

© В.А. Добронравов, А.В. Карунная, В.Г. Сиповский, 2020
УДК 616.5-002.525.2 : 616.61-002

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-40-54

В.А. Добронравов^{1,2*}, А.В. Карунная^{1,2}, В.Г. Сиповский¹

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ПРЕЗЕНТАЦИЯ ЛЮПУС-НЕФРИТА (ОДНОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 157 СЛУЧАЕВ)

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Анализ клинико-морфологических проявлений люпус-нефрита (ЛН) и их взаимосвязей. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В ретроспективное срезное исследование включены 157 пациентов с клиническими признаками ЛН (женщины – 87 %, 39±13 лет), из которых диагноз подтвержден морфологически у 133. Анализировали клинические данные, показатели клинической (шкала SELENA-SLEDAI) и иммунологической активности системной красной волчанки (СКВ), гистологические изменения на момент диагностики поражения почек в клинике. В мультивариантных регрессионных моделях определяли клинические факторы, ассоциированные с развитием пролиферативного и некротизирующего фенотипа ЛН. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У 48 % пациентов с ЛН расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) составила ≤59 мл/мин/1,73 м². В 14 % случаев выявлено острое повреждение почек (ОПП). Нефротический синдром выявлен в 33 % случаев, иммунологическая активность СКВ – в 87 %. Доминирующим классом ЛН был IV (31,1 %); пролиферативные классы представляли 68,2 % всех случаев ЛН. У трех пациентов (2,3 %) выявлена волчаночная подоцитопатия. рСКФ, в большей степени, была ассоциирована с выраженностью острых и хронических изменений тубулоинтерстиция и сосудов, в меньшей – с гломерулярными альтерациями. Суточная протеинурия и гематурия, иммунологические индексы СКВ коррелировали с активными пролиферативно-гиперпластическими повреждениями клубочков. Проллиферативные классы ЛН определены у троих из 8 пациентов, не имевших на момент биопсии почки существенной протеинурии. При логистическом регрессионном анализе установлено, что риск развития пролиферативного ЛН ассоциирован с уровнем антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) >130 IU/ml [отношение рисков (ОР) 3,36; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,18–9,59] и систолическим артериальным давлением (АД) (ОР – 1,28; 95 % ДИ 1,01–1,55 (на каждые +10 мм рт. ст.)). Фокальное некротизирующее поражение клубочков с формированием полулуний было выявлено в 27 % ЛН; сопровождалось более выраженными клиническими и морфологическими проявлениями воспалительного повреждения клубочков и тубулоинтерстиция. Независимыми клиническими предикторами некротизирующего ЛН были наличие ОПП на момент морфологической диагностики (ОР – 6,10; 95 % ДИ – 1,57–23,75) и одновременное повышение анти-дсДНК и снижение комплемента (С3 и/или С4 фракций) (ОР – 9,99; 95 % ДИ – 2,10–47,25). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Иммунокомплексное, опосредованное локальной активацией комплемента поражение клубочков почек при СКВ гетерогенно и представлено пролиферативными, непролиферативными классами ЛН или их сочетаниями, а также особыми вариантами гломерулярного повреждения – люпус-подоцитопатией и некротизирующим ЛН. Точная клинико-морфологическая диагностика ЛН, ассоциированных альтераций сосудов и тубулоинтерстиция, должна быть основой для оценки тяжести процесса, прогноза и выбора персонализированной терапии.

Ключевые слова: системная красная волчанка, люпус-нефрит, волчаночная подоцитопатия, гломерулонефрит, клинические проявления, морфологическая диагностика, иммуноморфология, морфология, клинико-морфологические корреляции, некротизирующий люпус-нефрит, полулуния

В.А. Dobronravov^{1,2*}, А.В. Karunnaya^{1,2}, В.Г. Sipovskii¹

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PRESENTATION OF LUPUS NEPHRITIS: A SINGLE-CENTER STUDY OF 157 CASES

¹Research Institute of Nephrology, ²Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

THE AIM: Analysis of clinical and morphological manifestations of lupus nephritis (LN) and their correlations. **PATIENTS AND METHODS.** A retrospective cross-sectional study included 157 patients (pts) with clinical signs of LN (females 87 %, age 39±13 years). The diagnosis was confirmed morphologically in 133 cases. Clinical (including SELENA-SLEDAI score), immunological

Контактная информация:

*Добронравов В.А. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии. Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Corresponding author:

*V.A. Dobronravov. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology. Phone: +7(812)338-69-01; e-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

and histological parameters were analyzed at the time of kidney biopsy. Clinical factors associated with the development of proliferative and necrotizing LN phenotype were determined in multivariate logistic regression models. **RESULTS.** Forty eight percents of patients with LN had the estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≤ 59 ml/min/1.73m². Acute kidney injury (AKI) was found in 14 % of cases. Nephrotic syndrome was detected in 33 % of cases, while immunological activity of systemic lupus erythematosus (SLE) was obvious in 87 %. Dominant morphological class of LN was IV (31.1 %) and 68.2 % of all LN cases were represented by proliferative LN classes. Lupus podocytopathy was diagnosed in three patients (2,3 %). eGFR was mainly associated with the severity of acute and chronic changes in tubulointerstitium and vessels and, to a lesser degree, with glomerular alterations. Proteinuria and hematuria, immunological activity of SLE correlated with active glomerular inflammatory injuries. Proliferative classes LN were able to be identified in patients who did not have significant proteinuria at the time of kidney biopsy. In logistic regression analysis the risk of developing proliferative LN was associated with the level of antibodies to double-stranded DNA (anti-dsDNA) >130 IU/ml (hazard ratio (HR) 3.36 95 % confidence interval (CI) 1.18-9.59) and systolic blood pressure (BP) (HR 1.28 95 % CI 1.01-1.55 (for every +10 mm Hg). Focal necrotizing glomerular lesions with cellular crescents formation was detected in 27 % of LN (71 % of them were classes III or IV). These cases had significantly more pronounced clinical and histological manifestations (glomerular and tubulointerstitial inflammation). Independent clinical factors associated with necrotizing LN were the presence of AKI at the time of kidney biopsy (HR 6.10 95 % CI 1.57-23.75) and a combination of abnormal anti-dsDNA with the decrease of serum complement (C3 and/or C4) (HR 9.99 95 % CI 2.10-47.25). **CONCLUSION.** Glomerular injury mediated by immune complexes and local activation of complement in SLE is heterogeneous being represented by proliferative, non-proliferative classes of LN or their combinations, as well as special variants of glomerular damage – lupus podocytopathy and necrotizing LN. A precise clinicomorphological diagnosis of LN and associated vascular and tubulointerstitial alterations should be the basis for assessing the disease severity and prognosis and for a choice of personalized therapy.

Keywords: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, lupus podocytopathy, glomerulonephritis, clinical manifestation, morphological diagnostics, immunomorphology, morphology, clinical and morphological correlations, necrotizing lupus nephritis, crescents

Для цитирования: Добронравов В.А., Карунная А.В., Сиповский В.Г. Клинико-морфологическая презентация люпус-нефрита (одноцентровое исследование 157 случаев). *Нефрология* 2020;24(6):40-54. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-40-54

For citation: Dobronravov V.A., Karunnaya A.V., Sipovskii V.G. Clinical and morphological presentation of lupus nephritis: a single-center study of 157 cases. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(6):40-54 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-40-54

ВВЕДЕНИЕ

Поражение почек – частое осложнение СКВ, развивается в среднем в 40 % случаев [1–3]. Морфологические изменения могут затрагивать различные компартменты почки: канальцы, интерстиций, сосуды и клубочки. Гломерулярные повреждения, соответствующие разным классам ЛН, наиболее распространены [4] и сопряжены с повышением риска развития терминальной почечной недостаточности, который, по данным разных исследований через 5, 10 и 15 лет составляет 3–11, 6–19 и 19–25 % соответственно [5]. Почечный прогноз зависит от выраженности и характера гистологических изменений, определяемых классами ЛН [6], которые в значительной степени определяют подходы к лечению, что отражено в современных клинических рекомендациях [7–9]. Наиболее неблагоприятными являются пролиферативные варианты ЛН – III и IV классы [1, 3].

