

УДК 616.61-002.27+616-08-039.35

DOI: 10.22141/2307-1257.8.2.2019.166666

Головач И.Ю.<sup>1</sup>, Егудина Е.Д.<sup>2</sup><sup>1</sup>Клиническая больница «Феодания» Государственного управления делами, г. Киев, Украина<sup>2</sup>Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

## Прецизионная диагностика люпус-нефрита: возможности и роль биомаркеров

For cite: *Pochki*. 2019;8(2):100-113. doi: 10.22141/2307-1257.8.2.2019.166666

**Резюме.** Наиболее частым осложнением у пациентов с системной красной волчанкой является волчаночный нефрит — люпус-нефрит (ЛН), состояние, которое может привести к терминальной стадии заболевания почек. В последние годы было предложено множество биомаркеров сыворотки крови и мочи, генетические исследования для ранней диагностики ЛН, однако ни один из них не вошел в рекомендации для клинического использования. Большинство исследований, проведенных в этом направлении, были одноцентровыми со значительной вариабельностью в когортах, анализах и хранении образцов, что привело к неубедительным результатам. На сегодняшний день нет единого биомаркера, достаточного и валидного для диагностики ЛН, выявления обострения патологического процесса и определения реакции на терапию и прогноз. Более вероятный сценарий будущей диагностики — комплексный подход с определением панели биомаркеров мочи, сыворотки крови, почечной ткани и генетических биомаркеров. В обзоре обобщены данные относительно традиционных и новых сывороточных, мочевых и генетических биомаркеров, обсуждены целесообразность их использования в клинической практике и возможности имплементации для более точной диагностики ЛН. Каждая панель биомаркеров обеспечит уникальное понимание различных клинических вопросов развития и прогрессирования болезни. Так, генетическая панель может определить вероятность развития у пациента с системной красной волчанкой нефрита и какие именно воспалительные пути будут вовлечены в реализацию развития ЛН. Панель биомаркеров мочи может помочь различить воспаление и фиброз, устраняя необходимость повторных биопсий. Панель биомаркеров сыворотки может идентифицировать нефритогенные аутоантитела, которые увеличивают количество обострений, обуславливают их тяжесть и ухудшают ответ на лечение. Более систематический и целенаправленный подход к исследованию биомаркеров позволит прецизионной диагностике стать реальностью для пациентов с ЛН.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка; люпус-нефрит; почки; сывороточные и мочевые биомаркеры; генетические биомаркеры; система комплемента; острое почечное повреждение

### Введение

Системная красная волчанка (СКВ) — это сложное аутоиммунное заболевание с вовлечением генетических, экологических, иммунорегуляторных, гормональных и эпигенетических факторов [1]. Развитие СКВ происходит при потере организмом аутолептантности, вызванной низким клиренсом апоптотических тел и последующей выработкой антиядерных антител. Все это наряду с образованием иммунных

комплексов, продукцией цитокинов и активацией комплемента приводит к повреждению органов-мишеней. Поражение почек — волчаночный нефрит, или люпус-нефрит (ЛН), — является одним из наиболее частых критических проявлений СКВ, встречающихся примерно у 50 % пациентов [2]. В то время как клинические результаты для лечения ЛН в целом улучшились, у большого числа пациентов все еще развивается терминальная стадия заболевания почек, а среди опре-

© «Нирки» / «Почки» / «Kidneys» (Pochki), 2019

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для корреспонденции: Головач Ирина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, МВА, заслуженный врач Украины, руководитель центра ревматологии, Клиническая больница «Феодания» Государственного управления делами, ул. Академика Заболотного, 21, г. Киев, 03680, Украина, e-mail: golovachirina@gmail.com

For correspondence: Iryna Golovach, MD, PhD, Professor, MBA, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Center of rheumatology, Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Academic Zabolotny st., 21, Kyiv, 03680, Ukraine, e-mail: golovachirina@gmail.com

деленных этнических групп исходы этого поражения почек остаются крайне неутешительными, особенно у афроамериканцев [3, 4].

Подходы к лечению ЛН эволюционировали достаточно медленно начиная с использования глюкокортикоидов в 50-х годах прошлого века. Терапия циклофосфамидом была добавлена в 1970-х, затем в 2000-х годах появился мофетил микофенолат (ММФ). После десятилетий исследований неспецифические иммуносупрессивные схемы остаются основой лечения ЛН [5]. Появились и новые стратегии терапии ЛН с большей эффективностью и меньшей токсичностью [2]. В последние годы было протестировано несколько более специфических биологических агентов, многие из которых нацелены на специфические воспалительные пути. Тем не менее после более чем десяти лет клинических испытаний ни один из них не продемонстрировал дополнительной эффективности при ЛН по сравнению со стандартами лечения [6]. Вероятно, это отчасти связано с плохим отбором пациентов, с трудностями оценки адекватности проводимой терапии, отсутствием современных биомаркеров заболевания, позволяющих оценить не только эффективность лечения, но и прогноз. Патогенез ЛН связан с генетическими и экологическими факторами, приводящими к измененной иммунной регуляции и локальному воспалению. Для индивидуального пациента один патогенетический путь может доминировать в процессе прогрессирования заболевания в большей степени, чем другой. Биомаркеры, идентифицирующие патогенетические механизмы развития и прогрессирования ЛН, могут способствовать усовершенствованию терапии, делая прецизионную диагностику реальностью в лечении пациентов с СКВ.

Биомаркеры были определены как биологические характеристики, которые можно объективно измерить и оценить, как показатели нормальных и/или патологических биологических процессов и как ответ на любое вмешательство [7]. Идеальные биомаркеры ЛН могли бы помочь в решении сложных задач клинической медицины, а именно:

- идентифицировать тех пациентов, которые подвержены риску развития заболевания;
- различать активное и хроническое заболевание;
- определять выбор лекарственного препарата и длительность терапии;
- легко воспроизводиться в коммерчески доступном анализе при разумной стоимости.

