

## Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета

Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>, Т.М. Решетняк<sup>1,3</sup>, З.С. Алекберова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

### Аннотация

Неконтролируемые гиперкоагуляция и воспаление («тромбовоспаление» – thromboinflammation), представляющие собой независимые, но тесно связанные и амплифицирующие друг друга патологические процессы, составляют основу патогенеза широкого спектра заболеваний и осложнений, в том числе при иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваниях, с развитием потенциально смертельных повреждений внутренних органов. Одним из ярких прототипов «тромбовоспалительных» патологических состояний является тромботическая микроангиопатия. Существование тесной взаимосвязи между факторами внешней среды, генетическими дефектами свертывания крови и компонентов комплемента, воспалением и аутоиммунитетом в качестве патогенетических механизмов микротромбоза привлекает особое внимание к изучению тромботической микроангиопатии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, в первую очередь системной красной волчанке, антифосфолипидном синдроме и склеродермическом почечном кризе. Эти исследования в перспективе могут иметь значение для расширения представлений о роли аутоиммунных механизмов патогенеза «критических» нарушений гемостаза при заболеваниях человека, разработки новых подходов к терапии. В последнее время привлечено внимание к применению для лечения системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома препарата экулизумаб, представляющего собой гуманизированные моноклональные IgG2/4k-антитела, блокирующие C5a-компонент комплемента и образование мембраноатакующего комплекса (C5b-9). Препарат зарегистрирован для лечения атипичного гемолитико-уремического синдрома, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, а также тяжелых форм миастении и оптического нейромиелита. Дальнейшие исследования в этом направлении создадут предпосылки для улучшения прогноза не только у пациентов с орфанной патологией, но и широко распространенными заболеваниями человека.

*Ключевые слова:* тромботическая микроангиопатия, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, экулизумаб.

*Для цитирования:* Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Алекберова З.С. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (5): 4–14. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000697

## Thrombotic microangiopathy in rheumatology: a link between thrombosis and autoimmunity

E.L. Nasonov<sup>1,2</sup>, T.M. Reshetniak<sup>1,3</sup>, Z.S. Alekberova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Uncontrolled hypercoagulation and inflammation (“thromboinflammation”), which are both independent and closely related and amplifying each other pathological processes, form the basis for pathogenesis of a wide range of diseases and complications, including immuno-inflammatory (autoimmune) rheumatic diseases, with the development of potentially fatal injuries of internal organs. Thrombotic microangiopathy is one of the most prominent prototypes of “thromboinflammatory” pathological conditions. The close link between environmental factors, hemostasis genetic defects and the complement system, inflammation and autoimmunity as pathogenetic mechanisms of microthrombosis draws particular attention to studying thrombotic microangiopathy in immuno-inflammatory rheumatic diseases, primarily systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and scleroderma renal crisis. In future, these studies may be important for expanding the idea of the role of autoimmune mechanisms in pathogenesis of “critical” hemostasis disorders in human diseases, and for developing new approaches to therapy. Recently, special attention has been paid to the treatment of systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome with eculizumab, which is humanized monoclonal IgG2/4k antibody that blocks the complement component C5a and the membrane attack complex (C5b-9) formation, and which is registered for the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, as well as severe forms of myasthenia gravis and neuromyelitis optica. Further studies in this direction will create prerequisites for improving the prognosis not only in patients with orphan disorders, but also for widespread human diseases.

*Keywords:* thrombotic microangiopathy, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, eculizumab.

*For citation:* Nasonov E.L., Reshetniak T.M., Alekberova Z.S. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: a link between thrombosis and autoimmunity. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (5): 4–14. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000697

АСК – ацетилсалициловая кислота

аутоАТ – аутоантитела

аФЛ – антифосфолипидные антитела

АФС – антифосфолипидный синдром

ВИГ – внутривенный иммуноглобулин

ВН – волчаночный нефрит

ГК – глюкокортикоиды

ГН – гломерулонефрит

ГУС – гемолитико-уремический синдром

ГХ – гидроксихлорохин

ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания

ИК – иммунные комплексы

КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром

МАГА – микроангиопатическая гемолитическая анемия

МФМ – микофенолата мофетил

ОПН – острая почечная недостаточность

ПО – плазмообмен

РТМ – ритуксимаб

СКВ – системная красная волчанка

ТМА – тромботическая микроангиопатия

ТПП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ЦФ – циклофосфамид

ЭК – эндотелиальные клетки

ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombos-

pondin type 1 motif, member 13) – металлопротеиназа

Ig – иммуноглобулин

Координированная активация систем иммунитета и гемостаза, составляющая основу защиты организма от инфекций и повреждения тканей, включает каскад комплексных биологических процессов, основными компонентами которых являются тромбоциты, различные субпопуляции «иммунных» клеток, эндотелиальные клетки (ЭК) сосудов, синтезирующие чрезвычайно широкий спектр циркулирующих медиаторов, регулирующих свертывание крови, иммунный ответ и воспаление [1–3]. В то же время неконтролируемые гиперкоагуляция и воспаление («тромбовоспаление» – thromboinflammation), представляющие собой независимые, но тесно связанные и амплифицирующие друг друга патологические процессы [4], составляют основу патогенеза широкого спектра заболеваний и их осложнений, в том числе при иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваниях (ИВРЗ) [5], с развитием потенциально смертельных повреждений внутренних органов.

