

Роль повторной биопсии почек у пациентов с волчаночным нефритом (описание клинического случая)

Никишина Н.Ю.¹, Асеева Е.А.¹, Меснянкина А.А.¹, Соловьев С.К.¹,
Столяревич Е.С.², Зеленов В.А.¹, Ли́ла А.М.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва;

³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 123182, Москва, Пехотная ул., 3;

³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Волчаночный нефрит (ВН), развивается у 35–60% пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), часто на ранних стадиях заболевания. ВН – одно из наиболее тяжелых проявлений СКВ, которое при отсутствии своевременного эффективного лечения может привести к быстрой и тяжелой потере функции почек. Несмотря на современную фармакотерапию, у 5–20% пациентов в течение 10 лет после выявления ВН формируется терминальная стадия почечной недостаточности. Основным принципом терапии ВН является предотвращение ухудшения почечной функции, однако консенсус в отношении критериев исхода и клинически значимых краткосрочных и долгосрочных целей терапии ВН пока не достигнут. Накапливаются данные о важности повторных биопсий почек для оценки результатов начальной фазы терапии и определения долгосрочного прогноза почечной недостаточности. Считается, что информация, полученная при повторных биопсиях, может способствовать принятию оптимальных терапевтических решений и, следовательно, повышению вероятности достижения полного почечного ответа в краткосрочной и более благоприятного почечного прогноза в долгосрочной перспективе.

Представлено описание молодой пациентки с СКВ высокой степени активности и ВН IV-S класса, подтвержденным морфологически. По данным повторной биопсии и клинико-лабораторного обследования на фоне терапии достигнута клинико-лабораторная ремиссия заболевания. Это позволило снизить дозу метилпреднизолона, цитостатических препаратов (мофетила микофенолат) и отменить терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ритуксимаб).

Ключевые слова: системная красная волчанка; волчаночный нефрит; диффузный пролиферативный гломерулонефрит; мезангиопротеративный гломерулонефрит; ритуксимаб.

Контакты: Нина Юрьевна Никишина; lashinanina@gmail.com

Для ссылки: Никишина НЮ, Асеева ЕА, Меснянкина АА, Соловьев СК, Столяревич ЕС, Зеленов ВА, Ли́ла АМ. Роль повторной биопсии почек у пациентов с волчаночным нефритом (описание клинического случая). Современная ревматология. 2024;18(2): 88–94. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-88-94

The role of repeat kidney biopsy in patients with lupus nephritis (case report)

*Nikishina N. Yu.¹, Aseeva E. A.¹, Mesnyankina A. A.¹, Soloviev S. K.¹, Stolyarevich E. S.²,
Zelenov V. A.¹, Lila A. M.^{1,3}*

¹V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²City Clinical Hospital №52, Moscow City Health Department, Moscow; ³Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²3, Pehotnaya Street, Moscow 123182, Russia;

³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Lupus nephritis (LN) occurs in 35–60% of patients with systemic lupus erythematosus (SLE), often in the early stages of the disease. LN is one of the most severe manifestations of SLE and, if not treated promptly and effectively, can lead to rapid and severe loss of kidney function. Despite modern pharmacotherapy, 5–20% of patients develop end-stage renal failure within 10 years of diagnosis of LN. The main principle of LN therapy is to prevent deterioration of renal function, but a consensus on outcome assessment criteria and clinically relevant short- and long-term goals for LN therapy has not yet been reached. There is increasing evidence of the importance of repeat kidney biopsies to assess the outcomes of the initial phase of therapy and to determine the long-term prognosis of renal failure. It is believed that the information obtained from repeat biopsies can help to make optimal treatment decisions and thus increase the likelihood of achieving a complete renal response in the short term and a more favorable renal prognosis in the long term.

We describe a clinical case of a young patient with highly active SLE and morphologically confirmed class IV-S LN. Repeat biopsy and clinical

and laboratory examination, had confirmed a clinical and laboratory remission of the disease on the background of the therapy. This made it possible to reduce the dose of methylprednisolone and cytostatic drugs (mycophenolate mofetil) and to discontinue therapy with biologic disease-modifying antirheumatic drug (rituximab).

Keywords: systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; diffuse proliferative glomerulonephritis; mesangioproliferative glomerulonephritis; rituximab.

Contact: Nina Yurievna Nikishina; lashinanina@gmail.com

For reference: Nikishina NYu, Aseeva EA, Mesnyankina AA, Soloviev SK, Stolyarevich ES, Zelenov VA, Lila AM. The role of repeat kidney biopsy in patients with lupus nephritis (case report). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):88–94. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-88-94

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое ауто-иммунное заболевание, характеризующееся широким спектром органических проявлений и различной степенью тяжести [1]. Поражение почек развивается у 35–60% пациентов с СКВ, часто на ранних стадиях заболевания [2–5]. Волчаночный нефрит (ВН) считается одним из наиболее тяжелых проявлений СКВ и при отсутствии своевременного эффективного лечения может привести к быстрой потере функции почек. Даже сегодня, несмотря на активную терапию, у 5–20% пациентов в течение 10 лет после выявления ВН развивается терминальная стадия хронической болезни почек (ХБП) [2, 4, 6–10].