В отношении ЛН диагностическим стандартом является биопсия почки. Эта процедура инвазивная и позволяет получить только один «снимок» патологического процесса в момент исследования. Система классификации Международного общества нефрологии/Общества патологии почек (ISN/RPS) для ЛН была создана в 2004 году и заменила прежнюю систему классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [8]. Система классификации ориентирована на гломерулярные изменения при световой микроскопии и делит ЛН на 6 классов (табл. 1).

Одним из недостатков системы ISN/RPS является то, что она не учитывает тубулоинтерстициальное повреждение или сосудистые поражения, которые оказываются факторами риска прогрессирования заболевания [9]. Система классификации ISN/RPS также предоставляет ограниченную информацию об активности заболевания. Международная рабочая группа по нефропатологии недавно предложила обновить систему классификации ISN/RPS, чтобы устранить ограничения, связанные с существующей системой [10].

Доступные и широко используемые лабораторные показатели, такие как креатинин сыворотки крови, протеинурия и эритроцитурия, остаются важными клиническими и диагностическими биомаркерами ЛН. Наличие протеинурии и эритроцитурии/гематурии является прямым показанием для инициальной биопсии почки [2]. Повышение уровня креатинина в сыворотке крови часто служит поздним маркером, ассоциированным с выраженным повреждением почек, что не позволяет использовать его в качестве исходного биомаркера, особенно для ранней диагностики. У пациентов с ЛН повышение концентрации креатинина может быть обусловлено прогрессированием фиброза, а не обострением заболевания. Достаточно часто данные повторной биопсии демонстрируют несоответствие между клинической ремиссией почек (определяемой уменьшением вплоть до исчезновения протеинурии и гематурии) и гистологической ремиссией (определяемой по низкому индексу активности при биопсии почки) [11, 12]. А. Malvar et al. (2017) продемонстрировали, что почти у трети пациентов с клинической ремиссией почек по-прежнему определялись гистологические признаки активности волчанки, в то время как у большего числа пациентов с гистологической ремиссией (62 %) сохранялась клиническая активность [11].

Из классических биомаркеров протеинурия, по-видимому, оказывается самым сильным предиктором долгосрочного почечного исхода. Длительное наблюдение за пациентами с ЛН в двух крупных европейских исследованиях показало, что протеинурия в течение одного года является лучшим предиктором отдаленного почечного исхода [12]. Необходимы дальнейшие исследования для оценки диагностических возможностей этого биомаркера в стратификации пациентов и определении продолжительности иммуносупрессивной терапии.

## Сывороточные биомаркеры

*Антиядерные антигены.* Продукция антител против ядерных антигенов является отличительной чертой СКВ. Антинуклеарные антитела (ANA) — очень чувствительный, но менее специфичный маркер, особенно при низких титрах. Титр ANA также может повышаться при других аутоиммунных состояниях и дополнительно характеризуется подтипами экстрагируемых ядерных антител (ENA) [2]. ENA включают антитела к Smith-антигену (Sm), Ro (SS-A), La (SS-B), рибонуклеопротеину (RNP), гистонам и двухцепочечной ДНК (dsДНК). Из них анти-dsДНК явля-

ются наиболее специфичными антителами для СКВ и ЛН [5].

*Анти-dsDNA.* Анти-dsDNA были впервые идентифицированы более пятидесяти лет назад, оставаясь до сих пор широко используемыми и часто оспариваемыми с момента их открытия [1]. Использование анти-dsDNA в прогнозировании развития нефрита осложняется гетерогенностью в тестировании, изотипом и перекрестной реактивностью антител к белковым антигенам. Наиболее часто доступные клинические лабораторные исследования включают иммунофлуоресценцию (*Crithidia lucilae*) и иммуноферментный анализ (ELISA). Фагг-исследование анти-dsDNA представляет собой радиоиммуноанализ, в котором сыворотку инкубируют с радиоактивно меченой dsDNA с последующим добавлением сульфата аммония для осаждения иммунного комплекса [14]. Осаждение сульфата аммония диссоциирует иммунные комплексы с низкой avidностью, оставляя только антитела с высокой avidностью, что делает тест высокоспецифичным. В нескольких исследованиях было продемонстрировано увеличение концентрации анти-dsDNA при обострении СКВ и ЛН за счет того, что анти-dsDNA элюировалась из почечной паренхимы. На моделях животных также была подтверждена патогенность анти-dsDNA [15]. Однако не у всех пациентов, у которых обнаружи-

вают анти-dsDNA, развивается нефрит, а у небольшого процента пациентов с нефритом антитела к dsDNA не обнаруживаются вовсе [16]. Н. Julkunen et al. (2012) показали, что положительная прогностическая ценность анти-dsDNA варьирует, составляя 11–16 %, в то время как отрицательная прогностическая ценность составляла 86–91 % в группе из 223 пациентов с СКВ [17]. G. Moroni et al. (2009) в проспективном долгосрочном исследовании 228 пациентов с ЛН обнаружили, что положительное и отрицательное значение анти-dsDNA для прогнозирования обострений ЛН составляет 31 и 91 % соответственно [18]. Нефритогенные свойства анти-dsDNA антител были детерминированы согласно трем потенциальным механизмам [19]:

— связывание клубочками предварительно сформированных анти-dsDNA иммунных комплексов и нуклеосом;

— связывание анти-dsDNA с хроматином или нуклеосомами, которые стали «посажеными антигенами» базальной мембраны клубочков (БМК);

— связывание анти-dsDNA с нативными «перекрестно-реактивными» антигенами в клубочках.

На сегодняшний день не было проведено клинических испытаний, способных дифференцировать нефритогенные изоформы анти-dsDNA от ненефритогенных форм.