Оригинальные исследования, касающиеся клиничко-морфологических описаний ЛН в российской популяции, опубликованные ранее [10–16], включали ограниченное число случаев (от 10 до 55) прижизненной морфологической верификации диагноза. Целью представляемого исследования был детальный анализ клиничко-морфологических проявлений болезни и их взаимосвязей в представительной группе пациентов с ЛН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

В ретроспективное срезное исследование включены пациенты с установленным диагнозом СКВ, которые были подвергнуты диагностике поражения почек в клинике Научно-исследовательского института нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в период с 01.07.1999 г. по 01.07.2020 г. (n=172). Диагноз СКВ во всех случаях был установлен в соответствии с диагностическими критериями Американской Коллегии ревматологов (ACR) 1997 года [17]. Случаи сочетания СКВ и вторичного антифосфолипидного синдрома (АФЛС), васкулита, ассоциированного с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ), включали в исследование, если проявления СКВ были доминирующими в клинической картине на момент проведения почечной диагностики. Для последующего анализа были отобраны случаи с клиническими признаками СКВ-ассоциированного поражения клубочков (n=157). Из них диагноз подтвержден и детализирован морфологически с определением класса ЛН или других поражений клубочка в 133 (84,7%). Из 24 пациентов, которым биопсия почки не была выполнена, у 19 на фоне предшествующей терапии была определена почечная ре-

миссия ЛН (СПБ была $<0,5$ г/24 ч) с отсутствием формальных показаний к морфологическому исследованию. В остальных случаях ЛН с существенной протеинурией ($n=5$) были выявлены противопоказания к проведению биопсии.

Исследование одобрено этическим комитетом учреждения.

Клинические данные

Регистрировали пол, возраст пациента, сроки появления первых клинических проявлений заболевания, сроки вовлечения в патологический процесс почек, даты диагнозов СКВ и ЛН, сроки и объем проводимого лечения. На момент диагностики поражения почек в клинике регистрировали следующие параметры: креатинин сыворотки (Pcr) с определением pСКФ, наличие и стадию ОПП, необходимость проведения заместительной почечной терапии – острого гемодиализа, максимальные и рутинные значения систолического и диастолического АД, суточную потерю белка (СПБ), альбумин сыворотки, наличие нефротического синдрома – СПБ $\geq 3,5$ г/сут/1,73 м² в сочетании со снижением альбумина в сыворотке крови <30 г/л, изменения осадка мочи при микроскопии: эритроцитурию, лейкоцитурию, цилиндрурию (число элементов в поле зрения (п/з)), клинически явные экстраренальные проявления, основные показатели клинического анализа крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты), титр антинуклеарного фактора (АНФ), уровень анти-дсДНК, C3 и C4 фракций комплемента, а также (при необходимости) уровень антител к кардиолипину классов G и M, β -2-гликопротеину класса G. Референсные значения иммунологических показателей: титр АНФ $<1:160$, анти-дсДНК $<25,00$ IU/ml, C3 0,790–1,520 г/л, C4 0,160–0,380 г/л, антитела к кардиолипину классов G и M – <12 GPL/ml и <12 MPL/m, соответственно, антитела к β -2-гликопротеину <20 RU/ml.

Большинству пациентов ($n=120$, 70 %) к моменту госпитализации в клинику было начато лечение (в основном, стероидами (62 %) или стероидами в сочетании с циклофосфамидом (28 %)), длительность которого составила 0,5–4 мес.

Морфологические данные

Диагноз ЛН был установлен на основании данных светооптической микроскопии, иммуноморфологического анализа и, при необходимости, электронной микроскопии. Из 133 случаев морфологически подтвержденного поражения клубочков детальный анализ морфологических данных был проведен в 115 случаях. Оценивали светооптические гистологические изменения раз-

личных структур почки: глобальный и сегментарный склероз клубочков, клеточные и фиброзные полулуния (количественно, в % от общего числа клубочков в биоптате), мезангиальную и эндокапиллярную пролиферацию, расширение мезангиального матрикса, интерстициальный фиброз и тубулярную атрофию (ИФТА), некроз канальцев, отек и клеточную инфильтрацию интерстиция, сосудистый гиалиноз и тромбоз, тромбоз капилляров клубочка и тубулоинтерстиция, эластофиброз сосудов, периваскулярный склероз (количественно: 0 баллов <5 %; 1 балл – 6–25 %; 2 балла – 26–50 %; 3 балла – >50 %). Фиксировали наличие очаговых некробиотических изменений клубочка [6].

При иммунофлуоресцентной микроскопии полуколичественно в баллах от 0 до 3 оценивали выраженность гломерулярных депозитов иммуноглобулинов (Ig) A, M, G, C3, C1q и фибриногена. Морфологические исследования были выполнены в лаборатории клинической иммунологии и морфологии Научно-исследовательского института нефрологии (канд. мед. наук В.Г. Сиповский, И.К. Клемина).

Класс нефрита определен в соответствии с действующей морфологической классификацией ISN/RPS 2003 г. [6].

Оценка активности

У всех пациентов для определения активности СКВ применена шкала SELENA-SLEDAI [8, 18]. Для расчета общего балла шкалы определяли критериальные признаки, входящие в шкалу, в течение 10 дней, предшествующих диагностике. Активность СКВ оценивали по градациям общего балла SELENA-SLEDAI (0 – отсутствие активности, 1–5 баллов – минимальная активность, 6–10 – умеренная, 11–19 – высокая, >20 – очень высокая). Отдельно анализировали «почечный» компонент SELENA-SLEDAI, (максимальный балл – 16, по 4 балла каждый из параметров: СПБ $>0,5$ г/24 ч, эритроцитурия – >5 клеток в п/з, наличие гранулярных/эритроцитарных цилиндров, лейкоцитурия >5 клеток в п/з при исключении инфекции мочевыводящих путей) и «иммунологический» (повышение анти-дсДНК выше верхней границы нормы, снижение C3 и/или C4 компонентов комплемента ниже нормы (наличие признака=2 балла)).

Статистический анализ

Для описательной статистики качественных параметров использовали частоты (доли, проценты). Непрерывные переменные выражены как среднее значение с его стандартным отклонением

($M \pm SD$) или как медиана с межквартильным размахом (Me (25%; 75%)) в зависимости от распределения признака или среднее и 95% ДИ. Межгрупповые различия в зависимости от типа переменных и характера распределения оценивали при помощи парного t -критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона, U -теста Манна–Уитни и дисперсионного анализа. Для оценки связей между показателями применяли корреляционный анализ Спирмена. Множественный логистический регрессионный анализ применяли для определения факторов, связанных с развитием пролиферативного и некротизирующего вариантов ЛН. Показатели с существенным смещением распределения могли быть подвергнуты логарифмической трансформации перед включением в анализ.

Использовали лицензионный пакет прикладных статистических программ SAS Statistical Software Version 9.2 (SAS Institute Inc., USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст исследуемой когорты ($n=172$) составил 39 ± 13 лет, женщин было 149 (87%). Медиана периода течения болезни от появления первых клинических симптомов СКВ до установления диагноза – 8 (2; 42) мес. У 51 (30%) пациента диагноз СКВ впервые установлен при проведении нефрологического обследования. В 31 случае (18%) установлено наличие вторичного АФЛС, в 3 случаях имело место сочетание СКВ и АНЦА-васкулита. 3 случая представлены сочетанием СКВ с другими аутоиммунными синдромами в рамках СЗСТ.

В группе пациентов с ЛН ($n=157$) средний возраст составил 39 ± 13 лет (женщины – 87%). Медиана периода течения ЛН (от момента подтвержденного вовлечения почек в патологический процесс до диагностики в клинике) составила 9 (2; 65) мес. Основные клинические показатели группы представлены в табл. 1.

У более 1/2 пациентов была высокая степень активности СКВ по шкале SELENA-SLEDAI (рис. 1, А). Основной вклад в общий балл в большинстве случаев приносил «почечный» компонент – 67 (50; 80) %. Распределение пациентов в зависимости от его значения представлено на рис. 1, В.

