

С.А. Триполка¹, И.Ю. Головач²,
Е.А. Дядык³

¹ Коммунальное некоммерческое
предприятие Харьковского
областного совета «Областная
клиническая больница», г. Харьков

² Клиническая больница
«Феофания» Государственного
управления делами, г. Киев

³ Национальная медицинская
академия последипломного
образования
им. П.Л. Шупика, г. Киев

ВОЛЧАНОЧНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ: НА ПЕРЕСЕЧЕНИИ КЛИНИЧЕСКОГО И ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ДИАГНОЗОВ

Резюме

У статті висвітлено сучасні підходи до діагностики вовчакового нефриту. Описано патоморфологічні зміни, наведено характеристику класів люпус-нефриту. Результати гістологічного дослідження біоптату нирки є єдиним надійним та абсолютно необхідним методом діагностики вовчакового нефриту для ініціації терапії, оскільки для більшості випадків не існує жодних клінічних, лабораторних або серологічних досліджень, які можуть із достатньою точністю прогнозувати/замінити результати ниркової біопсії. Натепер жоден із сироваткових чи сечових біомаркерів активності недуги не перевищує інформативність, яка отримується при гістопатологічному дослідженні біоптатів нирки. У пацієнтів із СЧВ наявність нефриту підозрюється на підставі аномального аналізу сечі і/або підвищення сироваткового рівня креатиніну, а діагноз підтверджується гістологічними даними за результатами ниркової біопсії. Біопсію нирок слід проводити в більшості пацієнтів із СЧВ, що мають ознаки ураження нирок, не тільки для встановлення діагнозу, але й для визначення класу вовчакового нефриту. За результатами біопсії нирки можна встановити гостроту й активність ниркового пошкодження, залученість судин і тубулярного апарату нирки та виявити альтернативні причини ниркової недостатності. Отже, класифікація вовчакового гломерулонефриту визначається за результатами патоморфологічного дослідження. Стаття ілюстрована фотографіями патогістологічних змін нирок при різних класах нефриту.

Ключові слова

Вовчаковий нефрит, клініко-гістологічні співставлення, біопсія нирки, патогістологічне дослідження.

Клинические признаки поражения почек развиваются у большинства пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), как правило, это возникающие в какой-то момент болезни отклонения в анализе мочи [1]. Клинически очевидное поражение почек в конечном итоге развивается примерно у половины пациентов с СКВ [9, 10, 21, 37, 39]. В качестве иллюстрации этого утверждения хотелось бы привести три наиболее показательных когортных исследования [9, 10, 21]: среди 1000 пациентов из 12 клинических центров Европы у 16% была диагностирована нефропатия на фоне установленной СКВ, определяемая как экскреция белка >0,5 г/сут, повышение креатинина сыворотки по меньшей мере на 0,8 мг/дл (71 мкмоль/л) [9]. В течение 10 лет наблюдения нефропатия развилась у 28% пациентов [10]. В другом отчете, который охватывал 1378 пациентов с СКВ в США, хроническая болезнь почек, опреде-

ляемая как экскреция белка >0,5 г/сут, изменения мочевого осадка ≥ 5 эритроцитов в поле зрения, увеличение креатинина сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л), присутствовала у 32% пациентов в течение одного года после постановки диагноза [21]. При средней длительности заболевания 9 лет у 47% пациентов была зафиксирована экскреция белка, которая составляла >0,5 г/день; 6% больных уменьшали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и 4% развивали конечную стадию почечной недостаточности [5].

Большинство почечных аномалий появляются вскоре после постановки диагноза СКВ (обычно в течение первых 6-36 месяцев) [7, 27, 37]. Хотя повышенная сывороточная концентрация креатинина в конечном итоге регистрируется примерно у 30% всех пациентов с СКВ, снижение функции почек в первые годы диагностики СКВ является необычным. Временной курс развития волчаночного нефрита варьируется в зависимости от пола,

© С.А. Триполка, И.Ю. Головач, Е.А. Дядык

возраста и этнической принадлежности. Так, в ретроспективном исследовании в США мужчины, более молодые пациенты (например, менее 33 лет при постановке диагноза) и небелокожие пациенты, были подвержены более высокому и более раннему развитию люпус-нефрита [37].

Клинические особенности и диагностика.

У пациентов с СКВ наличие нефрита подозревается на основании аномального анализа мочи и/или повышения сывороточного креатинина, а диагноз подтверждается гистологическими данными по результатам почечной биопсии [2, 3]. Пациенты с СКВ должны проходить тестирование на поражение почек через регулярные промежутки времени, в частности, анализ мочи с изучением мочевого осадка (поиск гематурии и клеток), оценка экскреции белка с мочой за сутки и уровень креатинина сыворотки также оценивают СКФ. Повышенные титры антител к ДНК и низкие уровни комплемента (С3 и С4) часто указывают на активную волчанку, ассоциированы с волчаночным нефритом, хотя полезность серологической оценки среди пациентов может колебаться [15].

Биопсию почек следует проводить у большинства пациентов с СКВ, имеющих признаки поражения почек, не только с целью установления диагноза, но и класса волчаночного нефрита. Определение класса волчаночного нефрита важно по следующей причине: лечение должно базироваться на гистологическом подтипе (по классификации Международного общества нефрологии [ISN]/почечного патологического общества [RPS]), степени активности и осложнений, таких как интерстициальный нефрит и тромботическая микроангиопатия [3].

Клиническая картина может неточно отражать тяжесть гистологических результатов. Например, при минимальной протеинурии и нормальном креатинине сыворотки у пациента может определяться пролиферативный тип люпус-нефрита по данным гистологического исследования, что требует незамедлительной медикаментозной коррекции.