**Таблица 1. Классификация волчаночного нефрита в соответствии с критериями Международного общества нефрологии/Общества патологии почек (ISN/RPS), 2003 (адаптировано нами по [8])**

<b>Класс I</b>	Минимальный мезангиальный люпус-нефрит	Нормальные клубочки при световой микроскопии, мезангиальные иммунные депозиты при иммунофлуоресцентной микроскопии
<b>Класс II</b>	Мезангиально-пролиферативный люпус-нефрит	Мезангиальная гиперклеточность, фокальная и сегментарная пролиферация мезангиальных клеток, расширение мезангиального матрикса, мезангиальные иммунные депозиты
<b>Класс III</b>	Очаговый люпус-нефрит (поражение < 50 % клубочков) III A: активное повреждение III A/X: активное и хроническое повреждение III X: хроническое повреждение	Активный или неактивный фокальный, сегментарный или глобальный эндокапиллярный или экстракапиллярный гломерулонефрит с поражением < 50 % всех клубочков, как правило, с фокальными субэндотелиальными иммунными отложениями, с мезангиальными изменениями или без них
<b>Класс IV</b>	Диффузный люпус-нефрит (≥ 50 % клубочков) Диффузный сегментарный пролиферативный (IV C) (> 50 % пораженных клубочков с сегментарными изменениями) Диффузный глобальный пролиферативный (IV Г) (> 50 % пораженных клубочков с глобальными изменениями) IV A: активное повреждение IV A/X: активное и хроническое повреждение IV X: хроническое повреждение	Сегментарный или глобальный эндокапиллярный или экстракапиллярный гломерулонефрит с поражением более 50 % клубочков, как правило, с диффузными субэндотелиальными иммунными отложениями, с мезангиальными изменениями или без них
<b>Класс V</b>	Мембранозный люпус-нефрит	Глобальные или сегментарные субэпителиальные депозиты при иммунофлуоресцентной микроскопии и со значительным утолщением стенки капилляров клубочков. Волчаночный нефрит класса V может встречаться в сочетании с классом III или IV
<b>Класс VI</b>	Склерозирующий люпус-нефрит	≥ 90 % клубочков глобально склерозированы без остаточной активности

**Гломерулярные антигены.** Несколько гломерулярных антигенов были идентифицированы как потенциальные мишени для аутоантител при ЛН, включая перекрестную реакцию с анти-dsDNA или антинуклеосомными антителами. К ним относятся специфические клетки-мишени и белки, обнаруженные на базальной мембране клубочков (табл. 2). Идентификация гломерулярных антигенов обеспечивает понимание патогенеза ЛН. К сожалению, многоцентровые когортные исследования на сегодняшний день не проводились.

**Альфа-актинин.** Альфа-актинины представляют собой семейство из четырех актин-связывающих белков, изоформы которых -1 и -4 экспрессируются в клубочках почки [20]. Мутации в альфа-актине-4 приводят к подоцитопатии и фокально-сегментарному гломерулосклерозу [27]. Гломерулярный альфа-актинин может быть мишенью для анти-dsDNA [20]. Мыши, склонные к развитию волчанки (MRL/lpr), имеют высокий уровень циркулирующих антител к альфа-актину, которые могут связываться как с альфа-актином-1, так и с альфа-актином-4 [28]. Неаутоиммунные (BALB/c) мыши, иммунизированные альфа-актином, вырабатывают анти-альфа-актиновые антитела с развитием у них иммунокомплексного гломерулонефрита и протеинурии [29]. У пациентов с ЛН были идентифицированы антитела, связывающие альфа-актинин [20].

**Аннексины.** Аннексин-аутоантитела вовлечены в патогенетические построения при ряде аутоиммунных заболеваний, включая СКВ и антифосфолипидный синдром (АФС) [30]. Семейство аннексинов содержит 12 белков, которые являются кальций-зависимыми фосфолипид-связывающими белками, многие из которых экспрессируются в почках [30]. Они участвуют в ряде клеточных процессов, включая апоптоз, передачу сигналов кальция, рост клеток, деление и перенос везикул [30]. Аннексин А1 (ANXA1) — это убиквитарный белок, присутствующий в иммунных и резидентных клубочковых клетках. В иммунных клетках ANXA1 регулируют врожденные и адаптивные иммунные реакции [31]. Циркулирующие антитела IgM и IgG к ANXA1 были первоначально идентифицированы у пациентов с СКВ, а изотип IgM коррелировал с уровнем активности заболевания [31]. M. Bruschi et al. (2014) идентифицировали IgG<sub>2</sub> антитела к ANXA1 в клубочках, полученных из образцов биопсии пациентов с ЛН, и идентифицировали ту же изоформу в сыворотке пациентов с ЛН [21]. Аннексин А2 (ANXA2)

экспрессируется в гломерулярных мезангиальных, эндотелиальных и эпителиальных клетках [32]. Функция ANXA2 зависит от типа и локализации клетки. В эпителиальных клетках, например в подоцитах, ANXA2 играет ведущую роль в динамическом remodelировании актинового цитоскелета [33]. ANXA2 на поверхности клетки взаимодействует с бета-2-гликопротеином I и Toll-подобным рецептором 4, обуславливая провоспалительные и протромботические эффекты, которые могут усиливаться за счет связывания аутоантител [34]. ANXA2 были идентифицированы как аутоантитела, характерные для первичного и вторичного АФС [30]. Несколько групп исследователей независимо идентифицировали ANXA2 в качестве мишени для аутоантител [22–24]. Сообщалось о перекрестной реактивности анти-dsDNA с мезангиальными ANXA2, что можно объяснить солокализацией ANXA2 в гломерулах вместе с депозитами IgG и С3 депозитами при ЛН [22]. Кроме того, было продемонстрировано, что пациенты с ЛН класса III/IV имеют повышенный уровень аутоантител к ANXA2 [23].

**Альфа-енолаза.** Альфа-енолаза является многофункциональным белком, а его расположение в клетке определяет его функцию [35]. Так, располагаясь внутриклеточно, он является гликолитическим ферментом, а на поверхности клетки действует как рецептор плазминогена [35]. Антитела к альфа-енолазе были выявлены при множестве иммуноопосредованных заболеваний почек, включая ЛН, смешанную криоглобулинемию и первичную мембранозную нефропатию [21, 36]. Было высказано предположение, что воздействие альфа-енолазы может первоначально происходить в условиях образования нейтрофильной внеклеточной ловушки (NET) [31]. Формирование NET, называемое нетозом, является уникальной формой гибели клеток, используемой нейтрофилами для захвата микробов. При нетозе разрывы плазматической мембраны высвобождают нити хроматина, декорированные гранулированными белками нейтрофилов, а также другими внутриклеточными протеинами [37]. Протеомный анализ изолированных человеческих NET идентифицировал ядерные белки, гранулярные белки и другие внутриклеточные белки, включая альфа-енолазу [38]. Нетоз играет ключевую роль в развитии СКВ и ЛН [39]. У пациентов с СКВ и нарушенной деградацией NET чаще встречаются ЛН и гипокомплементемия [40].