Вклад в общий балл «иммунологического» компонента (повышение уровня анти-дсДНК, наличие гипокплементемии) составил 20 (13; 33)%. По шкале SELENA-SLEDAI та или иная степень иммунологической активности СКВ зарегистрирована у 78% пациентов; с учетом повы-

Таблица 1 / Table 1

Основные клинические показатели у пациентов с ЛН ($n=157$)

Clinical data in patients with lupus nephritis ($n=157$)

Показатель, единицы измерения	Значение
Креатинин, ммоль/л	0,093 (0,068; 0,145)*
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	64 (41; 101)*
Стадии ХБП, n (%):	
1 (≥ 90 мл/мин/1,73 м ²)	56 (36)
2 (60–89 мл/мин/1,73 м ²)	26 (17)
3 (30–59 мл/мин/1,73 м ²)	54 (34)
4 (15–29 мл/мин/1,73 м ²)	15 (10)
5 (< 15 мл/мин/1,73 м ²)	6 (4)
ОПП (2–3 стадии KDIGO 2012), n (%)	19 (14)
Потребность в ЗПТ (острый диализ), n (%)	4 (3)
Эритроцитурия, число клеток в поле зрения:	9 (2; 33)
Эритроцитурия, n (%)	137 (87)
Цилиндрурия, число цилиндров в поле зрения:	
гранулярные	0 (0; 1)*
гиалиновые	0 (0; 1)*
восковидные	0 (0; 1)*
Цилиндрурия, n (%)	69 (44)
Лейкоцитурия**, число клеток в поле зрения	4 (2; 11)*
Лейкоцитурия**, n (%)	64 (41)
СПБ, г/24 ч/1,73 м ²	2,99 (1,01; 6,44)*
Альбумин сыворотки, г/л	30,8 (25,5; 36,1)*
Нефротический синдром, n (%)	52 (33)*
Систолическое АД, мм рт. ст.	140 (130; 160)*
Диастолическое АД, мм рт. ст.	90 (80; 100)*
Артериальная гипертензия, n (%)	101 (64 %)
АНФ, титр	1:640 (1:160; 1:1280)*
Повышение титра АНФ, n (%)	133 (85%)
Антитела к дсДНК, IU/ml	79,00 (22,00; 254,71)*
Повышение антител к дсДНК, n (%)	101 (64 %)
Фракции комплемента, г/л:	
С3	0,686 (0,435; 0,907)*
С4	0,130 (0,080; 0,196)*
Гипокплементемия (С3 и/или С4), n (%)	107 (68 %)
Гемоглобин, г/л	114 (98; 127)*
Анемия (гемоглобин < 120 г/л), n (%)	96 (61)
Лейкоциты, 10^9 /л	6,6 (5,1; 9,2)*
Лейкопения, n (%)	19 (12)
Тромбоциты, 10^9 /л	249 (199; 304)*
Тромбоцитопения, n (%)	18 (11)

Примечание. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; ОПП – острое повреждение почек; ЗПТ – заместительная почечная терапия; СПБ – суточная потеря белка; АД – артериальное давление; АНФ – антинуклеарный фактор; дсДНК – двуспиральная дезоксирибонуклеиновая кислота; С3, С4 – фракции комплемента; * медиана (интерквартильный размах); ** исключена инфекция мочевыводящих путей.

шения титра АНФ и/или наличия других аутоантител иммунологическая активность СКВ была очевидна в 87% случаев.

Морфологические данные

Доминирующим классом ЛН был IV, а проли-

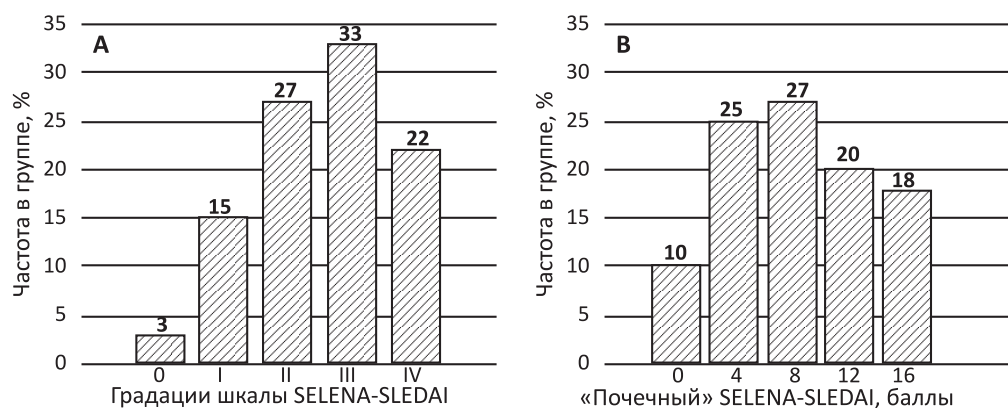


Рисунок 1. Распределение пациентов по общей и «почечной» активности СКВ при оценке по шкале SELENA-SLEDAI (n=157).

А – общая активность СКВ по шкале SELENA-SLEDAI; В – «почечный» компонент шкалы SELENA-SLEDAI
Figure 1. Distribution of patients depending on SELENA-SLEDAI score (n=157): А – total SLE activity; В – renal component of SELENA-SLEDAI

Примечание для рисунка 1 А: 0 – отсутствие активности (0 баллов); I – минимальная активность (1–5 баллов); II – умеренная активность (6–10 баллов); III – высокая активность (11–19 баллов); IV – очень высокая активность (20 баллов и более).

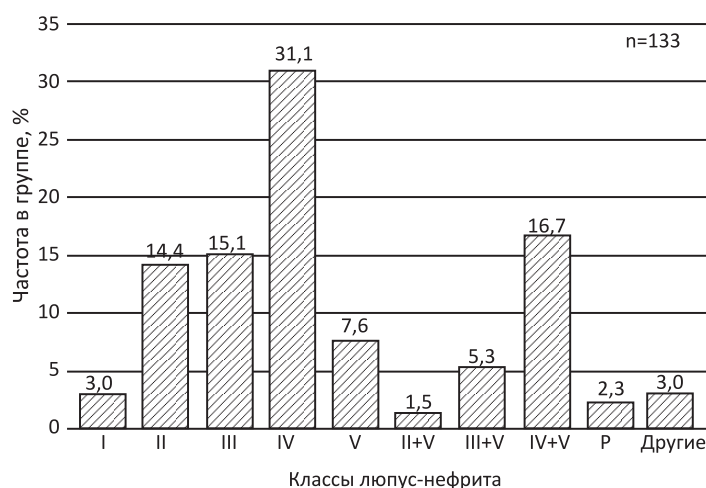


Рисунок 2. Частота классов волчаночного нефрита (n=133)
Figure 2. Frequency of lupus nephritis ISN/RPS classes (n=133)
P – волчаночная подоцитопатия.

феративные классы представляли 2/3 всех случаев ЛН (рис. 2).

Среди типичных гломерулярных поражений, существенно варьировавших по выраженности в зависимости от класса ЛН, наиболее распространенными были гиперклеточность эндотелия капилляров клубочка и мезангиального матрикса с гиперплазией последнего. Почти в каждом третьем случае обнаруживали признаки очагового некроза гломерулярных капилляров с формированием полулуний. Выявлена значительная распространенность альтераций других компартментов почки в виде: интерстициального воспаления, перитубулярного капиллярита, тубулярного некроза, а также изменений сосудистой стенки. Около трети всех случаев морфологически вери-

фицированного ЛН демонстрировали существенные фибропластические изменения клубочков и интерстиция (табл. 2).

Иммуноморфологический паттерн «full-house» был выявлен в 31 % всех случаев. В подавляющем большинстве остальных случаев депозиты одного или двух классов Ig сочетались с выявлением одной или обеих фракций компле-

мента (С3 и С1q) (табл. 3). Выраженность депозитов иммунных комплексов в пределах клубочков не отличалась между предлеченными и наивными к терапии случаями (данные не представлены).

Корреляции клинических, иммунологических и морфологических показателей у больных волчаночным нефритом

Клинико-иммунологические корреляции

Клинические и иммунологические параметры имели разнообразные связи (табл. 4). Суточная протеинурия была связана с анти-дсДНК, С3 фракцией комплемента. Изменения клеточного состава мочи имели достоверную прямую связь с титром АНФ и анти-дсДНК, обратную – С3 и С4 фракциями комплемента. Ассоциаций между исследуемыми иммунологическими параметрами и значениями Pcr, pСКФ, АД не установлено.

Клинико-морфологические корреляции

Морфологические изменения имели разнообразные связи с основными клиническими показателями выраженности повреждения почек (табл. 5). Индексы глобальной функции почек (Pcr, pСКФ) в большей степени были ассоциированы с выраженностью острых и хронической изменений тубулоинтерстиция и сосудов и в меньшей – с гломерулярными альтерациями. Суточная протеинурия коррелировала с показателями, отражающими активные пролиферативно-гиперпластические повреждения клубочков, как и гематурия. По-

Таблица 2 / Table 2

**Морфологические изменения,
светооптическое исследование (n=115)
Morphological alterations, light microscopy (n=115)**

Показатель*	Значение, единица измерения	Частота признака, %
Глобальный склероз клубочков	7 (0; 17) % ^a	40 ^b
Сегментарный склероз клубочков	6 (0; 18) % ^a	16 ^b
Глобальный и сегментарный склероз клубочков	17 (6; 37) % ^a	19 ^b
Фиброзные полулуния	0 (0; 0) % ^a	10 ^c
Клеточные полулуния	0 (0; 5) % ^a	27 ^c
Клеточные или фиброзные полулуния	0 (0; 8) % ^a	34 ^c
Мезангиальная пролиферация	1 (1; 2) баллы	78 ^c
Эндокапиллярная пролиферация	1 (0; 1) баллы	57 ^c
Расширение мезангиального матрикса	2 (1; 2) баллы	94 ^c
ИФТА	1 (0; 2) баллы	33 ^b
Некроз канальцев (> 10 %)	0 (0; 0) баллы	18 ^d
Отек интерстиция	0 (0; 1) баллы	42 ^c
Клеточная инфильтрация интерстиция	1 (0; 1) баллы	60 ^d
Сосудистый гиалиноз	0 (0; 0) баллы	12 ^c
Тромбоз капилляров клубочка	0 (0; 0) баллы	9 ^c
Эластофиброз сосудов	1 (0; 2) баллы	60 ^c
Периваскулярный склероз	1 (0; 1) баллы	62 ^c
Индекс хронизации	3 (2; 5) баллы	-

Примечание. ^a От общего числа клубочков; ^b доля случаев с выраженностью показателя >25%; ^c доля случаев с любой выраженностью показателя; ^d доля случаев с выраженностью показателя >10%; ИФТА – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия; * значения представлены как медиана с межквартильным размахом (Me(25%;75%)) или как доли/проценты.

