

# Функция почек на фоне длительной терапии ритуксимабом у больных системной склеродермией

Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Ананьева Л.П., Конева О.А., Гарзанова Л.А.,  
Овсянникова О.Б., Шаяхметова Р.У.

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

При системной склеродермии (ССД) встречаются различные типы поражения почек. Степень их выраженности может варьироваться от бессимптомного снижения почечной функции до жизнеугрожающих повреждений, которые представляют собой сложную терапевтическую проблему. Ритуксимаб (РТМ) применяется в лечении ССД и других аутоиммунных заболеваний с многообещающими результатами, однако его влияние на функцию почек изучено недостаточно.

**Цель исследования** — оценить состояние функции почек на фоне комплексной терапии, включающей РТМ, у больных ССД в течение длительного (не менее 1 года) наблюдения.

**Материал и методы.** В исследование включено 90 больных ССД, которых обследовали как минимум дважды — до и через 1–3,5 года после начала лечения РТМ. Почечную функцию оценивали по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ. Определяли также стадии хронической болезни почек (ХБП), уровень артериального давления, суточную протеинурию, кожный счет, активность и показатели легочной функции — форсированную жизненную емкость легких и диффузионную способность легких.

**Результаты и обсуждение.** На фоне комплексной терапии РТМ в конце наблюдения отмечалось статистически значимое снижение СКФ в группе больных в целом. В то же время у большинства пациентов с исходно сохранной СКФ функция почек оставалась стабильной, а число больных с ХБП уменьшилось на 25% — с 20 до 15. Более чем у половины больных, исходно имевших ХБП, после терапии СКФ увеличилась ( $n=11$ ) или стабилизировалась ( $n=2$ ), и лишь у 7 пациентов она статистически незначимо снизилась, при этом только в 2 случаях наблюдалось развитие более продвинутой стадии ХБП. Детально рассмотрены результаты лечения 2 больных, которые ранее перенесли склеродермический почечный криз (СПК).

**Заключение.** В данной работе не отмечено существенного влияния лечения РТМ на СКФ и степень ХБП. Большинство больных имели стабильную функцию почек, у пациентов с исходно незначительной степенью ХБП была выявлена тенденция к стабилизации почечной функции. Значимое снижение СКФ на фоне длительной терапии, отмеченное в группе больных в целом, по-видимому, объясняется нарастанием почечной недостаточности у пациентов, исходно имевших выраженное склеродермическое поражение почек, в частности вследствие СПК. Требуется дальнейшее изучение влияния терапии РТМ на функцию почек у пациентов с ССД.

**Ключевые слова:** системная склеродермия; склеродермический почечный криз; хроническая болезнь почек; скорость клубочковой фильтрации; ритуксимаб.

**Контакты:** Майя Николаевна Старовойтова; [mayyastar@mail.ru](mailto:mayyastar@mail.ru)

**Для ссылки:** Старовойтова МН, Десинова ОВ, Ананьева ЛП, Конева ОА, Гарзанова ЛА, Овсянникова ОБ, Шаяхметова РУ. Функция почек на фоне длительной терапии ритуксимабом у больных системной склеродермией. Современная ревматология. 2023;17(5): 53–60. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-53-60

## Renal function during long-term therapy with rituximab in patients with systemic sclerosis Starovoitova M.N., Desinova O.V., Ananyeva L.P., Koneva O.A., Garzanova L.A., Ovsyannikova O.B., Shayakhmetova R.U.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow  
34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia

In systemic sclerosis (SSc), different types of renal involvement occur. Their severity can range from asymptomatic deterioration of renal function to life-threatening damage, which is a complex therapeutic problem. Rituximab (RTM) has been used in the treatment of SSc and other autoimmune diseases with promising results, but its effect on renal function has not been adequately studied.

**Objective:** to evaluate the renal function during complex therapy, including RTM, in patients with SSc over a long-term follow-up (at least 1 year).

**Material and methods.** The study included 90 patients with SSc who were examined at least twice — before and 1–3.5 years after initiation of RTM treatment. Renal function was assessed by glomerular filtration rate (GFR) calculated according to the CKD-EPI formula. The stages of chronic kidney disease (CKD), blood pressure, daily proteinuria, skin score, activity, and indicators of lung function — forced vital capacity and diffusing capacity of the lungs — were also determined.

**Results and discussion.** Against the background of complex therapy with RTM, there was a statistically significant decrease in GFR in the entire group of patients at the end of observation. On the other hand, renal function remained stable in the majority of patients with initially preserved

GFR and there was a 25% decrease – from 20 to 15 patients – in the number of patients with CKD. In more than half of the patients who initially had CKD, GFR increased ( $n=11$ ) or stabilized ( $n=2$ ) after therapy, and it decreased in a statistically insignificant manner in only 7 patients, whereas the development of a more advanced stage of CKD was observed in only 2 cases. The results of the treatment of 2 patients who had previously experienced scleroderma renal crisis (SRC) are reviewed in detail.