Одним из ярких прототипов «тромбовоспалительных» патологических состояний является тромботическая микроангиопатия (ТМА) – гетерогенная группа тяжелых, потенциально смертельных болезней, характеризующихся повреждением ЭК и развитием микро- и макрососудистого тромбоза [6–9]. К ведущим клиническим проявлениям ТМА относятся микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА), тромбоцитопения, системное поражение внутренних органов, в первую очередь почек, с развитием острой почечной недостаточности (ОПН), и центральной нервной системы. Выделяют 2 основных типа ТМА: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) и гемолитико-уремический синдром (ГУС), который, в свою очередь, подразделяется на «типичный», «атипичный» и «вторичный» субтипы [10, 11]. Материалы, касающиеся спектра клинических проявлений, течения, прогноза, патогенетических механизмов и подходов к терапии ТМА, представлены в серии обзоров [6–8, 10, 11] и суммированы в **табл. 1**. Напомним, что кардинальным патогенетическим механизмом ТТП является врожденное или приобретенное (связанное с синтезом аутоантител – аутоАТ) ослабление функциональной активности металлопротеиназы ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13), участвующей в разрушении мультимерного «ультра крупного» фактора фон Виллебранда, который в «нативном» состоянии аккумулируется на мембране ЭК, что, в свою очередь, приводит к образованию богатых тромбоцитами тромбов [12]. В то же время патогенез ГУС связан с патологией классического и альтернативного пути активации системы комплемента [13].

Существование тесной взаимосвязи между факторами внешней среды, генетическими дефектами свертывания крови и компонентов комплемента, воспалением и аутоиммунитетом в качестве патогенетических механизмов микротромбоза привлекает особое внимание к изучению ТМА при ИВРЗ, в первую очередь системной красной волчанке (СКВ), антифосфолипидном синдроме (АФС) [14, 15] и склеродермическом почечном кризе [16, 17]. Углубленные исследования этих заболеваний в перспективе могут иметь значение для расширения представлений о роли аутоиммун-

ных механизмов патогенеза «критических» нарушений гемостаза в развитии заболеваний человека, разработки новых подходов к терапии [18–21] и позволяют обсуждать существование «аутоиммунного» субтипа ТМА (**см. табл. 1**).

СКВ – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоАТ к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [22, 23]. ТМА при СКВ рассматривается как редкий патогенетически гетерогенный синдром, связанный как с классическими механизмами, которые характерны для ТМА, – дефицит ADAMTS3 [24, 25], патология системы комплемента [13, 26], так и аутоиммунными нарушениями – синтез антиядерных аутоАТ и антифосфолипидных антител (аФЛ), ассоциирующихся с развитием АФС [26–34]. Напомним, что АФС, характеризующийся развитием рецидивирующих тромбозов сосудов различной локализации и калибра, акушерской патологией (рецидивирующей потери плода), условно подразделяется на «вторичный», ассоциирующийся с СКВ, «первичный», не связанный с каким-либо ведущим заболеванием, и катастрофический (КАФС), который клинически наиболее близок к ТМА [35–39].

Спектр клинических форм ТМА при СКВ представлен в материалах французского многоцентрового ретроспективного исследования, включающего 60 пациентов [23]. Диагноз ТМА ставился при наличии МАГА и тромбоцитопении или обнаружении морфологических признаков ТМА при исследовании биопсийного материала. Средний возраст пациентов – 24 года, соотношение женщин к мужчинам 14:1, у 24 (35,8%) пациентов была «педиатрическая» форма СКВ. В клинической картине СКВ преобладали острое поражение кожи (71%), артрит (53%), плеврит (19%), перикардит (37%), поражение почек (57%), проявляющееся в большинстве случаев гломерулонефритом (ГН) IV класса, аутоиммунная цитопения (32%). «Триггерными» факторами были обострение СКВ, инфекции, беременность, прерывание лечения основного заболевания. Среди 60 пациентов у 26 имела место ТТП, 26 – ТТП в сочетании с ГН, 12 – «микроангиопатический» АФС, 3 – HELLP-синдром (hemolysis, elevated liver enzymes, and a low platelet count) и у 1 – ТМА, связанная с синтезом аутоАТ к фактору Н. Примечательно, что прогрессирование почечной недостаточности реже имело место у больных СКВ с ТТП на фоне снижения активности ADAMTS13 и тромбоцитопении, чем при ТМА в сочетании с ГН. В другом исследовании проанализированы клинические особенности и прогноз у пациентов с СКВ с ТМА в зависимости от обнаружения аутоАТ к ADAMTS13 [25]. Оказалось, что у пациентов, позитивных по аутоАТ к ADAMTS13, выявляются выраженный дефицит его активности, тяжелая тромбоцитопения, поражение центральной нервной системы и хороший эффект «стандартной» терапии, в то время как у пациентов с нормальной активностью ADAMTS13 отмечались гипокомплементемия, поражение почек и резистентность к лечению.

Охарактеризован субтип ТМА при СКВ и АФС, связанный с аутоантитело-опосредованной активацией системы комплемента [40–44]. Напомним, что аутоАТ к нуклеиновым

#### Сведения об авторах:

*Решетняк Татьяна Магомедовна* – д.м.н., рук. лаб. сосудистой ревматологии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», проф. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-3552-2522

*Алекберова Земфира Садуллаевна* – д.м.н., проф., вед. науч. сотр. лаб. системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-6619-718X

#### Контактная информация:

*Насонов Евгений Львович* – акад. РАН, д.м.н., проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: nasonov@itramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

Таблица 1. Формы ТМА [6–8]