Таблица 3 / Table 3

**Частота выявления и выраженность депозитов
иммуноглобулинов и комплемента в клубочках по данным
иммунофлуоресцентной микроскопии (n=115)
Frequency of detection and severity of deposits of immunoglobulins
and complement in the glomeruli according to immunofluorescence
microscopy (n=115)**

Показатель, единицы измерения	Выраженность, баллы		Частота, %	
	БМК	Мезангий	БМК	Мезангий
Отложения IgA, баллы	0 (0; 2)	0 (0; 2)	37%	37%
Отложения IgM, баллы	0 (0; 2)	2 (0; 2)	47%	58%
Отложения IgG, баллы	0 (0; 2)	0 (0; 1)	36%	25%
Отложения C3, баллы	2 (0; 2)	2 (0; 2)	54%	59%
Отложения C1q, баллы	0 (0; 2)	0 (0; 2)	34%	32%
Отложения фибриногена, баллы	0 (0; 1)	0 (0; 0)	22%	19%

Примечание. БМК – базальная мембрана клубочка; IgA, IgM, IgG – иммуноглобулины классов A, M, G; C3, C1q – компоненты комплемента.

следняя также была отчетливо связана с воспалением микрососудов интерстиция и его отеком (см. табл. 5).

Среди пациентов без выраженной протеинурии (<1 г/24 ч) на момент биопсии почки (0,57 г/24 ч, 95 % ДИ 0,42–0,72, n=20) в каждом втором случае выявлен III или IV класс ЛН. В частности, пролиферативные классы ЛН (III или IV) определены у троих из 8 пациентов, не имевших на момент биопсии почки существенной протеинурии (<0,5 г/24 ч).

Сравнительный анализ показал, что пациенты, получившие иммуносупрессивную терапию, имели некоторые достоверные отличия от непредлеченных случаев ЛН: более высокие значения рСКФ, более низкую частоту ОПП, меньше долю клеточных полулуний и воспаления интерстиция. Анализ, ограниченный только случаями ЛН классов III–IV, таких различий не выявил (данные не представлены).

Связи морфологических изменений и иммунологической активности СКВ

Высокодостоверные связи выявлены между основными индексами иммунологической активности СКВ (анти-дсДНК, C3, C4) и активными гломерулярными повреждениями – клеточными полулуниями, гиперклеточностью, расширением матрикса, глобальным утолщением базальной мембраны клубочка, тромбозом капилляров клубочка, сосудистым гиалинозом, а также с выраженностью гломерулярных депозитов разных классов Ig и комплемента (C3 и C1q). Примечательно, что для АНФ таких корреляций выявлено не было (табл. 6 и 7).

Гломерулярные поражения вне классов ЛН ISN/RPS

Гломерулярные поражения и вторичный АФЛС

При сравнительном анализе мы не выявили каких-либо существенных различий в выраженности клинических и морфологических изменений почек в группах пациентов с ЛН с наличием (n=22) и отсутствием (n=93) АФЛС, хотя у первых чаще находили депозиты IgA, IgG в перитубулярных капиллярах, а IgG и C1q в стенках артерий. Уровень антител к кардиолипину классов G и M, β-2-гликопротеину класса G также не был связан ни с выраженностью клинических, ни морфоло-

Таблица 4 / Table 4

Клинико-иммунологические корреляции у пациентов с ЛН (n=157)
(приведены коэффициенты корреляции Спирмена и значения p (в скобках))
Clinical and immunological correlations in patients with lupus nephritis (n=157)
(Spearman R and p-values (in brackets))

Показатель	Креатинин	рСКФ	СПБ	Гематурия	Лейкоцитурия	сист. АД	диаст. АД
АНФ	-0,03 (0,710)	0,04 (0,630)	0,08 (0,345)	0,16 (0,043)	0,32 (<0,001)	-0,08 (0,295)	-0,02 (0,787)
Анти-дсДНК	0,03 (0,742)	0,01 (0,949)	0,27 (0,001)	0,38 (<0,001)	0,31 (<0,001)	-0,04 (0,626)	0,03 (0,735)
С3	-0,03 (0,706)	-0,01 (0,984)	-0,30 (0,001)	-0,46 (<0,001)	-0,42 (<0,001)	-0,04 (0,651)	-0,09 (0,311)
С4	0,06 (0,507)	-0,09 (0,308)	-0,16 (0,066)	-0,33 (<0,001)	-0,31 (<0,001)	0,08 (0,372)	0,07 (0,428)

Примечание. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СПБ – суточная потеря белка; АД – артериальное давление, систолическое, диастолическое; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте; С3, С4 – фракции комплемента.

Таблица 5 / Table 5

Клинико-морфологические корреляции (n=115)
(приведены коэффициенты корреляции Спирмена и значения p (в скобках))
Clinical and morphological correlations (n=115) (Spearman R and p-values (in brackets))

Показатель	Креатинин	рСКФ	СПБ	Гематурия	Лейкоцитурия
Активные повреждения					
Клеточные полулуния	0,20 (0,034)	-0,18 (0,056)	0,29 (0,002)	0,43 (<0,001)	0,21 (0,025)
Мезангиальная пролиферация	-0,09 (0,845)	0,07 (0,445)	0,22 (0,015)	0,27 (0,002)	0,03 (0,757)
Эндокапиллярная пролиферация	0,12 (0,180)	-0,13 (0,175)	0,20 (0,001)	0,41 (<0,001)	0,23 (0,014)
Расширение мезангиального матрикса	0,10 (0,271)	-0,10 (0,289)	0,28 (0,002)	0,27 (0,003)	0,01 (0,881)
Некроз канальцев	0,35 (<0,001)	-0,366 (<0,001)	0,05 (0,571)	0,17 (0,063)	0,15 (0,103)
Клеточная инфильтрация интерстиция	0,59 (<0,001)	-0,56 (<0,001)	0,28 (0,003)	0,22 (0,015)	0,11 (0,238)
Отек интерстиция	0,48 (<0,001)	-0,47 (<0,001)	0,13 (0,179)	0,32 (<0,001)	0,10 (0,295)
Тромбоз капилляров клубочка	-0,01 (0,965)	-0,004 (0,971)	0,14 (0,202)	0,18 (0,102)	0,08 (0,453)
Перитубулярный капиллярит	0,45 (<0,001)	-0,458 (<0,001)	0,19 (0,068)	0,29 (0,002)	0,12 (0,223)
Хронические повреждения					
Глобальный склероз клубочков	0,30 (0,001)	-0,32 (<0,001)	0,03 (0,768)	-0,10 (0,286)	-0,26 (0,004)
Сегментарный склероз клубочков	-0,02 (0,862)	-0,01 (0,887)	0,01 (0,930)	-0,07 (0,470)	-0,08 (0,386)
Фиброзные полулуния	0,13 (0,163)	-0,12 (0,177)	0,01 (0,987)	-0,08 (0,405)	-0,15 (0,114)
Глобальное утолщение БМК	-0,01 (0,998)	0,01 (0,930)	0,32 (0,001)	0,05 (0,588)	0,10 (0,332)
Сегментарное утолщение БМК	0,31 (0,002)	-0,27 (0,007)	0,11 (0,264)	0,12 (0,241)	0,07 (0,460)
ИФТА	0,50 (<0,001)	-0,53 (<0,001)	0,01 (0,905)	-0,08 (0,367)	-0,03 (0,763)
Сосудистый гиалиноз	0,13 (0,148)	-0,17 (0,068)	-0,13 (0,159)	-0,16 (0,087)	-0,02 (0,837)
Эластофиброз сосудов	0,34 (<0,001)	-0,41 (<0,001)	-0,14 (0,131)	-0,01 (0,936)	-0,08 (0,374)
Периваскулярный склероз	0,25 (0,007)	-0,33 (<0,001)	-0,14 (0,131)	0,05 (0,589)	-0,03 (0,691)

Примечание. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СПБ – суточная потеря белка; БМК – базальная мембрана клубочка; ИФТА – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия.

