

ЧТО СКРЫВАЕТСЯ ЗА ТЕРМИНОМ «ВОЛЧАНОЧНЫЙ НЕФРИТ»?

*К.А. Чиж, В.Е. Ягур, А.К. Тушина, С.В. Хидченко, Н.Ю. Достанко,
М.В. Дмитриева*

Белорусский государственный медицинский университет

Системная красная волчанка (СКВ) – заболевание из группы системных болезней соединительной ткани, развивающееся на основе генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, которое приводит к образованию множества антител к собственным клеткам и их компонентам и возникновению иммунокомплексного воспаления, следствием которого может быть повреждение практически любых тканей организма.

Выраженность клинических проявлений и течение СКВ крайне изменчивы – от артралгий и кожных высыпаний, до угрожающих жизни состояний, с тяжелым нарушением функции почек и центральной нервной системы. Среди различных органных поражений при СКВ вовлечение в патологический процесс почек считается одним из наиболее частых и, в то же время, наиболее серьезных осложнений. При случайной выборке изменения в анализах мочи или нарушение функции почек отмечаются в ходе заболевания у 25-50% пациентов с СКВ, а по некоторым данным даже до 75-80%. После установления диагноза СКВ ЛН развивается, как правило, в течение 3 лет [1].

Волчаночный нефрит (ВН) представляет собой типичное иммунокомплексное поражение почек. Клинико-лабораторные проявления ВН не отличаются от таковых при нефропатиях другого происхождения, в связи с чем могут возникать диагностические трудности, особенно при «почечном» дебюте волчанки. При установлении диагноза ВН руководствуются наличием экстраренальных признаков (отеки, артериальная гипертензия), которые не являются специфичными, и, в большей степени, изменениями в лабораторных показателях (протеинурия, гематурия, гиперкреатининемия). Однако верификация диагноза возможна только после проведения почечной биоп-

сии и доказательства иммунокомплексного происхождения нефрита с характерной морфологической картиной [2].

Наличие ВН обуславливает высокую заболеваемость и смертность у пациентов с СКВ, поскольку развитие почечной недостаточности ассоциируется с большим количеством вторичных осложнений, связанных, прежде всего, с сердечнососудистой системой. Так как проявления нефрита при волчанке отмечаются, в среднем, в половине случаев заболевания, необходимо проводить скрининг на выявление патологии со стороны почек при каждом визите пациента к врачу. К сожалению, на сегодняшний день не существует биомаркеров, которые могли бы достоверно предсказать развитие ВН у того или иного пациента, хотя считается, что выявление повышенного титра антител к U1snRNP, C1q-компоненту комплемента, врожденный дефицит комплемента или высокие уровни антител к двуспиральной ДНК ассоциируются с большей вероятностью возникновения и прогрессирования нефрита при СКВ.

Биопсия почки является важной диагностической процедурой в процессе наблюдения пациентов с системной красной волчанкой. Она отвечает на важные вопросы, касающиеся текущего состояния почек и долгосрочного прогноза, а также обеспечивает пациенту с СКВ прямую оценку степени вовлеченности в патологический процесс почек, которая является независимой от клинических проявлений и, следовательно, не может быть предсказана на основании клинических и лабораторных данных [3]. Так как при СКВ могут поражаться любые структуры почечной ткани (клубочки, канальцы, интерстиций, кровеносные сосуды), биопсия позволяет установить место повреждения. Кроме того, новая классификация волчаночного нефрита, разработанная Международным обществом нефрологов и Обществом патологов почки (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society - ISN/RPS) [4], позволяет оценить терапию, направленную на специфическое повреждение, и прогноз (таблица 1).

Эта классификация была предложена в 2003 году на совместной конференции почечных патологов, нефрологов и ревматологов при спонсорском участии Международного общества нефрологов и Общества патологов почки (ISN/RPS) (Таблица 1) [4, 5]. Она является модификацией предыдущей повсеместно одобренной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [6, 7] и предназначена для исправления выявленных проблем классификации ВОЗ путем стандартизации определений, устранения двусмысленностей и улучшения взаимопонимания исследователей и воспроизводимости результатов. Ниже приведены шесть классов ВН по классификации ISN/RPS. Как видно из классификации ISN/RPS, люпус-нефрит может варьировать от слабовыраженного иммунокомплексного повреждения до диффузного пролиферативного гломерулонефрита. Отложение иммунных комплексов в мезангиуме вызывает активацию, главным образом, мезангиоцитов и приводит к мезангиопролиферативному гломерулонефриту, сопровождающемуся различной степенью выраженности гематурией и

протеинурией. Тяжесть заболевания почек коррелирует с распространенностью отложений иммунных комплексов в мезангиуме клубочков и капиллярной сети (классы I-IV по ISN/RPS).