Патология	ТТП	Врожденный (типичный) ГУС (Upshaw-Schulman)	Атипичный (комплемент-зависимый) ГУС	Вторичный ГУС	Аутоиммунная ТМА
Частота	1 случай/1 млн ежегодно	2 случая/100 тыс. ежегодно	2 случая/1 млн ежегодно	Зависит от частоты основных заболеваний	СКВ: 8–15% (биопсия)
Возраст	Взрослый (приобретенная)	Дети младше 5 лет	В любом возрасте	В любом возрасте	КАПС: >14% В любом возрасте
Механизм	Дефицит ADAMTS13:  – наследственный 10%  – приобретенный (аутоАТ к ADAMTS13) 90%	Кишечная инфекция ( <i>Escherichia coli</i> , <i>Shigella</i> )  Shiga-токсин-опосредованное повреждение ЭК, тромбоцитов, эритроцитов	Гетерозиготная мутация генов альтернативного пути активации комплемента (CFH, CFI, CD46, C3, CFB) – 90%	После трансплантации костного мозга и органов  Злокачественные новообразования	Синтез антител и/или аФЛ (анти-β <sub>2</sub> -ТП), образование ИК, ведущих к активации комплемента
Лабораторная диагностика	ADAMTS13 < 5%, обычно обнаруживается ингибитор	Дефицит ADAMTS13; аутосомно-рецессивный	ADAMTS13 в норме; активация альтернативного пути комплемента; антитела к фактору H; мутации: фактор H, мембранный кофакторный белок, фактор I, C3	Сепсис	АНА, аФЛ, снижение ADAMTS13 (ТПП)
Триггерные факторы	?	?	Инфекции	Беременность Другие	Инфекции, беременность, хирургические операции
Симптомы					
Тромбоцитопения	Тяжелая (<30 000)	Умеренная (>40 000)	Умеренная (>40 000)	Варьирует	Умеренная
Активация комплемента	Нет	+	+++	++	++

Таблица 1. Формы ТМА [6–8] (Окончание)

Патология	ТТП	Врожденный (типичный) ГУС (Upshaw-Schulman)	Атипичный (комплемент-зависимый) ГУС	Вторичный ГУС	Аутоиммунная ТМА
Поражение почек	Умеренное	Может быть тяжелое (50%)	Может быть тяжелое	Варьирует	Может быть тяжелым
Другие органые проявления	Часто: неврологические 60%	Частота: неврологические (40%), ЖКТ (диарея, абдоминальные боли)	Нечасто: неврологические (20%), злокачественная гипертерзия	Варьирует	Артериальные и венозные тромбозы, акушерская патология, нефрит
Лечение	ПО	ПО, экулизумаб	ПО, экулизумаб	Прямые антикоагулянты, ГК, ЦФ, ПО, ВИГ, РГМ, ингибиторы комплемента (экулизумаб)	
Прогноз	Иммуносупрессия: ГК, РГМ Летальность 10–20%	Летальность: <5% Спонтанное выздоровление 85% в течение 1–2 нед 30% длительно сохраняющееся нарушение функции почек	Зависит от характера мутаций: Фактор В комплемента – неблагоприятный Мембранный кофакторный белок – благоприятный 80% длительно сохраняющееся нарушение функции почек	Варьирует	Варьирует

*Примечание.* С5b-9 – растворимые терминальные комплексы комплемента, анти- $\beta_2$ -ГП1 – антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину I, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

кислотам и аФЛ, принимающие участие в иммунопатогенезе СКВ и АФС соответственно, напрямую или посредством образования иммунных комплексов (ИК) обладают способностью активировать альтернативный и классический путь системы комплемента с образованием биологически активных фрагментов: анафилотоксины (С3а, С4а, С5а) и мембраноатакующий комплекс – С5b-С9, – вызывающих развитие воспаления и деструкцию клеток-мишеней. Примером антитело-зависимых и ИК-опосредованных заболеваний, патогенетически связанных с активацией системы комплемента, является волчаночный нефрит (ВН) [45], при котором развитие ТМА ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и риском развития обострений на фоне терапии [46].

Наряду с ВН активация комплемента играет фундаментальную роль в развитии АФС и особенно КАФС [15, 45, 46]. Следует напомнить, что КАФС представляет собой редкое (1%) «критическое» патологическое состояние, характеризующееся внутрисосудистым тромбозом преимущественно мелких сосудов, кровоснабжающих три и более органа и системы, развитие которого наиболее часто (60%) наблюдается при первичном АФС, но может иметь место при СКВ (30%), волчаночноподобных (4%) и других заболеваниях (менее 6%). К характерным проявлениям КАФС относятся тромбоцитопения, МАГА, шистодитоз, диссеминированная внутрисосудистая коагуляция. В спектре органых клинических проявлений, связанных с микротромбозом, преобладает поражение почек (73%), легких (60%), мозга (56%), сердца (50%) и кожи (47%). Имеются данные о том, что развитие ТМА при КАФС (как и при ВН) ассоциируется с недостаточной эффективностью терапии и риском обострений [45].

В настоящее время для лечения «ТМА-подобного» варианта ВН и КАФС используется широкий спектр методов «интенсивной» антикоагулянтной и иммуносупрессивной терапии, включающих комбинацию прямых антикоагулянтов, высоких доз глюкокортикоидов (ГК), в том числе пульс-терапию, циклофосфамид (ЦФ), плазмообмен (ПО), внутривенный иммуноглобулин (ВИГ) [46, 47]. Имеются данные об эффективности моноклональных антител к CD20 В-клеткам, ритуксимаба (РТМ), особенно у пациентов с КАФС на фоне СКВ [48–52]. Примечательно, что РТМ зарекомендовал себя как эффективный препарат для индукционной, адъювантной и поддерживающей терапии ТТП [53–55], однако при прерывании лечения нередко развиваются обострения. В целом, несмотря на улучшение прогноза, используемые в настоящее время методы терапии во многих случаях не позволяют эффективно контролировать прогрессирование патологического процесса при этих заболеваниях.

