

Особенности течения и трудности диагностики волчаночной подоцитопатии

Д.В. Стариков¹, Н.Л. Козловская^{1,2}, Е.С. Столяревич^{3,4}, Т.В. Бондаренко², О.А. Волкова²

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,

117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Российская Федерация

² ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ», 129327, Москва, ул. Ленская, д. 15, Российская Федерация

³ ФПДО ФГБУ ФГОУ "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ "ГКБ №52 ДЗМ", 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Российская Федерация

Для цитирования: Стариков Д.В., Козловская Н.Л., Столяревич Е.С. и соавт. Особенности течения и трудности диагностики волчаночной подоцитопатии. Нефрология и диализ. 2022. 24(4):898-906. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-898-906

Features of the course and diagnosis of lupus podocytopathy

D.V. Starikov¹, N.L. Kozlovskaya^{1,2}, E.S. Stolyarevich^{3,4}, T.V. Bondarenko², O.A. Volkova²

¹ Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation

² Eramishantsev City Clinical Hospital, 15 Lenskaya str., Moscow, 129327, Russian Federation

³ Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1 Delegatskaya str. Moscow, 127473, Russian Federation

⁴ Moscow City Nephrology Center, Moscow City Hospital 52, 2/3 Pekhotnaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation

For citation: Starikov D.V., Kozlovskaya N.L., Stolyarevich E.S. et al. Features of the course and diagnosis of lupus podocytopathy. Nephrology and Dialysis. 2022. 24(4):898-906. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-898-906

Ключевые слова: волчаночная подоцитопатия, системная красная волчанка, нефротический синдром, волчаночный нефрит

Резюме

Одной из причин развития нефротического синдрома (НС) у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) является волчаночная подоцитопатия (ВП) – наиболее редкий вариант поражения почек в рамках СКВ, в структуре которого на её долю приходится лишь 0,6-1,5%. Диагностика ВП в клинической практике остается трудной задачей. Несмотря на накопленную информацию об этой форме поражения почек при СКВ, отсутствие общепринятых диагностических критериев и низкая осведомленность практикующих врачей, как ревматологов, так и нефрологов, приводит к ошибкам в ведении таких пациентов. Представленное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует эту проблему: нераспознанная ВП послужила причиной снятия диагноза СКВ, что повлекло за собой отмену поддерживающей терапии с последующим развитием рецидива заболевания. При этом заболевание имело практически все наиболее характерные клинические особенности ВП, манифестировало развернутым НС, хотя СКВ дебютировала раньше суставным синдромом и конституциональными симптомами небольшой выраженности, а также поражением щитовидной железы по типу аутоиммунного тиреоидита, в связи с чем диагноз не был установлен своевременно. В последующем

Адрес для переписки: Дмитрий Валерьевич Стариков

e-mail: dmitrij.starikov.6991@gmail.com

Corresponding author: Dmitry V. Starikov

e-mail: dmitrij.starikov.6991@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0604-9521>

при первом рецидиве НС пациентка продемонстрировала выраженные экстраренальные признаки обострения СКВ с поражением кожи в виде эритемы по типу «бабочки», гематологическими проявлениями, представленными цитопеническим синдромом, конституциональными симптомами, а также иммунологические нарушения в виде выявления АНФ, высокого титра антител к двуспиральной ДНК, антител к ряду других экстрагируемых ядерных антигенов. Морфологической особенностью ВП в представленном наблюдении явилась картина БМИ без признаков мезангиального ВН I или II классов. Наличие подоцитопатии в сочетании с клиническими и иммунологическими проявлениями СКВ в дебюте заболевания, появление новых характерных признаков волчанки в дальнейшем, очевидная связь рецидивов НС с обострениями заболевания, позволили не только вернуть ранее отвергнутый диагноз СКВ, но и классифицировать поражение почек как ВП. В связи с рецидивами НС пациентке был назначен такролимус.

Abstract

One of the reasons for the development of nephrotic syndrome (NS) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) is lupus podocytopathy (LP), a rare variant of kidney damage in SLE that accounts for only 0.6-1.5% of cases. The diagnosis of lupus podocytopathy in clinical practice remains difficult. Despite the accumulated information about this form of kidney damage in SLE, the lack of generally accepted diagnostic criteria and low awareness of practicing physicians, both rheumatologists and nephrologists, leads to errors in the management of patients with this complication. The clinical observation presented demonstrates this problem: unrecognized LP caused the withdrawal of the diagnosis of SLE, which led to the abolition of maintenance therapy, followed by the development of a relapse of the disease. At the same time, the described patient had almost all the most characteristic clinical features of LP, manifested the disease with a full-blown nephrotic syndrome, although SLE debuted earlier with the articular syndrome and constitutional symptoms of mild severity, as well as damage to the thyroid gland by the type of autoimmune thyroiditis, and therefore the diagnosis was not established on time. Subsequently, at the first recurrence of the disease, the patient demonstrated a vivid SLE clinic with skin lesions in the form of «butterfly-type» erythema, hematological manifestations represented by cytopenic syndrome, constitutional symptoms, as well as immunological disorders in the form of detection of ANF, a high titer of antibodies to double-stranded DNA, antibodies to several other extractable nuclear antigens. The morphological feature of LP in our patient was a picture of MCD without signs of mesangial LN of class I or II. The presence of podocytopathy in combination with the clinical and immunological manifestations of SLE at the onset of the disease, the appearance of new characteristic signs of lupus in the future, and the obvious relationship between relapses of NS and exacerbations of the disease, made it possible not only to return the previously rejected diagnosis of SLE but also to classify kidney damage as lupus podocytopathy. In connection with relapses of NS, tacrolimus was prescribed.