Таблица 6 / Table 6

**Корреляции морфологических и иммунологических показателей
(n=115) (приведены коэффициенты корреляции Спирмена
и значения p (в скобках))**

**Morphological and immunological correlations (n=115)
(Spearman R and p-values (in brackets))**

Показатель	АНФ	дсДНК	С3	С4
Активные повреждения				
Клеточные полулуния	0,14 (0,145)	0,31 (0,002)	-0,35 (0,001)	-0,30 (0,004)
Мезангиальная пролиферация	-0,17 (0,075)	0,25 (0,010)	-0,50 (<0,001)	-0,45 (<0,001)
Эндокапиллярная пролиферация	0,01 (0,998)	0,26 (0,008)	-0,39 (<0,001)	-0,29 (0,006)
Расширение мезангиального матрикса	-0,04 (0,647)	0,28 (0,004)	-0,40 (<0,001)	-0,31 (0,003)
Некроз канальцев	-0,02 (0,814)	0,01 (0,871)	-0,01 (0,964)	0,05 (0,672)
Клеточная инфильтрация интерстиция	0,01 (0,876)	0,07 (0,510)	-0,12 (0,274)	0,09 (0,419)
Отек интерстиция	0,20 (0,037)	0,14 (0,174)	-0,19 (0,076)	0,01 (0,964)
Тромбоз капилляров клубочка	0,21 (0,056)	0,27 (0,018)	-0,22 (0,058)	-0,17 (0,144)
Тромбоз капилляров тубулоинтерстиция	-0,03 (0,810)	-0,01 (0,947)	0,16 (0,179)	0,06 (0,614)
Перитубулярный капилляртит	0,19 (0,054)	0,16 (0,123)	-0,28 (0,009)	-0,12 (0,271)

Примечание. АНФ – антинуклеарный фактор; дсДНК – антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте; С3, С4 – фракции комплемента; БМК – базальная мембрана клубочка.

Таблица 7 / Table 7

**Связи между показателями иммунологической активности
СКВ и депозитами иммунных комплексов в клубочках (n=115)
(приведены коэффициенты корреляции Спирмена
и значения p (в скобках))**

**Correlations between immunological activity of SLE and deposits of immune
complexes in the glomeruli (n=115) (Spearman R and p-values (in brackets))**

Показатель	АНФ	дсДНК	С3	С4
IgA (БМ)	0,03 (0,776)	0,13 (0,207)	-0,22 (0,048)	-0,24 (0,027)
IgA (мезангий)	0,13 (0,201)	0,12 (0,250)	-0,36 (0,001)	-0,25 (0,023)
IgM (БМ)	0,12 (0,250)	0,25 (0,017)	-0,24 (0,029)	-0,29 (0,007)
IgM (мезангий)	0,08 (0,458)	-0,02 (0,843)	-0,19 (0,089)	-0,16 (0,149)
IgG (БМ)	0,03 (0,788)	0,09 (0,368)	-0,16 (0,137)	-0,10 (0,389)
IgG (мезангий)	-0,04 (0,697)	0,14 (0,171)	-0,23 (0,038)	-0,16 (0,259)
С3 (БМ)	0,09 (0,356)	0,28 (0,007)	-0,39 (<0,001)	-0,36 (<0,001)
С3 (мезангий)	-0,01 (0,905)	0,05 (0,621)	-0,22 (0,045)	-0,10 (0,373)
С1q (БМ)	-0,01 (0,890)	0,29 (0,039)	-0,19 (0,085)	-0,19 (0,076)
С1q (мезангий)	0,16 (0,127)	0,27 (0,010)	-0,33 (0,002)	-0,17 (0,131)
Фибриноген (БМ)	-0,06 (0,569)	-0,06 (0,534)	-0,03 (0,806)	-0,09 (0,440)
Фибриноген (мезангий)	0,02 (0,832)	-0,04 (0,692)	-0,06 (0,614)	-0,08 (0,461)

Примечание. АНФ – антинуклеарный фактор; дсДНК – антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте; С3, С4, С1q – фракции комплемента; IgA, IgM, IgG – иммуноглобулины классов А, М, G; БМ – базальная мембрана.

гических признаков поражения клубочков (данные не представлены).

Волчаночная подоцитопатия

Из 133 случаев в 3 (2,3 %) диагностировано на-

личие особой формы поражения клубочков при СКВ – волчаночной подоцитопатии. Все имели выраженную протеинурию/нефротический синдром (с быстрым ответом на индукционную терапию высокодозными стероидами в комбинации с микрофенолатами (2 случая) или циклоспорином), в 2 случаях выявлено ОПП. Общей чертой был низкий или нормальный уровень анти-дсДНК при высоких титрах АНФ за счет выявления других типов антинуклеарных антител и отсутствии выраженной депрессии комплемента.

Иммунофлюоресценция и электронная микроскопия не выявили существенных депозитов иммунных комплексов в клубочках. При ультраструктурном анализе наряду с явными признаками подоцитопатии (микровиллезной трансформацией, тотальным нарушением структуры цитоподий, вакуолизацией цитоплазмы подоцитов с участками электроноплотной конденсации микрофибрилл) находили выраженные альтеративные изменения эндотелиоцитов: вакуолизацию цитоплазмы, «блэббинг», конденсацию и маргинализацию ядерного хроматина, набухание цистерн эндоплазматического ретикулума, комплекса

Гольджи и митохондрий с участками фокального некробиоза цитоплазмы. Увеличенные в объеме эндотелиоциты сегментарно обтурировали просвет капилляров и, взаимодействуя с адгезиро-

Таблица 8 / Table 8

Клинические данные пациентов с люпус-подоцитопатией
Clinical data of patients with lupus podocytopathy

Показатель, единицы измерения	Пациент		
	1	2	3
Пол	Ж	Ж	М
Возраст, годы	40	65	52
СПБ, г/24 ч/1,73 м ²	14,25	2,80	12,30
Альбумин сыворотки, г/л	10,0	26,4	11,8
Креатинин, ммоль/л	0,146	0,077	0,273
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	39	70	9
ОПП, стадия	2	нет	3
Острый диализ	нет	нет	да
Эритроцитурия, клетки в п/з	20	9	4
АНФ, титр	1:1280	1:1280	1:2560
Антитела к дсДНК, IU/ml	38,6	2,74	7,67
Другие антинуклеарные антитела	RNP/Sm 3+	Histone 3+; Nucleosome 3+	RNP/Sm 3+
C3	1,03	0,948	0,640
C4	0,294	0,219	0,298
Цитоподии подоцитов (ЭМ)	Утрачены тотально	Утрачены тотально	Утрачены тотально
Ig (A, M, G), C3, C1q в клубочках	нет	нет	нет (C3 (++) стенка артерий)

Примечание. СПБ – суточная потеря белка; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ОПП – острое повреждение почек; п/з – поле зрения; АНФ – антинуклеарный фактор; дсДНК – двуспиральная дезоксирибонуклеиновая кислота; 3+ – сильноположительный результат; C3, C4, C1q – фракции комплемента; Ig A, M, G – иммуноглобулины соответствующих классов; ЭМ – электронная микроскопия; Мф/ПЦ – макрофагальная/плазмочитарная инфильтрация интерстиция; ЭПД – электроноплотные депозиты.

ванными на них эритроцитами и тромбоцитами, формировали сегментарные микротромбы. Значимой патологии базальных мембран и электроноплотных депозитов в структурах гломерул выявлено не было.

Светооптически в гломерулах выявлены фокально-сегментарные изменения: микротромбозы, сморщивание капиллярных петель и мезангиолизис. Значительные изменения наблюдали в тубулоинтерстиции: вакуолярную дистрофию, очаговый некробиоз, очаговые микротромбы капилляров, перитубулярный отек и очаговую лейкоцитарную инфильтрацию с существенным количеством плазмочитов при небольшой выраженности склероза (табл. 8, рис. 3).

Некротизирующий ЛН

В 39 случаях выявлены те или иные некротизирующие изменения гломерул, как правило, в сочетании с наличием клеточных или фиброзно-клеточных полулуний. При сравнительном анализе у этих пациентов выявлены существенные различия по основным клиническим, иммунологическим, морфологическим параметрам, отражающим выраженность воспалительного повреждения клубочков и тубулоинтерстиция (табл. 9).

