

Трудности диагностики и лечения склеродермического почечного криза (клиническое наблюдение)

Мишина Е.М., Ананьева Л.П., Евсикова М.Д., Конева О.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Рассмотрены патогенез и подходы к диагностике склеродермического почечного криза — СПК (острой «склеродермической» почки) — тяжелого проявления системной склеродермии (ССД), отличающегося высокой смертностью. В связи с недостаточным пониманием патогенетических механизмов лечение СПК не разработано.

Описано развитие острого СПК у пациентки 43 лет, которая в течение 1,5 лет страдала диффузной формой ССД с быстропрогрессирующим течением и вовлечением внутренних органов на фоне высокой иммунологической активности. Данный случай интересен тем, что почечный криз развился во время госпитализации и был прослежен с первых дней на фоне хорошо документированной терапии. В лечении пациентки было использовано несколько препаратов с разным механизмом действия, включая ритуксимаб, ми-кофенолата мофетил, ингибитор фосфодиэстеразы 5 (силденафил), а также курсы простаноидов. При этом доза глюкокортикоидов была низкой (метипред — 8 мг/сут). Достигнуто полное купирование СПК с восстановлением почечной функции.

Ключевые слова: склеродермический почечный криз; системная склеродермия; ритуксимаб; простаноиды.

Контакты: Лидия Петровна Ананьева; lpana@yandex.ru

Для ссылки: Мишина ЕМ, Ананьева ЛП, Евсикова МД, Конева ОА. Трудности диагностики и лечения склеродермического почечного криза (клиническое наблюдение). Современная ревматология. 2025;19(3):103–108. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-103-108

Challenges in diagnosis and treatment of scleroderma renal crisis (clinical case report)

Mishina E.M., Ananyeva L.P., Evsikova M.D., Koneva O.A.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia

The pathogenesis and diagnostic approaches to scleroderma renal crisis (SRC) — an acute “scleroderma kidney” — a severe and life-threatening complication of systemic sclerosis (SSc) characterized by high mortality, are discussed. Due to limited understanding of the underlying pathogenic mechanisms, a standardized treatment for SRC has not been developed.

We describe the development of acute SRC in a 43-year-old female patient with diffuse form of SSc of 1.5 years' duration, rapidly progressive disease course, and internal organ involvement associated with high immunological activity. This case is notable in that the renal crisis developed during hospitalization and was observed from the earliest days under well-documented therapy. The treatment involved the use of several agents with different mechanisms of action, including rituximab, mycophenolate mofetil, a phosphodiesterase-5 inhibitor (sildenafil), and courses of prostanoids. The glucocorticoid dose remained low (methylprednisolone 8 mg/day). Complete resolution of SRC was achieved with restoration of renal function.

Keywords: scleroderma renal crisis; systemic sclerosis; rituximab; prostanoids.

Contact: Lidiya Petrovna Ananyeva; lpana@yandex.ru

For reference: Mishina EM, Ananyeva LP, Evsikova MD, Koneva OA. Challenges in diagnosis and treatment of scleroderma renal crisis (clinical case report). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(3):103–108. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-103-108

Системная склеродермия (ССД), или прогрессирующий системный склероз, относится к мультисистемным ревматическим заболеваниям. В основе патогенеза ССД лежат иммунные нарушения и вазоспастические сосудистые реакции по типу феномена Рейно, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением коллагена в тканях и органах [1].

К основным клиническим признакам ССД относятся поражение кожи в виде уплотнения и гиперпигментации, синдром Рейно, ассоциированные с ними ишемические периферические расстройства и воспалительно-фиброзирующее поражение опорно-двигательного аппарата. Кроме того, при

этом заболевании часто отмечается поражение внутренних органов: легких, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек [2]. С разной частотой регистрируются характерные для ССД фиброз легких, легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), кардиопатия с нарушениями ритма и проводимости, гипотония пищевода и других отделов желудочно-кишечного тракта, а также острый склеродермический почечный криз (СПК) с развитием почечной недостаточности. ССД сопровождается высокой смертностью — большей, чем любое другое ревматическое заболевание, несмотря на некоторое улучшение выживаемости в последние годы. Прогноз хуже у пациентов с диффузным поражением

кожи, коррелирующим с развитием проявлений, которые потенциально смертельны или могут снизить качество жизни, и с большой неопределенностью исхода. К концу прошлого столетия изменилась структура летальности при ССД. До 1980-х годов ведущей причиной смерти была почечная недостаточность, вызванная острой нефропатией («склеродермическая почка», или острый СПК). В последние десятилетия лидирующую позицию среди причин смерти занимает легочная патология — интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) и ЛАГ. На долю этих состояний приходится 60% смертей, непосредственно связанных с ССД [3].