Тем не менее пациенты с протеинурией менее 500 мг/сут и незначительными изменениями мочевого осадка мочи не нуждаются в биопсии почек. Такие пациенты вряд ли будут иметь класс нефрита, который потребует проведения иммунодепрессивной терапии, если во время последующих обследований ухудшение функции почек не отмечается.

Патоморфологические изменения при волчаночном гломерулонефрите (ВГН) могут быть весьма разнообразными [3, 11]. В отдельных случаях ВГН может сочетаться с другими иммунокомплексными гломерулонефритами (ГН). Наряду с этим, есть патоморфологические особенности, которые характерны для любого класса ВГН. К ним относятся: мезангиальная, эндокапилляр-

ная пролиферация (гиперклеточность), кариорексис, фибриноидный некроз, гиалиновые тромбы, гематоксилиновые тельца, утолщение базальной мембраны капилляров в виде «проволочных петель» (рис. 1). При иммунофлуоресцентной микроскопии (ИФМ) или иммуногистохимическом исследовании (ИГХИ) в клубочках характерны субэндотелиальные вдоль гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) диффузные или очаговые депозиты IgG, C3, C1q, а в части наблюдений — IgM и IgA; в зоне мезангиума в различных сочетаниях и степени интенсивности — депозиции IgG, IgM, IgA, C3 и C1q, так называемый «фуллеровый» рисунок. Именно наличие депозитов иммунных комплексов в трех пространствах клубочков (мезангиальном, субэндотелиальном, субэпителиальном) является отличительной чертой ВГН. В составе депонирующих иммунных комплексов определяется весь набор иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) и компонентов комплемента (C3, C4 и C1q) — так называемый «full house»/«аншлаг» — отсюда и термин «фуллеровый» рисунок [2, 3].

При электронной микроскопии (ЭМ) характерно наличие неравномерной пролиферации, набухания МК и ЭК, инфильтрации капилляров ПЯЛ, расширения мезангиальной зоны и увеличение мезангиального матрикса (ММ), наличие крупных электронно-плотных субэндотелиальных депозитов, реже — мезангиальных. Отличительной чертой является вовлечение в патологический процесс подоцитов — слияние малых отростков подоцитов (МОП), оголение гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), активация подоцитов, повреждение их с появлением жировых, белковых вакуолей, вторичных лизосом и микровиллезной трансформацией цитоплазмы [2]. В части наблюдений выявляются субэпителиальные депозиты (тубулоретикулярные включения) в виде негомогенных отложений электронно-плотного материала с чередующимися темными и светлыми линиями — «пальцеподобные» («fingerprint») депозиты II типа (рис. 2). Эти включения состоят из рибонуклеопротеина и мембраны, их синтез стимулируется α -интерфероном [30].

Классификация. За последние два десятилетия было предпринято несколько попыток разных профессиональных сообществ классифицировать гломерулопатию, связанные с СКВ. Морфологический диагноз ВГН должен базироваться на критериях, предложенных экспертами ВОЗ в 1995 г. [11] и пересмотренных в 2003 г. экспертами Интернациональной Ассоциации Нефрологов (ИАН) и Интернациональной Ассоциации Морфологов (ИАМ). Согласно этим рекомендациям и определениям различают шесть морфологических классов ВГН [15, 40]. Учитывая эти определения и рекомендации, изменения с вовлечением в патологический процесс 50% клубочков

и более обозначались как *диффузные*, а менее 50% клубочков — как *фокальные*; *глобальными* считают изменения, охватывающие более чем половину капилляров клубочка, а *сегментарными* — менее чем половину. Хотя разные классы имеют различные гистологические, клинические и прогностические характеристики, часто они могут перекрываться. Большую роль в патоморфологической интерпретации имеет техника проведения биопсии. В идеальном случае образец биопсии должен содержать до 25, но не менее 8 клубочков. Кроме того, значительный процент пациентов переходит из одного класса ВГН в другой иногда после терапии, а иногда и спонтанно со временем течения заболевания [3, 8, 17, 22, 24, 26]. Эволюция от одного класса нефрита к другому не вызывает удивления, поскольку различные типы гистологий представляют собой неспецифические ответы на иммунные комплексные осадки.

Учитывая инвазивность методики для градации классов нефрита, ученые попытались сопоставить различные серологические показатели и параметры мочи как потенциальные неинвазивные детерминанты гистологического класса [31]. Они включали комбинацию уровня антител к ДНК и низких уровней комплемента, анти-C1q-антител [12], индуктора опухолевого некроза апоптоза (TWEAK) [36] и липокалина (NGAL) [32]. Тем не менее ни один из сывороточных или мочевых биомаркеров активности болезни не превышает информативность, получаемую при гистопатологическом исследовании биоптатов почки. Таким образом, классификация ВГН определяется результатами патоморфологического исследования.

Минимальный мезангиальный люпус-нефрит (класс I). Этот класс волчаночного нефрита редко диагностируется, поскольку эти пациенты, как правило, имеют нормальный анализ мочи или минимальную протеинурию и нормальный уровень креатинина сыворотки крови. Как следствие, биопсия обычно не выполняется. Как правило, I класс «резервируется» за случаями ВГН с наличием иммунных депозитов в мезангиуме, выявляемых при ИФМ и ЭМ, и отсутствием поражений, выявляемых при световой микроскопии (СМ). Минимальный мезангиальный волчаночный нефрит (класс I) представляет собой самую раннюю и мягкую форму гломерулярного поражения при СКВ [2, 3].

Мезангиальный пролиферативный волчаночный нефрит (класс II).