ВН представляет собой тяжелое проявление СКВ. Его развитие связано с субэндотелиальным и/или субэпителиальным отложением иммунных комплексов в пораженной почке, что влечет за собой обширное повреждение и потерю нефронов в острой фазе с формированием хронических необратимых изменений и нарушением функции почек. Хотя известно, что ранний ответ на лечение сопровождается благоприятными исходами со стороны почек, ранние предикторы нарушения функции почек пока не выявлены. Морфологическое исследование биоптата почки может дать прогностически важную информацию. Имеются данные о выраженных различиях между клиническими и гистологическими показателями после начальной фазы иммуносупрессии, что стало основанием для выполнения повторных биопсий почек в качестве неотъемлемой части оценки результатов лечения, в том числе у пациентов с адекватными клиническим ответом. Представляется, что такой подход имеет преимущества. Новые неинвазивные методы визуализации и использование искусственного интеллекта для распознавания образов также могут быть полезны для достижения этих целей. Есть надежда, что молекулярная и клеточная характеристика СКВ и ВН будет способствовать разработке новых терапевтических методов и, как следствие, персонализированной терапии.

Представляем наше клиническое наблюдение больной СКВ с ВН.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 30 лет, поступила в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в феврале 2021 г. с жалобами на общую слабость, отеки кистей и нижних конечностей, боль в мелких суставах стоп, правой кисти, коленных и левом тазобедренном суставах, поясничном отделе позвоночника, утреннюю скованность более 2 ч, изменение цвета кончиков пальцев.

Больна с октября 2011 г., когда впервые появились скованность в суставах кистей, эпизоды носового кровотечения. В течение 2 мес присоединились высыпания на пальцах и тыле

кистей, которые были расценены как аллергический дерматит. При обследовании по месту жительства выявлены лейкопения $2,8 \cdot 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 38 мм/ч. В марте 2012 г. обнаружен высокий уровень антител к Sm (анти-Sm), рекомендована госпитализация. С 28.05 по 07.06.2012 находилась на стационарном лечении в НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом: СКВ хронического течения, активность 2, эритема, лейкопения, артралгии, иммунологические нарушения, антинуклеарный фактор (АНФ)+. На момент госпитализации у больной имелись следующие диагностические признаки СКВ: эритема на коже лица, иммунологические нарушения – анти-Sm, антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), АНФ Her2 – 1/320, гомогенный тип свечения. Назначены метипреднизолон (МП) по 16 мг/сут с постепенным снижением дозы вплоть до полной отмены в 2019 г. (в связи со стойкой клинико-лабораторной ремиссией заболевания), гидроксихлорохин (ГКХ) 400 мг/сут со снижением дозы до 200 мг/сут.

Ухудшение состояния с октября 2020 г., когда появились припухание суставов кистей и стоп, онемение I и V пальцев левой кисти. При обследовании в общем анализе крови от 08.12.2020 изменений не выявлено, в иммунологическом анализе крови от 11.09.2020: Scl70+, антитела к рибонуклеопротеину 70 (анти-РНП70) +3, анти-дсДНК+, СРБ – норма. В анализе мочи по Нечипоренко от 25.12.2020: лейкоциты – 5840 (норма <2000), эритроциты – 1580 (норма <1000), цилиндры – 100 (норма <20). Суточная протеинурия – 678,96 мг (норма <250 мг). Ревматологом по месту жительства вновь назначен метипред по 8 мг/сут, увеличена доза ГКХ до 400 мг/сут. 21.01.2021 суточная протеинурия – 1,19 г. Проконсультирована ревматологом в НИИР им. В.А. Насоновой, заподозрен дебют ВН.

Объективные данные: общее состояние удовлетворительное, рост – 164 см, масса тела – 69 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 25,65 кг/м², температура тела – 36,6 °С, кожные покровы бледно-розовые, настожность голеней до уровня нижней трети, двухфазный синдром Рейно, ладонный капиллярит. Выраженный сосудистый рисунок на коже нижних конечностей по типу сетчатого ливеда. Доступные пальпации лимфатические узлы не увеличены, безболезненны. Отмечается болезненность левого коленного, проксимальных межфаланговых суставов обеих кистей, лучезапястных суставов. Число болезненных суставов – 8, припухших суставов нет, боль по визуальной аналоговой шкале – 50 мм. По внутренним органам без особенностей.

