

**ЮЖНЫЙ ФИЛИАЛ КЫРГЫЗСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА ПЕРЕПОДГОТОВКИ
И ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ИМЕНИ С.Б. ДАНИЯРОВА**

На правах рукописи

УДК 616.313-002.524

Исманов Кенешбек Марипжанович

**СПОНТАННАЯ ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ И
ИММУНОГЛОБУЛИНСИНТЕЗИРУЮЩАЯ
АКТИВНОСТЬ В-ЛИМФОЦИТОВ В КЛИНИКЕ
И ТЕРАПИИ ЛЮПУС-НЕФРИТА**

14.01.22. - ревматология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Мамасаидов Абдимуталиб Ташалиевич

Ош - 2025

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ	2
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	3-4
ВВЕДЕНИЕ	5-11
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Клинико - лабораторные особенности люпус-нефрита	12-20
1.2. Иммунологические показатели люпус-нефрита	20-33
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Клиническая характеристика больных люпус-нефритом	34-35
2.2. Методы исследования больных люпус-нефритом	35-42
2.3. Статистическая обработка полученных данных	42-44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	45
3.1. Клинико-лабораторная и иммунологическая характеристика больных люпус-нефритом	45-60
3.2. Спонтанная пролиферативная и иммуноглобулинсинтезирующая активность В-лимфоцитов при люпус-нефрите	61-65
3.3. Корреляция показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов с классическими клинико-лабораторными показателями люпус-нефрита	65-66
3.4. Динамика показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов в зависимости от вида лечения люпус-нефрита	66-80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	80
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	81
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	82-106

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

СКВ - системная красная волчанка

ФНО - фактор некроза опухоли

BAFF - B-cell activation factor – В-клеточный активационный фактор

BLyS - B-lymphocyte stimulator – В-лимфоцитарный стимулятор

APRIL - a proliferation-inducing ligand – индуцирующий пролиферацию лиганд

ANCA - антитела к антигенам цитоплазмы нейтрофилов

ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы

Ig - иммуноглобулин

АНФ - антинуклеарного фактора

АТДНК(dsDNA) - антител к нативной двухспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте

ИЛ - интерлейкин

СИАВЛ - спонтанная иммуноглобулинсинтезирующая активность В-лимфоцитов

СПАВЛ - спонтанная пролиферативная активность В-лимфоцитов

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

АутоАТ - аутоантитела

АГ - антиген

АутоАГ - аутоантиген

АФАТ - антифосфолипидные антитела

LE - Lupus erythematosus

АТДНК - антитела к нативной ДНК

ИФН - интерферон

НК-клетки - natural killer – естественные киллеры

АНА - антинуклеарные антитела

BCMA - B-cell maturation antigen – В-клеточный антиген созревания

TACI - transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor – трансмембранный активатор, модулятор кальция и активатор лиганда циклофилина

BAFF-R - рецептор BAFF, BR3

ЦП – цветной показатель

ЭКГ – электрокардиограмма

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

Усл.ед. – условные единицы

SLEDAI - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes

ЭДТА - этилендиаминтетраацетата натрия

ППС - полная питательная среда

КЦФ – количественная цитофлюориметрия

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. В мире увеличивается число больных с аутоиммунными патологиями, среди которых в связи с тяжестью течения, неблагоприятным прогнозом, высокими показателями заболеваемости, инвалидизации и смертности, особое значение принадлежит системной красной волчанке [24, 36]. Одним из наиболее тяжелых проявлений системной красной волчанки является развитие поражения почек – люпус нефрита. Люпус-нефрит характеризуется различными вариантами гломерулонефрита [54, 182, 213].

Люпус-нефрит - представляет собой иммунокомплексный гломерулонефрит, обусловленный отложением широкого спектра иммунных комплексов в мезангии клубочков, субэндотелиально и субэпителиально. Люпус-нефрит по праву считается одним из наиболее частых среди тяжелых проявлений системной красной волчанки, различные его клинические признаки встречаются не менее чем у 50% больных как в дебюте, так и на различных сроках этой болезни [8, 39, 45, 190, 211].

Показатели заболеваемости по всему миру варьируются от 0,9 до 3,1, а показатели распространенности — от 4,3 до 45,3 (на 100 000 населения). У азиатов (представителей азиатской расы) по сравнению с европейцами (представителями европейской расы) отмечена более высокая частота поражения почек при системной красной волчанке [202].

Клинические проявления люпус-нефрита варьируются от бессимптомной протеинурии до явного нефротического синдрома и могут привести к терминальной стадии хронической почечной недостаточности до 20 % случаев [198, 211, 227]. Люпус-нефрит является одной из наиболее частых причин смерти, а также важным предиктором последующей смертности при системной красной волчанке [123, 155, 166, 169, 186, 211]. Поражение почек, в первую очередь люпус-нефрит) имеет большое социально-экономическое значение, поскольку подавляющее большинство этих пациентов моложе 50 лет [148, 190].

Поражение почек, как правило, возникает на фоне развернутой клинической картины и высокой иммунологической активности системной

красной волчанки. Основу клинических проявлений люпус-нефрита составляет - лабораторные изменения мочи, повышение артериального давления, отеки и снижение почечной функции [71, 32, 88, 116, 214], а также иммунологические изменения в виде поликлональной гиперактивности В-клеточной системы, проявляющаяся неконтролируемой продукцией разнообразных органо- и тканеспецифических антител, в первую очередь антиядерных аутоантител, антинуклеарного фактора и антител к нативной ДНК [22, 150, 152, 162, 203, 217]. В свою очередь, особое место в оценке активации В-лимфоцитов при люпус-нефрите занимают методы изучения иммунных нарушений на уровне В-клеточной активации, в частности, позволившие установить высокую пролиферативную и иммуноглобулинсинтезирующую синтезирующую активность В-лимфоцитов при системной красной волчанке [14, 15, 16, 25, 26, 27, 28, 29].

Пристальный интерес к люпус-нефриту за последние годы, неизвестность этиологии, большая вариабельность клинико-иммунологических проявлений, возможность как длительных спонтанных ремиссий, так и быстро прогрессирующего, иногда молниеносного течения люпус-нефрита [13, 19, 76], требует разработку новых адекватных и эффективных методов диагностики и контроля эффективности лечения люпус-нефрита, в том числе на основе изучения клинико-иммунологических особенностей, спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями. Работа является инициативной.

Цель исследования.

Усовершенствование методов оценки степени активности, прогнозирования тяжести течения и эффективности лечения люпус-нефрита на

основе изучения показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов.

Задачи исследования.

1. Изучить клинико-лабораторную особенность люпус-нефрита.
2. Исследовать значения показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов при люпус-нефрита.
3. Изучить корреляцию показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов с классическими показателями люпус-нефрита.
4. Оценить клиническое значение показателей пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов у больных люпус-нефритом в зависимости от варианта течения болезни и вида лечения.

Научная новизна полученных результатов.

Впервые в Кыргызской Республике обнаружена более высокая клинико-лабораторная активность болезни при люпус-нефрите, чем у больных системной красной волчанкой без поражения почек (без люпус-нефрита).

Впервые изучены показатели спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов у больных люпус-нефритом в зависимости от варианта течения болезни и вида лечения.

Показано, что у больных люпус-нефритом показатели спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов достоверно выше, чем у больных системной красной волчанкой без поражения почек (без люпус-нефрита) и больных хроническим гломерулонефритом.

У больных люпус-нефритом показатели спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов были достоверно выше при высокой активности болезни по сравнению с низкой активностью.

Отмечено высокая и средняя коррелятивная связь показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-

лимфоцитов с классическими клинико-лабораторными признаками люпус-нефрита.

У больных люпус-нефритом показатели спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов (наряду с классическими клинико-лабораторными показателями) снижались на фоне базисной иммунодепрессивной терапии.

Практическая значимость полученных результатов.

Выявление признаков люпус-нефрита может свидетельствовать о тяжелом течении системной красной волчанки и немедленном начале базисной иммунодепрессивной терапии.

Определение показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов может быть использовано в качестве дополнительного метода дифференциальной диагностики люпус-нефрита и системной красной волчанки без поражения почек (без люпус-нефрита) и первичным гломерулонефритом.

У больных люпус-нефритом выявление уровней спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов может быть использовано для уточнения степени активности и эффективности лечения болезни.

Экономическая значимость полученных результатов.

Экономический эффект полученных результатов напрямую не определен, но при использовании результатов проведенных исследований возможно получение медико-социальной эффективности за счет раннего определения активности и эффективности лечения люпус-нефрита.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. При люпус-нефрите тяжесть течения и клинико-лабораторная активность болезни более выражена, чем при системной красной волчанке без поражения почек (без люпус-нефрита).

2. Показатели спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов у больных люпус-

нефритом имели более высокие значения, чем у больных системной красной волчанкой без поражения почек (без люпус-нефрита) и хроническим гломерулонефритом, что может быть использовано в дифференциальной диагностике этих болезней.

3. Значения спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов при люпус-нефрите зависели от активности патологического процесса (чем была выше активность, тем были больше их значения) и результатов лечения болезни (достоверно снижались на фоне базисной иммунодепрессивной терапии).

4. Уровни спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов имели высокую и среднюю коррелятивную связь с классическими клинико-лабораторными показателями люпус-нефрита

Личный вклад соискателя.

Личный вклад соискателя расценивается как основной.

Исследования по выявлению люпус-нефрита у больных системной красной волчанкой, определение и изучение показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов в клинике и терапии люпус-нефрита проведены автором лично.

Соискатель лично проводил набор клинического материала, регистрацию и интерпретацию данных вышеуказанных методов исследования, статистическую обработку полученных результатов.

Апробация диссертации.

Материалы работы доложены на Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2017, 2018, 2019, 2020, 2023), II съезде ревматологов Узбекистана (Ташкент, 2018), IV Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2018), V съезде врачей общей практики (семейных врачей) России (Киров, 2018), международной научно-практической конференции ученых Андижанского государственного института Республики Узбекистан (Андижан, 2018), научно-практической конференции

врачей Ошской межобластной клинической больницы (Ош, 2018), 2-м международном форуме врачей общей практики (семейных врачей) (Н.Новгород, 2019), II конгрессе ревматологов Казахстана (Алматы, 2019), Всероссийском конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Москва, 2019), международной научно-практической конференции ученых Ошского государственного университета (Ош, 2019), конгрессе кардиологов и терапевтов стран Азии и СНГ «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний» (Душанбе, 2019), VII Евразийском конгрессе кардиологов (Ташкент, 2019), V Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2020), международной научно-практической конференции ученых Кыргызско-Российского университета (Ош, 2021), международной научно-практической конференции «Современная ревматология: новые подходы к диагностике и лечению» (Ташкент, 2022), ежегодной международной научно-практической конференции «Миррахимовские чтения» (Бишкек, 2022, 2023, 2024), VI Евразийском конгрессе ревматологов (Алматы, 2022), международной школе ревматологов (Шымкент, 2022, 2023), международной научно-практической конференции «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях» (Москва, 2022), V конгрессе ревматологов Казахстана (Алматы, 2022), I межвузовской научно-практической конференции «Диалоги о внутренней медицине» (КРСУ, Бишкек, 2023), объединенном конгрессе кардиологов и международном симпозиуме «Медицина шелкового пути» (Бишкек, 2023), международной научно-практической конференции «Междисциплинарные проблемы ревматологии» (Ташкент, 2024), симпозиуме APLAR-2024 и 7-м конгрессе ревматологов Казахстана (Алматы, 2024). VII Евразийском конгрессе ревматологов LEAR (Кыргызстан, Иссык-Куль, 2024), Республиканской научно-практической конференции по ревматологии (Ош, 2024).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.

По материалам диссертации опубликовано 17 работ, в том числе 14 статей и 3 тезиса.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 106 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы методологии и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа содержит 7 рисунков и 8 таблиц. Указатель источников литературы включает 230 публикаций, в том числе 62 на русском языке и 168 английском языке.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Клинико-лабораторные особенности люпус-нефрита

В мире увеличивается число больных с аутоиммунными патологиями, среди которой в связи с тяжестью течения, неблагоприятным прогнозом, высокими показателями заболеваемости, инвалидизации и смертности особое значение принадлежит системной красной волчанке [24, 36].

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, патогенез которого заключается в нарушениях иммунорегуляции, вызывающих гиперпродукцию широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, что приводит к иммуновоспалительному повреждению тканей и нарушению функции внутренних органов [39, 110, 120, 136, 143, 211, 223, 224].

Заболевание чаще встречается в возрасте 20–40 лет, из них около 90% заболевших составляют женщины [9, 12, 114, 117, 137]. За последние десятилетия отмечен рост частоты СКВ (50–250 случаев на 100 тыс. населения), что обусловлено совершенствованием диагностических методов и выявлением латентно протекающих форм. Пристальный интерес к СКВ за последние 50 лет позволил усовершенствовать методы диагностики заболевания, однако ведение больных остается сложной задачей [11, 12, 23, 138, 225]. Разработку адекватных и эффективных методов лечения затрудняют, прежде всего, неизвестная этиология заболевания, большая вариабельность клинических проявлений, возможность как длительных спонтанных ремиссий, так и быстро прогрессирующего, иногда молниеносного течения [13, 19, 76]. У пациентов с люпус-нефритом кумулятивная 10-летняя заболеваемость терминальной стадией хронической почечной недостаточности (тХПН) составляет 10,1%, а смертность – 5,9% [31, 211]. Эти данные позволяют предположить, что традиционные схемы лечения люпус-нефрита, основанные на применении глюкокортикостероидов (ГКС) и цитостатиков (циклофосфида - ЦФА, азатиоприна, микофенолата мофетила - ММФ, ингибиторов кальциневрина -

ИХН) недостаточно эффективны. Полный ответ со стороны почек в первые 6–12 мес терапии развивается лишь у небольшой части пациентов [98, 133, 171].

Поражение почек, как правило, возникает на фоне развернутой клинической картины и высокой иммунологической активности СКВ. К факторам повышенного риска развития люпус-нефрита относят мужской пол, возраст меньше 33 лет и принадлежность к неевропеоидной расе [31, 69, 125]. Так, в США заболеваемость люпус-нефритом среди представителей европеоидной расы составляет 14–23%, а среди афроамериканцев, латиноамериканцев и азиатов 34–51, 31–43 и 33–55% соответственно [224]. Люпус-нефрит варьирует в зависимости от расовой/этнической принадлежности и возраста, особенно высокий индекс подозрения требуется у пациентов азиатского, африканского/карибского и латиноамериканского происхождения [82, 115, 204, 212].

Поражение почек при СКВ остается одним из наиболее распространенных, тяжелых и прогностически важных висцеритов и характеризуется различными вариантами гломерулонефрита. [6, 58, 52, 60, 93, 144, 152, 158, 176, 210].

Возможности современной иммуносупрессивной терапии, с одной стороны, позволили снизить долю больных с терминальной почечной недостаточностью, а с другой – продемонстрировали прогностическую важность поражения почек для течения болезни в целом [17, 54, 71, 90, 111, 126, 211, 218, 228].

Именно вовлечение в патологический процесс почек и определяет в дальнейшем прогноз этих больных в отношении заболевания, а осложнения, связанные с люпус - нефритом, являются основной причиной летальности у данной категории больных [8, 10, 17, 47, 55, 90, 189, 204, 210, 218, 222, 228]. У 11-48% пациентов, страдающих люпус-нефритом, на протяжении 5 лет развивается ХПН [88, 167]. Несмотря на улучшение общего прогноза, смертность пациентов с СКВ в 1,5–3 раза превышает таковую в общей

популяции, причем наличие поражения почек по-прежнему остается одним из основных факторов риска смерти [5, 31].

Наиболее раннее выявление люпус-нефрита, а также возможность мониторинга патологического процесса на разных стадиях является важной задачей врача-ревматолога, поскольку это позволяет определять прогноз и тактику ведения больных СКВ. [54, 118];

В основе патогенеза люпус-нефрита лежит генетически обусловленная активация поликлональных В-лимфоцитов и формирование Т-зависимого иммунного ответа на аутоантигены (ДНК и нуклеосомы). АутоАТ к ДНК и к базальной мембране клубочков почек ведет к активации комплемента и воспаления клубочкового аппарата почек [97, 65, 165, 168, 208, 220, 230].

Клиническая картина люпус-нефрита многообразна и включает в себя следующие варианты: минимальный мочевого синдром, выраженный мочевого синдром в комбинации с гипертонией, нефротический синдром, часто сочетающийся с гематурией и гипертонией и быстро прогрессирующий гломерулонефрит. При этом, нет каких-либо специфических клинических признаков, свойственных именно люпус-нефриту [54, 102, 100, 119].

Доминирующим симптомом является протеинурия, которая встречается до 100% случаев, а нефротический синдром развивается примерно у половины больных [8, 70]. Микрогематурия присутствует почти всегда, но не бывает изолированной, макрогематурия встречается достаточно редко [69, 88, 143]. Артериальная гипертензия встречается в 50% случаев, более чем у половины больных отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации, нарушаются также канальцевые функции [5, 21, 88, 214]. Люпус-нефрит часто развивается в начале заболевания на фоне высокой активности процесса или возникает в период обострения [21, 52]. Преобладают тяжелые формы люпус-нефрита, частота которых достигает 63% [173].

В клинической практике также используется классификация люпус-нефрита, предложенная И.Е. Тареевой. Данная классификация удобна тем, что в ней, в зависимости от клинических особенностей, характера течения и

прогноза заболевания, выделяются несколько вариантов люпус-нефрита [52, 61].

1. Активный нефрит.

- Быстро прогрессирующий волчаночный нефрит;
- Медленно прогрессирующий волчаночный нефрит;
- А. с нефротическим синдромом;
- Б. с выраженным мочевым синдромом;

2. Неактивный нефрит с минимальным мочевым синдромом или субклиническая протеинурия.

Клинически люпус-нефрит выявляется, по данным разных авторов, у 50-70% больных СКВ, а морфологические изменения - еще чаще [48, 49, 52, 85, 88, 100, 102, 119, 193, 195]. Изучение почечных биоптатов больших групп больных показывает, что люпус-нефрит имеет место практически во всех случаях СКВ. Даже при отсутствии протеинурии и изменений мочевого осадка в биопсийном материале практически всегда обнаруживают изменения, особенно при использовании методов иммунофлюоресценции и электронной микроскопии [1, 108]. Помимо собственно люпус-нефрита, может развиваться также почечная тромботическая микроангиопатия, тромбозы почечных артерий и вен, обусловленные наличием АФАТ, и иммунокомплексные тубулоинтерстициальные повреждения [33, 187].

Основные клинические проявления люпус-нефрита – лабораторные изменения мочи, повышение артериального давления, отеки и снижение почечной функции. [32, 66, 88, 116, 214]. Протеинурия играет важное значение в повреждении клубочков, канальцев и интерстиция [87, 128]. Если раньше считали, что протеинурия является показателем тяжести поражения почек, то в настоящее время доказано токсическое действие профильтровавшегося белка на почки, что позволяет рассматривать ее как независимый фактор прогрессирования [30, 159, 194]. Имеются данные, что при латентной форме люпус-нефрита и первичного гломерулонефрита 5-ти и 10-ти летняя почечная выживаемость с протеинурией менее 1,0 г в сутки была соответственно 100 и

78%, а при протеинурии более 1,0 г в сутки соответственно 89 и 54% [30, 56, 87, 172].

Разнообразны также и морфологические изменения при люпус-нефрите. Гистологически выделяют шесть различных классов нефропатий, классифицированных Международной организацией здравоохранения. Национальное общество нефрологов/Общество патологии почек (ISN/RPS), представляющее различные проявления и тяжесть поражения почек при СКВ [152]. Согласно классификации выделяют очаговый пролиферативный волчаночный нефрит, диффузный пролиферативный волчаночный нефрит, мембранозный, мезангиопролиферативный, мезангиокапиллярный и фибропластический нефриты. Пациенты с пролиферативной формой люпус-нефрита подвергаются наибольшему риску при заместительной почечной терапии [224]. Кроме того, серповидный гломерулонефрит, тромботическая микроангиопатия или обширный тубулоинтерстиций увеличивают риск ухудшения почечного прогноза у пациентов с ВН [146, 153, 157, 158]. Пациенты с люпус-нефритом имеют более высокий уровень смертности и умирают раньше, чем больные СКВ без люпус-нефрита [224]; поэтому ранняя диагностика ЛН и своевременное начало лечения имеют жизненно важное значение для предотвращения заболевания и прогрессирования. Многие исследования были проведены в случаях люпус-нефритом с целью определить предикторы более неблагоприятного прогноза; однако их результаты противоречивы [39, 69, 99, 149, 229].

Классификация ВОЗ, базирующаяся на данных световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии, позволяет выделить 6 классов изменений в зависимости от наличия мезангиальных, очаговых и диффузных активных и склерозирующих повреждений, мембранозных изменений, а также наличия и локализации депозитов [92]. При сопоставлении можно отметить параллели между мезангиопролиферативным гломерулонефритом и II классом и отчасти между очаговым пролиферативный волчаночный нефритом и III классом. Класс IV включает в себя диффузный

пролиферативный волчаночный нефрит, а также случаи мезангиокапиллярного гломерулонефрита. Класс V соответствует мембранозному нефриту, а VI - фибропластическому [52]. Частота обнаружения различных морфологических классов варьирует, наиболее часто выявляются изменения IV класса - до 60% случаев [32, 88, 178, 215].

Существующая морфологическая классификация люпус-нефрита, 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 и почечный васкулит, а также волчаночную подоцитопатию [69]. Необходимо отметить, что в настоящее время группой представителей RPS (Renal Pathology Society) обсуждается проект следующего пересмотра морфологических определений в рамках различных классов люпус-нефрита (включая характеристику признаков экстракапиллярного ГН – полулуний), индексов активности и хронизации [116].

Выполнение биопсии почки желательно у всех пациентов с СКВ при наличии изменений в моче, а по мнению некоторых авторов, и в их отсутствие, поскольку прогноз во многом зависит от морфологических особенностей заболевания [57, 60, 88, 97, 116, 141]. И хотя более тяжелые морфологические изменения часто соответствуют и более ярким клиническим и иммунологическим проявлениям, гистологическая картина не может быть с определенностью предсказана исходя из особенностей клиники [57, 88]. При этом клинико гистологические корреляции могут служить предикторами непосредственных и отдаленных исходов заболевания [141].

У пациентов люпус-нефритом с изменениями I и IIА классов мочевой синдром отсутствует. У больных с изменениями IIВ класса отмечается умеренная протеинурия. При изменениях III класса имеется выраженная протеинурия и эритроцитурия. У трети больных выявляется нефротический

синдром, нарушение функции почек отмечается редко. У пациентов с изменениями IV класса в большинстве случаев имеет место нефротический синдром, гематурия, артериальная гипертензия и почечная недостаточность. При изменениях V класса преобладает протеинурия - от умеренной до выраженной. У четверти больных встречается нарушение функции почек и артериальная гипертензия. У больных с изменениями IV и, в меньшей степени, III классов выявляются, как правило, высокие титры АТ к ДНК и гипокомплементемия [44, 52, 85, 86, 94, 193, 195]. По данным метаанализа 187 исследований с участием 18309 пациентов с люпус-нефритом (1971–2015 гг.), наиболее высокий риск достижения тХПН наблюдается при люпус-нефрите IV класса. В частности, в развитых странах через 15 лет тХПН достигли приблизительно 44% пациентов с люпус-нефрите IV класса по сравнению с 20% пациентов с люпус-нефритом V класса [190].

Анализ многочисленных исследований, посвященных клинико-морфологическим сопоставлениям при ГН, позволяет констатировать наличие определенных взаимосвязей особенностей морфологических поражений почек с клинической картиной заболевания, характером течения и прогнозом [63, 83, 130].

В соответствии с классификацией, предложенной экспертами Интернациональной Ассоциации Нефрологов и Интернациональной Ассоциации Морфологов, нашедшей широкое клиническое применение за короткий срок времени, выделяют 6 морфологических классов.

При I-II морфологическом классе ("чистом" мезангиальном) гломерулонефрите однозначно прогноз признается благоприятным. Для этого класса характерно наличие изолированного мочевого синдрома, латентное течение и благоприятный прогноз. Развитие терминальной стадии почечной недостаточности не присуще этому классу, в связи, с чем доминирует точка зрения, что больные этого класса не нуждаются в проведении активной иммунодепрессивной терапии [163, 193, 195].

При III и IV морфологических классах (фокальном и диффузном, соответственно) ГН без адекватной патогенетической терапии наблюдается довольно быстрое развитие почечной недостаточности (в течение нескольких лет, а в ряде случаев - и месяцев) и неуклонное ее прогрессирование в терминальную стадию [42, 72, 81, 193, 195, 205, 211].

Реальная оценка прогноза V морфологического класса (мембранозного) ГН затруднена в связи с выделением 4 подклассов, отсутствием унифицированного деления больных на подклассы, а также в связи с ограниченным количеством контролируемых исследований, а также малыми группами изучаемых пациентов [161]. IV класс изменений, по мнению большинства исследователей, является наиболее неблагоприятным, в особенности при наличии полулуний, выраженных склерозирующих изменений и тубулоинтерстициального компонента [48, 52, 94, 97, 101, 180, 215].

Некоторые авторы отмечают прогностическое значение так называемых индексов хронизации и активности [9, 55]. Каждый фактор оценивается от 0 до 3, максимальный индекс хронизации 12, максимальный индекс активности 24. Плохой прогноз ассоциируется с высоким индексом хронизации [9]. Вместе с тем, по мнению авторов, проводивших повторные биопсии после лечения, индекс хронизации на прогноз не влияет [215].