Гистологические изменения II класса ВГН клинически проявляются микроскопической гематурией и/или протеинурией. Гипертензия обычно не характерна, а нефротический синдром и почечная недостаточность практически никогда не выявляются. При СМ характерны «чистые» мезангиальные изменения, неравномерные в преде-

лах одного клубочка и различной выраженности в разных клубочках, умеренное расширение мезангиальной зоны, незначительное увеличение ММ. При этом в очагах пролиферации МК выявляются мелкие депозиты (рис. 3). Периферические капиллярные петли клубочков остаются тонкими.

При ИФМ/ИГХИ в зоне мезангиума отмечаются незначительные гранулярные депозиты IgG, фракции комплемента (C3). При ЭМ встречаются мелкие электронно-плотные депозиты в мезангиуме, пролиферация МК, умеренная активация подоцитов.

Наличие субэндотелиальных депозитов при СМ, а также глобального или сегментного гломерулосклероза (как результата предшествующей пролиферации, фибриноидного некроза или экстракапиллярной пролиферации в виде полулуний) исключает диагноз ВГН II класса. Данная картина указывает на более тяжелые формы заболевания III или IV класса ВГН. Почечный прогноз при мезангиальном пролиферативном ВГН является хорошим и не требует базисной терапии, если у пациента не наблюдается прогрессирующее течение болезни или нет подтверждения почечной недостаточности [3].

Фокальный волчаночный нефрит (класс III). Данный класс поражения почек обычно клинически ассоциируется с гематурией и протеинурией, некоторые пациенты имеют гипертензию, сниженную СКФ и/или нефротический синдром. При СМ характерно наличие в вовлеченных (т.е. менее 50%) в патологический процесс клубочках сегментарной пролиферации МК, ЭК, «активные» изменения в виде сегментарного отложения фибрина в клубочках, кариорексис, ПЯЛ, гиалиновые и фибриновые тромбы, гематоксилиновые тельца, утолщения части капиллярных стенок в виде «проволочных петель», эпителиальные микрополунья и/или полулунья (рис. 4). Кроме того, могут иметь место «неактивные» изменения: сегментарные и/или диффузные склеротические изменения в клубочках, выраженное увеличение ММ [2].

При ИФМ/ИГХИ в мезангиальной зоне определяются гранулярные депозиты IgG, возможна депозиция IgA и IgM, субэндотелиально вдоль ГБМ выявляются депозиты IgG, C1q и C3 фракций комплемента. При ЭМ характерна пролиферация МК, расширение мезангиальной зоны, увеличение ММ, электронно-плотные депозиты в мезангиуме, в части наблюдений слияние МОП, дегенеративные изменения в них — набухание цитоплазмы, расширенные цистерны комплекса Гольджи, электронно-плотные тельца (лизосомы), гипертрофия ядра и появление пространства между БМ и подоцитами.

Существуют также подклассы III класса ВГН, которые определяются воспалительной активностью (или длительностью) поражений [33, 40]:

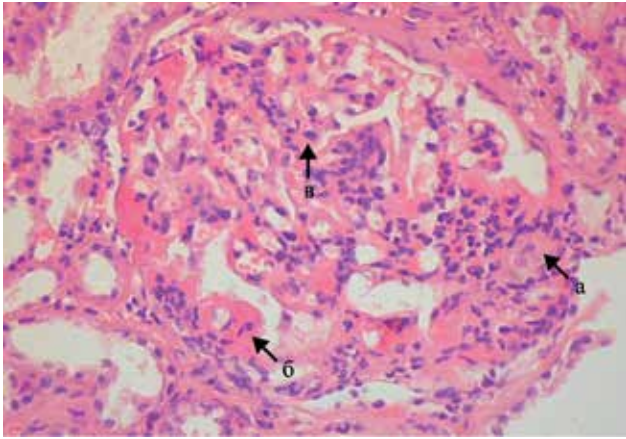


Рис. 1. IV класс ВГН. Диффузная выраженная пролиферация мезангиальных и эндотелиальных клеток (МК, ЭК) (а), очаги фибриноидного некроза, «проволочные петли» (б), кариорексис, гематоксилиновые тельца, полиморфно-ядерные лейкоциты (ПЯЛ), апоптоз (в), множественные точечные и линейные сращения капиллярных петель с капсулой Боумена. Окраска гематоксилином и эозином. х400

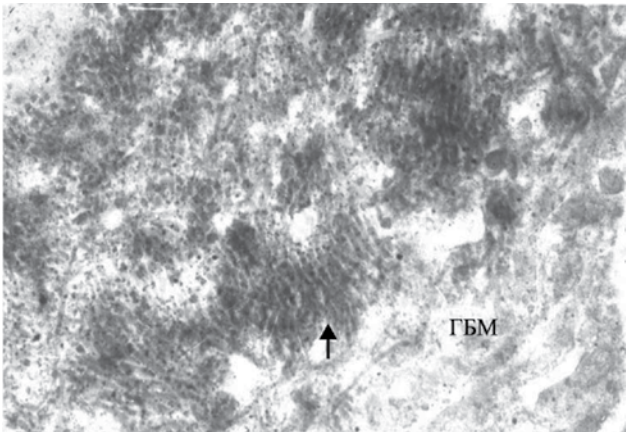


Рис. 2. IV класс волчаночного гломерулонефрита. Субэндотелиальные «пальцеподобные» («fingerprint») депозиты. ЭМ. х15000

