Волчаночный нефрит: современные представления о терапии. (Часть II)

Е.А. Асеева¹, С.К. Соловьев¹, Н.Л. Козловская², А.А. Баранов³, Е.Л. Насонов^{1,4}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» 117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 115000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5
⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba 117198, Russian Federation, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6
³Yaroslavl State Medical University 115000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5
⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Sechenov University)

Во второй части обзора представлены современные данные о стратегии терапии волчаночного нефрита с учетом морфологического класса поражения почек, особенностей течения и активности. Описаны подходы к мониторингу и оценке эффективности лечения, проблемы достижения полного и частичного почечного ответа. Дана характеристика классических и инновационных методов терапии.

Ключевые слова: системная красная волчанка, волчаночный нефрит, лечение

Для цитирования: Асеева ЕА, Соловьев СК, Козловская НЛ, Баранов АА, Насонов ЕЛ. Волчаночный нефрит: современные представления о терапии. (Часть II). *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):377–384.

LUPUS NEPHRITIS. PART II, MODERN IDEAS ABOUT THERAPY

Elena A. Aseeva¹, Sergey K. Solovyev¹, Natalia L. Kozlovskaya², Andrey A. Baranov³, Evgeny L. Nasonov^{1,4}

The second part of the review presents current data on the treatment strategy for lupus nephritis, considering the morphological class of kidney damage, course and activity. Approaches to monitoring and evaluating the effectiveness of treatment, the problems of achieving a complete and partial renal response are described. The characteristic of classical and innovative methods of therapy is given.

Key words: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, treatment

For citation: Aseeva EA, Solovyev SK, Kozlovskaya NL, Baranov AA, Nasonov EL. Lupus nephritis. Part II, modern ideas about therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):377–384 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-377-384

Проблемы лечения волчаночного нефрита. Индукционная и поддерживающая терапия

Пациенты с системной красной волчанкой (СКВ), у которых диагностирован волчаночный нефрит (ВН), требуют особого внимания; их лечение и мониторинг рекомендуется осуществлять в центрах компетенции с участием опытных ревматологов, нефрологов, морфологов и клинических фармакологов [1, 2]. Первые годы после начала терапии ВН требуют тщательного мониторинга общего состояния пациента, активности почечного процесса, показателей функции почек, эффективности терапии и т. д. с целью предотвращения неблагоприятного почечного исхода — терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН), которая требует проведения диализной терапии и может стать причиной летального исхода. Необходимо иметь в виду, что «благоприятный» почечный ответ, полученный в первые 2–3 года от начала терапии, не гарантирует отсутствие тяжелых обострений и развития тХПН в более отдаленные сроки [3–6].

Гидроксихлорохин в соответствии с рекомендациями Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) назначается всем пациентам с СКВ при отсутствии противопоказаний [7]. Исследования по изучению целесообразности назначения

данного препарата при ВН продемонстрировали его эффективность при наличии тубулоинтерстициальных повреждений в отношении снижения риска удвоения концентрации креатинина и развития тХПН [8–10].

Инициальная терапия

В соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации нефрологов (2021), целями лечения ВН являются длительная выживаемость пациентов, предотвращение органных повреждений и оптимизация связанного со здоровьем качества жизни. Целями инициальной/индукционной терапии (ИТ) являются предотвращение развития повреждения, восстановление функции почек и индукция ремиссии [11]. ИТ ВН III–IV класса должна начинаться с назначения пероральных глюкокортикоидов (ГК) в дозе 0,3–0,5 мг на 1 кг веса пациента в пересчете на преднизолон и назначения пульс-терапии 6-метилпреднизолоном (при отсутствии противопоказаний) в течение 3 дней по 500–1000 мг в зависимости от активности ВН [11, 12]. Обязательным компонентом ИТ являются иммунодепрессанты (ИД). Так, за последние 20 лет в лечении ВН класса IV широко применялась терапия высокими дозами внутривенного циклофосфана (ЦФ), которая значительно повышала эффективность лечения. До настоящего времени комбинированная терапия ГК

119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Асеева Елена Александровна, eaasseeva@mail.ru
Contacts: Elena Aseeva, eaasseeva@mail.ru

Поступила: 26.12.2023

Принята: 16.04.2024

и ЦФ в виде ежемесячных инфузий по 1000 мг в течение 6 мес., а в некоторых случаях — до 12 мес., остается классической схемой ИТ ВН [13]. Однако применение высокодозной терапии ЦФ существенно ограничивает риск развития нежелательных явлений (НЯ). К тяжелым НЯ, ассоциированным с назначением ЦФ, относятся угнетение костномозгового кроветворения, гонадотоксичность, серьезные бактериальные и вирусные инфекции [14, 15]. Согласно последним рекомендациям, целью ИТ ВН является снижение протеинурии на $\geq 25\%$ при стабильной скорости клубочковой фильтрации (СКФ; $\pm 10\%$ от исходного значения) в первые 3 месяца после начала лечения, снижение протеинурии на $\geq 50\%$ через 6 месяцев и достижение суточной протеинурии $< 0,5–0,7$ г/24 ч через 12–24 мес. (при стабильной СКФ) [16, 17]. При активном пролиферативном ВН можно использовать два терапевтических режима ИТ, сопоставимых по скорости достижения эффекта: внутривенное введение низких доз ЦФ (500 мг $\times$ 6 доз 1 раз в 2 нед.) или назначение внутрь микофенолата мофетила (ММФ; 2–3 г/сут.) или микофеноловой кислоты в эквивалентной дозе в сочетании с 3-дневной пульс-терапией 6-метилпреднизолоном от 500 до 1000 мг/сут. с последующим назначением преднизолона перорально 0,3–0,5 мг/кг/сут. Согласно рекомендациям, комбинация ММФ с ингибиторами кальциневрина (такролимусом (ТАК) или воклоспорином) или высокие дозы ЦФ (1000 мг ежемесячно в течение 6 мес.) являются альтернативными схемами для пациентов с протеинурией нефротического уровня и/или неблагоприятными прогностическими факторами.

