

## СКЛЕРОДЕРМИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ: НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Я. Э. Булавко , Е. В. Тимофеев , К. Д. Ю. Алкак , В. А. Исаков 

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет  
Россия, 194100 г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

✉ Булавко Яна Эдуардовна — yana.bulavko@mail.ru

Поражение почек является частой патологией в группе больных, страдающих системной склеродермией. Картина острой склеродермической нефропатии в клинической практике соответствует термин склеродермический почечный криз. Несмотря на дискуссии в отношении превалирующих факторов риска поражения почек при системной склеродермии, наиболее вероятными считаются женский пол, предшествующие протеинурия и артериальная гипертензия, наличие антител к РНК-полимеразе III и снижение диффузионной способности легких менее 75%. Среди критериев диагностики склеродермического почечного криза следует выделить внезапное повышение артериального давления, сопровождающееся острой почечной недостаточностью и изменениями мочевого осадка, анемию, тромбоцитопению. Лечение склеродермического почечного криза включает в себя купирование артериальной гипертензии, преимущественно с помощью короткодействующих ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, с последующем подбором эффективной антигипертензивной терапии. Ведутся активные исследования в отношении новых подходов к лечению: использование антагонистов рецепторов эндотелина (бозентан), моноклональных антител против C5-компонента системы комплемента (экулизумаб). Несмотря на утвержденные стратегии выявления групп высокого риска и лечения больных с поражением почек при системной склеродермии, сохраняется высокий уровень летальности, потребности в заместительной почечной терапии и трансплантации почек. Таким образом, проблема поражения почек при системной склеродермии не теряет свою актуальность.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, системный склероз, поражение почек, склеродермическая нефропатия, склеродермический почечный криз, острая почечная недостаточность, факторы риска.

**Для цитирования:** Булавко Я.Э., Тимофеев Е.В., Алкак К.Д.Ю., Исаков В.А. *Склеродермическая нефропатия: нерешенные проблемы* // *Juvenis scientia*. 2021. Том 7. № 5. С. 5-18. DOI: 10.32415/jscientia\_2021\_7\_5\_5-18.

## SCLERODERMA NEPHROPATHY: UNSOLVED PROBLEMS

I. E. Bulavko , E. V. Timofeev , K. J. U. Alkak , V. A. Isakov 

Saint Petersburg State Pediatric Medical University  
2 Litovskaya St., 194100 Saint Petersburg, Russia

✉ Bulavko lana — yana.bulavko@mail.ru

Kidney injury is a common pathology in the group of patients with systemic sclerosis. At least half of the patients show histological signs of it. Acute condition is known as scleroderma renal crisis. Although discussions regarding the risk factors for scleroderma renal crisis are open, most researchers consider the following factors: female sex, previous proteinuria and hypertension, the presence of anti-RNA polymerase III antibodies, and a decrease in lung diffusion capacity  $\leq 75\%$ . Diagnostic criteria for scleroderma renal crisis include an acute increase in blood pressure, accompanied by acute renal failure and abnormalities in the urinary sediment, anemia, and thrombocytopenia. Treatment of scleroderma renal crisis entails decreasing blood pressure, mainly with short-acting angiotensin-converting enzyme inhibitors, followed by selecting effective antihypertensive therapy. Further research of new treatment approaches is being carried on: the use of endothelin receptor antagonists (bosentan), monoclonal antibodies against the complement component 5 (eculizumab). Despite the approved strategies for identifying risk factors for scleroderma renal crisis development and treatment approaches, this group of patients is still characterized by high rates of mortality, the need for renal replacement therapy, and kidney transplantation. Thus, the problem of kidney injury in systemic sclerosis remains relevant.

**Keywords:** systemic sclerosis, scleroderma, kidney injury, scleroderma renal crisis, acute renal failure, risk factor.

**For citation:** Bulavko IE, Timofeev EV, Alkak KJU, Isakov VA. *Scleroderma nephropathy: unsolved problems*. *Juvenis scientia*. 2021;7(5):5-18. DOI: 10.32415/jscientia\_2021\_7\_5\_5-18.



Согласно российским клиническим рекомендациям (2017), под системной склеродермией (ССД, син. прогрессирующий системный склероз) понимают полиорганное заболевание, в основе которого лежат иммунные нарушения и вазоспастические сосудистые реакции по типу синдрома Рейно, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса (коллагена) в тканях и органах [1]. Общепринятой классификации заболевания на данный момент не существует. Наиболее часто выделяют следующие клинические формы ССД:

- 1) лимитированная форма (поражается кожа дистальных отделов верхних конечностей, в меньшей степени — кожа лица и шеи; имеет место поражение внутренних органов);
- 2) диффузная форма (склеротическое поражение кожи груди, живота, конечностей, а также поражение внутренних органов);
- 3) ССД без поражения кожи (преобладает поражение внутренних органов при минимальных изменениях кожи);
- 4) overlap-синдромы (сочетание ССД с дерматомиозитом, полимиозитом, ревматоидным артритом и др.) [1-3].

Из внутренних органов при ССД наиболее часто поражаются легкие, сердце и почки. По данным аутопсии изменения в почках обнаруживаются по меньшей мере у половины больных, страдающих ССД [4, 5]. В отечественной литературе поражение почек получило название склеродермической нефропатии. Она может протекать по типу хронического нефрита с медленно прогрессирующим нарастанием функциональных нарушений, выраженности изменений в осадке мочи, отеков, артериальной гипертензии (АГ). Однако особого внимания требует острая склеродермическая нефропатия, которую в современной литературе чаще называют склеродермическим почечным кризом (СПК, *scleroderma renal crisis*) или острой склеродермической почкой [1, 6, 7]. Это высоклетальное осложнение ССД характеризуется быстро прогрессирующей

почечной недостаточностью и изменениями в анализе мочи на фоне внезапно возникшей АГ, принимающей злокачественное течение в короткие сроки [1, 3, 6, 8].

