

© Коллектив авторов, 2023

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКУЛИЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ У ПАЦИЕНТКИ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Н.В. ЧУЕВ¹, Н.Ф. ФРОЛОВА^{1,2}, Р.Т. ИСХАКОВ¹, С.С. УСАТЮК¹, Н.В. ТЕРЕНТЬЕВА¹¹ ГБУЗ «Городская Клиническая Больница № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы Москва, Россия² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ (ТМА) представляет собой клинко-морфологический синдром, в основе которого лежит эндотелиальная дисфункция сосудов микроциркуляторного русла с их воспалением, развитием в них генерализованных тромбозов, в итоге приводящих к органной недостаточности. Системная красная волчанка является одним из факторов риска развития комплемент-опосредованной ТМА, в т.ч. у пациентов с волчаночным нефритом, при котором частота частичного или полного восстановления почечной функции составляет всего лишь 44%, что указывает на необходимость поиска альтернативных подходов к терапии.

Клинический случай. В данном клиническом наблюдении представлен опыт успешного применения ингибитора системы комплемента экулизумаба в лечении ассоциированной с волчаночным нефритом комплемент-опосредованной ТМА, рефрактерной к плазмообмену, глюкокортикостероидам и проведенной ранее иммуномодулирующей терапии.

Ключевые слова: ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ, СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА, ВОЛЧАНОЧНЫЙ НЕФРИТ, ЭКУЛИЗУМАБ

Вклад авторов: Н.В. Чуев - сбор данных, написание текста, визуализация данных в тексте; Н.Ф. Фролова, Р.Т. Исхаков, С.С. Усатюк - формирование идеи, критический анализ и доработка текста, редактирование; Н.В. Терентьева - сбор данных.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование: Исследование и публикация статьи проведены без внешнего финансирования.

Для цитирования: Чуев Н.В., Фролова Н.Ф., Исхаков Р.Т., Усатюк С.С., Терентьева Н.В. Опыт применения экулизумаба в лечении тромботической микроангиопатии у пациентки с системной красной волчанкой. Клиническая нефрология. 2023;2:49–56.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2023.2.49-56>

© Team of authors, 2023

EXPERIENCE WITH THE USE OF ECULIZUMAB IN THE TREATMENT OF THROMBOTIC MICROANGIOPATHY IN A PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

N.V. CHUEV¹, N.F. FROLOVA^{1,2}, R.T. ISKHAKOV¹, S.S. USATYUK¹, N.V. TERYTYEVA¹¹ CITY CLINICAL HOSPITAL № 52 OF THE MOSCOW HEALTHCARE DEPARTMENT, MOSCOW, RUSSIA² A.I. YEVDOKIMOV MOSCOW STATE UNIVERSITY OF MEDICINE AND DENTISTRY, MOSCOW, RUSSIA

BACKGROUND. THROMBOTIC MICROANGIOPATHY (TMA) IS A CLINICAL AND MORPHOLOGICAL SYNDROME, WHICH IS CHARACTERIZED BY ENDOTHELIAL DYSFUNCTION OF THE VESSELS OF THE MICROVASCULATURE WITH THEIR INFLAMMATION, THE DEVELOPMENT OF GENERALIZED THROMBOSIS, RESULTING IN ORGAN FAILURE. SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IS ONE OF THE RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF COMPLEMENT-MEDIATED TMA, INCLUDING IN PATIENTS WITH LUPUS NEPHRITIS. THE RATE OF PARTIAL OR COMPLETE RECOVERY OF RENAL FUNCTION IN LUPUS NEPHRITIS IS ONLY 44%, INDICATING THE NEED TO LOOK FOR ALTERNATIVE APPROACHES TO THERAPY.

DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE. THIS CLINICAL CASE REPRESENTS THE EXPERIENCE OF SUCCESSFUL USE OF THE COMPLEMENT SYSTEM INHIBITOR ECULIZUMAB IN THE TREATMENT OF COMPLEMENT-MEDIATED TMA ASSOCIATED WITH LUPUS NEPHRITIS, REFRACTORY TO PLASMA EXCHANGE, GLUCOCORTICOSTEROIDS, AND PREVIOUS IMMUNOMODULATORY THERAPY.

KEY WORDS: THROMBOTIC MICROANGIOPATHY, SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, LUPUS NEPHRITIS, ECULIZUMAB

Authors' contribution: Authors' contribution: N.V. Chuev - data collection, text writing, data visualization in text; N.F. Frolova, R.T. Iskhakov, S.S. Usatyuk - concept, critical analysis and revision of the text, editing; N.V. Terentyeva - data collection.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests

Source of funding. The study and publication of the article was carried out without external funding.

For citation: Chuev N.V., Frolova N.F., Iskhakov R.T., Usatyuk S.S., Terentyeva N.V. Experience with eculizumab in the treatment of thrombotic microangiopathy in a patient with systemic lupus erythematosus. Clinical Nephrology. 2023;2:49–56.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2023.2.49-56>

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) представляет собой клинко-морфологический синдром, в основе которого лежит эндотелиальная дисфункция сосудов микроциркуляторного русла с их воспалением, развитием в них генерализованных тромбозов, в итоге приводящих к органной недостаточности [1].

