

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.2.35>

## Анализ результатов нефробиопсий у пациентов с волчаночным нефритом

К.А. Чиж<sup>1</sup>, Н.Ф. Сорока<sup>1</sup>, М.В. Дмитриева<sup>1</sup>, В.А. Рабцевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Белорусский государственный экономический университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №2. – С. 35-46.

## The evaluation of the results of nephrobiopsies in patients with lupus nephritis

K.A. Chyzh<sup>1</sup>, N.F. Soroka<sup>1</sup>, M.V. Dmitrieva<sup>1</sup>, V.A. Rabtsevich<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Belarusian State Economic University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(2):35-46.

---

### Резюме.

Волчаночный нефрит отличается разнообразием клинических и морфологических проявлений, причем именно гистологические изменения в почечной ткани часто определяют характер течения и прогноз заболевания. Выполнение нефробиопсии обеспечивает важную информацию о морфологических изменениях в почках и степени их выраженности.

Цель исследования – оценка гистологических изменений в почечной ткани, установленных при проведении биопсии почки, у пациентов с системной красной волчанкой.

Материал и методы. Проведен анализ 191 образца почечных биоптатов, полученных у 161 пациента с системной красной волчанкой и исследованных с помощью световой и иммунофлуоресцентной микроскопии.

Результаты. Наиболее выраженные признаки воспалительного процесса и склеротических изменений почечной ткани приходятся на долю IV класса: наличие полулуний ( $p < 0,001$ ), активация подоцитов, пролиферация мезангиальных клеток, расщепление базальной мембраны и наличие депозитов, набухание и пролиферация эндотелиоцитов ( $p = 0,01$ ), выявление фибриновых микротромбов ( $p = 0,04$ ), лимфоидной инфильтрации интерстициальной ткани ( $p < 0,001$ ), сегментарного склероза гломерул, синехий с капсулой ( $p = 0,001$ ), атрофии и некроза эпителия канальцев ( $p = 0,05$ ), склероза интерстициальной ткани. При III классе указанные проявления менее значимы. У лиц с VI морфологическим классом волчаночного нефрита отмечаются признаки выраженных склеротических изменений (глобальный гломерулосклероз, склероз интерстициальной ткани ( $p = 0,002$ ), поражение почечных артерий), дистрофия/атрофия тубулоцитов и лимфоидная инфильтрация интерстициальной ткани ( $p < 0,001$ ). Для II класса характерно расширение мезангиального матрикса и пролиферация мезангиальных клеток ( $p < 0,001$ ), а для V – утолщение базальной мембраны капилляров клубочков ( $p < 0,001$ ).

Заключение. Среди образцов ткани почки преобладают пролиферативные классы волчаночного нефрита (83,7%), главным образом, IV морфологический класс (51,1%), имеющий наиболее выраженные воспалительные и склеротические изменения в почечной ткани – индекс активности  $9,6 \pm 0,5$  балла ( $p < 0,001$ ), индекс хронизации  $3,9 \pm 0,3$  балла ( $p < 0,001$ ).

*Ключевые слова:* системная красная волчанка, волчаночный нефрит, нефробиопсия, световая микроскопия, иммунофлуоресцентная микроскопия.

### Abstract.

Lupus nephritis is characterized by a variety of clinical and morphological manifestations. Histological changes in the renal tissue often determine the course and prognosis of the disease. The performance of nephrobiopsy provides an important information about the morphological changes in the kidneys and their severity.

Objectives. To evaluate histological changes in the renal tissue determined by kidney biopsy in patients with systemic lupus erythematosus.

**Material and methods.** We analyzed 191 specimens of renal biopsy from 161 patients with systemic lupus erythematosus. Examination was conducted using light and immunofluorescent microscopy.

**Results.** The most significant signs of the inflammatory process and sclerotic changes in the renal tissue were revealed in class IV: the presence of crescents ( $p < 0.001$ ), activation of podocytes, proliferation of mesangial cells, splitting of the basement membrane and the presence of deposits, swelling and proliferation of endotheliocytes ( $p = 0.01$ ), detection of fibrin microthrombi ( $p = 0.04$ ), lymphoid infiltration of interstitial tissue ( $p < 0.001$ ), segmental sclerosis of glomeruli, synechia with a capsule ( $p = 0.001$ ), atrophy and necrosis of tubular epithelium ( $p = 0.05$ ), sclerosis of interstitial tissue. In class III, these manifestations were less significant. Individuals with morphological class VI of lupus nephritis had the marked signs of sclerotic changes (global glomerulosclerosis, sclerosis of interstitial tissue ( $p = 0.002$ ), damage of the renal arteries), degeneration/atrophy of tubulocytes, and lymphoid infiltration of interstitial tissue ( $p < 0.001$ ). Class II is characterized by expansion of the mesangial matrix and proliferation of mesangial cells ( $p < 0.001$ ), while class V is characterized by thickening of the basement membrane of glomerular capillaries ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** In the kidney tissue samples proliferative classes of lupus nephritis were the most frequent type of lesion (83.7%), especially morphological class IV (51.1%), which has the most significant inflammatory and sclerotic changes in the renal tissue. An activity index was  $9.6 \pm 0.5$  points ( $p < 0.001$ ), chronicity index was  $3.9 \pm 0.3$  points ( $p < 0.001$ ).

**Keywords:** *systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, nephrobiopsy, light microscopy, immunofluorescence microscopy.*

## Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное мультисистемное заболевание, поражающее преимущественно женщин и сопровождающееся частым вовлечением в патологический процесс почек. Развитие СКВ связано с воздействием факторов окружающей среды у лиц с генетической предрасположенностью и характеризуется потерей толерантности к ядерным аутоантигенам, лимфопролиферацией, продукцией поликлональных аутоантител, формированием иммунных комплексов и воспалением тканей многих органов и систем (кожи, суставов, сердца, легких, почек, центральной нервной системы, серозных оболочек) [1]. Клинически заболевание может проявляться артритом, серозитом, хронической усталостью, кожной сыпью, гломерулонефритом, неврологическими и гематологическими нарушениями [2]. СКВ является наиболее частой причиной вторичного гломерулярного поражения почек [3]. Появление волчаночного нефрита (ВН) обычно отмечают в начале клинического течения СКВ почти у 50% пациентов. Разработка эффективных диагностических тестов и внедрение новых методов лечения привели к улучшению выживаемости лиц, страдающих СКВ, однако у них по-прежнему сохраняется более высокий риск смерти, чем в целом в популяции, особенно при наличии ВН. Волчаночный гломерулонефрит, протекающий с высокой активностью, требует применения серьезной

иммуносупрессивной терапии, что повышает риск летальных исходов, связанных с развитием оппортунистических инфекций. С другой стороны, длительное лечение высокими дозами глюкокортикостероидов является фактором риска раннего развития атеросклероза коронарных артерий и сердечно-сосудистых заболеваний [1,4]. Клинические проявления ВН весьма полиморфны (как и морфологические) и могут варьировать от бессимптомной гематурии и протеинурии до нефротического синдрома или быстро прогрессирующей почечной недостаточности [5].