Hb – 127 г/л, л. – $4,5 \cdot 10^9/\text{л}$, эр. – $4,24 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гематокрит – 38,3%, тр. – $222 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ по Вестергрену – 7,0 мм/ч. Общий белок – 56,0 г/л, альбумин – 31,8 г/л (норма – 35,0–52,0), СРБ – 0,2 мг/л, ревматоидный фактор (РФ) – <9,4 МЕ/мл, антитела к кардиолипину (аКЛ): IgG – 5,3, IgM – 12,5 (норма 0–7), антитела к β_2 -гликопротеину 1 ($\alpha\beta_2$ -ГП1):

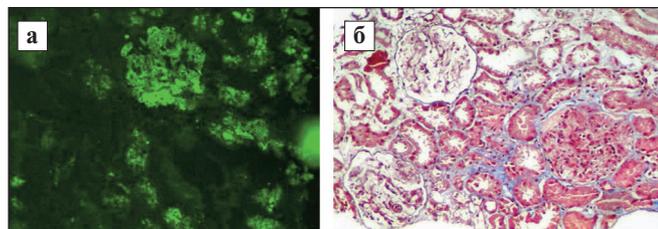


Рис. 1. Морфологическая картина при биопсии почки до лечения: а – иммунофлюоресцентная микроскопия; б – световая микроскопия

Fig. 1. Pathology slide of a kidney biopsy before treatment: a – immunofluorescence microscopy; b – light microscopy

IgG – 3,3 Ед/мл, IgM – 8,5 Ед/мл (норма – 0–8); АНФ (Нер2) – 1/1280 гомогенный + крапчатый тип свечения, анти-дсДНК – >200,0 МЕ/мл, IgG – 11,0 г/л, IgM – 0,98 г/л, IgA – 2,83 г/л, С3 – 0,351 г/л (норма – 0,9–1,8), С4 – 0,033 г/л (норма – 0,1–0,4), антитела к Ro/SSA (анти-Ro/SSA) – 3,2 Ед/мл, антитела к La/SSB (анти-La/SSB) – 1,5 Ед/мл, анти-Sm – 200 Ед/мл (норма – 0–25), анти-РНП70 – >200,0 Ед/мл, криоглобулины не обнаружены. Общий анализ мочи: белок – 1,8 г/л, эритроциты – 8–10 в поле зрения (п. з.), лейкоциты – 2–4 в п. з., эпителий плоский – 1–2 в п. з., цилиндры гиалиновые – 2 в п. з. Суточный белок мочи – 1,350 г. Клубочковая фильтрация – 82,5 мл/мин, клубочковая реабсорбция – 97,9%

Электрокардиограмма: ритм синусовый, число сердечных сокращений – 83 в минуту. Электрическая ось сердца – норма. Диффузные нарушения процессов реполяризации миокарда

Компьютерная томография органов грудной клетки: свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Трахея, главные, долевы и сегментарные бронхи проходимы. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены, обычной плотности и структуры. Свободная жидкость в плевральных полостях и в полости перикарда не определяется. Кости без деструктивных изменений, нарушение статики грудного отдела позвоночника.

Эхокардиография: незначительная дилатация левого предсердия. Систолическая функция миокарда удовлетворительная. Створки аортального и митрального клапанов слегка уплотнены. Аортальная недостаточность 0–I степени. Незначительное утолщение листков перикарда. Минимальное количество жидкости в полости перикарда.

17.02.2021 выполнена биопсия почки под контролем УЗИ. При контрольном УЗИ через 2 и 5 ч после манипуляции признаков подкапсульной гематомы и внутрибрюшного кровотечения не обнаружено.

Световая микроскопия: в препарате 9 клубочков, один из них полностью склерозирован. Клубочки увеличены в размерах, 6 из них выглядят гиперклеточными за счет мезангиальной и сегментарной эндокапиллярной пролиферации с сопутствующей экстракапиллярной реакцией и образованием сегментарного фиброзно-клеточного полулуния в одном из них. В 3 клубочках имеется только мезангиальная пролиферация. Множество синехий с капсулой Боумена. Стенки капиллярных петель утолщены, преимущественно одноконтурные. Небольшой очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев (<10% почечной паренхимы) с сопутствующей неспецифической лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Артерии и артериолы без особенностей. Иммунофлюоресценция: IgG – мезангий и периферия капиллярных петель гранулярно +++, IgA – IgG+, IgM – IgG++, C3-IgG++, C1q-IgG++, κ-IgG++, λ-IgG++++.