Одной из патофизиологических основ развития ТМА является избыточная активация альтернативного пути комплемента с формированием мембраноатакующих комплексов, приводящих к осмотическому лизису собственных клеток организма путем образования в ее стенке трансмембранного канала [2].

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов. Заболеваемость СКВ колеблется от 4 до 250 случаев на 100 тыс. населения, при этом женщины страдают в 8–10 раз чаще мужчин. Смертность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции.

Волчаночный нефрит (ВН) — одно из самых частых клинических и грозных проявлений СКВ, приводящих

к инвалидизации пациентов (особенно при прогрессировании до терминальной почечной недостаточности) и несущих значительное экономическое бремя для системы здравоохранения в целом ввиду необходимости пожизненного проведения пациентам данной группы заместительной почечной терапии [3, 4].

С учетом приобретающей хронический характер активации системы комплемента с функциональным нарушением работы регуляторных белков СКВ является одним из факторов риска развития комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии (*рис. 1*) с частотой встречаемости до 20% в подгруппе пациентов с ВН, при котором частота частичного или полного восстановления почечной функции составляет всего лишь 44%, что указывает на необходимость поиска альтернативных подходов к терапии пациентов данной группы [5, 6].

Поскольку клинические и лабораторные проявления комплемент-опосредованной ТМА (КО-ТМА), связанной с ВН, не отличимы от таковой при атипичном гемолитико-уремическом синдроме (аГУС), применение препаратов из группы ингибиторов компонента комплемента С5 (экулизумаб) у данной группы пациентов явилось вполне логичным результатом поиска патогенетически обоснованной терапии ВН, особенно в случаях рефрактерности ВН к проводимой терапии с непрерывным прогрессированием почечного повреждения [7, 8].

В ходе клинических исследований препарата Элизария была показана его эффективность и подтверждена биоаналогичность оригинальному экулизумабу [9–11]. Также накоплен опыт эффективного применения препарата пациентами различных категорий с аГУС [12–14]. Вместе с тем в России имеется ограниченное число публикаций, посвященных применению экулизумаба при ТМА у больных СКВ [15].

В данном собственном клиническом наблюдении наглядно представлен опыт успешного применения ингибитора комплемента экулизумаба (Элизария) в лечении ассоциированной с ВН КО-ТМА, рефрактерной к плазмообмену, глюкокортикостероидам и проведенной ранее иммуномодулирующей терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка М. 21 года госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии ГКБ № 52 переводом из ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в связи с прогрессированием хронической болезни почек, развитием острого почечного повреждения и явлениями гипергидратации, что потребовало проведения сеансов заместительной почечной терапии (ЗПТ).

Из анамнеза: первые симптомы появились летом 2016 г. в виде болей в суставах. При лабораторном обследовании отмечалась анемия тяжелой степени (гемоглобин – 87 г/л), повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) – 38 г/л, лейкопения до $3,0 \cdot 10^9$ /л. Пациентке был выставлен диагноз «ювенильный артрит», начато лечение по месту жительства препаратами Найз, Сульфасалазин, Диклофенак, Актэфферин без значимого эффекта. В ноябре 2016 г. пациентка была госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в связи с ухудшением состояния, проявившегося в виде появления субфебрилитета, усиления болей

в суставах. При обследовании были выявлены повышенные титры антител к двуцепочечной ДНК (более 200 ЕД/л), антинуклеарный фактор (АНФ) (1/640 h), в связи с чем был установлен диагноз «системная красная волчанка», проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 750 мг с последующим началом перорального приема Метипреда в дозе 16 мг/сут. и Плаквенила 200 мг/сут.

В течение 4 лет (с 2016 по 2020 г.) пациентка за медицинской помощью не обращалась. В июне 2020 г. в связи с нарастанием отеков лица и нижних конечностей она была повторно госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. При лабораторном обследовании сохранялась высокая иммунологическая активность СКВ, сопровождавшаяся высоким титром антител к ДНК (более 200 ЕД/л), АНФ (1/2560 h), положительной прямой пробой Кумбса (++++). По данным биохимического анализа крови, отмечалось повышение уровня креатинина до 130 мкмоль/л и мочевины до 18 ммоль/л. В общем анализе мочи впервые была зарегистрирована протеинурия до 1 г/л, эритроцитурия до 180 кл/мкл. С учетом полученных данных у пациентки диагностирован волчаночный гломерулонефрит и проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 1500 мг. В ноябре 2020 г. с учетом тяжелого поражения почек инициирована анти-В-клеточная терапия ритуксимабом в дозе 1000 мг. Далее в связи с эпидемиологической обстановкой пациентка у врачей не наблюдалась. В апреле 2022 г. при очередном обследовании зарегистрировано нарастание показателей азотемии (креатинина 323 мкмоль/л, мочевины 24,4 ммоль/л), увеличение объема суточной протеинурии до 4 г/л, в связи с чем в рамках лечения обострения люпус-нефрита доза принимаемого перорально метилпреднизолона была увеличена до 48 мг/сут. В июне 2022 г. в связи с прогрессированием почечной недостаточности, выраженным нарастанием показателей азотемии (мочевины 37 ммоль/л, креатинина 646 мкмоль/л), развитием инфекции мочевыводящих путей (лейкоцитурии до 500 кл/мкл) пациентка была повторно госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, где по жизненным показаниям была инициирована ЗПТ. В связи с необходимостью продолжения ЗПТ пациентка была переведена в ГБУЗ ГКБ № 52 в отделение нефрологической реанимации.