Key words: *lupus podocytopathy, systemic lupus erythematosus, nephrotic syndrome, lupus nephritis*

Введение

Волчаночный нефрит (ВН), представляющий собой иммунокомплексный гломерулонефрит, обусловленный отложением широкого спектра иммунных комплексов в мезангии клубочков, субэндотелиально и/или субэпителиально, является одним из наиболее серьезных и частых проявлений СКВ. Однако кроме него в спектр ассоциированных с СКВ вариантов поражения почек входят сосудистая патология, которая может быть представлена тромботической микроангиопатией, волчаночной васкулопатией или васкулитом, тубулоинтерстициальное повреждение и ВП [1, 2]. Перечисленные виды патологии в большинстве случаев сочетаются с разными классами ВН, но могут развиваться и как изолированные формы поражения почек у пациентов с СКВ. Одним из основных проявлений ВН служит нефротический синдром (НС), распространенность которого в данной популяции пациентов достигает

50% [3] и который, как правило, ассоциирован с пролиферативными классами ВН (III или IV классы по классификации ISN/RPS, 2003), мембранозным волчаночным нефритом (V класс ISN/RPS, 2003) или их сочетанием (III/IV + V классы ISN/RPS, 2003) [4, 5]. Однако к настоящему времени накоплен ряд описаний случаев и малых серий наблюдений НС у пациентов с СКВ, при морфологическом исследовании нефробиоптатов которых не выявляли пролиферативных изменений в клубочках при световой микроскопии или обнаруживали мезангиальные иммунные депозиты в сочетании с мезангиальной гиперклеточностью или без неё (I или II классы ВН ISN/RPS, 2003). При электронной микроскопии отмечалось распластывание малых отростков подоцитов, а особенности течения и ответа на терапию глюкокортикостероидами (ГКС) в этих случаях оказались сходными с таковыми у пациентов с идиопатической болезнью минимальных изменений (БМИ) [6-10]. Важно отметить, что помимо морфо-

логии минимальных изменений и мезангиальной пролиферации, в ряде случаев также были описаны признаки фокального сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) [9-11]. Первоначально данное состояние расценивали как сочетание ВН I-II классов с идиопатической БМИ, которая рассматривалась как «вторая болезнь» [10, 12-15]. С накоплением данных наблюдательных исследований стало очевидно, что описанные изменения подоцитов у пациентов с СКВ следует рассматривать как проявления основного заболевания, а не как «вторую болезнь», в связи с чем в 2005 г. для их наименования Kraft SW et al. предложили термин «волчаночная подоцитопатия» (ВП) [11]. ВП при СКВ является наиболее редким вариантом поражения почек, в структуре которого на её долю приходится лишь 0,6-1,5% [16]. Она, как и другие варианты поражения почек, не включена в широко используемую классификацию ВН ISN/RPS 2003 года. Общепринятого определения и диагностических критериев ВП в настоящее время не существует. На практике чаще всего используют следующие её критерии: 1) клиническая картина НС у пациента с СКВ; 2) диффузное распластывание малых отростков подоцитов; 3) отсутствие субэндотелиальных или субэпителиальных иммунных депозитов [17]. Тем не менее, диагностика ВП и в настоящее время остается трудной задачей. Несмотря на накопленную информацию об этой форме поражения почек при СКВ, отсутствие общепринятых диагностических критериев и низкая осведомленность практикующих врачей, как ревматологов, так и нефрологов, приводит к ошибкам в ведении таких пациентов, что демонстрирует приведённое клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 35 лет, проходила стационарное лечение в нефрологическом отделении ГКБ им. А.К. Ерамишанцева в связи с рецидивом НС. В анамнезе с юности аутоиммунный тиреоидит с исходом в гипотиреоз, в настоящее время принимает левотироксин натрия в дозе 75 мкг. В возрасте 18 лет появились артралгии и артрит правого лучезапястного сустава, в дальнейшем отметила повышенное выпадение волос. В апреле 2017 г. появились и стали быстро нарастать генерализованные отеки, олигоанурия, тошнота, рвота, боли в животе, кровянистые выделения из половых путей. Госпитализирована в гинекологическое отделение многопрофильной московской больницы, где в результате обследования установлен диагноз аденомиоза. При лабораторном обследовании впервые выявлены протеинурия 3 г/л и снижение белковых показателей крови, в связи с чем была переведена в нефрологическое отделение. При обследовании – картина развернутого НС: протеинурия 5,16 г/сут, гипопроteinемия 39 г/л, гипоальбуминемия 19 г/л, гиперхолестери-

