

Волчаночный нефрит как особый клинико-иммунологический фенотип системной красной волчанки

Асеева Е.А.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}, Соловьёв С.К.³, Глухова С.И.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³АО «Группа компаний МЕДСИ», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Россия, 123056, Москва, Грузинский пер., 3А

Волчаночный нефрит (ВН) является основной причиной смертности при системной красной волчанке (СКВ), поэтому его раннее выявление и лечение имеют первостепенное значение. Особенности дебюта, клинических признаков, определенные морфологические классы, а также более агрессивная терапия позволяют выделить СКВ с ВН в отдельный фенотип заболевания.

Цель исследования — охарактеризовать клинические, иммунологические и морфологические особенности фенотипа СКВ с преимущественным поражением почек на основе сравнительного анализа пациентов с ВН и без ВН.

Пациенты и методы. В исследование включено 400 пациентов с СКВ, соответствовавших критериям SLICC 2012 г., госпитализированных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2013 по 2021 г. Диагноз ВН был установлен у 192 (48%) больных, из них у 82 (43%) он подтвержден результатами патоморфологического исследования биоптатов почек (группа СКВ с ВН). У 208 (52%) пациентов поражения почек не наблюдалось, и они составили группу СКВ без ВН.

Всем пациентам выполнены стандартное обследование с оценкой активности заболевания по индексу SLEDAI-2K, необратимых изменений органов по индексу повреждения SLICC, иммунологических нарушений, показателей клинического и биохимического анализов крови, анализа мочи по унифицированным методикам, скорости клубочковой фильтрации, а также патоморфологическое исследование биоптатов почек для подтверждения ВН при наличии соответствующей клинической картины. У пациентов обеих групп проведено сравнительное изучение основных клинических, лабораторных, иммунологических проявлений СКВ, характера дебюта заболевания, его первых клинических признаков, возможных триггерных факторов, используемых препаратов.

Результаты и обсуждение. В группе ВН инсоляция чаще была триггером развития СКВ, чем в группе без ВН (соответственно в 26 и 13% случаев; $p=0,007$). В свою очередь, СКВ без поражения почек чаще по сравнению с СКВ с ВН дебютировала на фоне беременности или после родов.

Первыми признаками болезни практически у 40% пациентов с ВН были протеинурия и/или изменения мочевого осадка, отеки, повышение артериального давления, развитию ВН в ряде случаев предшествовал полиартрит или сочетанное поражение кожи и суставов, но не позднее чем через 6 мес присоединялись признаки поражения почек. В группе СКВ без ВН в дебюте чаще наблюдались полиартрит (у 33%), сочетанное поражение кожи и суставов (у 26%) и синдром Рейно (у 16%; $p\leq 0,0001$). У пациентов с ВН чаще отмечались эритематозное поражение кожи лица («бабочка», у 42%), серозит (экссудативный плеврит — у 44%, перикардит — у 46%, асцит и гидроторакс — у 5%; $p<0,0001$), а также гематологические нарушения в виде анемии (у 63%), лейкопении (у 49%) и тромбоцитопении (у 42%). При развитии ВН значимо чаще имели место острое течение и высокая активность заболевания. При исследовании иммунологических показателей в группе без ВН значимо чаще выявлялись волчаночный антикоагулянт (у 6%), антитела к SS-A/Ro и SS-B/La (у 18 и 9% пациентов соответственно), в то время как в группе ВН — гипокплементемия (у 81%; $p<0,0001$). Существенно различалась также проводимая терапия: пациенты с ВН получали более высокие дозы глюкокортикоидов ($p<0,0001$), микофенолата мофетила и циклофосфана.

Заключение. СКВ с ВН можно считать отдельным фенотипом заболевания, обладающим совокупностью характеристик (клинические и лабораторные параметры, ответ на терапию, прогноз), которые позволяют отличать его от других вариантов СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; волчаночный нефрит; фенотипы СКВ.

Контакт: Елена Александровна Асеева; eaasseeva@mail.ru

Для ссылки: Асеева ЕА, Ли́ла АМ, Соловьёв СК и др. Волчаночный нефрит как особый клинико-иммунологический фенотип системной красной волчанки. Современная ревматология. 2022;16(6):12–19. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-6-12-19

Lupus nephritis as a specific clinical and immunological phenotype of systemic lupus erythematosus

Aseeva E.A.¹, Lila A.M.^{1,2}, Soloviev S.K.³, Glukhova S.I.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

³JSC Group of companies MEDSI, Moscow

¹34А, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia;
³3А, Gruzinskiy Pereulok, Moscow 123056, Russia

Lupus nephritis (LN) is the leading cause of death in systemic lupus erythematosus (SLE), so its early detection and treatment is of utmost importance. Features of the onset, clinical signs, certain morphological classes, as well as more aggressive therapy make it possible to assign SLE with LN to a distinct disease phenotype.

Objective: to characterize the clinical, immunological and morphological features of the SLE phenotype with a predominant kidney involvement based on a comparative analysis of patients with LN and without LN.