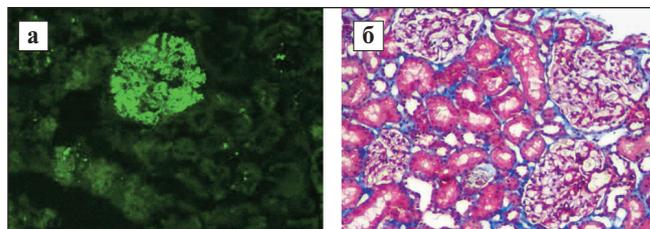


Рис. 2. Морфологическая картина при повторной биопсии почки: а – иммунофлюоресцентная микроскопия; б – световая микроскопия

Fig. 2. Pathology slide of repeat kidney biopsy: a – immunofluorescence microscopy; b – light microscopy

Заключение: диффузный пролиферативный гломерулонефрит с 11% сегментарных фиброзно-клеточных полулуний. Морфологическая картина соответствует ВН (класс IV-S; рис. 1, 2).

Учитывая молодой возраст пациентки, высокую активность СКВ – SELENA-SLADAI=206 (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), быстрое прогрессирование заболевания, развитие жизнеугрожающего состояния, обусловленного поражением почек (IV класс ВН), в период госпитализации проведена пульс-терапия МП в суммарной дозе 3 г, увеличена доза МП внутрь до 25 мг/сут, назначены ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, лозартан 12,5 мг/сут, микофенолата мофетил (ММФ) 2000 мг/сут и ритуксимаб (РТМ) в суммарной дозе 2000 мг. При повторном обследовании через 3 и 6 мес отмечалась выраженная положительная динамика (купирование мочевого синдрома и артралгий, уменьшение лабораторных показателей активности), что позволило снизить дозу МП до 4 мг/сут. Пациентка получала внутривенно РТМ 500 мг каждые 6 мес (суммарная доза – 4000 мг), ММФ 2000 мг/сут, ГКХ 400 мг/сут (см. таблицу).

При повторной госпитализации в НИИР им. В.А. Насоновой в мае 2023 г. сохранялась клиничко-лабораторная ремиссия заболевания. Общее состояние удовлетворительное, ИМТ – 28,55 кг/м², температура тела – 36,6 °С, кожные покровы бледно-розовые, периферических отеков нет, слизистые оболочки нормальной окраски и влажности, синдром Рейно. Периферические лимфатические узлы не увеличены, мягкоэластической консистенции, безболезненные при пальпации. Мышечная сила достаточная. Суставы внешне не изменены. Пальпация остистых отростков и паравертебральных точек безболезненна во всех отделах. Движения в суставах и позвоночнике не ограничены. По внутренним органам без особенностей.

НЬ – 129 г/л, эр. – 4,29·10¹²/л, гематокрит – 38,4%, тр. – 218·10⁹/л, л. – 4,5·10⁹/л, СОЭ по Вестергеру – 13 мм/ч. Общий белок – 65,7 г/л, альбумин – 39,8 г/л, СРБ – 0,2 мг/л, РФ – <9,4 МЕ/мл, аКЛ: IgG – 1,1, IgM – 1,6, аβ₂-ГП1: IgG – 2,5 Ед/мл, IgM – 3,1 Ед/мл; АНФ (Нер2) – 1/2560 крапчатый тип свечения, анти-дсДНК – >87,5 МЕ/мл, IgG – 9,0 г/л, С3 – 0,986 г/л, С4 – 0,155 г/л, анти-Ro/SSA – 0,1 Ед/мл, анти-La/SSB – 0,1 Ед/мл, анти-Sm – 135,7 Ед/мл, криоглобулины не обнаружены. Общий анализ мочи: белка нет, эритроциты – 0–1 в п. з., лейкоциты – 1–2 в п. з., эпителий плоский – 1–2 в п. з. Суточная протеинурия – 0,1 г. Клубочковая фильтрация – 96,2 мл/мин, клубочковая реабсорбция – 97,8%.

Выполнена биопсия почки под контролем УЗИ. После манипуляции отмечено развитие осложнения в виде формирования подкапсульной гематомы левой почки (2,5 мм), проводилась

Динамика лабораторных показателей на фоне терапии
Dynamics of laboratory parameters during therapy

Показатель	02.2021	03.2021	11.2021	02.2022	05.2023
Протеинурия, г/л	1,8	0,380	0	0	0
Эритроцитурия, в п. з.	8–10	6–8	0	0	0
Лейкоцитурия, в п. з.	2–4	3–4	0–1	1–2	0–1
Цилиндрурия, в п. з.	1–2	1	0	0	0
Суточная протеинурия, г (норма 0,050–1,50 г)	1,350	0,800	0,02	0,04	0,1
АНФ (гомогенный + крапчатый тип свечения)	1/1280	1/1280	1/640	1/640	1/1280
Анти-дсДНК, Ед/л (норма 0–20 Ед/л)	>200	66,2	83,5	10	15
С3, г/л (норма 0,9–1,8 г/л)	0,351	0,623	1,040	1,3	0,986
С4, г/л (норма 0,1–0,4 г/л)	0,033	0,090	0,134	0,125	0,155
Анти-Sm, Ед/мл (норма 0–20 Ед/мл)	>200	143,5	122,5	137	80,5
Анти-РНП70, Ед/мл (норма 0–25, Ед/мл)	>200	>200	>103,5	40,8	50,6
IgG, г/л (норма 7–16, г/л)	11,4	6,7	9,9	11,4	14,2

стандартная консервативная гемостатическая терапия. На фоне лечения отмечалась отчетливая положительная динамика.