Золотым стандартом диагностики ВН является биопсия почки (БП), результаты проведения которой предоставляют клиницисту важную информацию для ведения пациентов [5-7]. Выполнение нефробиопсии обеспечивает важную информацию о морфологических изменениях в почечной ткани и степени их выраженности, степени активности и хронизации заболевания. Её необходимо проводить при появлении любых признаков или симптомов заболевания почек, таких как гематурия, протеинурия, нефротический синдром или почечная недостаточность. Повторные БП также следует осуществлять по клиническим показаниям, связанным с обострением СКВ, стойкой протеинурией или снижением функции почек. Роль БП в диагностике, лечении, контроле и последующем наблюдении за ВН имеет решающее значение, хотя прогнозирование исхода остается предметом споров [1, 5, 6]. Учитывая важность биопсии для принятия решения о выбо-

ре лечения и определения прогноза, необходимо оценивать гистопатологию почек с высокой точностью [7-9].

Цель настоящего исследования – оценка гистологических изменений в почечной ткани у пациентов с СКВ, установленных при проведении прижизненной тонкоигольной биопсии почки.

### Материал и методы

В исследование включен 161 пациент с диагнозом СКВ и ВН, установленным в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) 1997 года и Международной организации сотрудничества клиник по системной красной волчанке (Systemic Lupus International Collaborating Clinics – SLICC) 2012 года, с дополнениями 2019 года [10, 11]. Пациенты, которым проводилась пункционная БП, находились под наблюдением в Республиканском Ревматологическом центре, на базе отделения ревматологии МНПЦ Хирургии, трансплантологии и гематологии (до сентября 2018 года – УЗ «9-я городская клиническая больница», г. Минск) и Минского клинического консультативно-диагностического центра за период с 1999 по 2022 год. Всего выполнена 191 нефробиопсия с последующим исследованием образцов почечной ткани с помощью световой и иммунофлюоресцентной микроскопии. В 24 случаях БП выполнялась повторно, у трех пациентов проведено три нефробиопсии. Во всех случаях пациенты подписывали письменное информированное согласие на проведение данной процедуры.

Возраст пациентов с ВН варьировал от 13 до 68 лет, Me – 33 (26; 43), средний возраст  $31,8 \pm 0,9$  года. Женщины (n=149) преобладали над мужчинами (n=12) в соотношении 12:1. Длительность СКВ на момент проведения нефробиопсии составила в среднем  $4,2 \pm 0,5$  года, ВН –  $32,1 \pm 4,1$  месяца.

Образцы почечной ткани, зафиксированные в 10% растворе забуференного формалина, проводились в серии спиртов, заливались в парафин и нарезались толщиной до 2-3 микрон. Срезы окрашивались гематоксилином-эозином, реактивом Шиффа, трихромом по Массону, конго-красным, серебром по Джонсу. Проводили прямое иммунофлюоресцентное исследование с иммуноглобулинами (Ig) классов G, A, M, компонентами комплемента C3 и C1q, фибриногеном, легкими цепями иммуноглобулинов – каппа (κ) и лямбда (λ) (Polyclonal Rabbit Anti-Human/FITC, Dako,

Denmark). Интенсивность свечения определяли полуколичественным методом по шкале от 0 до 3+. Диагноз ВН подтверждался при световой и иммунофлюоресцентной микроскопии (гранулярное свечение всех исследованных групп иммуноглобулинов и компонентов комплемента в клубочковых структурах по типу «full house») с учетом клиничко-лабораторных данных. Морфологический диагноз включал оценку класса ВН, индекс активности (ИА) и индекс хронизации (ИХ). При гистологическом исследовании нефробиоптатов учитывались изменения в клубочках (количество клубочков с наличием экстракапиллярных полулуний, сегментарного и глобального гломерулосклероза), тубулоинтерстициальные и сосудистые повреждения, в том числе степень интерстициального фиброза – незначительный (1 степени) при вовлечении менее 30% паренхимы, умеренный (2 степени) при вовлечении от 30 до 50% и выраженный (3 степени) при охвате более 50% почечной паренхимы.

Большинство нефробиопсий – 128 (67,0%) выполнялись в отделениях ревматологии, нефрологии и гемодиализа МНПЦ Хирургии, трансплантологии и гематологии. Из других центров наибольшее количество почечных биопсий – 24 (12,6%) проведено в УЗ «2-я детская клиническая больница» города Минска. Перечень лечебных учреждений, в которых выполнялись нефробиопсии пациентам с СКВ, приведен в таблице 1.

Хотя у девяти пациентов при проведении первой БП в биоптате имелось менее пяти клубочков, у двух из них проводилась повторная нефробиопсия, а у других наблюдалась четкая морфологическая и клиническая картина ВН, что позволило включить эти случаи в общий анализ. Классификация ВН при биопсии почки основывалась на рекомендациях Международного общества нефрологов / Общества исследования почечной патологии (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society – ISN/RPS) [12]. Случаев ВН I класса не выявлено. Включенные образцы почечной ткани относились к одному из следующих классов: II – мезангиальный пролиферативный ВН, демонстрирующий только мезангиальную гиперклеточность любой степени и/или расширение мезангиального матрикса; III – очаговый ВН с вовлечением менее 50% от общего числа клубочков; IV – диффузный ВН, вовлекающий 50% или более от общего числа клубочков; V – мембранозный ВН и VI – глобальный склероз более 90% клубочков. Также по получен-

Таблица 1 – Лечебные учреждения, в которых выполнялись нефробиопсии пациентам с системной красной волчанкой

Лечебное учреждение	Количество выполненных нефробиопсий
МНПЦ «Хирургии, трансплантологии и гематологии»	128
Брестская областная клиническая больница	2
Витебская областная клиническая больница	2
Гомельская областная клиническая больница	3
Минская областная клиническая больница	3
Могилевская областная клиническая больница	7
1-я городская клиническая больница, г. Минск	7
2-я городская клиническая больница, г. Минск	1
4-я городская клиническая больница, г. Минск	10
2-я детская клиническая больница, г. Минск	24
Другие центры	4
Всего	191

ным в биоптатах результатам рассчитывались ИА и ИХ в соответствии с баллами Национального института здравоохранения США [13, 14].