**Белки гломерулярной базальной мембраны.** Аутоантитела могут связываться с белками внутри гло-

**Таблица 2. Нативные гломерулярные антигены**

Гломерулярные антигены	Локализация	Перекрестная реакция с анти-dsDNA
Альфа-актинин [20]	Мезангиальные клетки, подоциты	Да
Альфа-енолаза [21]	Мезангиальные клетки, подоциты	Нет
Аннексин А1 [21]	Подоциты	Не тестировалась
Аннексин А2 [22–24]	Мезангиальные клетки, подоциты, матрикс	Да
Гепарансульфат [25]	Базальная мембрана клубочков	Да
Ламинин [26]	Базальная мембрана клубочков	Да

мерулярной базальной мембраны напрямую или с нуклеосомами, которые являются так называемыми посаженными антигенами, связанными с белками гломерулярной базальной мембраны [26, 41]. Нуклеосомы продемонстрировали высокое сродство к отрицательно заряженному ламинину, гепарансульфату и коллагену IV [26]. Недавнее исследование продемонстрировало, что нуклеосомы активно связываются с aberrантно экспрессируемым ламинином  $\beta 1$  при ЛН [26]. Аутоантитела, связывающие гепарансульфат, были идентифицированы как на животных моделях, так и при ЛН у людей [25]. Хотя было предложено несколько мишеней для клубочковых антигенов, клинические испытания, детерминирующие клубочковые аутоантитела, при ЛН не проводились. Определения панели гломерулярных аутоантител в качестве идентификаторов ЛН является перспективой для дальнейших исследований.

**Система комплемента.** Система комплемента включает три пути активации: классический путь, альтернативный и путь лектина. Классический путь активируется при связывании C1q с IgM или IgG в иммунных комплексах. Альтернативный путь самопроизвольно активируется за счет конформационных изменений C3. Путь лектина активируется, когда маннозосвязывающий лектин взаимодействует с углеводными группами, входящими в состав клеточной стенки целого ряда патогенов. Все три пути системы комплемента активированы при ЛН [42, 43]. Активация каждого пути ведет к образованию C5b-9, известного также как мембраноатакующий комплекс системы комплемента (Membrane attack complex — МАК). МАК формирует поры — трансмембранные каналы. Эти каналы нарушают целостность структуры мембраны клеток-мишеней, приводя к их лизису и гибели [44]. Комплемент является, по образному выражению, палкой о двух концах при СКВ, так как генетически детерминированный дефицит комплемента тесно ассоциирован с развитием СКВ, одновременно активация комплемента играет ключевую роль в поддержании активности заболевания и развитии ЛН [45].

Определение уровней C3 и C4 в сыворотке крови легко доступно и может использоваться отдельно или в рамках интегрированной оценки активности заболевания, например как оценка индекса активности заболевания СКВ (SLEDAI). SLEDAI представляет собой совокупный показатель измерений C3 и C4 в сыворотке наряду с более чем 20 другими взвешенными переменными для подтверждения клинической оценки активности заболевания в течение предшествующих 10 дней [46].

C4 является компонентом классического пути, который запускается, как только C1q связывается с иммунными комплексами. C3 является компонентом альтернативного пути. На сегодняшний день в многочисленных исследованиях установлено, каким образом изменения уровней комплемента способствуют развитию СКВ и ЛН. Низкие уровни C3 ассоциируются с активным обострением ЛН, а снижение уровня C4

является предиктором обострений ЛН за 2 месяца до клинических проявлений [47]. C1q является компонентом классического пути комплемента и имеет решающее значение для опсонизации и клиренса апоптотических тел и иммунных комплексов [48]. Генетический дефицит C1q встречается редко, но почти повсеместно ассоциируется с СКВ-подобными изменениями иммунитета, прежде всего с низким клиренсом апоптотических тел как важного патогенного механизма развития СКВ [48]. Аутоантитела к C1q присутствуют у превалирующего числа больных СКВ и сильно коррелируют с поражением почек. Несколько исследований продемонстрировали высокую прогностическую ценность одновременного обнаружения в крови высоких титров анти-dsDNA антител и гипокомплементемии для развития тяжелого ЛН [49].

А.М. Orbai et al. (2015) [50] провели международное многоцентровое кросс-секционное исследование анти-C1q у пациентов с СКВ в сравнении с другими ревматическими заболеваниями (группа контроля) для изучения специфичности анти-C1q для СКВ и ассоциации с нефритом. Было обнаружено, что анти-C1q-антитела присутствовали у 28 % пациентов с СКВ по сравнению с 13 % в группе контроля. Кроме того, анти-C1q был ассоциирован с протеинурией, эритроцит- и цилиндрурией. Было установлено также, что комбинация анти-C1q, анти-dsDNA и низкого уровня комплемента была значительно ассоциирована с поражением почек [50].

G. Moroni et al. (2009) изучили анти-C1q-антитела в проспективном исследовании 228 пациентов с ЛН для оценки роли иммунологических тестов в мониторинге активности ЛН [18]. Авторы обнаружили, что повышение анти-C1q антител является предиктором обострения ЛН с чувствительностью 80,5 % и специфичностью 71 %. Сочетание повышения уровней анти-C1q со снижением C3 и C4 обеспечивает наилучшую эффективность для прогнозирования почечных обострений при многомерном анализе ( $p < 0,0005$ ,  $p < 0,0005$ ,  $p < 0,005$  соответственно). Кроме того, комбинация из 4 отрицательных тестов (отрицательные антитела и нормальные уровни комплемента) имела высокую отрицательную прогностическую ценность. Они также отметили, что 46 % обострений непролиферативного (класс V) и 20 % пролиферативного (класс III/IV) ГН не были связаны с высокими уровнями анти-C1q [18].