**Conclusion.** In this study, there was no significant effect of RTM treatment on GFR and grade of CKD. Most patients had stable renal function; patients with an initial low grade of CKD showed a tendency toward stabilization of renal function. A significant decrease in GFR during long-term therapy noted in the entire patient group appears to be explained by an increase in renal insufficiency in patients with initially severe scleroderma renal damage, particularly due to SRC. Further studies on the effects of RTM therapy on renal function in patients with SSc are needed.

**Keywords:** systemic scleroderma; scleroderma renal crisis; chronic kidney disease; glomerular filtration rate; rituximab.

**Contact:** Maya Nikolaevna Starovoitova; [mayyastar@mail.ru](mailto:mayyastar@mail.ru)

**For reference:** Starovoitova MN, Desinova OV, Ananyeva LP, Koneva OA, Garzanova LA, Ovsyannikova OB, Shayakhmetova RU. Renal function during long-term therapy with rituximab in patients with systemic sclerosis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):53–60. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-53-60

Системная склеродермия (ССД) – аутоиммунное заболевание соединительной ткани с неясной этиологией и сложным патогенезом, характеризующееся распространенной сосудистой дисфункцией, фиброзным поражением кожи и внутренних органов [1, 2].

При ССД встречаются различные типы поражения почек, которые связаны как с основным заболеванием, так и с коморбидной патологией, большинство из них клинически мало выражены. Приблизительно у половины пациентов могут иметься такие маркеры почечного повреждения, как протеинурия и/или повышенный уровень креатинина, однако при исследовании аутопсийного материала поражение почек выявляется в 60–80% случаев [3]. Степень выраженности почечной патологии может варьироваться от клинически незначимого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до жизнеугрожающих повреждений, которые представляют собой сложную терапевтическую проблему [4].

Длительное время редким, но фатальным проявлением ССД было острое поражение почек («истинная склеродермическая почка» по старой терминологии, или склеродермический почечный криз, СПК), характеризующееся развитием острой почечной недостаточности и, как правило, умеренной или выраженной артериальной гипертензией (АГ) с гиперренинемией [5]. Согласно результатам анализа базы данных EUSTAR (Европейская база данных изучения склеродермии) EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), распространенность СПК составляет всего 2,4%, при диффузной ССД этот показатель – менее 5%, при лимитированной форме – около 2% [6]. Наиболее частым вариантом поражения почек (10–55% случаев) является бессимптомное снижение почечной функции, связанное не только с ССД, но и с коморбидной патологией, ассоциированной с развитием хронической болезни почек (ХБП) [7, 8]. По данным отечественных исследователей, снижение СКФ <90 мл/мин отмечается у 80% пациентов с ССД [9].

V.K. Shanmugam и V.D. Steen [10] выделили 9 вариантов поражения почек у пациентов с ССД, среди которых СПК; ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) гломерулонефрит и васкулит; D-пеницилламиновая нефропатия; изолированное снижение СКФ и др. Эти варианты охватывают как сочетание ССД с другими нозологиями, так и отдельные маркеры почечного повреждения. Учитывая этиопатогенетические различия по-

ражения почек у больных ССД, предпочтительным представляется выделение трех больших групп нефропатий: 1) непосредственно связанные с ССД; 2) ХБП, ассоциированная с коморбидной патологией и 3) лекарственные [11].

В последнее десятилетие в связи с прогрессом медицины и развитием биотехнологий расширились возможности фармакотерапии ССД и других иммуновоспалительных заболеваний. Появились новые генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), селективно воздействующие на основные патогенетические механизмы болезни [12]. К таким препаратам относится Ритуксимаб (РТМ) – моноклональное антитело к CD-20-антигену В-клеток. На фоне терапии РТМ с последующим развитием деплеции (истощения) В-клеток в периферической крови отмечаются регресс индурации кожи, суставно-мышечного воспаления, уменьшение или стабилизация легочных нарушений [13–17]. В то же время соотношение польза/риск при лечении РТМ лучше, чем при использовании иммуносупрессивной терапии. Исследования долгосрочной эффективности и безопасности препарата продолжаются. В основном они посвящены изучению его влияния на легочную функцию при интерстициальном заболевании легких (ИЗЛ) и фиброзные изменения кожи [18–20].

