

*М.В. Савчук*

## **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КЛАССЫ ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. М.В. Дмитриева*

*Кафедра патологической анатомии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*M.V. Savchuk*

## **MORPHOLOGICAL CLASSES OF LUPUS NEPHRITIS**

*Tutor: PhD, associate professor M.V. Dmitrieva*

*Department of Pathological Anatomy*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** Изучены данные 40 нефробиопсий пациентов с диагнозом системная красная волчанка. Рассмотрено сочетание заболевания с сопутствующей патологией. Дана оценка тяжести почечных проявлений при различных классах волчаночного нефрита. Установлено, что наиболее частыми классами люпус-нефрита были III и IV.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, классификация волчаночного нефрита, массивная протеинурия, сопутствующие заболевания.

**Resume.** The data of 40 kidney biopsies of patients diagnosed with systemic lupus erythematosus were studied. The combination of the disease with concomitant pathology is considered. The severity of renal manifestations in different classes of lupus nephritis was assessed. It was found that the most frequent classes of lupus nephritis were III and IV ones.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, classification of lupus nephritis, massive proteinuria, concomitant diseases.

**Актуальность.** Волчаночный нефрит (ВН) – иммунокомплексная деструкция гломерулярного аппарата почек, возникающая у больных системной красной волчанкой (СКВ). ВН развивается примерно у 70-75% пациентов с СКВ в течение 5 лет с момента постановки диагноза [4]. Всем пациентам с СКВ и признаками гломерулонефрита рекомендуется проведение почечной биопсии для установления типа поражения почек, так как нефрит при СКВ не имеет специфических клинических признаков. В свою очередь, ВН определяет тяжесть течения заболевания и его дальнейший прогноз. Согласно классификации ISN/RPS (2003), выделяют 6 морфологических классов ВН.

Микроскопические проявления волчаночного нефрита крайне разнообразны. Изменения могут варьироваться от нормы до вовлечения всех структур клубочков: мезангия, базальных мембран, эпителия или эндотелия, могут протекать с наличием некроза, склероза. Варибельностью отличается также характер откладывающихся иммунных депозитов. Повреждение клубочков, возникающее при ВН, опосредовано образованием иммунных комплексов главным образом за счет анти-ДНК антител [2].

**Цель:** дать морфологическую характеристику ткани почки при различных классах ВН и соотнести её с клинико-лабораторными изменениями у пациента.

### **Задачи:**

1. Дать характеристику гистологических изменений в ткани почки в нефробиоптатах пациентов с волчаночным нефритом.

2. Проанализировать морфологические изменения клубочков почек при определенных классах ВН.

3. Проанализировать клинические данные пациентов с целью выявления клинических синдромов при ВН, а также сопутствующей патологии.

4. Провести сравнительный клинико-морфологический анализ полученных результатов при различных морфологических классах ВН.

**Материалы и методы.** Изучены данные заключений и гистологические препараты 40 нефробиопсий, а также клинические и лабораторные данные из биопсийных карт пациентов с СКВ. Диагноз ВН был установлен при оценке микропрепаратов, окрашенных гематоксилином-эозином, реактивом Шиффа, трихромом по Массону, конго-красным и серебром по Джонсу, а также при проведении иммунофлюоресцентного исследования с антителами к иммуноглобулинам классов G, A, M, каппа и лямбда легким цепям, компонентам комплемента C3 и C1q. Статистическая обработка проведена с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 10.0. Средние значения представлены в виде медианы (Me (25%-75%)).

**Результаты и их обсуждение.** Возраст пациентов варьировал от 18 до 64 лет, медиана возраста составила 30 (26 - 43) лет. По гендерному признаку женщины (37/92,5%) преобладали над мужчинами (3/7,5%) в 12,3 раза. Возраст пациентов до 45 лет был ассоциирован с массивной ( $\geq 3$  г/сут) протеинурией ( $\chi^2=8,03$ ,  $p=0,009$ ).

Данные о серологическом подтверждении диагноза СКВ с наличием анти-ДНК антител были получены в 4 (35%) случаях. Четыре пациента (10%) страдали сопутствующей патологией (подагра, частые ангины, гепатит С, сахарный диабет), во всех этих случаях был выявлен III морфологический класс ВН.

В нефробиоптатах представлено от 3 до 40 клубочков, медиана – 13 (10-20). Морфологический класс ВН был установлен в соответствии с международной классификацией ISN/RPS (2003) (таблица 1) [3].