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакетов программ Excel 2010 и Statistica 10.0. Количественные данные представлены медианой и межквартильным размахом 25%-75% (Ме [25-75%]) или средним (стандартное отклонение, SD). Категориальные переменные представлены абсолютными значениями частот и в процентах. Для анализа данных использовались непараметрические методы. Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку применен U-критерий Манна-Уитни (с коррекцией непрерывности), более двух групп – ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Для сравнения нескольких групп по качественному бинарному признаку использован критерий  $\chi^2$ -квадрат Пирсона, двух групп – Фишера точный двухсторонний.

## Результаты

Анализ биопсийных карт показал, что в 55% случаев нефробиопсия выполнялась пациентам с установленным ранее диагнозом СКВ и ВН. В 8% случаев при наличии СКВ на момент биопсии признаки нефрологической патологии выявлены впервые. Еще в 8% случаев имелись клинико-лабораторные свидетельства гломерулонефрита, однако его природа и диагноз волчанки до БП установлены не были. Наконец, почти у трети пациентов (29%) проведение нефробиопсии совпало с дебютом СКВ и ВН.

Из имеющегося 191 образца нефробиопсий для полноценного анализа согласно классификации ISN/RPS 2003 года с дополнениями 2019 года оказались пригодными 178: в 8 образцах биоптатов (4,2%) не получено почечных клубочков, ещё в 5 случаях интерпретация результатов оказалась невозможной в связи с неадекватной подготовкой полученного материала. Результаты проведенных нефробиопсий представлены в таблице 2.

Согласно международной морфологической классификации ISN/RPS выделяют 6 основных классов ВН. Этой же классификацией предусматривается сочетание пролиферативных (III и IV) классов с мембранозным (V) – в этих случаях морфологический диагноз трактуется в пользу пролиферативных вариантов ВН как имеющих более тяжелое течение и худший прогноз.

Подавляющее количество случаев ВН приходилось на пролиферативные морфологические варианты (III и IV классы), в совокупности составляющие 83,7% от всех нефробиопсий.

Помимо классических вариантов ВН у четырех пациентов с доказанным диагнозом СКВ с помощью морфологического исследования почечной ткани установлены диагнозы острого гломерулонефрита, подагрической нефропатии, амилоидоза почек и поражения почек в виде малоиммунного гломерулонефрита, характерного для АНЦА-ассоциированных системных васкулитов, однако без наличия полулуний в почечных клубочках и признаков некротизирующего васкулита. В таблице 3 приводится краткая эпидемиологическая характеристика пациентов с СКВ в зависимости от морфологического класса ВН.

Таблица 2 – Результаты нефробиопсий, выполненных у пациентов с системной красной волчанкой

Морфологический класс	Количество	Процент
I	0	0
II	9	5,1
III	58	32,6
IV	91	51,1
V	13	7,3
VI	3	1,7
Прочие	4	2,2
Всего:	178	100

Таблица 3 – Эпидемиологическая характеристика пациентов с системной красной волчанкой в зависимости от морфологического класса волчаночного нефрита

Показатели	Морфологический класс						
	Все классы	II	III	IV	V	VI	p
Мужчины, %	8	11	9	7	0	0	0,86**
Женщины, %	92	89	91	93	100	100	>0,05**
Возраст, годы	31,8±0,9	31,6±5,1	32,4±1,2	31,5±1,7	29,5±4,0	31,1±7,7	0,60*
Длительность СКВ, годы	4,2±0,5	5,2±2,8	3,0±0,6	4,3±0,6	1,9±0,6	10,8±3,5	0,13*
Длительность ВН, месяцы	32,1±4,1	42,4±35,0	31,6±6,2	32,7±5,2	11,1±3,6	39,0±9,6	0,28*
SELENA-SLEDAI	14,1±0,5	9,8±2,5	13,3±0,9	15,3±0,7	12,3±1,0	10,3±2,9	0,045*

Примечание: \* – ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса; \*\* – Хи-квадрат Пирсона.

Лица мужского пола с V и VI морфологическими классами отсутствуют, что связано, вероятно, с небольшим количеством пациентов в этих группах (13 человек). Наибольшая длительность заболевания предсказуемо принадлежит VI типу ВН, при котором имеются признаки выраженных склеротических изменений в ткани почек. Наиболее короткий срок СКВ и ВН, а также самый молодой возраст пациентов приходится на V гистологический вариант. Дольше всего признаки почечной патологии на момент проведения нефробиопсии отмечались при II морфологическом классе ВН.

Наиболее высокая активность заболевания, оцениваемая по шкале SELENA-SLEDAI, отмечена при IV морфологическом классе, а самая низкая – при II. Почти такая же низкая активность СКВ наблюдалась при VI морфологическом классе.

Среднее количество клубочков, выявляемое в биоптатах, составило 14,9±0,7 (медиана – 21). Полный склероз выявлен в среднем в 1,5±0,2 клубочках, признаки сегментарного гломерулосклероза встречались в среднем в 2,5±0,3 клубочках.

Количество «выживших» клубочков составило в среднем 13,3±0,7. Различные виды полулуний (клеточные, фиброзно-клеточные, фиброзные) обнаруживались в 1,9±0,2 клубочках. ИА составил в среднем 7,3±0,4 балла, ИХ – 3,3±0,2. Более детальная морфологическая характеристика почечных биоптатов по данным световой микроскопии приведена в таблице 4.