Данных о действии РТМ на функцию почек мало. Несмотря на большое число публикаций, посвященных применению РТМ при ССД, в них не отражено состояние функции почек после лечения. Исключением является небольшое 2-годичное исследование, включавшее 16 пациентов с ранней ССД, 8 из которых получали РТМ. Авторы не выявили нарушений СКФ ни до, ни после окончания исследования [21]. Отсутствие информации о функции почек, возможно, объясняется тем, что основными показаниями для назначения РТМ при ССД являются поражение кожи и ИЗЛ, а больных с патологией почек в клинические испытания не включают. В единичных работах упоминаются больные с СПК, участвовавшие в исследованиях по поводу других показаний, РТМ у них не повлиял на течение СПК [22]. Поражение почек, за исключением вторичной мочевого инфекции, также не упоминается среди осложнений (в том числе серьезных), хотя к настоящему времени общее число больных, получавших терапию РТМ, составляет уже несколько тысяч. Это позволяет предположить высокую безопасность РТМ в отношении функции почек.

В проведенном нами ранее исследовании у 71 пациента через 1 год после начала лечения РТМ отмечалась явная

Таблица 1. Характеристика больных ССД (n=90)  
Table 1. Characteristics of patients with SSc (n=90)

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	50 [37; 58]
Женский пол, n (%)	75 (83)
Форма ССД, n (%): лимитированная диффузная перекрестная	31 (34) 51 (57) 8 (9)
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	54 [24; 96]
Длительность наблюдения, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 3,5]
Доза преднизолона, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [10; 15]
Иммуносупрессанты, n (%)	39 (43)
НПВП, n (%)	7 (8)
Суммарная доза РТМ, г, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 3,5]

**Примечание.** НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

тенденция к снижению СКФ [23]. В настоящей работе мы приводим результаты изучения динамики функции почек на фоне применения РТМ в составе комплексной терапии у большего числа пациентов и при более длительном проспективном наблюдении.

**Цель работы** – оценка динамики СКФ на фоне комплексной терапии с включением РТМ у больных ССД в течение длительного (не менее 1 года) наблюдения.

**Материал и методы.** В исследовании участвовали 90 пациентов с ССД (75 женщин и 15 мужчин) в возрасте от 17 лет до 71 года, которых обследовали как минимум дважды – до и через 1–3,5 года после начала лечения РТМ. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие. Почечная функция оценивалась по СКФ, рассчитанной с помощью формулы СКД-ЕРІ по уровню креатинина (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>):

$$\text{СКФ} = 141 \times \min(\text{СКР}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{СКР}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{возраст}} [\times 1,018 \text{ для женщин}] \text{ и } [\times 1,059 \text{ для лиц негроидной расы}],$$

где СКР – уровень креатинина сыворотки крови (мг/дл), k=0,7 (для женщин) или 0,9 (для мужчин);  $\alpha$  – коэффициент, равный -0,329 (для женщин) или -0,411 (для мужчин) [24].

Для расчета СКФ использован онлайн-калькулятор. За норму СКФ принимали значения от 90 до 120 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Определялись артериальное давление (АД), суточная протеинурия, кожный счет, общая активность ССД и показатели легочной функции – форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и диффузионная способность легких (ДСЛ).

Клинические данные и СКФ использовались для выявления ХБП, под которой понимали заболевание почек любой этиологии длительностью более 3 мес, которое проявляется нарушением их функции и/или структуры (включая стойкое снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) даже при отсутствии протеинурии и других маркеров повреждения почек [25].

Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Все пациенты имели достоверный диагноз ССД, соответствующий критериям АСR (American College of Rheumatology) / EULAR 2013 г. [26]. Анализируемая когорта состояла из пациентов с прогрессирующим течением ССД, преимущественно ее диф-

фузной формой и высокой частотой (85%) ИЗЛ. Высокая частота ИЗЛ связана с тем, что именно поражение легких является ведущим показателем для назначения РТМ при ССД. Пациентов с первичной легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) в данной группе не было.

Активность ССД определяли по индексу активности [27], поражение кожи оценивали с помощью модифицированного кожного счета Rodnan [28].

При включении в исследование 20 (22%) пациентов имели признаки ХБП, у 17 из них снижение почечной функции было незначительным (СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Только у 2 пациентов отмечалась тяжелая и крайне тяжелая степень снижения СКФ, развившаяся в исходе СПК за 2–3 года до включения в исследование.

РТМ вводился с премедикацией (100–250 мг метилпреднизолона) в дозе 500–1000 мг на одно введение. Показаниями для назначения РТМ являлись прогрессирующее течение заболевания, наличие факторов неблагоприятного прогноза (диффузная форма ССД, мужской пол, развитие висцеральной патологии при небольшой длительности болезни), а также неэффективность и непереносимость стандартной базисной терапии.

*Статистическая обработка данных* проводилась с помощью пакетов статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США), Biostat. Для анализа значимости различий между группами при нормальном распределении изучаемого параметра использовался t-критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при p<0,05.