Недавнее ретроспективное исследование, проведенное M. Vock et al. (2015) продемонстрировало, что уровни анти-C1q высоко коррелируют с глобальными показателями активности заболевания у пациентов с нефритом, но не у пациентов без заболевания почек. Кроме того, была установлена положительная корреляция между уровнями анти-C1q и протеинурией, а также отрицательная корреляция с уровнями комплемента [51].

Активация терминального комплемента и образовании C5b-9 может способствовать развитию тяжелого ЛН. У мышей, склонных к развитию волчанки (MRL/lpr), дефицит белка, регулирующего комплемент, фак-

тор Н, демонстрирует высокую частоту тяжелого течения заболевания [52]. Лечение мышей, склонных к развитию волчанки (NZB/WF1), моноклональным антителом к C5 предотвращало образование C5b-9 и уменьшало активность ЛН [53]. D. Song et al. (2017) продемонстрировали повышенные уровни растворимого C5b-9 в сыворотке у пациентов с активным ЛН при сравнении с пациентами с ЛН в стадии ремиссии, активной СКВ без нефрита и с контрольной группой [43]. Недавнее исследование показало, что выявление C5b-9 при биопсии почки связано с плохой клинической реакцией на лечение через 6 месяцев [54].

Одновременное определение уровней анти-dsDNA, анти-C1q, C3, C4 составляет мощную предиктивную сывороточную панель биомаркеров для ЛН. К сожалению, использование анти-C1q в клинической практике ограничено, поскольку исследование малодоступно в коммерческих лабораториях. Насколько критично тестирование анти-C1q для улучшения менеджмента пациентов с ЛН, остается актуальным вопросом будущих исследований, которые требуют более широкого использования данного теста.

Активация терминального компонента (мембраноатакующего комплекса системы компонента — МАК) также может способствовать развитию и более тяжелому течению ЛН [54]. По мере появления новой антикомплементной терапии маркеры активации МАК (повышение уровня растворимого C5b-9 в сыворотке и/или увеличение экспрессии C5b-9 в тканях) может помочь идентифицировать тех пациентов, у которых антикомплементная терапия будет эффективной. В настоящее время имеются ограниченные данные об использовании антикомплементной терапии при ЛН. Есть единичные сведения об успешности этого лечения в случаях рефрактерного ЛН, особенно при сопутствующей тромботической микроангиопатии [55].

## Биомаркеры мочи

Как с клинической, так и с патогенетической точки зрения показатели, полученные из анализов мочи, являются наиболее доступными и одними из наиболее информативных биомаркеров ЛН в настоящее время. Мочу легко получить, и изменения, которые происходят в реальном времени в воспалительной почечной паренхиме, коррелируют с соответствующими отклонениями в моче. Этим наблюдениям мешают огромные различия в процессинге, которые имеют различное влияние на измеряемые уровни белка, отсутствие единообразия в тестировании и согласия относительно необходимости «нормализации» шага в измерениях. Дополнительные недостатки и ограничения включают в себя преобладающее использование одноцентровых когорт, использование тестов, коммерчески недоступных для использования в клинических условиях, и непреднамеренные долгосрочные эффекты буферов хранения в биорепозитивных образцах. Многие недавние исследования перешли от определения уровня определенных маркеров белка в моче к мультимаркерным панелям, исследованиям фрагментов белка в

моче, микроРНК мочи, уровням белка в гранулах мочи и клетках мочи, ассоциированных с желатиназой нейтрофилов (NGAL).

*NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, или липокалин 2.* NGAL — это небольшой гликозилированный белок, вырабатываемый во многих тканях, первоначально описанный в нейтрофилах в 2011 году. NGAL в моче и сыворотке крови широко изучался в качестве биомаркера при остром повреждении почек (ОПП), получив за свою специфичность название «ренальный тропонин» [56]. NGAL отвечает за стимулирование пролиферации поврежденных клеток, в особенности эпителиальных, оказывает противодействие бактериальным инфекциям (является бактериостатиком). В норме NGAL стимулирует дифференцировку и структурную реорганизацию ренальных эпителиальных клеток.

Плазменный NGAL (s-NGAL) свободно фильтруется гломерулами, большая его часть эффективно реабсорбируется в проксимальных канальцах мегалинзависимым эндоцитозом, возвращая таким путем железо клеткам. В моче NGAL (u-NGAL) появляется только при повреждении проксимальных канальцев за счет роста синтеза NGAL *de novo* в дистальных отделах нефрона, что и происходит при ОПП. При развитии почечных заболеваний уровни NGAL в сыворотке крови возрастают и коррелируют с тяжестью патологии. В отличие от креатинина и цистатина С, которые считаются маркерами функционального почечного повреждения, NGAL относят к биомаркерам структурного повреждения.

В целом плазменный и мочевой NGAL (s-NGAL и u-NGAL) — ранние маркеры развития ОПП любой этиологии. Четко и многократно показано: при повреждении ренальных канальцев происходит повышение уровня s-NGAL в 7–15 раз, u-NGAL — в 25–1000 раз (!) [56]. Полагается, что повышенный NGAL выявляет тубулярные повреждения, которые в течение нескольких дней предшествуют снижению ренальной функции, а повышенный уровень креатинина свидетельствует об уже наступившей утрате экскреторных функций. Комплексное измерение s-NGAL и u-NGAL дает весьма ценную, специфичную и, самое главное, своевременную прогностическую информацию о развитии ОПП.

На сегодняшний день определение NGAL широко используется в нефрологии для диагностики ОПП, а также в трансплантологии и кардиохирургии. При системных заболеваниях соединительной ткани мочевой NGAL (u-NGAL) начал использоваться в качестве предиктора обострения почечного процесса при СКВ и системных васкулитах. В педиатрической когорте пациентов с СКВ M. Suzuki et al. (2008) обнаружили, что уровень u-NGAL, но не уровень s-NGAL, коррелирует с активностью ЛН [57]. В лонгитудинальном исследовании двух этнически разных групп взрослых пациентов с СКВ (Бронкс, Нью-Йорк; Лондон, Великобритания) было показано, что уровень u-NGAL

прогнозирует активность патологического процесса и является предиктором обострений у пациентов с доказанным ЛН [58]. Точно так же В. Satirapoj et al. (2017) обнаружили, что, за исключением уровня С3 в сыворотке, u-NGAL является лучшим предиктором клинического ответа на лечение активного ЛН [59].

*Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1).* MCP-1 представляет собой лейкоцитарный хемокин, который является медиатором воспалительного процесса при ЛН. На животных моделях ЛН блокада MCP-1 уменьшала повреждение почек [60]. В нескольких одноцентровых исследованиях уровень MCP-1 в моче соответствовал активности/обострению ЛН и снижался при достижении ремиссии заболевания [61, 62]. Кроме того, пациенты, которые плохо или недостаточно реагировали на лечение, демонстрировали постоянно повышенные уровни MCP-1 [61].

*Фактор некроза опухоли — подобный индуктор апоптоза (Tumor Necrosis Factor-Like Weak Inducer of Apoptosis — TWEAK).* TWEAK является членом суперсемейства туморнекротизирующего фактора (TNF) и мультифункциональным цитокином, участвующим в воспалительных, апоптотических и фибротических патогенетических путях [63]. Считается, что TWEAK играет важную роль в развитии волчаночного нефрита за счет как увеличения количества апоптотического материала, так и усиления воспаления [63]. В многоцентровом когортном исследовании TWEAK мочи был оценен как биомаркер волчаночного нефрита, причем, согласно полученным данным, этот показатель являлся более достоверным биомаркером, чем уровни анти-dsDNA и комплемента [64]. Z. Xuejing et al. (2012) измерили уровни TWEAK в моче у 46 пациентов, перенесших рутинную биопсию почки, и обнаружили, что уровни TWEAK в моче значительно коррелировали с индексом активности ( $P < 0,05$ ) [65]. К сожалению, несмотря на многообещающие доклинические исследования, фаза 2 клинического испытания с использованием ингибитора TWEAK была прекращена после неудачи в достижении первичных конечных точек [6].

*Панель биомаркеров мочи.* Совокупность всех биомаркеров мочи позволяет выявить интерстициальное воспаление почечной паренхимы, доказанное при нефробиопсии, и превосходит по многим параметрам отдельные биомаркеры [66]. Одно недавнее проспективное обсервационное когортное исследование взрослых и педиатрических пациентов продемонстрировало, что панель биомаркеров мочи показала лучшие результаты в прогнозировании снижения функции почек, чем любой отдельный биомаркер, при этом более сильные и достоверные взаимосвязи наблюдались в когорте взрослых [67]. Исследователи определили, что комбинация уровней таких биомаркеров, как печеночные формы белка, связывающего жирные кислоты печени (LFABP), альбумины, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 и трансферрин в моче, обладала хорошей прогностической точностью снижения функции почек как в педиатрической практике, так и у взрослых пациентов [67].

*Антихимотрипсин.* Антихимотрипсин (АСТ) является ингибитором сериновой протеиназы и ассоциируется с рядом хронических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона, хронической обструктивной болезнью легких, однако до недавнего времени данных по поводу СКВ или ЛН не было [68]. А. Aggrawal et al. (2017) использовали комбинацию двумерного гель-электрофореза и масс-спектрометрию для сравнения протеома мочи пациентов с СКВ [69]. Активность заболевания была стратифицирована по шкале SLEDAI. Сравнивали протеомы пациентов с активным и неактивным заболеванием. Три белка (АСТ, гаптоглобин и белок, связывающий ретинол) были определены количественно во всех образцах мочи пациентов. АСТ и гаптоглобин сильно коррелировали с почечной шкалой SLEDAI ( $r > 0,57$  и  $r > 0,59$  соответственно). Лонгитудинальное наблюдение (6 и 12 месяцев) у пациентов с активным заболеванием показало исчезновение всех трех белков в моче в ответ на лечение. Хотя гаптоглобин и ретинол-связывающий белок ранее были связаны с ЛН, это первое сообщение о возможности использования АСТ в качестве маркера ЛН.

Рекомендации KDIGO и ACR по лечению ЛН рекомендуют изменить индукционную терапию при отсутствии ответа через 3–6 месяцев терапии, но в этих рекомендациях нет консенсуса по количественным клиническим признакам для определения «неудачного» ответа. В. J. Wolf et al. (2016) высказали гипотезу о том, что многомерный анализ, включающий стандартные клинические показатели почечного повреждения и новые биомаркеры ЛН, приведет к усовершенствованному инструменту принятия решений для прогнозирования результатов лечения ЛН [70]. Для этого исследования, охватывающего четыре большие когорты, была собрана моча 140 пациентов с гистологически верифицированным ЛН. У всех пациентов диагноз СКВ устанавливался согласно пересмотренным критериям ACR для СКВ, нефробиопсия проводилась в течение 2 месяцев накануне исследования. Пациенты имели: 1) верифицированный биопсией активный нефрит класса II, III, IV или V, или 2) впервые выявленный активный нефрит (увеличение содержания белка в моче более 500 мг за сутки, либо соотношение белка к креатинину в моче 0,5). Распределение пациентов: 26 % (37/140) полных респондеров на лечение (в соответствии с параметрами исследования LUNAR) и 74 % (103/140) пациентов с отсутствием клинического ответа. Было оценено более 50 маркеров сыворотки и мочи, включая 46 биомаркеров мочи, охватывающие маркеры активации резидентных и воспалительных клеток (цитокины), хемокины, факторы роста и повреждения клеток, которые были количественно определены с помощью мультиплексных анализов с использованием микросфер или ферментативных анализов. В исследовании было обнаружено, что сочетание новых биомаркеров с традиционными маркерами не улучшило специфичность диагностики. Более высокая чувствительность была продемонстрирована

с помощью минимального набора из четырех маркеров (остеопротегерин, рецептор интерлейкина-2- $\alpha$  (IL-2R $\alpha$ ), интерлейкин-8 (IL-8) и TWEAK) плюс стандартные маркеры (соотношение белка и креатинина в моче, расчетная скорость клубочковой фильтрации). Остеопротегерин был стойко повышен у пациентов с активным ЛН [71].