При поступлении в ОРИТ в лабораторных данных выявлен ряд изменений (*табл. 1*).

С учетом выявленной высокой активности СКВ (по SLEDAI-17) запланировано усиление патогенетической терапии путем введения ритуксимаба 1000 мг, однако в связи с проявлениями активного системного воспаления на фоне инфекции мочевыводящих путей его введение было отложено до разрешения воспалительного процесса и инициирована антимикробная терапия.

На 3-и сутки пребывания больной в стационаре в условиях ОРИТ с целью верификации степени почечного повреждения выполнена биопсия почки. Проведена окраска биоптатов с использованием гематоксилин-эозина, ШИК-реакции, трихром по Массону. В препаратах для световой микроскопии и иммунофлуоресценции суммарно было определено девять клубочков, три из которых были полностью склерозированы. Еще в трех клубочках определялись крупные участки сегментарного склероза капиллярных петлей с остаточной эндокапиллярной гиперклеточностью и образованием грубых сращений с капсулой Боумена в т.ч. по типу сегментарных

фиброзного и фиброзно-клеточного полулуний в двух из них. Оставшиеся клубочки были немного увеличены в размерах, отмечалась мезангиальная и эндокапиллярная гиперклеточность. При окраске по Массону определялись отдельные фуксинофильные депозиты в мезангии и на периферии капиллярных петель, в т.ч. по типу «гиалиновых тромбов» в одном клубочке.

Стенки капиллярных петель были утолщены и преимущественно одноконтурные. Диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев занимали около 50%

ТАБЛИЦА 1. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В ОРИТ

Параметры	Показатели
Гемоглобин	81 г/л
Тромбоциты	124*10 ⁹ /л
Лейкоциты	14*10 ⁹ /л
ЛДГ	443 ЕД/л
Креатинин	496 мкмоль/л
Мочевина	28 ммоль/л
Общий белок	54,6 г/л
Альбумин	32,9 г/л
АЛТ	6,6 ЕД/л
АСТ	16,5 ЕД/л
Гомоцистеин	50 мкмоль/л
Прокальцитонин	1,08 нг/мл
СРБ	37,6 мг/л
Общий холестерин	8,11 ммоль/л
Na ⁺	119 ммоль/л
K ⁺	5,1 ммоль/л
C3	54 мг/дл
C4	15 мг/дл
IgA	69 мг/дл
IgG	372 мг/дл
IgM	28 мг/дл
АТ к ядерным антигенам	АМА-2-положительные, RiboP-положительные
Белок	2,57 г/л
Эритроциты	156 кл/мкл
Лейкоциты	26 кл/мкл
Бактерии	2463 кл/мкл

Примечание. ЛДГ – лактатдегидрогеназа, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, Ig – иммуноглобулин, АТ – антитела.

почечной паренхимы. Отмечалась диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция мононуклеарами в зонах фиброза без явлений тубулита.

Сохраненные каналы были гипертрофированы. Имелась одна частично срезанная артерия среднего/малого калибра с расширением субэндотелиального пространства и формирующимся фиброзом интимы. Просвет артериол был сужен за счет набухания эндотелиальных клеток, расширения субэндотелиального пространства, мукоидного набухания и склероза интимы (рис. 2). По данным иммунофлуоресценции: IgG – мезангий и периферия капиллярных петель гранулярно ++, сосуды+, IgA – то же, что IgG+, IgM – то же, что IgG+, C3 – то же, что IgG+++ сосуды+, C1q – то же, что IgG+сосуды+, Каппа – нет, Лямбда – нет.

Таким образом, по результатам биопсии выявлены признаки диффузного пролиферативного и склерозирующего гломерулонефрита с элементами тромботической микроангиопатии. Морфологическая картина соответствовала ВН (IV класс) AI-7 CI-10. Изменения сосудов малого калибра, вероятно, были проявлением АФС-нефропатии либо волчаночной васкулопатии.