**Результаты.** На фоне комплексной терапии было отмечено статистически значимое улучшение ряда показателей, отражающих характерные проявления болезни. Так, снизилась активность заболевания, существенно уменьшилась индурация кожи (почти вдвое снизился кожный счет), улучшилась легочная функция (ФЖЕЛ увеличилась на  $\geq 5\%$ ). К положительным сдвигам на фоне терапии можно отнести и уменьшение исходно скромной суточной протеинурии, хотя эти изменения не были статистически значимыми. При оценке других показателей, отражающих поражение почек, в конце наблюдения отмечены незначительное (на 5,6%), но статистически значимое снижение средней СКФ в рамках нормальных значений, а также некоторое увеличение уровня креатинина, статистически и клинически не значимое. Кроме того, на фоне комплексной терапии была снижена суточная доза глюкокортикоидов (ГК), что важно для минимизации риска развития СПК, особенно у пациентов с ранней диффузной формой ССД (табл. 2).

У пациентов с исходно нормальной почечной функцией (n=70) выявлено статистически значимое снижение СКФ с 108,37 до 100,31 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (p<0,00001).

По-видимому, отмеченное в целом по группе уменьшение СКФ произошло в основном за счет усугубления ХБП у больных с исходно выраженной почечной недостаточностью.

К концу наблюдения число пациентов с ХБП, имевших такие неблагоприятные факторы почечного повреждения,

как протеинурия и высокий уровень сывороточного креатинина, не изменилось (табл. 3). Степень протеинурии была незначительной (<1 г/сут), а уровень креатинина был существенно повышен только у 2 пациенток, перенесших СПК еще до включения в исследование.

Более половины пациентов с ХБП страдали диффузной формой ССД, у них была большая длительность болезни, у половины больных выявлена АГ и у 1 – хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Характеристика больных с исходно сниженной функцией почек приведена в табл. 4. Около половины пациентов до начала наблюдения принимали ГК >15 мг/сут в пересчете на преднизолон, еще столько же пациентов – D-пеницилламин, в отдельных случаях использовались диуретики и НПВП, потенциально обладающие нефротоксичностью.

После лечения число больных с ХБП уменьшилось с 20 до 15 (на 25%). У 20 пациентов с исходной ХБП динамика СКФ была неоднозначной. У 65% из них на фоне лечения РТМ СКФ нарастала (n=11) или оставалась стабильной (n=2), главным образом при незначительном ее исходном снижении. Еще у 7 (35%) пациентов отмечалось снижение СКФ, но только у 2 из них этот показатель ухудшился на фоне прогрессирования ХБП. Таким образом, у большинства пациентов с исходно сниженной СКФ ее отрицательной динамики не наблюдалось.

Представляется интересным сравнение основных клинико-лабораторных параметров до и после терапии РТМ у больных, перенесших СПК (табл. 5).

Пациентки, перенесшие СПК, с лимитированной (№1) и диффузной (№2) формами ССД, с длительностью заболевания более 5 лет, с АГ в анамнезе более 5 лет, без признаков существенных сосудистых повреждений (в наблюдении №1 отмечался дигитальный некроз до начала терапии РТМ), без ЛАГ, с незначительным повышением СДЛА и снижением легочной функции на фоне ИЗЛ до начала исследования, имели существенное снижение почечной функции, соответствующее 5-й и 4-й стадиям ХБП соответственно. Они принимали невысокие дозы ГК и микофенолата мофетил (Селлсепт) 2 г/сут. Терапия РТМ была назначена в связи с недостаточным эффектом базисной

**Таблица 2. Динамика основных показателей эффективности лечения РТМ в группе больных ССД в целом, Ме [25-й; 75-й перцентили] (n=90)**  
Table 2. Dynamics of the main indicators of RTM treatment effectiveness in the group of patients with SSc in general, Me [25th; 75th percentile] (n=90)

Показатель	Исходно	В конце наблюдения	p
Кожный счет, баллы	9 [4; 16]	5 [3; 9]	0,000
Индекс активности, баллы	2,5 [1,5; 4]	1 [0,5; 2]	0,000
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	100 [91; 114]	97 [81; 109]	0,0001
Креатинин, мкмоль/л	61,6 [52; 71,9]	65 [57,7; 75]	0,514
Протеинурия, г/сут	0,01 [0; 0,05]	0,003 [0; 0,07]	0,344
ФЖЕЛ, % от должной	74,4 [62,7; 94,5]	83,9 [68; 98]	0,000
ДСЛ, % от должной	43,3 [33; 57,6]	45,5 [36,9; 59,5]	0,098
Доза преднизолона, мг/сут	10 [10; 15]	10 [7,5; 10]	0,003

**Таблица 3. Динамика основных показателей поражения почек на фоне терапии РТМ (n=20), n (%)**  
Table 3. Dynamics of the main indicators of renal damage during RTM therapy (n=20), n (%)