Поражение почек при ССД не относится к распространенным проявлениям. Однако, по данным аутопсийного материала, почечная патология выявляется у 60–80% больных. У этих пациентов изначально нет симптомов поражения почек, могут отмечаться только незначительная протеинурия и микроскопическая гематурия, а также умеренная артериальная гипертензия (АГ) и нормальная функция почек [4]. По совокупным данным пяти различных исследований, включивших 796 пациентов с ССД, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <90 мл/мин была зарегистрирована у 31,5% больных и у 19,5% она была <60 мл/мин. У пациентов с почечной дисфункцией при биопсии почки выявляют фиброз тканей и васкулопатию [5]. Эти изменения обычно не прогрессируют, и почечная дисфункция имеет тенденцию к нарастанию со скоростью, аналогичной таковой в общей популяции [4].

Наиболее прогностически значимой и изученной формой поражения почек при ССД, сопровождающейся драматичным клиническим течением, является СПК — редкое, но опасное для жизни осложнение ССД, характеризующееся остро начавшейся злокачественной АГ и развитием быстро прогрессирующей почечной недостаточности. Как правило, СПК возникает рано, в первые годы после дебюта заболевания, и всегда отражает тяжесть течения болезни, являясь одним из наиболее достоверных маркеров неблагоприятного прогноза. СПК всегда представляет трудную проблему для врача, поскольку превентивные меры пока отсутствуют, а криз развивается очень быстро, даже в случаях исходно правильной терапии заболевания. Фенотип ССД, при котором чаще всего наблюдается СПК, хорошо изучен, поэтому строгий мониторинг таких пациентов позволяет рано выявить это состояние. Известны факторы риска развития СПК: мужской пол, непродолжительная (≤ 5 лет) длительность болезни, причем 75% случаев криза приходится на 1–4-й год болезни [6], диффузная форма (выраженное уплотнение кожи с кожным счетом >20 баллов), прогрессирующее поражение внутренних органов, а также синовит, теносиновит, сгибательные контрактуры крупных суставов. Иммунологическим маркером СПК считают повышение уровня антител к РНК-полимеразе III, а также к топоизомеразе I [7].

Особое значение для развития СПК имеют глюкокортикоиды (ГК) [8]. Лечение ГК считается значимым фактором риска развития СПК у пациентов, принимавших средние или высокие дозы ГК в дебюте болезни [9]. Было показано, что суточная доза ≥ 15 мг (в преднизолоновом эквиваленте) связана с существенным увеличением риска СПК, поэтому в настоящее время применение ГК в дозе >15 мг/сут не рекомендуется, особенно у пациентов с факторами риска возникновения СПК [10].

СПК обусловлен тяжелым окклюзирующим поражением внутрисосудов. В его основе лежат механизмы, приводящие к снижению клубочкового кровотока, включающие спазм почечных сосудов («почечный» синдром Рейно), прямое воздействие ангиотензина II. Полагают, что ГК могут непосредственно способствовать развитию СПК, ингибируя продукцию простаглицлина и повышая активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Отличительной патогенетической чертой СПК можно считать генерализованный характер экспрессии медиаторов вазоконстрикции в почечной ткани: так, гиперэкспрессию эндотелина 1 удается обнаружить и в гломерулярных эндотелиоцитах, и в артериолах. Расстройство внутрисосудистой гемодинамики с нарастающей ишемией почечной ткани приводит к гиперпродукции ренина с последующей активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Как следствие возникает стойкий спазм приносящей и выносящей артерий почечных клубочков с дальнейшим усугублением нарушений внутрисосудистой гемодинамики, которые могут привести к АГ с чертами злокачественности и острой олигоанурической почечной недостаточности.