Таблица 1 – Классификация волчаночного нефрита ISN/RPS 2003 года [2]

Класс I	Минимальный мезангиальный волчаночный нефрит Нормальные клубочки при световой микроскопии, но при иммунофлуоресценции в мезангии выявляются иммунные депозиты
Класс II	Мезангиальный пролиферативный волчаночный нефрит Чисто мезангиальная гиперклеточность любой степени выраженности или расширение мезангиального матрикса, выявленные при световой микроскопии, с мезангиальными иммунными депозитами
Класс III	Очаговый волчаночный нефрит Активный или неактивный очаговый, сегментарный или глобальный эндо- или экстракапиллярный гломерулонефрит с поражением <50% всех клубочков, типично с фокальными субэндотелиальными иммунными отложениями
Класс III (A)	Активные повреждения: фокальный пролиферативный волчаночный нефрит
Класс III (A/C)	Активные и хронические повреждения: фокальный пролиферативный и склерозирующий волчаночный нефрит
Класс III (C)	Хронические неактивные повреждения с рубцовыми изменениями клубочков: фокальный склерозирующий волчаночный нефрит
Класс IV	Диффузный волчаночный нефрит Активный или неактивный диффузный, сегментарный или глобальный эндо- или экстракапиллярный гломерулонефрит с поражением $\geq 50\%$ всех клубочков, типично с диффузными субэндотелиальными иммунными отложениями. Этот класс подразделяется на диффузный сегментарный (IV-S) волчаночный нефрит, при котором у $\geq 50\%$ вовлеченных в патологический процесс клубочков имеются сегментарные повреждения и диффузный глобальный (IV-G) волчаночный нефрит при котором у $\geq 50\%$ вовлеченных в патологический процесс клубочков имеются глобальные повреждения Сегментарные повреждения клубочков определяются как изменения, затрагивающие менее половины сосудистого пучка клубочка
Класс IV-S (A)	Активные повреждения: диффузный сегментарный пролиферативный волчаночный нефрит
Класс IV-G (A)	Активные повреждения: диффузный глобальный пролиферативный волчаночный нефрит
Класс IV-S (A/C)	Активные и хронические повреждения: диффузный сегментарный пролиферативный и склерозирующий волчаночный нефрит
Класс IV-G (A/C)	Активные и хронические повреждения: диффузный глобальный пролиферативный и склерозирующий волчаночный нефрит
Класс IV-S (C)	Хронические неактивные повреждения с рубцовыми изменениями клубочков: диффузный сегментарный склерозирующий волчаночный нефрит
Класс IV-G (C)	Хронические неактивные повреждения с рубцовыми изменениями клубочков: диффузный глобальный склерозирующий волчаночный нефрит
Класс V	Мембранозный волчаночный нефрит Глобальные или сегментарные субэпителиальные иммунные депозиты или их морфологические последствия, выявляемые при световой, им-

	мунофлуоресцентной или электронной микроскопии
Класс VI	Волчаночный нефрит с выраженными склеротическими изменениями Глобальный склероз $\geq 90\%$ клубочков без явлений резидуальной активности

При отложении характерных иммунных комплексов на внешней стороне базальной мембраны почечных клубочков происходит активация подоцитов, что вызывает появление протеинурии нефротического уровня (класс V по ISN/RPS). Класс V может сочетаться с любым другим морфологическим классом ВН. Класс VI по ISN/RPS представлен гломерулосклерозом, поствоспалительным вторичным фиброзным сморщиванием вследствие ВН без явных признаков активности заболевания. Отдельно описывают индексы активности и хронизации повреждений, которые могут являться ключевыми моментами в выборе индивидуальной терапии. Пункционная биопсия почки является крайне полезным инструментом для идентификации различных вариантов иммунокомплексного гломерулонефрита при СКВ, которые различаются, имея разный прогноз и не обязательно коррелируя с клиническими проявлениями.

Действительно, хорошо известны описания латентного клинического течения люпус-нефрита с практически нормальными анализами мочи, но выявленными при морфологическом исследовании различной степени повреждениями почечной ткани [8].