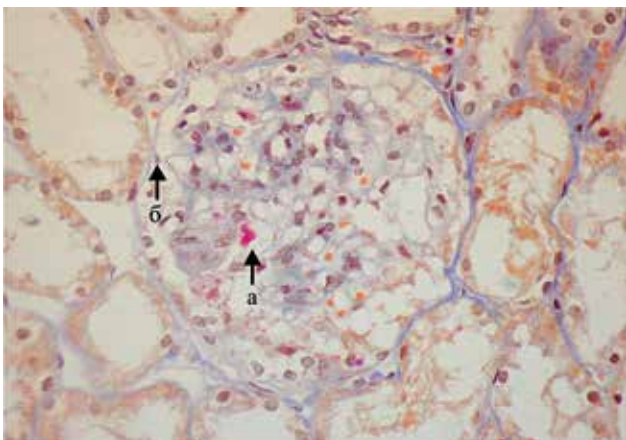


Рис. 3. II класс волчаночного гломерулонефрита. Диффузная неравномерная пролиферация МК, мелкие очаговые мезангиальные депозиты (а), точечные сращения капиллярных петель с капсулой Боумена (б). Окраска методом РТАН. х400

Все фотографии (рис. 1-8) — из архива проф. Е.А. Дядык.

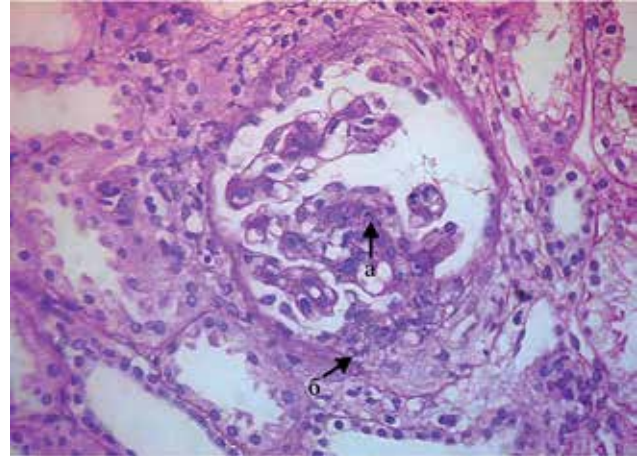


Рис. 4. III класс волчаночного гломерулонефрита. Сегментарная пролиферация МК, очаги фибриноидного некроза, кариорексис (а), клеточное полулуние, занимающее до 1/3 окружности клубочка, разрыв БМ капсулы Боумена (б). Окраска гематоксилином и эозином. х400

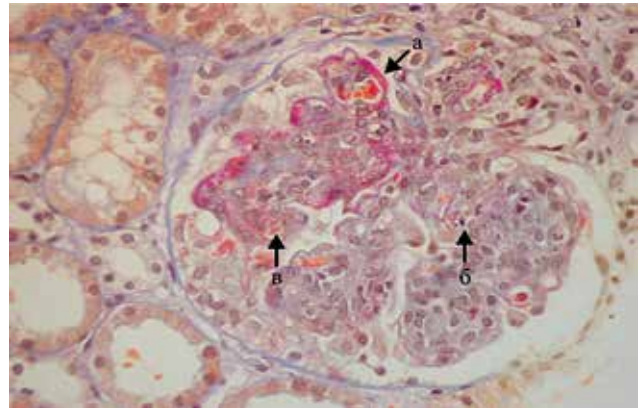


Рис. 5. IV класс волчаночного гломерулонефрита. Множественные субэндотелиальные депозиты в виде «проволочных петель» (а), кариорексис (б), фибриновые, гиалиновые тромбы в просвете капилляров (в). Окраска методом РТАН. х400

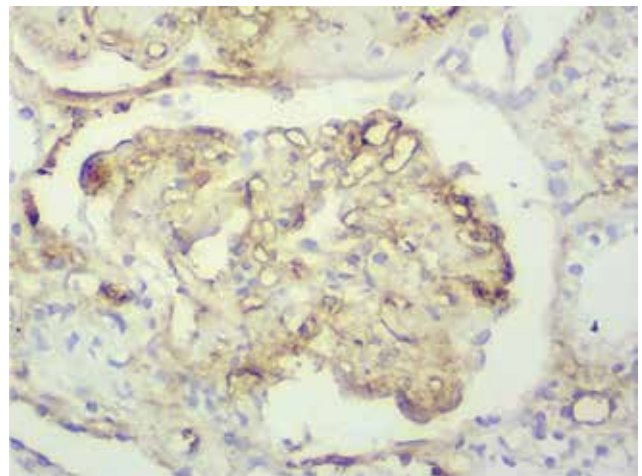


Рис. 6. IV класс волчаночного гломерулонефрита. Множественные гранулярные субэндотелиальные депозиты IgG в виде «проволочных петель», депозиты в зоне мезангиума, в утолщенной базальной мембране капсулы Боумена. ИГХИ с IgG. х400

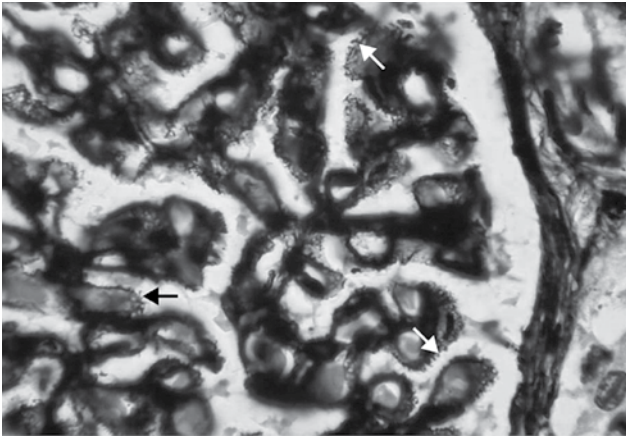


Рис. 7. V класс волчаночного гломерулонефрита. Диффузное утолщение ГБМ, большое количество субэпителиальных депозитов в виде «шипиков». Импрегнация срезов серебром по Джонсу-Моури. х1000

1. Класс III (A), фокальный пролиферативный волчаночный нефрит, который является заболеванием класса III с активными поражениями.
2. Класс III (A/C), фокальный пролиферативный и склерозирующий волчаночный нефрит, который связан с активными и хроническими поражениями.
3. Класс III (C), фокальный склерозирующий волчаночный нефрит, при котором наблюдаются хронические неактивные поражения с рубцами.