По данным световой микроскопии признаки выраженных склеротических изменений (глобальный гломерулосклероз, склероз интерстициальной ткани и поражение почечных артерий), дистрофии / атрофии тубулоцитов и лимфоидной инфильтрации интерстициальной ткани отмечаются у лиц с VI классом ВН. Соответственно, наименьшее количество указанных выше признаков обнаруживается при II и V классах ВН. При этом для II класса характерным оказались максимальные значения показателей расширения мезангиального матрикса и пролиферации мезангиальных клеток, а для V – утолщение базальной мембраны капилляров почечных клубочков. Наиболее выраженные признаки активного

Таблица 4 – Морфологическая характеристика почечных биоптатов пациентов с волчаночным нефритом по данным световой микроскопии

Показатели	Морфологический класс						
	Все классы	II	III	IV	V	VI	p
Кол-во клубочков, n	14,9±0,7	20,2±4,0	11,6±1,0	16,8±1,1	17,6±3,6	16,0±5,0	0,008*
Количество полностью склерозированных клубочков, n	1,5±0,2	0,33±0,2	1,4±0,3	1,6±0,3	1,0±0,2	13,0±6,0	0,07*
Клубочки с сегментарным склерозом, n	2,5±0,3	0,5±0,3	1,8±0,2	3,3±0,6	1,6±1,3	0	0,07*
Клубочки с полулуниями, n	1,9±0,2	0	0,8±0,2	3,0±0,4	1,1±1,1	0	<0,001*
«Выжившие» клубочки, n	13,3±0,7	19,8±3,9	10,2±0,9	15,1±1,1	16,6±3,4	3,0±1,0	0,001*
Активация подоцитов, баллы	0,56±0,04	0,5±0,22	0,52±0,07	0,64±0,06	0,43±0,20	0	0,241**
Расширение мезангиального матрикса, баллы	0,84±0,03	1,0±0,0	0,86±0,05	0,82±0,04	0,57±0,20	0,5±0,5	0,17**
Пролиферация мезангиальных клеток, баллы	0,96±0,02	1,0±0,0	0,96±0,03	0,97±0,02	0,86±0,14	0	<0,001**
Утолщение базальной мембраны клубочков, баллы	0,78±0,03	0,17±0,17	0,71±0,06	0,87±0,04	1,0±0,0	0	<0,001**
Расщепление базальной мембраны клубочков, баллы	0,49±0,04	0,17±0,17	0,44±0,07	0,60±0,06	0,43±0,20	0	0,08**
Наличие депозитов в базальной мембране клубочков, баллы	0,40±0,04	0	0,24±0,06	0,58±0,06	0,57±0,20	0	<0,001**
Гиперплазия мышечного слоя почечных артерий, баллы	0,40±0,06	0	0,38±0,10	0,41±0,09	0	1,5±1,5	0,22*
Склероз почечных артерий, баллы	1,03±0,08	1,17±0,31	0,79±0,09	1,19±0,12	0,67±0,42	2,0±0,0	0,07*
Фибриновые микротромбы, баллы	0,30±0,04	0,17±0,17	0,21±0,06	0,41±0,06	0	0	0,04**
Набухание эндотелиальных клеток, баллы	0,65±0,04	0,5±0,22	0,59±0,07	0,77±0,05	0,43±0,20	0	0,03**
Пролиферация эндотелиальных клеток, баллы	0,40±0,04	0,33±0,21	0,22±0,06	0,52±0,06	0,29±0,18	0	0,01**
Спайки с капсулой, баллы	0,79±0,03	1,0±0,0	0,76±0,06	0,85±0,04	0,33±0,21	0	0,001**
Дистрофия / атрофия эпителия почечных канальцев, баллы	0,97±0,01	0,83±0,17	0,98±0,02	1,00±0,00	0,86±0,14	1,0±0,0	0,01**
Некроз эпителия почечных канальцев, баллы	0,56±0,04	0,17±0,17	0,53±0,07	0,65±0,06	0,43±0,20	0	0,05**
Склероз интерстициальной ткани, %	18,41±1,47	10,00±4,47	12,56±1,77	21,73±2,34	10,00±2,89	90,0±0,0	0,002*
Лимфоидная инфильтрация интерстициальной ткани, баллы	1,46±0,07	0,83±0,31	1,16±0,11	1,69±0,09	0,83±0,31	3,0±3,0	<0,001*

Примечание: \* – ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса; \*\* – Хи-квадрат Пирсона.

воспалительного процесса в почечных клубочках и тубулоинтерстициальной ткани, а также склеротические изменения различных отделов почки (помимо VI морфологического класса) приходится на долю пролиферативных вариантов ВН, в большей степени это касается IV класса. Из параметров, характеризующих активные воспалительные изменения в почечной ткани, здесь можно выделить наличие полулуний (клеточных и фиброзно-клеточных) в полости капсулы Шумлянско-Боумана, активацию подоцитов, пролиферацию мезангиальных клеток, расщепление базальной мембраны капилляров почечных клубочков и фиксацию в ней депозитов, набухание и пролиферацию клеток эндотелия, присутствие фибриновых микротромбов, лимфоидной инфильтрации интерстициальной ткани. Из параметров, характеризующих склеротические процессы в почках, при IV классе ВН, согласно полученным нами данным, выявлены признаки значительного сегментарного склероза в гломерулах, синехий между капиллярами клубочков и капсулой Шумлянско-Боумана, атрофических и некротических изменений со стороны эпителия почечных канальцев и склероза интерстициальной ткани. При III типе ВН также имеются все указанные выше проявления, однако выраженные в меньшей степени, чем при IV классе.

Результаты проведения иммунофлюоресцентной микроскопии нефробиоптатов пациентов с ВН приведены в таблице 5.

Согласно полученным данным, наиболее яркое свечение в клубочках иммуноглобулинов (G, A, M), а также C1q компонента комплемента и фибриногена наблюдалось при IV классе ВН. При этом для V класса наиболее характерными показателями оказались IgG, C3 компонент комплемен-

та, а также легкие цепи (лямбда и каппа) иммуноглобулинов. Данные иммунофлюоресцентного исследования VI класса ВН в расчет можно не принимать ввиду выраженных склеротических изменений в почечной ткани, малого количества пациентов и резидуального свечения иммунологических компонентов вследствие иммуновоспалительных процессов, имевших место в прошлом.

На основании результатов световой микроскопии оценивались показатели для расчета ИА и ИХ. Эти данные, выраженные в баллах, для различных морфологических классов ВН приводятся в таблице 6.