Световая микроскопия: в препарате 18 клубочков, склерозированных нет. Клубочки не увеличены, в части из них отмечается минимальная мезангиальная пролиферация (до 4–6 клеток на зону мезангия). Стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные. В одном клубочке имеется сращение с капсулой Боумена без сопутствующего склероза капиллярных петель. Минимальный очаговый фиброз интерстиция (<10% площади паренхимы). Интерстициальная инфильтрация практически отсутствует. Артерии и артериолы без особенностей. Иммунофлюоресценция: IgG – мезангий +, IgM–IgG+, IgA – мезангий и периферия капиллярных петель +, C3-IgA+, C1q-IgA++, κ-IgG – следы, λ-IgG+, фибриногена нет.

Заключение: мезангиопролиферативный гломерулонефрит со свечением всех классов иммуноглобулинов. Морфологическая картина соответствует II классу ВН.

В связи с морфологически подтвержденным отсутствием активного ВН было принято решение об отмене РТМ, снижении дозы ММФ до 1000 мг/сут и дальнейшем снижении дозы МП до 2 мг/сут; продолжено лечение ГКХ по 200 мг/сут. В течение последующего года обострений не наблюдалось, сохраняется минимальная иммунологическая активность заболевания.

Обсуждение. Биопсия почки остается «золотым стандартом» диагностики ВН и определения тактики ведения пациента. В отсутствие надежных неинвазивных биомаркеров повторные биопсии предоставляют неоценимую информацию для решения вопроса о необходимости коррекции терапии. Функция почек ухудшается с возрастом вследствие постепенной потери нефронов, при этом возможная продолжительность функционирования почек составляет в среднем

120 лет. Каждая вспышка ВН приводит к необратимой потере нефронов, существенно сокращая продолжительность жизни почек на годы или десятилетия. Если ВН постоянно остается активным, скорость потери нефронов увеличивается, что впоследствии приводит к более раннему началу терминальной ХБП [2]. Таким образом, почечные рецидивы и персистирующая активность СКВ являются предикторами нарушения функции почек и развития терминальной ХБП. Лечение ВН должно включать индукцию и поддержание полного почечного ответа для предотвращения новых обострений и дальнейшей потери нефронов.

Патогенез ВН является многофакторным, при этом ключевую роль играет воспалительная реакция на иммуногенный эндогенный хроматин. Такой ядерный материал активирует Toll-подобные рецепторы 7 и 9 в клетках врожденного иммунитета, запуская продукцию интерферона типа I и провоспалительных цитокинов, что способствует активации В-клеток и выработке аутоантител. Т-клетки, например Т-фолликулярные хелперные клетки, и интерлейкин 17 также участвуют в развитии ВН [2, 11, 12].

Однако тяжесть ВН и, следовательно, выбор лечения определяются не только иммуноопосредованным повреждением почек, но и множеством других факторов. К ним относятся, в частности, подоцитопатия, гиперфилтрация и протеинурия (последняя является основным клиническим симптомом ВН), а также внепочечное заболевание, почечная и внепочечная токсичность, связанная с применением иммунодепрессантов, и сопутствующие заболевания. Пациенты с ВН имеют высокий риск развития широкого спектра коморбидной патологии, включая сердечно-сосудистые заболевания, инфекции, недостаточность яичников и проблемы с фертильностью, нежелательные явления, вызванные лечением, например остеопороз [2, 13]

Наряду с иммуносупрессией решающее значение имеет дополнительная терапия, которая должна включать антигипертензивные средства, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Следует избегать применения нестероидных противовоспалительных препаратов и учитывать необходимость терапии статинами. Профилактика остеопороза должна включать как фармакологические, так и немедикаментозные меры, например физические упражнения и контроль массы тела. Не менее важное значение имеет антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия у пациентов с антифосфолипидным синдромом или острой тромботической микроангиопатией [14–16].