Несмотря на длительную историю изучения, это заболевание до сих пор остается предметом дискуссий в экспертных кругах. Открытыми остаются вопросы патогенеза, ранжирования превалирующих факторов риска и подходов к курации данной группы больных.

**Данные эпидемиологии.** Частота СПК составляет более 2% от всех случаев ССД (около 3% в Азии и Северной Америке, 3,5% в Австралии и до 5% в Европе). Больные, страдающие диффузной формой ССД, чаще подвержены развитию СПК (в 7-12% случаев), в то время как при лимитированной форме — до 5% [3, 7, 9]. Согласно статистическим данным разных лет, гендерные различия остаются на прежнем уровне: отмечено, что женщины в 3-3,5 раза чаще подвержены развитию как ССД в целом, так и СПК в частности. Однако у мужчин чаще отмечается злокачественное течение заболевания [10]. Для манифестации ССД в молодом возрасте (30±10 лет) характерно более тяжелое и быстро прогрессирующее поражение почек. Возраст больных с впервые возникшим СПК варьирует от 48,0 до 67,9 лет [11, 12]. По данным некоторых авторов, от первых проявлений ССД до развития СПК в среднем проходит от 3 до 5 лет [6, 13, 14].

В некоторых случаях СПК может быть также ассоциирован с микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией с развитием ретинопатии, кардиомиопатии и энцефалопатии, что определяет его как жизнеугрожающее состояние. Летальность от СПК сохраняется на высоком уровне даже при коррекции с помощью лекарственных средств и колеблется от 19% до 48% [7, 13, 15, 16]. Стоит отметить, что этот показатель значительно снизился по сравнению с XX веком (по данным исследований 1978 г. летальность достигала 88% [17]). Этот факт связывают с открытием и применением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)

в качестве основной терапии для данной группы больных. Также снижению летальности способствует ограничение широкого использования высоких доз глюкокортикостероидов как сильного предрасполагающего фактора развития СПК. В настоящее время средняя выживаемость через 1 год после постановки диагноза СПК составляет 70-82%, 5-летняя выживаемость снижается до 50-65% [18, 19].

**Генетические основы склеродермической нефропатии.** Несмотря на широкое распространение исследований в области генетики, в отношении склеродермической нефропатии данные методы пока не вошли в рутинную практику, но являются предметом научных интересов. По результатам исследований на основе полногеномного поиска ассоциаций (GWAS — genome-wide association studies) обнаружена взаимосвязь между подтипами главного комплекса гистосовместимости HLA I класса и поражением почек при ССД (2010) — наличие у больного ССД таких подтипов, как HLA-DRB1\*0407 и HLA-DRB1\*1304, значительно повышает риск развития СПК [20, 21]. В отношении данного подхода в рамках GWAS нередко высказывается критика, поскольку различные альтернативы HLA — неспецифическая находка при исследованиях комплексных аутоиммунных заболеваний [21, 22].

В качестве новых претендентов на роль факторов риска СПК предлагается рассмотрение двух белков [21]. У больных с гипертензивным СПК была отмечена повышенная экспрессия белка GPATCH2L (G-patch domain containing 2 like) в эпителии почечных канальцев. Данный белок влияет как на внутрисосудистый объем, так и на тонус артерий, что не исключает его участие в патогенезе АГ при ССД. Также была обнаружена гиперэкспрессия белка CTNND2 (catenin delta 2), отвечающего за межклеточные взаимодействия и клеточную адгезию, преимущественно в компонентах клубочков. Вероятно, он нарушает созревание эндотелиальных клеток-предшественников, приводя к васкулопатии и тромботической микроангиопатии, что является важным

патогенетическим звеном поражения почек при ССД.

**Гистологические признаки склеродермической нефропатии.** Гистологическая склеродермическая нефропатия характеризуется преимущественным поражением сосудов небольшого калибра (дугобразных и/или междольковых) над поражением самих клубочков [24]. На ранних стадиях отмечается микроангиопатия и отек эндотелия. В просвете капилляров и артериол обнаруживаются фибриновые тромбы и продукты распада эритроцитов. Прогрессирующая облитерация и сужение просвета сосудов приводят к ишемизации клубочков, результатом которой в некоторых случаях становится некроз коркового слоя почки [25, 26]. Гиперплазия юкстагломерулярного аппарата, на фоне гипертензии, отмечается редко — не более чем в 10% случаях [25]. На поздних стадиях заболевания истончение и пролиферация интимы приводит к поражению сосудов по типу расслоения в виде «луковой кожицы», что способствует развитию склеротических изменений (гломерулосклероз) [26, 27]. Стоит отметить, что описанные гистологические изменения не являются высокоспецифичными в отношении диагноза склеродермической нефропатии, в связи с чем патологоанатомические признаки должны быть сопоставлены с клиническими и серологическими данными.

**Потенциальные факторы риска склеродермического почечного криза.** С момента начала изучения ССД отмечается вариабельность значимости тех или иных факторов риска в зависимости от размера выборки, места проведения исследования и выбранных методов для данной группы больных. Одни из последних результатов, наиболее приближенных к современным представлениям о СПК, представлены Р. Moinszadeh et al. (2019) в виде анализа данных более 2800 больных из различных мировых центров, занимающихся проблемой ССД. По результатам исследования было выявлено, что наличие антител к РНК-полимеразе III (anti-RNAP III) опреде-

ляется у 16,7% больных со склеродермической нефропатией, что в 7 раз увеличивает средний риск развития острого повреждения почек [1, 3, 28, 29]. Для сравнения, пациенты с антицентромерными (ACA), антинуклеарными (ANA) антителами, антителами к антигену Scl-70 продемонстрировали значительно меньший риск поражения почек — менее 1% в отношении каждого типа антител, и доказательной связи с развитием СПК получено не было [3, 30, 31].

Другим сильным фактором риска развития СПК является выраженность изменений кожных покровов. Отмечено, что у больных с общим количеством баллов больше 15 по шкале кожных изменений Rondan (Modified Rodnan Skin Score — mRSS) вероятность развития СПК повышается в 2 раза, однако при объеме поражения кожи более 20 баллов частота развития СПК не увеличивается [3].