Прогнозирование пролиферативного и некротизирующего фенотипов люпус-нефрита

При логистическом регрессионном анализе (с

коррекцией модели по полу, возрасту, суточной протеинурии, гематурии, лейкоцитурии, цилиндрурии, рСКФ, экстраренальной активностью СКВ по шкале SELENA-SLEDAI) установлено, что риск развития пролиферативного ЛН ассоциирован с уровнем анти-дсДНК >130 IU/ml (ОР 3,36; 95 % ДИ 1,18–9,59) и систолическим АД (ОР 1,28; 95 % ДИ 1,01–1,55, на каждые +10 мм рт. ст.). Резкое повышение риска некротизирующего поражения клубочков было связано с наличием ОПП на момент морфологической диагностики (ОР 6,10; 95 % ДИ 1,57–23,75) и одновременного повышения анти-ДНК/снижения комплемента (C3 и/или C4) (ОР 9,99; 95 % ДИ 2,10–47,25) с коррекцией модели по полу, возрасту, суточной протеинурии, гематурии, лейкоцитурии, цилиндрурии, систолическому АД.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди отечественных исследований, посвященных проблеме ЛН [10–16], представляемое исследование является наиболее крупным и позволило получить детальные сведения о клинической презентации и морфологических чертах гломерулярных поражений при СКВ, а также сопоставить их с данными, полученными в других популяциях и географических зонах [2, 3].

Анализ клинических данных позволяет заключить, что ЛН относится к тяжелым вариан-

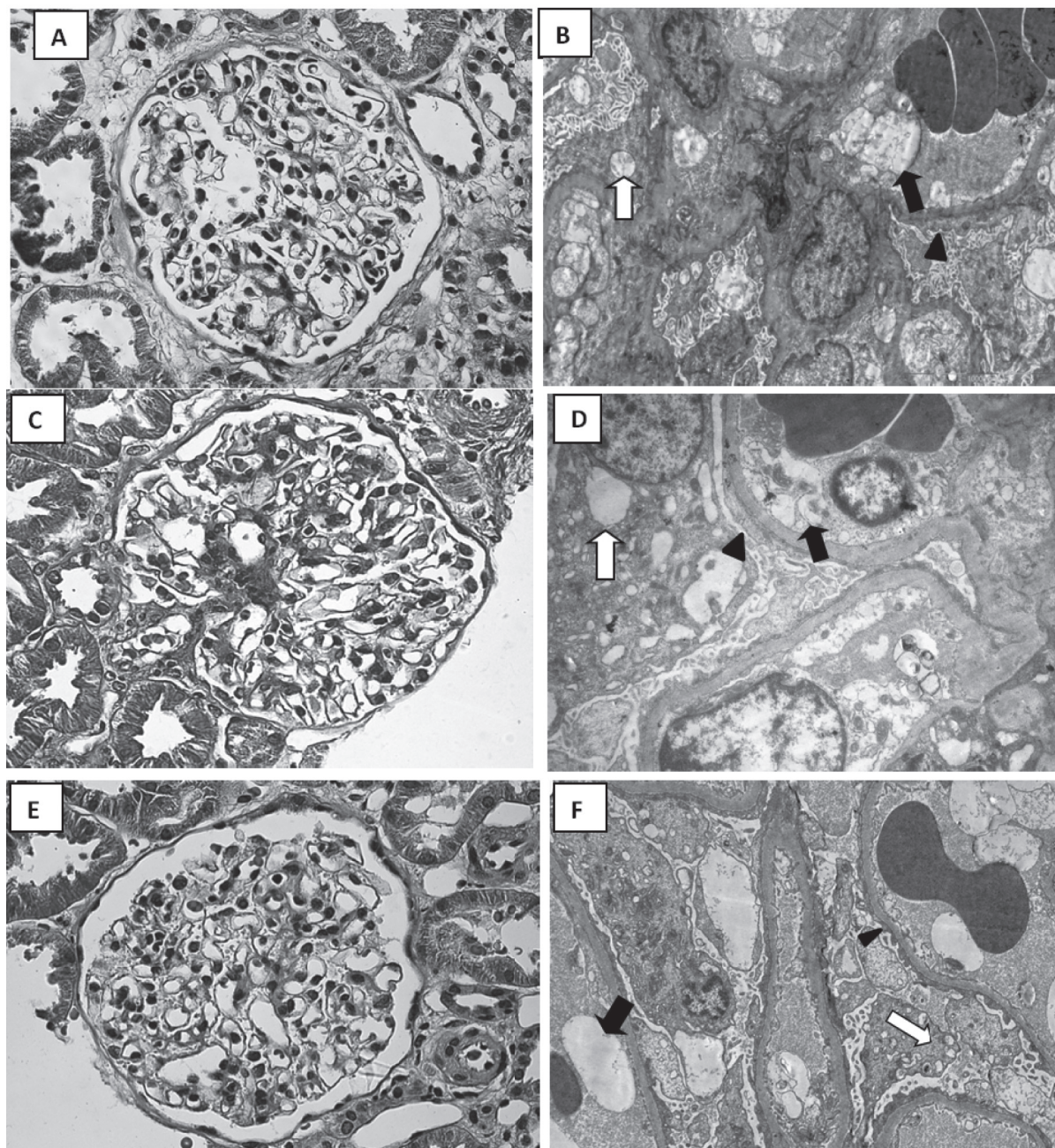


Рисунок 3. Случаи волчанской подоцитопатии: светооптические и ультраструктурные исследования (А, В – случай 3; С, D – случай 2; Е, F – случай 1) (см. табл. 8)

А, С, Е – микрофотограммы, окраска по Массону, увеличение X40. Структура клубочков сохранена, размеры не увеличены, без мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности.

В, D, F – электронограммы, увеличение X4000 (В) и X5000 (Е, F). Мочевое пространство свободно. Подоциты: содержат отдельные вакуоли и участки запустевания цитоплазмы (белые стрелки), выраженная микровиллезная трансформация, тотальная утрата нормальной структуры цитоподий (наконечник стрелки). Базальные мембраны не изменены. Изменение эндотелия – «блеббинг» и нарушение фенестрации (черные стрелки). Депозитов нет.

Figure 3. Cases of lupus podocytopathy: light-optical and ultrastructural studies (A, B – case 3; C, D – case 2; E, F – case 1) (see table 8)

там иммунореактивного поражения клубочков, что проявляется существенной частотой острой и хронической дисфункции почек, выраженностью симптомов гломерулярного повреждения, артериальной гипертензией. Клиническим представлениям вполне соответствуют морфологические проявления в виде сочетания активных воспалительно-гиперпластических черт патоло-

гического процесса с отчетливыми фибропластическими изменениями (см. табл. 2).

Очевидно, ЛН отражает наиболее тяжелые варианты течения СКВ, поскольку в подавляющем большинстве случаев гломерулярные повреждения были ассоциированы с высокой клинической и иммунологической активностью СКВ. С другой стороны – резонно предполагать, что, в

Таблица 9 / Table 9

Клинические, иммунологические, морфологические показатели в группах пациентов с наличием и отсутствием некротизирующих изменений в биоптате (n=115)
Clinical, immunological, morphological parameters in groups of patients with and without necrotizing changes in biopsy (n=115)

Показатель*, единицы измерения	Люпус-нефрит без полулуний, n=84	Люпус-нефрит с полулуниями, n=31	p
Креатинин, ммоль/л	0,096 (0,068; 0,142)	0,124 (0,080; 0,184)	0,077
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	65 (43; 102)	47 (33; 91)	0,112
СПБ, г/24 ч/1,73 м ²	3,05 (1,14; 6,45)	6,30 (3,45; 9,50)	0,003
Нефротический синдром, % ^a	34,5	51,6	0,10
Эритроцитурия, число кл. в п/зр	9 (2; 23)	48 (10; 85)	<0,001
Лейкоцитурия, число кл. в п/зр	4 (2; 12)	8 (4; 16)	0,033
Наличие ОПП (2–3 стадии KDIGO 2012), % ^a	8,3	33,0	<0,001
Систолическое АД, мм рт.ст.	152±23	153±20	0,956
Диастолическое АД, мм рт.ст.	93±11	93±10	0,967
АНФ, титр	1:640 (1:320; 1:1280)	1:1280 (1:320; 1:2560)	0,158
Антитела к дсДНК, IU/ml	66 (13; 257)	250 (89; 378)	0,002
Фракции комплемента, г/л:			
С3	0,695±0,292	0,491±0,291	0,006
С4	0,150±0,086	0,097±0,077	0,013
Гипокомплементемия, % ^a	68,0	90,0	0,018
Шкала SELENA-SLEDAI, баллы:			
«почечный» кластер	8 (4; 12)	12 (8; 16)	<0,001
«иммунологический» кластер	2 (2; 4)	4 (4; 4)	<0,001
общий балл	12 (8; 18)	19 (14; 21)	<0,001
III и IV класс ЛН, % ^a	65,5	71,0	0,582
Глобальный и сегментарный склероз клубочков, % ^a	17 (5; 35)	10 (6; 28)	0,621
Клеточные полулуния, % от клубочков	0 (0; 0)	17 (6; 23)	<0,001
Фиброзные полулуния, % от клубочков	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,961
Наличие любых полулуний, %	9,5	100,0	<0,001
Мезангиальная пролиферация, баллы	1 (0; 2)	2 (1; 2)	<0,001
Эндокапиллярная пролиферация, баллы	0 (0; 1)	1 (1; 2)	<0,001
Расширение мезангиального матрикса, баллы	2 (1; 2)	2 (2; 2)	0,001
ИФТА, баллы	1 (0; 2)	1 (0; 2)	0,842
Некроз канальцев, %	12,0	36,7	0,003
Клеточная инфильтрация интерстиция, баллы	1 (0; 1)	1 (1; 2)	0,009
Отек интерстиция, баллы	0 (0; 1)	1 (0; 1)	0,003
Тромбоз капилляров клубочка, баллы	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0,011
Перитубулярный капиллярит, баллы	0 (0; 1)	1 (1; 2)	<0,001