Индекс активности отражает изменения, потенциально ведущие к необратимому почечному повреждению, однако подвергающиеся обратному развитию при адекватном лечении, и таким образом, хотя и не имеет абсолютного прогностического значения, полезен при определении тактики лечения [9]. Противоречивость мнений о роли этих индексов может объясняться различиями в морфологической интерпретации, критериях отбора пациентов, оценке исходов заболевания, характере лечения и длительности наблюдения. Помимо морфологического типа, отрицательное прогностическое значение имеют нарушение функции почек, артериальная гипертензия, выраженная гематурия, а также мужской пол, высокие титры АТДНК, низкий

уровень комплемента, анемия, тромбоцитопения и наличие полисерозита [88, 94, 97, 101, 180].

Течение и прогноз при СКВ и в особенности люпус-нефрите в настоящее время не могут рассматриваться вне связи с результатами лечения. За последние 40 лет прогноз заболевания существенно улучшился, 5-летняя увеличилась почти в два раза как при СКВ в целом, так и при люпус-нефрите [48, 88]. При люпус-нефрите с изменениями IV класса динамика еще более яркая. Если 30 и более лет назад выживаемость пациентов с изменениями IV класса редко превышала 1-2 года, то в последующем 5-летняя выживаемость возросла более чем в 4 раза [88, 122, 151]. Прогноз у таких больных, зависящий как от тяжести поражения почек, так и от своевременного назначения активной терапии, значительно улучшился в последние десятилетия. 30-40 лет назад лишь единичные больные с тяжелым люпус-нефритом жили более 1-2 лет, при менее тяжелых формах половина больных умирала в ближайшие 5 лет. В настоящее время 70-80% больных с тяжелым люпус-нефритом живут дольше 5 лет. J.St. Cameron приводит данные мета-анализа 18 публикаций, появившихся за 45 лет. Выживаемость больных с тяжелым люпус-нефритом (класс 1У) в 1953-1969 гг. составляла 17%, в 1970-1979 гг. - 55%, в 1980-1989 гг. - 80% и в 1990-1995 гг. - уже 82%.

В 50-е годы прошлого столетия 5-летней выживаемости достигали лишь 17% больных люпус-нефритом. Применение ГКС и иммунодепрессантов значительно снизили смертность за последние годы. С учётом лечения до 10-летнего порога доживает 72% больных люпус-нефритом и 61% переживают 20-летний порог. Если ранний возраст – прогноз значительно хуже. Снижается выживаемость у мужчин старше 25 лет и у женщин младше 25 лет [140].

1.2. Иммунологические показатели люпус-нефрита.

В патогенезе СКВ в целом, и люпус-нефрите в частности, важное место отводится иммунным механизмам, многие аспекты которых, несмотря на интенсивное изучение, остаются неясными. СКВ характеризуется изменениями практически всех известных функций иммунокомпетентных клеток и

ассоциирована с многообразными клеточными иммунологическими нарушениями [59, 182, 230].

Патогенетические механизмы, обусловленные нарушениями иммунитета, приводят к развитию аутоиммунного патологического процесса при СКВ и люпус-нефрита [41, 43, 50, 132, 213], поэтому уточнение аутоиммунных нарушений, иммуновоспалительных реакций и ассоциированных с ними клинических проявлений болезни является актуальной задачей медицины, в первую очередь ревматологии [12].

Различные варианты клинического течения и активности СКВ с люпус-нефритом предполагают при назначении патогенетической терапии дифференцированного подхода, основанного не только на оценке активности, но и на преобладании клинических проявлений заболевания с учетом разнообразных иммунологических нарушений [36, 174].

Люпус-нефрит является парадигмой (моделью) иммунокомплексного воспаления, механизм развития которого отражает патогенез СКВ в целом [22, 55, 88]. Основу заболевания составляет поликлональная гиперактивность В-клеточной системы, проявляющаяся неконтролируемой продукцией антител, и/или дефекты Т-клеточной саморегуляции, приводящие к нарушению апоптоза клеток и процесса распознавания с потерей иммунной толерантности к собственным АГ, в первую очередь ядерным [22, 150, 152, 162, 203, 217]. Среди эффекторных механизмов почечного повреждения выделяют комплемент, полиморфные клетки, моноциты, их факторы адгезии и аттрактантные молекулы, синтез цитокинов, хемокинов, эйкозаноидов, эндотелинов и т.д., большое значение придается повреждению CD8- и CD4+ Т-клетками и макрофагами интерстиция с последующим развитием фиброза и утратой перитубулярных капилляров. К настоящему времени определено большое количество антител к различным фрагментам ядерных структур. Роль их в патогенезе данного заболевания неоднозначна, но может определять клинические особенности болезни. АТ направлены против нуклеиновых кислот и белков, относящихся к внутриклеточной транскрипции и механизму

трансляции: их основными мишенями являются нуклеосомы (ДНК-гистоны) или четверка антигенов из собственного хроматина, мелкие ядерные рибонуклеопротеины (sn RNP) и мелкие цитоплазматические рибонуклеопротеины (sc RNP). Диагностически значимыми считаются антитела, направленные против нативной ДНК, Smith (Sm)-антигена и C1q. Наибольшей специфичностью и патогенностью обладают АТДНК. Потенциально нефритогенными считаются АТ к ДНК изотипа IgG2b, запускающие классический путь активации комплемента. Помимо АТ к ДНК, придается значение и другим ауто-АТ к различным клеточным структурам. Так, анти-Ro- и анти-C1q + -АТ ассоциируются с тяжелым поражением почек [74, 113, 185, 223, 200].

Известно, что В-лимфоциты имеют важное значение в патогенезе СКВ [37, 106, 129, 139]. В-лимфоциты не только являются предшественниками клеток, продуцирующих патогенные аутоантитела, они также регулируют функции других иммунокомпетентных клеток, Т-лимфоцитов, дендритных клеток, секретируют цитокины [20, 37, 145] и являются мощными антигенпрезентирующими клетками [191]. В-лимфоциты при СКВ имеют некоторые особенности: они более чувствительны к стимулирующим эффектам цитокинов и более склонны к поликлональной активации под влиянием различных стимулов [112, 217]. Кроме того, у больных СКВ при взаимодействии Т- и В-клеток посредством костимулирующих молекул генерируется антиапоптотический сигнал, что ведет к увеличению числа аутореактивных В-лимфоцитов, продуцирующих патогенные ауто-АТ [188].

Образование аутоАТ при СКВ происходит при генерализованной патологии иммунных клеток, в том числе В, Т-клеточного и моноцитарного рядов. Эти иммунные нарушения стимулируют гиперреактивность В-клеток, появляется гиперглобулинемия, увеличивается количество клеток, синтезирующих антитела, усиливается ответ на многие антигены (как собственные, так и чужеродные). Другим последствием поражения В- и Т-клеток при системной красной волчанке становится нарушение толерантности.

У здоровых лиц нет реакции на предшественники АТДНК (или они разрушаются), тогда как у больных СКВ и экспериментальных животных они сохраняются и накапливаются, в результате чего запускают формирование высокоактивных аутоантител [46].

В течение последних десятилетий понимание роли В-лимфоцитов в аутоиммунном воспалении при ревматических заболеваниях существенно изменилось. Стало известно, что В-клетки презентуют антигены Т-лимфоцитам, влияют на их активацию, индуцируют дифференцировку фолликулярных дендритных клеток, эктопический лимфонеогенез, а также участвуют в синтезе провоспалительных цитокинов и аутоАТ [79, 160, 206]. Развитие аутоиммунных нарушений характеризуется потерей В-клеточной толерантности, что приводит к выживанию аутореактивных клонов В-клеток и их дифференцировке в аутореактивные плазматические клетки, синтезирующие широкий спектр аутоАТ, которые, активируя систему комплемента и лимфоциты (прямо или через образование иммунных комплексов), индуцируют воспаление и деструкцию тканей организма [131].

Поликлональная активация В-клеток при СКВ сопровождается нарушением гомеостаза В-лимфоцитов периферической крови [135, 177], в частности, выраженной экспансией CD27⁺ В-клеток памяти [67, 105, 156]. Полагают, что увеличение количества В-клеток памяти, отражающее потерю периферической толерантности, дефект негативной селекции, усиление активации и дифференцировки наивных В-клеток, а также отсутствие чувствительности к иммуносупрессивным препаратам, значительно повышает риск развития аутоиммунных реакций [108].

При СКВ обнаружены аутоАТДНК, к растворимым АГ тканевых рибонуклеопротеинов, к АГ цитоплазмы нейтрофильных гранулоцитов, особенности неконтролируемого иммунокомплексного процесса [73, 107, 132, 200].

Особое место среди иммунных нарушений занимают Т-клеточные дефекты. Часто выявляются уменьшение количества циркулирующих Т-

лимфоцитов, изменение уровней и функциональной активности их субпопуляций. Многие исследователи полагают, что дефекты Т-клеточных субпопуляций с нарушением иммунорегуляции могут играть центральную роль в патогенезе СКВ. Показано, что блокирование CD4⁺ Т-клеток предупреждает начало заболевания, кроме того, атимические мыши не развивают СКВ [63, 152, 212]. Отмечаемый при СКВ дефицит супрессорной функции ведет к повышению синтеза АТ и, возможно, к продукции аутоАТ. Показано, что продукция АТДНК может воспроизводиться *in vitro* совместным культивированием Т- и В-клеток больных активной СКВ. CD8⁺-клетки (супрессоры/цитотоксики) больных неактивной СКВ супрессируют продукцию АТДНК, в то время как CD8⁺-клетки больных активной СКВ таким свойством не обладают. Это свидетельствует о возможной роли нарушения CD8⁺-супрессорной активности в продукции АТДНК у пациентов с СКВ. Среди наиболее убедительных доказательств важной роли Т-клеток в патогенезе СКВ приводятся сообщения о значительных и часто драматических терапевтических эффектах, получаемых при воздействии агентов, истощающих Т-клетки. У части пациентов с тяжелыми ренальными поражениями, резистентными к общепринятой иммунодепрессивной терапии, получен хороший клинический эффект в результате облучения лимфатических узлов [64, 132, 223].

Нарушению системы цитокинов отводится важное место в развитии СКВ у человека и у экспериментальных животных. Цитокины I типа (ИЛ-2, ИЛ-12, ИФН- γ) принимают участие в клеточно-опосредованных иммунных реакциях. При СКВ снижена продукция ИЛ-2 CD4⁺клетками; Т-лимфоциты имеют нарушенную способность к образованию интерлейкина-2; значительно повышен уровень ИФН- γ (введение ИФН- γ активизирует течение СКВ; блокирование рецепторов ИФН- γ превентивует развитие ЛН у мышей); ИЛ-12 ингибирует спонтанную продукцию иммуноглобулинов; образование ИЛ-12 В-лимфоцитами нарушено (в эксперименте введение ИЛ-12 мышам снижает активность СКВ). Цитокины II типа (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-12-10) регулируют продукцию АТ. Продукция интерлейкина-10 при СКВ значительно увеличена,

что коррелирует с активностью заболевания; продукция ауто-АТ к ДНК блокируется АТ к ИЛ-10. Цитокины III типа (ИЛ-1, ФНО- α , фактор, трансформирующий рост-бета — TGF- β) влияют на различные компоненты клеточных и гуморальных иммунных реакций. Уровни ИЛ-1 и ФНО- α повышены при СКВ. Продукция ФНО- α активируется иммунными комплексами, он выявляется в гломерулярных структурах при биопсии почки у больных люпус-нефритом.

При СКВ наблюдаются разноплановые В-клеточные нарушения, обуславливающие гиперактивность В-лимфоцитов, что является одной из характерных особенностей заболевания. Внутренний дефект В-лимфоцитов при СКВ проявляется увеличением спонтанного синтеза иммуоглобулинов на одну клетку *in vitro*, повышением количества IgG и IgA-секретирующих клеток и снижением ответа на митоген лаконоса. В-клетки больных СКВ имеют дефекты восприятия регуляторных сигналов, что также отчасти может объяснять их избыточную реактивность. У пациентов с СКВ отмечают увеличенные количества созревающих В-клеток, а также повышение скорости пролиферации и активации В-клеток и скорости секреции и иммуоглобулинов В-клетками. Так, количество иммуоглобулинсекретирующих В-клеток у больных с высокой степенью активности СКВ в 50 раз превышает нормальные значения, а у больных с неактивной СКВ эти уровни превосходят норму лишь в 2–3 раза.

Предложено несколько объяснений характерной для СКВ В-клеточной гиперактивности:

- 1) экспансия уникальных популяций В-клеток, предрасположенных к продукции аутоАТ;
- 2) внутренние дефекты В-клеток (увеличенная восприимчивость к стимулирующим влияниям и/или гиперпродукция факторов роста, сниженная восприимчивость к ингибиторным влияниям);
- 3) избыточная продукция факторов роста в микроокружении;
- 4) аутоАГ управляемая иммуностимуляция;
- 5) поликлональная активация В-клеток.

К важнейшим факторам патогенеза СКВ относят нарушения процессов, обеспечивающих развитие толерантности к аутоАГ, закономерным следствием чего является ненормальная продукция широкого спектра ауто-АТ [73, 107, 200]. Возможными причинами развития дефектов толерантности могут быть как Т, так и В-зависимые нарушения.

При этом среди Т-клеточных дефектов можно выделить:

- а) нарушения внутритимических отбора и уничтожения аутореактивных Т-клеток;
- б) нарушения развития периферической Т-клеточной анэргии;
- в) дефекты функции Т-супрессоров;
- г) гиперактивность Т-хелперов, ведущая к гиперактивации В-клетки.

А среди В-клеточных дефектов выделяют:

- а) избыточный ответ В-клеток на иммуностимуляторные сигналы и избыточную продукцию В-лимфоцитами таких сигналов;
- б) сниженный ответ на толерогенные сигналы и сниженную продукцию таких сигналов;
- в) селективный отбор атипических аутореактивных В-клеток.

Определенное место в развитии гиперпродукции аутоАТ при СКВ отводится нарушениям идиотипических сетей. Полагают, что имеет место сдвиг идиотипической регуляции в направлении стимулирования образования аутоАТ. Дефекты идиотипической регуляции описываются у больных с активной СКВ, в то время как в период ремиссии они либо отсутствуют, либо представляются менее выраженными.

Важное значение в развитии иммунопатологических процессов при СКВ придается снижению абсолютного и относительного количества и нарушению функциональной способности НК - клеток (natural killer – естественные киллеры). При этом развиваются нарушения как цитотоксической, так и иммунорегуляторной функций НК-лимфоцитов. Снижение цитотоксической активности НК-клеток при СКВ представляет широко известный феномен, причем степень выраженности нарушения возрастает с увеличением

активности заболевания. Изменения регуляторных НК-клеточных влияний включают как ослабление активирующего действия на CD8⁺ Т-супрессоров, так и усиление прямых хелперных влияний на В-клетки. Оба эти влияния обуславливают «разрешающий» эффект НК-клеток на накопление АТ-продуцирующих лимфоцитарных клонов. Инактивация НК-клеток может быть обусловлена воздействием антилимфоцитарных АТ, дефектами интерферонзависимой активации этих иммуноцитов, а также связыванием Fc-рецепторов НК-клеток ЦИК и другими гуморальными факторами.

Люпус-нефрит и СКВ, в целом, характеризуется гетерогенным поликлональным аутоАТ ответом. АутоАТ обуславливают развитие клинических проявлений заболевания как непосредственным воздействием на мишени (антиэритроцитарные, антитромбоцитарные, антилимфоцитарные и др. АТ), так и опосредованно, через формирование и депозицию иммунных комплексов с активацией каскадных систем и индукцией воспалительного ответа. По данным различных исследователей, частота выявления аутоАТ и их спектр при люпус-нефрите широко варьируют, что может быть обусловлено как неоднородностью популяций больных по степени активности процесса, так и разнообразием используемых методик и реагентов [132, 182]. Различные типы аутоАТ определяются с неодинаковой частотой. Так, АТДНК и к гистонам выявляются соответственно у 70–95 и 40% больных, в то время как АТ к ALU-протеину отмечаются лишь в 3% случаев. Некоторые аутоАТ высокоспецифичны для СКВ (АТДНК (dsДНК) и к Sm) и широко используются в качестве диагностических маркеров заболевания. Характерной особенностью «аутоАТ профиля» больных СКВ является наличие одновременно нескольких (обычно не менее 3) различных аутоАТ, причем в ряде случаев их сочетания являются высокоспецифичными для заболевания, хотя специфичность каждого из них существенно ниже. Среди аутоАТ наиболее специфичными для СКВ являются АНА, направленные против различных ядерных компонентов, включая ДНК, РНК, гистоны и нуклеопротеиновые комплексы [75, 152]. Наряду с АТ к нуклеарным структурам при СКВ могут определяться АТ к

мембранным и цитоплазматическим детерминантам различных клеток, растворимым протеинам и другим компонентам. Полагают, что в индукции образования аутоАТ задействованы как неспецифические, так и АГ-специфические иммунорегуляторные нарушения. Важная роль аутоАТ в развитии некоторых клинических проявлений СКВ требует более подробного обсуждения отдельных типов АТ.

Среди выявляемых при СКВ АНА особое значение в патогенезе заболевания придается аутоАТ к ДНК, которые рассматриваются как классические ауто-АТ, характеризующие СКВ. Высокоавидные IgG-АТ к двуспиральной ДНК играют ведущую роль в индукции некоторых проявлений СКВ (особенно люпус-нефрита) и являются хорошими маркерами активности заболевания. В соответствии с современными представлениями выделяют различные подклассы АТДНК, которые отличаются по изотипам, комплементфиксирующим способностям, авидности к ДНК, антигенным специфичностям, заряду и идиотипам. Здоровые лица и здоровые мыши продуцируют АТДНК в качестве компонента нормального иммунного репертуара. Эти «естественные» аутоАТ представляют собой преимущественно IgM и реагируют, в основном, с односпиральной ДНК. Они имеют низкую авидность к ДНК и являются полиреактивными [73, 107, 184, 200]. Показано, что моноклональные АТДНК реагируют с многими полинуклеотидами, Sm-антигеном, цитоскелетными протеинами, гистонами, ламинином, фосфолипидами, Fc участками Ig, структурами клеточной поверхности (на тромбоцитах, лимфоцитах), протеогликанами, таких как гепаран-сульфат, миелин, ганглиозиды, бактериальные полисахариды и протеины. При этом следует отметить, что в условиях нормального иммунного репертуара образуются не только IgM-низкоавидные аутоАТ к односпиральной ДНК, но также некоторое количество IgM и IgG подклассов, которые связываются с двуспиральной ДНК. Важно указать, что IgM и IgG-АТ к односпиральной ДНК могут выявляться как у здоровых лиц, так и при различных заболеваниях, связанных с В-клеточной активацией, включая инфекции, хронические

воспалительные заболевания. Пациенты с СКВ способны к продукции повышенного количества АТДНК и синтезу подклассов АТДНК, которые отличаются от имеющихся в нормальном иммунном репертуаре. Установлено, что АТДНК, коррелирующие с активностью СКВ в целом и люпус-нефрит в частности, относятся к IgG, являются комплементфиксирующими и имеют высокую авидность к двуспиральной ДНК. Такие АТ обычно связывают как двуспиральную, так и односпиральную ДНК, только малая часть их связывает изолированно двуспиральную ДНК. Патогенные АТДНК не имеют широкой низкоавидной полиреактивности, характерной для IgM, АТДНК из нормального иммунного репертуара. У больных с люпус-нефритом показано также наличие ДНК-анти-ДНК ИК в структурах клубочков, что дает основание некоторым исследователям считать депозицию подобных ИК одним из центральных факторов патогенеза ренальных повреждений. Интимные механизмы локализации АТДНК в структурах клубочка неясны. Предполагается возможность как сочетанного (одновременного или последовательного), так и изолированного вовлечения различных типов аккумуляции ИК, включая депозицию преформированных ИК и образование их *in situ* [164, 181, 184].

Антифосфолипидные антитела - АФАТ представляют гетерогенную группу аутоАТ, выявляемых в сыворотке крови пациентов с различными системными заболеваниями соединительной ткани (прежде всего, с СКВ), Наличие этих аутоАТ в сыворотке крови ассоциировано с рекуррентными артериальными и/или венозными тромбозами, повторными самопроизвольными абортами, тромбоцитопенией, неврологическими и другими нарушениями, что объединено собирательным термином «антифосфолипидный синдром». АФАТ, включающие волчаночный антикоагулянт, АТ к кардиолипину и АТ, ответственные за образование ложноположительных реакций на сифилис, выявляются при СКВ с частотой от 7 до 86%. антитела к антигенам цитоплазмы нейтрофилов (ANCA). В патогенезе СКВ, протекающей с развитием поражения артерий малого калибра,

определенное место отводится образованию аутоАТ к ANCA с последующим развитием медиированного нейтрофилами повреждения эндотелиальных клеток.

Понятием ANCA объединяют аутоАТ, специфичные по отношению к протеинам, находящимся внутри цитоплазматических гранул нейтрофильных гранулоцитов и лизосом моноцитов. Роль ANCA при СКВ рассматривается как неоднозначная. По данным ряда авторов, ANCA выявляются у 16–22% больных СКВ и ассоциированы с наличием венозных тромбозов, серозитов и livedo reticularis. Полагают, что некоторые из типов ANCA были ассоциированы с определенными активными клиническими проявлениями заболевания. [95, 96, 179].

В последние годы значительно возрос интерес к изучению механизмов активации В-клеток при СКВ с поражением почек [108]. Среди механизмов иммунопатогенеза ЛН важное место занимают нарушения регуляции синтеза ИФН типа I [35]. 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-17А, ИЛ-23 [35, 34, 68, 91]. У пациентов с люпус-нефритом обнаружены статистически значимое повышение концентрации BAFF, APRIL в сравнении с пациентами без него и их ассоциация с высокой активностью болезни (SLEDAI-2K \geq 8 баллов) [18, 155].

Важными факторами, контролирующими рост, выживание и дифференцировку аутореактивных В-клеток, являются два цитокина, относящихся к семейству фактора некроза опухоли α (ФНО α): BAFF (B-cell activation factor – В-клеточный активационный фактор), называемый также BLyS (B-lymphocyte stimulator – В-лимфоцитарный стимулятор), и APRIL (a proliferation-inducing ligand – индуцирующий пролиферацию лиганд) [20, 161, 209]. Рецепторами для них служат BCMA (B-cell maturation antigen – В-клеточный антиген созревания), TACI (transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor – трансмембранный активатор,

модулятор кальция и активатор лиганда циклофилина) и BAFF-R (рецептор BAFF, BR3), которые экспрессируются на мембране В-клеток, плазматических клеток и отдельных субпопуляций Т-клеток (BAFF-R) [37, 103, 226]. BAFF и APRIL продуцируются стромальными клетками лимфоидных органов, миелоидными клетками (моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками) и остеокластами [104, 216]. BAFF существует в двух формах: связанной с мембраной и свободной растворимой [84]. Связанная форма BAFF экспрессируется на поверхности большого количества иммунных клеток (моноциты, активированные макрофаги, Т-клетки, дендритные клетки), причем его экспрессия и секреция могут усиливаться за счет активности провоспалительных цитокинов [80, 121]. После отделения от мембраны BAFF переходит в свободную форму и становится растворимым тримером, служащим лигандом для трех рецепторов (BCMA, TACI и BR3). BAFF является единственным лигандом для BR3, в то время как TACI и BCMA могут связываться не только с BAFF, но и с APRIL. Взаимодействие лиганда с рецептором различается по степени аффинности: BAFF сильнее связывается с BR3, чем с BCMA или TACI.

По данным исследований *in vitro*, BAFF является сильным костимулятором активации В-клеток, индуцирующим пролиферацию, дифференцировку, выживание плазматических клеток и переключение синтеза IgG [84]. Результаты исследований на животных моделях показали, что увеличение экспрессии BAFF может приводить к системному аутоиммунному заболеванию. У BAFF-трансгенных мышей развиваются тяжелая В-клеточная гиперплазия и люпус-подобное заболевание, характеризующееся наличием аутоАТ к ядерным антигенам и отложением ИК в почках [78, 161, 183, 197]. Кроме того, на двух мышинных моделях СКВ (MRL/Mp-lpr/lpr и NZB/W F1) был выявлен повышенный уровень BAFF, который коррелировал с аутоиммунным поражением почек, причем лечение с помощью растворимых рецепторов BAFF существенно улучшало выживание «люпус-мышей» [207]. В отличие от BAFF, эффекты которого хорошо известны, потенциальная роль APRIL в патогенезе

аутоиммунных заболеваний представляется менее значимой и ясной. Ранее сообщалось, что APRIL может являться стимулятором В-клеток *in vitro*, что позволяет предположить его участие в механизмах активации В-лимфоцитов при аутоиммунных заболеваниях [129]. По данным С.О. Jacob и соавт., APRIL не оказывал существенного влияния на патогенез СКВ: у мышей с дефицитом APRIL (NZM2338. April^{-/-}) и у дикого типа мышей (WTNZM2338) клинические проявления заболевания были похожими. У мышей с одновременным дефицитом APRIL и BAFF (NZM2338. Baff^{-/-}.April^{-/-}) наблюдалось более выраженное уменьшение количества плазмочитов костного мозга, уровней антихроматиновых АТ и АТДНК в крови, чем у мышей, не имеющих гена Baff (NZM2338. Baff^{-/-}), однако тяжесть поражения почек была одинаковой в обеих когортах животных. По мнению авторов, комбинированное подавление APRIL и BAFF с помощью TACI-Ig сопровождается усилением иммуносупрессии без повышения терапевтической эффективности препарата.

Показано увеличение концентрации BAFF в сыворотке крови при СКВ [18, 155], которое в ряде случаев коррелирует с уровнем циркулирующих аутоАТ. Полагают, что гиперпродукция BAFF может стимулировать образование плазмобластов и повышать выживаемость аутореактивных клонов В-клеток [183, 78, 216]. По данным литературы, повышенный уровень BAFF выявляется у 30–50% больных СКВ [18, 155].

