

Волчаночный нефрит – современные аспекты диагностики и терапии. Часть I

С.К. Соловьев¹, Н.Л. Козловская², Е.А. Асеева¹, А.А. Баранов³, Н.Ю. Никишина¹, Е.Л. Насонов^{1,4}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России 127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5
⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry 127473, Russian Federation, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1

³Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University)

Волчаночный нефрит (ВН) по праву считается одним из наиболее частых среди тяжелых проявлений системной красной волчанки (СКВ); различные его клинические признаки встречаются не менее чем у 50% больных СКВ как в дебюте, так и на различных сроках болезни, а развитие ВН считается одним из наиболее важных предикторов смертности при СКВ. Среди различных его вариантов преобладает диффузный пролиферативный ВН с клинико-морфологическими признаками прогрессирования и быстрым развитием терминальной почечной недостаточности. Диагноз СКВ устанавливается на основании диагностических классификационных критериев Европейского альянса ревматологических ассоциаций/Американской коллегии ревматологов (EULAR/ACR, European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology) 2019 г. Для подтверждения диагноза, оценки прогноза и выбора тактики лечения заболевания всем пациентам при отсутствии противопоказаний необходимо проведение биопсии почки. Помимо ВН, в спектр ассоциированных с СКВ вариантов поражения почек входят сосудистая патология, представленная тромботической микроангиопатией, волчаночной васкулопатией или васкулитом, тубулоинтерстициальное повреждение и волчаночная подоцитопатия.

Ключевые слова: системная красная волчанка, волчаночный нефрит

Для цитирования: Соловьев СК, Козловская НЛ, Асеева ЕА, Баранов АА, Никишина НЮ, Насонов ЕЛ. Волчаночный нефрит – современные аспекты диагностики и терапии. Часть I. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):55–64.

LUPUS NEPHRITIS – MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND THERAPY. PART I

Sergey K. Solovyev¹, Natalia L. Kozlovskaya², Elena A. Aseeva¹, Andrey A. Baranov³, Nina Yu. Nikishina¹, Evgeny L. Nasonov^{1,4}

Lupus nephritis (LN) is considered to be one of the most frequent severe manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE), its various clinical manifestations occur in at least 50% of SLE patients, both at the onset and at various stages of the disease, and develop LN is considered one of the most important predictors of mortality in SLE. The structure of nephritis is dominated by diffuse proliferative LN with clinical and morphological signs of progression and the rapid development of terminal renal failure. SLE is diagnosed based on the 2019 EULAR/ACR (European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology) diagnostic classification criteria. To confirm the diagnosis, evaluate the prognosis, and choose the tactics of treating the disease, all patients in the absence of contraindications require a kidney biopsy. In addition to LN, the spectrum of SLE-associated renal lesions includes vascular pathology represented by thrombotic microangiopathy, lupus vasculopathy or vasculitis, tubulointerstitial injury, and lupus podocytopathy.

Key words: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis

For citation: Solovyev SK, Kozlovskaya NL, Aseeva EA, Baranov AA, Nikishina NYu, Nasonov EL. Lupus nephritis – modern aspects of diagnosis and therapy. Part I. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):55–64 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-55-64

Актуальность проблемы

Волчаночный нефрит (ВН) представляет собой иммунокомплексный гломерулонефрит (ГН), обусловленный отложением широкого спектра иммунных комплексов в мезангии клубочков, субэндотелиально и субэпителиально. ВН по праву считается одним из наиболее частых среди тяжелых проявлений системной красной волчанки (СКВ), различные его клинические признаки встречаются не менее чем у 50% больных СКВ как в дебюте, так и на различных сроках болезни [1–5]. В 70–80-х годах XX века благодаря широкому внедрению в клиническую практику методов инициальной и поддерживающей терапии, а также ранней диагностики с использованием биопсии почки отмечено почти двукратное увеличение продолжительности жизни

пациентов с ВН [2]. Однако в последующие три десятилетия более благоприятных результатов добиться не удалось, и частота прогрессирующего течения ВН с развитием терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) достигает 50% [6–10]. В настоящее время он считается одним из наиболее важных предикторов смертности при СКВ [1, 6, 7], хотя сам по себе ВН уже не является основной причиной смерти, как было когда-то.

Эпидемиология

Наиболее часто ВН наблюдается у представителей определенных этнических групп, таких как афроамериканцы (70%) и азиаты (82%), причем как у взрослых, так и у детей [11, 12]. У афроамериканцев распространенность

119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Соловьев Сергей Константинович, sksoloviev@mail.ru

Contacts: Sergey Solovyev, sksoloviev@mail.ru

Поступила 12.07.2023

Принята 12.01.2024

ВН в несколько раз выше, чем у белых (116,1 против 34,8 на 100 000 человек). Следует отметить, что почечная недостаточность, прогрессирующая до терминальной стадии ХБП, развивается у большей доли чернокожих больных СКВ (40,5% и 15,3%) по сравнению с белыми (18,8% и 4,5%) [13]. Дополнительным доказательством значительной диспропорции в распространенности ВН среди представителей различных рас служат данные национальной когорты пациентов, зарегистрированных с 2000 по 2004 г. в программе Medicaid, государственном медицинском страховании США. Так, по сравнению с белыми показатели заболеваемости ВН у чернокожих оказались выше в 3,8 раза, у азиатов — в 3,7 раза, у американских аборигенов — в 2,3 раза, у латиноамериканцев — в 1,9 раза. Было показано, что у афроамериканских и латиноамериканских пациентов с СКВ по сравнению с белыми ВН развивается в более молодом возрасте; среди его вариантов преобладает диффузный пролиферативный ВН с клинико-морфологическими признаками прогрессирования и быстрым развитием терминальной почечной недостаточности, а нередко и летального исхода [14–17]. Это объясняется как генетической предрасположенностью, так и преобладанием среди афроамериканских пациентов с СКВ больных, позитивных по антителам к SS-A/Ro, к Sm-антигену и рибонуклеопротеину, ассоциированным с развитием ВН [18, 19]. ВН чаще развивается у пациентов с дебютом СКВ в возрасте до 18 лет, чем у лиц с более поздним началом заболевания (примерно в 37% и 20% случаев соответственно) [20]. Как и у взрослых, СКВ в детском возрасте чаще встречается у девочек, в то время как частота ВН выше у мальчиков и детей небелой расы [20, 21]. В ряде исследований приводятся убедительные данные о большей распространенности и тяжести ВН у пациентов с СКВ, проживающих в более бедных и отдаленных от квалифицированной медицинской помощи регионах, в частности в США [22, 23]