Примечание. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СПБ – суточная потеря белка; %^a – доля случаев в группе; ОПП – острое повреждение почек; дсДНК – двуспиральная дезоксирибонуклеиновая кислота; %^b – от общего числа клубочков; ИФТА – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия * – значения представлены как среднее значение с его стандартным отклонением (M±SD) или как медиана с межквартильным размахом (Me(25%;75%)), или как доли/проценты.

значительной степени выраженность клинико-морфологических проявлений ЛН определяется запоздалой диагностикой, поскольку ей в большинстве случаев предшествовал многомесячный период естественного течения агрессивной болезни или ее субоптимальной терапии. Подобные предположения косвенно подтверждает значительная частота выявления необратимых изменений клубочков, интерстиция и сосудов при гистологических исследованиях. К трудностям диагностики ЛН следует отнести нередкие клинические варианты СКВ с доминирующим или изолированным поражением почек. Так, в этом исследовании

почти у 1/3 пациентов диагнозы СКВ и ЛН были установлены впервые при проведении специализированной почечной диагностики.

Как в большинстве аналогичных исследований в других регионах мира наиболее распространенными были пролиферативные классы ЛН с явным преобладанием IV класса [3]. Известно, что последний, с точки зрения почечного прогноза относится к наиболее неблагоприятным вариантам гломерулярного воспаления при СКВ [1, 3]. Прогностически более благоприятные клинико-морфологические фенотипы ЛН (класс I–II, V и их сочетания) мы и другие группы выявляли зна-

чительно реже [3]. Такой, казалось бы, неестественный диссонанс объясняется закономерной селекцией более «тяжелых» клинических случаев (с явными изменениями мочи и/или дисфункцией почек) на предшествующих этапах диагностики и лечения вне специализированных нефрологических центров. Подобная стратегия, могла бы быть признана оправданной, поскольку выраженность активных гистологических альтераций клубочков тесно коррелирует с выраженностью их клинических проявлений (протеинурии, гематурии, цилиндрурии) (см. табл. 5). Таким образом, вероятность диагностики непролиферативных классов ЛН (I–II) в случаях с небольшими изменениями мочи или их отсутствием обычно оценивают как высокую. В этих ситуациях практикующие врачи-ревматологи редко прибегают к консультации нефролога, поскольку текущие рекомендации по лечению ЛН не предполагают специальной терапии для ЛН классов I–II. Вместе с тем, наши и другие наблюдения [19–21] указывают на то, что за минорной протеинурией или даже ее отсутствием могут скрываться ранние стадии ЛН III или IV классов [21], требующие гораздо более интенсивного лечения [7–9].

Отбору таких случаев для максимально ранней почечной диагностики может способствовать клинический анализ иммунологической активности СКВ. Так, нами отчетливо продемонстрированы тесные корреляции между гломерулярным воспалением, уровнями анти-дсДНК и комплемента. Более того, анти-дсДНК были независимым предиктором развития пролиферативного ЛН, риск которого увеличивался более чем 3-кратно при уровне анти-дсДНК >130 IU/ml. На основании этих данных, мы предполагаем, что случаи с высокой иммунологической активностью СКВ в виде значительного уровня анти-дсДНК и депрессии комплемента в циркуляции должны быть объектом детальной нефрологической диагностики даже в отсутствие выраженных изменений мочи.

Дополнительные сложности в первичной оценке клинико-морфологических данных для оценки прогноза, определения мишеней терапии и персонализации ее объема заключаются в гетерогенности СКВ-ассоциированных поражений почек. Это касается нескольких аспектов, находившихся в фокусе данного исследования.

Во-первых, частыми находками при ЛН являются экстрагломерулярные изменения – воспаление интерстиция, перитубулярных капилляров и мелких артерий органа. Клиническое значение этих альтераций, (отчасти) выходящих за рамки

классификационных критериев, представляется недооцененным. Вместе с тем, именно с воспалением тубулоинтерстиция и фиброплазией артерий почки (но не с изменениями клубочков), главным образом, связаны индексы глобальной функции почек (см. табл. 5). Последняя может быть нарушена как в результате острого процесса (ОПП), так и в результате хронифицированных необратимых изменений, а каждая из этих клинических ситуаций требует детального анализа и поиска подходов к терапии. Оценка прогностического значения васкулярных и тубулоинтерстициальных изменений должна стать целью дополнительных исследований.

Во-вторых, полученные данные показали существенную гетерогенность в пределах одного и того же класса ЛН. С одной стороны, это касается степени выраженности гломерулярного воспаления – мезангиальной и эндотелиальной гиперклеточности капилляров и типов иммунцитов, участвующих в этом процессе; с другой – оценки характера, локализации и выраженности депозитов иммунных комплексов при иммуноморфологическом исследовании.

Кроме того, гетерогенность внутри пролиферативных и непролиферативных классов ЛН определяется нередкими некротизирующими альтерациями гломерул, выявление которых должно быть объектом рутинной морфологической диагностики [6]. Нами в подтверждение ограниченного ряда других исследований [22–24] продемонстрировано, что некротизирующие альтерации гломерул, встречающиеся почти в 1/3 случаев, отчетливо связаны с более выраженными клиническими и морфологическими изменениями. Небольшая доля клубочков с полулуниями, как правило, выявляемая при гистологическом исследовании, может быть ассоциирована с резким ухудшением прогноза [25]. Причиной очаговой деструкции стенки гломерулярных капилляров и мезангия, вероятно, является высокая степень активности воспаления с резкой активацией комплемента и/или нейтрофилов. В исследованной когорте мы показали, что некрозы с образованием полулуний могут возникать и при непролиферативных классах ЛН, где роль активации комплемента представляется основной. Предлагаемые классификационные подходы четко не выделяют такой морфологический субтип ЛН (ISN\RPS 2018 update proposal) [26], а клинические рекомендации не детализируют подходы к терапии [7–9]. Выраженность проявлений и плохой прогноз некротизирующих вариантов течения ЛН [22–25], вероятно, должны

предполагать более интенсивную индукционную терапию с максимальной персонификацией. В отсутствии доказательной базы выбора оптимального лечения для этого неблагоприятного варианта болезни [9] критичным является планирование и проведение соответствующих исследований.

В-третьих, в этом исследовании мы впервые в отечественной нефрологии описали три случая особого варианта неиммунокомплексного поражения клубочков – люпус-подоцитопатии. Этот редкий клинко-морфологический фенотип с не вполне ясным патогенезом требует применения методов иммуноморфологии и ультраструктурного анализа для диффдиагностики и отличается необычно высокой частотой ОПП [27–29]. Приведенные описания определенно указывают на то, что гистологические изменения выходят за рамки изолированной «подоцитопатии» и включают существенное поражение эндотелия клубочков и интерстициального воспаления с плазмодитарным компонентом. Последствия в виде отека межтубулярной стромы, некробиоза канальцев и микротромбозов, вероятно, являются морфологическим субстратом ОПП. Оптимальные подходы к которому остаются неопределенными. Несмотря на быстрый эффект от стероидов, представляется, что иммуносупрессивное лечение в таких случаях должно быть комбинированным и направленным на подавление иммунологической активности СКВ и учитывать полиморфность поражения почек [27–29].