Эти данные указывают на важное место В-клеток в патогенезе люпус-нефрита. Являющаяся характерным ведущим звеном иммунопатогенеза СКВ и люпус-нефрита поликлональная В-активация, проявляется высокими уровнями ЦИК, Ig, АНФ, АТДНК. В свою очередь, особое место в оценке В-активации при СКВ занимают методы изучения пролиферативной и Ig-синтезирующей функции периферических лимфоцитов, позволившие установить высокую пролиферативную и Ig-синтезирующую активность В-лимфоцитов при этой болезни [14, 15, 16, 25, 26, 27, 28, 29].

Развитие люпус-нефрита обычно ассоциировано с высокой клинической и иммунологической активностью СКВ [6];

Несмотря на существенный прогресс в диагностике и лечении СКВ, развитие люпус-нефрита остается значимым фактором, негативно влияющим не только на почечную, но и на общую выживаемость пациентов [142, 196]. Пациенты с люпус-нефритом имеют более высокий коэффициент смертности и умирают раньше, чем пациенты с СКВ без люпус-нефрита [222, 224]; поэтому ранняя диагностика люпус-нефрита и быстрое начало лечения имеют жизненно важное значение для предотвращения прогрессирования заболевания.

Представленные данные литературы демонстрируют несомненный вклад пролиферативной и Ig-синтезирующей активности В-лимфоцитов в развитие поликлональной активации В-клеток при люпус-нефрите, сопровождающейся гиперпродукцией широкого спектра аутоантител. Уточнение у больных ЛН механизмов активации пролиферативной и Ig-синтезирующей активности В-лимфоцитов на ранних этапах спонтанной активации на клеточном уровне позволит определить характер течения и степень активности на ранней стадии болезни и эффективность базисной иммунодепрессивной терапии.

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Клиническая характеристика больных

Нами было обследовано 206 больных СКВ в возрасте от 15 лет до 55 лет, из них 197 (95,6%) женщин и 9 (4,4%) мужчин, длительность болезни 0 - 6 месяцев имели 39 (18,9%), от 6 месяцев до 6 лет – 118 (57,3%) и свыше 6 лет – 49 (23,8) человек. Из 206 обследованных больных СКВ, острое течение болезни выявлено у 62 (30,1%), подострое течение - у 88 (42,7%) и хроническое течение у 56 (18,5%) человек; I степень активности патологического процесса имели 45 (21,8%), II степень активности - 86 (41,8%) и III степень активности - 75 (36,4%) пациентов; 174 больных относились к азиатской расе и 32 – европейской расе..

Диагноз СКВ основывался на классификационных критериях Европейской антиревматической лиги и Американской Коллегии ревматологов (EULAR/ACR, 2019), а степень активности, особенности развития и характер течения определяли в соответствии с классификацией СКВ, предложенной В.А. Насоновой.

Из 206 исследованных больных СКВ, признаки люпус-нефрита отмечены у 143 пациентов (которые составили опытную группу), а у 63 больных признаки нефрита отсутствовали (эти больные СКВ без нефрита составили группу сравнения).

При исследовании особенностей мочевого синдрома и спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов в качестве сравнительной группы, также, исследованы больные первичным хроническим гломерулонефритом (60 человек).

Больные были обследованы на момент обострения болезни при поступлении на стационарное лечение в отделения нефрологии и ревматологии Ошской межобластной объединенной клинической больницы.

Для включения больных опытной и сравнительных групп в исследование были выбраны следующие критерии: наличие достоверного диагноза, присутствие признаков активной фазы болезни в рамках I, II или III степени

активности, показание для назначения базисных иммунодепрессивных препаратов, а также согласие больного пройти предлагаемое обследование.

А вот критериями исключения больных люпус-нефритом из исследования были: ремиссия болезни, невозможность выполнения условий исследования, отказ пациента.

2.2. Методы исследования больных

Клинические методы обследования

Клиническое обследование больных состояло из сбора жалоб, анамнестических данных, также объективного осмотра с определением антропометрических показателей (рост, вес, ИМТ).

Для оценки активности СКВ к моменту дебюта люпус-нефрита использовали международный индекс SLEDAI (SLE Disease Activity Index). Индекс SLEDAI рассчитывали для каждого больного и выражали в баллах (табл.2.1).

Таблица № 2.1.

Расчет индекса SLEDAI

Симптомы	Максимальный счет (баллы):
Поражение ЦНС: эпиприступ психоз органические мозговые синдромы зрительные симптомы симптомы краниальных нервов головная боль нарушение мозгового кровообращения	8x7=56
Сосудистые поражения: Васкулит	8
Поражение почек: цилиндрурия гематурия > 5 эритроцитов в поле зрения (исключая камни, инфекцию и др.) протеинурия > 0,5г/сут. пиурия >5 лейкоцитов в поле зрения (исключая инфекцию)	4x4=16
Мышечно-суставные поражения:	4x2=8

артрит миозит	
Поражение кожи: «бабочка» алопеция изъязвление слизистых	2x3=6
Поражение серозных оболочек: плеврит перикардит	2x2=4
Иммунологические нарушения: гипокомплементемия повышение антител к нативной двухспиральной ДНК (dsDNA)	2x2=4
Гематологические нарушения: тромбоцитопения <100 тыс. в 1мкл лейкопения < 3 тыс. в 1 мкл	1x2=2
Конституциональные нарушения: Лихорадка	1x1=1

По индексу SLEDAI выделяли следующие степени активности СКВ: нет активности (SLEDAI 0 баллов), низкая активность (SLEDAI 1—5 баллов), средняя степень активности (SLEDAI 6—10 баллов), высокая степень активности (SLEDAI 11—19 баллов) и очень высокая степень активности (SLEDAI >20 баллов). Увеличение SLEDAI между двумя визитами на 3—12 баллов интерпретируется как умеренное обострение, более чем на 12 баллов — как тяжелое обострение СКВ [120, 221].

Лабораторные методы исследования

Лабораторные тесты включали в себя общий (развернутый) анализ крови и мочи, определения СОЭ, общего белка и белковых фракций, С-реактивного белка (СРБ), сывороточного креатинина, иммуноглобулина G, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), LE-клеток, антинуклеарного фактора (АНФ) на субстрате клеток Нер-2 и антител к нативной двухспиральной ДНК (dsDNA).

Инструментальные методы исследования

Для подтверждения заключительного клинического диагноза проводились следующие инструментальные методы исследования: рентгенологические исследование суставов и органов грудной клетки, электро-

и эхокардиографические исследования сердца, а также ультразвуковое исследование внутренних органов.

Определение спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов (СПАВЛ)

Лимфоциты выделяли из периферической венозной крови, стабилизированной антикоагулянтом, на градиенте плотности $1,007 \text{ г/см}^3$ верографин-фиколл.

Градиент готовили следующим образом: одну часть 76% раствора верографина смешивали с четырьмя частями раствора фикола. После тщательного перемешивания смесь была готова к употреблению (для длительного хранения смесь верографин-фиколл помещают в холодильник при 4°C). В бактериологическую пробирку наливали 2,5 мл смеси верографин-фиколл (высота столба смеси 2-2,5 см). Пробирку оставляли на столе до тех пор, пока смесь не примет комнатную температуру. Из локтевой вены брали 5 мл крови. Для предотвращения свертывания в кровь при взятии добавляли антикоагулянты: гепарин (20 единиц на 1,0 мл крови) или 0,1 мл 5%-ного раствора этилендиаминтетраацетата натрия (ЭДТА) на 1,0 мл крови. С помощью пастеровской пипетки аккуратно наслаивали цельную стабилизированную антикоагулянтами кровь в объеме 4 мл на градиент, избегая смешивания градиента и крови. Затем центрифугировали при 1500 об/мин в течение 30 минут. При этом эритроциты и гранулоциты оседают на дно пробирки, а на границе раздела градиента и крови находятся моноклеарные клетки. По всей площади сечения пробирки на границе раздела фаз отсасывали пастеровской пипеткой слой моноклеаров (плотное облачко над смесью). Клетки, прилипшие к стенке пробирки, собирали кончиком пипетки. Лимфоциты переносили в чистую центрифужную пробирку. Выделенные клетки дважды отмывали от плазмы средой 199 центрифугированием при 1000 об/мин в течение 5 минут. Над осадок отбрасывали, а лимфоциты ресуспендировали раствором питательной среды.

Выделенные лимфоциты отмывали еще 1 раз средой 199, путем центрифугирования при 1000 об/мин в течение 5 минут, затем ресуспендировали в 3-4 каплях среды 199, доводя концентрацию клеток до $4-5 \times 10^6$ /мл.

Исследование пролиферативной функции лимфоцитов проводили в монослойных культурах, созданных на предметных стеклах. Каплю густой свежевыделенной суспензии лимфоцитов наносили на 2 чистых обезжиренных предметных стекла (контроль и опыт), инкубировали во влажной камере при комнатной температуре 3-5 мин. После чего, не прилипшие клетки смывали средой 199. В результате на стекле оставалось четко сформированное пятно клеточного монослоя жизнеспособных клеток. Затем стекла со сформированным монослоем лимфоцитов, не допуская высыхания, сразу же помещали в камеры для культивирования с полной питательной средой (ППС). Затем в обе культуры лимфоцитов (контроль и опыт) добавляли В-клеточный митоген - ЛПС 5 мпд/мл производства НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалея. После чего камеру с контрольной культурой лимфоцитов немедленно помещали в холодильник при $t 4^{\circ}\text{C}$, а камеру с опытной культурой - в термостат при $t 37^{\circ}\text{C}$ с влажной камерой. Камеры инкубировали 2 часа. Затем стекла вынимали, ополаскивали в физиологическом растворе, фиксировали 15 мин 70% раствором этанола. Затем мазки окрашивали 0,001% акридиновым оранжевым (АО) по R.Rigler, исключая этап ацетилирования белков.

Рабочий раствор АО готовили в день опыта из маточного раствора АО концентрации 1:1000, разводя его цитратным буфером до концентрации 1:100000. Затем препарат промывали 10 минут в чистом цитратном буфере, подсушивали и флюориметрировали методом КЦФ. КЦФ проводили оригинальным методом на базе микроскопа ЛЮМАМ-ИЗ, используя фотометрическую приставку ФМЭЛ-1. Источником возбуждения служила лампа ДРК-120, дающая стабильный разряд, источник устанавливали по варианту освещения сверху, возбуждающий фильтр СС-15-4, запирающий фильтр ЖС-9. Световыделительная система устанавливалась по темнопольному

варианту с темнопольным ОПАК-объективом малой скрещенности увеличения 9x0,20. Для обеспечения максимальной регистрации интенсивности, люминесценция осуществлялась на ФЭУ-39А с базовым напряжением усилительного комплекса 1000-1500 вольт с выдачей результатов на цифровой вольтметр в регистре 2-20 вольт. Цитофлюориметрию лимфоидных клеток, окрашенных АО, осуществляли следующим образом. На произвольный участок препарата при невозбуждающем освещении фокусировали объектив фотометра, в котором был предварительно убран один из микрозондов с целью обеспечения измерения со всей площади объектива. После фокусирования объектива устанавливали положение, соответствующее убранному микрозону, заменяли светофильтр на возбуждающий и измеряли интенсивность флюоресценции в области 640 нм, выделяя эту область интерференционным светофильтром, встроенным в фотометр. После регистрации результата поворотом диска заменяли интерференционный фильтр на другой и измеряли флюоресценцию в области 530 нм. Вся процедура непосредственных измерений занимает 20-30 секунд, что практически устраняет эффект фотодеструкции АО.

Полученные результаты выражали отношением флюоресценции (Ф) комплекса АО с РНК (640 нм) к комплексу АО с ДНК (530 нм). Данное соотношение (Ф₆₄₀/Ф₅₃₀) известно как параметр А, отражающий степень активности ядерного хроматина клеток. Таким образом, определяли соотношение РНК/ДНК ядерного хроматина, которое закономерно изменяется в ходе активизации лимфоцитов. Сравнивая уровень параметра А в контроле и опыте, выводили показатель спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов (СПАВЛ) по формуле: СПАВЛ= (А опыт: А контроль) x 100 усл. ед.

Согласно указаниям разработчиков этого способа, за положительный результат данного исследования принято значение СПАВЛ равное 125 усл.ед. и более.

Определение спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов.

Исследование спонтанной Ig-синтезирующей активности В-лимфоцитов (СИАВЛ) проводили в монослойных культурах, созданных на предметных стеклах.

Сначала выделяли лимфоциты из периферической венозной крови человека, разработанным нами способом, путем центрифугирования крови на растворе верографина и поливинилпиралидона плотности 1,077 г/мл (Способ выделения лимфоцитов из периферической венозной крови человека// Патент КР №1253 от 31.03.2010 г.). Для этого сначала готовили разделительную смесь, для чего 1 часть 76% раствора верографина смешивали с 4 частями 15% раствора поливинилпиралидона. После тщательного перемешивания смесь готова к употреблению (для длительного хранения данную смесь помещали в холодильник при 4⁰С). В бактериологическую пробирку наливали 3 мл смеси (высота столба смеси 2-2,5 см). Пробирку оставляли на столе до тех пор, пока смесь не примет комнатную температуру. Затем 6 мл крови из локтевой вены вносили в пробирку с раствором гепарина для предотвращения свертывания в соотношении 20 единиц гепарина на 1,0 мл крови. Пипеткой аккуратно наслаивали цельную стабилизированную гепарином венозную кровь в объеме 6 мл на разделительную смесь, избегая смешивания разделительной смеси и крови. Затем пробирку с кровью и смесью центрифугировали при 1500 оборотов в минуту в течение 40 минут при этом эритроциты и гранулоциты оседали на дно пробирки, а на границе раздела находились лимфоциты. По всей площади сечения пробирки на границе раздела фаз отсасывали пастеровской пипеткой слой лимфоцитов (плотное облачко над смесью). Клетки, прилипшие к стенке, собирали кончиком пипетки. Лимфоциты переносили в чистую центрифужную пробирку. Выделенные клетки отмывали 1 раз не менее четырехкратным избытком питательной среды, затем взвесь лимфоцитов концентрировали центрифугированием при 1500 оборотов в минуту в течение 10 минут.

Затем, собранные с интерфазы лимфоциты 1 раз отмывали питательной средой, путем центрифугирования при 1000 об/мин в течение 5 минут.

Надосадоk отбрасывали, а моноклеары ресуспендировали 1,0 мл питательной среды. Затем по 0,5 мл суспензии лимфоцитов вносили в 2 (две) центрифужные пробирки (контроль и опыт) с питательной средой. Контроль немедленно помещали в холодильник при t 4°C, а опыт - в термостат при t 37°C с влажной камерой. Пробы инкубировали 18 часов в герметически закупоренных центрифужных пробирках. После инкубации пробы центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 минут, надосадоk отбрасывали, а лимфоциты ресуспендировали 2 каплями питательной среды. После чего получали монослой лимфоцитов, как описано выше. Сразу после получения монослоя его фиксировали 4% раствором формальдегида в течение 10 минут. После фиксации препарата промывали питательной средой, подсушивали и окрашивали люминесцирующей сывороткой против глобулинов человека, конъюгированной с флюоресцеинизотиоцианатом (ФИТЦ-сыворотка). После окрашивания и тщательного отмывания от не связавшихся белков и ФИТЦ, стекла подсушивали и проводили на базе микроскопа ЛЮМАМ-ИЗ, используя фотометрическую приставку ФМЭЛ-1. Источником возбуждающего излучения служила лампа ДРК-120, дающая стабильный разряд. Источник устанавливали по варианту освещения сверху. Световыделительная система устанавливалась по темнопольному варианту с темнопольным ОПАК-объективом малого увеличения 9×0,20 для обеспечения максимальной «скрещенности». Регистрация интенсивности люминесценции осуществлялась на ФЭУ-39А с базовым напряжением усилительного комплекса 1000-1500 вольт с выдачей результата на цифровой вольтметр в регистре 2-20 вольт. Линейность зависимости фототока от интенсивности люминесценции в данном диапазоне измерений и стабильности разряда источника излучения контролировались измерениями флюоресценции эталонных урановых стекол с толщиной 2,3 мм, при этом величина отношения интенсивности флюоресценции этих эталонов в области 530 нм оставалась постоянной изо дня в день.

Измерение Ig-синтезирующей функции лимфоцитов проводили в области 530 нм с площади участка препарата. Помимо суммарной флюоресценции на

том же участке препарата измеряли суммарное светорассеивание, используя для этого комбинацию не возбуждающих флюоресценцию светофильтров МС-1 и НС-10. Светорассеивание при выбранных условиях измерений линейно отражает клеточную плотность монослоя, поэтому отношение суммарной флюоресценции к светорассеиванию есть средняя флюоресценция на плоскости монослоя, или величина, отражающая уровень Ig на одну клетку в изучаемой лимфоидной популяции. Учитывая, что сила разряда лампы источника не является строго постоянной величиной и, следовательно, интенсивность флюоресценции может меняться от серии опытов к серии, вводили поправку к величине суммарной флюоресценции, измеряя в каждой серии определений флюоресценции эталонного уранового стекла толщиной 2,3 мм - Фэ. Отсюда среднюю флюоресценцию (Ф) плотности монослоя вычисляли по соотношению: $\Phi = \Phi : C \times \Phi_{\text{э}}$.

Данное соотношение отражает среднее количество внутриклеточных Ig, связанных с лимфоидной клеткой. Затем, сравнивая уровни Ig в опыте и контроле, выводили показатель СИАВЛ по формуле: СИАВЛ= (Ф опыт:Ф контроль) x 100 усл. ед.

Согласно указаниям разработчиков этого способа, за положительное значение СИАВЛ равное 145 усл.ед. и более.

2.3. Статистическая обработка полученных данных

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием методов вариационной статистики и корреляционного анализа с вычислением средней арифметической (M), среднеквадратичного отклонения (σ), средней ошибки средней арифметической (m), коэффициента достоверности Стьюдента (t), показателя вероятности (p), коэффициента корреляции (r).

Среднюю арифметическую вычисляли по формуле: $M = \frac{\sum V}{n}$, где V – показатель у каждого больного; n – число наблюдений; Σ – сумма.

Среднеквадратичное отклонение определяли по формуле: $\delta = \sqrt{\frac{L}{n}}$ при $n \geq 30$, $\delta = \sqrt{\frac{L}{n-1}}$ при $n < 30$, где L – сумма отклонения от средней величины, вычисляемая по формуле: $L = \sum (M - V)^2$.

Среднюю ошибку средней арифметической рассчитывали по формуле:

$$m = \frac{\delta}{\sqrt{n}} \text{ при } n \geq 30, m = \frac{\delta}{\sqrt{n-1}} \text{ при } n < 30.$$

Коэффициент достоверности различий между рядами данных определяли по формуле: $t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$

При этом, если $t \leq 2$, то $p > 0,05$; а при $t \geq 2$, $p < 0,05$; при $t \geq 2,5$, $p < 0,01$; при $t \geq 3,0$, $p < 0,001$ (при $n \geq 30$).

Различие считали достоверным при $p < 0,05$ (вероятность 95 % и выше), $p < 0,01$ (вероятность 99 % и выше) и $p < 0,001$ (вероятность 99,9 % и выше).

Коэффициент корреляции определяли (в программе Excel) по формуле:

$$r_{y,x} = \frac{\sum (y - \bar{y}) \cdot (x - \bar{x})}{\sqrt{\sum (y - \bar{y})^2 \cdot \sum (x - \bar{x})^2}} = \frac{COV(x, y)}{\sigma_x \cdot \sigma_y},$$

где y – значение зависимого признака;

\bar{y} – среднее арифметическое значение зависимого признака;

x – значение независимого признака;

\bar{x} – среднее арифметическое значение независимого признака.

$$COV(x, y) = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})$$

Для этого составляли матрицу парных коэффициентов корреляции, измеряющих тесноту связи каждого из факторов-признаков с результативным фактором и между собой (табл. 2.2).

Таблица 2.2.

«Таблица парных коэффициентов корреляции»

Факторы	X_1	X_2	...	X_m
Y	r_{yx_1}	r_{yx_2}	...	r_{yx_m}

Значение коэффициентов парной корреляции лежит в интервале от -1 до +1. Его положительное значение свидетельствует о прямой связи, отрицательное – об обратной связи, т. е. когда растет одна переменная, другая уменьшается. Чем ближе его значение к 1, тем теснее связь. Связь считается достаточно сильной, если коэффициент корреляции по абсолютной величине превышает 0,7, и слабой, если меньше 0,4. При равенстве его нулю связь полностью отсутствует.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-лабораторная и иммунологическая характеристика больных люпус-нефритом

У 206 включенных в исследование больных СКВ проведено клинико-лабораторные, иммунологические и инструментальные исследования на предмет обнаружения признаков люпус-нефрита. Результаты представлены в рисунке 3.1.1.

Рисунок 3.1.1.

Встречаемость люпус-нефрита при СКВ (n=206).



Проведенные клинико-лабораторные, иммунологические и инструментальные исследования у больных СКВ позволили выявить такие основные клинико-лабораторные признаки люпус-нефрита, как почечная артериальная гипертензия (АГ), почечные отеки, протеинурия, гематурия,

минимальный и выраженный мочевого синдром, нефротический синдром и хроническую почечную недостаточность (ХПН).

Согласно данным рисунка 3.1.1., почечная АГ обнаружена у 79 (38,3%), почечные отеки - у 63 (30,6%), протеинурия - у 143 (100%), гематурия – у 97 (47,1%), минимальный мочевого синдром - у 27 (13,1%), выраженный мочевого синдром - у 44 (21,4%), нефротический синдром - у 72 (34,9%) и ХПН – у 29 (14,1) больных СКВ.

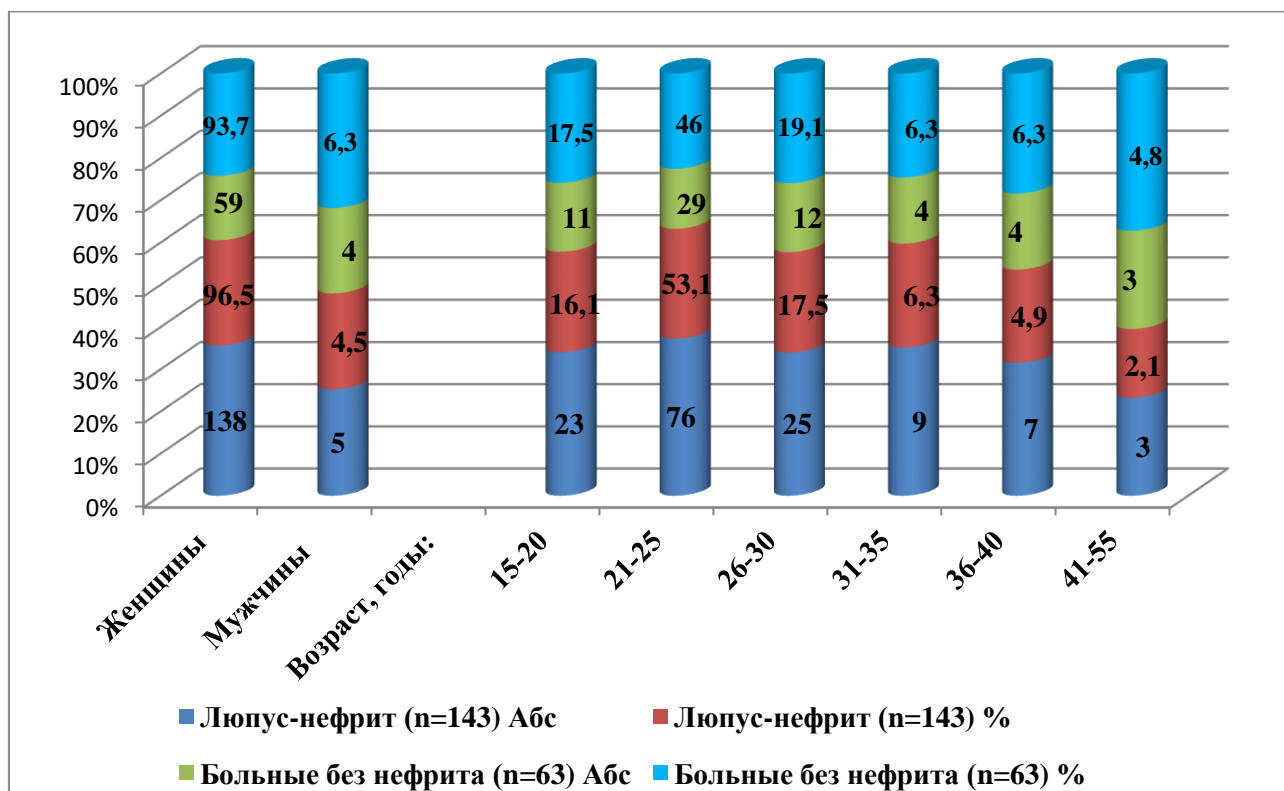
Следует отметить то, что у одного и то же пациента СКВ выявлялись от 1 (одного) до 6 (шести) вышеуказанных признаков поражения почек.

Таким образом, у обследованных больных СКВ частота обнаружения люпус-нефрита составила 69,4%.

Данные о половой принадлежности, возрасте, длительности, характеру течения и степени активности болезни. включенных в исследование, представлены в рисунке 3.1.2. и 3.1.3.

Рисунок 3.1.2.

Характеристика больных люпус-нефритом, без люпус-нефрита по полу и возрасту.