Patients and methods. The study included 400 patients with SLE who met the 2012 SLICC criteria and were hospitalized to V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from 2013 to 2021. The diagnosis of LN was established in 192 (48%) patients, of which in 82 (43%) it was confirmed by pathological study of kidney biopsy specimens (the SLE group with LN). In 208 (52%) patients, no kidney damage was observed, and they constituted the SLE group without LN.

All patients underwent a standard examination with an assessment of disease activity according to the SLEDAI-2K index, irreversible changes in organs according to the SLICC damage index, immunological disorders, clinical and biochemical blood tests, urinalysis according to unified methods, glomerular filtration rate, as well as pathological examination of kidney biopsy specimens for confirmation of LN in the presence of an appropriate clinical picture. In patients of both groups, a comparative study of the main clinical, laboratory, immunological manifestations of SLE, the features of the disease onset, its first clinical signs, possible trigger factors, and the drugs used was carried out.

Results and discussion. In the LN group, insolation was more likely to trigger the development of SLE than in the group without LN (respectively, in 26% and 13% of cases; $p=0.007$). In turn, SLE without kidney damage more often than SLE with LN debuted during pregnancy or after childbirth.

The first signs of the disease in almost 40% of patients with LN were proteinuria and/or changes in urinary sediment, edema, increased blood pressure, the development of LN in some cases was preceded by polyarthritis or combined lesions of the skin and joints, but no later than 6 months, signs of kidney damage appeared. In the SLE group without LN, polyarthritis (in 33%), combined lesions of the skin and joints (in 26%), and Raynaud's syndrome (in 16%; $p\leq 0.0001$) were more often observed at the onset. In patients with LN, erythematous lesions of the facial skin ("butterfly", in 42%), serositis (exudative pleuritis – in 44%, pericarditis – in 46%, ascites and hydrothorax – in 5%; $p<0.0001$), as well as hematological disorders such as anemia (in 63%), leukopenia (in 49%) and thrombocytopenia (in 42%) were present more frequently. With the development of LN, an acute course and high activity of the disease occurred significantly more often. In the study of immunological parameters in the group without LN, lupus anticoagulant (in 6%) and antibodies to SS-A/Ro and SS-B/La (in 18 and 9% of patients, respectively) were detected significantly more often, while in the LN group – hypocomplementemia (in 81%; $p<0.0001$). Therapy also differed significantly: patients with LN received higher doses of glucocorticoids ($p<0.0001$), mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide.

Conclusion. SLE with LN can be considered a distinct disease phenotype with a set of characteristics (clinical and laboratory parameters, response to therapy, prognosis) that distinguish it from other SLE variants.

Keywords: systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; phenotypes of SLE.

Contact: Elena Alexandrovna Aseeva; eaaseeva@mail.ru

For reference: Aseeva EA, Lila AM, Soloviev SK, et al. Lupus nephritis as a specific clinical and immunological phenotype of systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):12–19. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-6-12-19

Различные клинические проявления поражения почек обнаруживаются примерно у 50% пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), причем наиболее высока частота развития волчаночного нефрита (ВН) у представителей определенных этнических групп – афроамериканцев (70%) и азиатов (82%) [1, 2]. ВН – основная причина смертности при СКВ, поэтому его раннее выявление и лечение имеют первостепенное значение. Несвоевременная диагностика и неадекватная терапия ВН являются факторами риска развития терминальной стадии почечной недостаточности и смерти [3, 4]. Вместе с тем развитие ВН сопряжено со значительно более высокими прямыми и косвенными финансовыми затратами, чем СКВ без поражения почек [5]. ВН наблюдается при остром течении СКВ, чаще у пациентов с дебютом заболевания в детском и/или подростковом возрасте. Диагностика ВН, особенно на ранней стадии, в ряде случаев может быть существенно затруднена. Так, хотя протеинурия и изменение мочевого осадка, как правило,

являются основными и нередко единственными признаками развития ВН при СКВ, при биопсии почки наличие активного ВН III–V класса выявляется примерно у 25% пациентов с СКВ, у которых подобные изменения отсутствовали [6, 7]. Важное значение в диагностике ВН, особенно при определении его активности и риска прогрессирования, имеют специфические иммунологические тесты. Снижение уровня С3/С4-фракций комплемента, повышение содержания антител к нативной двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) и к С1q могут дополнительно свидетельствовать о текущей активности и более неблагоприятном гистологическом классе ВН [7–10]. Исследование почечного биоптата при подозрении на ВН является важным, но спорным методом диагностики [11]. Тем не менее биопсия почки необходима для выяснения характера поражения почек, его класса, активности, наличия морфологических признаков нефросклероза и предикторов прогрессирования, а также для выявления тромботической микроангиопатии и вол-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Морфологические типы поражения почек у пациентов с СКВ (n=82) согласно классификации ISN/RPS, n (%)
Table 1. Morphological types of kidney damage in patients with SLE (n=82) according to the ISN/RPS (International Society of Nephrology / Renal Pathology Society) classification, n (%)