Таблица 2. Применение экулизумаба при СКВ

Автор	Характеристика	Предшествующая терапия	Лечение экулизумабом	Эффективность
M. Park и соавт. [40]	11 пациентов (9Ж/2М) ВН, гемолитическая анемия, острое повреждение почек, ТМА при биопсии	ГК, иммунотерапия (?)	900 мг 1 раз в неделю в течение 4 нед, затем 1200 мг каждые 2 нед	Стабилизация гематологических показателей
N. Kello и соавт. [26]	3 пациента (1Ж/2М) ВН, гемолитическая анемия	Прямые антикоагулянты, ГК, ГК (пульс-терапия), ЦФ, МФМ, ПО (2 пациента)	900 мг 1 раз в неделю в течение 4 нед, затем 1200 мг каждые 2 нед	Стабилизация гематологических показателей, улучшение клубочковой фильтрации, снижение протеинурии
M. Ono и соавт. [42]	СКВ, ВН (IV класс; Ж/31) Гемолитическая анемия, тромбоцитопения, острое повреждение почек	ГК, ГК (пульс-терапия), ПО, гемодиализ	900 мг 1 раз в неделю в течение 4 нед, затем 1200 мг каждые 2 нед (52 дня)	Стабилизация гематологических показателей, улучшение функции почек
M. De Holanda и соавт. [61]	СКВ (Ж/18), ВН (класс IV), тромбы в клубочках и артериолах при биопсии почек Гемолитическая анемия, острое поражение почек	ГК, ГК (пульс-терапия), ПО, ЦФ, гемодиализ	900 мг 1 раз в неделю в течение 4 нед, затем 1200 мг каждые 2 нед (55 дней)	Отмена гемодиализа через 25 дней после первой дозы экулизумаба
A. Raufi и соавт. [62]	СКВ, ВН (IV класс; Ж/25) Гемолитическая анемия, тромбоцитопения, острое повреждение почек	ГК, ММФ, ЦФ, РТМ, ВИГ, низкомолекулярный гепарин	900 мг 1 раз в неделю в течение 4 нед, затем 1200 мг каждые 2 нед (49 дней)	Стабилизация гематологических показателей, улучшение функции почек
A. El-Husseini и соавт. [63]	СКВ, ВН (класс V) Гемолитическая анемия, острое повреждение почек, микротромбы (биопсия почек)	ГК, ГХ, МФМ, ЦФ, ПО	900 мг 1 раз в неделю в течение 4 нед, затем 1200 мг каждые 2 нед (37 дней)	Стабилизация гематологических показателей, улучшение функции почек
M. Pickering и соавт. [64]	СКВ (Ж/14), ВН (класс IV), аФЛ-негативная, иммунная тромбоцитопения	ГК, ГК (пульс-терапия), ГХ, ММФ, ЦФ, РТМ, такролимус	1200 мг в неделю, 4 нед	Быстрое улучшение функции почек

Примечание. МФМ – микофенолата мофетил, ГХ – гидроксихлорохин.

Таблица 3. Применение экулизумаба при АФС

Автор	Характеристика	Предшествующая терапия	Лечение экулизумабом	Эффективность
N. Kello и соавт. [26]	4 СКВ/АФС, 2 АФС (ЗЖ/2М)  Почечные, гематологические, тромбоз глубоких вен (1), неврологические (1)	Непрямые антикоагулянты ГК	900 мг, затем 1200 мг 1 раз в 2 нед	Стабилизация гематологических показателей, отсутствие рецидивов ТМА
I. Sharifa и соавт. [65]	КАФС (М/28)  Тромбы в легких, ишемия сосудов нижних конечностей (ампутация), ишемия мезентериальных сосудов	Гепарин, аргатробан, фондапаринукс, Цф, ГК, ВИГ, АСК, клопидогрел, ПО	900 мг, затем 1200 мг 1 раз в 2 нед (1 год)	Контроль анемии, тромбозитопении, рецидивов тромбоза
S. Arpenzeller и соавт. [66]	КАФС после беременности (Ж/30). Инфаркт миокарда, почечная недостаточность	ГХ, гепарин, ГК, РТМ, ПО, иммуноабсорбция, гемодиализ	Экулизумаб (3 мес)	Контроль МАГА и тромбозитопении. В последующем обострение, продолжение гемодиализа
N. Muller-Calleja и соавт. [67]	3 пациента с трансплантацией почек (у 2 КАФС)	ГК, РТМ, антикоагулянты	900 мг, затем 1200 мг 1 раз в 2 нед	
M. Strakhan и соавт. [68]	КАФС (Ж/36)  Гипертензия, ОПН, инсульт, острый коронарный синдром, МАГА	ПО, ГК	900 мг, затем 1200 мг 1 раз в 2 нед	Постепенное улучшение МАГА, продолжение гемодиализа
S. Wig и соавт. [69]	АФС (М/47)  Мультифокальный тромбоз, тромбозитопения, инфаркты почек и печени	Гепарин, ПО, ВИГ	900 мг, затем 1200 мг каждые 7–10 дней	Постепенное улучшение всех параметров, продолжение гемодиализа
A. Gustavsen и соавт. [70]	АФС (Ж/22)  Рецидивирующий артериальный тромбоз, ишемические язвы на фоне беременности	Варфарин, низкомолекулярный гепарин, АСК	600 мг 1 раз в неделю в течение 2 нед до кесарева сечения	Уменьшение ишемических болей, отсутствие рецидивирования тромбоза
T. Marchetti и соавт. [71]	АФС (Ж/33)	РТМ, АСК, гепарин	600 мг до кесарева сечения, повторное введение после операции	Стабилизация тромбозитопении, функции почек и гематокрита

Таблица 3. Применение экулизумаба при АФС (Продолжение)