В соответствии с обновленными в 2019 г. совместными рекомендациями Европейского альянса ревматологических ассоциаций, Европейской почечной ассоциации, Европейской ассоциации диализа и трансплантации (European Alliance of Associations for Rheumatology/European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, EULAR/ERA –

EDTA) терапия ВН должна быть направлена на снижение в течение 12 мес протеинурии до $\leq 0,5-0,7$ г/сут наряду с контролем внепочечного заболевания. Адекватное снижение протеинурии составляет $\geq 50\%$ исходного уровня в течение 6 мес или до 1 года для пациентов с исходной протеинурией [14].

В различных исследованиях клинические и серологические маркеры рассматривались как предикторы прогноза почечного заболевания. Информация, полученная в период активного заболевания почек (исходный уровень), включая протеинурию и обычные серологические маркеры, не позволяет адекватно прогнозировать долгосрочный исход с точки зрения функции почек. Это показано, например, в двух рандомизированных клинических исследованиях — MAINTAIN Nephritis Trial [17] и Euro-Lupus Nephritis Trial [7]. Напротив, раннее снижение уровня протеинурии в течение 6 мес лечения является предиктором более благоприятного долгосрочного почечного исхода в отличие от стойкой высокой протеинурии [18]. В недавней серии из трех исследований аналогичного дизайна продемонстрировано, что наиболее значимым клиническим предиктором хорошего долгосрочного почечного исхода (определяемого с использованием концентрации креатинина в сыворотке крови) через 7 лет после эпизода ВН является уровень протеинурии $< 0,7-0,8$ г/сут через 12 мес с момента начала лечения [19–21].

Тем не менее, хотя этот показатель давал возможность идентифицировать пациентов с хорошим почечным исходом с высокой положительной прогностической ценностью, он не позволял предсказать исход у пациентов, которые не достигли указанной цели, поскольку отрицательная прогностическая ценность этого порогового значения протеинурии была низкой в 2 из 3 исследований [19, 20]. Таким образом, остается проблема поиска подходящих предикторов, по крайней мере предикторов неблагоприятного почечного прогноза.

Определение цилиндров при микроскопическом анализе осадка мочи включено в критерии классификации СКВ [22, 23] и служит важным диагностическим инструментом для выявления поражения почек. Следует отметить, что результаты анализа осадка мочи существенно различаются при пролиферативном и непролиферативном гломерулонефрите, при этом гематурия в основном связана с пролиферативным вариантом [24], что также подтверждает диагностическую ценность анализа мочи. Кроме того, он может быть полезен для дифференциальной диагностики разных заболеваний. Так, если при ВН протеинурия обычно бывает основным проявлением, то при васкулите, связанном с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, более выраженным нарушением является гематурия. У таких больных она возникает в основном в результате повреждения эндотелиальных клеток клубочка и его поверхностного слоя, что приводит к некротизирующему и серповидному гломерулонефриту и серьезному нарушению клубочковой фильтрации. [25]. Что еще более важно, результаты анализа мочи, в частности наличие гематурии либо до назначения иммуносупрессивной терапии, либо через 1 год после ее начала, не обладали прогностической значимостью в отношении долгосрочного исхода со стороны почек [19, 20]. Более того, анализ мочи был исключен из недавно предложенных классификационных критериев СКВ EULAR/ACR (American College of Rheumatology) 2019 г. [26]

При подозрении на ВН важно выполнить биопсию почки, чтобы определить класс ВН и исключить имитирующие его состояния, такие как нефропатия, связанная с антифосфолипидными антителами или антифосфолипидным синдромом, IgA-нефропатия, гипертонический нефросклероз, диабетическая нефропатия. Эта информация определяет решение о лечении [27–29]. Первоначальная биопсия почки также предоставляет информацию о пораженных участках внутри почки, т. е. о степени повреждения клубочков и тубулоинтерстициальных структур. Хотя современные классификации в основном сосредоточены на поражении клубочков, важность тубулоинтерстициального повреждения для краткосрочного и долгосрочного прогноза неоднократно подчеркивалась в литературе [30–35]. Протеинурия, отложение иммунных комплексов в интерстиции, провоспалительные молекулы на клетках почечных канальцев, разрыв капсулы Боумена — вот некоторые из нарушений, приводящих к интерстициальной инфильтрации воспалительными клетками и, как следствие, к атрофии канальцев [36–38], что в совокупности представляет собой серьезное обоснование для включения тубулоинтерстициального компонента в число классификационных критериев, прогностических маркеров и показателей исхода.

Роль повторной биопсии почки у пациентов с ВН тщательно обсуждалась в течение последних десятилетий, но консенсус среди исследователей и врачей пока не достигнут. Н. J. Anders [39] выделяет пять различных ситуаций, в которых может потребоваться повторная биопсия: а) после индукционной терапии (плановая повторная биопсия для оценки эффективности и необходимости коррекции лечения); б) в случае частичного ответа (для оценки эффективности и необходимости коррекции лечения); в) при обострении (для уточнения причины поражения почек и выбора адекватного лечения); г) в случае полной ремиссии для подтверждения целесообразности отмены иммуносупрессивного лечения и д) при прогрессировании ХБП (нарастание уровня креатинина в сыворотке; для решения вопроса о повышении дозы или отмене иммунодепрессантов).