Относительно частой является трансформация одного гистологического класса в другой. Например, III класс часто спонтанно прогрессирует в IV класс, а IV класс может трансформироваться во II или V классы после проведения лечения. II и V классы ЛН могут предшествовать другим проявлениям СКВ, в то время как III и IV классы обычно встречаются у пациентов, имеющих признаки системности. Может быть представлен полуколичественный анализ с использованием многих гистологических признаков, характерных для пункционной биопсии почки, оцененный по шкале от 0 до 3+ для разделения показателей активности заболевания или её хронизации. Признаки, которые предполагают наличие активного воспаления следующие: эндокапиллярная пролиферация, лейкоцитарная инфильтрация клубочков, отложения в базальных мембранах, принимающих вид проволочных петель, клеточные полулуния и интерстициальное воспаление. В некоторых (но не во всех) исследованиях эти показатели оказались полезными в предсказании ответа на терапию и почечный прогноз.

Существует, по крайней мере, три причины, согласно которым следует выполнять биопсию почки у пациентов с СКВ с наличием изменений в анализах мочи. Во-первых, ряд исследований показал, что люпус-нефрит III и IV классов по классификации ISN/RPS может иметь место даже у лиц с минимальными изменениями в анализах мочи, такими как микрогематурия или при соотношении в моче белок/креатинин 0,2-0,5. Во-вторых, только классы III-V по ISN/RPS с соответствующей активностью заболевания представляют риск развития хронической почечной недостаточности и могут подда-

ваться активной иммуносупрессивной терапии. Также биопсия почки может применяться не для подтверждения диагноза ВН, а для принятия решения о проведении адекватной терапии, несмотря на ее побочные эффекты. И наоборот, следует избегать применения активного лечения при наличии лишь незначительной активности воспалительных изменений в почечном биоптате. Ревматологи (и нефрологи) вправе требовать от патоморфолога предоставления всей необходимой информации согласно классификации ISN/RPS, в частности точных индексов активности и хронизации ВН. И, наконец, в-третьих, у пациентов с СКВ могут иметь место другие заболевания почек, не связанные с ВН, например, интерстициальный нефрит или тромботическая микроангиопатия в качестве проявления антифосфолипидного синдрома.

Следовательно, у пациентов с ВН при наличии изменений со стороны почек, таких как повышенный уровень креатинина крови или патологические анализы мочи требуется проведение дальнейшей диагностики, так как указанные проявления могут быть связаны с другой природой поражения почек. Более того, почечные симптомы могут указывать на обострение заболевания у пациентов с установленным ВН, но могут также отражать почечное повреждение, связанное с сопутствующей лекарственной или иной нефротоксичностью или инфекционным заболеванием. Как следует идентифицировать ВН? Существующая классификация ISN/RPS основана на фенотипе иммунокомплексного гломерулонефрита, которая зависит от преимущественного расположения отложения иммунных комплексов в клубочках и на различных стадиях острого (и потенциально обратимого) повреждения и хронического (необратимого) рубцевания. В диагностической оценке почечного биоптата при СКВ, используя классификацию ISN/RPS, следует также уделять внимание прочим формам почечного повреждения, отличным от гломерулонефрита, опосредованного иммунными комплексами, включая тромботическую микроангиопатию (ТМА). Кроме того необходимо отражать в диагнозе распространенность, тяжесть (слабые, умеренные, выраженные) и вид тубулоинтерстициального (атрофия эпителия почечных канальцев, интерстициальный фиброз и хронические повреждения) и сосудистого (отложение иммунных депозитов в сосудистой стенке, тромбы, васкулит, склероз) поражений.

В одном из исследований [9] представлен детальный гистопатологический анализ биопсий почек 148 пациентов с ВН, в котором делался упор на выявление ТМА. Авторы определяли ТМА с помощью световой микроскопии как повреждение междольковых артерий, артериол и капилляров почечных клубочков в виде отека эндотелия, сужения или облитерации просвета и образования тромбов. Критериями ТМА при проведении электронной микроскопии являлись отек эндотелиальных клеток клубочка, отхождение от БМК и расширение субэндотелиального пространства. При окраске фибрина выявлялись микротромбы, как проявление остроты процесса, тогда как мукоидное изменение и поражения артериол по типу «луковичной шелухи»

считались хроническими. Повреждения в виде ТМА выявлены у 36 из 148 пациентов. В некоторых случаях ТМА манифестировал в ассоциации с аутоиммунными состояниями, такими как антифосфолипидный синдром, системный склероз или тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, которые имеют специфические диагностические критерии и не указывают на специфическую категорию текущей классификации ВН по ISN/RPS.