Реализация негемодинамических эффектов ангиотензина II и альдостерона дополняется тромбогенезом на уровне почечного микроциркуляторного русла. Участие тромбоцитов в возникновении СПК связано с явлениями агрегации и высвобождения тромбоцитарных факторов на уровне стенки сосудов [11]. Тромботическая микроангиопатия (ТМА) обнаруживается в 43% случаев СПК [12]. Лабораторные признаки ТМА — тромбоцитопения, возникающая в результате агрегации и потребления тромбоцитов, и гемолитическая анемия, выявляемая при микроскопии мазков периферической крови по признакам фрагментации эритроцитов, которая развивается в зонах турбулентного потока в микроциркуляции из-за частичной окклюзии агрегатами тромбоцитов. Характерны повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) как результат лизиса клеток и ишемии тканей, низкое содержание гаптоглобина, отрицательная прямая проба Кумбса [13].

Прогрессирование СПК связано с интенсивной фибротической трансформацией как клубочков, так и структур почечного тубулоинтерстиция, а также внутрисосудовых сосудов с одновременным накоплением экстрацеллюлярного матрикса. В отдельных случаях в патогенезе СПК могут непосредственно участвовать некоторые сопутствующие патологические иммунологические феномены, потенциально ассоциированные с ССД, например антитела к кардиолипину, при наличии которых в почечном поражении преобладает ТМА, а также антитела к цитоплазме нейтрофилов, обуславливающие формирование СПК аналогично быстро прогрессирующему гломерулонефриту при системных некротизирующих васкулитах. Обсуждается участие в развитии СПК генетических маркеров HLA-DRB1*1407 и HLA-DRB1*1304 [14].

Диагноз СПК представляет определенные трудности. В настоящее время в реальной практике используют следующие *классификационные критерии СПК* [15]:

- Острое повышение артериального давления (АД), определяемое как систолическое АД >140 мм рт. ст. и/или диастолическое >90 мм рт. ст. Возникает часто после лечения высокими дозами ГК. В 10% случаев СПК АД нормальное. Нормотензивные формы характеризуются большей частотой ТМА и худшим про-

гнозом, более ранней заместительной терапией и высокой смертностью. В связи с прогрессированием почечной недостаточности АД остается в пределах нормы, что затрудняет своевременную диагностику данного осложнения.

- Острое повреждение почек: повышение уровня сывороточного креатинина $\geq 26,5$ мкмоль/л ($\geq 0,3$ мг/дл) в течение 48 ч или в $\geq 1,5$ раза относительно нормальных значений в течение предшествующих 7 дней либо снижение темпов диуреза $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч;
- Микроскопическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения:
 - новая или обостряющаяся анемия, не вызванная другими причинами, появление шистоцитов или других фрагментов эритроцитов в мазке крови;
 - лабораторные признаки гемолиза (повышение уровня ЛДГ, ретикулоцитоз, низкий уровень или отсутствие гаптоглобина), отрицательная прямая проба Кумбса;
 - тромбоцитопения < 100 тыс./мм³.
- Поражение органов мишеней:
 - гипертоническая ретинопатия (кровоизлияния, плотный и/или мягкий экссудат, отек зрительного нерва, не связанный с другими причинами);
 - гипертоническая энцефалопатия (головная боль, изменение психического статуса, очаговые или диффузные неврологические проявления, не связанные с другими причинами);
 - острая сердечная недостаточность;
 - острый перикардит, диагностированный при наличии как минимум 2 из 4 критериев: 1) боль в груди; 2) шум трения перикарда; 3) впервые зарегистрированное повышение сегмента ST или депрессия сегмента PR при электрокардиографии (ЭКГ); 4) выпот в перикарде по данным эхокардиографии (ЭхоКГ).

Гистопатологические изменения почек проявляются вовлечением мелких сосудов, которые преобладают над изменениями клубочков. Последние часто характеризуются наличием ТМА, включая фибриновые тромбы, эндотелиальный отек, фрагменты эритроцитов, мезангиолиз и хронические нарушения (неспецифические ишемические повреждения). Ранние сосудистые изменения включают накопление миксоидного материала в интимах сосудов, тромбоз, фибриноидный некроз и, как следствие, гибель коры почки. Поздние нарушения проявляются утолщением и пролиферацией интимы, что вызывает резкое сужение сосудов [14].

Полагают, что показатели смертности при СПК существенно снизились с появлением ингибиторов АПФ, однако уровень летальности у таких больных в первые 6 мес достигает 20%. Смертность при СПК составляет 36%, а 25% пациентов остаются на гемодиализе в течение первого года [16].