Полученные результаты свидетельствуют о наиболее неблагоприятном течении ВН при наличии IV морфологического класса, при котором ИА в среднем составляет  $9,6 \pm 0,5$  балла, а ИХ –  $3,9 \pm 0,3$  балла. Наименьшие индексы активности и хронизации установлены при II классе ВН –  $2,0 \pm 0,5$  и  $1,8 \pm 0,5$  соответственно. Интересно, что ИХ при V классе практически идентичен таковому при II классе ( $1,8 \pm 0,8$ ). III класс занимает промежуточное место между II/V и IV классами.

## Обсуждение

Полученные нами результаты анализа почечных биоптатов показали, что наиболее частым ( $51,1\%$ ) и прогностически неблагоприятным морфологическим вариантом является IV класс, при котором отмечаются наиболее выраженные гистологические признаки активных воспалительных изменений в почечной ткани, а также склеротические проявления в почечных клубочках и интерстициальной ткани, о чем свидетельствуют самые высокие средние баллы ИА и ИХ. При этой форме ВН имеет место высокая иммунологиче-

Таблица 5 – Результаты иммунофлюоресцентной микроскопии нефробиоптатов пациентов с волчаночным нефритом

Показатели	Морфологический класс						
	Все классы	II	III	IV	V	VI	P*
IgG	$2,20 \pm 0,08$	$1,75 \pm 0,25$	$2,00 \pm 0,13$	$2,33 \pm 0,10$	$2,50 \pm 0,19$	$2,0 \pm 0,0$	0,09
IgA	$1,35 \pm 0,09$	$0,75 \pm 0,25$	$1,38 \pm 0,12$	$1,40 \pm 0,13$	$1,00 \pm 0,44$	$2,0 \pm 0,0$	0,25
IgM	$1,95 \pm 0,08$	$1,5 \pm 0,65$	$1,79 \pm 0,14$	$2,07 \pm 0,15$	$1,57 \pm 0,37$	$2,0 \pm 0,0$	0,44
C1q	$2,14 \pm 0,09$	$1,5 \pm 0,5$	$1,90 \pm 0,14$	$2,40 \pm 0,12$	$1,71 \pm 0,36$	$2,0 \pm 0,0$	0,006
C3	$2,02 \pm 0,09$	$1,38 \pm 0,38$	$1,83 \pm 0,13$	$1,19 \pm 0,13$	$2,14 \pm 0,40$	$2,5 \pm 0,5$	0,07
Лямбда	$1,96 \pm 0,13$	$1,25 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,23$	$2,29 \pm 0,16$	$2,67 \pm 0,33$	$3,0 \pm 0,0$	0,02
Каппа	$2,02 \pm 0,13$	$1,00 \pm 0,41$	$1,78 \pm 0,22$	$2,27 \pm 0,18$	$2,33 \pm 0,33$	$2,0 \pm 0,0$	0,08
Фибрин	$1,08 \pm 0,12$	$0,67 \pm 0,33$	$1,00 \pm 0,20$	$1,16 \pm 0,16$	$1,00 \pm 0,41$	$2,0 \pm 0,0$	0,42

Примечание: \* – ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса.

Таблица 6 – Показатели для расчета индексов активности и хронизации по результатам нефробиопсий пациентов с волчаночным нефритом

Показатели	Морфологический класс					
	Все классы	II	III	IV	V	p**
Эндокапиллярная гиперклеточность (0-3+)	1,2±0,1	0,8±0,2	0,96±0,1	1,5±0,1	0	<0,001
Лейкоцитарная инфильтрация (0-3+)	1,3±0,1	0,4±0,3	1,02±0,1	1,7±0,1	0,75±0,75	<0,001
Субэндотелиальные гиалиновые депозиты (0-3+)	0,88±0,09	0	0,41±0,09	1,2±0,1	1,20±0,58	<0,001
Фибриноидный некроз/ кариорексис (0-3+) x 2	1,02±0,15	0	0,76±0,19	1,3±0,20	0	0,1
Клеточные ПЛ* (0-3+) x 2	1,68±0,18	0	0,73±0,21	2,41±0,26	1,0±1,0	<0,001
Интерстициальное воспаление (0-3+)	1,38±0,08	0,8±0,37	1,11±0,12	1,66±0,10	1,0±0,41	<0,001
Индекс активности	7,3±0,4	2,0±0,5	4,9±0,5	9,6±0,5	4,0±2,5	<0,001
Гломерулярный склероз (0-3+)	0,99±0,07	0,40±0,25	1,02±0,11	1,06±0,10	0,5±0,29	0,16
Фиброзные ПЛ* (0-3+)	0,46±0,07	0	0,27±0,09	0,60±0,10	0,25±0,25	0,06
Тубулярная атрофия (0-3+)	1,11±0,07	0,80±0,37	1,0±0,10	1,22±0,09	0,75±0,25	0,22
Интерстициальный фиброз (0-3+)	0,85±0,08	0,80±0,37	0,5±0,11	1,12±0,12	0,25±0,25	0,003
Индекс хронизации	3,3±0,2	1,8±0,5	2,6±0,3	3,9±0,3	1,8±0,8	<0,001

Примечание: \* ПЛ – полулуния; \*\* – ранговый ДА Краскела-Уоллиса.

ская активность, подтверждаемая выраженным свечением в гломерулах почек всех видов иммуноглобулинов, и C1q компонента комплемента. Менее выраженные изменения наблюдаются при ином пролиферативном классе ВН – III, который вместе с IV классом составляет 83,7% от всех выполненных биопсий почки.

Из гистологических особенностей при V морфологическом классе отмечено превалирование утолщения базальных мембран капилляров почечных клубочков. ИА при II классе имел самый низкий балл – 2,0±0,5, при V классе умеренно повышен – 4,0±2,5, а склеротические изменения в почечных тканях незначительны и одинаковы в обоих классах – 1,8 балла. При V классе ВН отмечается также умеренная иммунологическая активность, о чем свидетельствует наиболее яркое свечение IgG, C3 компонента комплемента, а также λ и κ цепей иммуноглобулинов.

При VI морфологическом классе имели место выраженные склеротические изменения в почечной ткани и клиничко-лабораторные признаки тХПН.

