в этих сериях не проводилось разграничений между синдромами ТТП и ГУС), а в 1–13% случаев диагностирован антифосфолипидный синдром (АФС) [11, 12]. Так, в ретроспективном анализе нефробиопсий, выполненном для определения спектра и распространенности почечной ТМА при ВН, D. Song и соавт.

обнаружили ее характерные признаки у 36 (24%) из 148 пациентов. При этом системные проявления ТМА отмечались только у 7 из 36 больных: у 2 развилась ТТП/ГУС, у двух других – АФС, еще у 2 – злокачественная артериальная гипертензия (АГ) и у 1 пациента – системный склероз. У остальных 29 (80%) имелось сочетание локально-почечной ТМА с ВН. По мнению авторов, такие случаи можно легко пропустить, если не выполнять исследование методом иммунофлюоресценции с использованием антител к фибрину [11].

Влияние ТМА на почечный прогноз у пациентов с ВН достоверно не установлено. В ряде работ продемонстрировано, что сочетание ВН и ТМА обуславливает более тяжелое поражение почек по сравнению с таковым при изолированном ВН. Так, в исследовании F. Strufaldi и соавт. проанализировали данные 253 пациентов, у 43 (17%) из которых выявлены острые или хронические проявления ТМА при гистологическом исследовании почек. В этой группе оказалась значимо ниже расчетная скорость клубочковой фильтрации – рСКФ ($24,1 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ vs $64,15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$; $p < 0,001$), большее число пациентов ($82,9\%$ vs $32,9\%$; $p < 0,001$) достигли комбинированной конечной точки (рСКФ $< 15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, или смерть, или начало лечения гемодиализом). Сравнение клинико-лабораторных показателей в группах «чистого» ВН и ВН+ТМА установило в последней большую частоту анемии, тромбоцитопении, снижения уровня гаптоглобина и системных проявлений ($20,9\%$ vs $4,33\%$; $p = 0,001$). Однако классические клинико-лабораторные проявления ТМА не позволяли предсказывать наличие ренальной ТМА, окончательная верификация которой возможна лишь при биопсии почки, остающейся важнейшим методом диагностики ТМА [13].

В уже упомянутой работе D. Song и соавт. [11] установлено, что больные с сочетанием ВН и ТМА независимо от ее этиологии имели более высокую протеинурию и креатининемию, а при гистологическом исследовании биоптатов почек – большие значения индексов активности и склероза, более выраженную эндокапиллярную гиперклеточность, тубулярную атрофию и интерстициальный фиброз. Очевидно, что данные клинико-морфологические проявления являются неблагоприятными факторами почечного прогноза при любых формах ТМА [8].

Причины ТМА у пациентов с ВН четко не установлены, предполагают, что иммунологическая активность СКВ является основой ее развития [12]. Главная роль в повреждении эндотелия с последующим развитием ТМА, по-видимому, принадлежит иммунокомплексному сосудистому воспалению, которое развивается в результате дисфункции иммунной системы [14]. В большинстве случаев ТМА обнаруживают у пациентов с пролиферативными классами ВН – III и особенно IV [11, 12]. Проведенные исследования показали, что предикторами развития ТМА независимо от ее этиологии являются IV класс ВН, депозиция C4d в клубочках и внегломерулярных сосудах, наличие анти-Ro антител и лимфоцитоза [11, 12, 15], тогда как повышенные титры антител к ДНК и гипокплементемия таковыми не являются [16].

ТМА у пациентов с ВН представляет собой группу состояний, различающихся по патогенезу и клиническим проявлениям. В круг дифференциальной диагностики необходимо включать АФС, ТТП, комплемент-опосредованную ТМА – КоТМА (атипичный ГУС – аГУС и вторичный ГУС), ГУС, ассоциированный с инфекцией, а также лекарственную ТМА, чаще связанную с токсичностью ингибиторов кальциневрина, и ТМА, ассоциированную со злокачественной АГ [11, 14, 17]. Спектр перечисленных заболеваний и состояний определяется тремя основными патогенетическими путями, приво-

дьями к развитию ТМА у пациентов с СКВ: воздействием антифосфолипидных антител (АФА), дисрегуляцией системы комплемента и выработкой аутоантител к металлопротеиназе ADAMTS13 – ферменту, расщепляющему сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда (фВ) и таким образом регулирующему процессы микроциркуляторного тромбообразования. Все они объединены одним общим морфологическим признаком – повреждением клеток эндотелия (набухание, отек, отслойка от базальной мембраны, в тяжелых случаях – некроз, расширение субэндотелиального пространства), механизмы которого различны [9, 10, 17].