Класс ВН	Морфологическая форма ВН	Количество пациентов
I	Минимальный мезангиальный	5 (6)
II	Мезангиальный пролиферативный	8 (10)
III	Очаговый (фокальный) пролиферативный	15 (19)
IV	Диффузный пролиферативный	35 (43)
V	Мембранозный	6 (7)
VI	Склерозирующий	6 (7)
Сочетание IV и V классов		4 (5)
Сочетание III и V классов		3 (3)

Таблица 2. Общая характеристика пациентов с ВН и без ВН
Table 2. General characteristics of patients with LN and without LN

Показатель	Группа СКВ с ВН (n=192)	Группа СКВ без ВН (n=208)	p
Женщины, n (%)	173 (90)	190 (91)	>0,05
Мужчины, n (%)	19 (10)	18 (9)	
Возраст, годы, M±σ	32,35±9,05	37,61±13,26	>0,05
Длительность болезни, годы, M±σ	7,38±6,23	7,88±7,06	>0,05
Индекс SLEDAI-2K, M±σ	11,54±9,25	7,95±6,21	0,01
ИП SLICC ≥1, n (%)	114 (59)	109 (52)	>0,05

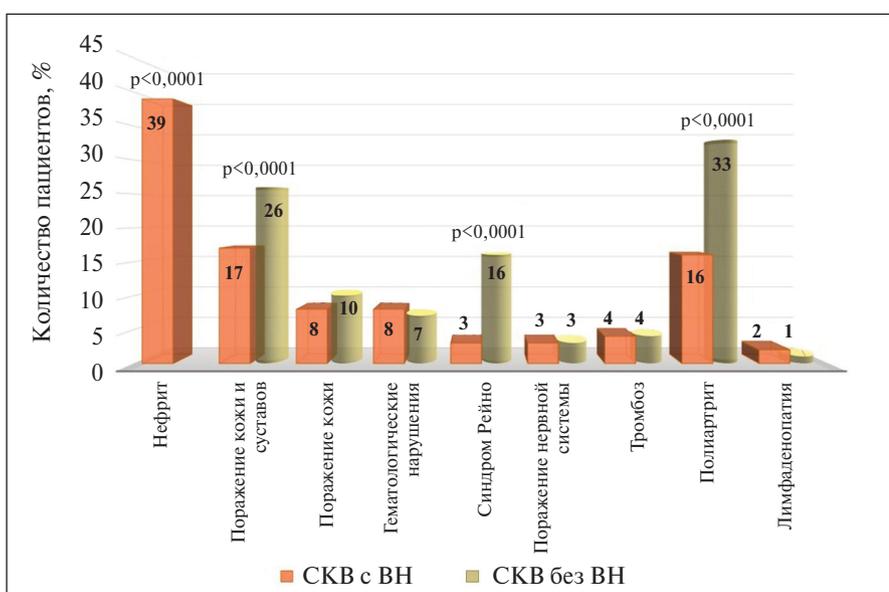


Рис. 1. Клинические проявления в дебюте СКВ
Fig. 1. Clinical manifestations at the SLE onset

чаночной подоцитопатии, которые встречаются у 24 и 1,3% пациентов с СКВ соответственно [12, 13].

В настоящее время в реальной клинической практике и научных исследованиях используется классификация ВН, разработанная в 2004 г. Международным обществом нефрологов и Обществом почечных патологов (International Society of Nephrology / Renal Pathology Society, ISN/RPS) [14]. Данная классификация помогает выбрать стратегию терапии. При ВН I–II класса, как правило, специфическое лечение не проводится, а при ВН III–IV класса требуется мощная двух-фазная комбинированная терапия глюкокортикоидами (ГК) и иммунодепрессантами, в некоторых случаях показаны генно-инженерные биологические препараты [15, 16]. Таким образом, особенности клинической картины, течения, прогноза, иммунологических и морфологических нарушений, а также диагностики и терапии позволяют рассматривать СКВ, сопровождающуюся развитием ВН, как особый фенотип заболевания.

Цель исследования – характеристика клинических, иммунологических и морфологических признаков фенотипа СКВ с преимущественным поражением почек на основе сравнительного анализа больных СКВ с ВН и без ВН, прошедших обследование в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой).

Пациенты и методы. В исследование вошли пациенты с СКВ, соответствовавшие критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [17], госпитализированные в клинику НИИР им. В.А. Насоновой с 2013 по 2021 г. Обязательными условиями включения были подписанное информированное согласие и возраст старше 18 лет.

Всем пациентам проводилось стандартное обследование, включавшее оценку активности заболевания по индексу SLEDAI 2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K) [18], иммунологических показателей: антинуклеарного фактора, анти-дсДНК, антител к SS-A/Ro, SS-B/La, Sm-антигенам, IgM ревматоидного фактора (РФ), С3- и С4-компонентов комплемента, определение волчаночного антикоагулянта (ВА), антител к кардиолипину (аКЛ) и β₂-гликопротеину 1 (аβ₂ГП₁), диагностику гемолитической анемии с использованием прямой и непрямой проб Кумбса, клинический и биохимический анализы крови, анализы мочи по унифицированным методам. Оценка скорости клубочковой фильтрации проводилась с помощью пробы Реберга–Тареева, основанной на сборе мочи в течение 24 ч. Содержание белка в суточном анализе мочи оценивали по следующим градациям: норма или начальное повышение –

<0,15 г/сут, умеренное повышение – 0,15–0,5 г/сут, выраженное повышение – 0,5–3,5 г/сут, нефротическое повышение – >3,5 г/сут [19].