В большинстве исследований, в которых анализировались результаты повторных биопсий, показано, что сохраняющаяся активность ВН может быть обнаружена при повторной биопсии у значительной части пациентов, имеющих полный клинический ответ на лечение, который в основном подтверждается отсутствием протеинурии [40, 41]. При повторной биопсии почки связь между хроническим повреждением тканей и долгосрочным нарушением функции почек была продемонстрирована как в европейской, так и в латиноамериканской популяциях пациентов с ВН [40, 42]. Роль выявляемой при повторной биопсии почки остаточной активности как маркера отдаленного исхода менее ясна. Поэтому идея проспективного многоцентрового исследования результатов плановых повторных биопсий почек для получения данных, позволяющих оптимизировать наблюдение и лечение больных СКВ, получает все большее признание у исследователей, занимающихся проблемой ВН [39].

Заключение. Таким образом, накапливающиеся данные убедительно подтверждают целесообразность использования повторной биопсии почки как неотъемлемой части оценки результатов лечения, в том числе у пациентов с ВН, у которых получен адекватный клинический ответ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 16;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39.
2. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, et al. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Jan 23;6(1):7. doi: 10.1038/s41572-019-0141-9.
3. Cervera R, Khamashta MA, 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 Sep;82(5):299-308. doi: 10.1097/01.md.0000091181.93122.55.
4. Pons-Estel GJ, Serrano R, Plasin MA, et al. Epidemiology and management of refractory lupus nephritis. *Autoimmun Rev*. 2011 Sep;10(11):655-63. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.032.
5. Singh S, Saxena R. Lupus nephritis. *Am J Med Sci*. 2009 Jun;337(6):451-60. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181907b3d.
6. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2004 Dec;50(12):3934-40. doi: 10.1002/art.20666.
7. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):61-4. doi: 10.1136/ard.2008.102533.
8. 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 Rheumatol*. 2016 Jun;68(6):1432-41. doi: 10.1002/art.39594.
9. Vandepapeliere J, Aydin S, Cosyns JP, et al. Prognosis of proliferative lupus nephritis subsets in the Louvain Lupus Nephritis inception Cohort. *Lupus*. 2014 Feb;23(2):159-65. doi: 10.1177/0961203313514623. Epub 2013 Dec 3.
10. Zhang L, Lee G, Liu X, et al. Long-term outcomes of end-stage kidney disease for patients with lupus nephritis. *Kidney Int*. 2016 Jun;89(6):1337-45. doi: 10.1016/j.kint.2016.02.014.
11. Parodis I, Zickert A, Sundelin B, et al. Evaluation of B lymphocyte stimulator and a proliferation inducing ligand as candidate biomarkers in lupus nephritis based on clinical and histopathological outcome following induction therapy. *Lupus Sci Med*. 2015 Jan 22;2(1):e000061. doi: 10.1136/lupus-2014-000061.
12. Zickert A, Amoudruz P, Sundström Y, et al. IL-17 and IL-23 in lupus nephritis — association to histopathology and response to treatment. *BMC Immunol*. 2015 Feb 12;16(1):7. doi: 10.1186/s12865-015-0070-7.
13. Панафидина ТА, Попкова ТВ, Кондратьева ЛВ. Частота и структура поражения сердца при системной красной волчанке. *Доктор.Ру*. 2022;21(2):72-79. [Panafidina TA, Popkova TV, Kondrat'eva LV. The frequency and structure of heart damage in systemic lupus erythematosus. *Doktor.Ru*. 2022;21(2):72-79. (In Russ.)].
14. 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 Jun;79(6):713-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924
15. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Соловьев СК, Попкова ТВ. Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром: вчераше, сегодня, завтра. *Терапевтический архив*. 2023;95(5):365-374. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Solov'ev SK, Popkova TV. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: yesterday, today, tomorrow. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(5):365-74. (In Russ.)].
16. Асеева ЕА, Лиля АМ, Соловьев СК, Глухова СИ. Волчаночный нефрит как особый клинико-иммунологический фенотип системной красной волчанки. *Современная ревматология*. 2022;16(6):12-19. [Aseeva EA, Lila AM, Solov'ev SK, Glukhova SI. Lupus nephritis as a specific clinical and immunological phenotype of systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):12-19. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-12-19
17. Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, et al; MAINTAIN Nephritis Trial Group. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):526-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206897.
18. Korbet SM, Lewis EJ; Collaborative Study Group. Severe lupus nephritis: the predictive value of a 50% reduction in proteinuria at 6 months. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Sep;28(9):2313-8. doi: 10.1093/ndt/gft201. Epub 2013 Jun 19.
19. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Sci Med*. 2015 Nov 12;2(1):e000123. doi: 10.1136/lupus-2015-000123. eCollection 2015.
20. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2015 May;67(5):1305-13. doi: 10.1002/art.39026.
21. Ugolini-Lopes MR, Seguro LPC, Castro MXF, et al. Early proteinuria response: a valid real-life situation predictor of long-term lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-proven nephritis? *Lupus Sci Med*. 2017 Jun 12;4(1):e000213. doi: 10.1136/lupus-2017-000213. eCollection 2017.
22. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
23. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Nov;25(11):1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101.
24. Fogazzi GB, Saglimbeni L, Banfi G, et al. Urinary sediment features in proliferative and non-proliferative glomerular diseases. *J Nephrol*. 2005 Nov-Dec;18(6):703-10.
25. Yuste C, Gutierrez E, Sevillano AM, et al. Pathogenesis of glomerular haematuria. *World J Nephrol*. 2015 May 6;4(2):185-95. doi: 10.5527/wjn.v4.i2.185.
26. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. European League against Rheumatism/American College of rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1151-1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819. Epub 2019 Aug 5.
27. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League against rheumatism and European renal Association-European dialysis and transplant association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940. Epub 2012 Jul 31.
28. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jun;64(6):797-808. doi: 10.1002/acr.21664.
29. Bihl GR, Petri M, Fine DM. Kidney biopsy in lupus nephritis: look before you leap. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jul;21(7):1749-52. doi: 10.1093/ndt/gfl159. Epub 2006 Apr 21.
30. Daniel L, Sichez H, Giorgi R, et al. Tubular lesions and tubular cell adhesion molecules for the prognosis of lupus nephritis. *Kidney Int*. 2001 Dec;60(6):2215-21. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00055.x.
31. Ferracioli G, Romano G. Renal interstitial cells, proteinuria and progression of lupus nephritis: new frontiers for old factors. *Lupus*. 2008 Jun;17(6):533-40. doi: 10.1177/0961203307088002.