Известно, что поражение легких при ССД также влияет на вероятность развития острой склеродермической нефропатии. Так, снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO — diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide) было зарегистрировано у 76,4% больных с ССД. Снижение DLCO  $\leq 75\%$ , как и повышение артериального давления (АД) более 140/90 мм рт. ст., увеличивают вероятность развития СПК в 4 раза. От момента начала повышения АД до картины СПК проходит от 1,5 до 6 лет [3, 30]. Поражение почек определялось по уровню протеинурии: наличие белка в моче более 300 мг/сут. либо более 200 мг/л. Протеинурия также определена как сильный фактор риска при ССД, повышающий вероятность острого повреждения почек в 6 раз. В среднем от манифестации протеинурии до первого СПК проходит  $3,71 \pm 2,83$  лет [3, 30].

В то же время, такие факторы как АГ и протеинурия до сих являются предметом дискуссий, поскольку еще не достигнуто четкого понимания, являются они предикторами СПК или симптомами поражения почек при ССД. Кроме того, среди больных с ССД у 10% нет

АГ (нормотензивный СПК) при доказанных изменениях в почках, что требует более детального подхода к определению факторов риска в этой группе [32]. Тем не менее, не отрицается тот факт, что АГ и протеинурия являются показателями раннего повреждения почек и ассоциированы с увеличением летальности у больных с ССД [32, 33].

Предшествующее поражению почек длительное лечение высокими дозами глюкокортикостероидов также было определено как фактор, повышающий риск СПК [3, 34, 35]. Преднизолон в дозировке более 15 мг/сут. (по некоторым данным более 10 мг/сут.) или эквивалентные дозы других глюкокортикостероидов в 2-3 раза чаще приводят к СПК. Среднее время от начала приема гормональных препаратов до острого поражения почек составляет 5 месяцев [36-38]. При необходимости назначения глюкокортикостероидов в этой группе больных решающую роль играют дозировка и длительность применения. Допускается назначение гормональных препаратов в дозировке не более чем 15 мг/сут. и не дольше 3 месяцев подряд [39-41]. Однако согласно другим исследователям, вне зависимости от факта приема глюкокортикостероидов, только аутоантитела можно рассматривать в качестве превалирующего фактора риска для верификации СПК (наличие антител к anti-RNAP III распознано у 59% больных с острым поражением почек) [46, 47].

На данный момент ведутся исследования в отношении других возможных факторов риска: возраст от 30 до 50 лет, негроидная раса, полиморфизм АПФ, заболевания сердечно-сосудистой системы, осложненные перикардальным выпотом и/или хронической сердечной недостаточностью. Согласно исследованиям от 2019 г., значимость таких традиционных факторов риска, как язвенные дефекты кожи концевых фаланг пальцев, фиброзные изменения в легких по данным визуализирующих методов исследования, рубцовые изменения (контрактуры) сухожилий, подвергаются сомнению. Также не полу-

чено доказательств в пользу предиктивного значения снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или повышения индекса резистентности почечных артерий [3, 35, 37, 44]. Наиболее значимые возможные факторы риска приведены во вставке 1.

**Вставка 1. Потенциальные факторы риска развития склеродермического почечного криза.**

- 1) Женский пол;
- 2) Наличие anti-RNAP III;
- 3) Диффузная способность легких по CO  $\leq 75\%$ ;
- 4) Артериальная гипертензия;
- 5) Протеинурия  $>300$  мг/сут или  $>200$  мг/л;
- 6) Прием глюкокортикостероидов  $>15$  (10)мг/сут., более 3 предшествующих месяцев подряд;
- 7) Прогрессирующее поражение кожи;
- 8) Возраст от 30 до 50 лет;
- 9) Первые 3-5 лет от проявления первых признаков ССД;
- 10) Носительство HLA-DRB1\*0407 и DRB1\*1304;
- 11) Полиморфизм АПФ;
- 12) Сердечная недостаточность, перикардальный выпот;
- 13) Анемия, тромбоцитопения.

**Патогенез поражения почек при ССД.** В настоящее время основным механизмом развития ССД считается аутоиммунный. Поражение эндотелия сосудов (эндотелиальный апоптоз, деградация матрикса) происходит за счет деструктивного воздействия анти-эндотелиальных аутоантител, которые обнаружены у 85% больных ССД [45, 46]. Также были выявлены аутоантитела к АПФ-2 и к рецепторам эндотелина-1, которые играют различную роль в патогенезе как ССД, так в частности и СПК. Повреждение эндотелия приводит к истончению и замещению стенок сосудов соединительнотканными компонентами, что и обуславливает развитие сосудистых осложнений у больных с ССД. Также при склеродермиче-

ской нефропатии обнаружено повышение концентрации эндотелина-1 — специфического вазоконстриктора, синтезируемого клетками эндотелия. Длительная стимуляция рецепторов эндотелина типов А и В приводит к пролиферации миоцитов и фибробластов сосудистой стенки, повышая таким образом ригидность сосудов [31, 47]. Изменение сосудистой стенки ведет к усиленной агрегации тромбоцитов, образованию микротромбов (тромботическая микроангиопатия) и ишемии ткани [27]. Помимо структурных изменений отмечается периодический вазоспазм (почечный синдром Рейно), который усугубляет гипоперфузию, способствует высвобождению ренина и гиперплазии юкстагломерулярного аппарата. Высокие концентрации ренина в крови приводят к усилению спазма сосудов, в том числе и почечных артерий, и к еще большей ишемизации ткани почки [26, 47-49].