АФС и ВН

АФС – аутоиммунная тромбофилия, проявляющаяся рецидивирующими тромбозами сосудов любого калибра и типа, в том числе и органного МЦР, и/или акушерской патологией при обязательном присутствии АФА [18].

Среди пациентов с СКВ и сопутствующим АФС ТМА обнаружена у 67% пациентов, но только у 32% – без АФС [19]. Наиболее ярко почечная ТМА проявляется при катастрофическом АФС (КАФС), который развивается всего у 1% пациентов с АФС, но приводит к летальному исходу более чем в 1/3 случаев в результате полиорганной недостаточности, обусловленной тромбозом МЦР в трех и более органах, развивающимся в срок до 7 дней. Частота поражения почечного МЦР при КАФС превосходит 70%, а по некоторым данным, развивается в 100% случаев [20, 21].

Поражение МЦР почек, ассоциированное с циркулирующими АФА, получило название АФС-ассоциированной нефропатии (АФСН), которая морфологически характеризуется невоспалительной окклюзией мелких сосудов и развивается примерно у 63–67% пациентов с СКВ и достоверным АФС [19]. Ранние поражения демонстрируют признаки собственно ТМА с обнаружением фибриновых тромбов в клубочках и артериолах. Хронические изменения характеризуются фиброзной гиперплазией интимы с облитерацией просвета сосуда и организованными тромбами с реканализацией или без нее в артериях малого калибра, очаговой кортикальной атрофией и тиреоидизацией канальцев [22].

По данным систематического обзора и метаанализа, частота микрососудистых поражений почек у пациентов с АФА-положительной и АФА-негативной СКВ составила 31,3% против 10,4% соответственно, риск острых или хронических микрососудистых поражений почек у пациентов с АФА оказался выше в 3–5 раз по сравнению с пациентами без АФА. Волчаночный антикоагулянт (отношение шансов – ОШ 4,84 [95% доверительный интервал – ДИ 2,93–8,02]) и антикардиолипиновые антитела класса иммуноглобулин G (ОШ 3,12 [95% ДИ 1,08–9,02]) ассоциировались с наиболее высоким риском поражения МЦР почек, при этом связь АФА ни с одним классом ВН не обнаружена [23].

АФА не вызывают тромбоз напрямую, а скорее индуцируют формирование условий для активации свертывающей системы крови (называемых «первым ударом»), при которых тромботические события вызываются дополнительными повреждающими факторами (так называемый «второй удар»). В настоящее время для объяснения теории «двух ударов» предложены два основных молекулярных механизма, с помощью которых АФА индуцируют прокоагулянтное и проадгезивное состояние. Во-первых, АФА регулируют плазменное звено гемокоагуляции и систему фибринолиза [24, 25], предотвращая инактивацию факторов свертывания крови путем ингибирования естественных антикоагулянтов – антитромбина III, протеина С и аннексина А5 [24]. Во-вторых, АФА активируют эндотелиальные клетки, тром-

боциты и моноциты посредством взаимодействия с мембраносвязанными белками и рецепторами через транскрипционный фактор и митоген-активируемые протеинкиназы. Эти сигнальные события индуцируют провоспалительные и прокоагулянтные фенотипические изменения, экспрессию молекул адгезии и высвобождение тканевого фактора и ингибиторов фибринолиза [24, 25].