В связи с недостаточным пониманием механизмов патогенеза СПК его лечение не разработано. Представляем описание успешного, основанного на современном мировом опыте, лечения СПК у больной ССД.

Клиническое наблюдение

Пациентка Б., 43 лет, дебют заболевания в возрасте 41 года (в ноябре 2019 г.) с отека кистей, боли в лучезапястных суставах. В декабре 2019 г. был установлен диагноз ревматоидного артрита, получала нестероидные противовоспалительные препараты без эффекта. В январе 2020 г. назначены метипред

(МП) 4 мг/сут, метотрексат (МТ, в таблетках) 10 мг/нед с удовлетворительным эффектом в виде уменьшения выраженности артралгий. С февраля 2020 г. присоединился синдром Рейно, появились одышка, сухой кашель. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) изменений не выявлено.

В сентябре 2020 г. — лечение в ревматологическом отделении ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (МКНЦ им. А.С. Логинова), где была диагностирована ССД. Диагноз соответствовал классификационным критериям ACR/ELUAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) [17]. Отмечались уплотнение кожи кистей, предплечий, стоп, шеи; маскообразность лица; гиперпигментация и депигментация кожи в области груди; телеангиэктазии на лице, в области декольте; синдром Рейно и дистальные рубчики; интерстициальные изменения в легких по данным КТ ОГК, капиллярскопические изменения. Антинуклеарный фактор (АНФ) Her2 — 1/1280, антитела к Ro/SSA (анти-Ro/SSA) — 121 (0–25) ед/мл, антитела к Scl70 (анти-Scl70) — > 200 (0–25) ед/мл, СРБ — 2 (0–5) мг/л, СОЭ — 32 мм/ч, креатинин — 65 (44–106) мкмоль/л. Эзофагогастродуоденоскопия: недостаточность кардии. ЭхоКГ: систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) — 38 мм рт. ст. Фракция выброса — 68% (N=54–74%). Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 68%. Проводилась терапия медролом 16 мг/сут. После выписки из МКНЦ им. А.С. Логинова было рекомендовано увеличение дозы МТ до 20 мг/нед внутримышечно и снижение дозы МП до 4 мг/сут. В последующем отмечалась отрицательная динамика: нарастание индурации кожных покровов, одышки, боли в суставах, общей слабости, СРБ — 18,7 мг/л, протеинурия — 0,1 г/л. Уровень креатинина в норме — 63 мкмоль/л. СДЛА — 42–47 мм рт. ст.

Пациентка впервые поступила в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в марте 2021 г., до госпитализации получала МП 8 мг/сут, азитиоприн 100 мг/сут.

При осмотре состояние средней тяжести. Кожные покровы диффузно индурированы и гиперпигментированы (кожный счет — 18 баллов), в области передней поверхности грудной клетки — участки депигментации; маскообразность лица, «кисетный» рот, склередема, сгибательная контрактура левого локтевого сустава, синдром Рейно, телеангиэктазии на коже лица и декольте. Число болезненных суставов — 16. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. АД — 130/80 мм рт. ст., число сердечных сокращений (ЧСС) — 89 в минуту. Дыхание везикулярное с жестким оттенком, хрипов нет. Живот при пальпации безболезненный. Печень не увеличена. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Дизурических явлений и нарушения стула не отмечено.

При обследовании выявлены микроцитарная анемия легкой степени, Hb — 116 (120–140) г/л, эр. — $4,36 \cdot 10^{12}$ /л (3,9–4,7), тр. — $180 \cdot 10^9$ /л (150–390), л. — $10,1 \cdot 10^9$ /л (4,0–9,0), СОЭ — 13 (2–30) мм/ч. Биохимический анализ крови (19.03.2021): креатинин — 87 (44–106) мкмоль/л, мочевины — 3,12 (1,8–8,3) ммоль/л, ЛДГ — 444,9 (135–225) Ед/л, калий — 3,53 (3,5–5,3) ммоль/л. Общий анализ мочи без особенностей. СКФ по CKD-EPI — 70,29 мл/мин/1,73 м², что соответствует нормальной функции почек, однако, учитывая предыдущие значения креатинина (прирост на 24 мкмоль/л), можно было заподозрить вовлечение в патологический процесс почек. АНФ Her2 — 1/2560, гомогенный

