

Люпус-нефрит. Что нового в морфологической диагностике?

С. Г. Раденска-Лоповок
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Почечный синдром при системной красной волчанке (СКВ) является одним из тяжелых проявлений болезни и характеризуется различными вариантами гломерулонефрита (ГН). Клинические признаки ГН выявляются у 50-70% больных СКВ, а морфологически – еще чаще [1, 2, 3, 4, 5]. При этом нередко морфологические изменения трактуются патологоанатомами и клиницистами по-разному. В связи с этим возникла необходимость унификации терминологии почечной патологии и создания единой классификации. С этой целью весной 1980 г. в Париже, совместно с Международным комитетом по болезням почек у детей (ISKDC), была создана рабочая группа, состоящая из патологоанатомов и клиницистов [6, 7, 8]. Новая классификация ГН (вне зависимости от нозологической принадлежности) должна была дать конкретные определения терминов и заключений, выявить клиническую значимость морфологических изменений и, что немаловажно, унифицировать данные, полученные разными научными центрами и обеспечить возможность их сопоставления. В результате проведенной работы в 1995 г. была опубликована классификация, где эксперты четко выделили морфологические различия между сегментарным поражением при очаговом ГН и тотальными изменениями при диффузном ГН (табл. 1). Таким образом, очаговый ГН с сегментарными некрозами и тромбозами четко дифференцируется от тотального поражения почек при диффузном ГН [9, 3, 10].

Важность диагностики типа ГН для выбора тактики лечения не вызывает сомнения. Однако за время существования указанной классификации обозначился ряд проблем. Например, некоторые исследователи не согласны с выделением нормальной гистологической ткани почек как типа I ГН. По классификации двусмысленно определение острого сегментарного ГН (тип III с $\geq 50\%$ вовлечением клубочков) и мембранозного ГН, осложненного острыми сегментарными или диффузными изменениями (тип V с $\geq 50\%$ вовлечением клубочков). Наряду с этим хорошо известны неиммунные патогенетические механизмы развития ГН, интерстициальный нефрит и васкулиты при СКВ, которые не отражены в классификации. В ней не нашли место как активный сегментарный ГН (при III типе),

Таблица 1.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ ТИПОВ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА 1995 г.

- | |
|---|
| I. Клубочки |
| а) без гистологических изменений; |
| б) отложения иммунных комплексов при иммунофлюоресцентном или электронно-микроскопическом исследовании. |
| II. Мезангиопатия |
| а) расширение мезангия; |
| б) пролиферация мезангиальных клеток. |
| III. Фокально-сегментарный гломерулонефрит ($\leq 50\%$ клубочков) |
| а) некроз клубочков; |
| б) некроз и склероз клубочков; |
| в) склероз клубочков. |
| IV. Диффузный пролиферативный гломерулонефрит |
| а) сегментарные изменения клубочков; |
| б) некроз клубочков; |
| в) сегментарные изменения и некроз клубочков; |
| г) склероз клубочков. |
| V. Диффузный мембранозный гломерулонефрит |
| а) самостоятельный; |
| б) в сочетании с II классом. |
| VI. Выраженные склеротические изменения. |

так и сегментарный и тотальный мембранозный ГН (при V типе). Электронно-микроскопический и иммунофлюоресцентный методы способствуют устранению неопределенности. Появилась необходимость выделения подтипов ГН, основанных на возможности раскрытия патогенетических механизмов ГН, и, наконец, включение специфических для СКВ признаков почечной патологии, таких как тубулоинтерстициальное воспаление и васкулиты, которые необходимо учитывать при определении характера патологии почек [11, 12].

Эти недостатки устранены в разработанной и принятой ВОЗ классификации 2003 г. (табл. 2). Так, эксперты ВОЗ исключили категорию нормальной почечной ткани и подклассы мембранозного ГН (класс V) [7, 13], выделили четкие подклассы диффузного ГН (класс IV), а именно, сегментарный и тотальный ГН (класс IV C и класс IV T). В результате специалисты отметили рост частоты класса IV при СКВ. Кроме этого, была определена граница объема пораженных клубочков для диагностики нефросклероза $\geq 90\%$ [4, 5].

В генезе люпус-нефрита участвует множество факторов, связанных с различными структурными компонентами почек, что обуславливает разнообразие морфологических изменений и вовлечение в патологический процесс практически всех отделов экскреторной системы. Иммунные комплексы являются основным повреждающим агентом и всегда выявляются при люпус-нефрите. В состав

Таблица 2.
КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА 2003 Г.