Определение прогноза при III классе ВГН может быть затруднено вследствие определенной объективной сложности точно определить процент вовлеченных в патологический процесс клубочков. Эта последняя особенность обусловлена возможностью ошибки выборки, вызванной относительно небольшим количеством клубочков, которые получены при типичной чрескожной биопсии почек [3].

Диффузный волчаночный нефрит (класс IV) является наиболее распространенным гистологическим классом и самой тяжелой формой ВГН [1, 35]. Гематурия и протеинурия присутствуют практически у всех пациентов с активным заболеванием IV класса, часто развивается нефротический синдром, гипертония и снижение СКФ. У таких пациентов обычно отмечается значительная гипокомплементемия (особенно C3) и повышенные уровни анти-ДНК, особенно во время активной фазы болезни [23]. Данный класс ВГН характеризуется вовлечением в патологический процесс более 50% клубочков. В них отмечается диффузная сегментарная и/или глобальная пролиферация МК и ЭК (класс IV-S, включающий менее 50% капилляров клубочка, класс IV-G, включающий более 50% капилляров клубочка), увеличение ММ, утолщение и расщепление БМ капилляров клубочков по типу «проволочных петель» (рис. 5).

При ИМФ/ИГХИ в зоне мезангиума определяются в различных сочетаниях депозиты IgG, IgM,

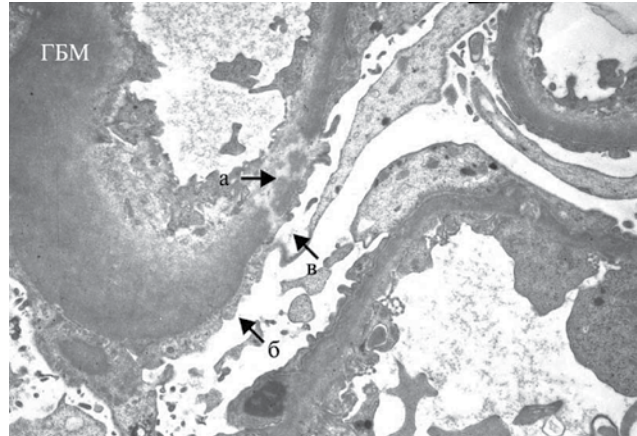


Рис. 8. V класс волчаночного гломерулонефрита. Диффузное утолщение ГБМ с крупными субэпителиальными депозитами (а); слияние МОР (б) и оголение ГБМ на небольших участках (в). ЭМ. х4000

IgA, C3 и C1q, в очагах некроза, в клеточных полунуниях, зонах гломерулосклероза имеет место депозиция фибриногена — так называемый «full house», характерный для СКВ. При ЭМ в клубочках характерна неравномерная пролиферация, набухание МК и ЭК, инфильтрация капилляров ПЯЛ, расширение мезангиальной зоны с увеличением ММ, крупные электронно-плотные субэндотелиальные, мезангиальные и субэпителиальные депозиты. Часть субэндотелиальных депозитов в виде неомогенных отложений электронно-плотного материала с чередующимися темными и светлыми участками — «пальцеподобные» («fingerprint») депозиты II типа — см. рис. 2.

Существуют также подклассы IV класса ВГН, которые указывают на особенности морфологических изменений в клубочках, — сегментарные (S) или глобальные (G), а также по выраженности активности или хроничности поражений [40]:

- Класс IV-S (A), который является классом IV-S с активными повреждениями. Этот класс также называют диффузным сегментарным пролиферативным нефритом.
- Класс IV-G (A), который является подклассом IV-G, связан с активными повреждениями. Этот подтип также называют диффузным глобальным пролиферативным нефритом. Подгруппа пациентов с нефритом класса IV-G (A) имеет тяжелые сегментарные, а не глобальные гломерулярные поражения. Однако, поскольку сегментарные поражения у таких пациентов включают более 50% пораженных капиллярных петель, они классифицируются как глобальные (класс IV-G), а не сегментарные (класс IV-S). Некоторые исследователи относят к этой подгруппе ВГН к категории IV-Q болезни [34].

По сравнению с пациентами с классом IV-S и истинным глобальным поражением IV-G класса у пациентов с нефритом класса IV-Q значительно

снижается частота ремиссии и наблюдается значительно более высокая заболеваемость почечной недостаточностью на конечной стадии [33, 34].

- Класс IV-S (A/C), который связан с активными и хроническими поражениями. Его также классифицируют как диффузный сегментный пролиферативный и склерозирующий нефрит.
- Класс IV-G (A/C), который является классом IV-G с активными и хроническими поражениями. Его также называют диффузным глобальным пролиферативным и склерозирующим нефритом.
- Класс IV-S (C) связан с хроническими неактивными поражениями со шрамами. Это диффузный сегментный склерозирующий ВГН.
- Класс IV-G (C), который является классом IV-G с хроническими неактивными поражениями со склерозом. Его также называют диффузным глобальным склерозирующим волчаночным нефритом.