*Белковые фрагменты мочи.* Прогрессирование ЛН вплоть до развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности часто протекает с эпизодическими и рецидивирующими обострениями. В конечном итоге почка страдает от неуправляемого патологического ремоделирования гломерулярного и тубулоинтерстициального матриц. Ученые предположили, что улучшить диагностическую ситуацию относительно прогноза течения ЛН возможно при помощи прямого масс-спектрометрического анализа низкомолекулярного протеома мочи. Этот подход чаще всего называют пептидомикой, а также фрагментомикой и деградомикой. R. Wei et al. (2017) использовали метод капиллярного электрофореза для анализа мочи 71 пациента с СКВ, в том числе 35 — с почечной недостаточностью и 36 — без нее [72]. Эти данные сравнивали с пептидомом мочи 58 здоровых людей. Обилие приблизительно 300 мочевого пептидов, включая 70 фрагментов коллагена, было в значительной степени связано с ЛН. Используя веб-инструмент (Proteasix, proteasix.com), авторы смогли выдвинуть гипотезу об участии 14 специфических протеаз, ответственных за продукцию пептидных фрагментов коллагена, в повреждении почек при СКВ. Для образцов СКВ + ЛН по сравнению с образцами СКВ без ЛН было характерно наличие девяти протеаз, дифференцирующих коллагеновые пептиды. В качестве суррогатных диагностических маркеров определенную ценность имели двадцать восемь коллагеновых пептидов, поскольку они коррелировали с клиническими и/или гистологическими критериями повреждения почек. Эти данные дают многообещающее будущее для использования пептидных препаратов мочи в качестве клинических маркеров повреждения почек у пациентов с СКВ. Более того, эти результаты предполагают, что активность матриксной металлопротеиназы может быть связана с развитием ЛН и, следовательно, представляет собой мишени для разработки лекарственных средств.

*МикроРНК мочи.* Моча как биологическая жидкость богата перспективными источниками суррогатных биомаркеров [73]. Зрелые микроРНК представляют собой небольшие одноцепочечные олигомеры РНК 22–25 нуклеотидов, функция которых заключается во влиянии на экспрессию и регуляцию генов [74]. МикроРНК образуются в результате многоступенчатого регулируемого несколькими ферментами процесса, в ходе которого они транспортируются из ядра в цитоплазму, где, связываясь с матричной РНК-мишенью, вызывают ее деградацию или подавление трансляции белка. Считается, что экстрацеллюлярные микроРНК стабилизируются вне клеток путем образования ста-

бильного комплекса РНК-белок либо в просвете внеклеточных везикул [75]. МикроРНК и матричная РНК образуют сложную регуляторную сеть, в которой одна микроРНК может регулировать экспрессию нескольких матричных РНК, а экспрессия отдельной матричной РНК регулируется несколькими микроРНК. К настоящему времени в организме человека обнаружено более 2200 микроРНК, которые экспрессируются в тканях, находятся в различных жидкостях организма в виде циркулирующей формы, а также секретируются в кровь и мочу в составе микровезикул/экзосом. Значительный прогресс в идентификации и количественном определении микроРНК позволил получить более полное представление о механизмах их действия в норме и при патологии, в том числе при заболеваниях почек.

M. Cardenas-Gonzales et al. (2017) исследовали микроРНК мочи как неинвазивный биомаркер патологии почек, используя когорты пациентов с диабетическим поражением почек ( $n = 58$ ) и ЛН ( $n = 89$ ) по сравнению со здоровыми пациентами группы контроля ( $n = 93$  и  $n = 119$  соответственно) [76]. При рассмотрении количества микроРНК у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) было обнаружено 3-кратное увеличение показателя при ЛН и 10-кратное — при диабетической нефропатии. Корреляционный анализ показал, что выраженность диабетических изменений коррелировала со скоростью клубочковой фильтрации и степенью интерстициального фиброза/атрофии, в то время как при ЛН микроРНК были связаны со степенью выраженности эндокапиллярного гломерулярного воспаления. Эти данные позволяют предположить, что прогрессирование ХБП при СКВ может быть связано с дефектами регуляции экспрессии генов микроРНК. Сегодня существуют все предпосылки для использования ряда микроРНК в качестве потенциальных биомаркеров поражения почек при ЛН. Для отдельных микроРНК эти направления использования апробированы в эксперименте, однако требуются дальнейшие исследования по валидации полученных результатов и их внедрению в клиническую практику.

*Клетки мочевого осадка.* Учитывая, что клетки могут слушиваться в моче, они также могут отражать проявления болезни и служить предикторами обострений. D. Olivares et al. (2018) использовали клеточный мочевой осадок когорты пациентов с СКВ для количественного определения мРНК (количественная обратная транскриптаза-полимеразная цепная реакция) и уровней белка SIRT1 (метод иммуноблота) [77]. SIRT1 — гистоновая деацетилаза (HDAC), для ферментативной функции которой необходима NAD<sup>+</sup> (HDAC класса III). SIRT1 играет различные роли в экспрессии генов посредством регуляции транскрипционно-пермиссивного состояния хроматина, и данные исследований СКВ на мышах указывают на их значимую роль в возникновении заболевания у человека [78]. D. Olivares et al. (2018) продемонстрировали, что и мРНК, и SIRT1 белки были увеличены в клеточных осадках пациентов с активным заболеванием по сравнению с пациента-

ми в стадии ремиссии или здоровой группы контроля и коррелировали с уровнями антител анти-dsDNA, гистологическими особенностями пролиферативного заболевания и повреждением почек [77]. D. Ikuma et al. (2018) продемонстрировали, что уровень подоцитов и подокаликсина в моче (с нормализацией к креатинину мочи) тесно коррелирует с гистологическими изменениями ЛН у пациентов с активным заболеванием по сравнению с пациентами с отсутствием поражения почек или группы контроля здоровых пациентов [79]. Уровни подоцитов на 1 грамм креатинина в моче (UPodo/g Cr) — это известный индекс оценки тяжести нефропатий, который тесно связан не только с индексом активности, но и с серповидноклеточным гломерулонефритом. Уровни соотношения мочевого подокаликсина к креатинину были самыми высокими у пациентов с пролиферативным и мембранозным ЛН. Комбинация обоих маркеров была связана с V классом ЛН, который часто характеризуется нефротическим синдромом и значительным повреждением подоцитов [36]. Эти результаты демонстрируют связь транскрипционно-пермиссивных состояний с ответной активностью заболевания/поражением почек и, вероятно, связаны с выраженностью подоцитурии.