I. Минимальные изменения (отложения иммунных комплексов при иммунофлюоресцентном или электронно-микроскопическом исследовании).
II. Мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит (расширение мезангия, пролиферация мезангиальных клеток, субэпителиальное или субэндотелиальное отложение небольшого количества иммунных комплексов).
III. Фокальный гломерулонефрит. Активное или неактивное сегментарное или тотальное эндо- или экстракапиллярное поражение $\leq 50\%$ клубочков: А) активные изменения (фокальная пролиферация мезангиальных клеток; А/Х) активные и хронические изменения (фокальная пролиферация и склероз); Х) хронические неактивные изменения с рубцеванием (фокальный склероз).
IV. Диффузный лупус-нефрит (поражение $\geq 50\%$ клубочков): – IVC (А) Активные диффузные сегментарные изменения; – IVT (А) Активные диффузные тотальные изменения; – IVC (А/Х) Активные и хронические сегментарные пролиферативные и склеротические изменения; – IVT (А/Х) Активные и хронические тотальные пролиферативные и склеротические изменения; – IVC (Х) Диффузный сегментарный склероз; – IVT (Х) Диффузный тотальный склероз.
V. Мембранозный лупус-нефрит. Сегментарные или тотальные субэпителиальные иммунные депозиты, могут сочетаться с III, IV или VI классами гломерулонефрита.
VI. Выраженные склеротические изменения (нефросклероз) (поражение $\geq 90\%$ клубочков).

иммунных комплексов входят антитела к различным компонентам ДНК – нуклеосомам, гистону и др. На клеточных мембранах почечных структур выявляются рецепторы к этим антителам, так например, эндотелиальные клетки капилляров – к рибосомальному Р-протеину, мезангиальные клетки – к α -актину, Т-клетки обладают Fc-рецепторами, лейкоциты имеют рецепторы к нуклеосомам. На поверхности эпителиальных клеток канальцев выявляются рецепторы к H α 8, а базальные мембраны клубочков обладают рецепторами к гепарин-сульфату, коллагену IV-типа, фибронектину, ламинину. Наряду с этим активируется система комплемента.

Лупус-нефрит расценивается как классический пример иммунокомплексного повреждения сосудистого русла циркулирующими комплексами антиген/антитело-ДНК комплексами (рис. 1). Циркулирующие в крови иммунные комплексы фильтруются через базальную мембрану клубочкового аппарата. Количество и локализация иммунных комплексов определяют активность и характер повреждений при СКВ. Количество иммунных комплексов и их распределение в мезангии определяют пролиферативную активность эндотелиальных, мезангиальных и эпителиальных клеток. Увеличивается вещество мезангия (рис. 2). Мезангиальные изменения проявляются в клинике

синдромом микрогематурии, микропротеинурией и снижением клубочковой фильтрации. Локализация иммунных комплексов также играет важную роль в генезе ГН при СКВ. Субэндотелиальное расположение обуславливает экссудативный компонент повреждения, выражающийся в появлении лейкоцитов и лейкоцитоклазии, альтерации эндотелиальных клеток, а также пролиферации последних (рис. 3).

В клубочках появляются так называемые гиалиновые тромбы, представляющие субэндотелиальные депозиты. Таким образом, замыкается порочный круг, при котором развившиеся изменения приводят к дальнейшему отложению иммунных комплексов.

В настоящее время определение уровня аутоантител, в частности анти-ДНК и ее компонентов, не раскрывает причины полиорганного поражения при СКВ. Внимание исследователей направлено на изучение В-лимфоцитов и их места в патологическом процессе. В-лимфоциты обладают многоплановым действием (рис. 4). Они не только синтезируют аутоантитела, но выступают и как антиген-презентирующие клетки. Следовательно, они диктуют направление иммунного ответа организма и клеточный состав органов иммуногенеза, что доказывается положительным эффектом лекарственного воздействия на В-клетки при различных заболеваниях (ревматоидном артрите, не-Ходжкинской лимфоме и др.), сопровождающимся выраженным снижением уровня аутоантител в сыворотке.

Класс В-клеток не является однородным. Большая их часть экспрессирует CD20 на поверхности клеточной мембраны. Это прежде всего пре-В-клетки, незрелые, переходные и зрелые В-лимфоциты. Известно, что при СКВ в патологическом процессе участвуют и субклассы CD27+ и CD95+ клеток, которые являются клетками памяти. Уровень клеток этих субклассов коррелирует с активностью заболевания. Они резистентны к иммуносупрессорам и являются предикторами недостаточного ответа на проводимую традиционную терапию. Эти данные указывают на важное место В-клеток в патогенезе СКВ и, в частности, на их роль в вовлечении почек в патологический процесс.