Автор	Характеристика	Предшествующая терапия	Лечение экулизумабом	Эффективность
А. Kropflichler и соавт. [72]	Мутация фактора Лейдена, ТМА КАФС	ГК (пульс-терапия), РТМ, ПО, иммуноабсорбция	Индукционная доза; 900 мг/нед в течение 4 нед	Стабилизация КАФС
А. Vattat-Duc и соавт. [73]	ОПН, ишемия миокарда с сердечной недостаточностью, диффузные альвеолярные геморрагии, МАГА КАФС	Нет данных	Поддерживающая доза – 1200 мг каждые 2 нед Нет данных	Ремиссия КАФС
А. Guillot и соавт. [74]	Острый респираторный дистресс-синдром, циркуляторный и сердечный коллапс, ОПН, МАГА КАФС	ГК (пульс-терапия), гепарин, ПО	Индукционная и поддерживающая доза: 900 мг каждые 2 нед в течение 2 мес	Ремиссия КАФС
М. Tinti и соавт. [60]	ОПН, МАГА КАФС	Гепарин, ГК (пульс-терапия), ПО, ВИГ	Индукционная и поддерживающая доза: 600 мг в неделю в течение 5 нед	Ремиссия КАФС
Р. Geethakumari и соавт. [75]	Острый респираторный дистресс-синдром Тромбоз артерий нижних конечностей, ОПН, МАГА СКВ (ВН), АФС (58/М)	АСК, варфарин, гепарин, ПО	900 мг 4 нед, затем 1200 мг	Стабилизация функции почек
Т. Zikos и соавт. [76]	Острое поражение почек КАФС (М/47)	Варфарин, ГК (пульс-терапия), ПО, РТМ, прямые антикоагулянты, гемодиализ	Нет данных	Отсутствие рецидивирования тромбозов, продолжение гемодиализа
В. Lonze и соавт. [77]	КАФС, 3 пациента Пересадка почки	Антикоагулянты	1200 мг до трансплантации, 900 мг в 1-й день после трансплантации, затем 1200 мг в неделю	Сохранение функции пересаженной почки, отсутствие рецидивирования тромбозов
В. Lonze и соавт. [78]	КАФС (М/51)			

Таблица 3. Применение экулизумаба при АФС (Окончание)

Автор	Характеристика	Предшествующая терапия	Лечение экулизумабом	Эффективность
О. Vakhtar и соавт. [79]	ГК, антикоагулянты, РГМ Инфаркты печени, сердца, селезенки, почек; пересадка почки	1200 мг, затем 900 мг каждые 4 нед	Нормализация функции почек	
Г. Sanaud и соавт. [80]	АФС (M/26) ТМА в трансплантированной почке	Антитимоцитарный иммуноглобулин, такролимус, ММФ, ГК, ПО	Нет данных	Нет данных
К. Nadaуа и соавт. [81]	3 пациента с СКВ/АФС, острое повреждение почек, ТМА при биопсии почек Трансплантация почки	ГК, ММФ, такролимус, ПО, гемодиализ	900 мг в течение 4 нед, затем 1200 мг каждые 2–4 нед	Отмена гемодиализа, исчезновение ТМА при повторной биопсии
	СКВ, ВН (Ж/27) Острое повреждение почек, ТМА при биопсии, трансплантация почки	Тимоглобулин, ГК, ММФ, ПО, гемодиализ	1200 мг однократно, затем 900 мг каждые 12 дней	Стабилизация функции почек, отмена гемодиализа

Примечание. АСК – ацетилсалициловая кислота.

Все это привлекло внимание к применению для лечения СКВ и АФС препарата экулизумаб (Солрис, Alexion, США), представляющего собой гуманизированные моноклональные IgG2/4k-антитела, блокирующие C5a-компонент комплемента и образование мембраноатакующего комплекса [56]. В настоящее время экулизумаб официально зарегистрирован для лечения атипичного ГУС, пароксизмальной ночной гемоглобинурии [57], а также тяжелых форм миастении [58] и оптического нейромиелита [59].

В последние годы накапливаются материалы, свидетельствующие о перспективах применения экулизумаба при СКВ (табл. 2) [26] и АФС [26, 60] (табл. 3), однако в отсутствие контролируемых исследований истинное терапевтическое место экулизумаба при этих заболеваниях неясно. Это касается показаний к его назначению, мониторинга, оптимальных схем терапии, в первую очередь поддерживающей, поскольку у пациентов с СКВ и АФС высок риск развития обострений. Например, у пациентов с атипичным ГУС, у которых имеют место генетические мутации комплемента, нередко необходима пожизненная терапия [57, 82], хотя имеются сообщения об успешной отмене экулизумаба через 3–6 мес после достижения клинической ремиссии [82]. Кроме того, широкое внедрение препарата в клиническую практику сдерживает чрезвычайно высокая стоимость лечения, поскольку экулизумаб относится к числу наиболее дорогостоящих генно-инженерных биологических препаратов. Можно надеяться, что разработка отечественного биоаналога экулизумаба (Элизария, АО «Генериум») сделает применение этого препарата более доступным для клинической практики.

## Заключение

Необходимо подчеркнуть, что направление фармакотерапии, связанное с ингибированием активности белков системы комплемента, бурно развивается [18, 84]. Круг заболевания, развитие органной патологии (в первую очередь сосудистого тромбоза) при котором потенциально связано с активацией системы комплемента, чрезвычайно широк [13, 18, 21, 83, 84]. Наряду с ИВРЗ (СКВ, АФС, системные васкулиты, связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител – АНЦА, ревматоидный артрит и др.) к ним относятся неврологические заболевания (болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и др.), болезнь Крона, увеит, болезни почек (С3-гломерулонефрит, IgA-нефропатия, мембранозная нефропатия), псориаз, периодонтит, злокачественные новообразования, атеротромбоз, сепсис, травма и ожоги, осложнения гемодиализа, трансплантации органов и гемопоэтических стволовых клеток, ишемические/реперфузионные осложнения, прием лекарственных препаратов (ингибиторы кальциневрина, тиклопедин, интерфероны  $\alpha$  и  $\beta$ , ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста – бевацизумаб, сунитиниб, хемотерапевтические агенты) и многие другие. В настоящее время проводятся интенсивные исследования, направленные на создание



новых ингибиторов комплемента [83, 84]. Среди них особый интерес представляет препарат авакопан (СХХ168, avacopan). Это пероральный низкомолекулярный антагонист С5a-рецепторов [85], который продемонстрировал эффективность при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах [86]. Перспективный подход к лечению ТТП связан с разработкой препарата каплацизумаб (caplacizumab) – гуманизованного одиночного варибельного домена иммуноглобулина, распознающего домен А1 фактора Виллебранда (Ablynx's Nanobody), обладающего способностью, блокируя взаимодействие с тромбоцитарным гликопротеином 1B- $\alpha$ , подавлять адгезию его мультимерного комплекса к тромбоцитам [87]. Первоначально препарат планировали использо-

вать для профилактики тромбозов у пациентов высокого риска с острым коронарным синдромом, которым проводилось чрескожное коронарное вмешательство, однако в дальнейшем испытание препарата по этому показанию прекращено. В настоящее время каплацизумаб прошел клинические исследования (TITAN – фаза II и HERCULES – фаза III), на основании которых зарегистрирован для лечения острых эпизодов ТТП у взрослых [88].