Относительно недавно описан и другой механизм влияния АФА, с которым прежде всего связывают развитие хронической невоспалительной васкулопатии. G. Saпaud и соавт. продемонстрировали, что АФА, выделенные у пациентов с достоверным АФС, активируют путь mTOR в культивируемых клетках эндотелия сосудов, подтвердив свою гипотезу о том, что этот механизм может быть вовлечен в развитие сосудистой патологии, продемонстрировав лучшую выживаемость трансплантата почки у пациентов, получающих лечение ингибиторами mTOR, по сравнению с теми, кто их не получал [26]. Кроме того, последние исследования подтверждают ключевую роль активации альтернативного пути комплемента (АПК) в развитии АФСН [27].

Негативное влияние на почечный исход сочетания ВН и АФСН продемонстрировано в ряде отечественных и зарубежных исследований. Так, Н.Л. Козловская и соавт. на основании изучения 138 больных ВН, из которых у 57 диагностирован вторичный АФС, а у 33 отмечена «бессимптомная» циркуляция АФА, установили, что сочетание ВН с АФС видоизменяет течение СКВ, придавая ей черты полиорганной ишемической патологии с преимущественным поражением ЦНС, сердца и почек как основных органов-мишеней. Отмечено, что АФСН ухудшает течение ВН, приводя к развитию более тяжелой АГ, большей частоте функциональных нарушений и быстрому прогрессированию нефропатии в целом, снижая 10-летнюю почечную выживаемость с 95 до 80% [28]. Через 10 лет J. Gerhardtsson и соавт. показали, что пациенты, у которых ВН сочетался с АФСН, с большей вероятностью достигнут ТПН по сравнению с пациентами с изолированным ВН (ОШ 5,8, 95% ДИ 1,7–19,7) [29].

КотМА и ВН

КотМА – это ТМА, вызванная дисрегуляцией и гиперактивацией АПК и представляющая собой гетерогенную группу заболеваний, включающую аГУС как первичную генетически обусловленную патологию комплемента и вторичный ГУС, при котором ТМА развивается в результате вторичной активации комплемента вследствие повреждения эндотелия, вызванного различными факторами и механизмами у пациента, не имеющего генетических аномалий системы комплемента [30]. Итогом избыточной активации АПК является образование мембраноатакующего комплекса – терминального комплекса комплемента, приводящего к повреждению тканей, что является общим звеном в патофизиологии всех форм ТМА, опосредуемой комплементом [30]. Считается, что вторичная ТМА, ассоциированная с другими патологическими состояниями, возникает в результате «кратковременной» активации комплемента, индуцированной основным заболеванием. Однако это различие не является абсолютным, поскольку при вторичной ТМА, ассоциированной с другими патологическими состояниями, генетические дефекты белков комплемента выявлены примерно у 10–60% пациентов [31]. В таких ситуациях активация системы комплемента, индуцированная сопутствующим заболеванием и предрасположенная к дальнейшей активации из-за нераспознанной генетической аномалии, может приобрести неконтролируемый характер, что приведет к развитию системной ТМА. Это положение верно и

для ВН. В единственном сегодня небольшом ретроспективном анализе 11 случаев ассоциированной с ВН системной ТМА, рефрактерной к плазмообмену, глюкокортикоидам и иммуносупрессивной терапии, у 10 выживших после острого эпизода ТМА пациентов исследованы гены системы комплемента и у 6 из них обнаружены мутации/варианты генов, ассоциированные с аГУС: мутации фактора H (CFH), CFHR1–CFHR3, фактора I, фактора B, мембранного кофакторного протеина (MCP)/(CD46) и тромбомодулина. Семь пациентов в данном исследовании получали лечение гемодиализом, которое прекращено у 4 из них в связи с восстановлением функции почек в ходе лечения комплемент-блокирующим препаратом экулизумаб [32]. Таким образом, как и при АФС, развитие аГУС при СКВ полностью соответствует теории «двойного удара». Генетические аномалии комплемента лишь предрасполагают к развитию ТМА – «первый удар», а высокая иммунологическая активность СКВ является «вторым ударом», необходимым для развития ТМА [8]. СКВ является уникальным примером возможного развития как аГУС (первичной КоТМА), так и вторичной КоТМА. Первичный аГУС развивается при наличии генетических аномалий белков системы комплемента или при образовании антител к регуляторному белку CFH [33], к развитию вторичной КоТМА приводит гиперактивация АПК, которую запускает классический путь комплемента, активируемый иммунными комплексами при высокой активности СКВ за счет протеолитического расщепления C3 до C3b [34]. Однако различие между первичным процессом, опосредованным комплементом, и процессом, вызванным вторичными факторами, имеет решающее значение, поскольку ТМА, возникающая из-за лежащего в основе генетического дефекта, прогрессирует, несмотря на устранение провоцирующей причины, имеет высокий риск рецидива и плохо отвечает на адекватную терапию основного заболевания [30, 31, 35].