тип свечения, анти-Sc170 – 200 (0–25) Ед/мл, анти-Ro/SSA – 103,8 (0–25) Ед/мл, СРБ – 16,9 (0–5) мг/л, прямая проба Кумбса отрицательная. С3- и С4-компоненты комплемента в норме. КТОГК: интерстициальный фиброз и ретикулярные изменения, бронхоэктазы обеих легких, небольшое количество жидкости в полости перикарда, расширение просвета пищевода. ФЖЕЛ – 65,4%, снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) тяжелой степени – 20,6%. ЭхоКГ: расширение ствола и ветвей легочной артерии, дилатация левого предсердия, незначительное количество жидкости в полости перикарда и левой плевральной полости, СДЛА – 33 мм рт. ст. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 66 в минуту, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, умеренные изменения в миокарде левого желудочка, низкий вольтаж зубца R в стандартных отведениях. Капилляроскопия: поздний склеродермический тип изменений. Значимых перенесенных заболеваний и сопутствующей патологии не зафиксировано.

Таким образом, у пациентки имелись развернутая картина диффузной формы ССД с длительностью 1,5 года, быстро прогрессирующее течение с вовлечением внутренних органов на фоне высокой иммунологической активности. Пациентка продолжала ранее назначенную терапию.

На 4-й день пребывания в стационаре впервые отмечены повышение АД, максимально до 180/100 мм рт. ст., повышение уровня креатинина до 154 мкмоль/л, падение СКФ по СКD-EPI до 35,24 мл/мин/1,73 м², уровень мочевины – 8,2 ммоль/л, тромбоцитопения – $120 \cdot 10^9$ /л, уровень фибриногена – 4,63 г/л. Общий анализ мочи без отклонений от нормы, периферических отеков не выявлено. Состояние расценено как острый СПК на основании резкого увеличения концентрации креатинина, устойчивого повышения АД, снижения количества тромбоцитов и уровня гемоглобина. Быстрое и раннее снижение количества тромбоцитов не исключало развития ТМА. Безотлагательно была начата терапия ингибиторами АПФ (каптоприл 25 мг, эналаприл 15 мг/сут), АД снижалось до 140/80 мм рт. ст, но не более чем на 1,5–2 ч, в связи с чем прием каптоприла повторялся до 6 раз в сутки. В терапию также были включены прямые антикоагулянты – подопарин кальция 0,6 мл/сут и простаноиды – алпростадил 60 мкг/сут внутривенно капельно, амлодипин 2,5 мг/сут, верошпирон 25 мг/сут, продолжен прием силденафила 12,5 мг/сут, азитиоприн отменен.

На 5-й день в связи с высокой активностью, быстро прогрессирующим течением заболевания с поражением жизненно важных органов, неблагоприятным прогнозом инициирована анти-В-клеточная терапия. Введено 500 мг ритуксимаба (РТМ) без премедикации ГК. Через 5 дней после введения РТМ уровень креатинина достиг 191 мкмоль/л, СКФ по СКD-EPI снизилась до 27,16 мл/мин/1,73 м², уровень мочевины – 13,3 ммоль/л, сохранились микроцитарная анемия легкой степени (Hb – 109 г/л, эр. – $4,10 \cdot 10^{12}$ /л), увеличение СОЭ до 38 мм/ч. Однако нарушения функции мочеиспускания не было, кроме того, отмечена нормализация количества тромбоцитов ($329 \cdot 10^9$ /л). ЭКГ в динамике: синусовая тахикардия (ЧСС – 101 в минуту), депрессия сегмента ST до -1,0 мм в отведениях II, III, aVF, V4–V6, низкий вольтаж зубца R в стандартных и грудных отведениях.

Продолжена многокомпонентная терапия, включавшая низкую дозу ГК (2 таблетки в сутки), сосудистые препараты, в том числе гипотензивные, и антикоагулянты. Состояние стабилизировалось, АД нормализовалось (не превышало

120/80 мм рт. ст.) на фоне приема каптоприла в дозе 6,25 мг/сут и эналаприла 10 мг/сут.

На 15-й день повторно введено 500 мг РТМ (суммарная доза – 1000 мг). В период между введениями РТМ дважды выполнена внутривенная инъекция иммуноглобулина человека 5 г. Состояние пациентки оставалось стабильным, полиорганного прогрессирования не наблюдалось.