Особое значение отводится исследованиям системы комплемента и ее вовлеченности в патогенез заболеваний соединительной ткани. Как известно, система комплемента представляет собой комплекс протеолитических ферментов, предназначенных для гуморального иммунного ответа организма, а также является эволюционно самым древним защитным механизмом от чужеродных агентов. Активация комплемента инициирует каскадную реакцию, в ходе которой образуются биоактивные компоненты (С3b, С3а, С5а и С5b-9) с провоспалительными и хемотрактантными функциями. Наблюдения последних лет не исключают возможность вовлечения системы комплемента в патогенез поражения почек при ССД. Обнаружено, что снижение в крови количества циркулирующих компонентов С3 и/или С4 характерно для 15% пациентов с ССД и напрямую связано с выраженностью поражения сосудов, в том числе почечных, и тяжестью заболевания [50]. Также признаком поражения почек при ССД является отложение компонентов системы в капиллярах клубочков и почечных артериолах, что способствует поддержанию воспаления и

дальнейшему повреждению сосудов. Депозиты C3b, C5b-9 и продукт деградации системы комплемента (C4d) обнаружены в биоптатах почек у больных склеродермической нефропатией [51-53]. С одной стороны, описанные изменения в почках ассоциированы с неблагоприятным исходом, с другой — открывают новые возможности для терапии склеродермической нефропатии.

#### **Клинико-лабораторные показатели поражения почек при системной склеродермии.**

Поражение почек при ССД в большинстве случаев протекает с развитием клинической симптоматики, однако описаны случаи длительного бессимптомного течения. Субклинически ССД на ранних стадиях заболевания может сопровождаться лишь снижением СКФ. При развитии склеротических изменений в корковом слое, связанных со снижением почечного кровотока, и наличии структурных изменений в клубочках отмечают не только прогрессирующее снижение СКФ, но и изменение осадка мочи. Однако бессимптомное течение может быть и в виде мягкой АГ с умеренным нарушением функции почек, либо без повышения АД [25].

Вследствие резкого снижения почечного кровотока поражение почек принимает молниеносное течение и приводит к острому повреждению почек и/или развитию терминальной хронической почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии [54]. При впервые возникшей АГ, сопровождающейся резким нарушением функции почек, прежде всего необходимо исключить СПК. Внезапное повышение АД на фоне СПК обычно характеризуется яркой симптоматикой: общая слабость, головная боль, судороги, нарушение зрения с развитием гипертонической ретинопатии, а также поражение головного мозга. Нередко развивается отек легких в связи с задержкой жидкости и перегрузкой правых отделов сердца на фоне олигоанурии [6, 19, 55].

Лабораторно обнаруживают анемию и тромбоцитопению, повышение креати-

нина и концентрации ренина в сыворотке крови. Изменения гемограммы являются результатом тяжелого гломерулярного поражения с развитием гемолиза. Общий анализ мочи обычно демонстрирует незначительную протеинурию, гематурию, цилиндрурию [6, 10, 34]. При специфических исследованиях в крови обнаруживаются высокие концентрации молекул клеточной адгезии, таких как VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1, молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1, молекула межклеточной адгезии 1-го типа) и E-селектин [56, 57].

Группой экспертов из различных стран оценены потенциальные диагностические критерии и определены наиболее значимые признаки развития СПК, которые помогают клиницисту в диагностике (вставка 2) [55, 56].

#### **Тактика ведения больных с поражением почек при системной склеродермии.**

Курация больного с неотложным состоянием в виде СПК требует особого подхода, заключающегося прежде всего в снижении АД до уровня 120-130/70-80 мм рт. ст. Снижение АД необходимо производить постепенно: оптимальным вариантом является снижение систолического на 10% в сутки (в течение 72 часов до целевых значений) [1, 8, 55, 58, 59]. Препаратом выбора для купирования СПК является иАПФ короткого действия каптоприл. Использование других групп антигипертензивных препаратов в зависимости от эффективности и/или переносимости иАПФ возможно с учетом клинической ситуации. Блокаторы медленных кальциевых каналов (БКК) короткого действия рассматриваются в качестве дополнительных антигипертензивных препаратов для купирования АГ при СПК, когда иАПФ оказываются неэффективными [60, 61]. Назначение петлевых диуретиков и нитратов оправдано при СПК, сопровождающемся повышением преднагрузки на сердце и развитием острой сердечной недостаточности. При злокачественной резистентной АГ возможно назначение препаратов цен-

**Вставка 2. Клинические и лабораторные признаки склеродермического почечного криза.****1. Артериальная гипертензия:**

- а) систолическое АД  $\geq 140$  мм рт. ст.;
- б) диастолическое АД  $\geq 90$  мм рт. ст. не менее 2 измерений в течение 24 ч;
- в) увеличение систолического АД более чем на 30 мм рт.ст.;
- г) увеличение диастолического АД более чем на 20 мм рт.ст.

**2. Поражение почек:**

- а) повышение сывороточного креатинина на 26,5 и более мкмоль/л в течение 48 часов;
- б) повышение уровня сывороточного креатинина не менее чем в 1,5 раза от исходного уровня в течение предшествующих 7 дней;
- в) объем мочи  $< 0,5$  мл/кг/час в течение 6 часов;

**3. Изменения крови:**

- а) впервые возникшая или усугубившаяся анемия, не вызванная другими причинами;
- б) шистоциты или другие фрагменты эритроцитов в мазке крови;
- в) тромбоцитопения  $\leq 100 \cdot 10^9$ /л;
- г) лабораторные доказательства гемолиза (включая повышенные лактатдегидрогеназы, ретикулоцитоз и/или низкий уровень или отсутствие гаптоглобина;
- д) отрицательный прямой тест на антиглобулин;

**4. Поражение органов-мишеней:**

- а) гипертоническая ретинопатия (кровоизлияния, твердый и мягкий экссудат и/или отек диска зрительного нерва, не связанные с другими причинами);
- б) гипертензивная энцефалопатия;
- в) острая сердечная недостаточность;
- г) острый перикардит или перикардиальный выпот;

**5. Гистологические изменения, характерные для СПК.**

трального действия. Применение  $\beta$ -блокаторов не дало положительных результатов, что связывают с развитием вазоспазма и повыше-

нием периферического сопротивления сосудов, и, как следствие, усугублением почечного синдрома Рейно и снижением сердечного выброса — они не рекомендованы к применению [1, 8, 55, 61].