Показатель	Исходно	В конце наблюдения
Повышение уровня креатинина >106 мкмоль/л	2 (10)	2 (10)
Суточная протеинурия >0,015 г/сут	6 (30)	6 (30)
СКФ <90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	20/90 (22)	15/90 (17)
ХБП:		
стадия 1 (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	17/20 (85)	11/15 (73)
стадия 2 (СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	1/20 (5)	2/15 (13)
стадия 3 (СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	0/20 (0)	1/15 (7)
стадия 4 (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	1/20 (5)	0/15 (0)
стадия 5 (СКФ <15 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	1/20 (5)	1/15 (7)

**Примечание.** Стадии ХБП определены в соответствии с общепринятой классификацией [29].

**Таблица 4. Характеристика больных с исходно сниженной функцией почек (n=20)**  
Table 4. Characteristics of patients with initially reduced renal function (n=20)

Показатель	Значение
Женский пол	17 (85)
Форма ССД: лимитированная диффузная	9 (45) 11 (55)
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	54 [24; 96]
СПК (в анамнезе)	2 (10)
АГ	10 (50)
ХСН	1 (5)
ЛАГ	0
Поражение кишечника (мальабсорбция)	0
Лечение (до включения в исследование): диуретики НПВП D-пеницилламин (купренил) до 500 мг ГК >15 мг/сут	5 (25) 6 (30) 10 (50) 9 (45)

**Примечание.** Показатели представлены как n (%), если не указано иначе.

Таблица 5. Динамика основных клинико-лабораторных параметров на фоне терапии РТМ у 2 больных, перенесших СПК  
Table 5. Dynamics of the main clinical and laboratory parameters during RTM therapy in 2 patients with SRC in anamnesis

Показатель	Больная №1		Больная №2	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	21	39	13	8
Креатинин, мкмоль/л	207,4	123	367	556
Протеинурия, г/сут	0,1	0,85	0,3	0,3
Кожный счет, баллы	21	6	10	2
ДСЛ, % от должной	76,6	78,8	69,9	51,4
ФЖЕЛ, % от должной	101,3	110,7	98,2	103,9
АГ	+	+	+	+
Дигитальные некрозы	+	-	-	-
Индекс активности, баллы	8	2	2,5	0,5
АНФ Her2	1/640	1/640	1/640	1/320
aScl-70	-	-	+	+
АЦА	-	-	-	-
СДЛА, мм рт. ст.	24	34	37	31
ГК, мг/сут (в пересчете на преднизолон)	10	7,5	15	10

**Примечание.** (+) – наличие, (-) – отсутствие признака; АНФ – антинуклеарный фактор; aScl-70 – антитела к Scl-70; АЦА – антицентромерные антитела; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

терапии и прогрессированием основных проявлений заболевания, включая поражение кожи и легких.

У больной №1 на фоне терапии удалось несколько уменьшить проявления поражения почек. Так, СКФ увеличилась на 18 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что уменьшило степень ХБП, а уровень креатинина существенно снизился к концу наблюдения. Однако суточная протеинурия сохранялась и даже заметно увеличилась по сравнению с началом исследования. У пациентки №2 с терминальной почечной недостаточностью уровень протеинурии существенно не изменился, а СКФ резко снизилась, уровень креатинина существенно увеличился, что указывало на нарастание почечной недостаточности. Активная терапия в целом привела к положительным изменениям основных клинико-лабораторных параметров в обоих наблюдениях, что, в свою очередь, способствовало снижению активности заболевания и, как следствие, уменьшению дозы ГК (одно из чрезвычайно важных условий сохранения почечной функции, особенно при уже имеющейся патологии почек).

**Обсуждение.** По данным литературы, до 50% пациентов с ССД имеют клинические признаки поражения почек, проявляющиеся легкой протеинурией, повышением концентрации креатинина в сыворотке крови и/или АГ [3, 30]. Чаше всего выявленные нарушения не склонны к прогрессированию. Незначительная протеинурия без потери функции почек является наиболее частым проявлением склеродермической нефропатии. Обследование 675 пациентов с диффузной формой ССД, проведенное в 1972–1993 гг., выявило нарушение почечной функции или протеинурию у 173 (26%) из них, 48% больных не имели почечной патологии. У большинства пациентов отмечались не связанные с ССД причины

протеинурии, включая токсическое воздействие лекарственных средств [31].

Самое серьезное почечное проявление ССД – СПК, характеризующийся внезапным развитием острого повреждения почек, злокачественной АГ (в большинстве случаев), гипертензивным состоянием, тромботической микроангиопатией и нарушением функции почек. СПК встречается у 5–10% пациентов с ССД, преимущественно с диффузной и редко – с лимитированной формой заболевания [32]. С 1972 по 2002 г. доля СПК среди причин смерти больных ССД существенно сократилась (с 42 до 6%) [33]. Однако СПК остается одним из самых тяжелых проявлений этого заболевания и одной из причин летального исхода, в том числе и в долгосрочном периоде.