Поддерживающая терапия

Если целью ИТ является быстрое подавление активности иммунокомплексного нефрита и, в идеале, достижение полного почечной ответа, то целью поддерживающей терапии (ПТ) является поддержание ремиссии ВН и предотвращение рецидивов его активности. Золотым стандартом ПТ служит назначение на длительный срок либо ММФ в дозе 1–2 г/сут., либо азатиоприна с постепенным снижением дозы пероральных ГК до 7,5 мг/сут. и меньше вплоть до полной отмены [12]. Также требуется добавление или продолжение приема противомаларийных препаратов; с нефропротективной целью назначаются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — антагонисты рецепторов ангиотензина II или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Несмотря на тщательно подобранную ПТ, обострения ВН возникают у 15–43% пациентов; чаще всего через 3 года после начала лечения [8–10]. Рецидивы ВН служат значимым фактором риска прогресси-

рования почечного процесса и могут способствовать формированию тХПН, которая в течение 10 лет возникает у 10–20% пациентов [18, 19]. Оптимальная продолжительность иммуносупрессивной терапии (ИСТ) при пролиферативном ВН неизвестна, и вопрос о возможности ее прекращения все еще остается открытым [20–22]. По некоторым данным, ранняя (до 18 месяцев) отмена ИД, по-видимому, ассоциирована с высоким риском рецидива. В то же время длительное применение препаратов этой группы связано с более высокой частотой и тяжестью сердечно-сосудистых заболеваний, инфекций и злокачественных новообразований [23–25]. На сегодняшний день известны результаты только одного многоцентрового рандомизированного клинического исследования (РКИ), посвященного проспективному анализу возможности отмены ИСТ у пациентов с ВН [26]. Авторы данного РКИ исходили из гипотезы, что прекращение поддерживающей ИСТ через 2–3 года от ее начала у пациентов с пролиферативным ВН, находящихся в ремиссии не менее 1 года и принимающих гидроксихлорохин, не приводит к ухудшению результатов лечения по сравнению с продолжением ИСТ еще в течение 2–3 лет. Основная цель этой работы состояла в том, чтобы продемонстрировать не меньшую эффективность более короткого курса ИСТ в отношении уменьшения риска развития почечного рецидива через 24 мес., а также тяжелых обострений СКВ — как почечных, так и внепочечных. Это многоцентровое исследование с двумя параллельными группами (WIN-Lupus) проводилось в 28 центрах Франции в период с 2011 по 2018 г. В него были включены 96 пациентов с ВН, разделенные на 2 группы по 48 человек, причем в первой группе ИСТ продолжалась, во второй была прекращена. Доля пациентов женского пола составила 84,5%, европеоидной расы — 63,1%; у 76% обострение ВН было зафиксировано впервые. В качестве индукционной терапии в 59% случаев назначался ЦФ (Европроток), в качестве поддерживающей — ИСТ; 78,6% пациентов получали ММФ. При этом на фоне продолжения ИСТ рецидивы ВН зафиксированы у 12,5%, а после ее прекращения — у 27,3% пациентов (различие — 14,8%; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,9–31,5; $p=0,710$). В обеих группах рецидивы ВН возникали в среднем через 9 месяцев, сроки их развития статистически значимо не различались ($p=0,079$). Вторым ключевым результатом оценки эффективности был процент пациентов с тяжелым обострением СКВ (почечным или внепочечным), определяемым необходимостью назначения высоких доз ГК $\geq 0,5$ мг/кг/сут. и/или возобновления ИТ в течение первых 2 лет от начала терапии. Оказалось, что у пациентов,

прекративших ИСТ, тяжелые обострения СКВ возникали статистически значимо чаще, чем у тех, кто ее продолжал (соответственно у 14 из 44 (31,8%) и у 5 из 40 (12,5%); различие – 19,3%; 95% ДИ: 1,3–35,7%; $p=0,035$). Более того, в группе отмены ИСТ время до развития тяжелых обострений заболевания было короче ($p=0,034$). Факторами риска рецидива ВН при включении в исследования с высокой достоверностью оказались: наличие антифосфолипидного синдрома (АФС); более высокие значения соотношения белок/креатинин мочи; низкий уровень С3, лейкопения и лимфопения; высокие значения SLEDAI. Таким образом, у пациентов с ВН поддерживающая ИСТ, которая прекращается через 2–3 года от начала, может рассматриваться как не менее эффективный метод для предотвращения рецидивов ВН, чем более длительная ИСТ. В то же время прекращение ИСТ связано с более высоким риском тяжелых обострений СКВ. Наиболее важной задачей остаются выявление и отбор пациентов, у которых можно безопасно отменить ИСТ с учетом выявленных в исследовании факторов риска развития обострения.