Диагноз волчаночного нефрита

Диагноз СКВ устанавливается на основании диагностических классификационных критериев EULAR/ACR 2019 г. [24]. В соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению волчаночного нефрита KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), Ассоциации нефрологов и Научного общества нефрологов России, диагностика ВН основывается на выявлении сочетания клинических признаков поражения почек, экстраренальных клинических проявлений, иммунологических признаков СКВ, данных морфологического исследования почечной ткани [25–27]. Как правило,

ВН возникает у пациентов с развернутой клинической картиной СКВ и высокой иммунологической активностью, хотя в некоторых случаях поражение почек может быть единственным проявлением заболевания — так называемая нефритическая маска СКВ [28–30]. Основными клинико-лабораторными критериями для постановки диагноза ВН являются наличие протеинурии $\geq 0,5$ г, эритроцитурии или лейкоцитурии при отсутствии признаков инфекции. Однако помимо ВН, этим критериям могут соответствовать и другие виды поражения почек, возможные у пациентов с СКВ: волчаночная подоцитопатия, тубуло-интерстициальный нефрит, тромботическая микроангиопатия. Клинические же проявления ВН не ограничиваются перечисленными признаками и включают нефротический синдром (НС), артериальную гипертензию, быстропрогрессирующее нарушение функции почек и почечную недостаточность, а также канальцевые нарушения. Всем пациентам с подозрением на ВН при отсутствии противопоказаний необходимо выполнять биопсию почки с последующим гистологическим исследованием биоптата для подтверждения диагноза, оценки прогноза и выбора тактики лечения заболевания [24, 31]. При клиническом подозрении на ВН биопсия почки имеет важное значение не только для определения класса ВН, но и для исключения заболеваний, имитирующих его, таких как нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом (АФС), IgA-нефропатия, гипертонический нефросклероз, диабетическая нефропатия и подоцитопатия (болезнь минимальных изменений и фокально-сегментарный гломерулосклероз) [32, 33]. Диагностика ВН при СКВ приобрела особое значение в последней версии классификационных критериев СКВ, согласно которым наличие иммунокомплексного нефрита и позитивности по антинуклеарному фактору (АНФ) достаточно для подтверждения диагноза [34]. Более того, всесторонняя оценка биоптата почки может помочь клиницистам в выборе наиболее подходящей терапевтической стратегии [35]. Порог протеинурии для выполнения биопсии почки до настоящего времени не определен, но когда она стабильно сохраняется на уровне 500 мг/24 ч или превышает его, а также при отношении содержания белка к уровню креатинина в разовой пробе мочи (UPCR, urine protein-creatinine ratio) > 500 мг/г (50 мг/ммоль) при значимом нарушении функции почек или выявлении активного мочевого осадка выполнение биопсии почки, безусловно, целесообразно. Адекватный образец биопсийного материала должен содержать не менее 10 клубочков и одну артерию, а анализ биоптата должен выполняться с помощью световой микроскопии и иммуноморфологического исследования. При подозрении

на волчаночную подоцитопатию следует предусмотреть возможность выполнения электронно-микроскопического исследования [36]. Повторная биопсия может быть информативной при наличии почечной недостаточности, резистентности к лечению, ухудшении почечной функции, стойкой протеинурии или гематурии либо для исключения альтернативного диагноза, а также у пациентов с полным клиническим почечным ответом для стратификации риска рецидива и контроля за отменой иммуносупрессивной терапии [37, 38].

Морфологическая классификация волчаночного нефрита

Впервые морфологическая классификация ВН была создана в 1974 г. и с тех пор неоднократно пересматривалась, получая уточнения и дополнения. Действующая в настоящее время классификация ВН, разработанная на основе предшествующих классификаций Международным обществом нефрологов и Обществом почечных патологов (ISN/RPS, International Society of Nephrology/Renal Pathology Society) в 2003 г., включает шесть классов изменений (табл. 1) [39].

Важными особенностями, помогающими морфологу отличать ВН от других иммунокомплексных ГН, служат выявляемые при иммунофлуоресцентной микроскопии

(ИФМ) одновременно депозиты ИК мезангиальной, субэндотелиальной и субэпителиальной локализации, но в первую очередь свечение в составе ИК не только IgG, но также IgA, IgM, C3, C1q – так называемый «full house»-паттерн иммунофлуоресценции. Клинические проявления ВН отличаются значительной вариабельностью, зависящей от класса гломерулярного повреждения, и в большинстве случаев коррелируют с морфологическими изменениями [40]. Так, при классе I клинические проявления, как правило, отсутствуют; при классе II представлены изолированным мочевым синдромом (микрогематурия, умеренная протеинурия) без нарушения функции почек. У пациентов с III или IV классами наблюдаются субнефротическая протеинурия и стойкая выраженная микрогематурия. НС, артериальная гипертензия и почечная недостаточность, в ряде случаев быстро нарастающая, характерны для класса IV. ВН V класса проявляется, как правило, НС, возможна микрогематурия. Почечная недостаточность обычно не наблюдается. При VI классе отмечаются почечная недостаточность и артериальная гипертензия, хотя умеренная протеинурия и микрогематурия могут сохраняться. При этом следует подчеркнуть, что, несмотря на имеющиеся клинко-морфологические корреляции, ни один клинический или какой бы то ни было лабораторный признак не позволяет предсказать результаты гистологического исследования [41, 42].

Таблица 1. Клинко-морфологические ассоциации при поражении почек у больных системной красной волчанкой