Нарушение функции почек при ССД может объясняться сопутствующими заболеваниями, связанными с сердечной недостаточностью, ЛАГ, приемом НПВП, диуретиков, а также гиповодемией и/или мальабсорбцией вследствие поражения желудочно-кишечного тракта. Почечная дисфункция может развиваться на фоне приема ряда нефротоксических препаратов (D-пеницилламин, циклоспорин), а также в результате хронической АГ и реже гломерулонефрита.

СКФ – основной параметр для диагностики патологии почек, его значение зависит от разных факторов, включая заболевание почек, а также возраст, массу и площадь поверхности тела. Ежегодное снижение СКФ с возрастом составляет примерно 1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> поверхности тела, начинаясь вскоре после 20–30 лет.

Изменения СКФ у больных ССД хорошо изучены. Так, E.J. Kingdon и соавт. [34] измеряли СКФ у 19 пациентов с ССД и нормальными показателями креатинина, используя

клиренс  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ , и обнаружили снижение СКФ в 18 случаях. A. Scheja и соавт. [35] также определяли СКФ с помощью  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  или иогексола в большой шведской когорте пациентов с ССД (105 – с диффузной формой, 356 – с лимитированной), чтобы выяснить, связана ли почечная дисфункция с ССД или коморбидными состояниями. Снижение СКФ  $<70\%$  относительно скорректированного по возрасту значения выявлено у 11% пациентов с лимитированной и у 8,6% с диффузной формой ССД с длительностью наблюдения в среднем 7,7 года. Среди пациентов со сниженной СКФ 60% имели АГ, 52% – сердечную недостаточность, 19% – другие нефропатии, предполагающие снижение СКФ, диагностированные при биопсии почек. В этом исследовании сравнивали ренальную функцию у 31 пациента с ССД и нормальным уровнем креатинина без патологии почек по данным УЗИ и у 31 здорового добровольца. СКФ, оцененная с помощью клиренса  $^{99\text{m}}\text{TcDTPA}$ , была нормальной ( $>89$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) у 45,1% пациентов с ССД, 3-я стадия ХБП имела у 22,6% обследованных (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), у остальных СКФ составила 60–89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Почечная дисфункция не коррелировала с другими клиническими параметрами (за исключением патологии легких;  $p=0,04$ ), а также с профилем аутоантител или терапией.

Спектр патологии почек в настоящем исследовании в целом не противоречил имеющимся данным о проявлениях поражения почек у больных ССД. Частота ХБП у наших пациентов равнялась 22%, что существенно ниже, чем в других отечественных исследованиях [9]. Возможно, это связано с особенностями группы, в которой превалировали пациенты с ИЗЛ, и требует дальнейшего изучения.

Имеются лишь единичные сообщения о влиянии РТМ на почечную функцию у больных ССД. При этом практически нет упоминаний о развитии каких-либо нежелательных реакций, связанных с почечным повреждением, на фоне лечения РТМ. В нашем первом исследовании ( $n=71$ ), в котором оценивалась эффективность терапии РТМ в среднем через 1 год после ее назначения, впервые было отмечено снижение СКФ на 4,3% [23]. При этом продемонстрирован хороший эффект терапии в отношении общей активности заболевания, кожного фиброза и легочной функции. В настоящем, более длительном наблюдении (в среднем – 2,3 года), исходно только у 20 (22%) из 90 больных выявлены признаки ХБП, менее половины из них имели незначительную протеинурию, и только у 2 (10%) больных, перенесших СПК, зафиксировано существенное повышение уровня креатинина. В конце нашего наблюдения также было отмечено незначительное клинически, но значимое статистически снижение СКФ в общей группе (на 4,3 мл/мин, или 5,6%), при этом число больных с ХБП уменьшилось с 20 до 15 (на 25%). У 70 пациентов с исходно нормальной функцией почек к концу исследования СКФ уменьшилась на 8,06 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, или 7,4%. При анализе группы из 20 пациентов с ХБП оказалось, что динамика СКФ на фоне терапии была неоднозначной. Более чем у половины пациентов (65%) после терапии СКФ увеличилась ( $n=11$ ) или осталась стабильной ( $n=2$ ), главным образом у больных с исходно незначительно сниженным показателем. Еще у 7 (35%) пациентов отмечалось уменьшение СКФ, но только у 2 из них с исходно низкими значениями этот показатель ухудшился с переходом ХБП в более тяжелую стадию.

Таким образом, у большинства пациентов с ХБП на фоне терапии РТМ отрицательной динамики СКФ не про-

слеживалось, при этом у трети (у 7 из 20, или 35%) произошло уменьшение проявлений ХБП и только у 2 (10%) – их нарастание. Можно предположить, что средняя СКФ снизилась в результате как существенного прогрессирования ХБП у 2 больных, так и уменьшения СКФ у пациентов без ХБП.