Терапия рефрактерного волчаночного нефрита

В литературе имеются сведения о результатах изучения эффективности различных программ терапии рефрактерных форм ВН, которые были получены в 2 РКИ и 10 наблюдательных исследованиях [12]. Так, одно из РКИ, в которое вошли 59 пациентов азиатской популяции с ВН, продемонстрировало сопоставимую частоту ремиссии через 12 месяцев при использовании как ММФ, так и инфузий ЦФ (соответственно 68% и 70,9%). Важно отметить, что исследование было прекращено в связи с высокой частотой тяжелых инфекций в группе ЦФ (15,63% по сравнению с 3,7% в группе ММФ) [27]. Эффективность ММФ оценивалась также в 5-летнем ретроспективном наблюдательном исследовании 85 пациентов с рефрактерным ВН, у которых предшествующая терапия ЦФ была неэффективной. Частичная или полная ремиссия отмечена у 60% и 27% больных соответственно, а в 5,8% случаев зафиксировано прогрессирование с развитием гХПН [28]. Большой интерес представляют данные трех наблюдательных исследований эффективности мультитаргетной терапии рефрактерного ВН. Комбинация низких доз ММФ и ингибиторов кальциневрина (ТАК или циклоспорина) приводила к развитию частичной или полной ремиссии более чем у 60% пациентов через год от начала лечения [29–31]. В ряде исследований у пациентов с рефрактерным ВН продемонстрирована эффективность комбинированной терапии ритуксимабом (РТМ) и ЦФ. Так, J. Zhang и соавт. [32], применявшие в РКИ РТМ + ЦФ, получили полный или частичный почечный ответ у 83% больных, тогда как монотерапия ЦФ обеспечивала его лишь в 57% случаев. Наконец, в наблюдательном исследовании 17 пациентов с рефрактерным ВН, которым в качестве ИТ назначался РТМ в комбинации с ГК, через 12 месяцев в 53% случаев отмечены нормализация уровня креатинина крови, суточная протеинурия $<0,5$ г и нормальный мочевого осадок или более чем 50%-е улучшение всех почечных параметров, а также статистически значимое снижение дозы пероральных ГК [33]. Воклоспорин (Voclosporin), одобренный Управлением по санитарному надзору

за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, Food and Drug Administration) для лечения активного ВН в комбинации с другими ИД в январе 2021 г., обладает более выраженной способностью ингибировать кальциневрин, чем циклоспорин, а его эффективность в лечении ВН подтверждена в нескольких РКИ [34–36]. Их результаты позволяют предположить, что комбинация низких доз воклоспорина, ММФ и ГК в качестве ИТ-активного ВН приводит к лучшему почечному ответу, чем сочетание ММФ и ГК.

Таргетная терапия волчаночного нефрита

Белимуаб (БЛМ), полностью человеческое моноклональное антитело IgG1 λ , нейтрализующее растворимый фактор активации В-клеток (BAFF, B-cell activating factor), является первым генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), одобренным для лечения активной СКВ. Основанием для одобрения стали результаты четырех РКИ, среди которых BLISS-52 и BLISS-76 продемонстрировали превосходящую стандартную терапию эффективность БЛМ у пациентов с активной СКВ [37–39]. На основании результатов РКИ III фазы (BLISS-LN) БЛМ недавно был одобрен также для лечения ВН как дополнительный компонент к стандартной терапии ГК и ИД [39]. Новые исследования подтвердили полученные ранее данные об эффективности БЛМ. У пациентов с СКВ из Северо-Восточной Азии препарат значительно уменьшал активность заболевания и количество тяжелых обострений при одновременном снижении дозы используемого преднизолона. В недавнем долгосрочном расширенном исследовании BLISS сравнивали риск прогрессирования повреждения органов у больных, получавших БЛМ, и пациентов с сопоставимой оценкой предрасположенности, получавших стандартную терапию, из когорты пациентов с СКВ в Торонто. На фоне лечения БЛМ вероятность прогрессирования в течение любого года наблюдения оказалась на 61% меньше, чем при использовании стандартной терапии (относительный риск (ОР) – 0,39). У взрослых пациентов с активным ВН эффективность и безопасность БЛМ изучалась в РКИ (BLISS-LN) с участием 448 пациентов. Достижение первичного эффективного почечного ответа, определяемого как отношение белок/креатинин мочи $\leq 0,7$, расчетная СКФ не более чем на 20% ниже исходной или ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и отсутствие неудачи проводимой терапии в течение первых 2 лет наблюдения были отмечены у 43% больных, получавших БЛМ, и у 32% лиц в контрольной группе [40]. Результаты работ отечественных ревматологов подтверждают высокую эффективность БЛМ при внепочечных проявлениях СКВ; в настоящее время идет накопление опыта его применения при ВН [41, 42]. РТМ представляет собой химерное моноклональное антитело, способствующее деплеции CD20 В-лимфоцитов. Результаты недавних исследований продемонстрировали эффективность РТМ в индукционной фазе терапии ВН. Оказалось, что применение РТМ сопоставимо с назначением ММФ и ЦФ как по скорости, так и по частоте достижения ремиссии почечного процесса [43, 44]. По данным систематического обзора и метаанализа, опубликованного К. Li и соавт. [45] в 2022 г., частота полного почечного ответа при использовании РТМ была выше, чем при назначении ММФ (ОР=2,60; 95%-й ДИ: 1,00–7,10) и ЦФ (ОР=4,20; 95% ДИ:

1,70–14,00). При сравнении эффективности ММФ и ЦФ оказалось, что по частоте достижения полного почечного ответа ММФ превосходил ЦФ (ОР=1,60; 95% ДИ: 1,00–3,20). Применение ТАК при активном ВН также превосходило по эффективности терапию ЦФ (ОР=3,70; 95% ДИ: 1,20–12,00). Интересно, что при сравнении всех четырех препаратов – РТМ, ММФ, ТАК и ЦФ – статистически значимых различий по частоте частичного или полного ответа не выявлено. Анализируя данные 19 статей, посвященных сравнительной оценке эффективности РТМ, ММФ, ЦФ и ТАК в ИТ ВН, авторы систематического обзора пришли к заключению, что наиболее успешным для достижения полного почечного ответа является применение РТМ, тогда как ЦФ чаще других способствует развитию частичного почечного ответа, а наиболее высокая частота общего почечного ответа характерна для лечения ТАК. При этом ТАК был самым безопасным препаратом с наименьшей вероятностью развития инфекции [45]. В ряде ранних работ российских ревматологов была подтверждена высокая эффективность РТМ у пациентов с ВН, резистентных к стандартной терапии. Так, при длительном наблюдении частота полного почечного ответа составляла около 65%, при повторном исследовании почечного биоптата наблюдались случаи снижения гистологической активности и понижение класса ВН [46–48]. При рассмотрении других возможностей применения ГИБП в лечении ВН наиболее перспективным представляется блокирование синтеза интерферона (ИФН) α I типа. Система ИФН I типа является важным компонентом как врожденного, так и адаптивного иммунитета и играет важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, особенно СКВ и ВН. ИФН I типа и иммунные комплексы, содержащие нуклеиновые кислоты, усиливают «чувствительность» нейтрофилов пациентов с СКВ к нетозу (или апоптозу), приводя к образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps), содержащих HMBG1 (high-mobility group protein B1), LL37 (антимикробный пептид), гистоны и ДНК [49–52]. У пациентов с СКВ наблюдается повышенная экспрессия генов, стимулируемых ИФН- α , что прямо коррелирует с активностью, особенно при активном ВН. Кроме того, молекулярные исследования почечного биоптата при активном ВН продемонстрировали повышенную активность ISG-белка, регулирующего синтез ИФН [52, 53]. Анифролумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело к рецептору ИФН- α I типа и рассматривается как новое патогенетическое средство для лечения СКВ. Проведенные РКИ продемонстрировали его эффективность у пациентов с СКВ со среднетяжелым и тяжелым течением болезни, особенно в случаях с высоким уровнем экспрессии генов ИФН – т. н. «интерфероновым автографом». [54, 55]. В настоящее время в исследовании II фазы TULIP-LN1 оценивается эффективность анифролумаба у пациентов с пролиферативным ВН [NCT02547922].

Терапия волчаночной подоцитопатии

В связи с редкостью волчаночной подоцитопатии (ВП) и связанным с этим отсутствием возможности проведения РКИ ее лечение основано на данных наблюдательных и ретроспективных исследований. Поскольку гистологическая картина ВП аналогична таковой при первичных подоцитопатиях – болезни минимальных

изменений (БМИ) или фокальном сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС), – лечение проводится практически по тому же протоколу, что и при этих вариантах нефрита – терапией первой линии, на которую отвечает большинство пациентов, являются ГК [56]. Преднизолон назначают в дозе 1 мг/кг/сут. минимально на 4 недели, пролонгируя его до 16 недель, если ремиссия не достигнута. Ремиссии нефротического синдрома (НС) в среднем через 4 недели достигают 94% пациентов, у 76% из которых развивается полная ремиссия. После достижения ремиссии дозу ГК медленно снижают в течение 6 месяцев. Следует отметить, что частота ответа в виде полной или частичной ремиссии НС варьирует в зависимости от гистологического варианта подоцитопатии, причем наличие или отсутствие мезангиальных изменений на характер ответа не влияет [56]. Так, частота полной ремиссии у пациентов с БМИ и мезангиальной пролиферацией достигала 90%, а у пациентов с ФСГС – только 22,2%, причем независимо от варианта ИТ (монотерапия ГК либо комбинация ГК с другими ИД – ингибиторами кальциневрина, ЦФ или РТМ). При ВП с профилем ФСГС НС часто демонстрирует стероидрезистентность, или для достижения ремиссии требуется более длительный срок [57–59]. Частота почечных рецидивов у пациентов с ВП высока и составляет от 30 до 56% [56, 60–62]. Оказалось, что ее в значительной степени определяет режим поддерживающей терапии: так, рецидивы НС возникали у 90% пациентов, получавших монотерапию ГК, и у 50% получавших комбинацию ГК с другими ИД [56]. В связи с этим для лечения рецидива ВП используют комбинацию ГК с ММФ, ингибиторами кальциневрина, ЦФ или РТМ [58, 63]. Наибольшей эффективностью обладают ингибиторы кальциневрина, которые вызывают ремиссию в самые короткие сроки и обеспечивают лучший долгосрочный почечный исход по сравнению с другими режимами ИСТ, как полагают, за счет их способности стабилизировать цитоскелет подоцитов. Именно поэтому ингибиторы кальциневрина рассматриваются как терапия второй линии у пациентов с ВП [58]. Безусловно, для оценки эффективности различных режимов ИСТ при ВП требуется проведение проспективных исследований, что вряд ли возможно в связи с редкостью этой патологии.