На 19-й день улучшились показатели ЭКГ: отсутствовала депрессия сегмента ST, увеличился вольтаж зубца R в стандартных и грудных отведениях. Сохранились повышенный уровень креатинина (192 мкмоль/л) и низкая СКФ по СКD-EPI (26,99 мл/мин/1,73 м²), тромбоцитоз – $524 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 37 мм/ч. При этом общее самочувствие пациентки расценивалось как удовлетворительное, выделительная функция почек оставалась сохранной, АД стабилизировалось на уровне 120/80 мм рт. ст.

Пациентка была выписана с рекомендациями продолжать терапию МП 8 мг/сут, а также сосудистую, антикоагулянтную и гипотензивную терапию, начать прием микофенолата мофетила (ММФ) 2 г/сут (в связи с ИЗЛ, сопровождавшимся дыхательной недостаточностью 3–4-й степени).

В течение следующего года сохранялась отчетливая положительная динамика в виде стабилизации АД (120/80 мм рт. ст.), снижения уровня креатинина (до 124,8 мкмоль/л) и лабораторных показателей воспалительной активности, нормализации количества тромбоцитов, а также уменьшения плотности кожи (кожный счет в дебюте – 18 баллов, в динамике через 32 мес – 7 баллов). В дальнейшем было продолжено введение РТМ 1000 мг 1 раз в 6 мес.

К ноябрю 2022 г. уровень креатинина снизился до нормы – 97 мкмоль/л (44–106 мкмоль/л). Последнее введение РТМ было выполнено в марте 2023 г., суммарная доза составила 6 г. При осмотре в **ноябре 2023 г.** состояние пациентки оставалось стабильным, уровень креатинина находился в пределах нормы, АД не превышало 140/90 мм рт. ст., СКФ по СКD-EPI возросла до 62,24 мл/мин/1,73 м². Проводилась терапия МП 8 мг/сут, ММФ 2 г/сут, сосудистыми препаратами.

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение демонстрирует успешное купирование СПК и стабилизацию заболевания (низкая активность) в целом.

Обсуждение. В актуальных международных рекомендациях по фармакотерапии ССД в отношении поражения почек выделены всего две позиции: обязательное и раннее применение ингибиторов АПФ при установлении диагноза СПК и регулярный контроль АД у пациентов, получающих ГК, для своевременного выявления СПК [18]. В настоящее время основной целью терапии СПК по-прежнему считается адекватный контроль АД, оптимальным является его снижение до 140/90 мм рт. ст. за 3–5 дней. Терапию начинают с ингибиторов АПФ как препаратов выбора, которые назначают сразу после установления диагноза СПК. В соответствии с британскими рекомендациями по лечению СПК при неэффективности пероральной терапии ингибиторами АПФ (в том числе в сочетании с гипотензивными препаратами с другим механизмом действия) к терапии следует добавить периферические вазодилататоры парентерально, в частности простаноиды (илопрост) [19]. В последние годы появились сообщения о новых подходах к терапии СПК, которые суммированы в систематическом обзоре. К новым подходам можно отнести терапию антикоагулянтами, учитывая частое сочетание СПК с развитием ТМА. Обсуждается возможность

участия в патогенезе СПК активации системы комплемента, что послужило основанием для попыток применения экулизумаба (гуманизированное рекомбинантное моноклональное антитело, направленное против 5-го компонента комплемента) [20].

Поскольку в патогенезе ССД играют роль нарушения В-клеточного гомеостаза, в ее лечении успешно применяется РТМ — химерное моноклональное антитело, направленное против CD20, молекулы клеточной мембраны, специфически экспрессирующейся на В-клетках [21]. Во многих работах доказано подавляющее действие РТМ при ССД на кожный и легочный фиброз, однако его влияние на почки изучено недостаточно, исследований на эту тему практически нет. Возможно, это объясняется тем, что в клинические испытания не включают пациентов с поражением почек (особенно с СПК). Имеются лишь единичные публикации, в которых пациенты с СПК получали РТМ по другим поводам, при этом РТМ не ухудшал течения СПК. В работе отечественных авторов было показано статистически значимое снижение СКФ у больных ССД (n=90) на фоне комплексной терапии, включавшей РТМ, в конце наблюдения (в среднем 3 года). При этом СКФ снизилась всего на 3 мл/мин/1,73 м² и оставалась в пределах нормы, уровень креатинина был нормальным [22].