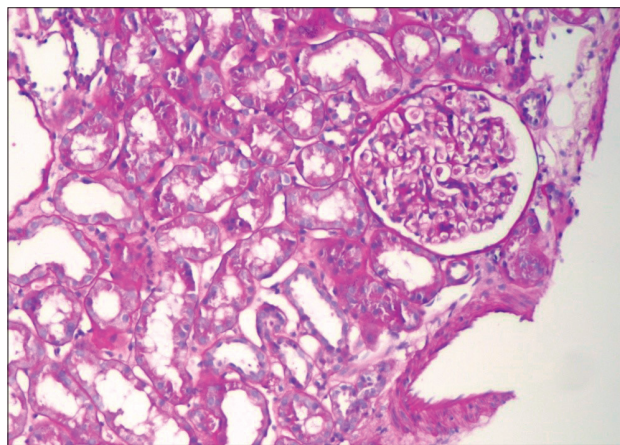


Рис. 1. Клубочек без мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности. стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные. Интерстиций, артерия и артериолы не изменены. PAS, увеличение 200.

Fig. 1. Glomerulus without mesangial and endocapillary hypercellularity. walls of capillary loops are not thickened, single circuit. Interstitium, artery and arterioles are not changed. PAS, magnification 200.

немия 11,5 ммоль/л, азот-выделительная функция почек сохранна – креатинин 69 мкмоль/л. В осадке мочи эритроциты 8-10 в п/з. Для уточнения диагноза предпринято дообследование: антитела к двуспиральной ДНК, антитела к кардиолипину и В2-гликопротеину 1, С3 и С4 компоненты комплемента в пределах референсного интервала. Выполнена пункционная нефробиопсия (Рис. 1).

По данным световой микроскопии пролиферативных изменений в представленных клубочках (12) не получено, стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные. В интерстиции диффузно-очаговая инфильтрация преимущественно лимфоцитами без явной тенденции к инвазии в канальцы. Изменений в артериях, артериолах не обнаружено. При иммунофлуоресцентном исследовании с IgG, IgA, IgM, С3, С1q, легкими цепями Каппа и Лямбда – свечения не отмечено. По заключению морфолога имела место картина БМИ или ранней стадии ФСГС. На основании описанной гистологической картины установлен диагноз болезни минимальных изменений, инициирована иммуносупрессивная терапия (ИСТ) преднизолоном (ПЗ) в дозе 60 мг/сут, проводились инфузии альбумина, диуретическая терапия. В ходе проводимого лечения отмечалась быстрая положительная динамика: через 4 недели после начала ИСТ достигнута ремиссия НС: ПУ 0,04 г/сут, общий белок 58,5 г/л, альбумин 32 г/л, функция почек стабильно нормальная: креатинин 69 мкмоль/л. Несмотря на то, что НС был купирован, лечение ПЗ в назначенной дозе продолжалось до июля 2017 г., после чего начато ее снижение. При амбулаторном обследовании в это время выявлены АНФ на клеточной линии HEp-2 в титре 1:640, анти-Ro/SS-A и антитела к RNP-70 в диагностическом титре,

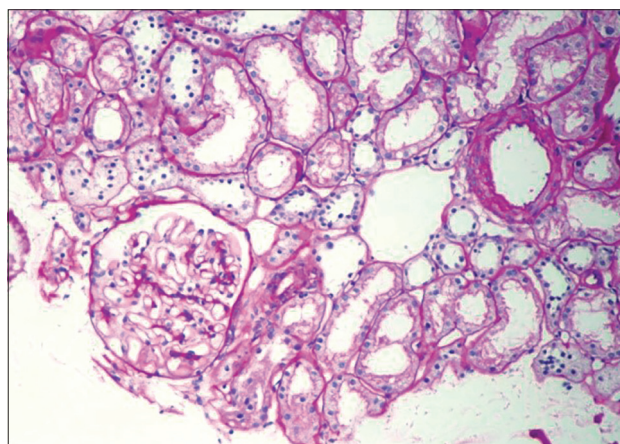
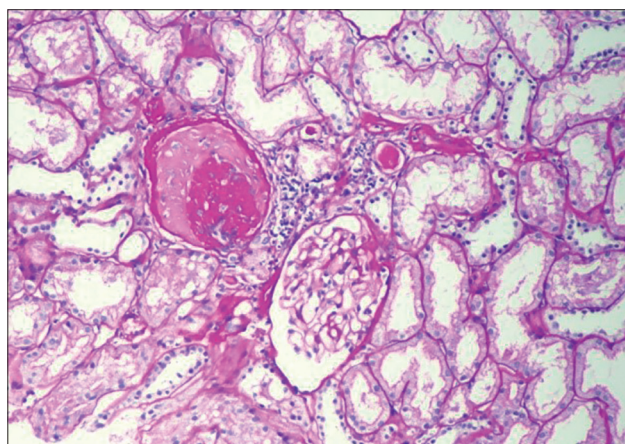


Рис. 2. Фокальный глобальный гломерулосклероз (2 клубочка из 7 полностью склерозированы). В остальном, по сравнению с биопсией от 2017 г. без существенной динамики. PAS, увеличение 200.