Терапия тромботической микроангиопатии

Лечение тромботической микроангиопатии (ТМА) при СКВ представляет собой наименее изученный и наиболее сложный аспект терапии пациентов с поражением почек из-за многообразия у этой категории больных форм ТМА, требующих различных подходов в зависимости от ее генеза, с одной стороны, и отсутствия РКИ – с другой [64]. Наиболее частыми формами ТМА при СКВ являются нефропатия, ассоциированная с АФС (АФСН), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) и комплемент-опосредованная ТМА (атипичный гемолитико-уремический синдром (ГУС)). Быстрая диагностика и своевременно начатая терапия служат основными факторами благоприятного прогноза при ТМА у пациентов с ВН. При подозрении на ТМА следует в первую очередь определить активность ADAMTS13. Ее значения $\leq 10\%$ являются основанием для постановки диагноза ТТП [65]. В этом случае средством первой линии является терапия свежемороженой плазмой (СЗП), предпочтительно в режиме плазмообмена (ПО), при отсутствии возможности

его проведения – в режиме трансфузий СЗП [64, 66]. Помимо плазматерапии, для лечения ТТП у пациентов с ВН, как и при первичной приобретенной ТТП, показано назначение ГК в высоких дозах [64, 67] и/или РТМ [64, 68–71]. В последние годы стало возможным применение каплацизумаба – препарата, блокирующего взаимодействие тромбоцитов с фактором фон Виллебранда и тем самым предотвращающего микротромбообразование [64, 72, 73]. АФС-нефропатия представляет собой наиболее частую форму ТМА у пациентов с ВН. Несмотря на это, подходы к ее терапии до настоящего времени четко не определены [64]. Очевидно лишь, что сочетание ВН с ТМА требует комбинации ИСТ с антикоагулянтными препаратами. Так, в проспективном исследовании по оценке эффективности ИСТ + антикоагулянты (нефракционированный гепарин/антагонисты витамина К) в сравнении с изолированной ИСТ у пациентов с ВН и АФС или носительством антифосфолипидных антител в отсутствие тромбозов при морфологически верифицированной ТМА после 12 месяцев наблюдения частота полных ремиссий составила 59,46% и 25,0%, частичных ремиссий – 18,9% и 25,0% соответственно [74]. Антикоагулянтная терапия должна быть длительной, но ее продолжительность четко не определена. В качестве антикоагулянта наиболее часто используется варфарин, поскольку лечение гепарином на амбулаторном этапе трудно контролировать, а низкомолекулярные гепарины (НМГ) дороги, хотя и нефракционированный гепарин, и НМГ способны блокировать активацию комплемента, роль которого в развитии АФСН установлена [75]. Новые оральные антикоагулянты прямого действия у пациентов с ВН и ТМА применять не рекомендуется, так как они обладают меньшей, чем варфарин, эффективностью в отношении предотвращения тромбообразования у этой категории пациентов [64, 75–77]. Катастрофический АФС (КАФС) представляет собой острую генерализованную ТМА, для лечения которой стандартно используются антикоагулянты, высокие дозы ГК и СЗП, в том числе в режиме ПО, который ассоциирован с лучшей выживаемостью пациентов [75, 78–80]. Имеются немногочисленные описания эффективности РТМ для лечения КАФС, особенно при его резистентности к вышеупомянутой терапии [75, 81, 82]. В последнее время появляются работы, в которых сообщается об успешном применении при КАФС комплемент-блокирующего препарата экулизумаба, эффективность которого обоснована доказанной ролью активации комплемента в развитии ТМА, ассоциированной с антителами к фосфолипидам [75, 83–85]. После исключения ТТП и АФСН наиболее вероятным диагнозом остается комплемент-опосредованная ТМА, обусловленная либо генетическим дефектом альтернативного пути активации комплемента (АПК), либо наличием

антител к фактору Н, регулирующему активность последнего. Однако при СКВ чаще развивается вторичная комплемент-опосредованная ТМА, не связанная с указанными причинами [86, 87]. Таким образом, в зависимости от причины активации АПК при ВН у пациента может развиваться атипичный или вторичный ГУС. Как и при любой ТМА, в этих случаях начинать лечение следует с плазматерапии. Однако комплемент-опосредованная ТМА при ВН плохо отвечает на ПО, так же, как и на ИСТ ЦФ и ГК. В последние годы для лечения комплемент-опосредованной ТМА у пациентов с СКВ стали применять препарат экулизумаб – моноклональное антитело к С5 компоненту комплемента, блокирующее его расщепление на компоненты С5а и С5b, что приводит к нарушению сборки мембрано-атакующего комплекса, повреждающего эндотелий сосудов малого калибра, и таким образом прекращает микроциркуляторное тромбообразование [64, 86, 88–90]. Несмотря на то, что данные об эффективности экулизумаба при ВН в сочетании с ТМА противоречивы, представляется, что блокада комплемента может стать перспективным направлением в лечении подобных пациентов.

Заключение

Поражение почек у пациентов с СКВ и в настоящее время остается чрезвычайно сложной как диагностической, так и терапевтической проблемой, в том числе и потому, что помимо ВН все чаще выявляется ТМА, природа которой разнообразна, и, реже – ВП. Ключевую роль в стратегии терапии пациентов с ВН играет необходимость достижения полной или частичной ремиссии. Применение инновационных методов лечения – ингибиторов кальциневрина, ГИБП, включая БЛМ и, при доказанном эффекте, анифролумаба, а также комплемент-блокирующих препаратов – позволит не только достичь ремиссии, но и предотвратить накопление необратимых органических повреждений, ассоциированных с ГК.