Разграничение первичной и вторичной ТМА важно для выбора тактики лечения, хотя и является сложной задачей для клиницистов. Пациентам, у которых клиническое течение предполагаемой вторичной ТМА необычно агрессивно и не реагирует на традиционное лечение, следует рассмотреть возможность назначения комплемент-блокирующей терапии. Кроме того, следует выполнить генетическое тестирование и/или оценку биомаркеров комплемента, чтобы более детально установить участие комплемента в развитии заболевания [36].

Дефицит ADAMTS13 и ВН

ТТП, которая развивается вследствие дефицита металлопротеиназы ADAMTS13, расщепляющей сверхкрупные мультимеры фактора фВ и ограничивающей тем самым микроциркуляторное тромбообразование, является серьезной, хотя и редкой причиной ТМА у пациентов с ВН. Как и при КоТМА, ТТП у больных СКВ может возникать при наличии врожденного дефицита из-за генетических аномалий ADAMTS13, что наблюдается крайне редко, либо быть вторичной иммуноопосредованной ТТП (иТТП) вследствие образования антител к ADAMTS13 [17].

Несмотря на несомненную роль в развитии иТТП дефицита ADAMTS13, сегодня обсуждается также участие и системы комплемента. В пользу этого свидетельствует повышение фрагментов комплемента C3a и C5a во время острого эпизода иТТП. Обнаружение повышенного уровня фрагмента Bb позволяет предполагать, что активация классического пути комплемента запускает активацию АПК аналогично КоТМА [37, 38]. В работе N. Turner и соавт. установлено, что сборка и активация АПК происходит

на мультимерах фактора фВ [38], причем этот регуляторный процесс зависит от размеров мультимера. Дальнейшие исследования продемонстрировали прямую взаимосвязь между наличием сверхкрупных мультимеров фактора фВ и более высокими уровнями C3a, C5a и мембраноатакующего комплекса. Клиническое значение активации комплемента при иТТП все еще неясно, хотя это дополнительно подтверждает гипотезу «двойного удара», при котором тяжелый дефицит ADAMTS13 индуцирует процесс микротромбообразования, генерализацию которого может обуславливать дополнительный триггер.

Частота и распространенность ТТП у больных ВН не установлена, исследования ограничиваются в основном описанием серий случаев. В одном из самых крупных на сегодняшний день анализов, выполненном на китайской когорте пациентов, ТМА диагностирована у 3% (62 из 2062 пациентов с СКВ), а частота приобретенной ТТП составила 0,29% за 2 года наблюдения. Группа пациентов с дефицитом ADAMTS13 характеризовалась тяжелым поражением ЦНС в отсутствие тяжелого повреждения почек. Напротив, в группе пациентов без дефицита ADAMTS13 наблюдалось тяжелое поражение почек (рСКФ $21,6 \pm 12,0$ vs $112,7 \pm 18,0$; $p < 0,001$). Морфологическое исследование ткани почки выполнено только у 2 пациентов в группе с нормальной активностью ADAMTS13, которым диагностирован ВН IV класса в сочетании с ТМА [39].

Терапевтическая стратегия лечения ТМА

Терапевтическая стратегия зависит от развившегося варианта ТМА. Для пациентов с лекарственно-индуцированной ТМА оправдана тактика отмены препарата или снижения дозы в случае применения ингибиторов кальциневрина [40].