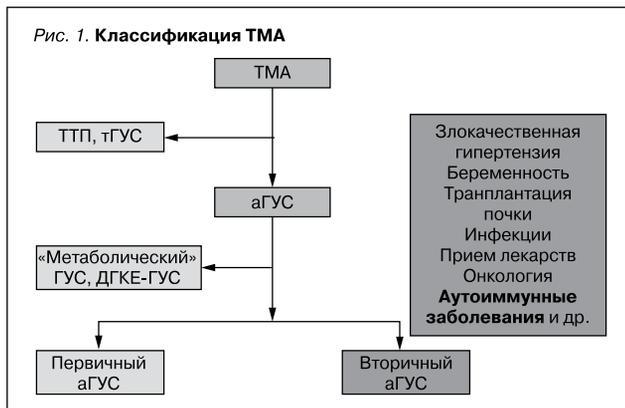
Принимая во внимание данные биопсии, тяжесть почечного поражения, принято решение об усилении патогенетической терапии начиная с 7-х суток нахождения в стационаре, проведено 7 сеансов высокообъемного плазмообмена с пульс-терапией метилпреднизолоном (125 мг до начала процедуры, 250 мг после проведения процедуры), с однократным введением Циклофосамида 400 мг, введением иммуноглобулина человеческого с целью коррекции имевшего место вторичного иммунодефицита.

Несмотря на проведенную интенсивную терапию, у пациентки за время нахождения в условиях ОРИТ сохранялась потребность в проведении сеансов ЗПТ, в междиагностический период обращало на себя внимание значительное нарастание показателей азотемии, сохранялась олигурия, отмечалось нарастание клинических признаков гипергидратации. Артериальная гипертензия достигала 210/160 мм рт.ст., трудно контролировалась и требовала проведения непрерывной парентеральной антигипертензивной терапии на фоне максимальных доз комбинированной поликомпонентной пероральной антигипертензивной терапии. Через 2 недели после окончания процедур плазмообмена по данным эндоскопического исследования из нижних отделов тонкого кишечника развилось желудочно-кишечное кровотечение, потребовавшее многократных заместительных гемотрансфузий различных сред (ЭВФ, КТА, свежзамороженной плазмы – СЗП) на фоне сохранившихся анемии, тромбоцитопении. Для контроля инфекционного процесса мочевыводящих путей проводилась смена антибактериальной терапии. Также с учетом выявления активной ЦМВ (цитомегаловирус)-инфекции использовался ганцикловир.

Для оценки активности СКВ и адекватности проведенной терапии повторно определяли уровень антител к двухспиральной ДНК, результат которого был отрицательный (50 МЕ/мл), сохранялась гипокомplementемия с уровнем компонентов комплемента C3 – 62 мг/дл и C4 – 10 мг/дл.

На 26-е сутки нахождения в стационаре отмечено развитие второго эпизода желудочно-кишечного кровотечения, потребовавшего проведения оперативного вмешательства в объеме лапароскопической аппендэктомии (рис. 3).

Рис. 1. Классификация ТМА



По результатам полученной биопсии удаленного аппендикса были выявлены признаки продуктивного васкулита с микротромбозами в стенке (рис. 4).

С учетом прогрессирующей панцитопении выполнялась стерильная пункция с целью исключения гемофагочитарного синдрома, вирусного поражения костного мозга. Исходя из полученных данных миелограммы (табл. 2), гемограммы, уровня плазменного ферритина, данных за гемофагочитарный синдром не получено, при динамической оценке полимеразной цепной реакции к ЦМВ получен отрицательный результат.

Снижение показателей крови, вероятно, имело транзиторный характер и служило следствием сочетания миелотоксических факторов (применение циклофосаида,