У половины наших пациентов с ХБП при включении в исследование имела АГ. Представляется важным, что снижение СКФ увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [9]. Токсического действия лекарственных препаратов не выявлено, хотя ранее 50% этих пациентов принимали D-пеницилламин (Купренил) в умеренных дозах (до 500 мг/сут). Таким образом, нельзя полностью исключить влияния сопутствующей патологии и лекарственных препаратов на функцию почек, поскольку и наличие АГ, и лечение Купренилом имели место задолго до участия в исследовании. Ассоциация ренальной дисфункции с другими сосудистыми проявлениями заболевания не установлена. Так как в общей группе не было пациентов с ЛАГ, связь легочной васкулопатии с ренальной дисфункцией не исследовалась.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что на фоне комплексного лечения с включением РТМ отмечается уменьшение фиброза кожи и легких, при этом функция почек у большинства больных не ухудшается. У трети пациентов с исходно сниженной СКФ наблюдалась положительная динамика, однако в 10% случаев зафиксированы отрицательные изменения. Из 2 больных, перенесших СПК до включения в исследование и имевших позитивные сдвиги в основных показателях активности ССД, у одной терминальная ХБП продолжала прогрессировать, а у другой проявления ХБП уменьшились (с 4-й до 36 стадии). Выявленное незначительное снижение в нормальных пределах средней СКФ было вызвано, на наш взгляд, не терапией с включением РТМ, а, скорее, ее неэффективностью в отношении исходно выраженного и прогрессирующего поражения почек у части больных.

**Заключение.** Таким образом, современные исследования свидетельствуют о том, что у большинства пациентов (за исключением перенесших СПК) функциональная почечная недостаточность при ССД имеет легкую или умеренную степень выраженности, протекает относительно доброкачественно, с медленным прогрессированием. Снижение СКФ, по-видимому, не зависит от формы, длительности и тяжести заболевания. В последнее время появляются данные об ассоциации почечной недостаточности с ЛАГ. Возможно, сочетание ССД, ЛАГ и недостаточности правых отделов сердца может увеличить вероятность развития почечной дисфункции. Также подобная ассоциация позволяет предположить сходство между этиопатогенезом этих состояний и эндотелиальной дисфункции, индуцированной различными цитокинами, включая эндотелин 1, сосудистый эндотелиальный фактор роста и тромбомодулин, которые приводят к микроангиопатии в сосудистом русле легких и почек [36].

Выявление факторов риска, ранних признаков и симптомов патологии почек, а также дальнейший поиск и изучение маркеров почечного повреждения важны для ранней диагностики и своевременной терапии СПК. В связи с этим вызывают интерес новые препараты, которые предназначены для терапии других проявлений васкулопатии у пациентов с ССД и связанных с ней заболеваний соединительной ткани, но потенциально могут использоваться и при поражении почек у больных ССД.

Изучение влияния ГИБП, в частности РТМ, на функцию почек, представляется актуальным, поскольку в последнее время этот препарат активно применяется у больных ССД с прогрессирующим течением заболевания, диффузным фиброзом кожи, зачастую получающих противовоспалительную терапию ГК, что, как известно (и само по себе, и тем более по совокупности данных), служит основным фактором риска развития почечной патологии, в частности СПК. Снижение активности основных проявлений заболевания на фоне терапии РТМ позволит уменьшить риск развития тяжелой склеродермической нефропатии.