При развитии иТТП необходимо немедленное проведение терапевтического плазмообмена для удаления аутоантител к ADAMTS13 в сочетании с иммуносупрессивной терапией. Наиболее часто применяются глюкокортикостероиды (ГКС) и ритуксимаб. ГКС рекомендуются в качестве 1-й линии терапии вместе с терапевтическим плазмообменом. Ритуксимаб используется для достижения и сохранения ремиссии, предотвращения рецидивов заболевания, так как его эффект наступает отсроченно [41]. Важной экспериментальной терапией при иТТП является применение рекомбинантного ADAMTS13 [42].

Основой терапии КоТМА является антикомплемментарная терапия. Препарат экулизумаб, гуманизированное моноклональное антитело к C5, блокирует его, предотвращая образование терминального комплекса комплемента и прекращая тем самым процесс микротромбообразования.

АФС с подтвержденным тромбозом лечат антикоагулянтами. Варфарин или низкомолекулярный гепарин являются стандартом лечения, применение прямых пероральных антикоагулянтов в настоящее время у пациентов с АФС ограничено. Всем пациентам с СКВ и АФСН следует назначать гидроксихлорохин. При остром течении АФСН его необходимо сочетать с нефракционированным или низкомолекулярным гепарином. Следует отметить, что режимы антикоагулянтной терапии АФСН в настоящее время не разработаны, однако очевидно, что любой из них рекомендуется применять длительно [43]. При сочетании ВН с АФСН, кроме антикоагулянтов, необходимо назначение ГКС и цитостатиков в дозах, определяемых активностью болезни и морфологическим классом ВН. В случае развития КАФС у пациентов с СКВ следует использовать методы интенсивной терапии. Необходимо сочетание прямых антикоагулянтов

с ГКС, свежесзамороженной плазмой и/или внутривенным иммуноглобулином, при необходимости следует назначать циклофосфамид. При КАФС, рефрактерном к применению основного режима (свежесзамороженная плазма + нефракционированный гепарин + ГКС), применяется ритуксимаб или комплемент-блокирующая терапия в качестве препаратов 2-й линии [43].

Стандарт лечения пациентов с ВН и сопутствующей ТМА, подтвержденных биопсией, при отсутствии четких признаков ТТП, вторичного ГУС или АФС сегодня окончательно не определен, разумным первым шагом является терапия основного заболевания в зависимости от активности СКВ и морфологического класса ВН (ГКС и микофенолата мофетил или циклофосфамид) [44]. По данным ретроспективного нерандомизированного когортного исследования, применение плазмообмена в дополнение к стандартному лечению ВН ассоциировано с более высокой частотой ремиссий (78% против 11%), более низкой частотой рефрактерности к терапии (22% против 89%). Кроме того, пациенты, которым дополнительно проводился плазмообмен, реже достигали комбинированной конечной точки (смерть, удвоение уровня креатинина сыворотки крови, ТПН) [45].

Учитывая данные исследований, подтверждающих роль активации комплемента в развитии ТМА, ассоциированной с СКВ, все больше возрастает интерес к применению комплемент-блокирующей терапии в данной группе пациентов. Экулизумаб успешно применяется при аГУС и пароксизмальной ночной гемоглобинурии, но не входит в стандартную терапию ВН. В систематическом обзоре, в который включены 30 пациентов, получающих комплемент-блокирующую терапию в связи с развившейся на фоне активного ВН ТМА, продемонстрирована высокая эффективность данного метода лечения. У большинства пациентов наблюдались благоприятные результаты терапии экулизумабом (93%), восстановление функции почек отмечено у 75%. Эффект от применения препарата наступал быстро, в среднем в течение 2,5 нед [46]. N. Kello и соавт. описали когорту из 9 пациентов, получавших экулизумаб по поводу вторичной ТМА (у 7 из 9 выявлена СКВ). У 1/2 из них применение комплемент-блокирующей терапии привело к улучшению рСКФ на 25%, 2 из 3 пациентов прекращен гемодиализ [47].

Таким образом, для лечения ТМА у пациентов с ВН применяются плазмообмен, экулизумаб и ритуксимаб в дополнение к гидроксихлорохину и стандартной иммуносупрессивной терапии. Для обоснования этой терапевтической тактики необходимы проспективные исследования, поскольку сегодня ее эффективность демонстрируют в ос-

новном описания клинических случаев и серии клинических наблюдений.