Морфологическое исследование биоптатов почек до января 2016 г. проводилось в лаборатории морфогенеза ревматических заболеваний НИИР им. В.А.Насоновой (руководитель – д.м.н. С.Г. Раденска-Лоповок), с 2019 г. – в секторе морфологической диагностики почечной патологии городской клинической больницы №52 (руководитель – д.м.н. Е.С. Столяревич) и включало световую микроскопию и иммунофлюоресцентное исследование. Для верификации характера поражения применялась морфологическая классификация ВН ISN/RPS [14]. Необратимые повреждения органов (НПО) оценивались с помощью индекса повреждения (ИП) SLICC [20]. Для характеристики начала заболевания использовалась классификация В.А. Насоновой 1972 г., в соответствии с которой выделяют острое, подострое и хроническое начало СКВ [21]. В соответствии с классификацией S. Ваг и М. Petri [22] дальнейшее течение СКВ определяли как рецидивирующе-римицирующее, хронически-активное или медикаментозную ремиссию.

Диагноз ВН устанавливали на основании критериев ACR (American College of Rheumatology) 2004 г. [23] при наличии у пациента суточной протеинурии >0,5 г/л и/или эритроцитурии, лейкоцитурии и цилиндрурии >5 в поле зрения в общем анализе мочи. У 82 пациентов клинический диагноз был подтвержден результатами патоморфологического исследования биоптатов почек.

Статистический анализ осуществлялся с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Проверка нормальности распределения проводилась по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и по критерию Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении определяли среднее (M) и стандартное отклонение (σ), при распределении, отличном от нормального, – медиану и интерквартильный интервал (Me, [25-й; 75-й перцентили]). В таких случаях применяли непараметрические статистические методы (критерий Вилкоксона). При сравнении количественных показателей использовали критерий Пирсона χ^2 и U-критерий Манна–Уитни, а также критерий Краскела–Уоллиса. Определяли отношение шансов и 95% доверительный интервал (ДИ). Различия считали значимыми при величине обеих границ ДИ >1 или <1. Если ДИ включал 1, делали вывод об отсутствии статистической значимости.

Дизайн исследования и используемые методы обследования одобрены локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой в 2012 г. (протокол № 17 от 06.06.2012),

Таблица 3. Частота клинических проявлений СКВ, n (%)
Table 3. Frequency of clinical manifestations of SLE, n (%)

Клинические признаки СКВ	Группа СКВ с ВН (n=192)	Группа СКВ без ВН (n=208)	p
Фотосенсибилизация	25 (13)	46 (22)	0,01
Эритема лица («бабочка»)	80 (42)	56 (27)	0,02
Множественные эритематозные высыпания	33 (17)	52 (25)	>0,05
Подострая кожная волчанка	0 (0)	12 (6)	0,0001
Токсический эпидермальный некролиз	1 (0,5)	1 (0,5)	>0,05
Капиллярит	49 (26)	58 (28)	>0,05
Дискоидные высыпания	4 (2)	15 (7)	0,02
Поражение слизистых оболочек	65 (34)	67 (32)	>0,05
Алопеция	17 (9)	33 (16)	0,03
Синдром Рейно	20 (11)	46 (29)	0,003
Васкулит	33 (17)	40 (19)	>0,05
Полиартрит	163 (85)	189 (91)	>0,05
Миозит	8 (4)	15 (7)	>0,05
Плеврит	84 (44)	42 (20)	0,0001
Перикардит	87 (46)	46 (22)	0,0001
Пневмонит	13 (7)	10 (5)	>0,05
Эндокардит Либмана–Сакса	17 (9)	8 (4)	0,04
Миокардит	15 (8)	8 (4)	>0,05
Гепатит	4 (2)	2 (1)	>0,05
Гидроторакс	10 (5)	0 (0)	0,0001
Асцит	10 (5)	0 (0)	0,0001
Поражение нервной системы	53 (28)	56 (27)	>0,05

в 2017 г. (протокол №3 от 02.02.2017) и в 2020 г. (протокол № 20 от 17.12.2020)

Результаты. В исследование включено 400 пациентов с СКВ, которые были разделены на две группы в зависимости от наличия поражения почек. В группу СКВ с ВН вошли 192 (48%) пациента, в группу СКВ без ВН – 208 (52%). В табл. 1 представлены морфологические типы ВН у 82 пациентов с СКВ, у которых для подтверждения диагноза проведена биопсия почек.