Статья подготовлена по фундаментальной научной теме FURS-2022-003 № 122040400024-07.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ward MM. Hospital experience and mortality in patients with systemic lupus erythematosus: Which patients benefit most from treatment at highly experienced hospitals? *J Rheumatol.* 2002;29(6):1198-1206.
2. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al.; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1771-1782. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940
3. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: Lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3934-3940. doi: 10.1002/art.20666
4. Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ; Collaborative Study Group. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(1):46-53. doi: 10.2215/CJN.03280807

5. Illei GG, Takada K, Parkin D, Austin HA, Crane M, Yarboro CH, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: Long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):995-1002. doi: 10.1002/art.10142
6. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Messa P, Ponticelli C. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(9):2531-2539. doi: 10.1093/ndt/gfm245
7. Kostopoulou M, Fanouriakis A, Cheema K, Boletis J, Bertsias G, Jayne D, et al. Management of lupus nephritis: A systematic literature review informing the 2019 update of the joint EULAR and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations. *RMD Open.* 2020;6(2):e001263. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001263
8. Londoño Jimenez A, Mowrey WB, Putterman C, Buyon J, Goilav B, Broder A. Brief report: Tubulointerstitial damage in lupus nephritis: A comparison of the factors associated with tubulointerstitial inflammation and renal scarring. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(11):1801-1806. doi: 10.1002/art.40575
9. Galindo-Izquierdo M, Rodriguez-Almaraz E, Pego-Reigosa JM, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Olivé A, et al.; RELESSER Group, from the Spanish Society of Rheumatology Systemic Auto-immune Diseases Study Group (EASSER). Characterization of patients with lupus nephritis included in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Registry of Patients with Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER). *Medicine (Baltimore).* 2016;95(9):e2891. doi: 10.1097/MD.0000000000002891
10. Pokroy-Shapira E, Gelernter I, Molad Y. Evolution of chronic kidney disease in patients with systemic lupus erythematosus over a long-period follow-up: A single-center inception cohort study. *Clin Rheumatol.* 2014;33(5):649-657. doi: 10.1007/s10067-014-2527-0
11. Ассоциация нефрологов, Научное общество нефрологов России, Общероссийская общественная организация нефрологов «Российское диализное общество». Клинические рекомендации. Диагностика и лечение волчаночного нефрита. М.;2021. [Association of Nephrologists, Scientific Society of Nephrologists of Russia, All-Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society". Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Moscow;2021. (In Russ.)]. URL: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2021/09/Диагностика-и-лечение-волчаночного-нефрита-проект.pdf> (Accessed: DD Month 2020).
12. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):713-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924
13. Gourley MF, Austin HA 3rd, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996;125(7):549-557. doi: 10.7326/0003-4819-125-7-199610010-00003
14. Brugos B, Sebestyen L, Tarr T, Vincze Z. Use of cyclophosphamide and other immunosuppressive drugs in the treatment of patients with lupus nephritis. *Pharmazie.* 2014;69(6):442-444.
15. Mitjavila F, Pac V, Moga I, Poveda R, Vidaller A, Carrera M, et al. Clinicopathological correlations and prognostic factors in lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15(6):625-631.
16. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272
17. Moroni G, Gatto M, Tamborini F, Quaglini S, Radice F, Saccon F, et al. Lack of EULAR/ERA-EDTA response at 1 year predicts poor long-term renal outcome in patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(8):1077-1083. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216965
18. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al.; ALMS Group. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1886-1895. doi: 10.1056/NEJMoa1014460
19. Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: Results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(2):252-262. doi: 10.1093/rheumatology/kev311
20. Moroni G, Gatto M, Raffiotta F, Binda V, Frangou E, Lightstone L, et al. Can we withdraw immunosuppressants in patients with lupus nephritis in remission? An expert debate. *Autoimmun Rev.* 2018;17(1):11-18. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.003
21. Grootsholten C, Berden JHM. Discontinuation of immunosuppression in proliferative lupus nephritis: Is it possible? *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:1465-1469. doi: 10.1093/ndt/gfi208
22. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerström K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):958-967. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
23. Arnaud L, Tektonidou MG. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: Trends over time and major contributors. *Rheumatology.* 2020;59:29-38. doi: 10.1093/rheumatology/keaa382
24. Laskari K, Tzioufas AG, Antoniou A, Moutsopoulos HM. Long-term followup after tapering mycophenolate mofetil during maintenance treatment for proliferative lupus nephritis. *J Rheumatol.* 2011;38:1304-1308. doi: 10.3899/jrheum.101249
25. Kostopoulou M, Mukhtyar CB, Bertsias G, Boumpas DT, Fanouriakis A. Management of systemic lupus erythematosus: A systematic literature review informing the 2023 update of the EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2024 May 22:ard-2023-225319. doi: 10.1136/ard-2023-225319
26. Jourde-Chiche N, Costedoat-Chalumeau N, Baumstarck K, Loundou A, Bouillet L, Burtsey S, et al.; WIN-Lupus study group. Weaning of maintenance immunosuppressive therapy in lupus nephritis (WIN-Lupus): Results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(10):1420-1427. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222435
27. Anutrakulchai S, Panaput T, Wongchinsri J, Chaishayanon S, Satriapoj B, Traitanon O, et al. A multicentre, randomised controlled study of enteric-coated mycophenolate sodium for the treatment of relapsed or resistant proliferative lupus nephritis: An Asian experience. *Lupus Sci Med.* 2016;3(1):e000120. doi: 10.1136/lupus-2015-000120
28. Rivera F, Mérida E, Illescas ML, López-Rubio E, Frutos MA, García-Frías P, et al.; Glomerular Spanish Glomerular Study Group (GLOSEN). Mycophenolate in refractory and relapsing lupus nephritis. *Am J Nephrol.* 2014;40(2):105-112. doi: 10.1159/000365256
29. Choi CB, Won S, Bae SC. Outcomes of multitarget therapy using mycophenolate mofetil and tacrolimus for refractory or relapsing lupus nephritis. *Lupus.* 2018;27(6):1007-1011. doi: 10.1177/0961203318758505
30. Mok CC, To CH, Yu KL, Ho LY. Combined low-dose mycophenolate mofetil and tacrolimus for lupus nephritis with suboptimal response to standard therapy: A 12-month prospective study. *Lupus.* 2013;22(11):1135-1141. doi: 10.1177/0961203313502864
31. Kasitanon N, Boripatkosol P, Louthrenoo W. Response to combination of mycophenolate mofetil, cyclosporin A and corticosteroid treatment in lupus nephritis patients with persistent proteinuria. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(1):200-207. doi: 10.1111/1756-185X.13152
32. Zhang J, Zhao Z, Hu X. Effect of rituximab on serum levels of anti-c1q and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in refractory severe lupus nephritis. *Cell Biochem Biophys.* 2015;72:197-201. doi: 10.1007/s12013-014-0437-z
33. Contis A, Vanquaethem H, Truchetet ME, Couzi L, Rigotherier C, Richez C, et al. Analysis of the effectiveness and safety of rituximab in patients with refractory lupus nephritis: A chart review. *Clin Rheumatol.* 2016;35(2):517-522. doi: 10.1007/s10067-015-3166-9
34. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd, Dooley MA, Tummelin J, Romero-Diaz J, et al. AURA-LV Study Group. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy

- and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int.* 2019;95(1):219-231. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.025
35. Li Y, Palmisano M, Sun D, Zhou S. Pharmacokinetic disposition difference between cyclosporine and voclosporin drives their distinct efficacy and safety profiles in clinical studies. *Clin Pharmacol.* 2020;12:83-96. doi: 10.2147/CPAA.S255789
 36. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd, Dooley MA, Tumlín J, Romero-Diaz J, et al.; AURA-LV Study Group. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int.* 2019;95(1):219-231. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.025
 37. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, et al.; BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: Combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1833-1838. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200831
 38. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9767):721-731. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
 39. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1117-1128. doi: 10.1056/NEJMoa2001180
 40. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272
 41. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Ли́ла АМ. Белimumаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):367-383 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
 42. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА, Цанян МЭ, Насонов ЕЛ. Опыт применения белimumаба у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(3):329-335. [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, Tsanyan ME, Nasonov EL. Experience with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(3):329-335 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-329-335
 43. Basu B, Roy B, Babu BG. Efficacy and safety of rituximab in comparison with common induction therapies in pediatric active lupus nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(6):1013-1021. doi: 10.1007/s00467-017-3583-x
 44. Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B, Giglio E, Mezzina N, Del Papa N, et al. Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: A clinical observational study. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(9):1570-1577. doi: 10.1093/rheumatology/ket462
 45. Li K, Yu Y, Gao Y, Zhao F, Liang Z, Gao J. Comparative effectiveness of rituximab and common induction therapies for lupus nephritis: A systematic review and network meta-analysis. *Front Immunol.* 2022;13:859380. doi: 10.3389/fimmu.2022.859380
 46. Торгашина АВ, Соловьев СК, Александрова ЕН, Раденска-Лоповок СГ, Насонов ЕЛ. Применение ритуксимаба у больных волчаночным нефритом. *Научно-практическая ревматология.* 2010;48(4):14-26. [Torgashina AV, Soloviev SK, Aleksandrova EN, Radenska-Lopovok SG, Nasonov EL. Use of rituximab in patients with lupus nephritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(4):14-26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1161
 47. Цанян МЭ, Соловьев СК, Торгашина АВ, Александрова ЕН, Раденска-Лоповок СГ, Николаева ЕВ, и др. Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(2):159-168. [Tsanyan ME, Soloviev SK, Torgashina AV, Aleksandrova EN, Radenska-Lopovok SG, Nikolaeva EV, et al. Rituximab treatment efficacy in patients with systemic lupus erythematosus refractory to standard therapy in the long-term follow-up. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):159-168 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-159-168
 48. Насонов ЕЛ. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(5):539-548. [Nasonov EL. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(5):539-548 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548
 49. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
 50. Rönnblom L, Alm GV, Eloranta ML. The type I interferon system in the development of lupus. *Semin Immunol.* 2011;23:113-121. doi: 10.1016/j.smim.2011.01.009
 51. Parikh SV, Rovin BH. Current and emerging therapies for lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(10):2929-2939. doi: 10.1681/ASN.2016040415
 52. Feng X, Wu H, Grossman JM, Hanvivadhanakul P, Fitzgerald JD, Park GS, et al. Association of increased interferon-inducible gene expression with disease activity and lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2951-2962. doi: 10.1002/art.22044
 53. Parikh SV, Malvar A, Song H, Alberton V, Lococo B, Vance J, et al. Characterising the immune profile of the kidney biopsy at lupus nephritis flare differentiates early treatment responders from non-responders. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000112. doi: 10.1136/lupus-2015-000112
 54. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richiez C, et al.; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196
 55. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, et al.; CD1013 Study Investigators. Anifrolumab, an anti-interferon- α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):376-386. doi: 10.1002/art.39962
 56. Hu W, Chen Y, Wang S, Chen H, Liu Z, Zeng C, et al. Clinical-morphological features and outcomes of lupus podocytopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(4):585-592. doi: 10.2215/CJN.06720615
 57. Bomback AS, Markowitz GS. Lupus podocytopathy: A distinct entity. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(4):547-548. doi: 10.2215/CJN.01880216
 58. Oliva-Damaso N, Payan J, Oliva-Damaso E, Pereda T, Bomback AS. Lupus podocytopathy: An overview. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(5):369-375. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.011
 59. Lionaki S, Liapis G, Vallianou K, Appel GB, D'Agati VD. The various forms of nephrotic syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus. *Case Rep Nephrol.* 2020;2020:7869216. doi: 10.1155/2020/7869216
 60. Dube GK, Markowitz GS, Radhakrishnan J, Appel GB, D'Agati VD. Minimal change disease in systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol.* 2002;57(2):120-126. doi: 10.5414/cnp57120