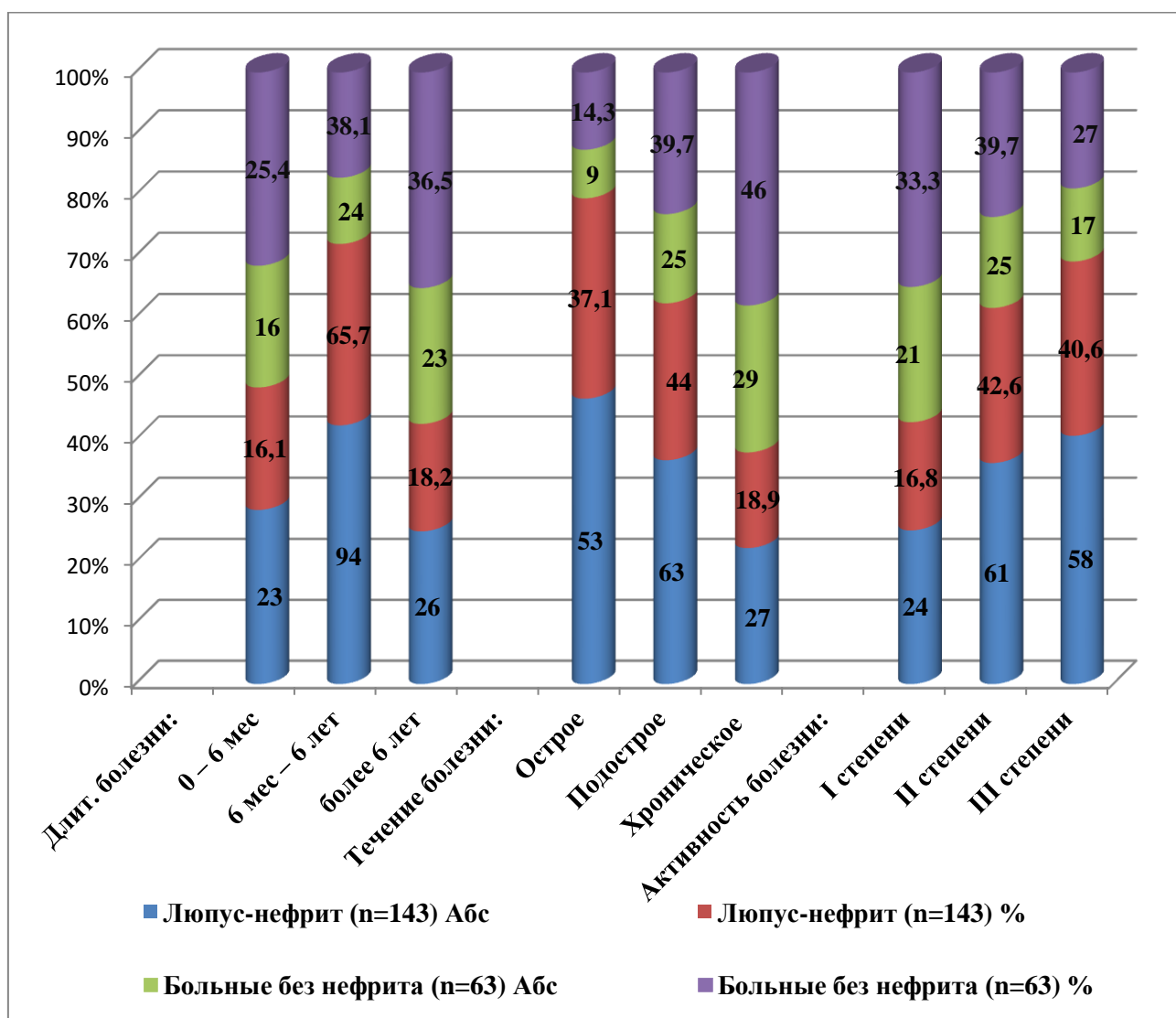
По возрастным особенностям, в группе больных люпус-нефритом пациенты в возрасте 15-20 лет составляли 23 (16,1%), 21-25 лет – 76 (53,1%), 26-30 лет – 25 (17,5%), 31-35 лет – 9 (6,3%), 36-40 лет – 7 (4,9%) и 41-55 лет – 3 (2,1%), т.е. преобладающее большинство больных люпус-нефритом были девушки и молодые женщины в возрасте от 15-35 лет. А в сравнительной группе СКВ без нефрита больных в возрасте 15-20 лет оказалось 11 (17,5%), 21-25 лет – 29 (46,0%), 26-30 лет – 12 (19,1%), 31-35 лет – 4 (6,3%), 36-40 лет – 6 (6,3%) и 41-55 лет – 3 (4,8%), т.е. и в этой группе преобладали девушки и молодые женщины в возрасте от 15-35 лет. Таким образом, в опытной и сравнительной группах по возрастным особенностям пациентов различий не обнаружено.

Как видно из рисунка 3.1.2, среди больных люпус-нефритом женщин было 138 (96,5%), а мужчин – 5 (4,5%); в то же время среди больных СКВ без нефрита женщин было 59 (93,7%), а мужчин – 4 (6,3%). Следовательно, как в группе больных люпус-нефритом, так и в группе СКВ без нефрита подавляющее большинство составляли женщины и соотношение женщин/мужчин было одинаковым в опытной и сравнительной группах.

Больные люпус-нефритом по продолжительности болезни распределялись следующим образом: у 23 (16,1%) пациентов продолжительность болезни составляла от 0 до 6 месяцев, у 94 (65,7%) – от 6 месяцев до 6 лет и у 26 (18,9%) – более 6-лет. А в группе больных СКВ без нефрита продолжительность болезни от 0 до 6 месяцев отмечена в 16 (25,4%), от 6 месяцев до 6 лет – в 24 (38,1%) и более 6 лет в 23 (36,5%) случаях. Т.е., в группе больных люпус-нефритом по сравнению с группой пациентов СКВ без нефрита частота обнаружения продолжительности болезни от 6 месяцев до 6 лет была большей на 27,6%, а частотая выявления стажа патологии до 6 месяцев и более 6 лет была меньшей на 9,3% и 18,3% соответственно.

Данные о длительности, характере течения и степени активности болезни больных, включенных в исследование, представлены в рисунке 3.1.3.

Рисунок 3.1.3. - Характеристика больных люпус-нефритом, без люпус-нефрита по длительности, характеру течения и степени активности болезни.



Из представленного рисунка 3.1.3. видно, что острое течение обнаружено у 53 (37,1%) больных люпус-нефритом и у 9 (14,3%) больных СКВ без нефрита. Т.е., частота встречаемости острого течения болезни при люпус-нефрита было выше на 22,8% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

Подострое течение выявлено у 63 (44,0%) больных люпус-нефритом и у 25 (39,7%) больных СКВ без нефрита. Следовательно, частота встречаемости подострого течения болезни при люпус-нефрите была практически одинаковой с СКВ без нефрита.

Хроническое течение диагностировано у 27 (18,9%) больных люпус-нефритом и у 29 (46,0%) больных СКВ без нефрита, при этом частота встречаемости хронического течения болезни при люпус-нефрите была меньше на 27,1% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

I степень активности болезни диагностирована у 16,8% больных люпус-нефритом и у 33,3% больных СКВ без нефрита, то есть, частота встречаемости I степени активности патологического процесса при люпус-нефрите была ниже на 16,5% по сравнению с СКВ без нефрита.

II степень активности болезни обнаружена у 42,6% больных люпус-нефритом и у 39,7% больных СКВ без нефрита. Т.е. частота встречаемости II степени активности патологического процесса при люпус-нефрите и СКВ без нефрита была почти одинаковой.

III степень активности болезни выявлена у 40,6% больных люпус-нефритом и у 27,0% больных СКВ без нефрита. Следовательно, частота встречаемости III степени активности патологического процесса при люпус-нефрите было больше на 13,6% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

Таким образом, по половой принадлежности и возрасту пациентов различий между группами больных люпус-нефритом и СКВ без нефрита (основной и сравнительной группами исследованных) различий не выявлено.

У больных люпус-нефритом, по сравнению с СКВ без нефрита, гораздо чаще наблюдалась длительность болезни от 6 месяцев до 6 лет и достоверно меньше встречалась продолжительность заболевания до 6 месяцев и более 6 лет. Т.е. люпус-нефрит был более характерен для стадии разгара болезни, а СКВ без нефрита для дебюта и поздней стадии болезни.

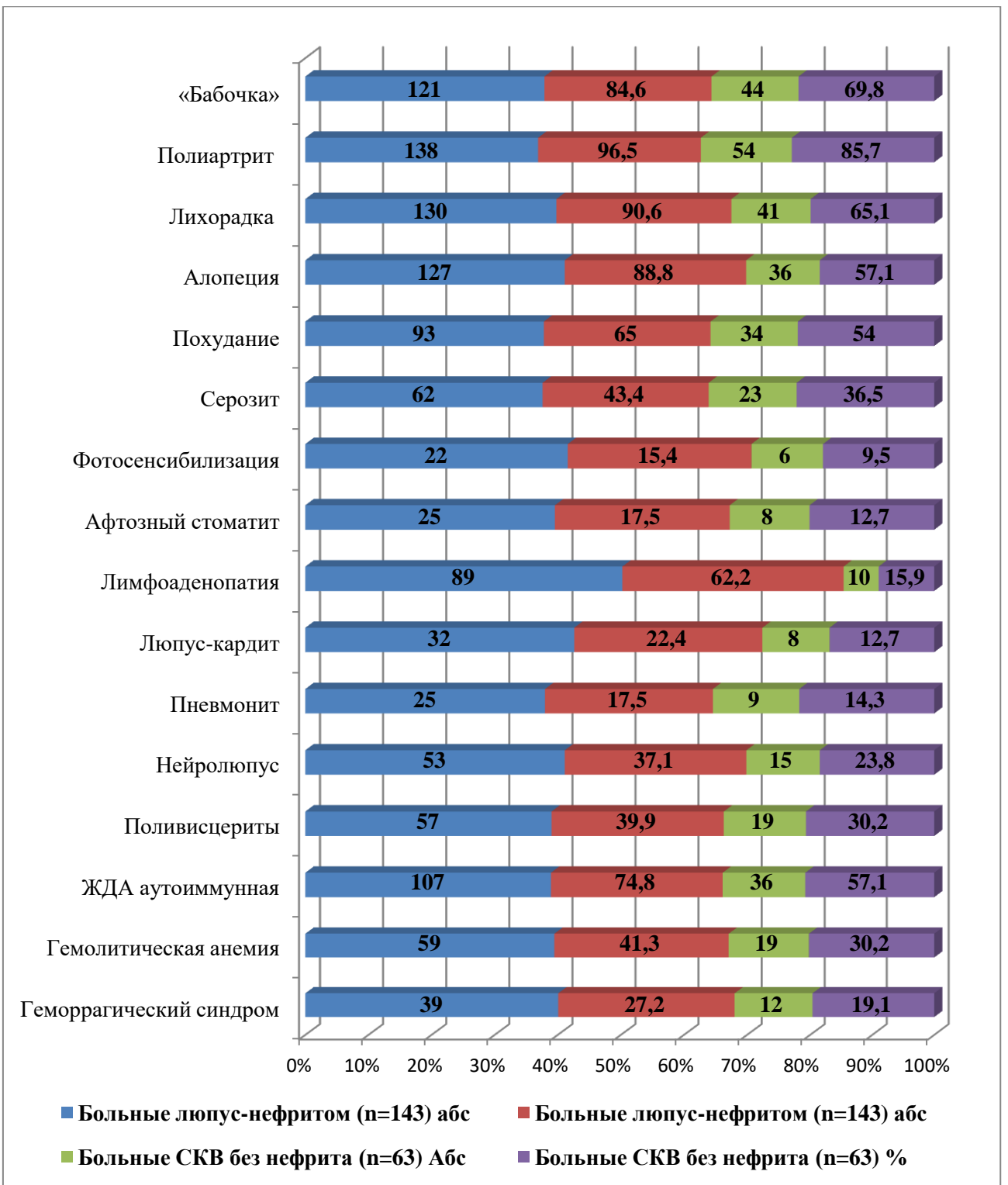
Острое течение болезни значительно больше выявлялось при люпус-нефрите, чем при СКВ без нефрита. Встречаемость хронического течения болезни была с точностью наоборот, а подострое течение заболевания наблюдалось одинаково в обеих группах больных. Следовательно, острое течение болезни было более характерным для люпус-нефрита, а хроническое течение – для СКВ без нефрита.

I степень активности патологического процесса гораздо чаще замечено у больных СКВ без нефрита, чем при люпус нефрите. А выявляемость III степени активности патологического процесса была наоборот. II степень активности патологического процесса встречалось с одинаковой частотой в опытной и сравнительной группе исследованных. Т.е. для люпус-нефрита было более характерным максимальная степень активности болезни, а для СКВ без нефрита – минимальная.

В рисунке 3.1.4 представлены данные встречаемости классических клинических признаков СКВ в опытной и сравнительной группах.

Рисунок 3.1.4.

Клиническая характеристика больных люпус-нефритом и СКВ без нефрита.



Как видно из рисунка 3.1.4. Симптом «бабочка» обнаружена у 84,6% больных люпус-нефритом и у 64,8% больных СКВ без нефрита, то есть, частота встречаемости «бабочки» при люпус-нефрите было выше на 19,8% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

Полиартрит диагностирован у 96,5% больных люпус-нефритом и у 85,7% больных СКВ без нефрита, следовательно, частота встречаемости полиартрита при люпус-нефрите было выше 10,8% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

Лихорадка выявлена у 90,6% больных люпус-нефритом и у 65,1% больных СКВ без нефрита, при этом частота встречаемости лихорадки при люпус-нефрите было выше на 25,5% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

Алоpecia отмечена у 88,8% больных люпус-нефритом и у 57,1% больных СКВ без нефрита, то есть, частота встречаемости алопции при люпус-нефрите было выше на 31,7% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

Похудание было характерно для 65,0% больных люпус-нефритом и 54,0% больных СКВ без нефрита, таким образом, частота встречаемости похудения при люпус-нефрите было выше на 11,0% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

Серозит (перикардит и/или плеврит) выявлен у 43,4% больных люпус-нефритом и у 36,5% больных СКВ без нефрита, при этом частота встречаемости серозита при люпус-нефрите было выше на 6,9% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

Фотосенсибилизация обнаружена у 15,4% больных люпус-нефритом и у 9,5% больных СКВ без нефрита, то есть, частота встречаемости фотосенсибилизации при люпус-нефрите было выше 5,9% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

Афтозный стоматит выявлен у 17,5% больных люпус-нефритом и у 12,7% больных СКВ без нефрита, следовательно, частота встречаемости афтозного стоматита при люпус-нефрите было выше 4,8% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

Лимфоаденопатия обнаружена у 62,2% больных люпус-нефритом и у 15,9% больных СКВ без нефрита, отсюда частота встречаемости

лимфоаденопатии при люпус-нефрите было выше на 46,3% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

Люпус-кардит диагностирован у 22,4% больных люпус-нефритом и лишь у 12,7% больных СКВ без нефрита, при этом частота встречаемости люпус-кардита при люпус-нефрите было выше на 9,7% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

Пневмонит выявлен у 17,5% больных люпус-нефритом и у 14,3% больных СКВ без нефрита, то есть, частота встречаемости пневмонита при люпус-нефрите было выше на 3,2% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

Нейролюпус обнаружен у 37,1% больных люпус-нефритом и у 23,8% больных СКВ без нефрита, при этом частота встречаемости нейролюпуса при люпус-нефрите было больше на 13,3% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

Поливисцериты были характерны для 39,9% больных люпус-нефритом и у 30,2% больных СКВ без нефрита, следовательно, частота встречаемости поливисцерита при люпус-нефрите было выше на 9,7% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

Железодефицитная анемия (ЖДА) аутоиммунная диагностирована у 74,8% больных люпус-нефритом и у 57,1% больных СКВ без нефрита, и при этом, частота встречаемости ЖДА при люпус-нефрите было больше на 17,7% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

Гемолитическая анемия обнаружена у 41,3% больных люпус-нефритом и у 30,2% больных СКВ без нефрита, следовательно, частота встречаемости гемолитической анемии при люпус-нефрите была больше на 11,1% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

Геморрагический синдром выявлен у 27,2% больных люпус-нефритом и у 19,1% больных СКВ без нефрита, т.е., частота встречаемости геморрагического синдрома при люпус-нефрите было больше на 8,1% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

Таким образом, в группе больных люпус-нефритом (опытная группа), по сравнению с группой СКВ без поражения почек (сравнительная группа), была более высокая встречаемость таких классических клинических волчаночных симптомов, как «бабочка», полиартрит, лихорадка, алопеция, похудание, серозит (перикардит и/или плеврит), фотосенсибилизация, афтозный стоматит, лимфоаденопатия, люпус-кардит, пневмонит, нейролюпус, поливисцериты, ЖДА аутоиммунная, гемолитическая анемия и геморрагический синдром.

Частота встречаемости классических лабораторных признаков у больных люпус нефритом и СКВ без нефрита представлена в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1.

Встречаемость классических лабораторных признаков у больных опытной и сравнительной групп

Лабораторный показатель	Больные с люпус-нефритом (n=143)		Больные СКВ без нефрита (n=63)	
	Абс	%	абс	%
Эритроцитопения	107	74,8	36	57,1
Лейкопения	57	39,9	20	31,7
Тромбоцитопения	42	29,4	14	22,2
Высокая СОЭ	143	100	57	90,5
Высокий СРБ	127	88,8	48	76,2
Высокий IgG	124	86,7	45	71,4
ЦИК выше нормы	115	80,4	43	68,3
LE-клетки	127	88,8	44	69,8
Диагностический титр АНФ	143	100	63	100
Диагностический титр dsDNA	143	100	63	100
	M±m		M±m	
СОЭ в мм/ч	44,2±4,1		31,5±3,6	
АНФ в титрах	1:632,8±55,7		1:426,3±46,4	
dsDNA в МЕ/мл	89,6±8,5		59,8±7,7	

Примечание: диагностический титр АНФ 1:80, а dsDNA выше 25 МЕ/мл.

Как видно из таблицы 3.1.1., эритроцитопения выявлена у 74,8% больных люпус-нефритом и у 57,1% больных СКВ без нефрита, т.е., частота встречаемости эритроцитопении при люпус-нефрите была больше на 17,7% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

Лейкопения обнаружена у 39,9% больных люпус-нефритом и у 31,7% больных СКВ без нефрита, следовательно, частота встречаемости лейкопении при люпус-нефрите была больше на 8,2% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

Тромбоцитопения определена у 29,4% больных люпус-нефритом и у 22,2% больных СКВ без нефрита, таким образом, частота встречаемости тромбоцитопении при люпус-нефрите была больше на 7,2% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

Высокая СОЭ (у мужчин более 12 мм/ч и у женщин более 15 мм/ч) обнаружена у 100% больных как люпус-нефритом, так и у больных СКВ без нефрита. Поэтому дополнительно в опытной и сравнительной группах определены значения СОЭ по $M \pm m$ и по этому показателю выявлена следующая картина: уровень СОЭ в группе больных люпус-нефритом было достоверно выше ($t=2,33$; $p<0,05$), чем у больных СКВ без нефрита.

Высокий уровень СРБ определен у 88,8% больных люпус-нефритом и у 76,2% больных СКВ без нефрита, при этом частота встречаемости высокого уровня СРБ при люпус-нефрите была больше на 12,6% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

Высокий уровень IgG определен у 86,7% больных люпус-нефритом и у 71,4% больных СКВ без нефрита, при этом частота встречаемости высокого уровня IgG при люпус-нефрите была больше на 15,3% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

ЦИК выше нормы выявлен у 80,4% больных люпус-нефритом и у 68,3% больных СКВ без нефрита, следовательно частота встречаемости высокого уровня ЦИК при люпус-нефрите была больше на 12,1% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

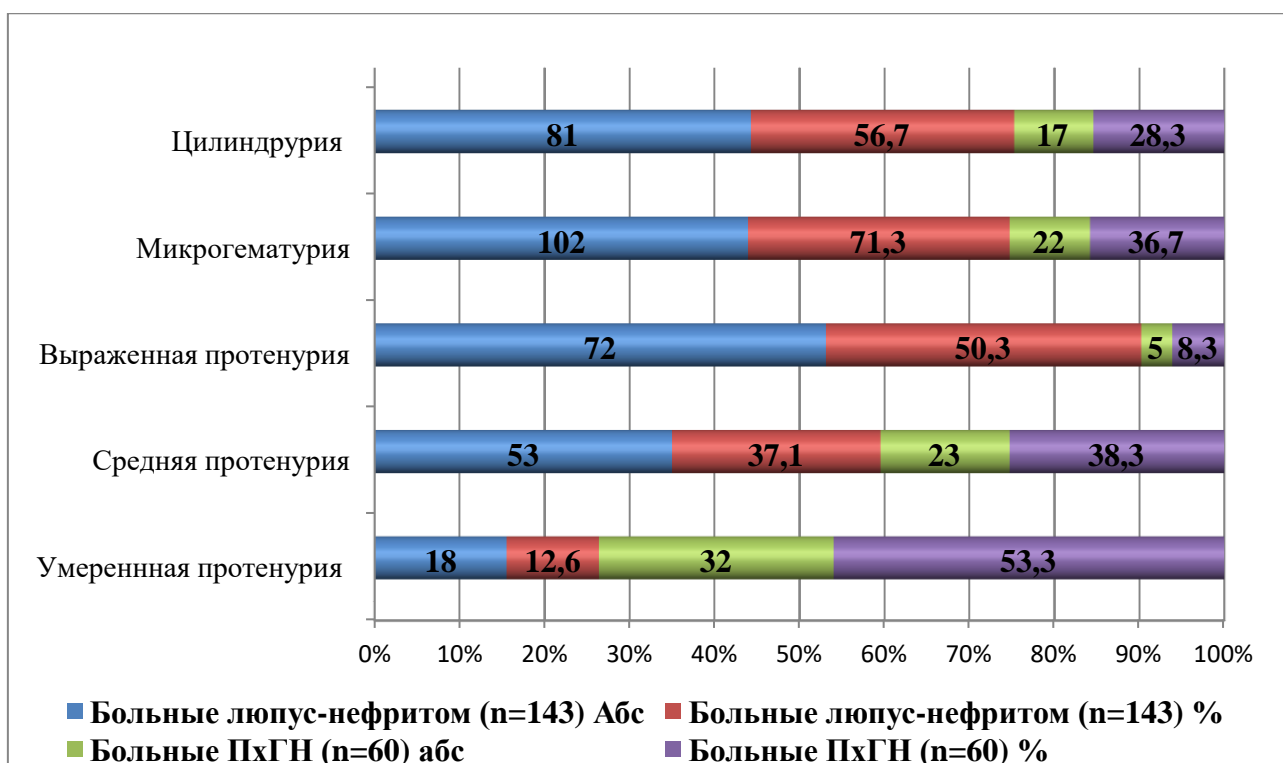
LE-клетки обнаружены у 88,8% больных люпус-нефритом и у 69,8% больных СКВ без нефрита, при этом частота встречаемости LE-клетки при люпус-нефрите была больше на 19,0% по сравнению с больными СКВ без нефрита.

Диагностические титры АНФ и dsDNA определены у 100% больных люпус-нефритом и у больных СКВ без нефрита. Поэтому дополнительно в опытной и сравнительной группах определены значения АНФ и dsDNA по $M \pm m$ и по данному критерию обнаружена следующая картина: значения АНФ в титрах и dsDNA в МЕ/мл в группе больных люпус-нефритом были достоверно выше ($t=2,85$; $p<0,01$ и $t=2,60$; $p<0,01$ соответственно) по сравнению с больными СКВ без нефрита.

Таким образом, такие классические лабораторные признаки, как эритроцитопения, лейкопения, тромбоцитопения, высокий уровень СРБ, высокий уровень IgG, ЦИК выше нормы, LE-клетки, гораздо чаще выявлялись в группе больных люпус-нефритом (опытная группа), чем в группе СКВ без поражения почек (сравнительная группа). У больных люпус-нефритом, по сравнению с больными СКВ без поражения почек, уровень СОЭ в мм/ч и значения АНФ в титрах и dsDNA в МЕ/мл были достоверно ($p<0,05$ и $p<0,01$) выше.

Выявляемость симптомов мочевого синдрома у больных люпус нефритом и первичным хроническим гломерулонефритом (ПхГН) представлена в рисунке 3.1.5.

Рисунок 3.1.5.



Как следует из рисунка 3.1.5., умеренная протеинурия (до 1000 мг/сут) обнаружена у 12,6% больных волчаночным нефритом и у 53,3% больных первичным хроническим гломерулонефритом, при этом частота встречаемости умеренной протеинурии при волчаночном нефрите была меньше на 40,7% по сравнению с больными первичным хроническим гломерулонефритом.

Средняя протеинурия (1000-3000 мг/сут) диагностирована у 37,1% больных волчаночным нефритом и у 38,3% больных первичным хроническим гломерулонефритом, т. е., частота встречаемости средней протеинурии при волчаночном нефрите и первичном хроническим гломерулонефритом была практически одинаковой.

Выраженная протеинурия (> 3000 мг/сут) выявлена у 50,3% больных волчаночным нефритом и у 8,3% больных первичным хроническим гломерулонефритом, таким образом, выраженная протеинурия при волчаночном нефрите на 42,0% чаще встречалась, чем при первичном хроническим гломерулонефрите.

Микрогематурия была характерна для 71,3% больных волчаночным нефритом и 36,7% больных первичным хроническим гломерулонефритом, т. е., частота

встречаемости микрогематурии при люпус-нефрите было выше на 34,6% по сравнению с больными первичным хроническим гломерулонефритом.

Цилиндрурия обнаружена у 56,7% больных люпус-нефритом и у 28,3% больных первичным хроническим гломерулонефритом, таким образом, цилиндрурия при люпус-нефрите на 28,4% чаще встречалась, чем при первичном хроническим гломерулонефрите.

Следовательно, у больных люпус-нефритом (опытная группа), по сравнению с больными первичным хроническим гломерулонефритом (сравнительная группа), гораздо чаще выявлялись такие признаки мочевого синдрома, как выраженная протеинурия, микрогематурия и цилиндрурия. Но при этом частота обнаружения умеренной протеинурии была наоборот: этот симптом гораздо чаще определялся у больных первичным хроническим гломерулонефритом по сравнению с больными люпус-нефритом, а встречаемость средней протеинурии была одинаковой в обеих группах больных.

Таблица 3.1.2.

Характеристика больных люпус-нефритом по расовой принадлежности.