Из вышесказанного видно, что при СКВ различные патогенные факторы обладают многоплановым характером воздействия (клубочки, экскреторные канальцы, интерстиций, сосудистое русло), приводя к формированию различных морфологических типов ГН.

Проведение нефробиопсии у больных СКВ обусловлено клинической необходимостью выбора адекватного метода лечения, а также определения прогноза заболевания [10, 11, 14]. Патологоанатому необходимо выявить не только патологические изменения различных структур почек, но и проявления активности и хронизации процесса.

Почечная патология при лупус-нефрите харак-

теризуется сочетанием острых и хронических изменений. К острым повреждениям относят альтеративные проявления. Во-первых, это ядерная патология, включающая центральный хроматолиз, кариорексис, вплоть до формирования ядерной пыли и гематоксилиновых телец (рис. 3), во-вторых — фибриноидный некроз мезангиального вещества и петель клубочка (рис. 2, 3, 5), в-третьих — пролиферация клеточных элементов капсулы (эпителия), капилляров (эндотелия) и мезангиальных клеток. Нельзя не отметить такого значимого морфологического симптома люпус-нефрита, как «проволочные петли» и гиалиновые тромбы (рис. 5 и 6). Они формируются в результате повышенного синтеза вещества базальных мембран капилляров вокруг иммунных депозитов и слущивания эпителия и эндотелия. Эти изменения легли в основу определения индекса активности ГН, который является определяющим при выборе терапевтической тактики.

Вследствие постоянно прогрессирующего течения ГН, наряду с острыми изменениями, в биоптатах почки выявляются и признаки хронического патологического процесса. К ним относятся гиалиноз клубочков, гломерулосклероз, интерстициальный фиброз, атрофия клубочкового эпителия и артериолосклероз. Эти изменения связываются с давностью патологического процесса, проводимой терапией и обуславливают определение индекса хронизации. Оба индекса — и активности, и хронизации, должны учитываться при определении терапевтической тактики у больных СКВ, поскольку они могут расцениваться как предикторы прогноза заболевания [10, 14, 15]. Однако в настоящее время не выявлена абсолютная точка отсчета, при достижении которой указанные индексы становятся достоверно значимыми для определения исхода почечной патологии.

Индексы активности и хронизации имеют особое значение для больных СКВ, имеющих III и IV типы ГН, прогностически значимые для назначения адекватной терапии. Низкий индекс хронизации не влияет на исход заболевания [4, 16].

Подсчет индекса активности осуществляется по 3-х балльной системе оценки выраженности пролиферации мезангиальных клеток, фиброзных полулуний, воспалительной инфильтрации, наличия гиалиновых тромбов, фибриноидного некроза и кариорексиса (табл. 3).

Таблица 3

**ИНДЕКС АКТИВНОСТИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА
В БАЛЛАХ (0 – 24)**

- Проплиферация мезангиальных клеток (0-3+);
- Инфильтрация лейкоцитами (0-3+);
- Гиалиновые тромбы (депозиты) (0-3+);
- Фибриноидный некроз и кариорексис (0-3+)x2;
- Клеточные полулуния (0-3+)x2;
- Интерстициальные инфильтраты (0-3+).

Наличие кариорексиса и/или клеточных полулуний оценивается как выраженные изменения и

их баллы удваиваются. Баллы определяются в соответствии с процентом поражения тканевых структур или наличием признака (табл. 4).

Таблица 4

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДЕКСА АКТИВНОСТИ

- 1 балл: минимальные изменения или поражение менее 25% клубочков;
- 2 балла: умеренные изменения или поражение 25 – 50% клубочков;
- 3 балла: выраженные изменения или поражение более 50% клубочков. ■ Интерстициальный фиброз и склероз (0-3+).

Определение индекса хронизации также проводится по 3^х – балльной системе (табл. 5). При этом учитываются наличие фиброзных полулуний, степень гломерулосклероза, атрофии нефротелия и интерстиция.

Таблица 5

**ИНДЕКС ХРОНИЗАЦИИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА
В БАЛЛАХ – (0 – 12)**

- Гломерулосклероз (0-3+);
- Фиброзные полулуния (0-3+);
- Атрофия канальцевого эпителия (0-3+);
- Интерстициальный фиброз и склероз (0-3+).

Анализ выраженности активности и хронизации люпус-нефрита и сопоставление их величин с выживаемостью больных СКВ показали, что 10-летняя выживаемость составляет 60% при индексе активности ≥ 12 баллов, а при ≤ 12 баллов она возрастает до 80% [10, 11, 16]. Более четкие различия устанавливаются при анализе индекса хронизации и 10-летней выживаемости больных — при ≥ 4 балла она составляет 32%, при 2-3 баллах — 68%, а при ≤ 1 балла — 100%.