Преимущественно выявлялись IV и III классы ВН (в 43 и 19% случаев соответственно). Комбинация пролиферативных и мембранозных изменений в почечной ткани наблюдалась у 5% пациентов с преобладанием диффузно-пролиферативных явлений над мембранозными (сочетание IV и V классов) и у 3% с преобладанием очаговых пролиферативных изменений над мембранозными (сочетание III и V классов).

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту и длительности болезни. В обеих группах преобладали женщины молодого возраста со средней длительностью болезни 7,38±6,23 и 7,88±7,06 года соответственно (табл. 2).

Таблица 4. Частота лабораторных нарушений в группах СКВ с ВН и без ВН, n (%)
Table 4. Frequency of laboratory disorders in SLE groups with LN and without LN, n (%)

Лабораторные признаки СКВ	Группа СКВ с ВН (n=192)	Группа СКВ без ВН (n=208)	p
Анемия	120 (63)	75 (36)	0,009
Лейкопения	94 (49)	81 (39)	0,04
Тромбоцитопения	81 (42)	33 (16)	0,0001
ВА	2 (1)	12 (6)	0,02
Ложноположительная реакция Вассермана	8 (5)	12 (7)	>0,05
Антитела к SS-A/Ro	17 (9)	37 (18)	0,02
Антитела к SS-B/La	7 (4)	19 (9)	0,04
РФ	6 (4)	13 (8)	>0,05
аКЛ	38 (20)	35 (17)	>0,05
аβ ₂ ГП ₁	31 (16)	31 (15)	>0,05
Положительный тест Кумбса	25 (13)	21 (10)	>0,05
Анти-дсДНК	148 (77)	158 (76)	>0,05
Гипокомплементемия	155 (81)	97 (47)	0,0001

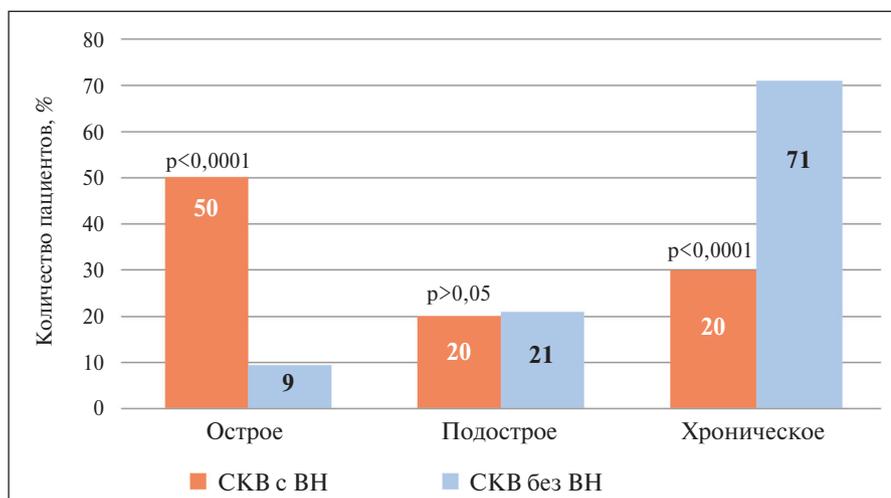


Рис. 2. Характер течения СКВ в дебюте заболевания (по В.А. Насоновой [21])
у пациентов с ВН и без ВН

Fig. 2. Clinical course of SLE at the onset of the disease (according to V.A. Nasonova [21])
in patients with LN and without LN

У пациентов с ВН наблюдалась значительно более высокая активность СКВ, чем у больных с отсутствием ВН, значения индекса SLEDAI-2K составляли в среднем 11,54±9,25 и 7,95±6,21 соответственно (p=0,01). НПО в обеих группах выявлялись у сопоставимого количества пациентов – 114 (59%) и 109 (52%) соответственно.

У 158 из 192 больных группы СКВ с ВН и у 160 из 208 пациентов группы СКВ без ВН были проанализированы события, которые, по мнению пациента, предшествовали появлению первых признаков СКВ. В 82 случаях не удалось проследить четкой временной связи между какими-либо событиями и возникновением заболевания. С одинаковой ча-

стотой у пациентов обеих групп возникновению СКВ предшествовали: физическая перегрузка, стресс, инфекция, прием пероральных гормональных контрацептивов, вакцинация и переохлаждение. В то же время в группе ВН СКВ дебютировала после инсоляции значительно чаще, чем в группе без ВН: у 49 (26%) и 26 (13%) пациентов соответственно (p=0,001). В свою очередь, в группе без ВН СКВ возникла после беременности в большем числе случаев, чем в группе с ВН (17 и 11% соответственно).

Первым клиническим признаком СКВ с ВН у 39% было поражение почек в виде протеинурии и/или мочевого синдрома, отека синдрома, повышения артериального давления, у 16% – в виде полиартрита, у 17% – в виде поражения кожи и суставов (рис.1). В дебюте СКВ с ВН изолированное поражение кожи и гематологические нарушения наблюдались у 8% пациентов, поражение нервной системы и синдром Рейно – у 3%, тромбоз – у 4%, лимфаденопатия – у 2%. В группе пациентов без ВН в дебюте чаще отмечались полиартрит (у 26%), сочетанное поражение кожи и суставов (у 26%) и синдром Рейно (у 16%; p≤0,0001).