Заключение

ТМА представляет собой особый вид поражения сосудов почек малого калибра, который чаще сочетается с ВН, однако при СКВ возможно и изолированное его развитие. Основными причинами развития ТМА являются АФА, которые выявляются у подавляющего числа больных ВН с ТМА. Реже встречается ТМА, ассоциированная с патологией системы комплемента, и крайне редкой причиной является дефицит ADAMTS13 с развитием ТТП. Любой из вариантов ТМА может изменить фенотип СКВ в целом и течение ВН в частности. Однако дифференциальная диагностика между активностью волчаночного процесса с его клиническими проявлениями и ТМА затруднена, поскольку и гемолиз, и тромбоцитопения, и органное поражение, в первую очередь почек и ЦНС, характерны и для СКВ как таковой. Поэтому и нефрологи, и ревматологи должны испытывать настороженность, помня о возможном развитии данной патологии у пациентов с СКВ. Дальнейшее изучение патогенеза АФСН, а также того, как СКВ пересекается со спектром синдромов ТМА, может помочь в выработке индивидуализированной терапевтической тактики для улучшения прогноза пациентов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АС – атеросклероз
АГ – артериальная гипертония
аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром
АПК – альтернативный путь комплемента
АФА – антифосфолипидные антитела
АФС – антифосфолипидный синдром
АФСН – нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом
ВН – волчаночный нефрит
ГКС – глюкокортикостероиды
ГУС – гемолитико-уремический синдром
ДИ – доверительный интервал
ИПВ – истинный почечный васкулит
иТТП – иммуноопосредованная тромбоцитопеническая пурпура

КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром
КоТМА – комплемент-опосредованная тромбоцитопеническая микроангиопатия
МЦР – микроциркуляторное русло
ННВ – невоспалительная некротизирующая васкулопатия
ОШ – отношение шансов
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СКВ – системная красная волчанка
ТМА – тромбоцитопеническая микроангиопатия
ТПН – терминальная почечная недостаточность
ТТП – тромбоцитопеническая пурпура
ФВ – фактор фон Виллебранда
ЦНС – центральная нервная система