Рис. 2. Результаты биопсии почки

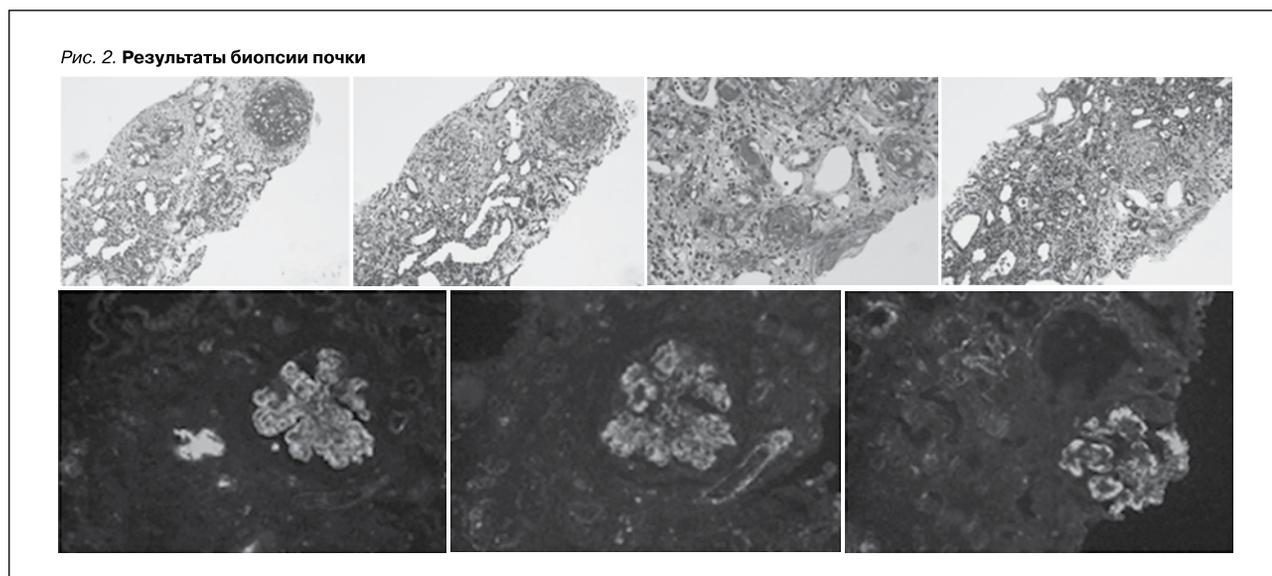


ТАБЛИЦА 2. ДАННЫЕ МИЕЛОГРАММЫ

Параметры	Показатели (%)
Бластные клетки	0,4 (N: 0,7–1,3)
Миелоциты нейтрофильные	17,6 (N: 7,0–12,2)
Метамиелоциты нейтрофильные	6,8 (N: 8,0–15)
Палочкоядерные нейтрофилы	12 (N: 12,8–20,1)
Сегментоядерные нейтрофилы	4,8 (N: 17,9–26,1)
Сегментоядерные базофилы	0,8 (N: 0–0,4)
Все клетки гранулоцитарного ряда	44,8 (N: 57,1–66,5)
Индекс созревания нейтрофилов	1,4 (N: 0,5–0,9)
Моноциты	0,4 (N: 0,7–3,1)
Лимфоциты	5,6 (N: 9,4–14,4)
Плазматические клетки	1,6 (N: 0,1–0,8)
Нормоциты полихроматофильные	37,2 (N: 8,9–16,9)
Нормоциты оксифильные	6,4 (N: 0,8–5,6)
Все клетки эритроидного ростка	47,2 (N: 14,5–26,5)
Индекс созревания эритрокариоцитов	0,9 (N: 0,8–0,9)
Лейко-эритробластическое отношение	1,1 (N: 2,1–4,5)

ганцикловира); проведение стимуляции миелопоэза не рекомендовано.

На фоне проводимой комплексной терапии, в т.ч. в рамках усиления патогенетической терапии (7 сеансов ТРЕ, циклофосфамид) у пациентки с высокой степенью активности СКВ (SLEDAI-2K=31 балл) сохранялись следующие клинические и лабораторные проблемы:

- стойкая, трудно поддающаяся коррекции артериальная гипертензия на многокомпонентной терапии в

максимально разрешенных дозировках, включающая в себя внутривенное введение натрия нитропруссида;

- рецидивирующие кишечные кровотечения из аппендикса, солитарных язв печеночного изгиба толстой кишки, эрозивно-геморрагического энтероколита;
- острое почечное повреждение с потребностью в продолжении проведения процедур заместительной почечной терапии;

Рис. 3. Признаки эпизода желудочно-кишечного кровотечения

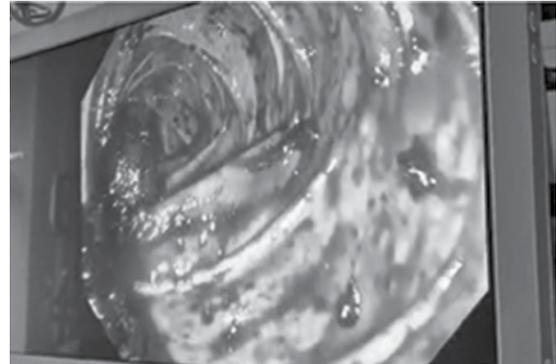
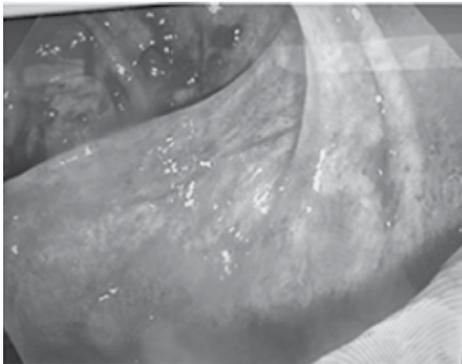
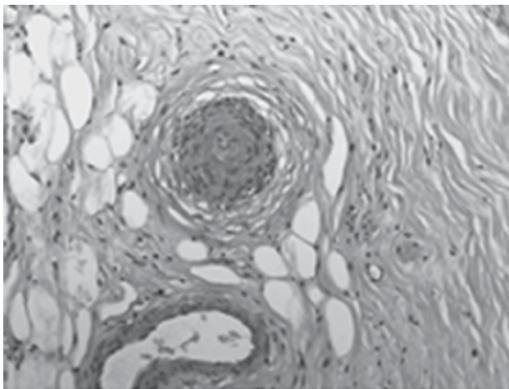
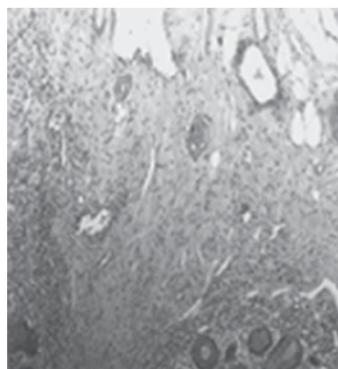