Класс волчаночного нефрита по ISN/RPS 2003 [36]	Особенности морфологической картины	Клинические проявления
I класс. Минимальный мезангиальный ВН. При СМ клубочки выглядят неизмененными, но при ИФМ выявляются мезангиальные ИК	–	Как правило, отсутствуют
II класс. Мезангиальный пролиферативный ВН. При СМ: мезангиальная гиперклеточность разной степени выраженности и/или расширение мезангиального матрикса. При ИФМ: мезангиальные ИК. Возможны единичные субэпителиальные отложения ИК.	–	Представлены изолированным мочевым синдромом (микрогематурия, умеренная протеинурия) без нарушения функции почек
III класс. Очаговый ВН. При СМ: эндо- или экстракапиллярный ГН с поражением <50% клубочков. Возможны сегментарный (поражение <50% сосудистого пучка) или глобальный (>50% сосудистого пучка) варианты ГН. При ИФМ выявляют субэндотелиальные ± мезангиальные депозиты ИК. Может быть активным (А) – и тогда называется пролиферативным ГН, хроническим (С) – склерозирующим, или сочетать морфологические признаки активности и хронизации (А+С).	Поражения могут быть активными, хроническими или иметь элементы того и другого	Наблюдаются субнефротическая протеинурия и стойкая выраженная микрогематурия; нефротический синдром, артериальная гипертензия и почечная недостаточность, в ряде случаев быстро нарастающая, характерные для класса IV.
IV класс. Диффузный ВН. При СМ: сегментарный или глобальный эндо- или экстракапиллярный ГН с поражением ≥50% клубочков. При ИФМ: депозиты субэндотелиальных ± мезангиальных ИК. Аналогично классу III может быть активным (А), хроническим (С) или представлен сочетанием А+С.	Поражения могут быть активными, хроническими или иметь элементы того и другого	Наблюдаются субнефротическая протеинурия и стойкая выраженная микрогематурия; нефротический синдром, артериальная гипертензия и почечная недостаточность, в ряде случаев быстро нарастающая, характерные для класса IV.
V класс. Мембранозный ВН. При СМ: утолщение стенки капилляров клубочков. При ИФМ: множество субэпителиальных депозитов ИК. В ряде случаев при V классе ВН обнаруживают гистологические признаки III или IV классов ВН. Сочетание пролиферативных вариантов с мембранозным ВН обозначают как комбинированный ВН (классы V+III или V+IV).	–	Протеинурия, чаще нефротического уровня; возможна гематурия; обычно нет почечной недостаточности.
VI класс. Склерозирующий ВН. При световой микроскопии полностью склерозированы >90% клубочков. Определить исходный класс ВН не представляется возможным.	–	Отмечаются почечная недостаточность и артериальная гипертензия, хотя умеренная протеинурия и микрогематурия могут сохраняться. При этом следует подчеркнуть, что, несмотря на имеющиеся клинко-морфологические корреляции, ни один клинический или какой бы то ни было лабораторный признак не может предсказать результаты гистологического исследования.

Примечание: ISN/RPS – International Society of Nephrology/Renal Pathology Society; ВН – волчаночный нефрит; СМ – световая микроскопия; ИФМ – иммунофлуоресцентная микроскопия; ИК – иммунные комплексы; ГН – гломерулонефрит

Существующая морфологическая классификация ВН, к сожалению, не лишена недостатков. На них указывают опубликованные в 2019 г. результаты Согласительной конференции KDIGO по ведению гломерулярных болезней, отметившей, что классификация ISN/RPS 2003 не касается таких вариантов поражения почек при СКВ, как тубулоинтерстициальное повреждение, сосудистые повреждения, включая тромботическую микроангиопатию (ТМА) и почечный васкулит, а также волчаночную подоцитопатию [40]. Необходимо отметить, что в настоящее время группой представителей RPS (Renal Pathology Society) обсуждается проект следующего пересмотра морфологических определений в рамках различных классов ВН (включая характеристику признаков экстракапиллярного ГН — полулуний), индексов активности и хронизации [24].

Волчаночная подоцитопатия

Помимо ВН, в спектр ассоциированных с СКВ вариантов поражения почек входят сосудистая патология, представленная ТМА, волчаночной васкулопатией или васкулитом, тубулоинтерстициальное повреждение и волчаночная подоцитопатия (ВП) [24, 36, 40]. В большинстве случаев они сочетаются с разными классами ВН, но могут наблюдаться и как изолированные формы. ВП при СКВ является наиболее редким вариантом поражения почек, в структуре которого на ее долю приходится лишь 0,6–1,5 % [42]. Первые сведения о ВП появились в конце XX — начале XXI века в виде описаний единичных случаев и малых серий наблюдений НС у пациентов с СКВ. Морфологическое исследование при СМ не выявляло у них пролиферативных изменений в клубочках или обнаруживало мезангиальные иммунные депозиты в сочетании с мезангиальной гиперклеточностью или без нее (I или II классы ВН по ISN/RPS 2003). При электронной микроскопии (ЭМ) отмечалось распластывание малых отростков подоцитов, а особенности течения и ответа на терапию глюкокортикоидами (ГК) оказались сходными с таковыми у пациентов с идиопатической болезнью минимальных изменений (БМИ). В ряде случаев также были описаны признаки фокального сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) [43, 45–47]. Первоначально данное состояние расценивали как сочетание ВН I–II классов с идиопатической БМИ, которая рассматривалась как «вторая болезнь» [46, 47, 48]. Однако с накоплением данных наблюдательных исследований стало очевидно, что описанные изменения подоцитов у пациентов с СКВ следует рассматривать как проявления основного заболевания, в связи с чем в 2005 г. для их наименования был предложен термин «волчаночная подоцитопатия» [49]. Основным клиническим проявлением ВП у пациентов с СКВ, служащим также диагностическим критерием этой патологии, является НС. Морфологическими критериями служат диффузное распластывание более 70% малых отростков подоцитов, выявляющееся при ЭМ, и отсутствие субэндо- или субэпителиальных иммунных депозитов [50, 51]. На основании данных световой и иммунофлуоресцентной микроскопии ВП подразделяют на два субтипа — БМИ и ФСГС. Кроме выраженного повреждения подоцитов, их объединяет отсутствие эндокапиллярной гиперклеточности и депозиции ИК на периферии капиллярных петель, мезангиальная гиперклеточность

и/или наличие ИК в мезангии. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев ВП независимо от ее субтипа сочетается с мезангиальным ВН I или II классов [50–52]. Однако описаны также случаи отсутствия не только пролиферации мезангиоцитов, но и депозиции ИК в мезангии, что позволяет признать возможность изолированного существования ВП в отсутствие признаков ВН [43, 49, 50]. ВП нередко развивается уже в дебюте СКВ; НС поначалу может опережать экстраренальные проявления заболевания, в большинстве случаев не сопровождается гематурией и повышением артериального давления и является стероидчувствительным (как правило, полная ремиссия НС достигается в течение в среднем 4 нед. от начала терапии ГК, однако в ряде случаев НС регрессирует более быстро). Как и при первичной БМИ, НС при ВП часто рецидивирует, и рецидивы протекают с признаками высокой иммунологической активности СКВ [47, 49, 50–52]. Отмечены различия по характеру течения нефропатии между БМИ и ФСГС: при ФСГС НС часто сочетается с артериальной гипертонией и микрогематурией, характеризуется стероид-резистентностью или более длительным сроком достижения ремиссии [50, 52]. Как и иные формы поражения почек при СКВ, ВП сочетается с разнообразными экстраренальными проявлениями и иммунологическими нарушениями. Наиболее часто выявляются цитопения, эритема лица, артрит, серозит, алоpecia и феномен Рейно. Серологические маркеры СКВ у пациентов с ВП в большинстве случаев представлены повышением уровня АНФ (до 100%) и антител к двуспиральной ДНК, реже отмечается гипокомплементия по С3 и С4 [40, 45, 47, 48, 52]. Большинство пациентов с ВП отвечают на терапию ГК (ремиссия НС — у 94% пациентов, у 76% из них — полная). Частота ответа в виде полной или частичной ремиссии зависит от гистологической картины. Так, полная ремиссия отмечена у 90% пациентов с БМИ и мезангиальной пролиферацией и лишь у 22,2% — с ФСГС, причем независимо от варианта индукционной терапии (монотерапия ГК или комбинации ГК с другими иммуносуппрессантами) [51]. Частота рецидивов НС у этой категории пациентов высока и составляет 30,8–56% [46, 47, 49, 51–54].