Fig. 2. Focal global glomerulosclerosis (2 of 7 glomeruli are completely sclerosed). Otherwise, compared to the biopsy from 2017, there is no significant change. PAS, magnification 200.

в связи с чем консультирована в НИИ Ревматологии, где был установлен диагноз СКВ и к терапии добавлен гидроксихлорохин (ГХХ) 400 мг/сут. Доза ПЗ постепенно была снижена до 10 мг/сут. В 2019 г., учитывая полную ремиссию НС, отсутствие клинических и серологических проявлений СКВ, диагноз СКВ был снят нефрологом, полностью отменившим терапию ПЗ и ГХХ.

С июня 2020 года вновь появились и стали нарастать отеки, амбулаторно выявлена протеинурия 1,0 г/л, но к нефрологу не обратилась. При амбулаторном обследовании в июле 2020 г. констатирован первый рецидив НС: протеинурия 7,38 г/сут, гипоальбуминемия 27 г/л. В связи с нарастающими отеками, развившимися болями в животе в августе 2020 г. бригадой СМП доставлена в приемное отделение ГКБ им. А.К. Ерамишанцева. В связи с интенсивными болями в животе выполнено УЗИ, по данным которого обнаружена свободная жидкость в брюшной полости. Осмотрена хирургом, острая хирургическая патология исключена. Госпитализирована в нефрологическое отделение. При осмотре обращали на себя внимание эритема на коже лица типа бабочки, увеличение задне-шейных лимфатических узлов, отеки степени анасарки, нормальные цифры АД. В анализах: протеинурия 4,07 г/сут со скудным мочевым осадком, общий белок 53 г/л, альбумин 18 г/л, холестерин 9,1 ммоль/л, креатинин 75 мкмоль/л, впервые выявленная цитопения: анемия со снижением гемоглобина до 100 г/л, лейкопения до 3,2 тыс/мкл. При дообследовании выявлена апоплексия правого яичника с кровоизлиянием в кисту, которая и была причиной абдоминального болевого синдрома. Серологическое исследование выявило антитела к двуспиральной ДНК в титре более 300 МЕ/мл (<1), повышенный титр АТ к Ro/SS-A 60 $>8,0$ ($<0,2$). Принимая во внимание данные анамнеза и результаты обследования, состо-

яние трактовано как обострение СКВ с поражением почек, представленным ВП. С целью уточнения характера поражения почек, исключения возможной трансформации ВП в V класс ВН планировалось проведение повторной нефробиопсии. Однако после проведенной пульс-терапии метил-преднизолоном (МП) 500 мг №3 с последующим назначением ПЗ в дозе 40 мг/сут протеинурия быстро уменьшилась до минимальных значений и затем полностью исчезла. НС был купирован в течение 2-х недель от возобновления терапии ГКС, в связи с чем от проведения повторной нефробиопсии на тот момент было решено воздержаться. При контроле анализов в сентябре 2020 г. отмечена полная ремиссия заболевания: протеинурия отсутствует, мочевой осадок без изменений, общий белок 76 г/л, альбумин 40 г/л, креатинин 78 мкмоль/л, гемоглобин 139 г/л, лейкоциты 12,1 тыс/мкл. Рекомендовано возобновление приема ГХХ, однако эту рекомендацию пациентка не выполнила. Начато постепенное снижение дозы ПЗ до поддерживающей – 10 мг/сут, которая была достигнута к декабрю 2020 г. Достигнутая полная ремиссия СКВ сохранялась в течение 2021 г. В феврале 2022 г. пациентка перенесла новую коронавирусную инфекцию, на фоне которой отметила появление и нарастание отеков ног. В сданных амбулаторно анализах протеинурия 12 г/л, общий белок 47 г/л. В связи с рецидивом НС вновь госпитализирована в нефрологическое отделение ГКБ им. А.К. Ерамишанцева. При поступлении лабораторно выявлялись гипопротеинемия 54 г/л, гипоальбуминемия 34 г/л, гиперхолестеринемия 8,49 ммоль/л, однако протеинурия не достигала нефротического уровня и составляла 2,2 г/сут; мочевой осадок не был изменен. При физикальном исследовании изменений не выявлено. По данным иммунологического исследования отмечено повышение титра АТ к хроматину 4,1 ($<0,2$), SS-A/Ro 60 более 8 ($<0,2$), RNP 3,1 ($<0,2$), RNP A 3,1

(<0,2), титр антител к двуспиральной ДНК был сомнительным – 9 МЕ/мл. Впервые был выявлен волчаночный антикоагулянт (ВА) 2,07. Несмотря на то, что рецидив НС с тенденцией к самостоятельному разрешению поддерживал концепцию ВП, с целью оценки характера поражения почек, а также исключения трансформации класса ВН была выполнена повторная пункционная нефробиопсия (Рис. 2).