В данной работе впервые было оценено влияние РТМ на функцию почек при ССД при длительном наблюдении. На фоне терапии РТМ отмечено незначительное, но статистически значимое снижение СКФ в пределах нормальных величин. Однако с учетом выявленной тенденции к стабилизации почечной функции при лечении РТМ у ряда больных, а в отдельных случаях ее улучшения, и разнонаправленной динамики СКФ у пациентов, перенесших СПК, требуется дальнейшее изучение влияния такой терапии на нефропатию у пациентов с ССД.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009 May 7;360(19):1989-2003. doi: 10.1056/NEJMra0806188.
- Geyer M, Muller-Ladner U. The pathogenesis of systemic sclerosis revisited. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011 Apr;40(2):92-103. doi: 10.1007/s12016-009-8193-3.
- Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP, et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1983 Nov;62(6):335-52. doi: 10.1097/00005792-198311000-00001.
- Shapiro AP, Medsger TA Jr. Renal involvement in systemic sclerosis. In: Schrier R, Gottschalk C, editors. *Diseases of Kidney*. 4th ed. Boston: Little, Brown; 1988. P. 2272.
- Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003 May;29(2):315-33. doi: 10.1016/s0889-857x(03)00016-4.
- Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestation in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trial and Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jun;66(6):754-63. doi: 10.1136/ard.2006.062901. Epub 2007 Jan 18.
- Shanmugam VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Nov;24(6):669-76. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283588dcf.
- Anders HJ, Vielhauer V. Renal co-morbidity in patients with rheumatic disease. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jun 29;13(3):222. doi: 10.1186/ar3256.
- Ребров АП, Гайдукова ИЗ, Патрикеева ДА. Хроническая болезнь почек у пациентов с системной склеродермией: частота встречаемости и факторы, ассоциирующиеся с нарушением функции почек. *Клиническая медицина*. 2013;(6):34-38. [Rebrov AP, Gaidukova IZ, Patrikeeva DA. Chronic kidney disease in patients with systemic sclerosis: frequency of occurrence and factors associated with impaired renal function. *Klinicheskaya meditsina*. 2013;(6):34-38. (In Russ.)].
- 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. Epub 2010 Aug 17.
- Гордеев АВ, Захарова АЮ, Мутвина ЗЮ, Ананьева ЛП. Современные представления о гетерогенности поражений почек у больных склеродермией. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):434-445. [Gordeev AV, Zakharova AYU, Mutovina ZYU, Anan'eva LP. Modern ideas about the heterogeneity of kidney lesions in patients with scleroderma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(4):434-445. (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 552 с. [Nasonov EL, redaktor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p.].
- Lafyatis R, O'Hara C, Feghali-Bostwick CA, Matteson E. B cell infiltration in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2007 Sep;56(9):3167-8. doi: 10.1002/art.22847.
- Lafyatis R, Kissin E, York M, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb;60(2):578-83. doi: 10.1002/art.24249.
- Smith V, van Praet JT, Vandooren B, et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):193-7. doi: 10.1136/ard.2008.095463.
- Daoussis D, Lioussis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb;49(2):271-80. doi: 10.1093/rheumatology/kep093. Epub 2009 May 15.
- Daoussis D, Lioussis SN, Tsamandas AC, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Mar-Apr;30(2 Suppl 71):S17-22. Epub 2012 May 29.
- McQueen FM, Solanki K. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: should we be using it today? *Rheumatology (Oxford)*. 2015 May;54(5):757-67. doi: 10.1093/rheumatology/keu463. Epub 2015 Jan 7.
- Keir GJ, Maher TM, Ming D, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology*. 2014 Apr;19(3):353-9. doi: 10.1111/resp.12214. Epub 2013 Nov 29.
- Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1188-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522. Epub 2014 Jan 17.
- Boonstra M, Meijs J, Dorjee AI, et al. Rituximab in early systemic sclerosis. *RMD Open*. 2017 Jul 28;3(2):e000384. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000384. eCollection 2017.
- Thiebaut M, Launay D, Riviere S, et al. Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev*. 2018 Jun;17(6):582-587. doi: 10.1016/j.autrev.2017.12.010. Epub 2018 Apr 7.
- Ананьева ЛП, Конева ОА, Деснинова ОВ и др. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):265-273. [Anan'eva LP, Koneva OA, Desinova OV, et al. The effect of rituximab on activity and pulmonary function in patients with systemic sclerosis: assessment after a year of follow-up. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(3):265-273. (In Russ.)].
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic

- sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.
27. Vallentini G, Della Rossa A, Bombardier S, et al. European multicentre study of define disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis*. 2001 Jun;60(6):592-8. doi: 10.1136/ard.60.6.592.
28. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1995 Jul; 22(7):1281-5
29. Мухин НА, редактор. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 608 с. [Mukhin NA, editor. *Nefrologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie* [Nephrology. National Guidelines. Short Edition]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 608 p.]
30. Steen VD, Syzd A, Jonhson JP, et al. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol*. 2005 Apr;32(4):649-55.
31. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Jonson K, et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia*. 1989 Apr;32(4):219-26. doi: 10.1007/BF00285287.
32. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study in 50 patients. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jan;67(1):110-6. doi: 10.1136/ard.2006.066985. Epub 2007 Jun 8.
33. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med*. 1990 Sep 1;113(5): 352-7. doi: 10.7326/0003-4819-113-5-352.
34. Kingdon EJ, Knight J, Dustan K, et al. Calculated glomerular filtration rate is a useful screening tool to identify scleroderma patients with renal impairment. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Jan;42(1):26-33. doi: 10.1093/rheumatology/keg023.
35. Scheja A, Bartosik I, Wuttge DM, et al. Renal Function is mostly preserved in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(4):295-8. doi: 10.1080/03009740802629424.
36. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jul 15; 182(2):252-60. doi: 10.1164/rccm.200912-1820OC. Epub 2010 Mar 25.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.06.2023/01.09.2023/03.09.2023

#### 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.

Старовойтова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1004-9647>

Десинова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-0283-9681>

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

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

Гарзанова Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-5012-0540>

Овсянникова О.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2667-4284>

Шаяхметова Р.У. <https://orcid.org/0000-0003-4688-9637>