Признаков поражения почек в группе больных СКВ без ВН не было на протяжении всего периода наблюдения.

В табл. 3 представлены данные о частоте клинических проявлений СКВ, которые наблюдались у пациентов обеих групп в течение болезни. Фотосенсибилизация в группе без ВН выявлялась значительно чаще, чем при ВН (p=0,01). При ВН также значительно чаще, чем без ВН, имелось эритематозное поражение кожи лица («бабочка»; p=0,02). У 12 (6%) больных без ВН отмечались высыпания по типу подострой кожной волчанки, а у 15 (7%) – дискоидные высыпания, в то время как у пациентов с ВН подострой кожной волчанки не зарегистрировано, а дискоидные высыпания встречались лишь в 2% случаев.

Множественные эритематозные высыпания были более характерны для пациентов без ВН, тогда как при ВН этот признак присутствовал почти в 2 раза реже. Токсический эпидермальный некролиз встречался крайне редко – в 0,5% случаев в обеих группах. Капиллярит и поражение слизистых оболочек (хейлит, язвенный стоматит, энантема нёба) выявлялись с одинаковой частотой в обеих группах. Нерубцовая алопеция (p=0,03) и синдром Рейно (p=0,003) статистически значимо чаще определялись у пациентов без ВН.

Серозит значительно чаще встречался у пациентов с ВН (p≤0,0001), у 10 (5%) больных с нефротическим синдро-

мом наблюдались гидроторакс и асцит. Гидроторакс диагностировался на фоне общего отека синдрома, всегда в сочетании с массивными периферическими отеками и асцитом, при проведении пункционной биопсии плевральной полости и подтверждении невоспалительного характера жидкости (транссудата). У пациентов с СКВ без поражения почек плеврит и перикардит выявлялись реже. Такие проявления СКВ, как полиартрит, миозит, васкулит, эндокардит, миокардит, пневмонит, поражение нервной системы, в обеих группах встречались с одинаковой частотой. У пациентов с ВН и без ВН наблюдались различия по ряду лабораторных и иммунологических показателей (табл. 4).

В группе ВН статистически значимо чаще выявлялись анемия легкой и средней степени тяжести и лейкопения $<3 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p=0,09$ и $p=0,04$ соответственно). Для пациентов с ВН была характерна тромбоцитопения $<100 \cdot 10^9/\text{л}$ (42%), и данный признак у них имелся практически в 2,5 раза чаще, чем в группе без ВН ($p \leq 0,0001$). Среди иммунологических показателей у пациентов без ВН чаще, чем при ВН, выявлялись ВА, антитела к SS-A/Ro и SS-B/La ($p=0,007$, $p=0,02$ и $p=0,04$ соответственно). Различий по частоте выявления анти-дсДНК, аКЛ, положительного теста Кумбса не было. Гипокомплементемия при ВН наблюдалась в 2 раза чаще, чем у пациентов без поражения почек.

В дебюте заболевания у пациентов с ВН статистически значимо чаще отмечалось острое течение СКВ по классификации В.А. Насоновой [21] ($p < 0,0001$). Для СКВ без ВН было характерно преимущественно хроническое течение ($p < 0,0001$; рис. 2). Согласно классификации S. Varg и M. Petri [22], в обеих группах преобладало рецидивирующе-ремиттирующее течение заболевания, которое наблюдалось у 148 (77%) пациентов с ВН и у 162 (78%) без поражения почек. Частота хронически-активного течения и ремиссии была также примерно одинаковой в обеих группах. Медикаментозная ремиссия наблюдалась достаточно редко — у 36 (19%) пациентов с ВН и у 38 (18%) без ВН. Хронически-активное течение имелось у 8 (4%) больных обеих групп.

Анализ фармакотерапии, которая применялась у пациентов в реальной клинической практике на протяжении всего периода болезни, показал ее значимые различия в двух группах (табл. 5). Уже в дебюте заболевания пациенты с ВН получали значимо более высокие дозы глюкокортикоидов (ГК), чем больные без ВН. Кумулятивные дозы вводимых внутривенно (в/в) ГК и циклофосфана (ЦФ) при ВН также были значимо выше, чем в группе без ВН. У пациентов с ВН статистически значимо чаще использовался ЦФ и микофенолата мофетил (ММФ), при СКВ без поражения почек — азатиоприн (АЗА) и метотрексат (МТ), гидроксихлорохин (ГКХ) чаще назначался пациентам без ВН. Ритуксимаб (РТМ) применялся примерно у трети пациентов обеих групп.