На светооптическом уровне из 7 представленных в препарате клубочков 2 были полностью склерозированы. Оставшиеся клубочки нормальных размеров, без мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности. Стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные. Интерстиций не изменён. Интерстициальная инфильтрация практически отсутствует. Артерии и артериолы – без особенностей. Иммунофлуоресцентное исследование не выполнялось в связи с неадекватностью биоптата (в препарате для ИФ не оказалось почечной ткани). Тем не менее, учитывая отсутствие эндокапиллярной и экстракапиллярной пролиферации, изменений стенки капилляров клубочков, диагноз ВП был подтвержден. Принимая во внимание третий в течение 5 лет эпизод НС у пациентки с несомненным диагнозом ВП, была проведена коррекция ИСТ: к лечению добавлен ингибитор кальциневрина (такролимус 4 мг/сут) при сохраняющейся прежней дозе ПЗ (10 мг/сут), возобновлен прием ГХХ.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение – первое в отечественной нефрологической литературе описание ВП у взрослого пациента – демонстрирует сложности в диагностике такого редкого варианта поражения почек при СКВ, как ВП, несмотря на ее достаточно типичное течение в данном случае. Основной причиной диагностических трудностей в клинической практике, на наш взгляд, является, прежде всего, малая осведомленность практикующих врачей – нефрологов и ревматологов, обусловленная редкостью данной патологии, ее недостаточной изученностью, и, как следствие, отсутствием общепринятого определения и диагностических критериев данного состояния. Пример нашей пациентки подтверждает справедливость этой точки зрения: диагноз СКВ, установленный в НИИ Ревматологии на основании выявления серологических маркеров заболевания у пациентки с НС и морфологически верифицированной БМИ, был снят нефрологом, что повлекло за собой отмену поддерживающей терапии, возможно, ускорившую развитие рецидива НС. Между тем особенности НС и характер течения СКВ в данном случае полностью соответствуют классическому представлению о ВП. Следует отметить, что нередко ВП развивается уже в дебюте СКВ, НС поначалу может опережать экстраренальные проявления заболевания, в большинстве случаев

не сопровождается гематурией и повышением АД и является стероид-чувствительным (как правило, полная ремиссия НС достигается в течение в среднем 4 нед. от начала терапии ГКС) [10, 11, 17-19]. Как и при первичной БМИ, НС при ВП склонен к рецидивированию, и рецидивы протекают с признаками высокой иммунологической активности СКВ [10, 11, 17-19]. Все эти особенности имелись и у нашей пациентки. Более того, при первом рецидиве заболевания НС был купирован в течение 2-х недель, а при втором рецидиве, триггером которого послужила новая коронавирусная инфекция, была отмечена быстрая спонтанная положительная динамика протеинурии и белковых показателей крови – в течение короткого периода протеинурия снизилась до 2,2 г/сут, общий белок повысился с 47 до 54 г/л, альбумин – до 34 г/л без коррекции терапии.

Первые описания стероид-чувствительного НС у пациентов с СКВ в отсутствие пролиферативных изменений в клубочках и субэндотелиальной и/или субэпителиальной депозиции иммунных комплексов стали появляться еще в 80-х годах прошлого века. В начале двухтысячных годов в публикациях малых серий наблюдений было сформировано представление о ВП как об особой форме поражения почек при СКВ, описаны её клинические и морфологические особенности, предложены критерии диагностики и подходы к лечению [9-11]. На основании данных световой и иммунофлуоресцентной микроскопии ВП подразделяют на два субтипа – БМИ и ФСГС. Их объединяет отсутствие эндокапиллярной гиперклеточности и депозиции иммунных комплексов (ИК) на периферии капиллярных петель, мезангиальная гиперклеточность и/или ИК в мезангии, выраженное распластывание более 70% малых отростков подоцитов. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев ВП, независимо от ее субтипа, сочетается с мезангиальным ВН I или II классов [17-19]. Однако описаны также случаи отсутствия не только пролиферации мезангиоцитов, но и депозиции ИК в мезангии [14, 18], как это имело место и у нашей пациентки. Перечисленные гистологические признаки у пациента с СКВ и НС предлагаются в качестве диагностических критериев ВП [17, 19] (Табл. 1). Помимо морфологических особенностей, БМИ и ФСГС при ВП различаются по характеру течения нефропатии: НС при ФСГС часто сопровождается артериальной гипертензией и микрогематурией, нередко – развитием ОПП, характеризуется стероид-резистентностью или более длительным сроком достижения ремиссии [17, 19] (Табл. 1).

Наиболее крупное когортное исследование, результаты которого, несомненно, привнесли важную информацию о течении, ответе на терапию, исходах и клинико-морфологических корреляциях у пациентов с ВП, проведено авторами из Нанкинского медицинского университета. Описанная Hu et al. когорта насчитывает 50 больных, отобранных

Таблица 1 | Table 1

Диагностические критерии волчаночной подоцитопатии, наиболее часто используемые сегодня**Diagnostic criteria for lupus podocytopathy most used today**

Клинические критерии	Установленный согласно критериями ACR диагноз СКВ, картина нефротического синдрома
Световая микроскопия	Неизмененные клубочки или ФСГС; допустима мезангиальная пролиферация; эндокапиллярная пролиферация, некроз и/или полулуния не допустимы
Иммунофлуоресценция	Депозиты иммунных комплексов отсутствуют или ограничены мезангием
Электронная микроскопия	Диффузное распластывание малых отростков подоцитов (>70%); депозиты отсутствуют или ограничены мезангием