Характеристика	Больные азиатской расы (n=174)		Больные европейской расы (n=32)	
	абс	%	абс	%
Люпус-нефрит +	126	72,4	17	53,1
Почечная АГ	70	40,2	9	28,1
Почечные отеки	56	32,2	7	21,9
Нефротический синдром	63	36,2	9	28,1
ХПН	26	14,9	3	9,4
Острое болезни	57	32,8	5	15,6
Подострое болезни	74	42,5	14	43,8
Хроническое болезни	43	24,7	13	40,6
I степени активности	35	20,1	10	31,2
II степени активности	71	40,8	15	46,9
III степени активности	68	39,1	7	21,9

Как видно из таблицы 3.1.2., из 174 больных азиатской расы признаки люпус-нефрита выявлены в 126 или 72,4% случаях, а из 32 больных европейской расы - в 17 или 53,1% случаях, т.е. частота обнаружения люпус нефрита у больных азиатской расы была 72,4%, а у больных европейской расы. – 53,1%. Таким образом, люпус-нефрит у больных азиатской расы отмечался 1,5 раза чаще, чем у больных европейской расы.

Аналогичным образом, у больных азиатской расы, по сравнению с пациентами европейской расы, чаще наблюдались следующие признаки люпус-нефрита: почечная АГ (40,2% против 28,1%, т.е. в 1,4 раза), почечные отеки (32,2% против 21,9%, т.е. в 1,5 раза), нефротический синдром (36,2% против 28,1%, т.е. в 1,3 раза) и ХПН – (14,9% против 9,4%, т.е. в 1,6 раза).

Острое течение обнаружено у 57 (32,8%) больных люпус-нефритом азиатской расы и у 5 (15,6%) больных европейской расы, т.е., частота встречаемости острого течения болезни у больных азиатской расы в 2,1 раза выше, чем у больных европейской расы.

Подострое течение отмечено 42,5% и 43,8% больных азиатской и европейской расы, т.е. встречаемость подострого течения болезни была одинаковой у азиатов и европейцев.

Частота обнаружения хронического течения у больных люпус-нефритом азиатской расы была 24,7%, а у больных европейской расы - 40,6%, т.е. частота обнаружения хронического течения болезни у азиатов была в 1,6 раза меньше, чем у европейцев.

Частота выявления I степени активности болезни у больных люпус-нефритом азиатской расы по сравнению с больными европейской расы была в 1,6 раза меньше (20,1% против 31,2%).

Встречаемость II степени активности болезни у больных люпус-нефритом азиатской и европейской расы была почти одинаковой (40,8% против 46,9%).

Обнаружение III степени активности болезни у больных люпус-нефритом азиатской расы по сравнению с больными европейской расы была в 1,5 раза больше (39,1% против 21,9%).

В заключении подглавы 3.1. можно отметить следующее.

Клинико-лабораторные признаки люпус-нефрита обнаружены у 69,4% больных СКВ.

По таким признакам, как половая принадлежность и возраст пациентов различий между больными люпус-нефритом и СКВ без нефрита не выявлено.

Люпус-нефрит гораздо чаще наблюдался в стадии разгара болезни, а СКВ без нефрита - в дебюте и поздней стадии болезни. Признаки люпус-нефрита достоверно чаще выявлялись при остром течении болезни, а СКВ без нефрита - при хроническом течении. Для люпус-нефрита было более свойственна максимальная степень активности болезни, а минимальная – была характерна для СКВ без нефрита.

В группе больных люпус-нефритом, по сравнению с группой больных СКВ без нефрита, отмечена более высокая встречаемость и выраженность классических клинических («бабочка», полиартрит, лихорадка, алоpecia, похудание, серозит (перикардит и/или плеврит), фотосенсибилизация, афтозный стоматит, лимфоаденопатия, люпус-кардит, пневмонит, нейролюпус, поливисцериты, ЖДА аутоиммунная, гемолитическая анемия и геморрагический синдром) и лабораторных (эритроцитопения, лейкопения, тромбоцитопения, высокий уровень СОЭ и СРБ, ЦИК выше нормы, высокий уровень IgG, LE-клетки, АНФ и dsDNA) признаков болезни.

Для люпус-нефрита, по сравнению с первичным хроническим гломерулонефритом, была свойственна более высокие уровни и частота обнаружения симптомов мочевого синдрома (выраженная протеинурия, микрогематурия и цилиндрурия).

У больных азиатской расы по сравнению с европейской расой частота встречаемости клинических и лабораторных признаков люпус-нефрита было в 1,5 раза больше (в частности почечной АГ - в 1,4 раза, почечных отеков - 1,5 раза, нефротического синдрома - 1,3 раза и ХПН – в 1,6 раза), обнаружение острого течения в 2,1 раза выше и выявление III степени активности болезни в 1,5 раза чаще.

3.2. Спонтанная пролиферативная и иммуноглобулинсинтезирующая активность В-лимфоцитов при люпус-нефрите

Данные спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов (СПАВЛ и СИАВЛ) в опытной группе (люпус-нефрите) и сравнительных группах (СКВ без нефрита и хроническом гломерулонефрите) представлены в таблице 3.2.1. и 3.2.2.

Таблица 3.2.1.

СПАВЛ у больных люпус-нефритом и сравнительных групп.

Обследованные группы	N	M±m	Частота положительных результатов		P
			Абс	%	
ХГН	60	129,3±5,6	33	55,0	t ₁ =2,1; p ₁ <0,05
СКВ без нефрита	63	146,7±5,9	53	90,5	t ₂ =4,3; p ₂ <0,001
Люпус-нефрит	143	163,5±5,7	143	100	t ₃ =2,1; p ₃ <0,05

Примечание: ХГН – хронический гломерулонефрит, p₁ – разница между СКВ без нефрита и хроническим гломерулонефритом; p₂ – разница между люпус-нефритом и хроническим гломерулонефритом; p₃ – разница между люпус-нефритом и СКВ без нефрита.

Таблица 3.2.2.

СИАВЛ у больных люпус-нефритом и сравнительных групп.

Обследованные группы	N	M±m	Частота положительных результатов		P
			Абс	%	
ХГН	60	147,7±5,7	33	55,0	t ₁ =2,2; p ₁ <0,05
СКВ без нефрита	63	165,3±5,8	53	90,5	t ₂ =4,5; p ₂ <0,001
Люпус-нефрит	143	181,8±4,9	143	100	t ₃ =2,3; p ₃ <0,05

Примечание: ХГН – хронический гломерулонефрит, p₁ – разница между СКВ без нефрита и хроническим гломерулонефритом; p₂ – разница между люпус-нефритом и хроническим гломерулонефритом; p₃ – разница между люпус-нефритом и СКВ без нефрита.

Как видно из таблиц 3.2.1. и 3.2.2, максимальные значения и частота положительных значений СПАВЛ и СИАВЛ отмечены в группе больных люпус-нефритом, средние – у больных СКВ без нефрита и минимальные – у пациентов хроническим гломерулонефритом.

При этом, уровни СПАВЛ и СИАВЛ по $M \pm m$ у больных люпус-нефритом были значительно выше, чем у больных СКВ без нефрита ($p < 0,05$) и хроническим гломерулонефритом ($p < 0,001$). Положительные результаты СПАВЛ и СИАВЛ обнаружены у 100% больных люпус-нефритом, у 90,5% больных СКВ без нефрита и у 55,0% больных хроническим гломерулонефритом.

У больных люпус-нефритом проанализирована частота обнаружения положительных результатов СПАВЛ и СИАВЛ (по результатам таблиц 3.2.1. и 3.2.2.) с классическими клинико-лабораторными показателями болезни, указанных в таблицах 3.1.3. и 3.1.4. При этом, у больных люпус-нефритом положительный результат СПАВЛ и СИАВЛ выявлялись чаще, чем «бабочка» (на 15,4%), полиартрит (на 3,5%), лихорадка (на 9,5%), алоpecia (на 11,2%), похудание (на 45,0%), серозит (перикардит и/или плеврит) (на 56,6%), фотосенсибилизация (на 84,6%), афтозный стоматит (на 82,5%), лимфоаденопатия (на 37,8%), люпус-кардит (на 77,6%), пневмонит (на 82,5%), нейролюпус (на 62,9%), поливисцериты (на 60,1%), аутоиммунная ЖДА (на 25,3%), гемолитическая анемия (на 58,7%), геморрагический синдром (на 72,8%), эритроцитопения (на 25,2%), лейкопения (на 60,1%), тромбоцитопения (на 70,6%), высокий СРБ (на 11,2%), высокий IgG (на 13,3%), ЦИК выше нормы (на 19,6%) и обнаружение LE-клеток (на 11,2%).

Также по результатам таблиц 3.2.1., 3.2.2. и 3.1.4., изучена достоверность различий в группах больных люпус-нефритом и СКВ без нефрита по изученным индикаторам болезни. Так, у больных люпус-нефритом в сравнении с больными СКВ без нефрита достоверность разницы уровней СПАВЛ и СИАВЛ ($p < 0,001$) превышал достоверность отличий по уровню СОЭ ($p < 0,05$) и по значениям АНФ и dsDNA ($p < 0,01$).

Данные СПАВЛ и СИАВЛ при различных клинических вариантах люпус-нефрита представлены в таблице 3.2.3.

Таблица 3.2.3.

СПАВЛ и СИАВЛ у больных люпус-нефритом с различными вариантами болезни.

Различные варианты люпус-нефрита	N	M±m		P
		СПАВЛ	СИАВЛ	
<i>По длительности болезни:</i>				$t_1=2,8 (2,7); p_1<0,01$ $t_2=3,2 (3,0); p_2<0,001$ $t_3=2,7 (2,5); p_3<0,01$ $t_4=2,2 (2,1); p_4<0,05$ $t_5=2,8 (2,7); p_5<0,01$ $t_6=2,7 (2,5); p_6<0,01$
до 6 мес	23	146,3±5,5	166,7±5,6	
6 мес – 6 лет	94	167,6±5,4	188,1±5,5	
>6 лет	26	144,1±5,1	165,2±5,4	
<i>По степени активности:</i>				
I степень активности	29	146,3±4,9	166,7±5,4	
II степень активности	61	149,8±5,4	170,1±5,3	
III степень активности	53	166,1±5,3	185,7±5,2	
<i>По выраженности МС:</i>				
Минимальный МС	18	143,4±5,7	164,9±5,8	
Выраженный МС	53	165,4±5,5	185,6±5,7	
НС	72	166,1±5,6	186,8±5,9	

Примечание: с t_1 по t_7 – значения СПАВЛ без скобок и значения СИАВЛ в скобках; МС – мочевого синдрома; НС – нефротический синдром; p_1 – разница между стадией разгара и дебютом болезни; p_2 – разница между стадией разгара и поздней стадией болезни; p_3 – между III и I степенями активности; p_4 – разница между III и II степени активности; p_5 – разница между группами больных с НС и минимальным МС; p_6 – разница между группами больных с выраженным и минимальным МС.

Сравнительный анализ уровней СПАВЛ и СИАВЛ у больных люпус-нефритом в зависимости от длительности (стадии) болезни (см таблицу 3.2.3.) показал, что максимальные значения этих показателей по M±m обнаружены в развернутой стадии болезни (167,6±5,4 и 188,1±5,5 усл.ед. соответственно) и существенно меньшие значения этих феноменов в стадии дебюта (146,3±5,5 и 166,7±5,6 усл.ед. соответственно) и поздней стадии болезни (144,1±5,5 и 165,2±5,4 усл.ед. соответственно). При этом, развернутой стадии люпус-нефрита показатели СПАВЛ и СИАВЛ были достоверно выше, чем у больных в дебюте ($p<0,01$) и поздней стадии ($p<0,001$) стадии болезни.

При сравнении уровней СПАВЛ и СИАВЛ в подгруппах больных люпус-нефритом по активности болезни, наибольшие значения этих признаков выявлено в подгруппе больных с III степенью активности (166,1±5,3 и 185,7±5,4 усл.ед. соответственно), средние значения – с II степенью активности (149,8±5,4 и 170,1±5,3 усл.ед. соответственно) и минимальные значения – с I степенью активности (146,3±5,3 и 166,7±5,4 усл.ед. соответственно). У больных люпус-нефритом со III степенью активностью болезни показатели СПАВЛ и СИАВЛ были достоверно выше, чем у больных с I и II степенями активности ($p<0,01$ и $p<0,05$ соответственно).

У больных люпус-нефритом при определении разницы уровней СИАВЛ и СПАВЛ подгруппах с различной выраженностью мочевого синдрома отмечено то, что наибольшие результаты этих показателей отмечены в подгруппах больных с нефротическим (166,1±5,6 и 186,8±5,9 усл.ед. соответственно) и выраженным мочевым синдромами (165,4±5,5 и 185,6±5,7 усл.ед. соответственно), а наименьшие – с минимальным мочевым синдромом (143,4±5,7 и 164,9±5,8 усл.ед. соответственно). У больных люпус-нефритом с нефротическим и выраженным мочевым синдромами показатели СПАВЛ и СИАВЛ были достоверно выше, чем у больных с минимальным мочевым синдромом ($p<0,01$).

Таким образом, в заключении подглавы 3.2. можно сказать следующее.

Уровни СПАВЛ и СИАВЛ при люпус-нефрите в стадии разгара были гораздо выше, чем в дебюте болезни и поздней стадии болезни. Это может свидетельствовать о максимальной клинико-лабораторной активности в стадии разгара и максимальной терапевтической активности в лечении в этой стадии болезни.

Показатели СПАВЛ и СИАВЛ у больных люпус-нефритом с III степенью активности болезни были существенно больше, чем с I и II степенями активности, т.н. возрастали по мере повышения активности патологического процесса при люпус-нефрите. Это может быть использовано для определения

степени активности люпус-нефрита и выбора адекватной дозы базисной иммунодепрессивной терапии.

По мере увеличения суточной протеинурии (выраженности мочевого синдрома) при люпус-нефрите увеличивались значения СПАВЛ и СИАВЛ, что может быть использовано для определения тяжести этой болезни и усиления базисной иммунодепрессивной терапии люпус-нефрита с нефротическим и выраженным мочевым синдромами.

3.3. Корреляция показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов с классическими клинико-лабораторными показателями люпус-нефрита.

Результаты исследования у больных люпус-нефритом корреляции между показателями СПАВЛ и СИАВЛ, с одной стороны, и классическими клинико-лабораторными признаками заболевания представлены в таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1.

Корреляция показателей СПАВЛ и СИАВЛ с классическими клинико-лабораторными показателями люпус-нефрита.

Признаки люпус-нефрита	Значения показателя корреляции (r)	
	СПАВЛ	СИАВЛ
«Бабочка»	0,82	0,81
Полиартрит	0,62	0,68
Лихорадка	0,56	0,59
Алопеция	0,59	0,57
Серозит (перикардит и/или плеврит)	0,57	0,53
Фотосенсибилизация	0,58	0,62
Афтозный стоматит	0,55	0,58
Лимфоаденопатия	0,56	0,58
Люпус-кардит	0,63	0,59
Нейролюпус	0,54	0,52
Эритроцитопения	0,69	0,65
Лейкопения	0,61	0,64
Тромбоцитопения	0,53	0,56
СРБ	0,83	0,82
IgG	0,77	0,91
LE-клетки	0,91	0,92

АНФ	0,95	0,94
dsDNA	0,93	0,96
Выраженная протенурия	0,90	0,91
Микрогематурия	0,65	0,64

Примечание: от 0 до 0,3 – очень слабая; от 0,3 до 0,5 – слабая; от 0,5 до 0,7 – средняя; от 0,7 до 0,9 – высокая; от 0,9 до 1,0 – очень высокая коррелятивная связь.

По данным таблицы 3.3.1 выявлена высокая и очень высокая коррелятивная связь показателей СПАВЛ и СИАВЛ с частотой обнаружения «бабочки» ($r=0,82$ и $0,81$), высокого уровня СРБ ($r=0,83$ и $0,82$), свернормальных величин IgG ($r=0,77$ и $0,91$), LE-клеток ($r=0,91$ и $0,92$), выраженной протеинурии ($r=0,90$ и $0,91$), диагностических титров АНФ ($r=0,95$ и $0,94$) и dsDNA ($r=0,93$ и $0,96$).

Отмечена средняя коррелятивная связь показателей СПАВЛ и СИАВЛ с частотой обнаружения полиартрита ($r=0,62$ и $0,68$), лихорадки ($r=0,56$ и $0,59$), алопеции ($r=0,59$ и $0,57$), серозита (перикардита и/или плеврита) ($r=0,57$ и $0,53$), фотосенсибилизации ($r=0,58$ и $0,62$), афтозного стоматита ($r=0,55$ и $0,58$), лимфоаденопатии ($r=0,56$ и $0,58$), люпус-кардита ($r=0,63$ и $0,59$), нейролюпуса ($r=0,54$ и $0,52$), эритроцитопении ($r=0,69$ и $0,65$), лейкопении ($r=0,61$ и $0,64$) и тромбоцитопении ($r=0,53$ и $0,56$).

В заключении подглавы 3.3. можно выделить следующее.

Выявлена прямая корреляционная связь между показателями СПАВЛ и СИАВЛ и классическими клинико-лабораторными признаками люпус-нефрита.

При люпус-нефрите отмечена высокая и очень высокая корреляционная связь между показателями СПАВЛ и СИАВЛ, с одной стороны, и такими клинико-лабораторными признаками болезни, как обнаружение «бабочки», высоких уровней СРБ, IgG и LE-клеток, выраженной протеинурии, диагностических титров АНФ и dsDNA, с другой стороны.

У больных люпус-нефритом выявлена средняя коррелятивная связь значений СПАВЛ и СИАВЛ с выявлением таких признаков болезни, как полиартрит, лихорадка, алопеция, серозит (перикардит и/или плеврит), фотосенсибилизация, афтозный стоматит, лимфоаденопатия, люпус-кардит, нейролюпус, эритроцитопения, лейкопения и тромбоцитопения.

3.4. Динамика показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов в зависимости от вида лечения люпус-нефрита.

В подглаве 3.4. проводили исследование динамики показателей СПАВЛ и СИАВЛ в зависимости от вида базисной иммунодепрессивной терапии люпус-нефрита и это исследование проводили в сравнении с динамикой классических клиничко-лабораторных показателей болезни.

Все больные методом случайной выборки были распределены на 4 группы. В I-ю группу были включены 49 больных, во II-ю группу - 63 больных, в III-ю группу - 22 больных и в IV-ю группу - 9 больных. I-я группа больных люпус-нефритом в качестве основной терапии получала глюкокортикостероиды (ГКС) в режиме монотерапии, II-я группа – гидроксихлорохин, III-я группа – иммунодепрессивные цитостатики.

В I-й группе использовали преднизолон перорально 0,5-1,0 мг/кг/сутки в течение 4-8 недель до клиничко-лабораторной стабилизации, затем с постепенным снижением дозы до поддерживающей 5–10 мг/сутки.

Во II-й группе использовали гидроксихлорохин перорально в дозе 400-800 мг/сутки 4-8 недель до клиничко-лабораторного эффекта, с последующим переводом на 200-400 мг/сутки.

В III-й группе использовали иммунодепрессивные цитостатики: азатиоприн перорально по 1-3 мг/кг/сутки 8 недель с последующим снижением дозы до 50-100 мг/сут или циклофасфамид 500 мг в/в капельно каждые 2 недели или мофетил микофенолат (ММФ) в дозе 2-3 г/сутки.

Во II-ой и III-ей группах гидроксихлорохин и иммунодепрессивные цитостатики назначали совместно с ГКС (преднизолоном в тех же дозах, как в I-ой группе).

Всем больным вышеуказанных 3-х групп проводились стандартные клиничко – лабораторные обследования до лечения и через 12 и 24 недель от начала лечения.

Динамика показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов у больных люпус-нефритом в зависимости от лечения представлена в таблице 3.4.1.

Таблица 3.4.1.

Динамика показателей СПАВЛ и СИАВЛ в сравнении с СОЭ, АНФ и dsDNA (по $M \pm m$) при различных видах лечения люпус-нефрита

Показатели	Сроки лечения	I-ая группа больных (n=49)	II-ая группа больных (n=22)	III-ая группа больных (n=72)
СПАВЛ в усл.ед	до лечения	154,9±5,3	159,1±5,5	162,3±5,1
	через 12 нед	143,8±5,4 $t_1=1,5; p_1>0,05$	148,2±5,4 $t_1=1,4; p_1>0,05$	147,0±5,2 $t_1=2,1; p_1<0,05$
	через 24 нед	138,7±5,2 $t_1=2,2; p_1<0,05$	143,3±5,3 $t_1=2,1; p_1<0,05$	141,1±5,3 $t_1=2,8; p_1<0,01$
СИАВЛ в усл.ед.	до лечения	177,2±5,8	178,1±6,3	182,4±6,1
	через 12 нед	164,5±5,9 $t_1=1,6; p_1>0,05$	162,2±6,4 $t_1=1,8; p_1>0,05$	161,6±6,3 $t_1=2,4; p_1<0,05$
	через 24 нед	159,3±6,1 $t_1=2,1; p_1<0,05$	158,8±5,9 $t_1=2,3; p_1<0,05$	157,3±6,4 $t_1=2,9; p_1<0,01$
СОЭ мм/ч	до лечения	42,2±4,1	45,1±4,4	46,2±5,0
	через 12 нед	33,3±3,8 $t_1=1,8; p_1>0,05$	33,7±4,2 $t_1=1,8; p_1>0,05$	34,3±4,9 $t_1=1,7; p_1>0,05$
	через 24 нед	28,4±3,9 $t_1=2,4; p_1<0,05$	30,4±4,9 $t_1=2,2; p_1<0,05$	31,1±4,8 $t_1=2,2; p_1<0,05$
АНФ в титрах	до лечения	1:629,7±55,7	1:643,1±59,2	1:651,2±62,6
	через 12 нед	1:498,9±52,8 $t_1=1,7; p_1>0,05$	1:487,3±56,5 $t_1=1,8; p_1>0,05$	1:479,4±63,9 $t_1=1,9; p_1>0,05$
	через 24 нед	1:462,9±50,9 $t_1=2,3; p_1<0,05$	1:451,5±53,7 $t_1=2,4; p_1<0,05$	1:449,1±66,7 $t_1=2,2; p_1<0,05$
dsDNA в МЕ/мл	до лечения	87,3±8,8	90,5±9,4	91,2±10,5
	через 12 нед	65,1±8,6 $t_1=1,8; p_1>0,05$	65,8±9,9 $t_1=1,8; p_1>0,05$	62,9±11,2 $t_1=1,7; p_1>0,05$
	через 24 нед	59,8±8,1 $t_1=2,3; p_1<0,05$	58,5±9,7 $t_1=2,4; p_1<0,05$	56,9±11,1 $t_1=2,2; p_1<0,05$

Примечания: t_1, p_1 – разница между показателями до лечения и после 3-х месячного лечения; t_2, p_2 – разница между показателями до лечения и после 6-ти месячного лечения.

Из таблицы 3.4.1. видно, что в 1-ой группе больных, получавших в качестве базисной терапии ГКС в режиме монотерапии, уровни СПАВЛ и СИАВЛ по $M \pm m$ до лечения составляли 154,9±5,3 и 177,2±5,8 усл.ед. соответственно, а к концу 12-ой недели лечения - 143,8±5,4 и 164,5±5,9 усл.ед.

соответственно и к концу 24-ой недели лечения - $138,7 \pm 5,2$ и $159,3 \pm 6,1$ усл.ед. соответственно. Т.е. произошло снижение уровней СПАВЛ и СИАВЛ к концу 12-ой недели лечения недостоверное (в виде тенденции, $p > 0,05$) и достоверное снижение показателей СПАВЛ и СИАВЛ ($p < 0,05$) к концу 24-ой недели лечения.

Во 2-ой группе больных, получавших в качестве базисной терапии комбинацию гидрооксихлорохина и ГКС, показатели СПАВЛ и СИАВЛ по $M \pm m$ до лечения были $159,1 \pm 5,5$ и $178,1 \pm 6,3$ усл.ед. соответственно, а к концу 12-ой недели лечения - $148,2 \pm 5,4$ и $162,2 \pm 6,4$ усл.ед. соответственно и к концу 24-ой недели лечения - $143,3 \pm 5,3$ и $158,8 \pm 5,9$ усл.ед. соответственно. Таким образом, отмечено недостоверное уменьшение (в виде тенденции $p > 0,05$) этих показателей к концу 12-ой неделе лечения, а к концу 24-ой недели лечения достоверное уменьшение ($p < 0,05$) показателей СПАВЛ и СИАВЛ.

В 3-ей группе, получавших комбинацию цитостатики и ГКС, значения СПАВЛ и СИАВЛ по $M \pm m$ до лечения составили $162,3 \pm 5,1$ и $182,4 \pm 6,1$ усл.ед. соответственно, а к концу 12-ой недели лечения - $147,0 \pm 5,2$ и $161,6 \pm 6,3$ усл.ед. соответственно и к концу 24-ой недели лечения - $141,1 \pm 5,3$ и $157,3 \pm 6,4$ усл.ед. соответственно. Следовательно, выявлено достоверное уменьшение ($p < 0,05$) значений СПАВЛ и СИАВЛ к концу 12-ой неделе лечения, а к концу 24-ой недели лечения достоверность уменьшения значений СПАВЛ и СИАВЛ усилилось ($p < 0,01$).

Следовательно, в 1-ом и 2-ом группах больных достоверное снижение показателей СПАВЛ и СИАВЛ произошло к концу 24-ти недельного лечения, а в 3-ей группе больных достоверное уменьшение значений СПАВЛ и СИАВЛ отмечено уже в конце 12-ти недельного лечения, а к концу 24-го недельного лечения достоверность снижения этих показателей была еще больше.

Сравнение динамики изменения показателей СПАВЛ и СИВЛ и некоторых общепринятых классических лабораторных показателей (СОЭ, АНФ и dsDNA) люпус-нефрита представлено в таблице 3.4.1.