В настоящее время терапией первого ряда для всех активных форм ВН де-факто стал микрофенолата мофетил, в связи с чем его широкое

использование в сочетании с предполагаемой ограниченной прогностической ценностью диагностической БП явились распространенным аргументом против выполнения нефробиопсии у пациентов с имеющимися клиническими признаками ВН [15]. С другой стороны, существует ряд причин, по которым следует выполнять БП, и многие исследователи считают ее проведение необходимой процедурой в лечении почечной патологии, связанной с СКВ. Во-первых, не всегда удается выявить клинические признаки повреждения почек («немой ВН»), а их наличие не всегда точно отражает активность заболевания [15]. Например, обнаружение микрогематурии при отсутствии протеинурии или повышенного уровня сывороточного креатинина часто считается доброкачественным и обычно сопутствует II классу ВН. Однако такие же проявления могут наблюдаться при пролиферативной форме ВН (класс III/IV), и без гистологической оценки диагноз окажется неверным. И, наоборот, можно неадекватно повышать иммуносупрессию в связи с присутствием стойкой протеинурии, вызванной хроническим поражением почек, а не активным иммуноопосредованным процессом. В этих слу-

чаях для уточнения характера течения ВН необходимо проведение гистологической оценки во избежание чрезмерной/недостаточной иммуносупрессии [16].

Кроме того, клинические показатели, используемые для диагностики ВН, не являются специфическими: вызывать повреждение почек у пациентов с СКВ и иметь сходные клинические признаки могут другие механизмы, помимо повреждения, опосредованного иммунными комплексами. Например, лекарственная нефротоксичность в условиях полипрагмазии, или повреждение почек, ассоциированное с наличием инфекционного процесса, у пациентов, получающих с иммуносупрессивное лечение, может проявляться нарушением функции почек, протеинурией субнефротического уровня, а в случае инфекционно-ассоциированного гломерулонефрита – нефритическим осадком мочи [17]. Помимо этого, при СКВ описаны поражения клубочков, не опосредованные иммунными комплексами – болезнь минимальных изменений, или фокально-сегментарный гломерулосклероз, а также так называемые волчаночные подоцитопатии [18]. Эти подоцитопатии могут сопровождаться (или не сопровождаться) мезангиальными отложениями/гиперцеллюлярностью при отсутствии субэндотелиальных и субэпителиальных депозитов. Наличие протеинурии в этом случае связано со степенью расплавления подошвенных отростков подоцитов, а не с мезангиальной гиперцеллюлярностью [19]. Волчаночная подоцитопатия лечится иначе, чем ВН. Например, болезнь минимальных изменений обычно быстро отвечает на терапию только глюкокортикостероидами. К другой почечной патологии, наблюдающейся при СКВ, относят гипертензивный нефросклероз, истончение базальной мембраны и амилоидоз почек [20].

Одним из наиболее тяжелых сосудистых поражений, наблюдаемых при СКВ, является острая или хроническая тромботическая микроангиопатия. Она может наблюдаться как при волчанке, так и в её отсутствие. В контексте СКВ лечение тромботической микроангиопатии, которая является иммуноопосредованной (например, наличие антител к фосфолипидам) или комплемент-опосредованной (например, атипичный гемолитико-уремический синдром/преэклампсия), представляет собой использование антикоагулянтной терапии или ингибирование комплемента соответственно, а не применение иммуносу-

прессивных лекарственных средств [21, 22]. В этом случае морфологическое исследование имеет решающее значение для установления диагноза и определения правильной тактики лечения, в конечном итоге влияющей на исход заболевания почек.

Большая часть информации о прогностической ценности БП после завершения индукционного лечения поступает из клинических испытаний. Данные о нефробиопсиях, выполненных после 6-9 месяцев индукционной терапии иммунодепрессантами, показали, что они лучше предсказывают долгосрочные исходы, чем БП, выполненная на момент постановки диагноза [23]. Выявленные при БП спустя 6 месяцев от начала лечения признаки гломерулярного и интерстициального воспаления, наличие иммунных комплексов в капиллярах почечных клубочков, а также присутствие макрофагов в просвете канальцев почек являлись предикторами удвоения уровня креатинина в сыворотке крови [24]. В других исследованиях установлено, что отдаленные неблагоприятные исходы (удвоение показателей сывороточного креатинина, развитие ТХПН или смерть) связаны с гломерулярным и тубулоинтерстициальным воспалением, сохраняющимся спустя год или более после проведения пациентам индукционной терапии [25]. Некоторые авторы утверждают, что откладывание БП до окончания индукционного лечения может оказаться лучшим для оценки прогноза пациентов. До сих пор остается открытым вопрос, нуждаются ли пациенты с отсутствием признаков активного нефрита по данным нефробиопсии, проведенной после завершения индукционной терапии, в назначении поддерживающей иммуносупрессии [23, 24].

Таким образом, проведенный на большом материале анализ морфологических вариантов ВН показал совпадение полученных результатов с тенденциями, описанными в медицинской литературе. Наиболее частым морфологическим классом ВН является IV, характеризующийся активными воспалительными и склеротическими изменениями в почечной ткани. Подтверждена важность детального описания гистологических особенностей, выявленных при изучении нефробиоптатов, для установления точных морфологических форм ВН и определения предикторов неблагоприятного клинического течения заболевания, например, таких как наличие экстракапиллярных полулуний в капсуле Шумлянско-Боумана, эндокапиллярной гиперклеточности,

явлений кариорексиса / некротических изменений в сосудах и др. Согласно полученным нами предварительным данным, важным представляется проведение по показаниям повторных нефробиопсий, поскольку показана возможность трансформации морфологического класса ВН как в сторону ухудшения гистологических изменений в почках, так и в сторону улучшения.

### Заключение

1. Проведенный анализ морфологических образцов ткани почки, полученных после проведения прижизненной пункционной нефробиопсии, у пациентов с системной красной волчанкой свидетельствует о превалировании пролиферативных вариантов волчаночного нефрита (83,7%), причем большая их часть приходится на долю IV класса (51,1%).

2. IV морфологический класс волчаночного нефрита имеет наиболее выраженные и статистически значимые активные воспалительные (самое большое количество клубочков с наличием клеточных и фиброзно-клеточных полулуний, депозитов в базальной мембране капилляров почечных клубочков, фибриновых микротромбов, набухания и пролиферации эндотелиоцитов, адгезии с капсулой Шумлянско-Боумана, дистрофии/атрофии и некроза эпителия почечных канальцев, лимфоидной инфильтрации интерстициальной ткани) и склеротические (за исключением, естественно, VI морфологического класса) изменения в почечной ткани.