Адаптировано из Bomback, Andrew S, and Glen S Markowitz. "Lupus Podocytopathy: A Distinct Entity." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* vol. 11,4 (2016): 547-8. doi:10.2215/CJN.01880216

Таблица 2 | Table 2

Предлагаемые диагностические критерии волчаночной подоцитопатии**Suggested diagnostic criteria for lupus podocytopathy**

Клинические критерии	Диагноз СКВ у пациента с протеинурией нефротического диапазона, часто сопровождающейся ОПП, при отсутствии в анамнезе применения нефротоксичных препаратов (например, НПВП) до дебюта нефропатии
Световая микроскопия	Минимальные изменения клубочков, мезангиальная пролиферация или ФСГС без субэпителиальных или субэндотелиальных депозитов, за исключением гломерулосклероза в исходе пролиферативного волчаночного нефрита (вторичный ФСГС)
Иммунофлуоресценция	Отсутствие иммунных депозитов в капиллярах клубочков при наличии или отсутствии депозиции иммуноглобулинов и комплемента в области мезангия
Электронная микроскопия	Распластывание малых отростков подоцитов >50%, обычно \geq 70%, с мезангиальными электронно-плотными депозитами и при отсутствии субэпителиальных или субэндотелиальных электронно-плотных депозитов

Адаптировано из Hu W., Chen Y., Wang S. 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

из реестра нефробиопсий пациентов с СКВ (3750 биопсий), выполненных в период с 2000 по 2013 гг. [18]. На основании анализа полученных данных авторы предлагают свои диагностические критерии ВП (Табл. 2), несколько отличающиеся от ранее предложенных другими исследователями, в частности А. Bomback et al. [17], прежде всего в отношении включения в критерии мезангиальных депозитов и/или мезангиальной пролиферации. Hu et al. заявляют об отсутствии необходимости различать наличие и степень мезангиальных изменений и устанавливать диагноз ВН I-II классов с подоцитопатией, поскольку полученные ими результаты свидетельствуют о сходных клинических характеристиках, частоте ответа на терапию и почечных исходах вне зависимости от наличия или отсутствия мезангиальной гиперклеточности у пациентов с ВП [18]. С точки зрения авторов исследования, именно наличие ВП определяет особенности течения, клинической картины, ответа на терапию и исходы у пациентов с мезангиальной гиперклеточностью [18]. Тем не менее, важно понимать, что экстраполяция полученных в когорте Hu et al. данных на азиатские популяции требует осторожности ввиду этнических особенностей, особенно в отношении пациентов с паттерном ФСГС (Табл. 2).

Представленное нами клиническое наблюдение демонстрирует практически все наиболее характерные клинические особенности ВП. Обращает на себя внимание манифестация заболевания с развернутого

НС, хотя волчанка, очевидно, дебютировала раньше слабо выраженным и кратковременным суставным синдромом и конституциональными симптомами небольшой выраженности, а также поражением щитовидной железы в виде аутоиммунного тиреоидита, в связи с чем диагноз не был установлен своевременно. Сопоставимые данные представляют Hu et al., сообщая, что более чем у половины пациентов СКВ манифестировала развитием НС [18]. Редкой морфологической особенностью ВП у нашей пациентки явилась картина БМИ (неизмененные клубочки при световой микроскопии, отсутствие свечения иммунореактантов при иммунофлуоресцентном исследовании) без признаков мезангиального ВН I или II классов, описанная и другими авторами [14, 18]. Наличие подоцитопатии в сочетании с клиническими и иммунологическими проявлениями СКВ в дебюте заболевания, появление новых характерных признаков волчанки в дальнейшем, очевидная связь рецидивов НС с обострениями заболевания, позволили не только вернуть диагноз СКВ, ранее отвергнутый нефрологом, но и классифицировать поражение почек как ВП. Следует отметить, что окончательная верификация диагноза ВП требует, в соответствии с предлагаемыми диагностическими критериями, выполнения электронной микроскопии (ЭМИ) и выявления распластывания более чем 70% малых отростков подоцитов [17, 19] или, по мнению Hu et al., более чем 50% их [18], в связи с чем отсутствие электронно-микроскопического исследова-

ния является ограничением данной работы. Однако с практической точки зрения сочетания клинико-морфологических проявлений с серологическими маркерами СКВ и характером ответа на терапию достаточно, чтобы утвердиться в диагнозе ВП. Тем не менее, чтобы удостовериться в отсутствии трансформации ВП в ВН V класса, предполагать которую можно было на основании обострения СКВ с рецидивом НС спустя 5 лет после дебюта нефропатии, была выполнена повторная биопсия почки. Ее результаты существенно не отличались от результатов первой нефробиопсии: отсутствовали пролиферативные или мембранозные изменения при световой микроскопии, не отмечалось интерстициального фиброза с атрофией канальцев, что подтверждало изначальную диагностическую концепцию. Однако интерпретацию исследования ограничивал малый объем биоптата (7 клубочков в препарате для световой микроскопии), что не позволяло исключить развитие ФСГС (о возможности которого косвенно свидетельствует наличие 2 полностью склерозированных клубочков). Кроме того, в связи с отсутствием ткани почки в препарате для иммунофлуоресценции нельзя было исключить сопутствующий ВН I класса, который хотя и отсутствовал при первом морфологическом исследовании, мог развиться при рецидиве заболевания. Однако даже его обнаружение не повлияло бы на тактику ведения пациентки, поскольку именно наличие подоцитопатии определяет особенности течения, клинической картины, ответа на терапию и исходы у пациентов независимо от наличия или отсутствия мезангиальных изменений.