Вне зависимости от выбранной группы фармакологических препаратов, антигипертензивная терапия должна проводиться с титрованием дозы, поскольку быстрое снижение АД ассоциировано с усугублением гипоперфузии и ухудшением функционального состояния почек [1, 8, 55, 56]. Первой линией препаратов, рекомендуемых для поддержания целевого уровня АД после купирования СПК, являются иАПФ средней продолжительности и длительного действия (эналаприл, рамиприл) [6, 55, 59, 62, 63]. V.D. Steen et al. (1990) получены доказательства того, что однолетняя выживаемость больных с поражением почек на фоне ССД, принимающих иАПФ, составляет 76%, в то время как у больных без терапии — всего 15% [15]. Применение иАПФ долгое время считалось оптимальным для больных склеродермической нефропатией. Однако в настоящий момент данная группа лекарственных средств стала предметом дискуссий. Показано, что профилактическое применение иАПФ у больных с диффузной формой ССД повышает вероятность острой склеродермической нефропатии более чем в 2 раза [8, 13, 14, 25, 54]. Предполагают, что данная группа лекарственных средств маскирует впервые возникшую гипертензию, что отдаляет диагностику СПК или формирует ложное представление о нормотензивной форме поражения почек при ССД. Кроме того, некоторыми учеными высказывается мнение, что иАПФ вовсе не могут быть использованы в этой группе больных, поскольку значительно ухудшают прогноз. В качестве альтернативы предлагаются другие группы антигипертензивных препаратов — БКК, блокаторы рецепторов 1 типа ангиотензина II (БРА) [11, 25]. Таким образом, иАПФ не используются в качестве профилактической меры при ССД, но продолжают занимать основополагающее

место в лечении больных со склеродермической нефропатией. Предложение полностью отказаться от этой группы лекарственных средств не нашло отражения в существующих стратегиях лечения, и данная точка зрения подлежит проверке.

Согласно последним экспертным решениям, второй линией лечения поражения почек при ССД являются дигидропиридиновые БКК, чаще всего нифедипин. Эта группа лекарственных средств используется для коррекции вазоспазма, встречающегося более чем в 90% случаев у больных ССД, в том числе с почечным синдромом Рейно [39, 60, 62].

В связи с тем, что применение БРА имеет ряд ограничений, эта фармакологическая группа определена как третья линия терапии. Получены данные, что БРА не способны эффективно контролировать поражение почек при ССД и могут приводить к исходам в виде тяжелой почечной недостаточности [62, 63].

**Дополнительные группы лекарственных средств при склеродермической нефропатии.** В качестве новой группы препаратов рассматривают антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ) (бозентан, амбризентан и др.), которые нашли применение при склеродермической нефропатии. Чрезмерно высокая экспрессия эндотелина в ткани почек при ССД позволяет использовать данную фармакологическую группу для уменьшения почечного повреждения [64]. Применение комбинации бозентана и иАПФ в течение 6 недель продемонстрировало улучшение функции почек и снижение потребности в заместительной почечной терапии у больных со склеродермической нефропатией [49]. Статистически значимое улучшение функции почек при склеродермической нефропатии отмечено через 52 недели на фоне применения зиботентана по сравнению с группой, получавшей плацебо [65]. Особенность данной группы лекарственных средств состоит в том, что эффективность их действия достигается только на пике экспрессии эндотелина в ткани почек, что соответствует первому месяцу от начала

развития СПК. Это означает необходимость тщательного отбора больных, у которых имеются показания к назначению АРЭ, поскольку в качестве побочных эффектов данной фармакологической группы выделяют задержку жидкости и системную гипотензию, что ведет к усилению гипоперфузии поврежденных почек [64, 66]. В настоящее время АРЭ рассматриваются в качестве потенциальной фармакотерапии при поражении почек на фоне ССД.

В связи с участием в патогенезе СПК системы комплемента предложено использовать человеческие моноклональные антитела, связывающие C5 компонент, таким образом препятствуя дальнейшему лизису и повреждению эндотелия почечных сосудов. Препарат экулизумаб в сочетании с иАПФ способствует восстановлению функции почек, уменьшению выраженности микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении [52]. Однако применение этой группы моноклональных антител ограничено высоким риском инфекционных осложнений, особенно вызванных *Neisseria*, в частности менингококковой инфекции, и крайне высокой стоимостью курса лечения [67].

Результаты исследований в отношении заместительной почечной терапии неоднозначны. По данным различных исследовательских центров проведение сеансов гемодиализа требуется от 40% до 81% больных со склеродермической нефропатией, однако упоминается и то, что необходимость в заместительной почечной терапии может быть временной. Через 1 год от начала терапии почти 2/3 больных не требуют продолжения гемодиализа [68]. У больных с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих заместительную почечную терапию, отмечается относительно благоприятный прогноз по сравнению с данными начала 2000-х: в настоящее время выживаемость составляет 75%, 55% и 32% через 1, 3 и 5 лет, соответственно [68, 69].

Радикальным методом решения проблемы терминальной стадии почечной недо-

статочности является трансплантация почки. Применение этого метода лечения дает положительные результаты: 100% выживаемость через год после трансплантации, через 3 года — 90,3%, через 5 лет в живых остается более 80% больных [69]. Зачастую летальность у лиц с пересадкой почек связана с прогрессированием ССД в других органах. Однако отмечены случаи рецидива склеродермической нефропатии (около 5%), наиболее часто ассоциированные со злокачественным течением ССД до трансплантации [70, 71]. Пересадка почек ограничивается преодолением реакции отторжения трансплантата с помощью комбинации иммуносупрессивных препаратов и временем ожидания донорского органа, которое в среднем составляет от 5 до 153 месяцев (в среднем 45 месяцев) с момента начала заместительной почечной терапии и около 25 месяцев с момента внесения реципиента в лист ожидания [17, 70].