32. Yu F, Wu LH, Tan Y, et al. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of nephrology and renal pathology Society system. *Kidney Int.* 2010 May;77(9):820-9. doi: 10.1038/ki.2010.13. Epub 2010 Feb 24.
33. Hsieh C, Chang A, Brandt D, et al. Predicting outcomes of lupus nephritis with tubulointerstitial inflammation and scarring. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Jun;63(6):865-74. doi: 10.1002/acr.20441.
34. Broder A, Mowrey WB, Khan HN, et al. Tubulointerstitial damage predicts end stage renal disease in lupus nephritis with preserved to moderately impaired renal function: a retrospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Feb;47(4):545-551. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.07.007. Epub 2017 Jul 14.
35. Clark MR, Trotter K, Chang A. The pathogenesis and therapeutic implications of tubulointerstitial inflammation in human lupus nephritis. *Semin Nephrol.* 2015;35:455-64. doi:10.1016/j.semnephrol.2015.08.007
36. Eddy AA. Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Feb;19(2):277-81. doi: 10.1093/ndt/gfg533.
37. Ronda N, Cravedi P, Benozzi L, et al. Early proinflammatory activation of renal tubular cells by normal and pathologic IgG. *Nephron Exp Nephrol.* 2005;100(2):e77-84. doi: 10.1159/000084573. Epub 2005 Mar 17.
38. Zheng L, Sinniah R, Hsu SIH. Pathogenic role of NF-kappaB activation in tubulointerstitial inflammatory lesions in human lupus nephritis. *J Histochem Cytochem.* 2008 May;56(5):517-29. doi: 10.1369/jhc.7A7368.2008. Epub 2008 Feb 18.
39. Anders HJ. Re-biopsy in lupus nephritis. *Ann Transl Med.* 2018 Nov;6(Suppl 1):S41. doi: 10.21037/atm.2018.09.47.
40. Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E, et al. Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Sci Med.* 2014 Aug 6;1(1):e000018. doi: 10.1136/lupus-2014-000018. eCollection 2014.
41. De Rosa M, Azzato F, Toblli JE, et al. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney Int.* 2018 Oct;94(4):788-794. doi: 10.1016/j.kint.2018.05.021. Epub 2018 Jul 23.
42. Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Aug 1;32(8):1338-1344. doi: 10.1093/ndt/gfv296.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.12.2023/05.02.2024/07.02.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>

Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Меснянкина А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5411-7317>

Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

Столяревич Е.С. <https://orcid.org/0000-0001-5440-4340>

Зеленов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7064-5301>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>