Дальнейшие исследования в этом направлении создадут предпосылки для улучшения прогноза не только у пациентов с орфанной патологией, но и широко распространенными заболеваниями человека.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Herwald H, Theopold U. Hemostasis in invertebrates and vertebrates: an evolutionary excursion. *J Innate Immun.* 2011;3(1):1-2. doi: 10.1159/000322064
- Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood.* 2019;133(9):906-18. doi: 10.1182/blood-2018-11-882993
- Chanchal S, Mishra A, Singh MK, Ashraf MZ. Understanding Inflammatory Responses in the Manifestation of Prothrombotic Phenotypes. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:73. doi: 10.3389/fcell.2020.00073
- Margetic S. Inflammation and haemostasis. *Biochem Med.* 2012;22:49-62. doi: 10.11613/BM.2012.006
- Babar F, Cohen SD. Thrombotic Microangiopathies with Rheumatologic Involvement. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018 Nov;44(4):635-49. doi: 10.1016/j.rdc.2018.06.010
- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371:654-66. doi:10.1056/NEJMoa1410490
- Shatzel JJ, Taylor JA. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):395-415. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.010
- Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(2):300-17. doi: 10.2215/CJN.00620117
- Aigner C, Schmidt A, Gaggl M, Sunder-Plassmann G. An updated classification of thrombotic microangiopathies and treatment of complement gene variant-mediated thrombotic microangiopathy. *Clin Kidney J.* 2019;12(3):333-7. doi: 10.1093/ckj/sfz040
- Raina R, Krishnappa V, Blaha T, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Ther Apher Dial.* 2019;23(1):4-21. doi: 10.1111/1744-9987.12763
- Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2017;38:817-24. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30062-4
- Plautz WE, Raval JS, Dyer MR, et al. ADAMTS13: origins, applications, and prospects. *Transfusion.* 2018;58(10):2453-62. doi: 10.1111/trf.14804
- Gavriilaki E, Anagnostopoulos A, Mastellos DC. Complement in Thrombotic Microangiopathies: Unraveling Ariadne's Thread Into the Labyrinth of Complement Therapeutics. *Front Immunol.* 2019;10:337. doi: 10.3389/fimmu.2019.00337
- Kotzen ES, Roy S, Jain K. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy and Other Thrombotic Microangiopathies Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(5):376-86. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.012
- Chaturvedi S, Brodsky RA, McCrae KR. Complement in the Pathophysiology of the Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:449. doi: 10.3389/fimmu.2019.00449
- Zanatta E, Polito P, Favaro M, et al. Therapy of scleroderma renal crisis: State of the art. *Autoimmun Rev.* 2018;17(9):882-9. doi: 10.1016/j.autrev.2018.03.012
- Allanore Y, Distler O, Matucci-Cerinic M, Denton CP. Review: Defining a Unified Vascular Phenotype in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(2):162-70. doi: 10.1002/art.40377
- Trouw LA, Pickering MC, Blom AM. The complement system as a potential therapeutic target in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(9):538-47. doi: 10.1038/nrrheum.2017.125
- Goldberg BS, Ackerman ME. Antibody-mediated complement activation in pathology and protection. *Immunol Cell Biol.* 2020 Mar 6. doi: 10.1111/imcb.12324
- Dijkstra DJ, Joeloemsingh JV, Bajema IM, Trouw LA. Complement activation and regulation in rheumatic disease. *Semin Immunol.* 2019;45:101339. doi: 10.1016/j.smim.2019.101339
- Thurman JM, Yapa R. Complement Therapeutics in Autoimmune Disease. *Front Immunol.* 2019;10:672. doi: 10.3389/fimmu.2019.00672
- Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
- Насонов Е.Л. Системная красная волчанка. В кн.: Российские клинические рекомендации. 2017. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 113-41 [Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus. In: Russian Klisientific recommendations. 2017. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; p. 113-41 (In Russ.)].
- Couture P, Hie M, Pineton de Chambrun M, et al. FRI0302 Systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathies in 60 patients: clinical features, prognosis and treatment in a french multicentric cohort. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:688-9.
- Yue C, Su J, Gao R, et al. Characteristics and Outcomes of Patients with Systemic Lupus Erythematosus-associated Thrombotic Microangiopathy, and Their Acquired ADAMTS13 Inhibitor Profiles. *J Rheumatol.* 2018;45(11):1549-56. doi: 10.3899/jrheum.170811
- Kello N, Khoury LE, 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 Arthritis Rheum.* 2019;49(1):74-83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.11.005
- Hess DC, Sethi K, Awad E. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: effective treatment with plasma exchange and immunosuppression. *J Rheumatol.* 1992;19:1474-8. PMID: 1433020.
- Durand JM, Lefevre P, Kaplanski G, Soubeyrand J. Thrombotic microangiopathy and the antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol.* 1991;18:1916-8. PMID: 1795331.
- Tulai IM, Penciu OM, Raut R, Rudinskaya A. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Presenting as Congestive Heart Failure in a Patient with Thrombotic Microangiopathy. *Tex Heart Inst J.* 2019;46(1):48-52. doi: 10.14503/THIJ-17-6472
- Sciascia S, Cuadrado MJ, Khamashta M, et al. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:279-89. doi: 10.1038/nrneph.2014.38
- Tsushima A, Matsukuma Y, Ueki K, et al. Thrombotic microangiopathy associated with anticardiolipin antibody in a kidney transplant re-