ВП, как и иные формы поражения почек при СКВ, сопровождается разнообразными экстраренальными проявлениями и иммунологическими нарушениями. При анализе структуры экстраренальных проявлений СКВ у пациентов с ВП, по данным литературы, наиболее часто выявлялись гематологические нарушения (56-70,6%), эритема лица (41,2-46%), артрит (34-41,2%), серозит (26-29,4%), алопеция (11,8-26%), феномен Рейно (18%) и ряд других [3, 8, 10, 11, 15], наиболее распространенные из которых были отмечены и у нашей пациентки. Серологические маркеры СКВ, выявляемые у данной категории пациентов, наиболее часто представлены АНФ (до 100%), антителами к двуспиральной ДНК, частота повышения титра которых варьирует от 26% по данным Hu et al. [18] до 90,9% по данным ряда других авторов, реже отмечается гипокомплементемия по С3 и С4 – в 68% и 28% случаев соответственно [3, 8, 10, 11, 15, 19]. У нашей пациентки на разных этапах течения болезни выявлялись диагностический титр АНФ на HEp-2 клеточной линии, антитела к Ro/SS-A и ряду других ядерных антигенов, а также повышение титра антител к двуспиральной ДНК более 300 МЕ/мл при первом рецидиве СКВ. Большинство пациентов с ВП отвечают на терапию ГКС (94% пациентов достигали

ремиссии НС, из которых 76% – полной ремиссии), причем частота ответа в виде полной или частичной ремиссии НС варьирует в зависимости от гистологической картины почечного процесса [18]. Так, было показано, что частота полной ремиссии у пациентов с БМИ и мезангиальной пролиферацией достигала 90%, а у пациентов с ФСГС – только 22,2%, причем независимо от варианта индукционной терапии (монотерапия ГКС против комбинации ГКС с другими иммуносупрессантами). Частота почечных рецидивов у этой категории пациентов высока и составляет от 30,8 до 56% [9-11, 18]. Оказалось, что эту частоту в значительной степени определял режим поддерживающей терапии: так, рецидивы НС демонстрировали 90% пациентов, получавших монотерапию ГКС против 50%, получавших комбинацию ГКС с другими иммуносупрессантами [18]. Аналогичный описанному в литературе характер ответа на лечение ГКС наблюдался и у нашей пациентки. НС отличался выраженной стероид-чувствительностью с развитием полной ремиссии в течение не более 4 недель как в дебюте нефропатии, так и при первом рецидиве. Вторым рецидивом ВП, возможным триггером которого стала перенесенная новая коронавирусная инфекция, произошел на фоне приема поддерживающей дозы ПЗ 10 мг/сут. Учитывая рецидивирующий характер течения почечного процесса, а также данные, сообщающие о высокой частоте рецидивов у пациентов на монотерапии ГКС (до 90%), было принято решение об инициации терапии ингибиторами кальциневрина (такролимус) в соответствии с рекомендациями KDIGO.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует сложности в диагностике ВП в клинической практике, связанные, прежде всего, с низкой осведомленностью врачей – нефрологов и ревматологов, обусловленной редкостью данной патологии, ее недостаточной изученностью и, как следствие, отсутствием общепринятого определения и диагностических критериев данного состояния. Описанный случай, хоть и имел все наиболее характерные клинические особенности ВП, не был вовремя распознан, что явилось причиной снятия диагноза СКВ и отмены поддерживающей терапии, с последующим развитием рецидива заболевания. Тем не менее, наличие морфологической картины минимальных изменений в сочетании с клиническими и иммунологическими проявлениями СКВ в дебюте заболевания, появление новых характерных признаков волчанки в дальнейшем, очевидная связь рецидивов НС с обострениями заболевания, позволили не только вернуть ранее отвергнутый диагноз СКВ, но и классифицировать поражение почек как ВП, особенностью которой в нашем наблюдении было отсутствие сопутствующего мезангиального

ВН I-II классов. Мы надеемся, что публикация нашего наблюдения внесет свой вклад в повышение осведомленности по данной проблеме и поможет практикующим врачам – нефрологам и ревматологам – своевременно диагностировать столь редкую патологию.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов: Д.В.С. – концепция и дизайн работы; написание текста; сбор и обработка клинических данных; оформление окончательного варианта текста работы; Н.Л.К. – концепция и дизайн работы; написание текста; Е.С.С. – выполнение и обработка результатов гистологического исследования нефробиоптатов; подготовка иллюстраций; Т.В.Б. и О.А.В. – сбор и обработка клинических данных.