Обсуждение. Огромный вклад в развитие учения о ВН внесли отечественные ревматологи и нефрологи. Так, впервые

Таблица 5. Фармакотерапия, применявшаяся у пациентов с ВН и без ВН
Table 5. Pharmacotherapy used in patients with and without LN

Показатель	Группа СКВ с ВН (n=192)	Группа СКВ без ВН (n=208)	p
Доза ГК при верификации диагноза, мг, $M \pm \sigma$	38,15±19,17	26,6±8,29	0,0001
Кумулятивная доза ГК в/в, мг, $M \pm \sigma$	1959,82±1313,30	1332,89±1012,97	0,0001
Кумулятивная доза ЦФ, мг, $M \pm \sigma$	1806,14±756,98	1084,05±174,35	0,0001
ЦФ, n (%)	119 (62)	35 (17)	< 0,0001
АЗА, n (%)	17 (9)	64 (31)	<0,0001
ММФ, n (%)	57 (31)	27 (4)	<0,0001
МТ, n (%)	15 (7)	41(20)	<0,007
ГКХ, n (%)	102 (53)	164 (79)	<0,01
РТМ, n (%)	67 (35)	69 (33)	>0,05

подробное описание клинической картины, течения и исходов поражения почек при СКВ представлено в монографии В.А. Насоновой 1972 г. [21]. В работах В.А. Насоновой, И.Е. Тареевой, М.М. Ивановой [21, 24, 25] показаны своеобразие клинической картины ВН, его преимущественное развитие у пациентов молодого возраста с высокой активностью и острым началом СКВ, представлены варианты течения, морфологическая характеристика поражения почек, отмечены неблагоприятный исход в большинстве случаев, высокая частота выявления анти-дсДНК, гипокомплементемии, гипергаммаглобулинемии.

В наше исследование вошли 192 пациента с ВН, или 48% из 400 пациентов с СКВ российской когорты. Частота выявления ВН оказалась достаточно высокой и была в 1,5–2 раза выше, чем в зарубежных исследованиях [26]. Раннее развитие нефрита выявлено у подавляющего большинства пациентов — у 149 (78%) из 192, причем у 74 (39%) из них первым признаком СКВ было поражение почек. Характерным отличием группы ВН была более высокая активность СКВ по индексу SLEDAI-2K. У этих больных значимо реже по сравнению с пациентами с СКВ без ВН встречались полиартрит, поражение кожи и синдром Рейно. Высокая иммунологическая активность выявлена в 81% случаев. Частое наличие гипокомплементемии при ВН не только характеризует высокую активность, присущую этому фенотипу СКВ, но и подчеркивает важную роль активации комплемента в патогенезе поражения почек [27]. Еще одним характерным отличием пациентов с ВН было преобладание острого начала СКВ, которое встречалось более чем в 50% случаев, с последующим переходом в рецидивирующе-ремиттирующий вариант у 77% пациентов, что согласуется с данными литературы [28]. Также были выявлены существенные различия в терапии, применяемой в реальной клинической практике у пациентов с ВН и без ВН. При ВН назначались более высокие дозы ГК внутрь, а также более высокие кумулятивные дозы ГК и ЦФ в/в ($p \leq 0,0001$). У пациентов с ВН чаще применялись ЦФ и ММФ, в то время как у больных без ВН — АЗА, МТ и ГКХ.

Обсуждая формирование фенотипов при СКВ, нельзя не уделить внимание возможной роли генетических фак-

торов [29]. С помощью полногеномного поиска ассоциаций (Genome-Wide Association Studies, GWAS), выявлены многочисленные гены, определяющие риск развития СКВ, в том числе локусы, содержащие гены, связанные с врожденной и адаптивной иммунной системой, некоторые из этих генов также участвуют в развитии ВН [30, 31]. Так, в нескольких исследованиях когорт пациентов с СКВ обнаружены ассоциации гена *HLA-DR3*, генов, локализованных в хромосомах (*ITGAM*, *FCGR*, *IRF5*, *TNIP1*, *STAT4* и *TNFSF4*), с ВН [32, 33]. Весьма показательным является то, что функ-

цией STAT4 является дифференцировка Т-клеток, активация гена IFN I типа и синтез анти-дсДНК, что существенно повышает риск развития ВН [34].