Таким образом, патология клубочков при люпус-нефрите развивается в результате многообразного иммунного воздействия. Хотя ГН при СКВ рассматривается как классический пример иммунокомплексного воздействия, прежде всего ds-ДНК и ее компонентов, его развитие может быть обусловлено и другими механизмами. К ним можно отнести реакцию *in situ* фиксированных антигенов с антителами, воздействие В-лимфоцитов и др. Такие изменения в биоптатах, как мезангиопатия, острое воспаление, клубочковая патология и патология подоцитов и нефротелия, могут комбинироваться с классическими вариантами ГН. Нельзя пренебрегать и оценкой сосудистых изменений в интерстиции, развитием тромбозов и васкулитов. Хотя при ГН могут поражаться лишь сегменты клубочков (сегментарные подтип ГН), эти проявления наряду с некрозами и тромбозами имеют большое значение при выборе терапии больного.

Корректная трактовка морфологических находок в биоптате почек может способствовать взаимопониманию врачей различных специальностей. Следует подчеркнуть, что результаты нефробио-

псии не могут быть использованы для постановки диагноза СКВ. Клиницисты должны трактовать полученные морфологические данные в контексте симптоматики и лабораторных данных больного. Подробное описание морфологом выявленных светооптических, иммуногистохимических и электронно-микроскопических изменений должно

заканчиваться определением класса ГН (или сочетанием несколько классов) и степени повреждения клубочков (в процентах), индексами активности и хронизации. Распространенность, острота и тип тубулоинтерстициальных и сосудистых изменений должны быть выделены и оценены степенью выраженности — легкие, умеренные или выраженные.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захарова Е. В., Муравьев О. В., Яковлева И. И., Игнатъева Е. И. Трудности дифференциальной диагностики и лечения случая системной красной волчанки с быстро прогрессирующим гломеруло-нефритом. *Нефрол. и диализ*, 2006, 3, 23-25
2. *Нефрология* (под ред. И. Е. Тареевой). М., Медицина, 2000.
3. Lewis E. J., Schwartz M. M. Pathology of lupus nephritis. *Lupus*, 2005, 14 (1), 31-38.
4. Zabaleta-Lanz M. E., Murioz L. E., Tapaner F. J. et al. Further description of early clinically silent lupus nephritis. *Lupus*, 2006, 15 (12), 845-851.
5. Weening J. J., Agati V. D. D., Schwartz M. M. et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004, 15, 241-250.
6. Austin H. A., Muenz L. R., Joyce K. M. et al. Diffuse proliferative lupus nephritis. Identification and specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int.*, 1984, 25, 689-695.
7. Chan T. M. Histological reclassification of lupus nephritis. Diagnostic and techniques. *Curr. Opin. Nephrol. Hypert.*, 2005, 14 (6), 561-566.
8. Churg J., Sobin L. H. *Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Disease*. Igaku-Shoin, Tokio, New York. 1982.
9. Esdile J. M. Current role of renal biopsy in patients with SLE. *Bailler's Clinic. Rheumatol.*, 1998, 433-447.
10. Makino H., Yamasaki Y., Shikata K. et al. Transition of morphologic features in Lupus Nephritis: does steroid therapy accelerate glomerulosclerosis? *Inter. Medicine*, 1995, 34, 982-987.
11. Schwartz M. M. The pathologic classification of lupus nephritis. In: Lewis E. J., Schwartz M. M., Korbet S. M., Eds. *Lupus nephritis*. Oxford: Oxford University Press. 1999.
12. Deji N., Sugimoto T., Kanasaki M. et al. Emerging minimal-change nephritic syndrome in a patient with chronic mesangial proliferate lupus nephritis. *Inter. Medicine*, 2007, 46 (13), 991-995.
13. Mittal. B., Hurwitz S., Rennke H., Sigh A. K. New subcategories of class IV lupus nephritis. *Am. J. Kidney Dis.*, 2004, 44 (6), 1050-1059.
14. McLaughlin J., Bombardier C., Farewell V. T. et al. Kidney biopsy in systemic lupus erythematosus. III: Survival analysis controlling for clinical and laboratory variables. *Arthr. Rheum.*, 1994, 37, 559-567.
15. Schwartz M. M., Lewis E. J. Rewriting the histological classification of lupus nephritis. *J. Nephrol.*, 2002, 15 (suppl. 6), 11-19.
16. Lewis E. J., Schwartz M. M., Korbet S. M. Severe lupus nephritis: importance of re-evaluating the histologic classification and the approach to patient care. *J. Nephrology*, 2001, 14 (4), 223-227.

Поступила 12.12.07