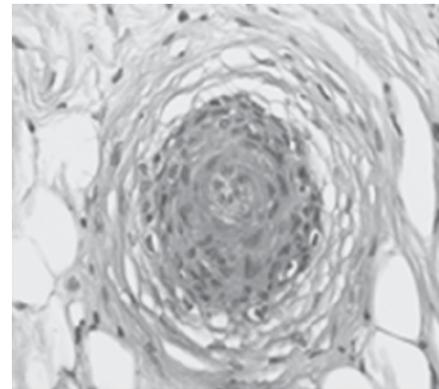
Рис. 4. Результаты биопсии червеобразного отростка



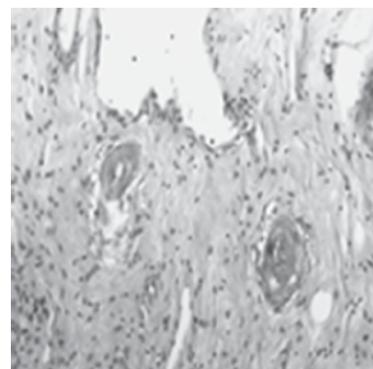
Червеобразный отросток с наличием в подслизистом слое мелкой артерии с картиной **продуктивного васкулита**



В подслизистом слое плазмоцитарная инфильтрация и артериолы с плазматическим пропитыванием стенок.
Окраска гематоксилином и эозимом x100

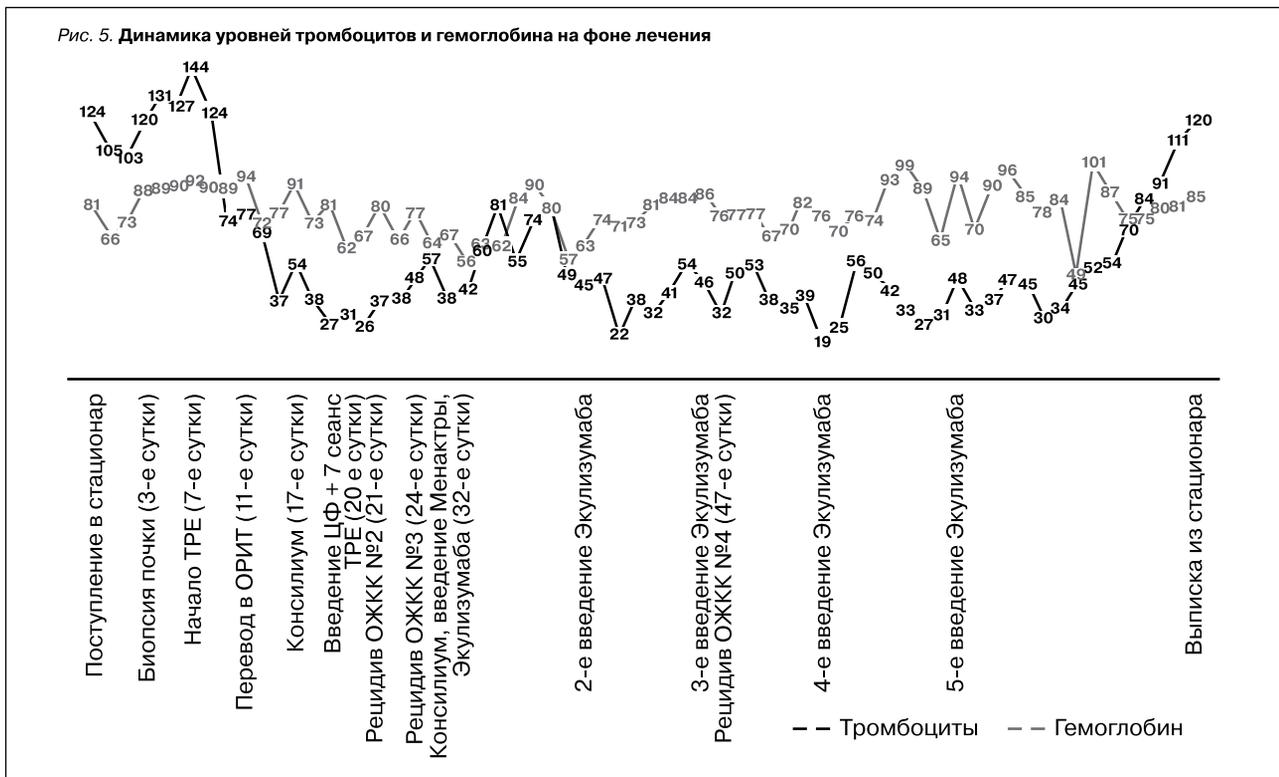


Облитерация просвета с набухшим эндотелием, инфильтрация стенки круглоклеточными элементами с **явлением склероза**.
Окраска гематоксилином и эозимом x400



Тот же рисунок
Окраска гематоксилином и эозимом при большом увеличении x400

Рис. 5. Динамика уровней тромбоцитов и гемоглобина на фоне лечения



- сохраняющаяся гипокоагуляция, обусловленная в основном снижением плотности сгустка за счет персистирующей тромбоцитопении (по данным тромбоэластографии), не поддающейся коррекции заместительными гемотрансфузиями;
- анемия тяжелой степени тяжести, требующая проведения заместительной гемотрансфузии эритроцитарных сред.