- ipient with polycythemia. *CEN Case Rep.* 2019;8(1):1-7. doi: 10.1007/s13730-018-0354-x
32. Zhou XJ, Chen M, Wang SX, et al. A 3-year follow-up of a patient with acute renal failure caused by thrombotic microangiopathy related to antiphospholipid syndrome: case report. *Lupus.* 2017;26(7):777-82. doi: 10.1177/0961203316682098
  33. Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, et al. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:730-6. doi: 10.1136/ard.2003.007245
  34. Asherson RA, Pierangel SS, Cervera R. Is there a microangiopathic antiphospholipid syndrome? *Ann Rheum Dis.* 2007;66:429-33. doi: 10.1136/ard.2006.067033
  35. Myakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
  36. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1019-27. doi: 10.1002/art.10187
  37. Решетняк Т.М., Алекберова З.С., Александрова Е.Н. и др. Клинические аспекты антифосфолипидного синдрома. *Вестн. РАМН.* 2003;7:31-4 [Reshetnyak TM, Alekberova ZS, Alexandrova EN, et al. Clinic-clinical aspects of antiphospholipid syndrome. *Vestn. RAMS.* 2003;7:31-4 (In Russ.)].
  38. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004 [Nasonov EL. Antifosfolipidnyi sindrom. Moscow: Litterra, 2004 (In Russ.)].
  39. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(21):2010-21. doi: 10.1056/NEJMr1705454
  40. Park MH, Caselman N, Ulmer S, Weitz IC. Complement-mediated thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. *Blood Adv.* 2018;2(16):2090-4. doi: 10.1182/bloodadvances.2018019596
  41. Ding Y, Tan Y, Qu Z, Yu F. Renal microvascular lesions in lupus nephritis. *Ren Fail.* 2019;42(1):19-29. doi: 10.1080/0886022X.2019.1702057
  42. Ono M, Ohashi N, Namikawa A, et al. A Rare Case of Lupus Nephritis Presenting as Thrombotic Microangiopathy with Diffuse Pseudotubularization Possibly Caused by Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Intern Med.* 2018;57(11):1617-23. doi: 10.2169/internalmedicine.0228-17
  43. Yu F, Haas M, Glasscock R, Zhao MH. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:483-95. doi: 10.1038/nrneph.2017.85
  44. Song D, Wu LH, Wang FM, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):R12. doi: 10.1186/ar4142
  45. Espinosa G, Rodríguez-Pintó I, Gomez-Puerta JA, et al; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Relapsing catastrophic antiphospholipid syndrome potential role of microangiopathic hemolytic anemia in disease relapses. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;42(4):417-23. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.05.005
  46. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2018;92:1-11. doi: 10.1016/j.jaut.2018.05.007
  47. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296-304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
  48. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Ананьева Л.П. и др. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57:1-40 [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, et al. Prospects for anti-b-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice.* 2019;57:1-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
  49. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev.* 2013;12:1085-90. doi: 10.1016/j.autrev.2013.05.004
  50. Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Espinosa G. Rituximab and its therapeutic potential in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemostasis.* 2015 Feb;7(1):26-30. doi: 10.1177/1759720X14554793
  51. Wang CR, Weng CT, Liu MF. Monocentric experience of the rituximab therapy in systemic lupus erythematosus-associated antiphospholipid syndrome with warfarin therapy failure. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(1):e7-e8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.012
  52. Diószegi Á, Tarr T, Nagy-Vincze M, et al. Microthrombotic renal involvement in an SLE patient with concomitant catastrophic antiphospholipid syndrome: the beneficial effect of rituximab treatment. *Lupus.* 2018;27(9):1552-8. doi: 10.1177/0961203318768890
  53. Bhat SP, Rahman SZ. Rituximab treatment in new and refractory thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) patients: a review. *IJMSCR.* 2016;2:1-6.
  54. Sun L, Mack J, Li A, et al. Predictors of relapse and efficacy of rituximab in immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2019;3(9):1512-8. doi: 10.1182/bloodadvances
  55. Coppo P, Cuker A, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3:26-37. doi: 10.1002/rth2.12160
  56. Wijnsma KL, Ter Heine R, Moes DJAR, et al. Pharmacology, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Eculizumab, and Possibilities for an Individualized Approach to Eculizumab. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(7):859-74. doi: 10.1007/s40262-019-00742-8
  57. Lee H, Kang E, Kang HG, et al. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Korean J Intern Med.* 2020;35(1):25-40. doi: 10.3904/kjim.201
  58. Morren J, Li Y. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis, an update. *J Neurol Sci.* 2020;410:116648. doi: 10.1016/j.jns.2019.11
  59. Patel A, Lynch F, Shepherd SA. Newer Immunotherapies for the Treatment of Acute Neuromuscular Disease in the Critical Care Unit. *Curr Treat Options Neurol.* 2020;22(3):7. doi: 10.1007/s11940-020-0616-8
  60. Tinti MG, Carnevale V, Inglese M, et al. Eculizumab in refractory catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report and systematic review of the literature. *Clin Exp Med.* 2019;19(3):281-8. doi: 10.1007/s10238-019-00565-8
  61. De Holanda MI, Pôrto LC, Wagner T, et al. Use of eculizumab in a systemic lupus erythematosus patient presenting thrombotic microangiopathy and heterozygous deletion in CFHR1-CFHR3. A case report and systematic review. *Clin Rheumatol.* 2017;36(12):2859-67. doi: 10.1007/s10067-017-3823-2
  62. Raufi AG, Scott S, Darwish O, et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Secondary to Lupus Nephritis, Responsive to Eculizumab. *Hematol Rep.* 2016;8(3):6625. eCollection 2016 Sep 28.
  63. El-Husseini A, Hannan S, Awad A, et al. Thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: efficacy of eculizumab. *Am J Kidney Dis.* 2014;65(1):127-30. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.07.031
  64. Pickering MC, Ismajli M, Condon MB, et al. Eculizumab as rescue therapy in severe resistant lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(12):2286-8. doi: 10.1093/rheumatology/kev307
  65. Shapira I, Andrade D, Allen SL, Salmon JE. Brief report: induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2719-23. doi: 10.1002/art.34440
  66. Appenzeller S, Souza FH, Wagner Silva de Souza A, et al. HELLP syndrome and its relationship with antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:517-23. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.05.007
  67. Muller-Calleja N, Ritter S, Hollerbach A, et al. Complement C5 but not C3 is expendable for tissue factor activation by cofactor-independent antiphospholipid antibodies. *Blood Adv.* 2018;2:979-86. doi: 10.1182/bloodadvances.2018017095
  68. Strakhan M, Hurtado-Sbordoni M, Galeas N, et al. 36-Year-old female with catastrophic antiphospholipid syndrome treated with eculizumab: a case report and review of literature. *Case Rep Hematol.* 2014;2014:704371. doi: 10.1155/2014/704371
  69. Wig S, Chan M, Thachil J, et al. A case of relapsing and refractory catastrophic anti-phospholipid syndrome successfully managed with eculizumab, a complement 5 inhibitor. *Rheumatology.* 2016;55:382-4. doi: 10.1093/rheumatology/kev371