**Табл. 1.** Морфологические классы волчаночного нефрита

Класс ВН	Морфологические изменения
I	<b>Минимальный мезангиальный ВН</b> Нормальные клубочки при СМ при наличии мезангиальных иммунных депозитов при ИФ и/или ЭМ.
II	<b>Мезангиальный пролиферативный ВН</b> Только мезангиальная гиперцеллюлярность любой степени и/или расширение мезангиального матрикса при СМ с преимущественно мезангиальными иммунными депозитами с отсутствием или очень мелкими изолированными субэпителиальными и/или субэндотелиальными депозитами при ИФ и/или ЭМ, не определяемые при СМ.
III	<b>Фокальный ВН (вовлечение &lt;50% общего числа гломерул)</b> Активный или неактивный фокальный, сегментарный и/или глобальный эндо-и/или экстракапиллярный ГН типично с фокальными субэндотелиальными иммунными депозитами с или без фокального или диффузного мезангиального повреждения.
IV	<b>Диффузный сегментарный (IV-S) или глобальный (IV-G) ВН (вовлечение <math>\geq 50\%</math> от общего числа гломерул как с сегментарным, так и с глобальным поражением)</b> Активный или неактивный диффузный сегментарный или глобальный эндо-и/или экстракапиллярный ГН с диффузными субэндотелиальными иммунными депозитами с или без мезангиального повреждения. Этот класс разделен на диффузный сегментарный (IV-S), когда вовлеченные $>50\%$ гломерул имеют сегментарные повреждения и диффузный глобальный (IV-G), когда вовлеченные $>50\%$ гломерул с глобальными изменениями.
V	<b>Мембранозный ВН</b> Большое количество глобальных или сегментарных иммунных депозитов или их морфологических последствий при СМ и/или ИФ и/или ЭМ с или без мезангиального повреждения. <i>* Может встречаться в комбинации с III или IV, что должно быть диагностировано</i>

Продолжение таблицы 1

VI	<b>Терминальный склеротический ВН</b> 90% гломерул полностью склерозированы без резидуальной активности.
----	---

Из 40 представленных случаев 18 (45%) относились к III морфологическому классу ВН (у одной из пациенток отмечалось сочетание классов III и V), 17(42,5%) случаев – к IV классу, 4(10%) случая – ко II классу, в 1 случае (2,5%) диагностирован VI класс нефрита (рис 1).



Рис. 1 – Распределение пациентов по классам ВН

Морфологический класс II был установлен при наличии в клубочках только мезангиальной пролиферации, мезангиальные иммунные депозиты наблюдались в 2 (50%) случаях, в 2 (50%) случаях – в сочетании с внутримембранными иммунными депозитами (рис. 2, 3).

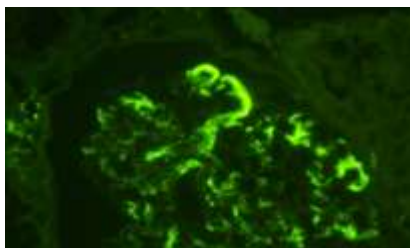


Рис. 2 – Единичные изолированные субэпителиальные или субэндотелиальные депозиты. Микропрепарат (ИФ, ув. x 400)

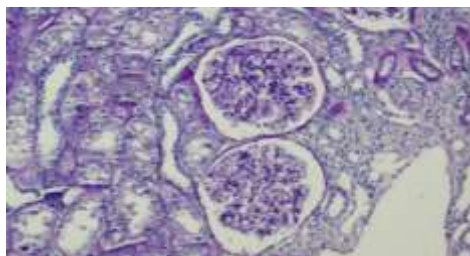
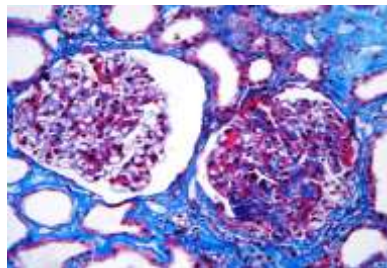
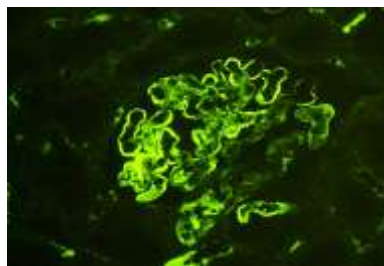


Рис. 3 – Мезангиальная пролиферация в центральных зонах клубочка. Микропрепарат (СМ, ув. x 100)

Для III морфологического класса ВН было характерно фокальное повреждение клубочков: фокальная эндотелиальная пролиферация (11/61,1%), мезангиальная пролиферация (11/61,1%), фокально-сегментарный гломерулосклероз (13/72,2%). У всех (18/100%) пациентов выявлялось отложение иммунных комплексов в мезангии и гломерулярной базальной мембране (рисунок 4, 5).