В ряде сообщений описано успешное применение при СПК комплексной терапии с использованием РТМ. Так, у пациентки 21 года с перекрестным синдромом (ССД в сочетании с полимиозитом и системной красной волчанкой) развилось острое поражение почек с признаками облитерирующей ангиопатии и ТМА. Напряду с ГК (пульс-терапия метилпреднизолоном по 500 мг в течение 3 дней) введено 2 г РТМ, а также назначены ингибиторы АПФ и силденафил, 9 сеансов плазмообмена. После купирования острой фазы пациентка получала ММФ (500 мг/сут), гидроксихлорохин (200 мг/сут), наблюдалась постепенная нормализация функции почек в течение 8 мес [23]. Авторы пришли к заключению, что применение РТМ может быть полезно для предупреждения или лечения уже развившегося СПК. К. Innami и соавт. [24]

описали 56-летнюю пациентку с сочетанием ССД и полимиозита, у которой лечение полимиозита высокими дозами ГК привело к развитию СПК. Терапия ГК и РТМ позволила купировать СПК.

Учитывая положительный опыт применения РТМ для подавления активности ССД в целом и ее кардинальных проявлений (уменьшение индукции кожи, прогрессирования интерстициальных изменений в легких) в частности, а также недостаточную информацию о влиянии РТМ на течение СПК, мы посчитали целесообразным представить наблюдение успешного лечения СПК. У нашей пациентки с достоверным диагнозом ССД имелись факторы риска развития СПК: небольшая давность болезни и диффузная форма ССД, быстро прогрессирующее поражение внутренних органов, поражение суставов с формированием сгибательной контрактуры левого локтевого сустава, высокий уровень антител к топоизомеразе I. Кроме того, в дебюте болезни доза ГК превышала 3 таблетки в сутки (т. е. была >15 мг в преднизолоновом эквиваленте). Поскольку развитие СПК явилось одним из клинических проявлений высокоактивной стадии ССД, была проведена комплексная терапия, направленная в первую очередь на снижение активности болезни в целом, в связи с чем начато введение РТМ. Эта терапия сочеталась с расширенным комплексом сосудистых препаратов, включая ингибиторы АПФ, простаноиды (алпростадил), ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (силденафил) и антикоагулянты. Важно, что лечение было начато буквально в первые дни развития криза (пациентка находилась в стационаре, что позволило быстро установить диагноз СПК). При этом за весь период развития и купирования криза пациентка получила всего 8 мг/сут МП. Если развитие СПК было остановлено практически сразу, то улучшение симптомов хронической болезни почек на фоне поддерживающей терапии РТМ в сочетании с иммунодепрессантами (ММФ) проходило медленно (в течение последующих 1,5 лет). Наш опыт мультимодального подхода к купированию СПК перекликается с имеющимися в литературе описаниями терапии подобных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Volkman ER, Andreasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2023 Jan 28;401(10373):304–318. doi:10.1016/S0140-6736(22)01692-0. Epub 2022 Nov 25.
2. Rosendahl AH, Schönborn K, Krieg T. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Kaohsiung J Med Sci*. 2022 Mar; 38(3):187–195. doi: 10.1002/kjm2.12505. Epub 2022 Mar 2.
3. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):940–944. doi:10.1136/ard.2006.066068. Epub 2007 Feb 28.
4. Reggiani F, Moroni G, Ponticelli C. Kidney Involvement in Systemic Sclerosis. *J Pers Med*. 2022 Jul 10;12(7):1123. doi: 10.3390/jpm12071123.
5. Iliopoulos G, Daoussis D. Renal dysfunction in systemic sclerosis beyond scleroderma renal crisis. *Rheumatol Int*. 2021 Jul;41(7):1203–1208. doi:10.1007/s00296-021-04855-x. Epub 2021 Apr 12.
6. Bussone G, Noël LH, Mouthon L. Manifestations rénales de la sclérodermie systémique. *Nephrol Ther*. 2011 Jun;7(3):192–9. doi: 10.1016/j.nephro.2011.03.006. Epub 2011 Apr 27.
7. Chrabaszcz M, Małyszko J, Sikora M, et al. Renal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45(4):532–548. doi:10.1159/000507886. Epub 2020 Jun 10.
8. Steen VD, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*. 1998 Sep;41(9):1613–1619. doi: 10.1002/1529-0131(199809)41:9<1613::AID-ART11>3.0.CO;2-O.
9. Woodworth TG, Suliman YA, Li W, et al. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nat Rev Nephrol*. 2016 Nov;12(11):678–691. doi: 10.1038/nrneph.2016.124. Epub 2016 Sep 19.
10. Iudici M. What should clinicians know about the use of glucocorticoids in systemic sclerosis? *Mod Rheumatol*. 2017 Nov;27(6):919–923. doi:10.1080/14397595.2016.1270796. Epub 2017 Jan 6.
11. Hudson M, Ghossein C, Steen V. Scleroderma renal crisis. *Presse Med*. 2021 Apr;50(1):104063. doi:10.1016/j.lpm.2021.104063. Epub 2021 Feb 3.
12. Mouthon L, Bussone G, Berezne A, et al. Scleroderma renal crisis. *J Rheumatol*. 2014 Jun;41(6):1040–8. doi: 10.3899/jrheum.131210. Epub 2014 May 15.
13. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Feb 7;13(2):300–317. doi: 10.2215/CJN.00620117. Epub 2017 Oct 17.
14. Cole A, Ong VH, Denton CP. Renal Disease and Systemic Sclerosis: an Update on Scleroderma Renal Crisis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023 Jun;64(3):378–391. doi: 10.1007/s12016-022-08945-x. Epub 2022 Jun 1.
15. Foocharoen C, Tonsawan P,