При активном заболевании могут присутствовать пролиферативные и некротизирующие изменения, образование полулуний, которые определяются в более чем 50% клубочков при СМ [33, 34]. Выраженная депозиция разных классов иммуноглобулинов (особенно IgG) и комплемента, особенно C3 (рис. 6), приводит к утолщению гломерулярной базальной мембраны при СМ (см. рис. 1), аналогичному таковому при мембрано-пролиферативном ГН. Эти поражения могут характеризоваться повышенной проницаемостью гломерулярной базальной мембраны, появлением провоспалительных клеток (моноциты, супрессорные/цитотоксические Т-клетки) в просвете капсулы Боумена, в ответ на это возможно формирование полулуний [4, 12].

Следует отметить, что практически во всех наблюдениях при этом классе ВГН имеет место наличие тубулоинтерстициальных и/или сосудистых изменений в виде преимущественно умеренного и выраженного тубулоинтерстициального компонента.

Волчаночная мембранозная нефропатия (класс V). У пациентов с V классом волчаночного нефрита обычно клинически выявляют признаки нефротического синдрома, подобно тому, как при идиопатической мембранозной нефропатии [8, 14, 20]. Гематурия и гипертония также часто отмечаются, а концентрация креатинина обычно нормальная или слегка повышенная. Микроскопически этот класс характеризуется неравномерным диффузным утолщением ГБМ, наличием субэпителиальных (глобальных и/или сегментарных) депозитов в виде «шипиков» (рис. 7), в части наблюдений отмечается слабая сегментарная пролиферация МК [18].

При ИФМ/ИГХИ характерны субэпителиальные (эпимембранозные) интенсивные гранулярные

и линейные депозиты IgG в различных сочетаниях с C1q и C3, а также IgM, IgA, возможна неинтенсивная гранулярная депозиция в мезангиуме IgG, C3 и C1q. При ЭМ характерно диффузное неравномерное утолщение ГБМ с крупными электронно-плотными субэпителиальными депозитами, могут встречаться также мелкие мезангиальные депозиты (рис. 8).

Что интересно, по данным литературы [2, 3], мембранная нефропатия может не иметь других клинических или серологических проявлений СКВ (например, уровни комплемента могут быть нормальными, а антитела против ДНК могут не обнаруживаться). Тем не менее имеется несколько дифференциальных признаков, выявляемых при ЭМ, ИФМ/ИГХИ (особенно депозиция C1q фракции комплемента), которые при обнаружении достоверно указывают на волчаночный генез поражения почек, а не на идиопатическую мембранную нефропатию.

Расширенный склерозирующий волчаночный нефрит — end stage (класс VI). Пациенты с прогрессирующим склерозирующим гломерулонефритом обычно отображают медленно прогрессирующую почечную дисфункцию в сочетании с протеинурией и относительно небольшими изменениями осадка мочи. Морфологически VI класс характеризуется глобальным склерозом более 90% клубочков, как следствие предшествующего воспалительного повреждения, а также «продвинутой» стадии хронического III-IV или V волчаночного нефрита. Активный гломерулонефрит обычно не наблюдается. В ретроспективном исследовании установлено, что 4% из 169 биопсий почек у пациентов с волчаночным нефритом были классифицированы по типу VI [13]. Идентификация этого поражения с помощью биопсии почек чрезвычайно важна, поскольку иммунодепрессанты вряд ли будут полезны при данном гистологическом классе.

Мы столь подробно остановились на типах почечной гистологии, поскольку именно они определяют оптимальное лечение ВГН. Иммуносупрессивная терапия показана пациентам с активным диффузным или очаговым пролиферативным люпус-нефритом (класс III или IV) [7, 28, 29]. Иммуносупрессивная терапия обычно не показана для минимального мезангиального и мезангиального пролиферативного люпус-нефрита (класс I-II).

Принципы иммуносупрессивной терапии при волчаночном нефрите. Иммуносупрессивная терапия пролиферативного волчаночного нефрита состоит из индукционной и поддерживающей фазы: начальная (индукционная) терапия включает введение сильных противовоспалительных препаратов и иммунодепрессантов для достижения почечного ответа [1]. Продолжительность начального периода терапии варьируется; он может

быть как коротким в три месяца или до одного года, но в среднем составляет примерно шесть месяцев. Как только достигается стабилизация функции почек, проводится менее агрессивная (поддерживающая) иммуносупрессивная терапия в течение длительного периода времени для предотвращения рецидива.

В настоящее время нет единого мнения по определению понятия «**полного почечного ответа**» у пациентов с пролиферативным люпус-нефритом, которые лечатся иммуносупрессивной терапией. Под полным ответом подразумевают прекращение воспаления, характеризующееся снижением экскреции белка, снижением или стабилизацией уровня креатинина сыворотки и уменьшением гематурии, пиурии и количества клеток. Таким образом, большинство определенных полного ответа включают следующие элементы:

- 1. Существенное сокращение экскреции белка мочи.** В клинических исследованиях были использованы различные определения протеинурии. Например, совместная исследовательская группа по волчаночным нефритам определила полный ответ как экскрецию белка $\leq 0,33$ г/сут [41].
- 2. Улучшение или стабилизация уровня креатинина сыворотки.** Почечная функция у пациентов с полным клиническим ответом также была определена по-разному в различных исследованиях, включая нормальный уровень креатинина сыворотки [19], креатинин сыворотки $< 1,2$ мг/дл (106 мкмоль/л), $\leq 1,4$ мг/дл (124 мкмоль/л) [41] или в пределах 15-25% от исходного значения [3].
- 3. Улучшение мочевого осадка.** Многие, но не все определения полного ответа в клинических исследованиях подразумевают улучшение мочевого осадка. В нескольких исследованиях было отмечено снижение количества эритроцитов (RBC) до ≤ 10 в поле зрения или ≤ 5 RBC в поле зрения [19].