**Заключение.** До сих пор многие проблемы острой склеродермической нефропатии остаются нерешенными, несмотря на длительный период изучения, значительный прогресс в понимании патогенеза этой патологии и разработку новых подходов к курации больных. Статистические данные крайне разнятся от одного мета-анализа к другому. Тем не менее, по сравнению с XX веком, когда такой диагноз являлся трагическим (более 85% летальности), достигнуто значительное

снижение летальности, во многом благодаря началу «эры иАПФ». В то же время этиология и патогенез склеродермической нефропатии остаются до конца не изученными. Определение наиболее значимых предрасполагающих факторов, необходимых для выявления групп высокого риска и ранней диагностики поражения почек, на данный момент являются предметом дискуссий. Некоторое согласие достигнуто в отношении таких факторов риска, как женский пол, наличие anti-RNAP III, АГ в анамнезе и предшествующий прием глюкокортикостероидов. Несмотря на то, что методы лечения склеродермической нефропатии давно определены и активно применяются на практике (иАПФ, БКК, БРА), летальность, потребность в заместительной почечной терапии и трансплантации почек в этой группе больных до сих пор высокие. Кроме того, появляются новые результаты исследований, которые противоположны устоявшимся стратегиям. Таким образом, интерес к проблеме склеродермической нефропатии не угасает, что выражается в активном участии ученых различных областей в решении проблем, связанных с поражением почек при системной склеродермии.

**Заявление о конфликте интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

## ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. *Российские клинические рекомендации. Ревматология.* Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, **2017**, 464 с. [*Rossiiskie klinicheskie rekomendacii. Revmatologija.* Ed. E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, **2017**, 464 p. (in Russ)]
2. Pope JE, Johnson SR. *New Classification Criteria for Systemic Sclerosis (Scleroderma).* *Rheum Dis Clin North Am.* **2015**;41(3):383-398. DOI: 10.1016/j.rdc.2015.04.003.
3. Moinzadeh P, Kuhr K, Siegert E, et al. *Scleroderma renal crisis (SRC): risk factors for an increasingly rare organ complication.* *J Rheumatol.* **2020**;47(2):241-248. DOI: 10.3899/jrheum.180582
4. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, et al. *Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis.* *Ann Rheum Dis.* **2014**;73(12):2087-2093. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203716.

5. Trostle DC, Bedetti CD, Steen VD, et al. *Renal vascular histology and morphometry in systemic sclerosis. A case-control autopsy study.* Arthritis Rheum. **1988**;31(3):393-400. DOI: 10.1002/art.1780310311.
6. Woodworth TG, Suliman YA, Li W, et al. *Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis.* Nat Rev Nephrol. **2016**;12(11):678-691. DOI: 10.1038/nrneph.2016.124
7. Turk M, Pope JE. *The frequency of scleroderma renal crisis over time: a meta-analysis.* J Rheumatol. **2016**;43(7):1350-1355. DOI: 10.3899/jrheum.151353
8. Nagaraja V. *Management of scleroderma renal crisis.* Curr. Opin. Rheumatol. **2019**;31(3):223-230. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000604
9. Xu D, He J, Li T, et al. *Frequency of renal crisis in patients with systemic sclerosis: new data from a Chinese cohort and a systemic review with meta-analysis.* Ann Rheum Dis. **2021**;80(1):1440. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.3456
10. Khadra Y, Walker J, Hakendorf P, et al. *Scleroderma renal crisis: observations from the South Australian Scleroderma Register.* Internal Medicine Journal. **2021**;51(2):235-242. DOI: 10.1111/imj.14772
11. Steer 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**;41(9): 1613-1619. DOI: 10.1002/1529-0131(199809)41:9<1613::AID-ART11>3.0.CO;2-O
12. Bütikofer L, Varisco PA, Distler O, et al. *ACE inhibitors in Ssc patients display a risk factor for scleroderma renal crisis — a EUSTAR analysis.* Arthritis Res Ther. **2020**;22(1):59. DOI: 10.1186/s13075-020-2141-2.
13. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. *Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes.* QJM. **2007**;100(8):485-494. DOI: 10.1093/qjmed/hcm052
14. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. *Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients.* Ann Rheum Dis. **2008**;67(1):110-116. DOI: 10.1136/ard.2006.066985
15. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, et al. *Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors.* Ann Intern Med. **1990**;113(5):352-357. DOI: 10.7326/0003-4819-113-5-352
16. Kim H, Lefebvre D, Hoa S, et al. *Mortality and morbidity in scleroderma renal crisis: A systematic literature review.* J Scleroderma Relat Disord. **2021**;6(1):21-36. DOI: 10.1177/2397198320920422
17. LeRoy EC, Fleischmann RM. *The management of renal scleroderma: experience with dialysis, nephrectomy and transplantation.* Am J Med. **1978**;64(6): 974-978. DOI: 10.1016/0002-9343(78)90452-7
18. Steen VD, Medsger TA. *Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002.* Ann Rheum Dis. **2007**;66(7):940-944. DOI: 10.1136/ard.2006.066068
19. Pasha F, Abazari S, Bikarannejad P, et al. *Systemic Sclerosis with Focus on Scleroderma Renal Crisis.* Iran J Kidney Dis. **2019**;13(3): 207-210.
20. Nguyen B, Mayes MD, Arnett FC, et al. *HLA-DRB1\*0407 and \*1304 are risk factors for scleroderma renal crisis.* Arthritis Rheum. **2011**;63(2):530-534. DOI: 10.1002/art.30111
21. Shanmugam VK, Steen VD. *Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management.* Curr Opin Rheumatol. **2012**;24(6):669-676. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283588dcf
22. Matzaraki V, Kumar V, Wijmenga C, et al. *The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases.* Genome Biol. **2017**;18(1):76. DOI: 10.1186/s13059-017-1207-1
23. Stern EP, Guerra SG, Chinque H, et al. *Analysis of anti-RNA polymerase III antibody-positive systemic sclerosis suggests altered GPATCH2L and CTNND2 expression in scleroderma renal crisis.* J Rheumatol. **2020**;47(11):1668-1677. DOI: 10.3899/jrheum.190945
24. Marinaki S, Skalioti C, Lionaki S, et al. *Immune Complex Small-Vessel Vasculitis with Kidney Involvement. Vasculitis In Practice: An Update on Special Situations — Clinical and Therapeutic Considerations.* **2018**;31. DOI: 10.5772/intechopen.69793