Уровень СОЭ, в 1-ой группе больных, до лечения равнялась $42,2 \pm 4,1$ мм/ч, а к концу 12-ой недели лечения - $33,3 \pm 3,8$ мм/ч и к концу 24-ой недели лечения - $28,4 \pm 3,9$ мм/ч, т.е. произошло недостоверное (в виде тенденции $p > 0,05$) снижение уровня СОЭ к концу 12-ой недели лечения и достоверное снижение ($p < 0,05$) к концу 24-ой недели лечения.

Во 2-ой группе больных значение СОЭ до лечения было $45,1 \pm 4,4$ мм/ч, а к концу 12-ой недели лечения - $33,7 \pm 4,2$ мм/ч и к концу 24-ой недели лечения - $30,4 \pm 4,9$ мм/ч. Следовательно, как и в 1-ой группе, произошло недостоверное (в виде тенденции $p > 0,05$) уменьшение значения СОЭ к концу 12-ой недели лечения и достоверное уменьшение ($p < 0,05$) к концу 24-ой недели лечения.

В 3-ей группе больных показатель СОЭ до лечения оказался $46,2 \pm 5,0$ мм/ч, а к концу 12-ой недели лечения - $34,3 \pm 4,9$ мм/ч и к концу 24-ой недели лечения - $31,1 \pm 4,8$ мм/ч. Таким образом, как и в 1-ом и 2-ом группах, произошло недостоверное (в виде тенденции $p > 0,05$) снижение показателя СОЭ к концу 12-ой недели лечения и достоверное снижение этого показателя ($p < 0,05$) к концу 24-ой недели лечения.

Следовательно, во 3-х группах больных к концу 12-ти недельного лечения произошло недостоверное снижение значения СОЭ, а достоверное уменьшение показателя СОЭ произошло только к концу 24-ти недельного лечения.

В 1-ой группе больных значения АНФ в титрах до лечения оказалось $1:629,7 \pm 55,7$, в конце 12-ой недели лечения - $1:498,9 \pm 52,8$ и в конце 24-ой недели лечения - $1:462,9 \pm 50,9$, т.е. происходило постепенное снижение значения АНФ на фоне лечения, при этом к концу 12-ой недели лечения это снижение было недостоверным (в виде тенденции, $p > 0,05$), а к концу 24-ой недели лечения - достоверным ($p < 0,05$).

Показатель АНФ в титрах во 2-ой группе больных до лечения равнялся $1:643,1 \pm 59,2$, к концу 12-ой недели лечения снизился до $1:487,3 \pm 56,5$, а к концу 24-ой недели лечения - $1:451,5 \pm 53,7$. Таким образом, как в конце 12-ти, так и в конце 24-х недельного лечения произошло уменьшение показателя АНФ, но

только в конце 12-ой недели лечения недостоверное (в виде тенденции, $p>0,05$), а в конце 24-ой недели лечения – достоверное ($p<0,05$).

Значения АНФ в титрах в 3-ей группе больных до лечения были $1:651,2\pm 62,6$, а к концу 12-ой недели лечения - $1:479,4\pm 63,9$ и к концу 24-ой недели лечения - $1:449,1\pm 66,7$. Таким образом, как и в 1-ом и 2-ом группах, произошло недостоверное (в виде тенденции $p>0,05$) снижение значения АНФ к концу 12-ой недели лечения и достоверное снижение этого показателя ($p<0,05$) к концу 24-ой недели лечения.

Следовательно, во 3-х группах больных к концу 12-ти недельного лечения произошло недостоверное снижение значения АНФ, а его достоверное уменьшение произошло только к концу 24-ти недельного лечения.

В 1-ой группе больных количество dsDNA до лечения было $87,3\pm 8,8$ МЕ/мл, в конце 12-ой недели лечения - $65,1\pm 8,6$ МЕ/мл и в конце 24-ой недели лечения - $65,1\pm 8,6$, т.е. происходило постепенное уменьшение количества dsDNA на фоне лечения, при этом к концу 12-ой недели лечения это уменьшение было недостоверным (в виде тенденции, $p>0,05$), а к концу 24-ой недели лечения - достоверным ($p<0,05$).

Количество dsDNA в титрах во 2-ой группе больных до лечения оказалось $90,5\pm 9,4$ МЕ/мл, к концу 12-ой недели лечения - $65,8\pm 9,9$ МЕ/мл, а к концу 24-ой недели лечения - $58,5\pm 9,7$ МЕ/мл. Таким образом, как в конце 12-ти, так и в конце 24-х недельного лечения произошло уменьшение количества dsDNA, но только в конце 12-ой недели лечения это уменьшение было недостоверным (в виде тенденции, $p>0,05$), а в конце 24-ой недели лечения – достоверным ($p<0,05$).

В 3-ей группе больных количество dsDNA до лечения равнялось $91,2\pm 10,5$ МЕ/мл, а к концу 12-ой недели лечения - $62,9\pm 11,2$ МЕ/мл и к концу 24-ой недели лечения - $56,9\pm 11,1$ МЕ/мл. Таким образом, как и в 1-ом и 2-ом группах, произошло уменьшение количества dsDNA недостоверное (в виде тенденции $p>0,05$) к концу 12-ой недели лечения и достоверное ($p<0,05$) - к концу 24-ой недели лечения.

Следовательно, во 3-х группах больных к концу 12-ти недельного лечения произошло недостоверное уменьшение количества dsDNA, а его достоверное уменьшение произошло только к концу 24-ти недельного лечения.

Таким образом, во всех 3-х группах произошло снижение СПАВЛ и СИАВЛ и сравниваемых специфических иммунологических показателей (АНФ и dsDN) на всех этапах лечения, но в 1-ом и 2-ом группах больных снижение этих показателей произошло только в конце 24-го недельного лечения, а в 3-ей группе больных достоверное снижение показателей СПАВЛ и СИАВЛ на более ранних этапах лечения (в конце 12-ти недельного лечения) и увеличение достоверности снижения этих показателей на более поздних этапах лечения (к концу 24-недельного лечения).

Динамика классических клинико-лабораторных признаков болезни в зависимости от вида лечения люпус-нефрита представлены в рисунках 3.4.1., 3.4.2. и 3.4.3.

Рисунок 3.4.1. I-ая группа больных получавших ГКС (n=49)

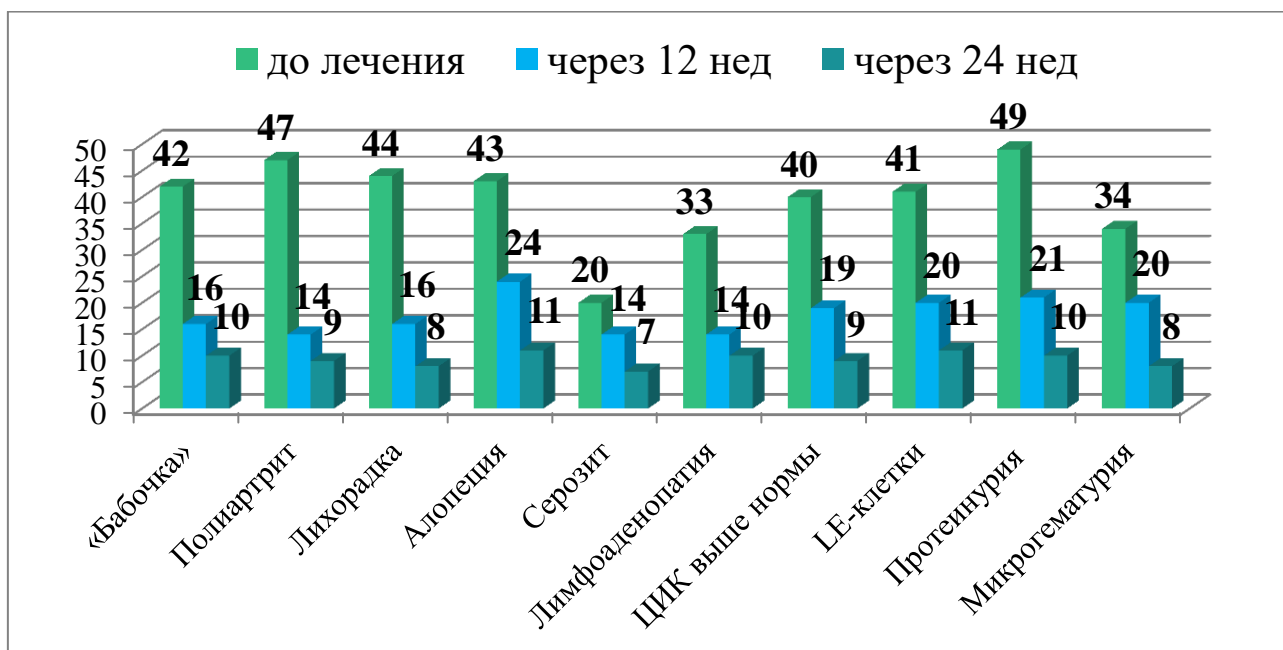


Рисунок 3.4.2. II-ая группа больных получавших гидроксихлорохин (n=22)

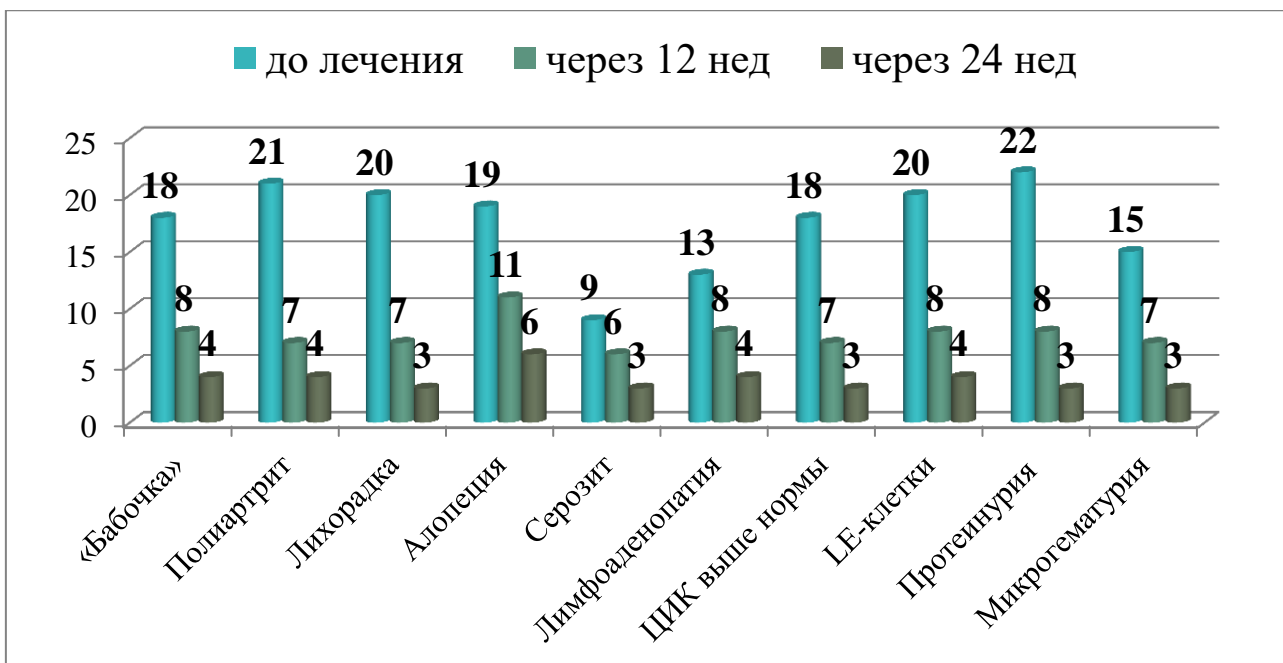
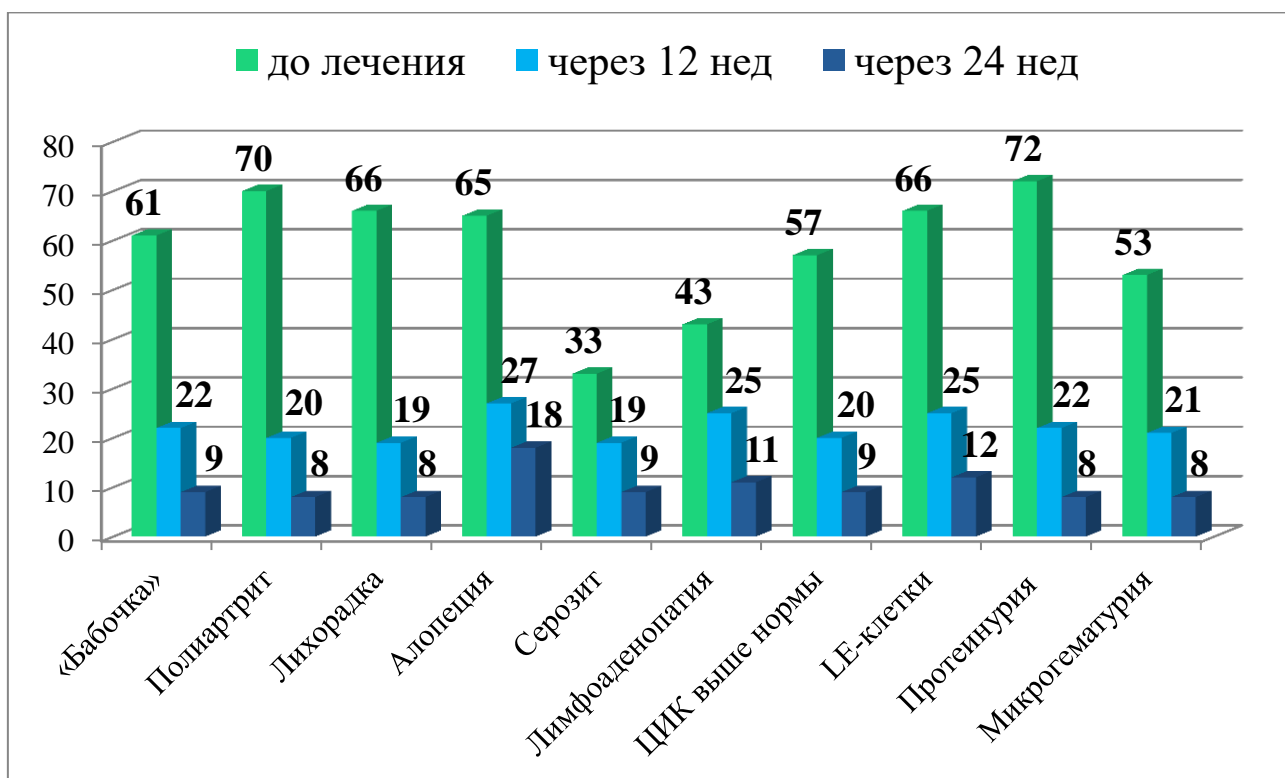


Рисунок 3.4.3. III-ая группа больных получавших АЗА, ЦФ или ММФ (n=72)



Как видно из рисунков 3.4.1., 3.4.2. и 3.4.3., в 1-ой группе симптом «бабочка» до лечения обнаружен у 85,7%, в конце 12-ти недельного лечения – у 32,6% и в конце 24-ти недельного лечения - у 20,4% больных. То есть, в 1-й группе больных к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 53,1%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 65,3%.

Во 2-ой группе «бабочка» до лечения выявлена у 81,8%, в конце 12-ти недельного лечения – у 36,4% и в конце 24-ти недельного лечения - у 18,2% больных. То есть, к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 45,4%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 63,6%.

В 3-ей группе больных встречаемость «бабочки» до лечения составила 84,7%, в конце 12-ти недельного лечения – 30,6% и в конце 24-ти недельного лечения - 12,5%. То есть, к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 54,1%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 72,2%.

Следовательно, во всех 3-х группах больных в конце 12-ти недельного лечения произошло снижение встречаемости «бабочки» и это снижение продолжалась к концу 24-ти недельного лечения. Но при этом, наибольшее снижение встречаемости «бабочки» произошло в 3-ей группе больных.

Как следует из рисунков 3.4.1., 3.4.2. и 3.4.3. в 1-ой группе больных до лечения полиартрит обнаружен у 95,9%, в конце 12-ти недельного лечения – у 28,6% и в конце 24-ти недельного лечения - у 18,4% пациентов. То есть, в 1-й группе больных к концу 12-ти недельного лечения отмечено уменьшение выявляемости этого симптома на 67,3%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 77,3%.

Во 2-ой группе полиартрит до лечения обнаружен у 95,5%, в конце 12-ти недельного лечения – у 31,8% и в конце 24-ти недельного лечения - у 18,2% больных. То есть, к концу 12-ти недельного лечения отмечено уменьшение обнаружения этого симптома на 63,7%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 77,3%.

В 3-ей группе больных частота обнаружения полиартрита до лечения составила 97,2%, в конце 12-ти недельного лечения – 27,8% и в конце 24-ти недельного лечения - 11,1%. То есть, к концу 12-ти недельного лечения отмечено уменьшение обнаружения этого симптома на 69,4%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 86,1%.

Следовательно, во всех 3-х группах больных в конце 12-ти недельного лечения произошло уменьшение обнаружения полиартрита и это снижение продолжалась к концу 24-ти недельного лечения. Но при этом, наибольшее уменьшение обнаружения полиартрита произошло в 3-ей группе больных.

По данным рисунков 3.4.1., 3.4.2. и 3.4.3. видно, что в 1-ой группе больных до лечения лихорадка обнаружена у 89,8%, в конце 12-ти недельного лечения – у 37,2% и в конце 24-ти недельного лечения - у 16,3% больных. То есть, в 1-й группе больных к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 52,6%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 73,5%.

Во 2-ой группе лихорадка до лечения выявлена у 90,1%, в конце 12-ти недельного лечения – у 31,8% и в конце 24-ти недельного лечения - у 13,6% больных. То есть, к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 58,3%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 76,5%.

В 3-ей группе больных встречаемость лихорадки до лечения составила 91,7%, в конце 12-ти недельного лечения – 26,4% и в конце 24-ти недельного лечения - 11,1%. То есть, к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 65,3%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 80,6%.

Следовательно, во всех 3-х группах больных в конце 12-ти недельного лечения произошло снижение встречаемости лихорадки и это снижение продолжалась к концу 24-ти недельного лечения. Но при этом, наибольшее снижение встречаемости «бабочки» произошло в 3-ей группе больных.

Из рисунков 3.4.1., 3.4.2. и 3.4.3. следует, что в 1-ой группе симптом «алопеция» до лечения обнаружен у 87,8%, в конце 12-ти недельного лечения – у 49,0% и в конце 24-ти недельного лечения - у 22,4% больных. То есть, в 1-й группе больных к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 38,8%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 65,4%.

Во 2-ой группе алоpecia до лечения выявлена у 86,4%, в конце 12-ти недельного лечения – у 50,0% и в конце 24-ти недельного лечения - у 27,3% больных. То есть, к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 36,4%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 59,1%.

В 3-ей группе больных встречаемость алоpecia до лечения составила 90,3%, в конце 12-ти недельного лечения – 37,5% и в конце 24-ти недельного лечения - 25,0%. То есть, к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 52,8%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 65,3%.

Следовательно, во всех 3-х группах больных в конце 12-ти недельного лечения произошло снижение встречаемости алоpecia и это снижение продолжалась к концу 24-ти недельного лечения. Но при этом, наибольшее снижение встречаемости алоpecia произошло в 3-ей группе больных.

Как видно из рисунков 3.4.1., 3.4.2. и 3.4.3., в 1-ой группе серозит до лечения обнаружен у 40,8%, в конце 12-ти недельного лечения – у 28,6% и в конце 24-ти недельного лечения - у 14,3% больных. То есть, в 1-й группе больных к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 12,2%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 26,5%.

Во 2-ой группе серозит до лечения выявлен у 40,1%, в конце 12-ти недельного лечения – у 27,3% и в конце 24-ти недельного лечения - у 13,6% больных. То есть, к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 12,8%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 26,5%.

В 3-ей группе больных встречаемость серозита до лечения составил 45,8%, в конце 12-ти недельного лечения – 26,4% и в конце 24-ти недельного лечения - 12,5%. То есть, к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 19,4%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 33,3%.

Следовательно, во всех 3-х группах больных в конце 12-ти недельного лечения произошло снижение встречаемости серозита и это снижение продолжалась к концу 24-ти недельного лечения. Но при этом, наибольшее снижение встречаемости серозита произошло в 3-ей группе больных.

Как видно из рисунков 3.4.1., 3.4.2. и 3.4.3., в 1-ой группе лимфоаденопатия до лечения обнаружена у 67,4%, в конце 12-ти недельного лечения – у 38,8% и в конце 24-ти недельного лечения - у 20,5% больных. То есть, в 1-й группе больных к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 28,6%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 46,9%.

Во 2-ой группе лимфоаденопатия до лечения выявлена у 59,1%, в конце 12-ти недельного лечения – у 36,4% и в конце 24-ти недельного лечения - у 18,2% больных. То есть, к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 22,7%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 40,9%.

В 3-ей группе больных встречаемость лимфоаденопатии до лечения составила 59,7%, в конце 12-ти недельного лечения – 34,7% и в конце 24-ти недельного лечения - 15,3%. То есть, к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 25,0%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 44,4%.

Следовательно, во всех 3-х группах больных в конце 12-ти недельного лечения произошло снижение встречаемости лимфоаденопатии и это снижение продолжалась к концу 24-ти недельного лечения. Но при этом, наибольшее снижение встречаемости лимфоаденопатии произошло в 3-ей группе больных.

Как следует из рисунков 3.4.1., 3.4.2. и 3.4.3., в 1-ой группе уровень ЦИК выше нормы до лечения обнаружен у 81,6%, в конце 12-ти недельного лечения – у 38,8% и в конце 24-ти недельного лечения - у 18,4% больных. То есть, в 1-й группе больных к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 42,8%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 63,2%.

Во 2-ой группе уровень ЦИК выше нормы до лечения выявлен у 81,8%, в конце 12-ти недельного лечения – у 31,8% и в конце 24-ти недельного лечения – у 13,6% больных. То есть, к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 50,0%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 68,2%.

В 3-ей группе больных встречаемость уровень ЦИК выше нормы до лечения составила 79,2%, в конце 12-ти недельного лечения – 27,8% и в конце 24-ти недельного лечения - 12,5%. То есть, к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 51,4%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 66,7%.

Следовательно, во всех 3-х группах больных в конце 12-ти недельного лечения произошло снижение встречаемости уровня ЦИК выше нормы и это снижение продолжалась к концу 24-ти недельного лечения. Но при этом, наибольшее снижение встречаемости уровня ЦИК выше нормы произошло в 3-ей группе больных.

Как следует из рисунков 3.4.1., 3.4.2. и 3.4.3., в 1-ой группе LE-клетки до лечения обнаружены у 83,7%, в конце 12-ти недельного лечения – у 40,8% и в конце 24-ти недельного лечения - у 22,4% больных. То есть, в 1-й группе больных к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 42,9%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 61,3%.

Во 2-ой группе LE-клетки до лечения выявлены у 90,1%, в конце 12-ти недельного лечения – у 36,4% и в конце 24-ти недельного лечения - у 18,2% больных. То есть, к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 53,7%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 71,9%.

В 3-ей группе больных встречаемость LE-клеток до лечения составила 91,7%, в конце 12-ти недельного лечения – 34,7% и в конце 24-ти недельного лечения - 16,7%. То есть, к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 57,0%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 75,0%.

Следовательно, во всех 3-х группах больных в конце 12-ти недельного лечения произошло снижение встречаемости ЛЕ-клеток и это снижение продолжалась к концу 24-ти недельного лечения. Но при этом, наибольшее снижение встречаемости ЛЕ-клеток произошло в 3-ей группе больных.

Как видно из рисунков 3.4.1., 3.4.2. и 3.4.3. в 1-ой группе протеинурия до лечения обнаружена у 100,0%, в конце 12-ти недельного лечения – у 42,8% и в конце 24-ти недельного лечения - у 20,4% больных. То есть, в 1-й группе больных к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 57,2%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 79,6%.

Во 2-ой группе протеинурия до лечения выявлена у 100,0%, в конце 12-ти недельного лечения – у 36,4% и в конце 24-ти недельного лечения - у 13,4% больных. То есть, к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 63,6%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 86,6%.

В 3-ей группе больных встречаемость протеинурии до лечения составила 100,0%, в конце 12-ти недельного лечения – 30,6% и в конце 24-ти недельного лечения - 11,1%. То есть, к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 69,4%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 88,9%.

Следовательно, во всех 3-х группах больных в конце 12-ти недельного лечения произошло снижение встречаемости протеинурии и это снижение продолжалась к концу 24-ти недельного лечения. Но при этом, наибольшее снижение встречаемости протеинурии произошло в 3-ей группе больных.

Из рисунков 3.4.1., 3.4.2. и 3.4.3. видно, что в 1-ой группе микрогематурия до лечения обнаружена у 69,4%, в конце 12-ти недельного лечения – у 40,8% и в конце 24-ти недельного лечения - у 16,3% больных. То есть, в 1-й группе больных к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 28,6%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 53,1%.

Во 2-ой группе микрогематурия до лечения выявлена у 68,2%, в конце 12-ти недельного лечения – у 31,8% и в конце 24-ти недельного лечения - у 13,4% больных. То есть, к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 36,4%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 54,8%.

В 3-ей группе больных встречаемость микрогематурии до лечения составила 73,6%, в конце 12-ти недельного лечения – 29,2% и в конце 24-ти недельного лечения - 11,1%. То есть, к концу 12-ти недельного лечения отмечено снижение встречаемости этого симптома на 44,4%, а к концу 24-ти недельного лечения – на 62,5%.

Следовательно, во всех 3-х группах больных в конце 12-ти недельного лечения произошло снижение встречаемости микрогематурии и это снижение продолжалась к концу 24-ти недельного лечения. Но при этом, наибольшее снижение встречаемости микрогематурии произошло в 3-ей группе больных.