Однако не все успешно леченные пациенты с гистологической ремиссией имеют полный клинический ответ. Причины этого феномена следующие:

1. Протеинурическое хроническое заболевание почек может быть результатом необратимых изменений (рубцов), несмотря на разрешение воспаления.
2. Гематурия может сохраняться по разным причинам (например, воспаление мочевого пузыря, вызванное циклофосфамидом).
3. Сывороточный креатинин и экскреция белка не могут вернуться в норму из-за необратимого поражения во время активной фазы заболевания, в связи с чем прогрессия гломерулосклероза с высокой протеинурией может возникать со временем в отсутствие воспаления [25].
4. Несмотря на то, что уменьшение протеинурии является важным маркером успешного ответа на иммуносупрессивную терапию, максимальное снижение экскреции белка обычно наблюдается гораздо позже (на несколько месяцев), чем разрешение изменений осадка мочи.

Считается, что достижение неактивного мочевого осадка (наличие измененных эритроцитов) является существенным компонентом полного почечного ответа. Тем не менее наличие неизменных эритроцитов в небольшом количестве может сохраняться у пациентов с неактивным заболеванием, например вследствие воспаления мочевого пузыря, вызванного циклофосфамидом, и таким пациентам может потребоваться цистоскопия, чтобы исключить рак мочевого пузыря, вызванный циклофосфамидом. Оценка осадка мочи путем микроскопического обследования должна проводиться нефрологом или другим клиницистом, квалифицированным в этой процедуре.

Таким образом, широко распространенная система классификации ВГН делит гломерулярные расстройства на шесть различных моделей или классов, основанных на результатах биопсии почек, в зависимости от которых происходит выбор иммуносупрессивной терапии.

Список использованной литературы

1. Головач И.Ю. Люпус-нефрит: современная парадигма лечения // Почка. — 2018. — № 7 (2). — С. 122-131.
2. Дядык Е.А. Характер гломерулярных поражений при различных морфологических формах волчаночного гломерулонефрита // Вестн. неотлож. и восстанов. медицины. — 2004. — № 5 (1). — С. 116-119.
3. Дядык Е.А. Интерпретация почечных биоптатов у больных системной красной волчанкой с клиническими проявлениями волчаночного гломерулонефрита // Укр. журн. нефрології та діалізу. — 2004. — № 2. — С. 10-13.
4. Aitman T.J., Dong R., Vyse T.J. et al. Copy number polymorphism in *Fcgr3* predisposes to glomerulonephritis in rats and humans // Nature. — 2006. — Vol. 439. — P. 851-856.
5. Akashi Y., Oshima S., Takeuchi A. et al. Identification and analysis of immune cells infiltrating into the glomerulus and interstitium in lupus nephritis // Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. — 1995. — Vol. 18. — P. 545-549.
6. Alarcón G.S., McGwin G. Jr, Petri M. et al. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE // Lupus. — 2002. — Vol. 11. — P. 95-99.
7. Almazan S., Meara A., Rovin B.H. Update on Lupus Nephritis // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2017. — Vol. 12. — P. 825-828.
8. Appel G.B., Silva F.G., Pirani C.L. et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): a study of 56 patients emphasizing histologic classification // Medicine (Baltimore). — 1978. — Vol. 57. — P. 371-378.
9. Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients // Medicine (Baltimore). — 2003. — Vol. 82. — P. 299-308.

10. Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1.000 patients. *The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus // Medicine (Baltimore)*. — 1993. — Vol. 72. — P. 113-124.
11. Chung J., Bernstein J., Glasscock R.J. *Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Disease (2nd ed)*. — Tokyo, New York, Igaku-Shoin, 1995. — 151 p.
12. Davis J.C., Tassioulas I.O., Boumpas D.T. Lupus nephritis // *Curr Opin Rheumatol*. — 1996. — Vol. 8. — P. 415-423.
13. Descombes E., Droz D., Drouet L. et al. Renal vascular lesions in lupus nephritis // *Medicine (Baltimore)*. — 1997. — Vol. 76. — P. 355-368.
14. Donadio J.V. Jr, Burgess J.H., Holley K.E. Membranous lupus nephropathy: a clinicopathologic study // *Medicine (Baltimore)*. — 1977. — Vol. 56. — P. 527-536.
15. Furness P.N., Taub N. Interobserver reproducibility and application of the ISN/RPS classification of lupus nephritis—a UK-wide study // *Am. J. Surg. Pathol*. — 2006. — Vol. 30. — P. 1030-1035.
16. Gelmetti A.P., Freitas A.C., Woronik V. et al. Polymorphism of the Fcγ₃RIIIα IgG receptor in patients with lupus nephritis and glomerulopathy // *J. Rheumatol*. — 2006. — Vol. 33. — P. 523-530.
17. Huong D.L., Papo T., Beauflis H., et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center // *Medicine (Baltimore)*. — 1999. — Vol. 78. — P. 148-166.
18. Jennette J.C., Iskandar S.S., Dalldorf F.G. Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy // *Kidney Int*. — 1983. — Vol. 24. — P. 377-385.
19. Karassa F.B., Trikalinos T.A., Ioannidis J.P. Fcγ₃RIIIα-SLE Meta-Analysis Investigators. Role of the Fcγ₃ receptor IIa polymorphism in susceptibility to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis // *Arthritis Rheum*. — 2002. — Vol. 46. — P. 1563-1571.
20. Kashgarian M. Lupus nephritis: lessons from the path lab // *Kidney Int*. — 1994. — Vol. 45. — P. 928-938.
21. Kasitanon N., Magder L.S., Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus // *Medicine (Baltimore)*. — 2006. — Vol. 85. — P. 147-156.
22. Lee H.S., Mujais S.K., Kasinath B.S. et al. Course of renal pathology in patients with systemic lupus erythematosus // *Am. J. Med*. — 1984. — Vol. 77. — P. 612-620.
23. Lloyd W., Schur P.H. Immune complexes, complement, and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus (SLE) // *Medicine (Baltimore)*. — 1981. — Vol. 60. — P. 208-217.
24. Lu J., Tam L.S., Lai F.M. et al. Repeat renal biopsy in lupus nephritis: a change in histological pattern is common // *Am. J. Nephrol*. — 2011. — Vol. 34. — P. 220-225.
25. Mannik M., Merrill C.E., Stamps L.D., Wener M.H. Multiple autoantibodies form the glomerular immune deposits in patients with systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol*. — 2003. — Vol. 30. — P. 1495-1504.
26. Najafi C.C., Korbet S.M., Lewis E.J. et al. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis // *Kidney Int*. — 2001. — Vol. 59. — P. 2156-2163.
27. Nossent H.C., Henzen-Logmans S.C., Vroom T.M., et al. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis. Analysis of 116 patients // *Arthritis Rheum*. — 1990. — Vol. 33. — P. 970-977.
28. Ortega L.M., Schultz D.R., Lenz O. et al. Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions // *Lupus*. — 2010. — Vol. 19. — P. 557-574.
29. Parikh S.V., Rovin B.H. Current and Emerging Therapies for Lupus Nephritis // *J. Am. Soc. Nephrol*. — 2016. — Vol. 27. — P. 2929-2939.
30. Rich S.A. De novo synthesis and secretion of a 36-kD protein by cells that form lupus inclusions in response to alpha-interferon // *J. Clin. Invest*. — 1995. — Vol. 95. — P. 219-226.
31. Rovin B.H., Zhang X. Biomarkers for lupus nephritis: the quest continues // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. — 2009. — Vol. 4. — P. 1858-1865.
32. Rubinstein T., Pitashny M., Levine B., et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel biomarker for disease activity in lupus nephritis // *Rheumatology (Oxford)*. — 2010. — Vol. 49. — P. 960-971.
33. Schwartz M.M., Kawala K.S., Corwin H.L., Lewis E.J. The prognosis of segmental glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus // *Kidney Int*. — 1987. — Vol. 32. — P. 274-279.
34. Schwartz M.M., Korbet S.M., Lewis E.J., Collaborative Study Group. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis // *Nephrol. Dial. Transplant*. — 2008. — Vol. 23. — P. 1298-1306.
35. Schwartz M.M., Lan S.P., Bonsib S.M., et al. Clinical outcome of three discrete histologic patterns of injury in severe lupus glomerulonephritis // *Am. J. Kidney Dis*. — 1989. — Vol. 13. — P. 273-283.
36. Schwartz N., Rubinstein T., Burkly L.C., et al. Urinary TWEAK as a biomarker of lupus nephritis: a multicenter cohort study // *Arthritis Res. Ther*. — 2009. — Vol. 11 (5). — R143.
37. Seligman V.A., Lum R.F., Olson J.L., et al. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis // *Am. J. Med*. — 2002. — Vol. 112. — P. 726-729.
38. Sen D., Isenberg D.A. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in systemic lupus erythematosus // *Lupus*. — 2003. — Vol. 12. — P. 651-658.
39. Wang F., Wang C.L., Tan C.T., Manivasagar M. Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups // *Lupus*. — 1997. — Vol. 6 (3). — P. 248-253.
40. Weening J.J., D'Agati V.D., Schwartz M.M., et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited // *Kidney Int*. — 2004. — Vol. 65 (2). — P. 521-530.
41. Yin Y., Wu X., Shan G., Zhang X. Diagnostic value of serum anti-C1q antibodies in patients with lupus nephritis: a meta-analysis // *Lupus*. — 2012. — Vol. 21 (10). — P. 1088-1097.

Надійшла до редакції 15.11.2018 р.

LUPUS GLOMERULONEPHRITIS: AT CROSSING OF CLINICAL AND HISTOLOGICAL DIAGNOSIS

S.A. Trypilka, I.Yu. Golovach, E.A. Diadyk

Abstract

The article presents modern approaches to the diagnosis of lupus nephritis. Pathological changes are described, and characteristics of the lupus nephritis classes are given. The results of a histological examination of a kidney biopsy are the only reliable method for lupus nephritis diagnosing that is absolutely necessary for initiating therapy, since in most cases there are no clinical, laboratory or serological studies that can predict/replace the results of a renal biopsy with sufficient accuracy. To date, none of the serum or urinary biomarkers of the disease activity exceeds the information content obtained by histopathological examination of kidney biopsies. The presence of nephritis in patients with SLE is suspected based on an abnormal urine test and/or an increase serum creatinine; the diagnosis is confirmed by histological data from a renal biopsy. A kidney biopsy should be performed in most patients with SLE who have signs of kidney damage, not only for the purpose of diagnosis, but also for the lupus nephritis class. According to the results of a biopsy of the kidney, it is possible to establish the severity and activity of kidney damage, the involvement of the vessels and the tubular apparatus of the kidney; also identify alternative causes of renal failure. Thus, the classification of lupus glomerulonephritis is determined by the results of pathological studies. The article is illustrated with photographs of histopathological changes of the kidneys in various classes of nephritis.

Keywords: lupus nephritis, clinical and histological comparisons, renal biopsy, histopathological examination.