Authors contribution: D.V.S. – concept and design of the work; writing the text; collection and processing of clinical data; writing text; preparation of the final version of the text of the work; N.L.K. – concept and design of the work; writing text; E.S.S. – execution and processing of the results of histological examination of kidney biopsy; preparation of illustrations; T.V.B. and O.A.V. – collection and processing of clinical data.

Авторы:

Дмитрий Валерьевич Стариков,
e-mail: dmitrij.starikov.6991@gmail.com,
телефон: 8-901-284-96-05,
ORCID: 0000-0002-0604-9521

Наталья Львовна Козловская,
e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-4275-0315

Екатерина Сергеевна Столяревич,
e-mail: stolyarevich@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-0402-8348

Татьяна Витальевна Бондаренко,
e-mail: tatiana.v.bondarenko@mail.ru,
ORCID: 0000-0003-0701-1805

Ольга Александровна Волкова,
e-mail: volchik2604@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-1996-2133

Authors:

Dmitry V. Starikov,
e-mail: dmitrij.starikov.6991@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-0604-9521

Prof. Natalia L. Kozlovskaya,
e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-4275-0315

Prof. Ekaterina S. Stolyarevich,
e-mail: stolyarevich@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-0402-8348

Tatiana V. Bondarenko,
e-mail: tatiana.v.bondarenko@mail.ru,
ORCID: 0000-0003-0701-1805

Olga A. Volkova,
e-mail: volchik2604@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-1996-2133

Список литературы

1. Weening J.J., D'Agati V.D., Schwartz M.M. et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited [published correction appears in Kidney Int. 2004. 65(3):1132]. Kidney Int. 2004. 65(2):521-530. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x
2. Rovin B.H., Caster D.J., Cattran D.C. 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
3. Almaani S., Meara A., Rovin B.H. Update on Lupus Nephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017. 12(5):825-835. doi: 10.2215/CJN.05780616
4. Baldwin D.S., Gluck M.C., Lowenstein J., Gallo G.R. Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. Am J Med. 1977. 62(1):12-30. doi: 10.1016/0002-9343(77)90345-x
5. Lech M., Anders H.J. The pathogenesis of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol. 2013. 24(9):1357-1366. doi: 10.1681/ASN.2013010026
6. Matsumura N., Dohi K., Shiiki H. et al. Nihon Jinzo Gakkai Shi. 1989. 31(9):991-999. PMID: 2585838
7. Okai T., Soejima A., Suzuki M. et al. Nihon Jinzo Gakkai Shi. 1992. 34(7):835-840. PMID: 1479724
8. Makino H., Haramoto T., Shikata K. et al. Minimal-change nephrotic syndrome associated with systemic lupus erythematosus. Am J Nephrol. 1995. 15(5):439-441. doi: 10.1159/000168880
9. Deji N., Sugimoto T., Kanasaki M. et al. Emerging minimal-change nephrotic syndrome in a patient with chronic mesangial proliferative lupus nephritis. Intern Med. 2007. 46(13):991-995. doi: 10.2169/internalmedicine.46.0028
10. Hertig A., Droz D., Lesavre P. et al. SLE and idiopathic nephrotic syndrome: coincidence or not? Am J Kidney Dis. 2002. 40(6):1179-1184. doi: 10.1053/ajkd.2002.36875
11. Kraft S.W., Schwartz M.M., Korbet S.M., Lewis E.J. Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus. J Am Soc Nephrol. 2005. 16(1):175-179. doi: 10.1681/ASN.2004050350
12. Horita Y., Nazneen A., Cheng M. et al. Nihon Jinzo Gakkai Shi. 1997. 39(7):759-764. PMID: 9396245
13. Nishihara G., Nakamoto M., Yasunaga C. et al. Systemic lupus erythematosus in a patient with remitting minimal change nephrotic syndrome. Clin Nephrol. 1997. 48(5):327-330. PMID: 9403219
14. Dube G.K., Markovitz G.S., Radhakrishnan J. et al. Minimal change disease in systemic lupus erythematosus. Clin Nephrol. 2002. 57(2):120-126. doi: 10.5414/cnp57120
15. Wang Y.T., Chou H.H., Chen F.F. et al. A case of

minimal-change nephrotic syndrome in pediatric lupus erythematosus: just a coincidence? *Lupus*. 2006. 15(4):244-247. doi: 10.1191/0961203306lu2285cr

16. *Chen D., Hu W.* Lupus podocytopathy: a distinct entity of lupus nephritis. *J Nephrol*. 2018. 31(5):629-634. doi: 10.1007/s40620-017-0463-1

17. *Bomback A.S., Markowitz G.S.* Lupus Podocytopathy: A Distinct Entity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016. 11(4):547-548. doi: 10.2215/CJN.01880216

18. *Hu W., Chen Y., Wang S. 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

19. *Oliva-Damaso N., Payan J., Oliva-Damaso E.* Lupus Podocytopathy: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019. 26(5):369-375. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.011

Дата получения статьи: 09.09.2022

Дата принятия к печати: 21.11.2022

Submitted: 09.09.2022

Accepted: 21.11.2022