Таким образом, произошло снижение классических клинико-лабораторных признаков люпус-нефрита на всех этапах лечения во всех 3-х группах больных, но более выраженное это снижение было в 3-ей группе больных. При этом, достоверное снижение этих классических клинико-лабораторных признаков люпус-нефрита и сравниваемых специфических иммунологических показателей (АНФ и dsDN) произошло только в конце 24-го недельного лечения, а вот достоверное снижение показателей СПАВЛ и СИАВЛ в 3-ей группе больных произошло на более ранних этапах лечения (в конце 12-ти недельного лечения).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ВЫВОДЫ)

1. Клинико-лабораторные показатели болезни при люпус-нефрите были более выраженными, чем при системной красной волчанкой без поражения почек (без люпус-нефрита). Частота встречаемости люпус-нефрита и выраженность его признаков у больных азиатской расы были выше, чем у больных европейской расы.

2. Уровни спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов у больных люпус-нефритом были достоверно выше, чем у больных системной красной волчанкой без поражения почек (без люпус-нефрита) и больных первичным гломерулонефритом.

3. Показатели спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов имели высокую и среднюю коррелятивную связь с классическими клинико-лабораторными и специфическими иммунологическими признаками люпус-нефрита.

4. У больных люпус-нефритом значения спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов достоверно снижались на фоне базисной иммунодепрессивной терапии, при этом отмечена более ранняя положительная динамика показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов по сравнению с классическими клинико-лабораторными и специфическими иммунологическими показателями.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Обнаружение признаков поражения почек у больных системной красной волчанкой (люпус-нефрита) является признаком тяжелого течения болезни и показанием для начала базисной иммунодепрессивной терапии.

2. Высокие уровни спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов являются дифференциально-диагностическим признаком люпус-нефрита и системной красной волчанки без поражения почек (без люпус-нефрита) и первичного гломерулонефрита.

3. У больных люпус-нефритом определение спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов является дополнительным методом оценки активности и эффективности лечения болезни.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. **Арзиманова, Н. А.** Иммуно-морфологические особенности гломерулярного и тубулоинтерстициального поражения почек у больных системной красной волчанкой [Текст] / Н. А. Арзиманова, В. В. Марасаев, Т. О. Абиссова // Научно-практическая ревматология, - 2009; - Т.47 (2) - С.17-22. doi: 10.14412/1995-4484-2009-454.
2. **Бененсон, Е. В.** Изучение исходной супрессорной функции [Текст] / Е. В. Бененсон, Е. Г. Цай // Лаб.дело. - 1991. - №3. - С. 64 - 67. 72 17.
3. **Бененсон, Е. В.** Способ определения специфической флюоресценции лимфоидных клеток крови [Текст] / Е. В. Бененсон, Е. Г. Цай // Откр.изобр. - 1987. - Бюлл. № 29. - А.С. СССР № 1328757.
4. **Бененсон, Е. В.** Цитофлюориметрические экспресс-показатели функциональной активности лимфоцитов при ревматоидном артрите и системной красной волчанке [Текст] / Е. В. Бененсон, Е. Г. Цай // Тер. архив. – 1990. - №5. - С. 22 - 27.
5. Волчаночный нефрит – современные аспекты диагностики и терапии. Часть I. [Текст] / [С. К. Соловьев, Н. Л. Козловская, Е. А. Асеева и др.]. Научно-практическая ревматология. 2024;62(1):55-64. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-55-64>.
6. Волчаночный нефрит в XXI веке [Текст] / Терапевтический архив // [И. Н. Бобкова, С. В. Моисеев, Л. В. Лысенко и др.]. // 2022;94(6):713–717. doi: 10.26442/00403660.2022.06.201559.
7. Волчаночный нефрит в середине XX века и в начале XXI [Текст] / [И. Е. Тареева, Е. М. Шилов, Т. Н. Краснова и др.] // Терапевт. арх.—2001.— №6.—С.5-10.
8. Волчаночный нефрит как особый клинко-иммунологический фенотип системной красной волчанки [Текст] / [Е. А. Асеева, А. М. Лиля, С. К. Соловьев и др.]. Современная ревматология, 2022;16(6):12–19. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-12-19.

9. **Добронравов, В. А.** Клинико-морфологическая презентация люпус-нефрита (одноцентровое исследование 157 случаев) [Текст] / В. А. Добронравов, А. В. Карунная, В. Г. Сиповский // Нефрология, 2020;24(6):40-54. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-6-40-54>.
10. **Захарова, Е. В.** Роль циклоспорина в лечении волчаночного нефрита [Текст] / Е. В. Захарова // Нефрология. - 2007. - Т. 9. - №2. - С. 192-197.
11. **Зборовская, И. А.** Антителообразование к ДНКазе 1 при системной красной волчанке: возможный механизм нарушения функции фермента [Текст] / И. А. Зборовская, А. С. Трофименко, И. П. Гонтарь // Научно — практическая ревматология. -2007. -№3. -С. 64-67.
12. **Иванова, М. М.** Системная красная волчанка. В кн.: Диффузные болезни соединительной ткани [Текст] / М. М. Иванова // М.: Медицина, - 2004; - С. 241–353.
13. **Иванова, М.М.** ЦНС — люпус: проблемы и достижения (результаты 10 - летнего клинко инструментального исследования) [Текст] / М. М. Иванова // Терапевтический архив. - 2001. - Т.73. - №5. - С. 25 - 28.
14. **Исманов, К. М.** Анализ результатов различных видов терапии при люпус-нефрите [Текст] / К. М. Исманов, А. Т. Мамасаидов // Вестник КРСУ. - 2016. - №11. - Т.16. - С. 36-39. То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28406903>.
15. **Исманов, К. М.** Влияние различных видов лечения на показатели В-клеточной активации при люпус-нефрите [Текст] / К. М. Исманов, А. Т. Мамасаидов // Успехи современной науки. - 2016. - №7, - Т.3. - С. 162-167. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26481649>.
16. **Исманов, К. М.** Оценка эффективности различных видов лечения люпус-нефрита [Текст] / К. М. Исманов, А. Т. Мамасаидов, С. Т. Жолдошев // Успехи современной науки и образования. -2016. - №11, - Т. 6. - С. 22-27. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26481649>.

17. **Камерон, Дж. С.** Волчаночный нефрит и его ведение в 2001 г. В кн.: Успехи нефрологии. Под ред. Н.А. Мухина [Текст] / Дж. С. Камерон // М.: Русский врач. - 2001; - С. 145–64.
18. Клиническое значение концентраций лигандов BAFF и APRIL при системной красной волчанке. [Текст] / [Т. А. Панафидина, М. А. Сохова, Т. В. Попкова и др.]. // Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):145-154. doi: 10.14412/1995-4484-2016-145-15.
19. **Клюквина, Н. Г.** Иммуносупрессивная терапия системной красной волчанки: достоинства, недостатки и возможности совершенствования [Текст] / Н. Г. Клюквина. Е. Л. Насонов // Русский медицинский журнал. — 2007. - Т.15. - №8. - С. 635-641.
20. **Коваленко, В. М.** Досягнення терапії системного червоного вовчака [Текст] / В. М. Коваленко, І. Ю. Головач, О. П. Борткевич // Укр. ревматол. журнал. 2012; 50 (4): 16-22.
21. **Козловская, Н. Л.** Национальные рекомендации «Диагностика и лечение нефрита при системной красной волчанке [Текст] / Е. Л. Козловская, Е. В. Захарова, Ю. В. Коротчаева // Москва. - 2014.- С.31.
22. **Краснова, Т. М.** Поражение почек при системной красной волчанке: современные взгляды на его патогенез и клинические проявления. и подходы к ее лечению [Текст] / Т. М. Краснова // Современная ревматология. - 2008;(3). – С. 18-21.
23. **Куницкая, Н. А.** Таргетная терапия системной красной волчанки: настоящее и будущее [Текст] / Н. А. Куницкая. // Врач, - 2021; (11): С. 18-23. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-11-03>.
24. **Мазуров, В. И.** Клиническая ревматология : руководство для врачей [Текст] / В. И. Мазуров // СПб. : ООО Изд-во Фолиант, - 2005. - 520 с.
25. **Мамасаидов, А. Т.** В-клеточная активация при ревматических заболеваниях [Текст] Дисс. ...док. мед. наук. - 14.00.39. / А. Т. Мамасаидов // - Волгоград. - 1997.

26. **Мамасаидов, А. Т.** Гиперактивность Т- и В-лимфоцитов при воспалительных ревматических заболеваниях [Текст] / А. Т. Мамасаидов // Медицинский вестник. - 1998. - № 2. - С. 25-28.
27. **Мамасаидов, А. Т.** Динамика клинико-лабораторных и иммунологических показателей люпус-нефрита в зависимости от вида лечения [Текст] / А. Т. Мамасаидов, К. М. Исманов, К. Ш. Сакибаев // Центрально-Азиатский медицинский журнал. – 2016. – том. XXII, №2. – С 154-160.
28. **Мамасаидов, А. Т.** Спонтанная В- клеточная активация при люпус-нефрите [Текст] / А. Т. Мамасаидов, Г. О. Баймырзаева, Г. А. Кулчинова // Научно-практическая ревматология. - 2003. - № 2. - С. 248.
29. **Мамасаидов, А. Т.** Спонтанная пролиферативная активность В-лимфоцитов при различных клинических вариантах системной красной волчанки [Текст] / А. Т. Мамасаидов, Ф. А. Мамасаидов, Г. А. Тогизбаев // Научно-теоритический журнал «Вестник медицины и образования». - 2022, №1 (3). – С. 34-39.
30. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита. В: Тареева И. Е. (ред). [Текст] / [И. Е. Тареева, И. Н. Бобкова, Л. В. Козловская и др.]. // Нефрология: Руководство для врачей. - М.: Медицина; - 2000. - С. 211-248.
31. **Моисеев, С. В.** Системная красная волчанка: эпидемиология, отдаленные исходы и бремя болезни [Текст] / С. В. Моисеев, П. И. Новиков, н. М. Буланов // Клин. фармакология и терапия. - 2021;30(4):13-22, doi: 10.32756/0869-5490-2021-4-13-22.
32. Морфологически неблагоприятные формы волчаночного гломерулонефрита: лечение и прогноз / [Е. В. Захарова, Н. А. Михайлова, В. М. Ермоленко и др.]. // Терапевт. арх.- 2003.- №6.- С.56-60.
33. **Насонов, Е. Л.** Васкулиты и васкулопатии [Текст] / Е. Л. Насонов, А. А. Баранов, Н. И. Шилкина // Верхняя Волга - 1999; - С. 515-574.
34. **Насонов, Е. Л.** Белимуаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики [Текст] / Е.

- Л. Насонов, Т. В. Попкова, А. М. Лиля // Научно-практическая ревматология. 2021;59(4):367-383. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383.
35. **Насонов, Е. Л.** Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные [Текст] / Е. Л. Насонов, А. С. Авдеева // Научно-практическая ревматология. - 2019;55(4):452-461. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461.
36. **Насонов, Е. Л.** Клинические рекомендации [Текст] / Е. Л. Насонов. Ревматология: М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. 288 с.
37. **Насонов, Е. Л.** Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: место применения белимумаба [Текст] / Е. Л. Насонов // Современная Ревматология. 2014;(4):4-13. doi: 10.14412/1996-7012-2014-4-4-13.
38. **Насонов, Е. Л.** Перспективы развития ревматологии в XXI веке [Текст] / Е. Л. Насонов // Русский медицинский журнал. 2001. № 23. С. 1-2. -35,
39. **Насонов, Е.Л.** Системная красная волчанка: история и современность [Текст] / Е. Л. Насонов, С. К. Соловьев, А. В. Аршинов // Научно-практическая ревматология. 2022;60(4):397-412. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-397-412>.
40. **Насонова, В. А.** Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний [Текст] / В. А. Насонова, Е. Л. Насонов // М.: Литтера. - 2003. – С. 507.
41. **Никулин, Б. А.** Оценка и коррекция иммунного статуса [Текст] / Б. А. Никулин // М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 376.
42. Особенности течения и прогностические факторы неблагоприятных исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с поражением почек [Текст] / [Е. В. Захарова, Е. И. Ипатьева, Е. И. Тареева и др.]. // Нефрол. диал.–2006.–Т.8, - №2.–С.128-140.
43. **Ройт, А.** Основы иммунологии [Текст] / А. Ройт // М. : Мир, - 2000. – С. 328.

44. Системная красная волчанка с поражением почек клиническая характеристика и опыт лечения в нефрологическом отделении ГКБ им. СП. Боткина за период с 1991 по 2001 гг. [Текст] / [Н. А. Михайлова, Е. В. Захарова, Е. И. Ипатьева и др.]. // Нефрология и диализ - 2002; 4: - С. 186-191.
45. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии [Текст] / [С. К. Соловьев, Е. А. Асеева, Т. В. Попкова и др.]. // Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):5-14. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-5-14>.
46. Современные подходы к оценке активности системной красной волчанки [Текст] / [Е. Л. Насонов, М. М. Иванова М, З. С. Аленбергова и др.]. // Клиническая ревматология. - 1995; 1: - С.41-48.
47. **Соловьев, С. К.** Лечение волчаночного нефрита [Текст] / С. К. Соловьев, А. В. Торгашина // Русский медицинский журнал. 2005. - Т. 13. - №24. - С. 1623-1626.
48. **Соловьев, С. Л.** Современные представления об интенсивной терапии системной красной волчанки [Текст] / С. Л. Соловьев, В. А. Насонова // Русский медицинский журнал - 2000; 6: - С. 1195-1198.
49. **Сорока, Н. Ф.** Оценка факторов риска течения волчаночного нефрита и способ замедления его прогрессирования [Текст] / Н. Ф. Сорока, К. А. Чиж // Минск. - 2011. - С.13.
50. **Сперанский, А. И.** Аутоиммунные болезни (клинические и теоретические аспекты) [Текст] / А. И. Сперанский, С. М. Иванова // Аллергология и иммунология. - 2002. - Т.3. - № 1. - С. 62-83.
51. Сравнительное исследование активности иммуноглобулина G и лечебных препаратов нормального иммуноглобулина человека у больных с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом у здоровых лиц [Текст] / [Н. А. Сперанский, В. А. Насонова, Т. А. Рязанцева и др.]. // Ревматология - 1991; 1: - С. 22-24.

52. **Тареева, И. Е.** (ред.) Нефрология: Руководство для врачей – 2-е изд., перераб. и доп. [Текст] / И. Е. Тареева // М.: Медицина; - 2000. - С. 224-239.
53. **Тареева, И. Е.** Варианты течения волчаночного нефрита [Текст] / Е. И. Тареева // Клиническая нефрология. 2011;2:5-8.
54. **Тареева, И. Е.** Нефрология [Текст] / И. Е. Тареева // М.: Медицина, - 2000: - С. 280-291.
55. **Тареева, И. Е.** Поражение почек при системной красной волчанке [Текст] / И. Е.Тареева, Т. Н. Краснова // Нефрология. Руководство для врачей. Под ред. И.Е.Тареевой. М.: Медицина, 2000.
56. Течение и прогноз мезангиопролиферативного гломерулонефрита [Текст] / [Е. М. Шилов, И. Е. Тареева, А. А. Иванов и др.]. // Терапевт.арх. - 2002; 74 (6): 11-18.
57. **Триполка, С. А.** Волчаночный гломерулонефрит: на пересечении клинического и гистологического диагнозов [Текст] / С. А. Триполка, И. Ю. Головач, Е. А. Дядык // Практикуючий лікар. 2018;7(4):22-29.
58. Трудности дифференциальной диагностики и лечения случая системной красной волчанки с быстро прогрессирующим гломерулонефритом [Текст] / [Е. В. Захарова, О. В. Муравьев, И. И. Яковлева и др.]. // Нефрол. и диализ 2006, 3, 23-25.
59. Характеристика системной красной волчанки и люпус-нефрита у детей в Республике Беларусь и Республике Татарстан [Текст] / Т. П. Макарова, А. В. Сукало, И. А. Козыро и др. // Рос вестн перинатол и педиатр.2019;64:(5):199–203. doi:10.21508/1027–4065–2019–64–5–199–203.
60. **Чиж, К.А.** Системная красная волчанка: фокус на волчаночный нефрит [Текст] / К. А. Чиж // Медицинские новости, - 2020. (7 (310), -С. 11-17.
61. **Шилов, Е. М.** Волчаночный нефрит: современная терапия [Текст] / Е. М. Шилов, Н. Л. Козловская // Клиническая нефрология. 2010;1:36-40.
62. **Шилов, Е. М.** Волчаночный нефрит: стратегия и лечение [Текст] / Е. М. Шилов // Терапевтический архив. — 2006. —Т.78. №5. - С. 76-85.

63. A new morphologic index for the evaluation of renal biopsy in lupus nephritis: significance of macrophages [Text] / [G. S. Hill, M. Delahousse, D. Nochy et al.]. // *Kidney Int.*–2000.–Vol.58.–P.1160-1173.
64. A population of CD4(+) T cells increased in the blood of lupus patients assists B cells through interleukin-10 and succinate [Text] / [S. Caielli, D.T. Veiga, P. Balasubramanian et al.]. *Nat Med.* 2019; 25(1):75–81.
65. A Study of Apoptosis in Renal Tissue of Diffuse Proliferative Lupus Nephritis [Text] / [W. Shen, F. Lu, X. Zhang et al.] // *J. Fudan Univ* 2001; 28: 35-38.
66. A systematic review and meta-analysis of prevalence of biopsy-proven lupus nephritis [Text] / [H. Wang, Y. L. Ren, J. Chang et al.]. // *Arch Rheumatol.* 2017;33(1):17-25. doi: 10.5606/ArchRheumatol. 2017.6127.
67. Aberrant activation of B cells in patients with rheumatoid arthritis [Text] / [S. Lindenau, S. Scholze, M. Odendahl et al.]. // *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 987: 246–8. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb06055.x.
68. Advances in lupus nephritis pathogenesis: From bench to bedside [Text] / [B. Obrișcă, D. Sorohan, L. Tuță et al.]. // *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3766. doi: 10.3390/ijms22073766.
69. **Almaani, S.** Update on Lupus Nephritis [Text] / S/ Almaani, F. Meara, B. H. Rovin // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):825-35. DOI:10.2215/CJN.05780616.
70. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis [Text] / [B.H. Hahn, M. A. McMahon, A. Wilkinson et al.]. // *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2012; 64: 797-808. doi: 10.1002/acr.21664.
71. Analysis of 20-year survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus [Text] / [Z. R. Wang, L. M. Ren, R. Li et al.]. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2019 Jan 15;99(3):178-182.
72. Analysis of the relationship between disease activity and organ damage in patients with systemic lupus erythematosus – a 5-yr prospective study [Text] /

- [T. Stoll, N. Sutcliffe, J. Mach et al.]. // *Rheumatol.*–2004.–Vol.43.–P.1039-1044.
73. **Anders, H. J.** Nephropathic autoantigens in the spectrum of lupus nephritis [Text] / H. J Anders // *Nat. Rev. Nephrol.* 2019, 15, 595–596.
 74. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus [Text] / [I. Bruce, D. Isenberg, D. Wallace et al.]. *Lupus.* 2015 Jan;24(1):42-9. doi: 10.1177/0961203314547791.
 75. Antinucleosome Antibodies as a Marker of Active Proliferative Lupus Nephritis [Text] / [C. Bigler, M. Lopez-Trascasa, E. Potlukova et al.]. // *American Journal of Kidney Diseases,* (2008) 51, 624-629. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.10.041>.
 76. Anti-nucleosome antibodies in the diagnosis of systemic lupus erythematosus [Text] / [H. Julkunen, E. M. Salonen, T. K. Walle et al.]. // *Scand J Rheumatol.* 2005. - V.34. - № 2. - S. 122-124.
 77. Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis [Text] / *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1771-1782. doi: 10.1136/annrheumdis 2012-201940.
 78. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus [Text] / [M. Petri, W. Stohl, W. Chatham et al.]. // *Arthritis Rheum.* 2008; 58(8):2453–2459.
 79. B cell depletion therapy in systemic lupus erythaematosus: relationships among serum B lymphocyte stimulator levels, autoantibody profile and clinical response [Text] / [G. Cambridge, D.A. Isenberg, J.C.W. Edwards et al.]. // *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(7):1011–6. Epub 2007 Oct 25.
 80. BAFF selectively enhances the survival of plasmablasts generated from human memory B cells [Text] / [D. T. Avery, S. L. Kalled, J. I. Ellyard et al.]. // *J Clin Invest.* 2003 Jul;112(2):286-97. doi: 10.1172/JCI18025.
 81. **Balow, J. E.** Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis [Text] / J. E. Balow // *Lupus.*–2005.–Vol.14, N1.–P.25-30.

82. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE [Text] / [G. S. Alarcon, G. Jr. McGwin, M Petri et al.]. // *Lupus*. 2002;11:95–101.
83. **Bihl, G. R.** Kidney biopsy in lupus nephritis: look before you leap [Text] / G. R. Bihl, M. Petri, D. M. Fine // *Nephrol. Dial. Transplant.*–2006.–Vol.21, N7.–P.1749-1752.
84. BLYS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator [Text] / [P. A. Moore, O. Belvedere, A. Orr et al.] // *Science*. 1999; 285 (5425): 260–263.
85. **Bono, L.** The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment [Text] / L. Bono, J. S. Cameron, J. A. Hicks // *Q J Med* 1999; 92: 211-218.
86. **Bootsma, H.** Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus [Text] / H. Bootsma // *Lancet* 1995; 345: 1595-1599.
87. **Burton, C.** The role of proteinuria in progression of chronic renal failure [Text] / C. Burton, K. P.G. Harris // *Amer.J.Kid.Dis.* 1996. 27 (6): 765-775.
88. **Cameron, J. S.** Lupus Nephritis [Text] / J. S. Cameron // *Journal of American Society of Nephrology*, (1999) 10, 413-424.
89. Cellular and molecular mechanisms of autoimmunity and lupus nephritis [Text] / [S. Devarapu, G. Lorenz,; O. Kulkarni et al.] // *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2017, 332, 143–154.
90. **Cervera, R.** Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period [Text] / R. Cervera, M. A. Khamashta, J. Font // *Medicine* 2003; 82(5): 299–308.
91. Characterization of Serum Cytokine Profiles of Patients with Active Lupus Nephritis [Text] / [Z. Rahmé, C. Franco, C. Cruciani et al.]. // *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 14883.
92. **Churg, J.** Renal disease [Text] / J. Churg, L. H. Sobin // *Tokio*: 1982: 127-131.
93. Clinical and Histopathological Features and Short-Term Outcomes of Lupus Nephritis: A Prospective Study of 100 Egyptian Patients [Text] / [M. Saleh, E. E. Eltoraby, S. Tharwat et al.]. // *Lupus* 2020, 29, 993–1001.

94. Clinical, biochemical and pathological predictors of poor response to intravenous cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis [Text] / [P. J. Colon, C. A. Fisher, M. C. Levesque et al.]. // Clin Nephrol 1996; 46: 170-175.
95. Clinicopathologic characteristics and outcomes of lupus nephritis with positive antineutrophil cytoplasmic antibody [Text] / [S. Wang, J. Shang, J. Xiao et al.]. // Ren. Fail. 2020, 42, 244–254.
96. Clinicopathologic Characteristics and Outcomes of Lupus Nephritis With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody: A Retrospective Study [Text] / [Y. Wang, X. Huang, J. Cai et al.]. // Medicine 2016, 95, e2580.
97. Correlation among WHO classes, histomorphologic patterns of glomerulonephritis and glomerular immune deposits in SLE [Text] / [D. Ferluga, M. Jerse, A. Virjak et al.]. // Wien Klin Wochenschr 2000; 112: 629-701.
98. **Dall'Era, M.** Treatment of lupus nephritis: current paradigms and emerging strategies [Text] / M. Dall'Era // Curr. Opin. Rheumatol. 2017;29(3):241-247. doi:10.1097/BOR.0000000000000381.
99. **Davidson, A.** Lupus Nephritis: Challenges and Progress [Text] / A. Davidson, C. Aranow, M. Mackay // Curr. Opin. Rheumatol. 2019, 31, 682–688.
100. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus [Text] / [M. Petri, A. M. Orbai, G. S. Alarcon et al.]. // Arthritis Rheum 2012;64:2677-2686.
101. **Derksen, R.H.** The long-term clinical outcome of 56 patients with biopsy-proven lupus nephritis, followed at a single center [Text] / R. H. Derksen, R. J. Hene, L. Kater // Lupus 1999; 1: 97-103.
102. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? [Text] / [G.K. Bertias, C. Pamfil, A. Fanouriakis et al.]. // Nat Rev Rheumatol 2013;9:687-79.

103. Diagnostic test accuracy of novel biomarkers for lupus nephritis—An overview of systematic reviews [Text] / [J.d.A.R. Guimarães, S.d.C.a.o. Furtado, A. Lucas et al.]. // PLoS ONE 2022, 17, e0275016.
104. Differential effects on BAFF and APRIL levels in rituximab-treated patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis [Text] / [T. Vallerskog, M. Heimburger, I. Gunnarsson et al.]. Arthritis Res Ther. 2006; 8 (6): R167.
105. Differential expression of chemokine receptors on peripheral blood B cells from patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus [Text] / [M. Henneken, T. Dörner, G. R. Burmester et al.]. // Arthritis Res Ther. 2005.
106. Diversity, cellular origin, and autoreactivity of an expanded antibody-secreting cell population in acute systemic lupus erythematosus [Text] / [C. M. Tipton, C. F. Fucile, J. Darce et al.]. // Nat Immunol (2015) 16(7):755–65. doi: 10.1038/ni.3175.
107. **Doria, A.** Nephritogenic-antinephritogenic antibody network in lupus glomerulonephritis [Text] / A. Doria, M. Gatto // Lupus 2012, 21, 1492–1496.
108. **Dorner, T.** B cells in autoimmunity [Text] / T. Dorner, A. M. Jacobi, P. E. Lipsky // Arthritis Res Ther. 2009; 11(5):247.
109. Double positive CD4+CD8+ T cells: a key suppressive role in autoantibody production in systemic lupus erythematosus [Text] / [Y. Wu, B. Cai, W. Feng et al.]. // Indian J Med Res. 2014; 140:513–519.
110. **Durcan, L.** Management Strategies and Future Directions for Systemic Lupus Erythematosus in Adults [Text] / L. Durcan, T. O’Dwyer, M. Petri // Lancet 2019, 393, 2332–2343.
111. Early predictors of treatment response in patients with active lupus nephritis [Text] / [G. Liu, H. Wang, J. Le et al.]. // Lupus. 2019 Mar;28(3):283-289.
112. Elevated levels of endogenous IL6 in SLE. A putative role in pathogenesis [Text] / [M. Linker-Israeli, R. J. Deans, D. J. Wallace et al.]. // J. Immunology 1991; 147: 117—123.