После проведения консилиума при наличии исключаящих данных за тромбоцитопеническую пурпуру, катастрофический антифосфолипидный синдром и с учетом клинико-лабораторной картины по жизненным показаниям после предварительной профилактической иммунизации противоменингококковой вакциной был начат начальный цикл терапии экулизумабом в дозе 900 мг в/в капельно 1 раз в неделю в течение первых 4 недель с дальнейшим переходом на фазу поддерживающей терапии в дозе 1200 мг каждые 2 недели.

Через 4,5 недели от начала терапии ингибитором C5 компонента комплемента экулизумабом отмечалось постепенное нарастание и стабилизация уровня как тромбоцитов, так и гемоглобина с прекращением постоянных гемотрансфузий (рис. 5). Клинически за это время отмечалось нарастание темпа диуреза до 300–350 мл/сут. После полученного положительного эффекта при стационарном лечении пациентка выписана на амбулаторный этап с последующим введением экулизумаба в дозе 1200 мг каждые 2 недели. После выписки с учетом олигоанурии при концентрации креатинина в плазме крови около 300–350 мкмоль/л при небольшой массе тела (около 49 кг сухого веса), а также сохраняющихся периферических отека пациентке продолжены сеансы гемодиализа в интермиттирующем режиме на манжеточном центральном венозном катетере амбулаторно. При лабораторном обследовании в общем анализе крови отмечали стабилизацию уровня гемоглобина – 105 г/л,

тромбоцитов – $147 \cdot 10^9$ /л. На фоне проводимого лечения у пациентки отсутствовали рецидивы кишечного кровотечения и стабилизировалось артериальное давление на уровне заданных целевых значений.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном клиническом случае представлено развитие КО-ТМА у пациентки с ВН высокой степени активности (IV типа), подтвержденной выполненной во время госпитализации биопсией и частичным ответом на проводимую комбинированную патогенетическую терапию. Важным аспектом данного клинического случая явилось то, что у пациентки на фоне проводимого ей лечения в условиях проводимых сеансов высокообъемного терапевтического плазмообмена рецидивировало жизнеугрожающее осложнение в виде массивного кишечного кровотечения, сохранялась потребность в массивной трансфузионной терапии различных компонентов крови на фоне сохраняющейся микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении, при этом использование 5 доз (в нашем случае) экулизумаба привело к полному лабораторно подтвержденному прекращению гемолиза, стабилизации уровня тромбоцитов, устранению рецидивов ранее выявленного диффузного кишечного кровотечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном клиническом наблюдении продемонстрирована высокая эффективность и безопасность экулизумаба в лечении взрослой пациентки с КО-ТМА и СКВ с рефрактерностью к плазмообмену, глюкокортикостероидам и иммуномодулирующей терапии. Следует подчеркнуть, что на фоне высокой активности заболевания комплементбло-

кирующая терапия позволила в относительно короткие сроки добиться клинически значимого эффекта с достижением стойкой клинико-лабораторной ремиссии заболевания.

Очевидно, что применение таргетной терапии экулизумабом при КО-ТМА может быть патогенетически оправ-