61. Hertig A, Droz D, Lesavre P, Grünfeld JP, Rieu P. SLE and idiopathic nephrotic syndrome: Coincidence or not? *Am J Kidney Dis.* 2002;40(6):1179-1184. doi: 10.1053/ajkd.2002.36875
62. Kraft SW, Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(1):175-179. doi: 10.1681/ASN.2004050350
63. Bomback AS. Nonproliferative forms of lupus nephritis: An overview. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;44(4):561-569. doi: 10.1016/j.rdc.2018.06.003
64. KDIGO. Clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021;100:1-276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021
65. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: A cohort study. *Lancet Haematol.* 2017;4(4):e157-e164. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1
66. von Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy associated syndromes: Review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher.* 2002;6(4):320-328. doi: 10.1046/j.1526-0968.2002.00390.x
67. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol.* 2003;120(4):556-573. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04049.x
68. Westwood JP, Thomas M, Alwan F, McDonald V, Benjamin S, Lester WA, et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: Outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv.* 2017;1(15):1159-1166. doi: 10.1182/bloodadvances.2017008268
69. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provôt F, Malot S, et al.; French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med.* 2012;40(1):104-111. doi: 10.1097/CCM.0b013e31822e9d66
70. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol.* 2007;136(3):451-461. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06448.x
71. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Longair I, Cohen H, Machin SJ. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2011;118:1746-1753. doi: 10.1182/blood-2011-03-341131
72. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, et al.; TITAN Investigators. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2016;374(6):511-522. doi: 10.1056/NEJMoa1505533
73. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, et al.; HERCULES Investigators. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2019;380(4):335-346. doi: 10.1056/NEJMoa1806311
74. Sciascia S, Yazdany J, Dall'Era M, Fenoglio R, Radin M, Aggarwal I, et al. Anticoagulation in patients with concomitant lupus nephritis and thrombotic microangiopathy: A multicentre cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(7):1004-1006. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214559
75. Tektonidou MG. Antiphospholipid syndrome nephropathy: From pathogenesis to treatment. *Front Immunol.* 2018;9:1181. doi: 10.3389/fimmu.2018.01181
76. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan XX, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018;17(10):1011-1021. doi: 10.1016/j.autrev.2018.04.009
77. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365-1371. doi: 10.1182/blood-2018-04-848333
78. Kazzaz NM, McCune WJ, Knight JS. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28:218-227. doi: 10.1097/BOR.0000000000000269
79. Kronbichler A, Brezina B, Quintana LF, Jayne DR. Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2016;15(1):38-49. doi: 10.1016/j.autrev.2015.08.010
80. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, et al.; European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: Causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2568-2576. doi: 10.1002/art.22018
81. Diószegi Á, Tarr T, Nagy-Vincze M, Nánásy-Vass M, Veisz R, Bidiga L, et al. Microthrombotic renal involvement in an SLE patient with concomitant catastrophic antiphospholipid syndrome: The beneficial effect of rituximab treatment. *Lupus.* 2018;27(9):1552-1558. doi: 10.1177/0961203318768890
82. Rymarz A, Niemczyk S. The complex treatment including rituximab in the management of catastrophic antiphospholipid syndrome with renal involvement. *BMC Nephrol.* 2018;19:132. doi: 10.1186/s12882-018-0928-z
83. Guillot M, Rafat C, Buob D, Coppo P, Jamme M, Rondeau E, et al. Eculizumab for catastrophic antiphospholipid syndrome – A case report and literature review. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(11):2055-2057. doi: 10.1093/rheumatology/key228
84. Ruffatti A, Tarzia V, Fedrigo M, Calligaro A, Favaro M, Macor P, et al. Evidence of complement activation in the thrombotic small vessels of a patient with catastrophic antiphospholipid syndrome treated with eculizumab. *Autoimmun Rev.* 2019;18(5):561-563. doi: 10.1016/j.autrev.2019.03.015
85. Tinti MG, Carnevale V, Inglese M, Molinaro F, Bernal M, Migliore A, et al. Eculizumab in refractory catastrophic antiphospholipid syndrome: A case report and systematic review of the literature. *Clin Exp Med.* 2019;19(3):281-288. doi: 10.1007/s10238-019-00565-8
86. Cavero T, Rabasco C, López A, Román E, Ávila A, Sevillano Á, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(3):466-474. doi: 10.1093/ndt/gfw453
87. Palma LMP, Sridharan M, Sethi S. Complement in secondary thrombotic microangiopathy. *Kidney Int Rep.* 2021;6:11-23. doi: 10.1016/j.ekir.2020.10.009
88. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2169-2181. doi: 10.1056/NEJMoa1208981
89. de Holanda MI, Porto LC, Wagner T, Christiani LF, Palma LMP. Use of eculizumab in a systemic lupus erythematosus patient presenting thrombotic microangiopathy and heterozygous deletion in CFHR1-CFHR3. A case report and systematic review. *Clin Rheumatol.* 2017;36:2859-2867. doi: 10.1007/s10067-017-3823-2
90. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, Tektonidou M, Cecchi I, Roccatello D, et al. Expanding the therapeutic options for renal involvement in lupus: Eculizumab, available evidence. *Rheumatol Int.* 2017;37(8):1249-1255. doi: 10.1007/s00296-017-3686-5

Асеева Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Соловьев С.К. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

Козловская Н.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>

Баранов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>