- Pongkulkiat P, et al. Management review of scleroderma renal crisis: An update with practical pointers. *Mod Rheumatol*. 2023 Jan 3;33(1):12-20. doi: 10.1093/mr/roac028. Epub 2020 Jun 1.
16. Kim H, Lefebvre F, Hoa S, Hudson M. Mortality and morbidity in scleroderma renal crisis: A systematic literature review. *J Scleroderma Relat Disord*. 2021 Feb;6(1):21-36. doi:10.1177/2397198320920422. Epub 2020 Jun 1.
17. Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2025 Jan;84(1):29-40. doi:10.1136/ard-2024-226430. Epub 2025 Jan 2.
18. Lynch BM, Stern EP, Ong V, et al. UK Scleroderma Study Group (UKSSG) guidelines on the diagnosis and management of scleroderma renal crisis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Sep-Oct;34 Suppl 100(5):106-109. Epub 2016 Sep 29.
19. de Zubiria-Maria A, Florez-Suarez JB, Mendez-Patarroyo P, et al. Pharmacological treatment of scleroderma renal crisis: a systematic literature review. *Rev Colomb Reumatol*. 2020;27:111-125. doi: 10.1016/j.rcreue.2020.01.003.
20. Uriarte MH, Larrarte C, Rey LB. Scleroderma Renal Crisis Debut with Thrombotic Microangiopathy: A Successful Case Treated with Eculizumab. *Case Rep Nephrol*. 2018 Oct 23;2018:6051083. doi:10.1155/2018/6051083.
21. Ebata S, Yoshizaki-Ogawa A, Sato S, Yoshizaki A. New Era in Systemic Sclerosis Treatment: Recently Approved Therapeutics. *J Clin Med*. 2022 Aug 8;11(15):4631. doi: 10.3390/jcm11154631.
22. Старовойтова МН, Десина ОВ, Ананьева ЛП и др. Функция почек на фоне длительной терапии ритуксимабом у больных системной склеродермией. *Современная ревматология*. 2023;17(5):53-60. [Starovoitova MN, Desinova OV, Ananyeva LP, et al. Renal function during long-term therapy with rituximab in patients with systemic sclerosis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):53-60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-53-60.
23. Kong W, Wang Y, Wang H, et al. Systemic sclerosis complicated with renal thrombotic microangiopathy: a case report and literature review. *BMC Nephrol*. 2022 Jan 10;23(1):22. doi:10.1186/s12882-021-02639-w.
24. Innami K, Mukai T, Kodama S, Morita Y. Successful treatment using rituximab in a patient with refractory polymyositis complicated by scleroderma renal crisis. *BMJ Case Rep*. 2017 Sep 23;2017:bcr2017221205. doi:10.1136/bcr-2017-221205.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.04.2025/27.05.2025/30.05.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Мишина Е.М. <https://orcid.org/0009-0002-2145-5330>

Ананьева Л.П. <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>

Евсикова М.Д. <https://orcid.org/0000-0002-6629-3374>

Конева О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3650-7658>