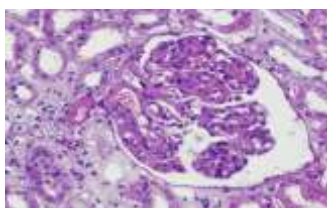
**Рис. 4** – Фокальный сегментарный гломерулосклероз. Микропрепарат (СМ, ув. х 200)



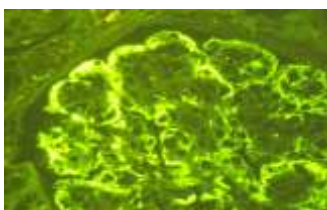
**Рис. 5** – Экспрессия иммуноглобулинов класса G в мезангии и базальных мембранах. Микропрепарат (ИФ, ув. х 200)

К IV классу относились биоптаты с диффузным клубочковым повреждением, умеренной мезангиальной пролиферацией (11/64,7%), фокальным сегментарным гломерулосклерозом (14/82,4%) и выраженной эндотелиальной пролиферацией (16/94,1%). Отложение иммунных комплексов в мезангии и базальной мембране наблюдалось во всех (17/100%) представленных случаях. IV класс был наиболее часто диагностируемым классом волчаночного нефрита, выявляемым более чем в 50% биопсий почек у пациентов с СКВ в течение нескольких десятилетий (рис. 6, 7) [1].

У большинства пациентов с IV классом ВН было выявлено нарушение функции почек: из 16 (40%) пациентов с нарушением функции почек 11(68,8%) относилось к IV морфологическому классу. Пациенты со II классом ВН имели сохраненную функцию почек, они, как правило, не нуждаются в специфической терапии заболевания почек, но могут нуждаться в иммуносупрессивном лечении внепочечных проявлений СКВ [5].

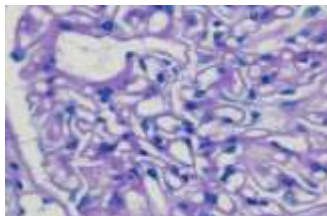


**Рис. 6** – Диффузное утолщение базальных мембран клубочка, мезангиальная пролиферация. Микропрепарат (СМ, ув. х 100)

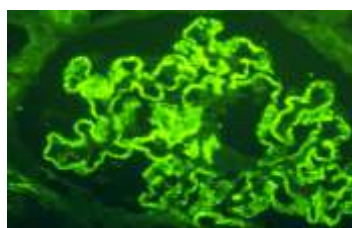


**Рис. 7** – Экспрессия иммуноглобулинов по мембранопротипу. Микропрепарат (ИФ, IgG, ув. х 200)

Диффузное утолщение базальной мембраны клубочков вследствие внутримембранного гранулярного отложения иммунных комплексов позволило диагностировать V класс ВН (1/2,5%) (рис. 8, 9). У данного пациента одновременно с этим был диагностирован III класс ВН. Класс V ВН может возникать отдельно или сочетаться с ВН III или IV класса [3].



**Рис. 8** – Диффузное утолщение базальных мембран клубочка. Микропрепарат (СМ , ув. x 400).



**Рис. 9** – Диффузная гранулярная экспрессия иммуноглобулинов класса G в базальных мембранах. Микропрепарат (ИФ , ув. x 400).

В биоптате (1/2,5%), отнесенном к VI морфологическому классу, выявлялся склероз всех представленных клубочков и выраженный интерстициальный фиброз.

#### **Выводы:**

1. Наиболее частыми классами ВН были III (45%) и IV (42,5%).
2. Протеинурия донефротического уровня (<3 г/сут) чаще встречалась у пациентов в возрасте до 45 лет ( $p=0,009$ ).
3. Нарушение функции почек наблюдалось в 16 случаях (40%), большинство из них (11/68,8%) относилось к IV морфологическому классу.
4. Сопутствующие заболевания (подагра, частые ангины, гепатит С, сахарный диабет) были выявлены в 4 (10%) случаях у пациентов с III морфологическим классом ВН.
5. Таким образом, установление морфологического класса ВН при нефробиопсии позволяет определить степень поражения гломерулярного аппарата, выбрать подходящие методы дальнейшей терапии и определить прогноз заболевания.

#### **Литература**

1. Stokes, MB. Classification of Lupus Nephritis; Time for a Change? / M.B. Stokes, V.D. D'Agati // *Adv Chronic Kidney Dis.* – 2019. – Vol. 26, № 5. – P. 323-329.
2. Lupus nephritis: new progress in diagnosis and treatment / C. Yu [et al.] // *J Autoimmun.* – 2022. - Vol. 132. – С. 120-132.
3. 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 / IM. Bajema [et al.] // *Kidney Int.* – 2018. - Vol. 93, № 4. – С. 789-796.
4. Lech, M. The pathogenesis of lupus nephritis / M. Lech, HJ. Anders // *J Am Soc Nephrol.* – 2013. – Vol. 24, № 9. – P. 1357 - 1366.
5. Update on Lupus Nephritis / S. Almaani [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2017. – Vol. 12, № 5. – P. 825 - 835.