В большинстве случаев ТМА ассоциировалась с иммунокомплексными формами ВН. Авторы утверждают, что такие случаи легко пропустить, если не выполняется иммунное окрашивание на фибрин. ТМА является результатом тяжелого повреждения сосудистого эндотелия, что, по мнению авторов, связано с худшими исходами со стороны почек при сравнении с пациентами с ЛН, но без ТМА. Кроме определения класса ISN/RPS, в отчете о проведении почечной биопсии важно сообщать о наличии ТМА, несмотря на невозможность морфологической идентификации различных заболеваний с разными терапевтическими подходами: антифосфолипидный синдром (антикоагулянты), перекрестный синдром с системным склерозом (подавление ангиотензина) или тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (плазмобмен).

Таким образом, следует помнить о том, что при ВН повышенные уровни сывороточного креатинина или изменения в анализах мочи (или их сочетание) не всегда могут быть проявлением иммунокомплексного гломерулонефрита (истинного «ВН»). У пациентов с СКВ, кроме ВН могут развиваться другие поражения почек, имеющие или не имеющие связи с основным заболеванием и его лечением (таблица 2) [10].

Таблица 2 – Виды почечных поражений у пациентов с СКВ

Имунокомплексный гломерулонефрит («волчаночный нефрит»)
Имунокомплексный тубуло-интерстициальный нефрит
Минимальные изменения с нефротическим синдромом
Тромботическая микроангиопатия
Тубуло-интерстициальное заболевание, вызванное восходящей инфекцией
Оппортунистические инфекции почек
Поражение почек, вызванное влиянием нефротоксических лекарственных средств
Поражение почек, связанное с сопутствующими заболеваниями (например, АГ, СД)
Амилоидоз

Таким образом, при системной красной волчанке клинико-лабораторные проявления ВН (прежде всего, повышение уровня креатинина сыворотки крови и изменения в анализах мочи), не всегда могут находить отражение в существующей классификации ISN/RPS. Причинами нарушения функционального состояния почек при СКВ могут быть не связанные с волчанкой поражения почек, например, обусловленные нефротоксическим воздействием ряда лекарственных препаратов, инфекцией или опосредованные механизмами развития волчанки, но не входящие в классификацию ISN/RPS, например, минимальные изменения с нефротическим синдромом или тромботическая микроангиопатия. Похоже, что последнее проявление

почечной патологии осложняет течение ВН гораздо чаще, чем считалось ранее. Объективная оценка почечной патологии при волчанке требует проведения биопсии (иногда повторной) для решения вопроса о выборе терапии.

Литература

1. Rahman, A. Systemic lupus erythematosus / A.Rahman, D.A.Isenberg // N.Engl. J.Med. – 2008. – С. 358. – Р. 929-939.
2. Краснова, Т.Н. Поражение почек при системной красной волчанке: Современные представления о патогенезе, клинике, подходы к лечению / Т.Н.Краснова // Современная ревматология. – 2008. – № 3. – С. 18-21.
3. Anders, H.J. Renal co-morbidity in patients with rheumatic diseases / H.J.Anders, V.Vielhauer // Arthritis Res. Ther. – 2011. – № 13. – Р. 222-232.
4. Weening, J.J. The classification of glomerulonephritis in SLE revisited / J.J.Weening [et al.] // J.Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15, № 2. – Р. 241-250.
5. Раденска-Лоповок, С. Г. Люпус-нефрит. Что нового в морфологической диагностике? / С. Г.Раденска-Лоповок // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 4. – С. 27-30.
6. Cimbalk, D.J. Lupus nephritis: histopathology. / D.J.Cimbalk, M.M.Schwartz // Rheumatology and the kidney / edited by D.Adu, P.Emery and M.Madaio. – Oxford university press, 2012. – Р. 11-25.
7. Арзиманова, Н. А. Иммуноморфологические особенности гломерулярного и тубулоинтерстициального поражения почек у больных системной красной волчанкой / Н. А.Арзиманова, В.В.Марасаев, Т.О.Абиссова // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 2. – С. 17-22.
8. Christopher-Stine, L. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria / L. Christopher-Stine [et al.] // J.Rheumatol. – 2007. – Vol. 34, № 2. – Р. 332-335.
9. Song, D. The spectrum of thrombotic microangiopathy in lupus nephritis / D.Song [et al.] // Arthritis Res. Ther. – 2013. – Vol. 15, № 1. – R12.
10. Anders, H.J. Kidney disease in lupus is not always «lupus nephritis» / H.J.Anders, J.J.Weening // Arthritis Res. Ther. – 2013. – Vol. 15. – Р. 108-109.