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение волчаночного нефрита. М., 2021. Режим доступа: <https://rusnephrology.org/wpcontent/uploads/2021/02/lupus.pdf>. Ссылка активна на 16.02.2024 [Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie volchanochnogo nefrita. Moscow, 2021. Available at: <https://rusnephrology.org/wpcontent/uploads/2021/02/lupus.pdf>. Accessed: 16.02.2024 (in Russian)].
2. Hanly JG, O’Keeffe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):252-62. DOI:10.1093/rheumatology/kev311
3. Бобкова И.Н., Моисеев С.В., Лысенко Л.В., Камышова Е.С. Волчаночный нефрит в XXI веке. Терапевтический архив. 2022;94(6):713-7 [Bobkova IN, Moiseev SV, Lysenko LV, Kamyshova ES. Lupus nephritis in the XXI century. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(6):713-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.06.201559
4. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients with Lupus Nephritis, 1971-2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(6):1432-41. DOI:10.1002/art.39594
5. Wu LH, Yu F, Tan Y, et al. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int*. 2013;83(4):715-23. DOI:10.1038/ki.2012.409
6. Mejía-Vilet JM, Córdova-Sánchez BM, Uribe-Urbe NO, et al. Prognostic significance of renal vascular pathology in lupus nephritis. *Lupus*. 2017;26(10):1042-50. DOI:10.1177/0961203317692419
7. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*. 2002;347(8):589-600. DOI:10.1056/NEJMr020528
8. Козловская Н.Л., Добронравов В.А., Боброва Л.А., и др. Клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Нефрология и диализ*. 2023;25(4):465-92 [Kozlovskaya NL, Dobronravov VA, Bobrova LA, et al. Clinical guidelines for the management of adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nephrology and Dialysis*. 2023;25(4):465-92 (in Russian)]. DOI:10.28996/2618-9801-2023-4-465-492
9. Соловьев С.К., Козловская Н.Л., Асеева Е.А., и др. Волчаночный нефрит – современные аспекты диагностики и терапии. Часть I. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):55-64 [Solovyev SK, Kozlovskaya NL, Aseeva EA, et al. Lupus nephritis – modern aspects of diagnosis and therapy. Part I. *Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):55-64 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2024-55-64
10. Kotzen ES, Roy S, Jain K. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy and Other Thrombotic Microangiopathies Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26(5):376-86. DOI:10.1053/j.ackd.2019.08.012
11. Song D, Wu LH, Wang FM, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R12. DOI:10.1186/ar4142
12. Barrera-Vargas A, Rosado-Canto R, Merayo-Chalico J, et al. Renal Thrombotic Microangiopathy in Proliferative Lupus Nephritis: Risk Factors and Clinical Outcomes: A Case-Control Study. *J Clin Rheumatol*. 2016;22(5):235-40. DOI:10.1097/RHU.0000000000000425
13. Strufaldi FL, Menezes Neves PDMM, Dias CB, et al. Renal thrombotic microangiopathy associated to worse renal prognosis in Lupus Nephritis. *J Nephrol*. 2021;34(4):1147-56. DOI:10.1007/s40620-020-00938-3
14. Ding Y, Tan Y, Qu Z, Yu F. Renal microvascular lesions in lupus nephritis. *Renal Failure*. 2020;42(1):19-29. DOI:10.1080/0886022X.2019.1702057
15. Chua JS, Baelde HJ, Zandbergen M, et al. Complement Factor C4d Is a Common Denominator in Thrombotic Microangiopathy. *JASN*. 2015;26(9):2239-47. DOI:10.1681/ASN.2014050429
16. Babar F, Cohen SD. Thrombotic Microangiopathies with Rheumatologic Involvement. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(4):635-49. DOI:10.1016/j.rdc.2018.06.010
17. Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):312-22. DOI:10.1111/jth.13571
18. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):56-71 [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):56-71 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-56-71
19. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum*. 2004;50(8):2569-79. DOI:10.1002/art.20433
20. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev*. 2016;15(12):1120-4. DOI:10.1016/j.autrev.2016.09.010
21. Демьянова К.А., Козловская Н.Л., Боброва Л.А., Кучиева А.М. Полиорганная недостаточность при острых тромботических микроангиопатиях. *Нефрология и диализ*. 2013;15(4):368. Режим доступа: <https://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=520>. Ссылка активна на 22.03.2024 [Demyanova KA, Kozlovskaya NL, Bobrova LA, Kuchieva AM. Multiple organ failure in acute thrombotic microangiopathies. *Nephrology and Dialysis*. 2013;15(4):368. Available at: <https://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=520>. Accessed: 22.03.2024 (in Russian)].
22. Barbhuiya M, Zuily S, Naden R, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(10):1258-70. DOI:10.1136/ard-2023-224609
23. Domingues V, Chock EY, Dufrost V, et al. Increased risk of acute and chronic microvascular renal lesions associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2022;21(10):103158. DOI:10.1016/j.autrev.2022.103158
24. Krone KA, Allen KL, McCrae KR. Impaired fibrinolysis in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(1):53-7. DOI:10.1007/s11926-009-0075-4
25. Antovic A, Bruzelius M. Impaired Fibrinolysis in the Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2021;47(5):506-11. DOI:10.1055/s-0041-1725098
26. Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(4):303-12. DOI:10.1056/NEJMoa1312890
27. Timmermans SAMEG, Damoiseaux JGMC, Reutelingsperger CP, van Paassen P. More about complement in the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2020;136(12):1456-9. DOI:10.1182/blood.2020005171
28. Козловская Н.Л., Шилов Е.М., Метелева Н.А., и др. Клинические и морфологические особенности волчаночного нефрита при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом. *Терапевтический архив*. 2006;78(5):21-31 [Kozlovskaya NL, Shilov EM, Meteleva NA, et al. Clinical and morphological characteristics of lupus nephritis in systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2006;78(5):21-31 (in Russian)].
29. Gerhardsson J, Sundelin B, Zickert A, et al. Histological antiphospholipid-associated nephropathy versus lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: an observational cross-sectional study with longitudinal follow-up. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):109. DOI:10.1186/s13075-015-0614-5
30. Praga M, Rodríguez de Córdoba S. Secondary atypical hemolytic uremic syndromes in the era of complement blockade. *Kidney Int*. 2019;95(6):1298-300. DOI:10.1016/j.kint.2019.01.043
31. Palma LMP, Sridharan M, Sethi S. Complement in Secondary Thrombotic Microangiopathy. *Kidney Int Rep*. 2021;6(1):11-23. DOI:10.1016/j.ekir.2020.10.009
32. Park MH, Caselman N, Ulmer S, Weitz IC. Complement-mediated thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. *Blood Adv*. 2018;2(16):2090-4. DOI:10.1182/bloodadvances.2018019596
33. Figueiredo CR, Escoli R, Santos P, et al. Thrombotic microangiopathy in a patient with systemic lupus erythematosus and anti-factor H autoantibodies. *CEN Case Rep*. 2022;11(1):26-30. DOI:10.1007/s13730-021-00627-5
34. Łukawska E, Polcyn-Adamczak M, Niemir ZI. The role of the alternative pathway of complement activation in glomerular diseases. *Clin Exp Med*. 2018;18(3):297-318. DOI:10.1007/s10238-018-0491-8