Тромботическая микроангиопатия

ТМА — клинко-морфологический синдром, характеризующийся поражением сосудов микроциркуляторного русла (МЦР). Клиническими проявлениями ТМА служат Кумбс-негативная микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА; высокий уровень лактатдегидрогеназы, шистоцитоз в мазке периферической крови), тромбоцитопения и ишемическое поражение органов, в первую очередь центральной нервной системы и почек. Патоморфологически ТМА представляет собой окклюзивное поражение сосудов МЦР (капилляров, артериол, артерий малого калибра) с характерными гистологическими признаками эндотелиоза и тромбоза [55–57]. Морфологические изменения ткани почек при ТМА не обязательно сопровождаются МАГА и тромбоцитопенией — в этих случаях используют термин ограниченно-почечной или локально-почечной ТМА. Именно такая форма ТМА наиболее часто встречается у пациентов с аутоиммунными заболеваниями и СКВ в частности [58]. При СКВ ТМА является одной из форм

сосудистого поражения почек, которое встречается в 82% биоптатов при ВН [58, 59]. Среди всех форм микрососудистого поражения почек ТМА уступает по частоте лишь депозиции ИК в стенке экстрагломерулярных артерий и артериол в отсутствие признаков воспаления, некроза или тромбоза, встречаясь в 10–25% случаев [56, 58]. Следует подчеркнуть, что ТМА у пациентов с ВН представляет собой гетерогенную группу заболеваний и состояний, в которую входят АФС, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), атипичный гемолитико-уремический синдром, злокачественная артериальная гипертензия (ЗАГ), лекарственная ТМА, ассоциированная с применением ингибиторов кальциневрина [57, 59, 60]. Все они объединены одним общим патогистологическим феноменом — повреждением клеток эндотелия (набухание, отек, отслойка от базальной мембраны, в тяжелых случаях — некроз, расширение субэндотелиального пространства), механизмы которого различны [57, 59, 61, 62]. В большинстве случаев ТМА обнаруживают у пациентов с ВН, чаще всего с пролиферативными его классами — III и особенно IV [60, 63]. Возможно, однако, и ее изолированное развитие, наиболее часто встречающееся у пациентов с вторичным АФС (АФС-ассоциированная нефропатия). Проведенные исследования показали, что при ВН предикторами развития ТМА независимо от ее этиологии являются IV класс ВН, депозиция C4d в клубочках и внегломерулярных сосудах, наличие антител к Ro и лимфопения [60, 61, 64, 65]. Причины ТМА у пациентов с ВН четко не определены, однако полагают, что основной является иммунологическая активность СКВ [60, 62, 66]. Развивающееся в результате дисфункции иммунной системы иммунокомплексное сосудистое воспаление вносит основной вклад в повреждение эндотелия с последующим развитием ТМА [59]. Важную роль играет также повреждающее эндотелий воздействие антифосфолипидных антител и ассоциированное с ними микротромбообразование [57, 67, 68]. Серьезной, хотя и менее частой причиной ТМА у пациентов с ВН является приобретенная ТТП вследствие дефицита активности металлопротеазы ADAMTSD13, расщепляющей сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда и ограничивающей тем самым микроциркуляторное тромбообразование. Причиной дефицита чаще всего служит выработка антител к ADAMTSD13, нередко предшествующих клинической манифестации СКВ [68, 69, 70]. В последнее время все большее значение в развитии ТМА при ВН придают активации комплемента, причем не только классического, но в первую очередь альтернативного пути [62, 71, 72]. Таким образом, важной причиной почечной патологии у пациентов с СКВ становится комплемент-опосредованная ТМА, которая сегодня рассматривается как вторичный гемолитико-уремический синдром, а триггером его является само аутоиммунное заболевание [73, 74]. Следует отметить, что роль активации комплемента продемонстрирована также в развитии АФС-нефропатии, что подтверждается эффектом комплемент-блокирующей терапии Экулизумабом при лечении резистентного катастрофического АФС, в основе повреждения почек при котором лежит острая ТМА [57, 67, 68, 75, 76]. Сочетание ВН и ТМА у пациентов с СКВ обуславливает более тяжелое поражение почек по сравнению с таковым при изолированном ВН. В работе D. Song и соавт. [61] было установлено, что больные с таким сочетанием независимо от этиологии ТМА

имели более высокую протеинурию и креатинемию, а при гистологическом исследовании биоптатов почек — большие значения индексов активности и склероза, более выраженную эндокапиллярную гиперклеточность, тубулярную атрофию и интерстициальный фиброз. Очевидно, что подобные клинико-морфологические проявления служат неблагоприятными факторами почечного прогноза ВН при любых ТМА, что было продемонстрировано в целом ряде исследований [57, 60, 61, 74, 77, 78]. Пациенты с ТМА и ВН опережают больных без ТМА в темпах достижения терминальной почечной недостаточности. Так, L.H. Wu и соавт. [79] выявили удвоение концентрации креатинина сыворотки или прогрессирование до терминальной стадии ХБП у 33% пациентов с ВН + ТМА и лишь в 3% случаев — при ВН без ТМА.

Патогенез волчаночного нефрита

Основные патогенетические механизмы ВН включают выработку аутоантител против эндогенных нуклеиновых кислот, отложение иммунных комплексов, образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (нетоз), активацию врожденного и приобретенного иммунитета [80]. При этом генетические вариации локусов HLA (HLA-DR3, HLA-DR15), гены, влияющие на функцию рецептора В-клеток и внутриклеточную сигнализацию, гены, участвующие в клиренсе ДНК и активности системы комплемента, вносят важный вклад в развитие СКВ и ВН. Показано, что гены, кодирующие ДНКазу I, ДНКазу III, ДНКазу-γ, участвующие в клиренсе ДНК, или гены, кодирующие факторы комплемента C1q/C4, связаны с развитием СКВ и ВН [81]. У больных СКВ с дефицитом ДНКазы I и C1q нарушены опсонизация и клиренс нейтрофильных внеклеточных ловушек, содержащих хроматин, что приводит к появлению постоянного источника ядерных аутоантигенов и выработке аутоантител к ним [82]. Повышение уровня антител к C1q компоненту комплемента у больных СКВ служит не только маркером активности заболевания, но и предиктором развития ВН через амплификацию классического пути активации комплемента [83].