Заключение. На основании проведенного анализа данных СКВ с ВН можно считать отдельным фенотипом заболевания, обладающим совокупностью характеристик, позволяющих отграничить его от других вариантов СКВ на основании клинических, лабораторных и иммунологических параметров, особенностей дебюта и течения заболевания, а также ответа на ту или иную терапию и прогноза.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Bastian H, Roseman J, McGwin G, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus*. 2002;11(3):152-60. doi: 10.1191/0961203302lu1580a.
- Jakes R, Bae S, Louthrenoo W, et al. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Feb;64(2):159-68. doi: 10.1002/acr.20683.
- Bernatsky S, Boivin J, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Feb;64(2):159-68. doi: 10.1002/acr.20683.
- Faurischou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1563-9.
- Thompson JC, Mahajan A, Scott DA, Gairy K. The Economic Burden of Lupus Nephritis: A Systematic Literature Review. *Rheumatol Ther*. 2022 Feb;9(1):25-47. doi: 10.1007/s40744-021-00368-y.
- Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi 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.
- Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, et al. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol*. 2007 Feb;34(2):332-5.
- Olson SW, Lee JJ, Prince LK, et al. Elevated subclinical double-stranded DNA antibodies and future proliferative lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Oct;8(10):1702-8. doi: 10.2215/CJN.01910213. Epub 2013 Jul 5.
- Stojan G, Petri M. Anti-C1q in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016 Jul;25(8):873-7. doi: 10.1177/0961203316645205.
- Bruce I, Isenberg D, Wallace D, et al. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015 Jan;24(1):42-9. doi: 10.1177/0961203314547791. Epub 2014 Aug 14.
- Rovin B. Glomerular disease: Lupus nephritis treatment: are we beyond cyclophosphamide? *Nat Rev Nephrol*. 2009 Sep;5(9):492-4. doi: 10.1038/nrneph.2009.130.
- Hu W, Chen Y, Wang S, et al. Clinical-Morphological Features and Outcomes of Lupus Podocytopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Apr 7;11(4):585-92. doi: 10.2215/CJN.06720615. Epub 2016 Mar 16.
- Song D, Wu L, Wang F, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2013 Jan 15;15(1):R12. doi: 10.1186/ar4142.
- Weening J, D'Agati V, Schwartz M, et al; International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004 Feb;65(2):521-30. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x.
- 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):713-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924. Epub 2020 Mar 27.
- Furie R, Rovin B, Houssiau F, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2020 Sep 17;383(12):1117-28. doi: 10.1056/NEJMoa2001180
- Petri M, Orbai A, Alarcon G, 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.
- Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.
- Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению: национальные рекомендации. [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, et al. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches: national recommendations.]. <http://www.nephro.ru/content/files/standards/ckdru.pdf>
- Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American college of rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303.
- Насонова ВА. Системная красная волчанка. Москва: Медицина; 1972. [Nasonova VA. *Sistemnaya krasnaya volchanka* [Systemic lupus erythematosus]. Moscow: Meditsina; 1972].
- Barr S, Zonana-Nacach A, Magder L, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999 Dec;42(12):2682-8. doi: 10.1002/1529-0131(199912)42:12<2682::AID-ANR26>3.0.CO;2-6.
- Dooley M, Aranow C, Ginzler E. Review of ACR renal criteria in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(11):857-60. doi: 10.1191/0961203304lu20230a.
- Тареева ИА. Волчаночный нефрит. Москва: Медицина; 1976. [Tareeva IA. *Volchanochnyi nefrit* [Lupus nephritis]. Moscow: Meditsina; 1976].
- Иванова ММ. Патогенетическая терапия, реабилитация и прогноз больных системной красной волчанкой с преимущественным поражением почек. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва; 1984. 46 с. [Ivanova MM. Pathogenetic therapy, rehabilitation and prognosis of patients with systemic lupus erythematosus with predominant kidney damage. Autoref. diss. doct. med. sci. Moscow; 1984. 46 p.].
- Feldman C, Hiraki L, Liu J, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):753-63. doi: 10.1002/art.37795.
- Birmingham D, Bitter J, Ndukwe E, et al. Relationship of Circulating Anti-C3b and Anti-C1q IgG to Lupus Nephritis and Its Flare. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Jan 7;11(1):47-53. doi: 10.2215/CJN.03990415. Epub 2015 Dec 23.
- Kwon O, Park J, Lee S, et al. Worse Renal

- Presentation and Prognosis in Initial-Onset Lupus Nephritis than Early-Onset Lupus Nephritis. *Yonsei Med J.* 2020 Nov;61(11):951-7. doi: 10.3349/ymj.2020.61.11.951.
29. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011 Dec 1;365(22):2110-21. doi: 10.1056/NEJMra1100359.
30. International Consortium for Systemic Lupus Erythematosus Genetics (SLEGEN); Harley JB, Alarcon-Riquelme ME, Criswell LA, et al. Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXX, KI-AA1542 and other loci. *Nat Genet.* 2008 Feb;40(2):204-10. doi: 10.1038/ng.81. Epub 2008 Jan 20.
31. Hom G, Graham RR, Modrek B, et al. Association of systemic lupus erythematosus with C8orf13-BLK and ITGAM-ITGAX. *N Engl J Med.* 2008 Feb 28;358(9):900-9. doi: 10.1056/NEJMoa0707865.
32. Bolin K, Sandling JK, Zickert A, et al. Association of STAT4 polymorphism with severe renal insufficiency in lupus nephritis. *PLoS One.* 2013 Dec 27;8(12):e84450. doi: 10.1371/journal.pone.0084450.
33. Taylor KE, Chung SA, Graham RR, et al. Risk alleles for systemic lupus erythematosus in a large case-control collection and associations with clinical subphenotypes. *PLoS Genet.* 2011 Feb;7(2):e1001311. doi: 10.1371/journal.pgen.1001311.
34. Iwamoto T, Niewold TB. Genetics of human lupus nephritis. *Clin Immunol.* 2017 Dec;185:32-9. doi: 10.1016/j.clim.2016.09.012

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.08.2022/27.10.2022/2.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы FURS-2022-003.

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 been conducted within scientific topic №FURS-2022-003.

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.

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

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

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

Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>