35. Cavero T, Rabasco C, López A, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(3):466-74. DOI:10.1093/ndt/gfw453
36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. "KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int*. 2024;105(1S):S1-69. DOI:10.1016/j.kint.2023.09.002
37. Mancini I, Ferrari B, Valsecchi C, et al. ADAMTS13-specific circulating immune complexes as potential predictors of relapse in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Intern Med*. 2017;39:79-83. DOI:10.1016/j.ejim.2016.11.003
38. Turner N, Sartain S, Moake J. Ultralarge von Willebrand factor-induced platelet clumping and activation of the alternative complement pathway in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndromes. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2015;29. DOI:10.1016/j.hoc.2015.01.008
39. Yue C, Su J, Gao R, et al. Characteristics and Outcomes of Patients with Systemic Lupus Erythematosus-associated Thrombotic Microangiopathy, and Their Acquired ADAMTS13 Inhibitor Profiles. *J Rheumatol*. 2018;45(11):1549-56. DOI:10.3899/jrheum.170811
40. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371:654-66. DOI:10.1056/NEJMra1312353
41. Галстян Г.М., Масчан А.А., Клебанова Е.Е., Калинина И.И. Лечение приобретенной тромботической тромбоцитопенической пурпуры. *Терапевтический архив*. 2021;93(6):736-45 [Galstyan GM, Maschan AA, Klebanova EE, Kalinina II. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(6):736-45 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.06.200894
42. Saha M, McDaniel JK, Zheng XL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):1889-900. DOI:10.1111/jth.13764
43. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В. Нейропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом. В кн.: Нейрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шиловой, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; с. 376-88 [Kozlovskaya NL, Korotchaeva YuV. Nefropatiia, assotsirovannaia s antifosfolipidnym sindromom. V kn.: Nefrologiia. Klinicheskie rekomendacii. Pod red. EM Shilova, AV Smirnova, NL Kozlovskoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2016; p. 376-88 (in Russian)].
44. Thompson GL, Kavanagh D. Diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy. *Int J Lab Hematol*. 2022;44 Suppl. 1 (Suppl. 1):101-13. DOI:10.1111/ijlh.13954
45. Li QY, Yu F, Zhou FD, Zhao MH. Plasmapheresis Is Associated With Better Renal Outcomes in Lupus Nephritis Patients With Thrombotic Microangiopathy: A Case Series Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(18):e3595. DOI:10.1097/MD.0000000000003595
46. Wright RD, Bannerman F, Beresford MW, Oni L. A systematic review of the role of eculizumab in systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathy. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):245. DOI:10.1186/s12882-020-01888-5
47. Kello N, Khoury LE, Marder G, et al. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(1):74-83. DOI:10.1016/j.semarthrit.2018.11.005

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2024



OMNIDOCTOR.RU