Среди механизмов иммунопатогенеза ВН важное место занимают нарушения регуляции синтеза интерферона (ИФН) типа I [84]. Для СКВ характерен высокий уровень циркулирующего ИФН-α или «ИФН типа I генный автограф». Отмечается также избыточная продукция фактора выживания В-клеток (BAFF, B-cell activating factor) и его гомолога APRIL, интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-17A, ИЛ-23 [84–86]. У пациентов с ВН обнаружены статистически значимое повышение концентрации BAFF, APRIL в сравнении с пациентами без него и их ассоциация с высокой активностью болезни (SLEDAI-2K ≥ 8 баллов) [87, 88].

Взаимодействие между резидентными почечными клетками и инфильтрующими воспалительными клетками играет важную роль в патогенезе ВН. При этом вклад каждой из них носит различный характер [89]. Так, подоциты могут участвовать в реакциях врожденного или приобретенного иммунного ответа. Они представляют антигены и участвуют совместно с париетальными эпителиальными клетками в формировании полулуний. У пациентов с ВН обнаружены повышенная аутофагия, повреждение структуры скелета, апоптоз и некроптоз подоцитов, которые могут быть обусловлены усилением окислительного стресса под влиянием ИЛ-17, синтезируемого Th17-клетками [87].

Мезангиальные клетки продуцируют провоспалительные цитокины и секретируют внеклеточный матрикс, способствуя гломерулярному фиброзу. Известно, что при СКВ В-клетки играют важную роль как в системном, так и в местном иммунном воспалении. Тубулярные эпителиальные клетки модулируют среду интерстиция, способствуют образованию Т-клеточных инфильтратов и формированию третичных лимфоидных органов. В то время как волчаночный ГН в основном обусловлен отложением иммунных комплексов, состоящих из аутоантител, тубулоинтерстициальное воспаление возникает в результате сложных локальных (*in situ*) механизмов. К ним относятся локальная продукция антител, провоспалительных цитокинов, индуцированные антигеном взаимодействия между Т-фолликулярными хелперными клетками, другими популяциями Т-клеток с антигенпрезентирующими клетками, включая В-клетки, миелоидные дендритные клетки и плазматоидные дендритные клетки [89, 90]. Организованные внутрипочечные В-клеточные инфильтраты встречаются более чем у 50% пациентов, являются важными факторами местного аутоиммунитета и воспаления при СКВ, локализованы преимущественно в тубулоинтерстиции. Большинство внутрипочечных В-клеток вырабатывают антитела, которые связываются с широко распространенными цитоплазматическими антигенами, преимущественно с виментином [91–93]. Полагают, что недостаточная эффективность ритуксимаба при ВН может быть обусловлена неполным источником не только периферических, но и интерстициальных В-клеток [94]. При этом Т-фолликулярные хелперные клетки стимулируют аутореактивность В-клеток и выработку ими аутоантител. В эпителиальных клетках почечных канальцев Th17-клетки и ИЛ-17А способствуют активации профибротических путей и увеличивают секрецию белков внеклеточного матрикса [90]. Таким образом, условно можно выделить два основных патогенетических механизма ВН, один из которых включает клубочки и системный аутоиммунитет (ИФН типа I, выработка аутоантител, иммунных комплексов, нетоз, активация комплемента, продукция цитокинов и др.), а другой затрагивает тубулоинтерстиций и местный адаптивный иммунитет *in situ* [93–96]. Другими патогенетическими механизмами обусловлено поражение почек, ассоциированное с АФС и характеризующееся микротромбозом, поражением эндотелия и развитием кортикальной ишемической атрофии.

Предикторы отдаленного прогноза при волчаночном нефрите

По данным литературных источников, основными клиническими факторами, предопределяющими неблагоприятный прогноз у пациентов с ВН, являются нарушение функции почек (повышение уровня креатинина, снижение скорости клубочковой фильтрации), артериальная гипертензия, возраст, принадлежность к монголоидной или негроидной расам [97–99]. К морфологическим предикторам неблагоприятного почечного исхода относится наличие иммунокомплексного нефрита III и IV классов, согласно классификации ISN/RPS 2003, а также увеличение процента полулуний, высокие значения индексов активности и хронизации [24, 100–102]. В то же время перечисленный «стандартный» набор неблагоприятных морфологических признаков ВН может быть дополнен такими нарушениями, как тубуло-интерстициальный фиброз, тубулярная атрофия или их комбинация, наличие которых, по данным обсервационных исследований, связано с повышенным риском развития терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) [103–107]. Так, по данным ретроспективного исследования 105 пациентов в период между 1987 и 2011 г. и 10-летним наблюдением наличие интерстициального фиброза/тубулярной атрофии в >25% биоптата почки было связано с почти четырехкратным увеличением риска развития тХПН [108]. Что касается наличия признаков ТМА, выявляемой у 5–25% пациентов с ВН, ее влияние на почечный прогноз неоднозначно. Так, примерно в равном числе исследований выявлена или отсутствует связь наличия ТМА с неблагоприятным почечным прогнозом или недостаточным эффектом терапии [107–112].

Исследование проводилось в рамках научной темы FURS-2022-003.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397–412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397–412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
2. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):5–14. [Solovyev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus: New horizons for diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):5–14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-5-14
3. 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, Soloviev SK, Glukhova SI. Lupus nephritis as a specific clinical and immunological phenotype of systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology Journal*. 2022; 16(6):12–19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-12-19
4. Hanly JG, O’Keefe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: Results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):252–262. doi: 10.1093/rheumatology/kev311
5. 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;68(6):1432–1441. doi: 10.1002/art.39594