3. Признаки высокой гистологической активности при IV классе волчаночного нефрита полностью отражены в наиболее высоком суммарном показателе индекса активности, составившем в среднем  $9,6 \pm 0,5$  балла ( $p < 0,001$ ), а на выраженность склеротических изменений в почечной ткани, свидетельствующей о неблагоприятном исходе, указывают значения индекса хронизации – в среднем  $3,9 \pm 0,3$  балла ( $p < 0,001$ ).

4. Об активном иммуновоспалительном процессе в почечных клубочках при IV морфологическом варианте свидетельствует выявленное при иммунофлюоресцентной микроскопии яркое свечение всех видов иммуноглобулинов и наиболее значительный показатель свечения C1q ( $p < 0,006$ ).

5. Из гистологических особенностей при V морфологическом классе волчаночного нефрита превалировало утолщение базальных мембран

капилляров почечных клубочков и наличие депозитов в базальной мембране клубочков. Отмечалась умеренная иммунологическая активность с наиболее ярким свечением IgG, C3 компонента комплемента, а также  $\lambda$  и  $\kappa$  цепей иммуноглобулинов.

### Литература

1. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020 / S. V. Parikh [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* 2020 Aug. Vol. 76, N 2, P. 265–281. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017
2. SLE: a rheumatological view. Analysis of the clinical features, serology and immunogenetics of 100 SLE patients during long-term follow-up / J. G. Worrall [et al.] // *Q. J. Med.* 1990 Mar. Vol. 74, N 275. P. 319–330.
3. Paulista registry of glomerulonephritis: 5-year data report / P. Malafrente [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006 Nov. Vol. 21, N 11. P. 3098–3105. doi: 10.1093/ndt/gfl237
4. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus / A. T. Borchers [et al.] // *Autoimmun. Rev.* 2004 Aug. Vol. 3, N 6. P. 423–453. doi: 10.1016/j.autrev.2004.04.002
5. Almaani, S. Update on Lupus Nephritis / S. Almaani, A. Meara, B. H. Rovin // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017 May. Vol. 12, N 5. P. 825–835. doi: 10.2215/CJN.05780616
6. Giannico, G. Lupus Nephritis: Is the Kidney Biopsy Currently Necessary in the Management of Lupus Nephritis? / G. Giannico, A. B. Fogo // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013 Jan. Vol. 8, N 1. P. 138–145. doi: 10.2215/CJN.03400412
7. Satish, S. A clinico-pathological study of lupus nephritis based on the International Society of Nephrology-Renal Pathology Society 2003 classification system / S. Satish, P. Deka, M. S. Shetty // *J. Lab. Physicians.* 2017 Jul-Sep. Vol. 9, N 3. P. 149–155. doi: 10.4103/JLP.JLP\_44\_16
8. Systematic Review of Interpathologist Agreement in Histologic Classification of Lupus Nephritis / S. Dasari [et al.] // *Kidney Int. Rep.* 2019 Jun. Vol. 4, N 10. P. 1420–1425. doi: 10.1016/j.ekir.2019.06.011
9. Sada, K.-E. Usefulness of ISN/RPS Classification of Lupus Nephritis / K.-E. Sada, H. Makino // *J. Korean Med. Sci.* 2009 Jan. Vol. 24, suppl. 1. P. S7–S10. doi: 10.3346/jkms.2009.24.S1.S7
10. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus / E. M. Tan [et al.] // *Arthritis Rheum.* 1982 Nov. Vol. 25, N 11. P. 1271–1277. doi: 10.1002/art.1780251101
11. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus / M. Petri [et al.] // *Arthritis Rheum.* 2012 Aug. Vol. 64, N 8. P. 2677–2686. doi: 10.1002/art.34473
12. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited / J. J. Weening [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004 Feb. Vol. 15, N 2. P. 241–250. doi: 10.1097/01.asn.0000108969.21691.5d
13. Mok, C. C. Prognostic factors in lupus nephritis / C. C. Mok // *Lupus.* 2005. Vol. 14, N 1. P. 39–44. doi: 10.1191/0961203305lu2057oa
14. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis / M. A. Dooley [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2011 Nov. Vol. 365, N 20. P. 1886–1895. doi: 10.1056/

NEJMoa1014460

15. Frequency of class III and IV nephritis in systemic lupus erythematosus without clinical renal involvement: an analysis of predictive measures / D. Wakasugi [et al.] // J. Rheumatol. 2012 Jan. Vol. 39, N 1. P. 79–85. doi: 10.3899/jrheum.110532
16. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis / A. Malvar [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. 2017 Aug. Vol. 32, N 8. P. 1338–1344. doi: 10.1093/ndt/gfv296
17. Unexpected renal biopsy findings in a febrile systemic lupus erythematosus patient with worsening renal function and heavy proteinuria / L. A. Hebert [et al.] // Am. J. Kidney Dis. 1989 Jun. Vol. 13, N 6. P. 504–507. doi: 10.1016/s0272-6386(89)80010-1
18. Mesangial proliferative lupus nephritis with podocytopathy: a special entity of lupus nephritis / S. F. Wang [et al.] // Lupus. 2018 Feb. Vol. 27, N 2. P. 303–311. doi: 10.1177/0961203317720526
19. Han, T. S. Association of glomerular podocytopathy and nephrotic proteinuria in mesangial lupus nephritis / T. S. Han, M. M. Schwartz, E. J. Lewis // Lupus. 2006. Vol. 15, N 2. P. 71–75. doi: 10.1191/0961203306lu2264oa
20. Nonlupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosus: a comprehensive clinicopathologic study and review of the literature / E. Baranowska-Daca [et al.] // Hum. Pathol. 2001 Oct. Vol. 32, N 10. P. 1125–1135. doi: 10.1053/hupa.2001.28227
21. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: case series and review of literature / N. Kello [et al.] // Semin. Arthritis Rheum. 2019 Aug. Vol. 49, N 1. P. 74–83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.11.005
22. Anticoagulation in patients with concomitant lupus nephritis and thrombotic microangiopathy: a multicentre cohort study / S. Sciascia [et al.] // Ann. Rheum. Dis. 2019 Jul. Vol. 78, N 7. P. 1004–1006. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214559
23. Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: significance of macrophages / G. S. Hill [et al.] // Kidney Int. 2001 Jan. Vol. 59, N 1. P. 304–316. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00492.x
24. Strategy for second kidney biopsy in patients with lupus nephritis / A. Alsuwaida [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. 2012 Apr. Vol. 27, N 4. P. 1472–1478. doi: 10.1093/ndt/gfr517
25. Parikh, S. Protecting the kidneys in lupus nephritis / S. Parikh, L. Hebert, B. Rovin // Int. J. Clin. Rheumatol. 2011. Vol. 6, N 5. P. 529–546. doi: 10.2217/IJR.11.47

Поступила 20.10.2022 г.