113. Elevated subclinical double-stranded DNA antibodies and future proliferative lupus nephritis [Text] / [S. W. Olson, J. J. Lee, L. K. Prince et al.] // Clin J. Am Soc Nephrol. 2013 Oct;8(10): 1702-8. doi: 10.2215/CJN.01910213.
114. Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a Southern European population: data from the community-based lupus registry of Crete, Greece [Text] / [I. Gergianaki, A. Fanouriakis, A. Repa et al.]. // Ann. Rheum. Dis. 2017; 76(12): 1992–2000. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211206.
115. Epidemiology and sociodemographics for women’s health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome [Text] / [C.H. Feldman, L.T. Hiraki, J. Liu et al.]. // Ann Rheum Dis. 2017;76:476–485.
116. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus, update of the 2019 [Text] / [A. Fanouriakis, M. Kostopoulou, A. Alunno et al.]. // Ann Rheum Dis. 2019;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089.
117. EULAR recommendations for women’s health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome [Text] / [L. Andreoli, G. K. Bertias, N. Agmon-Levin et al.]. // Ann Rheum Dis. 2017;76:476–485.
118. 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 [Text] / [G.K. Bertias, M. Tektonidou, Z. Amoura et al.]. // Ann Rheum Dis. 2012;71(11):1771-1782. doi: 10.1136/annrheumdis 2012-201940.
119. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus 2019 [Text] / [V.

- Aringer, K. Costenbader, D. Daikh, et al.]. // *Arthritis Rheum* 2019;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930.
120. Facilitated Expansion of Th17 Cells in Lupus Nephritis Patients [Text] / [B. Jakiela, J. Kosalka, H. Plutecka et al.]. // *Clin. Exp. Immunol.* 2018, 194, 283–294.
121. Fibroblast-like synoviocytes of mesenchymal origin express functional B cell-activating factor of the TNF family in response to proinflammatory cytokines [Text] / [J. Ohata, N. J. Zvaifler, M. Nishio et al.]. // *J. Immunol.* 2005; 174 (2): 864–870.
122. Frequency of class III and IV nephritis in systemic lupus erythematosus without clinical renal involvement: an analysis of predictive measures [Text] / [D. Wakasugi, T. Gono, Y. Kawaguchi et al.]. // *J Rheumatol* 2012;39:79-85. doi: 10.3899/jrheum.110532.
123. Further description of early clinically silent lupus nephritis [Text] / [M. E. Zabaleta-Lanz, L. E. Murioz, F. J. Tapaner et al.]. // *Lupus*, 2006, 15 (12), 845-851.
124. Gladman D.D, Ibanez D, Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 [Text] / D. D. Gladman, D. Ibanez, M. B. Urowitz // *J. Rheumatol.* 2002 Feb;29(2): 288-291. PMID: 11838846.
125. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus [Text] / [MR.W. Barber, C. Drenkard, T. Falasinnu et al.]. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(9):515-532. DOI:10.1038/s41584-021-00668-1.
126. Glomerular membrane attack complex is not a reliable marker of ongoing C5 activation in lupus nephritis [Text] / [H. R. Wilson, N. R. Medjeral-Thomas, A. C. Gilmore et al.]. // *Kidney Int.* 2019 Mar; 95 (3):655-665.
127. **Heepe, F.** Plasma cells as an innovative target for autoimmune diseases with renal manifestations [Text] / F. Heepe, A. Radbruch // *Nat. Rev. Nephrol.* 2016, 12, 232–240.

128. High risk of coronary heart disease in patients with lupus nephritis [Text] / [M. Faurschou, L. Mellekjær, H. Starklint et al.]. // *J. Rheumatol.* November 2011; 38(11):2400-5. 62.
129. HLA-DR^{high}/CD27^{high} plasmablasts indicate active disease in patients with systemic lupus erythematosus [Text] / [A. M. Jacoby, H. May, B. F. Heuer et al.]. // *Ann Rheum Dis* (2010) 69(1):305–8. doi: 10.1136/ard.2008.096495.
130. **Howie, A. J.** Powerful morphometric indicator of prognosis in lupus nephritis [Text] / A. J. Howie, N. Turhan, D. Adu // *Quart. J. Med.*—2003.—Vol.96.—P.411–420.
131. Human B cell tolerance and its failure in rheumatoid arthritis [Text] / [J. Ng YS. Samuels, C. Coupillaud, D. Paget et al.]. // *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Dec;1062:116-26. doi: 10.1196/annals.1358.014.
132. Immunocellular landscape of the kidneys of patients with lupus nephritis [Text] / [A. Arazi, D. A. Rao, C. C. Berthier et al.]. // *Nat Immunol.* 2019; 20(7):902–914.
133. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide [Text] / [F.A. Houssiau, C. Vasconcelos, D. D'Cruz, et al.]. // *Arthritis Rheum.* 2002;46(8):2121-31. doi: 10.1002/art.10461.
134. In situ quantification of adaptive immune cell-related interactions in humans [Text] / [V. Liarski, A. Sibley, N. van Panhuys et al.]. // *Nature Immunology.* 2019; 20:503–513.
135. Insights into the heterogeneity of human B cells: diverse functions, roles in autoimmunity, and use as therapeutic targets [Text] / [J. H. Anolik, R. J. Looney F. E. Lund et al.]. // *Immunol Res.* 2009; (2–3):144–158. doi: 10.1007/s12026-009-8096-7.
136. Interrelation of T cell cytokines and autoantibodies in systemic lupus erythematosus: A cross-sectional study [Text] / [F. K. Alduraibi, K. A. Sullivan, W. W. Chatham et al.]. // *Clin. Immunol.* 2023, 247, 109239.

137. Investigation of pathological and clinical features of lupus nephritis in 73 autopsied cases with systemic lupus erythematosus [Text] / [T. Kon, K. Yamaji, K. Sugimoto et al.]. // *Mod Rheumatol*. 2010;20(2):168-177. doi: 10.1007/s10165-009-0260-3.
138. **Ippolito, A.** An update on mortality in systemic lupus erythematosus [Text] / A. Ippolito, M. Petri // *Clin Exp Rheumatol*. 2008. - V.26 - №5 (Suppl. 51). -S.72-79.
139. **Iwata, S.** B-cell subsets, signaling, and roles in autoantibody secretion [Text] / S. Iwata, Y. Tanaka // *Lupus* (2016) 25(8):850–6. doi: 10.1177/0961203316643172.
140. **Jane Cross, Msc. MRCP.** Diagnosis and treatment of kidney disease [Text] / Msc. MRCP. Jane Cross // *BEST PRACTICE&RESEARCH* 2005; p.785-797.
141. **Kashagarian, M.** The role of kidney biopsy in the treatment of lupus nephritis [Text] / M. Kashagarian // *Ren Fail* 1996; 18: 765-773.
142. Kidney transplantation for systemic lupus erythematosus: results and prognosis [Text] / [S. Pampa-Saiko, R. Marcen-Letosa, A. Fernandez-Rodriguez et al.]. // *Honey Klin (Bark)*. December 27, 2019; 153(12):460–463.
143. **Kosalka, J.** Changes of Memory B- and T-Cell Subsets in Lupus Nephritis Patients. *Folia Histochem. Cytobiol*. 2016, 54, 32–41. Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among “Hispanics” [Text] / J. Kosalka, B. Jakiela, J. Musial // *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:1–17.
144. **Lewis, E. J.** Pathology of lupus nephritis [Text] / E. J. Lewis, M. M. Schwartz // *Lupus*, 2005, 14 (1), 31-38.
145. **Lipsky, P.E.** Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity [Text] / P. E. Lipsky // *Nat Immunol* 2001; 2: 764-6.
146. **Lombel, R. M.** Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO [Text] / R. M. Lombel, D. S. Gipson, E. M. Hodson // *Pediatric nephrology*. 2013;28:3:415-426.

147. Long-lived autoreactive plasma cells cause persistent autoimmune inflammation [Text] / [F. Heepe, T. Dörner, A. E. Houser et al.] // Nat. Rev. Rheumatol. 2011, 7, 170–178.
148. Long-term medical costs and resource utilization in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a five-year analysis of a large medicaid population [Text] / [T. Li, G. S. Carls, P. Panopalis et al.]. // Arthritis Rheum 2009;61:755–763.
149. Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis [Text] / [M. Faurschou, L. Dreyer, A. L. Kamper et al.]. // Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(6):873-880. doi: 10.1002/acr.20116.
150. **Lorenz, G.** Activation of Toll-like receptors in the pathogenesis of lupus nephritis [Text] / G. Lorenz, M. Lech,; H. -J. Anders // Clin. Immunol. 2017, 185, 86–94.
151. Low-Grade Proteinuria Does Not Exclude Significant Kidney Injury in Lupus Nephritis [Text] / [M. De Rosa, A. S. Rocha, G. Graciela De Rosa et al.]. // Kidney Int Rep 2020;13;5(7):1066-1068. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.005.
152. Lupus nephritis [Text] / [H. J. Anders Saxena, R.; Zhao, M. et al.]. Nat. Rev. Dis. Primers 2020; 6, 7.
153. Lupus nephritis management guidelines compared [Text] / [S. Wilhelmus, I. M. Bajema, G. K. Bertsias et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation.2016;31:6:904-913.
154. Lupus Nephritis: Clinical Presentations and Outcomes in the 21st Century [Text] / [M. Gasparotto, M. Gatto, V. Binda et al.]. // Rheumatology 2020, 59, v39–v51.
155. Lupus nephritis: New progress in diagnosis and treatment [Text] / [C. Yu, P. Li, X. Dang et al.]. // J. Autoimmun. 2022;132:102871. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102871.
156. Lupus-associated atypical memory b cells are hyperactivated by mTORC1 and functionally impaired [Text] / [C. Wu, Q. Fu, Q. Guo et al.]. // Ann Rheum Dis (2019) 78(8):1090–100. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215039.

157. **Mahmoud, G. A.** Renal Outcomes among Egyptian Lupus Nephritis Patients: A Retrospective Analysis of 135 Cases from a Single Centre [Text] / G .A. Mahmoud, H. S. Zayed, S. A. Ghoniem // *Lupus* 2015, 24, 331–338.
158. Management and Treatment of Glomerular Diseases (Part 2): Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference [Text] / [B. H. Rovin, D. J. Caster, D. C. Cattran et al.] // *Kidney Int.* 2019, 95, 281–295.
159. **Mejia-Vilet, J. M.** Epidemiology and Management of Lupus Nephritis //Dubois' Lupus Ery-thematosus and Related Syndromes [Text] / J. M. Mejia-Vilet, B. H. Rovin // Content Repos-itory Only!, 2019.C.727-744. doi:10.1016/B978-0-323-47927-1.00059-1.
160. Metlay J.P, Pure E, Steinman R.M. Control of the immune response at the level of antigen-presenting cells: a comparison of the function of dendritic cells and B lymphocytes [Text] / J. P. Metlay, E. Pure, R. M. Steinman // *Adv Immunol.* 1989; 47:45–116.
161. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations [Text] / [F. Mackay, S. A. Woodcock, P. Lawton et al.]. // *J. Exp Med.* 1999;190 (11):1697–1710.
162. **Migliorini, A.** A new pathogenetic concept is antiviral immunity in lupus nephritis [Text] / A. Migliorini, H. -J. Anders // *Nat. Rev. Nephrol.* 2012, 8, 183–189.
163. **Mittal, B.** The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis [Text] / B. Mittal, H. Rennke, A. K. Singh // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*–2005.–Vol.14.–P.1-8.
164. **Mjelle, J. E.** Nucleosomes have high affinity for glomerular laminin and collagen IV and bind nephritogenic antibodies in murine lupus-like nephritis [Text] / J. E. Mjelle, O. P. Rekvig, K. A. Fenton // *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(12):1661–1668.

165. **Mohan, C.** Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis [Text] / C. Mohan, C. Putterman // *Nat Rev Nephrol* 2015;11:329-341. doi: 10.1038/nrneph.2015.33.
166. **Mok, C.C.** Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus [Text] / C. C. Mok, RCL. Kwok, PSF. Yip // *Arthritis Rheum* 2013;65:2154–60.
167. **Mok, C.C.** Prognostic factors in lupus nephritis [Text] / C. C. Mok // *Lupus.*–2005.–Vol.14, N1.–P.39-44.
168. **Monova, D.** Antiribosomal P antibodies in patients with lupus glomerulonephritis [Text] / D. Monova, T. Argirova, S. Monov // *Clinical Nephrology* 2001; 55: 425-426.
169. Mortality and years of potential life loss in systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study [Text] / [K. Lerang, I. M. Gilboe, D. Steinar Thelle et al.]. // *Lupus* 2014;23:1546–52.
170. Mortality in systemic lupus erythematosus [Text] / [S. Bernatsky, J. Boivin, L. Joseph et al.] // *Arthritis. Care Res (Hoboken)*. 2012 Feb;64(2): 159-68. doi: 10.1002/acr.20683.
171. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis [Text] / [G. B. Appel, G. Contreras, M. A. Dooley et al.]. // *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):1103-12. DOI:10.1681/ASN.2008101028.
172. National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse [Text] / [Electronic resource]. Access mode: [http:// kidney. niddk.nih.gov/kudiseases /pubs/lupusnephritis/ LupusNephritis 508.pdf](http://kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/lupusnephritis/LupusNephritis508.pdf) (access date: 02/17/2010).
173. Nephropatia lupica [Text] / [L. P. Pinto. J. M. Senior, J. A. Ceron et al.]. // *Acta Medica Colombiana* 1992; 18: 157-163.
174. Outcome and prognosis indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis, treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine [Text] / [C. C. Mok, C. T. Ho, K. W. Chan et al.]. // *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1003-1013.

175. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies [Text] / [M. Yurkovich, K. Vostretsova, W. J. Chen et al.]. // *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:608–616.
176. **Parodis, I.** Prediction of Prognosis and Renal Outcome in Lupus Nephritis [Text] / I. Parodis, F. Tamirou, F. A. Houssiau // *Lupus Sci. Med.* 2020, 7.
177. Peripheral B cell abnormalities and disease activity in systemic lupus erythematosus [Text] / [A. Hostmann, A. M. Jacobi, H. Mei et al.]. // *Lupus*. 2008; Dec;17(12):1064-9. doi: 10.1177/0961203308095138.
178. **Ponticelli, C.** Current treatment recommendation for lupus nephritis [Text] / C. Ponticelli // *Drugs* 1990; 40: 537-550.
179. Positive antineutrophil cytoplasmic antibody serology in patients with lupus nephritis is associated with distinct histopathologic features on renal biopsy [Text] / [T. Turner-Stokes, H. R. Wilson, M. Morreale et al.]. // *Kidney Int.* 2017, 92, 1223–1231.
180. Prognostic value of renal biopsy and clinical variables in patients with lupus nephritis and normal serum creatinine [Text] / [S. Jacobsen, H. Starklint, J. Petersen et al.]. // *Scand Rheumatol* 1999; 28: 288-299.
181. Pure anti-dsDNA mAbs require chromatin structures to promote glomerular mesangial deposits in BALB/c mice [Text] / [K. A. Fenton, B. Tømmerås, T. N. Marion et al.]. // *Autoimmunity*. 2010; 43(2):179–188.
182. **Rahman, A.** Mechanisms of the disease. Systemic lupus erythematosus [Text] / A. Rahman, D. A. Isenberg // *N. Engl. J. Med.*, (2008) 358: 929–939.
183. Raised serum level of APRIL in patients with systemic lupus erythematosus: Correlations with disease activity indices [Text] / [M. Hegazy, H. Darwish, H. Darweesh et al.]. // *Clin. Immunol.* 2010, 135, 118–124.
184. **Rekvig, O. P.** Double-stranded DNA, anti-dsDNA antibodies, and lupus nephritis: what we agree on, what needs to be done, and what might be the best strategy for the future [Text] / O. P. Rekvig // *Front Immunol.* 2019; 10:1104.

185. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria [Text] / [L. Christopher-Stine, M. Siedner, J. Lin et al.]. // J. Rheumatol. 2007 Feb; 34(2):332-335.
186. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort [Text] / [M. I. Danila, G. J. Pons-Estel, J. Zhang et al.]. // Rheumatology 2009;48:542–545.
187. Renal vascular lesions in lupus nephritis [Text] / [E. Decombes, D. Droz, L. Dronet et al.]. // Medicine (Baltimore) 1997; 76: 355-368.
188. Repression of B7.2 on self-reactive B cells is essential to prevent proliferation and allow Fas-mediated deletion by CD4+ T cells [Text] / [J. C. Rathmell, S. Fournier, C. Weintraub et al.]. // J. Exp Med 1998; 188: 651—659.
189. Revised classification of lupus nephritis is valuable in predicting renal outcome with an indication of the proportion of glomeruli affected by chronic lesions [Text] / [N. Hiramatsu, T. Kuroiwa., H. Ikeuchi et al.]. // Rheumatology (Oxford) 2008;47:702-7.
190. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971–2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis [Text] / M. G. Tektonidou, A. Dasgupta, M. M. Ward // Arthritis Rheumatol. 2016;68(6):1432-41. doi:10.1002/art.39594.
191. Role of B cells as antigen-presenting cells in vivo revisited: antigen-specific B cells are essential for T cell expansion in lymph nodes and for systemic T cell responses to low antigen concentrations [Text] / [A. Rivera, C. C. Chen, N. Ron et al.]. // Int Immunol 2001; 13: 1583-1593.
192. **Rovin, B. H.** The chemokine network in systemic lupus erythematosus nephritis [Text] / B. H. Rovin // FBL 2008, 13, 904-922.
193. **Schwartz, M. M.** The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis [Text] / [M. M. Schwartz, S. M. Korbet, E. J. Lewis et al.]. // Nephrol Dial Transplant. 2008;23:1298-1306. doi: 10.1093/ndt/gfm775.
194. **Scobell, R.** Management of Lupus Nephritis in Children [Text] / R. Scobell, M. Pradhan // Indian Pediatrics.2020;57:401-406.

195. Segmental and global subclasses of class IV lupus nephritis have similar renal outcomes [Text] / [C. M. Haring, A. Rietveld, J. A. van den Brand et al.]. // J. Am Soc Nephrol. 2012;23:149-154. doi: 10.1681/ASN.2011060558.
196. Septic shock among patients with systemic lupus erythematosus: Short and long-term outcome. Analysis of a French nationwide database [Text] / [A. Mageau, K. Sacré, A. Perozziello et al.]. // J. Infect. 2019 Jun;78(6):432-438. doi: 10.1016/j.jinf.2019.04.005.
197. Severe B cell hyperplasia and autoimmune disease in TALL-1 transgenic mice [Text] / [S. D. Khare, I. Sarosi, X.Z. Xia et al.]. // Proc Natl Acad Sci USA. 2000; 97(7):3370–3375.
198. **Singh, S.** Lupus nephritis [Text] / S. Singh, R. Saxena // Am J Med Sci 2009;337:451–460.
199. Single-cell RNA-seq reveals new types of human blood dendritic cells, monocytes, and progenitors [Text] / [A. C. Villani, R. Satija, G. Reynolds et al.]. // Science (New York, NY). 2017; 356(6335):273.
200. **Stojan, G.** Anti-C1q in systemic lupus erythematosus [Text] / G. Stojan M. Petri // Lupus. 2016 Jul;25(8): 873-7. doi: 10.1177/0961203316645205.
201. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis [Text] / [DYH. Yap, CSO. Tang, MKM. Ma et al.]. // Nephrol Dial Transplant 2012;27:3248–3254.
202. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality [Text] / [R. W. Jakes, S. C. Bae, W. Louthrenoo et al.]. // arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:159–168.
203. Systemic lupus erythematosus [Text] / [A. Kaul, C. Gordon, M. K. Crow et al.]. // Nat. Rev. Dis. Primers 2016, 2, 16039.
204. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis [Text] / [H. M. Bastian, J. M. Roseman, Jr. G. McGwin et al.]. // Lupus 2002;1:152—160.

205. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression [Text] / [A. Mahajan, J. Amelio, K. Gairy et al.]. // *Lupus* 2020;29(9):1011-1020. doi: 10.1177/0961203320932219.
206. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent [Text] / [S. Takemura, P. A. Klimiuk, A. Braun et al.]. // *J. Immunol.* 2001;167(8):4710–18.
207. TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease [Text] / [J.A. Gross, J. Johnston, S. Mudri et al.] // *Nature.* 2000.
208. **Takahashi, H.** Antibody against platelet membrane glycoprotein VI in a patient with systemic lupus erythematosus [Text] / H. Takahashi, M. Moroi // *Amer. J. of Hematol.* 2001; 67: 262-267.
209. Targeted urine proteomics in lupus nephritis—a meta-analysis [Text] / [T. Zhang, V. Duran, K. Vanarsa et al.]. // *Expert Rev. Proteom.* 2020, 17, 767–776.
210. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited [Text] / [J. J. Weening., V. D. Agati, M. M. Schwartz et al.]. // *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004, 15, 241-250.
211. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study [Text] / [J. G. Hanly, A.G. O’Keeffe, L. Su et al.] // *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55: 252-262. doi: 10.1093/rheumatology/kev311.
212. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics" [Text] / [B. A. Pons-Estel, L. J. Catoggio, M. H. Cardiel et al.]. // *Medicine (Baltimore).* 2004 Jan;83(1):1-17. doi: 10.1097/01.md.0000104742.42401.e2.
213. The immunoregulatory roles of non-haematopoietic cells in the kidney [Text] / [G. C. Tsokos, A. Boulougoura, V. Kasinath et al.]. // *Nat. Rev. Nephrol.* 2023, 1–12.

214. The Outcome of Patients with Lupus Nephritis and the Impact of Cardiovascular Risk Factors [Text] / [O. Drakoulogkona, A. L. Barbulescu, I. Rica et al.]. // *Curr. Health Sci. J.* 2011, 37, 70–74.
215. The pathogenesis and prognosis of lupus nephritis: information from repeat renal biopsy [Text] / [J. M. Esdaile, L. Joseph, T. McKenzie et al.]. // *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23: 135-148.
216. TNF deficiency fails to protect BAFF transgenic mice against autoimmunity and reveals a predisposition to B cell lymphoma [Text] / [V. Batten, C. Fletcher, L. G. Ng et al.] // *J. Immunol.* 2004; 172 (2): 812–822.
217. **Tobon, G. J.** B-lymphocytes: development, tolerance, and their role in autoimmunity – focus on systemic lupus erythematosus [Text] / G. J. Tobon, J. H. Izquierdo, C. A. Canas // *Autoimmune Diseases.* 2013;2013:827254. doi: 10.1155/2013/827254.
218. **Trager, J.** Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus [Text] / J. Trager, M. M. Ward // *Current Opinion in Rheumatology* 2001; 13: 345–351.
219. Trajectory of plasmacytoid dendritic cell activation in vivo during viral infection [Text] / [A. Abbas, T. P. Vu Manh, M. Valente et al.]. // *Nat Immunol.* 2020; 21(9):983–997.
220. Treatment of systemic lupus erythematosus with LJP 394 [Text] / [R. A. Furie, J. M. Cash, M. E. Cronin et al.] // *J. of Rheumatol* 2001; 28: 257-265.
221. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force [Text] / [R. F. Van Vollenhoven, M. Mosc, G. Bertias et al.]. // *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139. Epub 2014 Apr 16.
222. Trends in all-cause and cause-specific end-stage renal disease mortality due to lupus nephritis from 1995 to 2014 [Text] / [A. Jorge, Z. S. Wallace, Y. Zhang et al.]. // *Arthritis Rheumatol.* 2019 Mar; 71 (3):403-410.
223. 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, 2019 [Text] / [A. Fanouriakis, M. Kostopoulou, K. Cheema et al.] // *Ann Rheum Dis* 2020; Jun;79(6): 713-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924.
224. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020 [Text] / [S. V. Parikh, S. Almaani, S. Brodsky et al.]. // *Am J Kidney Dis.* 2020;76(2):265-281. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.10.017.
225. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus [Text] / [A. Fanouriakis, N. Tziolos, G. Bertias et al.]. // *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80(1): 14–25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272.
226. Urinary B cell activating factor (BAFF) and a proliferation-inducing ligand (APRIL): Potential biomarkers of active lupus nephritis [Text] / [S. Phatak, S. Chaurasia, S. Mishra et. Al.]. // *Clin. Exp. Immunol.* 2017, 187, 376–382.
227. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis [Text] / [Y. E. Chen, S. M. Korbet, R. S. Katz et al.]. // *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:46–53.
228. **Vu, T.V.** A comparison of quality of life of patients with systemic lupus erythematosus [Text] / T. V. Vu, A. Escalante // *J. Rheumatol* 1999; 26: 2595–601.
229. **Ward, M.M.** Changes in the incidence of endstage renal disease due to lupus nephritis in the United States, 1996–2004 [Text] / M. M. Ward // *J. Rheumatol.* 2009;36(1):63-67. doi: 10.3899/jrheum.080625.
230. **Wigerblad, G.** Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases [Text] / G. Wigerblad, M. J. Kaplan // *Nat Rev Immunol.* 2023 May;23(5):274-288. doi: 10.1038/s41577-022-00787-0.