6. Faurschou M, Dreyer L, Kamper AL, Starklint H, Jacobsen S. Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):873-880. doi: 10.1002/acr.20116
7. Ward MM. Changes in the incidence of endstage renal disease due to lupus nephritis in the United States, 1996–2004. *J Rheumatol*. 2009;36(1):63-67. doi: 10.3899/jrheum.080625
8. Mahajan A, Amelio J, Gairy K, Kaur G, Levy RA, Roth D, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: A pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus*. 2020;29(9):1011-1020. doi: 10.1177/0961203320932219
9. Mok CC, Kwok RC, Yip PS. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(8):2154-2160. doi: 10.1002/art.38006
10. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2550-2557. doi: 10.1002/art.21955
11. Maningding E, Dall'Era M, Trupin L, Murphy LB, Yazdany J. Racial and ethnic differences in the prevalence and time to onset of manifestations of systemic lupus erythematosus: The California lupus surveillance project. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(5):622-629. doi: 10.1002/acr.23887
12. Jakes RW, Bae SC, Louthrenoo W, Mok CC, Navarra SV, Kwon N. 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;64(2):159-168. doi: 10.1002/acr.20683
13. Hoover PJ, Costenbader KH. Insights into the epidemiology and management of lupus nephritis from the US rheumatologist's perspective. *Kidney Int*. 2016;90(3):487-492. doi: 10.1016/j.kint.2016.03.042
14. Burgos PI, McGwin G Jr, Pons-Estel GJ, Reveille JD, Alarcón GS, Vilá LM. US patients of Hispanic and African ancestry develop lupus nephritis early in the disease course: Data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXXIV). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):393-394. doi: 10.1136/ard.2010.131482
15. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcón GS, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000–2004. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):753-763. doi: 10.1002/art.37795
16. Lanata CM, Nititham J, Taylor KE, Chung SA, Torgerson DG, Seldin MF, et al. Genetic contributions to lupus nephritis in a multiethnic cohort of systemic lupus erythematosus patients. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199003. doi: 10.1371/journal.pone.0199003
17. Nee R, Martinez-Osorio J, Yuan CM, Little DJ, Watson MA, Agodoa L, et al. Survival disparity of African American versus non-African American patients with ESRD due to SLE. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(4):630-637. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.04.011
18. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ; Collaborative Study Group. Severe lupus nephritis: Racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(1):244-254. doi: 10.1681/ASN.2006090992
19. McCarty GA, Harley JB, Reichlin M. A distinctive autoantibody profile in black female patients with lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 1993;36(11):1560-1565. doi: 10.1002/art.1780361110
20. Hiraki LT, Feldman CH, Liu J, Alarcón GS, Fischer MA, Winkel-mayer WC, et al. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2669-2676. doi: 10.1002/art.34472
21. Tucker LB, Uribe AG, Fernández M, Vilá LM, McGwin G, Apte M, et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: Results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*. 2008;17(4):314-322. doi: 10.1177/0961203307087875
22. Yazdany J, Feldman CH, Liu J, Ward MM, Fischer MA, Costenbader KH. Quality of care for incident lupus nephritis among Medicaid beneficiaries in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(4):617-624. doi: 10.1002/acr.22182
23. American College of Rheumatology Committee on Rheumatology Training and Workforce Issues; FitzGerald JD, Battistone M, Brown CR Jr, Cannella AC, Chakravarty E, et al. Regional distribution of adult rheumatologists. *Arthritis Rheum*. 2013;65(12):3017-3025. doi: 10.1002/art.38167
24. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
25. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int*. 2021;100:1-276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021
26. Ассоциация нефрологов, Научное общество нефрологов России, Общероссийская общественная организация нефрологов «Российское диализное общество». Клинические рекомендации. Диагностика и лечение волчаночного нефрита. М.;2021. [Association of Nephrologists, Scientific Society of Nephrologists of Russia, All-Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society" Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Moscow;2021 (In Russ.)]. URL: <https://rusnephrology.org/wpcontent/uploads/2021/02/lupus.pdf> [Accessed: DD Month YEAR].
27. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: Clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018; 93(4):789-796. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.023
28. Насонова ВА. Системная красная волчанка. М.:Медицина;1972. [Nasonova VA. Systemic lupus erythematosus. Moscow:Meditina; 1972 (In Russ.)].
29. Тареева ИЕ. Волчаночный нефрит. М.:Медицина;1976. [Tareeva IE. Lupus nephritis. Moscow:Meditina;1976 (In Russ.)].
30. Parodis I, Tamirou F, Houssiau FA. Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis. *Lupus Sci Med*. 2020;7(1): 000389. doi: 10.1136/lupus-2020-000389
31. Wang H, Ren YL, Chang J, Gu L, Sun LY. A systematic review and meta-analysis of prevalence of biopsy-proven lupus nephritis. *Arch Rheumatol*. 2017;33(1):17-25. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2017.6127
32. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al.; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. 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;71(11): 1771-1782. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940
33. Bihl GR, Petri M, Fine DM. Kidney biopsy in lupus nephritis: Look before you leap. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:1749-1752. doi: 10.1093/ndt/gfl159
34. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9): 1151-1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819
35. Giannico G, Fogo AB. Lupus nephritis: Is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(1):138-145. doi: 10.2215/CJN.03400412
36. Fogo AB. Approach to renal biopsy. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(4): 826-836.
37. Anders HJ. Re-biopsy in lupus nephritis. *Ann Transl Med*. 2018;6(Suppl 1):41. doi: 10.21037/atm.2018.09.47
38. De Rosa M, Azzato F, Toblli JE, De Rosa G, Fuentes F, Nagara-ja HN, 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;94(4):788-794. doi: 10.1016/j.kint.2018.05.021

39. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, 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;65(2):521-530. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x
40. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):825-835. doi: 10.2215/CJN.05780616
41. Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1298-1306. doi: 10.1093/ndt/gfm775
42. Haring CM, Rietveld A, van den Brand JA, Berden JHM. Segmental and global subclasses of class IV lupus nephritis have similar renal outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:149-154. doi: 10.1681/ASN.2011060558
43. Rovin BH, Caster DJ, Cattaran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MJ, et al.; Conference Participants. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.* 2019;95(2):281-295. doi: 10.1016/j.kint.2018.11.008
44. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: Clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int.* 2018;93(4):789-796. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.023
45. Duqun C, Hu W. Lupus podocytopathy: A distinct entity of lupus nephritis. *J Nephrol.* 2018;31(5):629-634. doi: 10.1007/s40620-017-0463-13
46. Makino H, Haramoto T, Shikata K, Ogura T, Ota Z. Minimal-change nephrotic syndrome associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Nephrol.* 1995;15(5):439-441. doi: 10.1159/000168880
47. Dube GK, Markowitz GS, Radhakrishnan J, Appel GB, D'Agati VD. Minimal change disease in systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol.* 2002;57(2):120-126. doi: 10.5414/cnp57120
48. Kraft SW, Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(1):175-179. doi: 10.1681/ASN.2004050350
49. Hertig A, Droz D, Lesavre P, Grünfeld JP, Rieu P. SLE and idiopathic nephrotic syndrome: Coincidence or not? *Am J Kidney Dis.* 2002;40(6):1179-1184. doi: 10.1053/ajkd.2002.36875
50. Wang YT, Chou HH, Chen FF, Chen MJ, Chiou YY. A case of minimal-change nephrotic syndrome in pediatric lupus erythematosus: Just a coincidence? *Lupus.* 2006;15(4):244-247. doi: 10.1191/0961203306lu2285cr
51. Bomback AS, Markowitz GS. Lupus podocytopathy: A distinct entity. *Clini J Am Soc Nephrol: CJASN.* 2016;11(4):547-548. doi: 10.2215/CJN.01880216
52. Hu W, Chen Y, Wang S, Chen H, Liu Z, Zeng C, et al. Clinical-morphological features and outcomes of lupus podocytopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(4):585-592. doi: 10.2215/CJN.06720615
53. Oliva-Damaso N, Payan J, Oliva-Damaso E, Pereda T, Bomback AS. Lupus podocytopathy: An overview. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(5):369-375. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.011
54. Стариков ДВ, Козловская НЛ, Столяревич ЕС, Бондаренко ТВ, Волкова ОА. Особенности течения и трудности диагностики волчаночной подоцитопатии. *Нефрология и диализ.* 2022;24(4):898-906. [Starikov DV, Kozlovskaya NL, Stolyarevich ES, Bondarenko TV, Volkova OA. Features of the course and diagnosis of lupus podocytopathy. *Nephrology and Dialysis.* 2022;24(4):898-906 (In Russ.)]. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-898-906
55. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371:654-666. doi: 10.1056/NEJMra1312353
56. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:300-317. doi: 10.2215/CJN.00620117
57. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, et al.; International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):312-322. doi: 10.1111/jth.13571
58. Kotzen ES, Roy S, Jain K. Antiphospholipid syndrome nephropathy and other thrombotic microangiopathies among patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(5):376-386. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.012
59. Ding Y, Tan Y, Qu Z, Yu F. Renal microvascular lesions in lupus nephritis. *Renal Failure.* 2020;42(1):19-29. doi: 10.1080/0886022X.2019.1702057
60. Barrera-Vargas A, Rosado-Canto R, Merayo-Chalico J, Arreola-Guerra JM, Mejía-Vilet JM, Correa-Rotter R, et al. Renal thrombotic microangiopathy in proliferative lupus nephritis: Risk factors and clinical outcomes: A case-control study. *J Clin Rheumatol.* 2016;22(5):235-240. doi: 10.1097/RHU.0000000000000425
61. Song D, Wu LH, Wang FM, Yang XW, Zhu D, Chen M, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):R12. doi: 10.1186/ar4142
62. Bajema IG, Chuia JS, Bruijn JA. TMA: Tell me about it. *J Rheumatol.* 2019;46(11):1425-1427. doi: 10.3899/jrheum.190447
63. Anders HJ, Weening JJ. Kidney disease in lupus is not always "Lupus nephritis". *Arthritis Res Ther.* 2013;15(2):108. doi: 10.1186/ar4166
64. Bridoux F, Vrtovsnik F, Noël C, Saunier P, Mougenot B, Lemaitre V, et al. Renal thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: clinical correlations and long-term renal survival. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(2):298-304. doi: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027822
65. Chua JS, Baelde HJ, Zandbergen M, Wilhelmus S, van Es LA, de Fijter JW, et al. Complement factor C4d is a common denominator in thrombotic microangiopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(9):2239-2247. doi: 10.1681/ASN.2014050429
66. Li C, Yap DYH, Chan G, Wen YB, Li H, Tang C, et al. Clinical outcomes and clinico-pathological correlations in lupus nephritis with kidney biopsy showing thrombotic microangiopathy. *J Rheumatol.* 2019;46(11):1478-1484. doi: 10.3899/jrheum.180773
67. Bienaime F, Legendre C, Terzi F, Canaud G. Antiphospholipid syndrome and kidney disease. *Kidney Int.* 2017;91:34-44. doi: 10.1016/j.kint.2016.06.026
68. Tektonidou MG. Antiphospholipid syndrome nephropathy: From pathogenesis to treatment. *Front Immunol.* 2018;9:1181. doi: 10.3389/fimmu.2018.01181
69. Starck M, Abedinpour F, Dendorfer U, Wagner-Czekalla J, Pachmann M, Mann JF, et al. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura as the presenting symptom of systemic lupus erythematosus. Successful treatment with plasma exchange and immunosuppression – Report of two cases. *Eur J Haematol.* 2005;75(5):436-440. doi: 10.1111/j.1600-0609.2005.00526.x
70. George JN, Vesely SK, James JA. Overlapping features of thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *South Med J.* 2007;100(5):512-514. doi: 10.1097/SMJ.0b013e318046583f
71. Mejia-Vilet JM, Gómez-Ruiz IA, Cruz C, Méndez-Pérez RA, Comunidad-Bonilla RA, Uribe-Uribe NO, et al. Alternative complement pathway activation in thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. *Clin Rheumatol.* 2021;40(6):2233-2242. doi: 10.1007/s10067-020-05499-1
72. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Алекберова ЗС. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив.* 2020;92(5):4-14. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: A link between thrombosis and autoimmunity. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020;92(5):4-14 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000697
73. Kello N, El Khoury L, Marder G. 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;49:74-83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.11.005
74. Park MH, Caselman N, Ulmer S, Weitz IC. Complement-mediated thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. *Blood Adv.* 2018;2(16):2090-2094. doi: 10.1182/bloodadvances.2018019596
 75. Kronbichler A, Frank R, Kirschfink M, Szilágyi Á, Csuka D, Prohászka Z, et al. Efficacy of eculizumab in a patient with immunoadsorption-dependent catastrophic antiphospholipid syndrome: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(26):e143. doi: 10.1097/MD.0000000000000143
 76. López-Benjume B, Rodríguez-Pintó I, Amigo MC, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R, et al.; on behalf the CAPS Registry Project Group/European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Eculizumab use in catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis from the "CAPS Registry". *Autoimmun Rev.* 2022;21(4):103055. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103055
 77. Zhang B, Xing G. Thrombotic microangiopathy mediates poor prognosis among lupus nephritis via complement lectin and alternative pathway activation. *Front Immunol.* 2022;13:1081942. doi: 10.3389/fimmu.2022.1081942
 78. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: Prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2569-2579. doi: 10.1002/art.20433
 79. Wu LH, Yu F, Tan Y, Qu Z, Chen MH, Wang SX, et al. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int.* 2013;83(4):715-723. doi: 10.1038/ki.2012.409
 80. Wigerblad G, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol.* 2023 May;23(5):274-288. doi: 10.1038/s41577-022-00787-0
 81. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):7. doi: 10.1038/s41572-019-0141-9
 82. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on lupus nephritis: Core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(2):265-281. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017
 83. Цанян МЭ, Александрова ЕН, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Антитела к C1q при системной красной волчанке — биологический маркер активности, предиктор развития нефрита и неблагоприятного жизненного прогноза. *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(1):71-75. [Tsanyan ME, Aleksandrova EN, Solov'yev SK, Nasonov EL. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus are a biological marker of the activity of nephritis, a predictor for its development and a poor life prognosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(1):71-75 (In Russ.)].
 84. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019;55(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
 85. Obrişcă B, Sorohan B, Tuță L, Ismail G. Advances in lupus nephritis pathogenesis: From bench to bedside. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3766. doi: 10.3390/ijms22073766
 86. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лила АМ. Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):367-383 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
 87. Панафидина ТА, Сохова МА, Попкова ТВ Черкасова МВ, Новиков АА, Александрова ЕН, и др. Клиническое значение концентраций лигандов BAFF и APRIL при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(2):145-154. [Panafidina TA, Sokhova MA, Popkova TV, Cherkasova MV, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. Clinical value of BAFF and APRIL concentrations in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(2):145-154 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-145-15
 88. Yu C, Li P, Dang X, Zhang X, Mao Y, Chen X. Lupus nephritis: New progress in diagnosis and treatment. *J Autoimmun.* 2022;132:102871. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102871
 89. Bhargava R, Li H, Tsokos GC. Pathogenesis of lupus nephritis: the contribution of immune and kidney resident cells. *Curr Opin Rheumatol.* 2023;35(2):107-116. doi: 10.1097/BOR.0000000000000887
 90. Paquissi FC, Abensur H. The Th17/IL-17 axis and kidney diseases, with focus on lupus nephritis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:654912. doi: 10.3389/fmed.2021.654912
 91. Chang A, Clark MR, Ko K. Cellular aspects of the pathogenesis of lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2021;33(2):197-204. doi: 10.1097/BOR.0000000000000777
 92. Robson KJ, Kitching AR. Tertiary lymphoid tissue in kidneys: Understanding local immunity and inflammation. *Kidney Int.* 2020;98(2):280-283. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.026
 93. Kinloch AJ, Chang A, Ko K, Henry Dunand CJ, Henderson S, Maisenein-Cline M, et al. Vimentin is a dominant target of in situ humoral immunity in human lupus tubulointerstitial nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(12):3359-3370. doi: 10.1002/art.38888
 94. Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J, Katsumoto TR, Brakeman P, Dall'Era M, et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(10):1502-1509. doi: 10.2215/CJN.01070118
 95. Koga T, Ichinose K, Tsokos GC. T cells and IL-17 in lupus nephritis. *Clin Immunol.* 2017 Dec;185:95-99. doi: 10.1016/j.clim.2016.04.010
 96. Zhao Y, Wei W, Liu ML. Extracellular vesicles and lupus nephritis — New insights into pathophysiology and clinical implications. *J Autoimmun.* 2020 Dec;115:102540. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102540
 97. Momtaz M, Fayed A, Wadie M, Gamal SM, Ghoniem SA, Sobhy N, et al. Retrospective analysis of nephritis response and renal outcome in a cohort of 928 Egyptian lupus nephritis patients: A university hospital experience. *Lupus.* 2017;26(14):1564-1570. doi: 10.1177/0961203317716320
 98. Tang Y, Qin W, Peng W, Tao Y. Development and validation of a prediction score system in lupus nephritis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(37):8024. doi: 10.1097/MD.00000000000008024
 99. Park DJ, Kang JH, Lee JW, Lee KE, Kim TJ, Park YW, et al. Risk factors to predict the development of chronic kidney disease in patients with lupus nephritis. *Lupus.* 2017;26(11):1139-1148. doi: 10.1177/0961203317694257
 100. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, 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;79(6):713-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924
 101. Chen S, Tang Z, Zhang Y, Liu Z, Zhang H, Hu W, et al. Significance of histological crescent formation in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Am J Nephrol.* 2013;38(6):445-452. doi: 10.1159/000356184
 102. Kammoun K, Jarraya F, Bouhamed L, Kharrat M, Makni S, Hmida MB, et al. Poor prognostic factors of lupus nephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22(4):727-732.
 103. Rekvig OP. SLE classification criteria: Is «The causality principle» integrated and operative - and do the molecular and genetical network, on which criteria depend on, support the definition of SLE as «a one disease entity» — A theoretical discussion. *Autoimmun Rev.* 2023;22(12):103470. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103470