Принята в печать 17.04.2023 г.

## References

1. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. Am J Kidney Dis. 2020 Aug;76(2):265-81. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017
2. Worrall JG, Snaith ML, Batchelor JR, Isenberg DA. SLE: a rheumatological view. Analysis of the clinical features, serology and immunogenetics of 100 SLE patients during long-term follow-up. Q J Med. 1990 Mar;74(275):319-30.
3. Malafrente P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betônico GN, Romão JE, Alves MAR, Carvalho MF, et al. Paulista registry of glomerulonephritis: 5-year data report. Nephrol Dial Transplant. 2006 Nov;21(11):3098-105. doi: 10.1093/ndt/gfl237
4. Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev. 2004 Aug;3(6):423-53. doi: 10.1016/j.autrev.2004.04.002
5. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 May;12(5):825-35. doi: 10.2215/CJN.05780616
6. Giannico G, Fogo AB. Lupus Nephritis: Is the Kidney Biopsy Currently Necessary in the Management of Lupus Nephritis? Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Jan;8(1):138-45. doi: 10.2215/CJN.03400412
7. Satish S, Deka P, Shetty MS. A clinico-pathological study of lupus nephritis based on the International Society of Nephrology-Renal Pathology Society 2003 classification system. J Lab Physicians. 2017 Jul-Sep;9(3):149-55. doi: 10.4103/JLP.JLP\_44\_16
8. Dasari S, Chakraborty A, Truong L, Mohan C. Systematic Review of Interpathologist Agreement in Histologic Classification of Lupus Nephritis. Kidney Int Rep. 2019 Jun;4(10):1420-5. doi: 10.1016/j.ekir.2019.06.011
9. Sada K-E, Makino H. Usefulness of ISN/RPS Classification of Lupus Nephritis. J Korean Med Sci. 2009 Jan;24(Suppl 1):S7-10. doi: 10.3346/jkms.2009.24.S1.S7
10. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, 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
11. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, 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
12. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J Am Soc Nephrol. 2004 Feb;15(2):241-50. doi: 10.1097/01.asn.0000108969.21691.5d
13. Mok CC. Prognostic factors in lupus nephritis. Lupus. 2005;14(1):39-44. doi: 10.1191/0961203305lu2057oa
14. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. N Engl J Med. 2011 Nov;365(20):1886-95. doi: 10.1056/NEJMoa1014460
15. Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, Koseki Y, Katsumata Y, et al. Frequency of class III and IV nephritis in systemic lupus erythematosus without clinical renal involvement: an analysis of predictive measures. J Rheumatol. 2012 Jan;39(1):79-85. doi: 10.3899/jrheum.110532
16. Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, Lococo B, Recalde C, Fazini B, et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant. 2017 Aug;32(8):1338-44. doi: 10.1093/ndt/gfv296
17. Hebert LA, Sharma HM, Sedmak DD, Bay WH. Unexpected renal biopsy findings in a febrile systemic lupus erythematosus patient with worsening renal function and heavy proteinuria. Am J Kidney Dis. 1989 Jun;13(6):504-7. doi: 10.1016/s0272-6386(89)80010-1

18. Wang SF, Chen YH, Chen DQ, Liu ZZ, Xu F, Zeng CH, et al. Mesangial proliferative lupus nephritis with podocytopathy: a special entity of lupus nephritis. *Lupus*. 2018 Feb;27(2):303-11. doi: 10.1177/0961203317720526
19. Han TS, Schwartz MM, Lewis EJ. Association of glomerular podocytopathy and nephrotic proteinuria in mesangial lupus nephritis. *Lupus*. 2006;15(2):71-5. doi: 10.1191/0961203306lu2264oa
20. Baranowska-Daca E, Choi YJ, Barrios R, Nassar G, Suki WN, Truong LD. Nonlupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosus: a comprehensive clinicopathologic study and review of the literature. *Hum Pathol*. 2001 Oct;32(10):1125-35. doi: 10.1053/hupa.2001.28227
21. Kello N, Khoury LE, Marder G, Furie R, Zapantis E, Horowitz DL. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Aug;49(1):74-83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.11.005
22. Sciascia S, Yazdany J, Dall'Era M, Fenoglio R, Radin M, Aggarwal I, et al. Anticoagulation in patients with concomitant lupus nephritis and thrombotic microangiopathy: a multicentre cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul;78(7):1004-1006. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214559
23. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Rémy P, Mignon F, Méry JP, et al. Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: significance of macrophages. *Kidney Int*. 2001 Jan;59(1):304-16. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00492.x
24. Alsuwaida A, Husain S, Alghonaim M, AlOudah N, Alwakeel J, Ullah A, et al. Strategy for second kidney biopsy in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Apr;27(4):1472-8. doi: 10.1093/ndt/gfr517
25. Parikh S, Hebert L, Rovin B. Protecting the kidneys in lupus nephritis. *Int J Clin Rheumatol*. 2011;6(5):529-46. doi: 10.2217/IJR.11.47

Submitted 20.10.2022

Accepted 17.04.2023

#### Сведения об авторах:

К.А. Чиж – к.м.н., доцент 2-й кафедры внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет, e-mail: dr.chyzh@rambler.ru – Чиж Константин Аркадьевич;

Н.Ф. Сорока – д.м.н., профессор 2-й кафедры внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет;

М.В. Дмитриева – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, Белорусский государственный медицинский университет;

В.А. Рабцевич – к.физ.-мат.н., доцент кафедры высшей математики, Белорусский государственный экономический университет.

#### Information about authors:

K.A. Chyzh – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Internal Diseases No. 2, Belarusian State Medical University,

e-mail: dr.chyzh@rambler.ru – Konstantin A. Chyzh;

N.F. Soroka – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Internal Diseases No. 2, Belarusian State Medical University;

M.V. Dmitrieva – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pathological Anatomy, Belarusian State Medical University;

V.A. Rabtsevich – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, associate professor of the Chair of Higher Mathematics, Belarusian State Economic University.