25. Adler S, Varisco P, Distler O, et al. *Ace-inhibitors in arterial hypertension in SSc patients display a risk factor for scleroderma renal crisis — a EUSTAR analysis*. Ann Rheum Dis. **2018**;77:1110. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.2384
26. Steen VD. *Kidney involvement in systemic sclerosis*. Presse Med. **2014**;43(10 Pt. 2):e305-314. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.02.031
27. Kubota K, Ueno T, Mise K, et al. *ANCA-associated vasculitis in a patient with systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a case report*. Case Rep Nephrol Dial. **2015**;5(2):113-117. DOI: 10.1159/000381946
28. Arandia NI, Simeón-Aznar CP, Del Castillo AG, et al. *Influence of antibody profile in clinical features and prognosis in a cohort of Spanish patients with systemic sclerosis*. Clin Exp Rheumatol. **2017**;35 Suppl 106(4):98-105.
29. Motegi SI, Toki S, Yamada K, et al. *Demographic and clinical features of systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III antibodies*. J Dermatol. **2015**;42(2):189-192. DOI: 10.1111/1346-8138.12722
30. Gordon SM, Stitt RS, Nee R, et al. *Risk factors for future scleroderma renal crisis at systemic sclerosis diagnosis*. J Rheumatol. **2019**;46(1):85-92. DOI: 10.3899/jrheum.171186
31. Ананьева Л.П., Александрова Е.Н. *Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение* // Научно-практическая ревматология. **2016**. Т. 54. № 1. С. 86-99. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-86-99. [Ananyeva LP, Aleksandrova EN. *Autoantibodies in systemic sclerosis: spectrum, clinical associations, and prognostic value*. Rheumatology Science and Practice. **2016**;54(1):86-99. (In Russ). DOI: 10.14412/1995-4484-2016-86-99].
32. Shanmugam VK, Steen VD. *Renal manifestations in scleroderma: evidence for subclinical renal disease as a marker of vasculopathy*. Int J Rheumatol. **2010**;2010:538589. DOI: 10.1155/2010/538589
33. Fransen J, Popa-Diaconu D, Hesselstrand R, et al. *Clinical prediction of 5-year survival in systemic sclerosis: validation of a simple prognostic model in EUSTAR centres*. Ann Rheum Dis. **2011**;70(10): 1788-1792. DOI: 10.1136/ard.2010.144360
34. Wangkaew S, Lertthanaphok S, Puntana S, et al. *Risk factors and outcome of Thai patients with scleroderma renal crisis: a disease duration-matched case-control study*. Int J Rheum Dis. **2017**;20(10):1562-1571. DOI: 10.1111/1756-185X.13145
35. Moinzadeh P, Riemekaste G, Siegert E, et al. *Vasoactive therapy in systemic sclerosis: real-life therapeutic practice in more than 3000 patients*. J Rheumatol. **2016**;43(1):66-74. DOI: 10.3899/jrheum.150382
36. Zhou J, Hou Y, Wang Q, et al. *Clinical features and long-term outcomes of Chinese patients with scleroderma renal crisis*. Int J Rheum Dis. **2020**;23(9):1194-1200. DOI: 10.1111/1756-185X.13905
37. Denton CP, Khanna D. *Systemic sclerosis*. Lancet. **2017**;390(10103):1685-1699. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9
38. Iudici M, Fasano S, Iacono D, et al. *Prevalence and factors associated with glucocorticoids (GC) use in systemic sclerosis (SSc): a systematic review and meta-analysis of cohort studies and registries*. Clin Rheumatol. **2014**;33(2):153-164. DOI: 10.1007/s10067-013-2422-0
39. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE, et al. *Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts*. Arthritis Rheumatol. **2018**;70(11):1820-1828. DOI: 10.1002/art.40560
40. Hachulla E, Agard C, Allanore Y, et al. *French recommendations for the management of systemic sclerosis*. Orphanet J Rare Dis. **2021**;16(Suppl.2):322. DOI:10.1186/s13023-021-01844-y
41. Гордеев А.В., Захарова А.Ю., Мутovina З.Ю., и др. *Современные представления о гетерогенности поражений почек у больных склеродермией* // Научно-практическая ревматология. **2015**. Т. 53. № 4. С. 343-445. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-343-445. [Gordeev AV, Zakharova AYu, Mutovina ZYu, et al. *Current views on the heterogeneity of renal involvements in patients with systemic sclerosis*. Rheumatology Science and Practice. **2015**;53(4):343-445. (In Russ). DOI: 10.14412/1995-4484-2015-343-445]

42. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, et al. *Renal complications and scleroderma renal crisis*. Rheumatology (Oxford). **2009**;48 (Suppl. 3):iii32-35. DOI: 10.1093/rheumatology/ken483
43. Walker JG, Ahern MJ, Smith MD, et al. *Scleroderma renal crisis: poor outcome despite aggressive antihypertensive treatment*. Intern Med J. **2003**;33(5-6):216-220. DOI: 10.1046/j.1445-5994.2003.00358.x.
44. Moinzadeh P, Riemekasten G, Fierlbeck G, et al. *New Data on Renal Crisis and Predictive Markers from More Than 3000 Patients*. Annals of the Rheumatic Diseases. **2015**;74(Suppl 2):819. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.4669
45. Gu YS, Kong J, Cheema GS, et al. *The immunobiology of systemic sclerosis*. Semin Arthritis Rheum. **2008**;38(2):132-160. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2007.10.010
46. Mihai C, Tervaert JWC. *Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis. **2010**; 69(2):319-324. DOI: 10.1136/ard.2008.102400
47. Raina R, Chauvin A, Chakraborty R, et al. *The role of endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease*. Kidney Dis (Basel). **2020**;6(1):22-34. DOI: 10.1159/000504623
48. Сняченко О.В., Егудина Е.Д., Микуктс В.Я., и др. *Ангиопатия при системной склеродермии // Український ревматологічний журнал*. **2020**. Т. 67. № 1. С. 5-11. [Sinyachenko OV, Egudina ED, Mikuksts VYa, et al. *Angiopathy in systemic sclerosis*. Ukrainian Journal of Rheumatology. **2020**;67(1): 5-11 (in Russ)].
49. Penn H, Quillinan N, Khan K, et al. *Targeting the endothelin axis in scleroderma renal crisis: rationale and feasibility*. QJM. **2013**;106(9):839-848. DOI: 10.1093/qjmed/hct111
50. Hudson M, Walker JG, Fritzler M, et al. *Hypocomplementemia in systemic sclerosis—clinical and serological correlations*. J Rheumatol. **2007**;34(11):2218-2223.
51. Okrój M, Johansson M, Saxne T, et al. *Analysis of complement biomarkers in systemic sclerosis indicates a distinct pattern in scleroderma renal crisis*. Arthritis Res Ther. **2016**; 18(1):267. DOI: 10.1186/s13075-016-1168-x
52. Devresse A, Aydin S, Le Quintrec M, et al. *Complement activation and effect of eculizumab in scleroderma renal crisis*. Medicine (Baltimore). **2016**;95(30):e4459. DOI: 10.1097/MD.0000000000004459
53. Zuckerman JE, Chang A. *Complement and renal thrombotic microangiopathy associated with hypertension and scleroderma*. Adv Chronic Kidney Dis. **2020**; 27(2):149-154. DOI: 10.1053/j.ackd.2019.11.002
54. Hudson M, Baron M, Tatibouet S, et al. *Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis — results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey*. Semin Arthritis Rheum. **2014**;43(5):666-672. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.09.008
55. Ананьева Л.П. *Лечение системной склеродермии с учетом национальных рекомендаций и рекомендаций Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) // Фарматека*. **2014**. № 10(283). С. 79-86 [Anan'eva LP. *Lechenie sistemnoj sklerodermii s uchetom nacional'nyh rekomendacij i rekomendacij Evropejskoj ligi po bor'be s revmatizmom (EULAR)*. Farmateka. **2014**;(10):79-86. (in Russ)].
56. Butler EA, Baron M, Fogo AB, et al. *Scleroderma Clinical Trials Consortium Scleroderma Renal Crisis Working Group. Generation of a Core Set of Items to Develop Classification Criteria for Scleroderma Renal Crisis Using Consensus Methodology*. Arthritis Rheumatol. **2019**;71(6):964-971. DOI: 10.1002/art.40809
57. Hasegawa M. *Biomarkers in systemic sclerosis: Their potential to predict clinical courses*. J Dermatol. **2016**;43(1):29-38. DOI: 10.1111/1346-8138.13156.
58. 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**;34 Suppl 100(5):106-109.
59. Суцук Е.А., Колесникова И.Ю., Ивахненко И.В., и др. *Неотложные состояния у пациентов с системными ревматическими заболеваниями: особенности лечения в современных условиях // Лекарственный вестник*. **2020**. № 4. С. 40-54. [Sushhuk EA, Kolesnikova IYu, Ivahnenko IV, et al. *Neotlozhnye sostojanija u pacientov s sistemnymi revmaticheskimi zabojevanijami: osobennosti lechenija v sovremennyh uslovijah*. Lekarstvennyj vestnik. **2020**;(4):40-54. (in Russ)].

60. Montanelli G, Beretta L, Santaniello A, Scorza R. *Effect of dihydropyridine calcium channel blockers and glucocorticoids on the prevention and development of scleroderma renal crisis in an Italian case series*. Clin Exp Rheumatol. **2013**;31(2 Suppl 76):135-139.
61. Zanatta E, Polito P, Favaro M, et al. *Therapy of scleroderma renal crisis: state of the art*. Autoimmun Rev. **2018**;17(9): 882-889. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.03.012
62. Mann, JFE, Schmieder RE, McQueen M, et al. *Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial*. Lancet. **2008**;372(9638):547-553. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61236-2
63. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. *Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis. **2017**;76(8):1327-1339. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209909
64. Mouthon L, Mehrenberger M, Teixeira L, et al. *Endothelin-1 expression in scleroderma renal crisis*. Hum Pathol. **2011**;42(1):95-102. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.05.018
65. Stern E, Host L, Escott K, et al. *Evaluation of the Highly Selective Endothelin A Receptor Antagonist Zibotentan in Systemic Sclerosis Associated Chronic Kidney Disease [abstract]*. Arthritis Rheumatol. **2019**;71(suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/evaluation-of-the-highly-selective-endothelin-a-receptor-antagonist-zibotentan-in-systemic-sclerosis-associated-chronic-kidney-disease>.
66. Kohan DE, Barton M. *Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease*. Kidney Int. **2014**;86(5):896-904. DOI: 10.1038/ki.2014.143
67. Benamu E, Montoya JG. *Infections associated with the use of eculizumab: Recommendations for prevention and prophylaxis*. Curr Opin Infect Dis. **2016**;29(4): 319-329. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000279
68. Bertrand D, Dehay J, Ott J, et al. *Kidney transplantation in patients with systemic sclerosis: a nationwide multicentre study*. Transpl Int. **2017**;30(3):256-265. DOI: 10.1111/tri.12923
69. Sobanski V, Dauchet L, Lefèvre G, et al. *Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis: new data from a French cohort and a systematic review and meta-analysis*. Arthritis Rheumatol. **2014**;66(2):407-417. DOI: 10.1002/art.38219
70. Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S. *Scleroderma renal crisis*. Semin Arthritis Rheum. **2015**;44(6):687-694. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.12.001
71. Ghossein C, Varga J, Fenves AZ. *Recent Developments in the Classification, Evaluation, Pathophysiology, and Management of Scleroderma Renal Crisis*. Curr Rheumatol Rep. **2016**;18(1):5. DOI: 10.1007/s11926-015-0551-y

Поступила в редакцию: 29.08.2021

После доработки: 18.10.2021