104. Broder A, Mowrey WB, Khan HN, Jovanovic B, Londono-Jimenez A, Izmirly P, 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;47(4):545-551. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.07.007
105. Wilson PC, Kashgarian M, Moeckel G. Interstitial inflammation and interstitial fibrosis and tubular atrophy predict renal survival in lupus nephritis. *Clin Kidney J.* 2018;11:207-218. doi: 10.1093/ckj/sfx093
106. Sciascia S, Cozzi M, Barinotti A, Radin M, Cecchi I, Fenoglio R, et al. Renal fibrosis in lupus nephritis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):14317. doi: 10.3390/ijms232214317
107. Yung S, Chan TM. Molecular and immunological basis of tubulo-interstitial injury in lupus nephritis: A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017 Apr;52(2):149-163. doi: 10.1007/s12016-016-8533-z
108. Rijnink EC, Teng YKO, Wilhelmus S, Almekinders M, Wolterbeek R, Cransberg K, et al. Clinical and histopathologic characteristics associated with renal outcomes in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):734-743. doi: 10.2215/CJN.10601016
109. Hernandez-Molina G, García-Trejo LP, Uribe N, Cabral AR. Thrombotic microangiopathy and poor renal outcome in lupus patients with or without an antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(4):503-508.
110. Mejía-Vilet JM, Córdova-Sánchez BM, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R, Morales-Buenrostro LE. Prognostic significance of renal vascular pathology in lupus nephritis. *Lupus.* 2017;26(10):1042-1050. doi: 10.1177/0961203317692419
111. Li C, Yap DYH, Chan G, Wen YB, Li H, Tang C, et al. Clinical outcomes and clinico-pathological correlations in lupus nephritis with kidney biopsy showing thrombotic microangiopathy. *J Rheumatol.* 2019;46(11):1478-1484. doi: 10.3899/jrheum.180773
112. Silvaniño R, Sant F, Espinosa G, Pons-Estel G, Solé M, Cervera R, et al. Nephropathy associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20(7):721-729. doi: 10.1177/0961203310397410

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

Козловская Н.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>

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

Баранов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>

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

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