70. Gustavsen A, Skattum L, Bergseth G, et al. Effect on mother and child of eculizumab given before caesarean section in a patient with severe antiphospholipid syndrome: a case report. *Medicine*. 2017;96:e6338. doi: 10.1097/MD.00000000000006338
71. Marchetti T, de Moerloose P, Gris JC. Antiphospholipid antibodies and the risk of severe and non-severe pre-eclampsia: the NOHA case-control study. *J Thromb Haemost*. 2016;14:675-84. doi: 10.1111/jth.13257
72. Kronbichler A, Frank R, Kirschfink M, et al. Efficacy of eculizumab in a patient with immunoadsorption-dependent catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report. *Medicine*. 2014;93:e143. doi: 10.1097/MD.0000000000000143
73. Barratt-Due A, Fløisand Y, Orrem HL, et al. Complement activation is a crucial pathogenic factor in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*. 2016;55:1337-9. doi: 10.1093/rheumatology/kew040
74. Guillot M, Rafat C, Buob D, et al. Eculizumab for catastrophic antiphospholipid syndrome – a case report and literature review. *Rheumatology*. 2018;57:2055-7. doi: 10.1093/rheumatology/key2
75. Geethakumari PR, Mille P, Gulati R, Nagalla S. Complement inhibition with eculizumab for thrombotic microangiopathy rescues a living-donor kidney transplant in a patient with antiphospholipid antibody syndrome. *Transfus Apher Sci*. 2017;56(3):400-3. doi: 10.1016/j.transci.2017.02.007
76. Zikos TA, Sokolove J, Ahuja N, Berube C. Eculizumab Induces Sustained Remission in a Patient With Refractory Primary Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Clin Rheumatol*. 2015;21(6):311-3. doi: 10.1097/RHU.0000000000000290
77. Lonze BE, Zachary AA, Magro CM, et al. Eculizumab prevents recurrent antiphospholipid antibody syndrome and enables successful renal transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14(2):459-65. doi: 10.1111/ajt.12540
78. Lonze BE, Singer AL, Montgomery RA. Eculizumab and renal transplantation in a patient with CAPS. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1744-5. doi: 10.1056/NEJMc0910965
79. Bakhtar O, Thajudeen B, Braunhut BL, et al. A case of thrombotic microangiopathy associated with antiphospholipid antibody syndrome successfully treated with eculizumab. *Transplantation*. 2014;98(3):e17-8. doi: 10.1097/TP.0000000000000267
80. Canaud G, Kamar N, Anglicheau D, et al. Eculizumab improves posttransplant thrombotic microangiopathy due to antiphospholipid syndrome recurrence but fails to prevent chronic vascular changes. *Am J Transplant*. 2013;13(8):2179-85. doi: 10.1111/ajt.12319
81. Hadaya K, Ferrari-Lacraz S, Fumeaux D, et al. Eculizumab in acute recurrence of thrombotic microangiopathy after renal transplantation. *Am J Transplant*. 2011;11(11):2523-7. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03696.x
82. Olson SR, Lu E, Sulpizio E, et al. When to Stop Eculizumab in Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathies. *Am J Nephrol*. 2018;48(2):96-107. doi: 10.1159/000492033
83. Zelek WM, Xie L, Morgan BP, Harris CL. Compendium of current complement therapeutics. *Mol Immunol*. 2019;114:341-52. doi: 10.1016/j.molimm.2019.07.030
84. Thurman JM, Yapa R. Complement Therapeutics in Autoimmune Disease. *Front Immunol*. 2019 Apr 3;10:672. doi: 10.3389/fimmu.2019.00672
85. Bekker P, Dairaghi D, Seitz L, et al. Characterization of pharmacologic and pharmacokinetic properties of CCX168, a potent and selective orally administered complement 5a receptor inhibitor, based on preclinical evaluation and randomized Phase 1 clinical study. *PLoS One* 11:e0164646. doi: 10.1371/journal.pone.0164646
86. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al; CLEAR Study Group. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2756-67. doi: 10.1681/ASN.2016111179
87. Callewaert F, Roodt J, Ulrichts H, et al. Evaluation of efficacy and safety of the anti-VWF Nanobody ALX-0681 in a preclinical baboon model of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2012;120:3603-10. doi: 10.1182/blood-2012-04-420943
88. Hanlon A, Metjian A. Caplacizumab in adult patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ther Adv Hematol*. 2020;11:2040620720902904. doi: 10.1177/2040620720902904

Поступила 10.04.2020