В целом, полученные данные и проведенный анализ делают очевидным не только необходимость клинко-морфологической диагностики в рамках стандартного описания классов ЛН [6], но и детализацию отдельных элементов воспалительного процесса в клубочках на фоне СКВ (ISN/RPS 2018 update proposal) [26]. Авторы считают, что такой подход может приблизиться к персонификации терапии ЛН, которая сейчас представляется слишком унифицированной [7–9].

Исследование имеет ряд ограничений. Лечение стероидами, которому было подвергнуто 2/3 пациентов до клинко-морфологической диагностики ЛН, могло в некоторой степени модифицировать гистологическую картину за счет снижения выраженности некротизирующего компонента воспаления клубочков и клеточной реакции интерстиция. Вместе с тем, влияние такой несистематической, кратковременной и субоптимальной терапии на пролиферативные классы ЛН (по данным проведенного сравнительного анализа) представляются малосущественными. В задачи этого

исследования не входил детальный анализ почечных проявлений АФЛС. Вместе с тем, мы не выявили какого-либо значения АФЛС в отношении клинко-морфологических проявлений ЛН, что не кажется удивительным, поскольку этот процесс больше связан с поражением прегломерулярных сосудов и интерстиция [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунокомплексное, опосредованное локальной активацией комплемента поражение клубочков почек при СКВ гетерогенно и представлено пролиферативными, непролиферативными классами ЛН или их сочетаниями, а также особыми вариантами гломерулярного повреждения – люпус-подоцитопатией и некротизирующим ЛН. Точная клинко-морфологическая диагностика ЛН, ассоциированных альтераций сосудов и тубулоинтерстиция, должна быть основой для оценки тяжести процесса, прогноза и выбора персонифицированной терапии.

БЛАГОДАРНОСТИ: авторы выражают признательность З.Ш. Кочоян за техническую помощь в выполнении исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Hanly JG, O'Keefe AG, Su L et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(2):252-262. doi: 10.1093/rheumatology/kev311
2. Wang H, Ren Y-L, Chang J et al. A systematic review and meta-analysis of prevalence of biopsy-proven lupus nephritis. *Arch Rheumatol* 2018;33(1):17-25. doi: 10.5606/archrheumatol.2017.6127
3. Mahajan A, Amelio J, Gairy K et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus* 2020;29(9):1011-1020. doi: 10.1177/0961203320932219
4. Yu F, Haas M, Glasscock R, Zhao M-H. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(8):483-495. doi: 10.1038/nrneph.2017.85
5. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971–2015: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2016;68:1432-1441. doi: 10.1002/art.39594
6. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65(2):521-530. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;2:139-274
8. Ассоциация ревматологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки. <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>
9. Association of rheumatologists of Russia. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii> (In Russ.)
9. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K et al. 2019

Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:713–723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924

10. Тареева ИЕ. Варианты течения волчаночного нефрита. *Клиническая нефрология* 2011;2:5–8

Tareeva IE. Variants of the lupous nephritis course. *Clinical Nephrology* 2011;2:5–8

11. Михайлова НА, Захарова ЕВ, Ипатьева ЕИ и соавт. Системная красная волчанка с поражением почек: клиническая характеристика и опыт лечения в нефрологическом отделении ГКБ им. С.П. Боткина за период с 1991 по 2001 гг. *Нефрология и диализ* 2002;4(3):186–191

Mikhailova NA, Zakharova EV, Ipatieva EI et al. Systemic Lupus Erythematosus with renal involvement: clinical features and experience of treatment in the Division of Nephrology of Botkin City hospital (1991–2001). *Nephrology and dialysis* 2002;4(3):186–191

12. Захарова ЕВ. Волчаночный гломерулонефрит: клиника, морфология, прогноз. *Нефрология и диализ* 2003;5(2):116–122

Zakharova EV. Lupus glomerulonephritis: clinical features, morphology and prognosis. *Nephrology and dialysis* 2003;5(2):116–122

13. Захарова ЕВ, Ипатьева ЕИ, Тареева ЕИ и соавт. Особенности течения и прогностические факторы неблагоприятных исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с поражением почек. *Нефрология и диализ* 2006;8(2):128–140

Zakharova EV, Ipatieva EI, Tareeva EI et al. Clinical course and predictors of death and esrd in patients with systemic lupus erythematosus and systemic vasculitis with kidney involvement. *Nephrology and dialysis* 2006;8(2):128–140

14. Арзимонова НА, Марасаев ВВ, Абиссова ТО. Иммуноморфологические особенности гломерулярного и тубулоинтерстициального поражения почек у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология* 2009;47(2):17–22. doi: 10.14412/1995-4484-2009-454

Arzimanova NA, Marasaev VV, Abissova TO. Immuno-morphological features of glomerular and tubulointerstitial kidney damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology Science and Practice* 2009;47(2):17–22. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2009-454

15. Торгашина АВ, Соловьев СК, Александрова ЕН и др. Применение ритуксимаба у больных волчаночным нефритом. *Научно-практическая ревматология* 2010;48(4):14–26. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1161

Torgashina AV, Solovyev SK, Aleksandrova EN et al. Use of rituximab in patients with lupus nephritis. *Rheumatology Science and Practice* 2010;48(4):14–26. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2010-1161

16. Козловская НЛ, Шилов ЕМ, Метелев НА и др. Клинические и морфологические особенности волчаночного нефрита при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом. *Терапевтический архив* 2006;78(5):21–31

Kozlovskaya NL, Shilov EM, Metelev NA et al. Clinical and morphological characteristics of lupus nephritis in systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskiy arkhiv* 2006;78(5):21–31

17. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725. doi: 10.1002/art.1780400928

18. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthr Rheum* 1992;35:630–640. doi: 10.1002/art.1780350606

19. Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J et al. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol* 2007;34:332–335

20. Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi Y et al. Frequency

of class III and IV nephritis in systemic lupus erythematosus without clinical renal involvement: an analysis of predictive measures. *J Rheumatol* 2012;39:79–85. doi: 10.3899/jrheum.110532

21. De Rosa M, Rocha AS, Graciela De Rosa G and al. Low-Grade Proteinuria Does Not Exclude Significant Kidney Injury in Lupus Nephritis. *Kidney Int Rep* 2020;13;5(7):1066–1068. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.005

22. Feng Yu F, Tan Y, Gang Liu G et al. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. *Kidney Int* 2009;76(3):307–317. doi: 10.1038/ki.2009.136

23. Alsuwaida A, Husain S, Ghonaim MAI et al. Glomerular necrotic lesions and long-term outcomes among patients with proliferative lupus nephritis. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(5):5787–5792

24. Zhang W, Yuan M, Hong L et al. Clinical outcomes of lupus nephritis patients with different proportions of crescents. *Lupus* 2016;25(14):1532–1541. doi: 10.1177/0961203316642312

25. Tao J, Wang H, Wang S-X et al. The predictive value of crescents in the disease progression of lupus nephritis based on the 2018 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society Revision System: a large cohort study from China. *Renal Failure* 2020;42(1):166–172. doi: 10.1080/0886022X.2020.1726385

26. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int* 2018;93(4):789–796. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.023

27. Bombardier AS, Markowitz GS. Lupus Podocytopathy: A Distinct Entity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(4):547–548. doi: 10.2215/CJN.01880216

28. Sakhi H, Moktefi A, Bouachi K et al. Podocyte Injury in Lupus Nephritis. *J Clin Med* 2019;8(9):1340. doi: 10.3390/jcm8091340

29. Hu W, Chen Y, Wang Sh et al. Clinical-Morphological Features and Outcomes of Lupus Podocytopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 Apr 7;11(4):585–592. doi: 10.2215/CJN.06720615

30. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 2004;50(8):2569–2579. doi: 10.1002/art.20433

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, заместитель директора по научной работе научно-исследовательского института нефрологии, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Карунная Анна Викторовна, врач-нефролог 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, врач-нефролог отделения хронического гемодиализа, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-14; e-mail: a.v.karunnaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0758-8137

Сиповский Василий Георгиевич, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, заведующий лабораторией клинической иммунологии и морфологии научно-исследовательского института нефрологии. Тел.: +7(921)754-20-34; e-mail: sipovski@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1512-8037

About the authors:

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DSc
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Deputy Director for Research; Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Clinic, Professor. Phone: +7(812)338-69-01; e-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Anna V. Karunnaya, MD

Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Department of Chronic Hemodialysis, nephrologist, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with the Clinic, assistant. Phone: +7(812)338-69-14; e-mail: a.v.karunnaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0758-8137

Vassili G. Sipovskii, MD, PhD

Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Head of the Laboratory of Clinical Immunology and Morphology. Phone: +7(921)754-20-34; e-mail: sipovski@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1512-8037

Поступила в редакцию: 21.08.2020

Принята в печать: 20.10.2020

Article received: 21.08.2020

Accepted for publication: 20.10.2020