данным вариантом ее лечения. Проведение исследований в этом направлении и получение дополнительного опыта использования препарата пациентами с данной патологией могут дать дополнительную информацию о возможности и условиях применения экулизумаба при КО-ТМА.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- George J.N., Nester C.M. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N. Engl. J. Med.* 2014;371(7):654–66.
- Sturfelt G., Truedsson L. Complement and its breakdown products in SLE. *Rheumatol.* 2005;44(10):1227–32.
- Cervera R., Espinosa G., D'Cruz D. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis. In: Bijlsma JW, editor. *EULAR Compendium on Rheumatic Diseases.* BMJ Publishing Group and European League Against Rheumatism. 2009. P. 257–68.
- Thompson J.C., Mahajan A., Scott D.A., Gairy K. The Economic Burden of Lupus Nephritis: A Systematic Literature Review. *Rheumatol. Ther.* 2022;9(1):25–47. Doi: 10.1007/s40744-021-00368-y.
- Park M.H., Caselman N., Ulmer S., Weitz I.C. Complement-mediated thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. *Blood Adv.* 2018;2(16):2090–94.
- Hoover P.J., Costenbader K.H. Insights into the epidemiology and management of lupus nephritis from the US rheumatologist's perspective. *Kidney Int.* 2016;90(3):487–92. Doi: 10.1016/j.kint.2016.03.042.
- Wright R.D., Bannerman F., Beresford M.W., et al. A systematic review of the role of eculizumab in systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathy. *BMC. Nephrol.* 2020;21:245. Doi: 10.1186/s12882-020-01888-5.
- Kello N., El Khoury L., 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. Arthr. Rheum.* 2019;49(1):74–83. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.11.005>
- Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E., et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann. Hematol.* 2021;100(11):2689–98. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04624-7>
- Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E., et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood.* 2019;134(Suppl. 1):3748. Doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-125693>.
- Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив.* 2020;92(7):77–84. Doi: 10.26442/00403660.2020.07.000818. [Ptushkin V.V., Kulagin A.D., Lukina E.A., et al. Results of an open-label Phase Ib multicenter clinical study evaluating the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the first eculizumab biosimilar in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the induction phase of therapy. *Therapeutic Archive.* 2020;92(7):77–84 (In Russ.)].
- Lavrishcheva I.V., Jakovenko A.A., Kudlay D.A. A case report of atypical hemolytic-uremic syndrome treatment with the first Russian eculizumab in adult patient. *Urol. Nephrol. Open Access J.* 2020;8(2):37–40.
- Лавришчева Ю.В., Яковенко А.А., Кудлай Д.А. Опыт применения российского биоаналога оригинального препарата экулизумаба для лечения больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Терапевтический архив.* 2020;92(6):5–9. Doi: 10.26442/00403660.2020.06.000649. [Lavrishcheva Yu.V., Yakovenko A.A., Kudlay D.A. Experience in the use of the Russian biosimilar of the original drug eculizumab for the treatment of patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Therapeutic Archive.* 2020;92(6):5–9 (In Russ.)].
- Эмирова Х.М., Орлова О.М., Музуров А.Л. и др. Опыт применения Элизарии® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2019;98(5):225–29. [Emirova Kh.M., Orlova O.M., Muzurov A.L., et al. Experience with the use of Elizaria® in atypical hemolytic-uremic syndrome. *Pediatriya. J. im. G.N. Speranskogo.* 2019;98(5):225–29 (In Russ.)].
- Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Алекберова З.С. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив.* 2020;92(5):4–14. [Nasonov E.L., Reshetnyak T.M., Alekberova Z.S. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: relationship between thromboinflammation and autoimmunity. *Therapeutic Archive.* 2020;92(5):4–14 (In Russ.)].

Поступила 12.05.2023

Принята в печать 25.05.2023

Received 12.05.2023

Accepted 25.05.2023

Информация об авторах:

Чувев Никита Вадимович – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 2 для пациентов нефрологического профиля «Городская клиническая больница № 52» ДЗМ. Адрес: 123182 Москва, ул. Пехотная, 3; e-mail: nchuev@my.com. ORCID 0009-0007-1208-6402

Фролова Надия Фятовна – к.м.н., доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ. Адрес: 111398, Москва, ул., Кусковская, 1А, стр. 4; заместитель главного врача по нефрологической помощи ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» ДЗМ. Адрес: 123182 Москва, ул. Пехотная, 3; e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6086-5220

Исхаков Рустам Тимурович – заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 2 для пациентов нефрологического профиля «Городская клиническая больница № 52» ДЗМ. Адрес: 123182 Москва, ул. Пехотная, 3; e-mail: stamius@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2850-4465

Усатюк Сергей Сергеевич – заведующий 2-м нефрологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы. Адрес: 123182 Москва, ул. Пехотная, 3. E-mail: usatuk-doc@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8742-3860

Терентьева Наталья Владимировна – врач-нефролог 2-го нефрологического отделения, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы. Адрес: 123182 Москва, ул. Пехотная, 3. E-mail: natterentyeva14@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0614-8076

Information about authors:

Nikita V. Chuev – Intensivist at the Intensive Care Unit № 2 for Nephrological Patients, City Clinical Hospital № 52 of the Moscow Healthcare Department. Address: 3 Pekhotnaya st., Moscow, 123182; e-mail: nchuev@my.com. ORCID 0009-0007-1208-6402.

Nadiya F. Frolova – Cand. Sci (Med.), Associate Professor at the Department of Nephrology, A.I. Yevdokimov Moscow State Medical University. Address: Bldg. 4, 1A Kuskovskaya st., Moscow, 111398; Deputy Chief Physician for Nephrological Care, City Clinical Hospital № 52 of the Moscow Healthcare Department. Address: 3 Pekhotnaya st., Moscow, 123182; e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6086-5220>.

Rustam T. Iskhakov – Head of the Intensive Care Unit № 2 for Nephrological Patients, City Clinical Hospital № 52 of the Moscow Healthcare Department. Address: 3 Pekhotnaya st., Moscow, 123182; e-mail: stamius@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2850-4465.

Sergey S. Usatyuk – Head of the Nephrology Department №2, City Clinical Hospital № 52 of the Moscow Healthcare Department. Address: 3 Pekhotnaya st., Moscow, 123182. E-mail: usatuk-doc@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8742-3860

Natalya V. Terentyeva – Nephrologist, Nephrology Department №2, City Clinical Hospital № 52 of the Moscow Healthcare Department. Address: 3 Pekhotnaya st., Moscow, 123182. E-mail: natterentyeva14@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0614-8076