**Генноспецифичные биомаркеры.** Определение генетических вариантов, которые бы надежно предсказывали восприимчивость пациента и риск развития заболевания, прогрессирование его и ответ на текущую терапию ЛН, имели бы неопределимое значение для улучшения менеджмента пациентов с СКВ. Эти неинвазивно получаемые маркеры могут служить диагностическими инструментами, а известные молекулярные и клеточные пути, которые они опосредуют, обеспечивали бы механистические цели для разработки улучшенных терапевтических стратегий и новых препаратов для лечения ЛН и СКВ в целом. Исследование генетических вариантов, способствующих развитию СКВ, насчитывает почти два десятилетия. Завершение проекта «Геном человека» в 2003 году положило начало эре исследований в области ассоциаций генома (genome-wide-association studies — GWAS), для идентификации генетических вариантов в определенных когортах пациентов с СКВ и ЛН в частности. В ряде GWAS исследований относительно небольших групп пациентов с СКВ, в основном японского, китайского и европейского населения, сообщалось о вариантах IRF5, STAT4, ITGAM, BANK1, IRAK1, TNFAIP3, IL-18, Fcγ рецепторов и факторов комплемента, характерных для СКВ и ЛН [80–82]. I.T. Harley et al. (2009) опубликовали более полный обзор генов и полиморфизмов при СКВ [83]. Они подытожили, что эти гены делятся на три общие регуляторные категории (процессинг иммунных комплексов, трансдукция иммунного сигнала и Toll-подобные рецепторы — интерферон TLR-IFN путь). В это же самое время были зарегистрированы два крупномасштабных исследования СКВ GWAS, с китайской-ханьской и американской когортами, которые включали больных СКВ европейцев, азиатов, латиноамериканцев и африканцев [82, 84]. Вместе эти исследования подтвердили

большинство предыдущих вариантов полиморфизмов генов предрасположенности к развитию ЛН и идентифицировали несколько новых генов, включая PRDM1, JAZF1, VHRF1BP1, P110, IKZF1, RASGRP3, SLC15A4 и TNIP1.

Общий новый ген, идентифицированный в этих исследованиях, был TNIP1. TNIP1 кодирует белок ABIN1, который функционирует как физиологический ингибитор передачи сигналов NF-κB и MAPK [85]. Обнаружено, что у трансгенных мышей, экспрессирующих инактивирующую мутацию ABIN1 (ABIN1 [D485N]), спонтанно развиваются системные аутоиммунные реакции и прогрессирующий гломерулонефрит [86]. Клубочковая экспрессия этого неактивного ABIN1 приводит к усилению гломерулярного воспаления и протеинурии у мышей и развитию острого гломерулонефрита, обусловленного антителами к гломерулярной базальной мембране [87].

В последующие годы ряд групп исследователей пытались обнаружить связь некоторых из этих генов и их полиморфизма с развитием ЛН. Большое исследование ассоциации волчанки провело генотипирование пяти SNP (однонуклеотидный полиморфизм) в TNIP1 (rs4958881, rs2233287, rs7708392, rs999556, rs17728338), которые были ранее идентифицированы при СКВ, системном склерозе и псориазе. Исследование показало, что у больных СКВ с нефритом и без него существуют тесные ассоциации ЛН с rs7708392 у американцев европейского происхождения и с rs4958881 у афроамериканцев [88]. Масштабное генотипирование 8329 больных СКВ (европейцы, латиноамериканцы, афроамериканцы и азиаты) обнаружило, что аллели риска в ITGAM связаны с ЛН [89]. L.H. Li et al. (2010) сообщили, что полиморфизм Fcγ рецептора типа IIIA V/F158 был тесно связан с ЛН у азиатов и европейцев [90]. Кроме того, согласно метаанализу генетических данных 1453 европейцев с СКВ, было обнаружено, что пациенты с аллелью риска TNFAIP3 rs5029939 имеют более высокий риск развития ЛН [91]. C.P. Lin et al. (2012) оценили 167 вариантов, охватывающих MYH9 для ассоциации с ЛН в многоэтнических американских образцах пациентов с СКВ, и обнаружили, что MYH6 rs2157257 связаны с ЛН в европейско-американской популяции [92]. Значимая связь также была зарегистрирована для полиморфизма и двух генов TNFSF4 (rs2205960 и rs10489266) — исследование 814 пациентов с СКВ в Китае [93]. Исследование 534 афроамериканских пациентов с СКВ и ЛН и 534 пациентов без ЛН установило, что нефрологические аллели APOL1 G1/G2 значительно влияют на риск развития ЛН у афроамериканцев [94].

В 2015 г. был проведен обзор более 50 генов восприимчивости к ЛН; они были сгруппированы в пять регуляторных систем (запрограммированная гибель клеток, клиренс иммунных комплексов, внутрипочечный патогенез, врожденный иммунитет и адаптивный иммунитет) [95]. Обзор 2017 года описывает 11 локусов, связанных с предрасположенностью к развитию ЛН: (MHC (HLA-DR), ITGAM, Fcγ IIa и IIIa, IRF5, TNIP1,

STAT4, TNFSF4, APOL1, PDGFRA и HAS2), описана также их роль в врожденном и адаптивном иммунитете и в развитии внутривисочечного воспаления [96].

Все вышеизложенное подтверждает тот факт, что генетическая предрасположенность играет важную роль в развитии ЛН. Недавнее крупномасштабное биостатистическое исследование данных генотипирования пациентов с СКВ оценило, что риск наследственности для ЛН составляет 47 % согласно модели случайного прогнозирования [97]. Тем не менее не совсем ясно, как можно использовать эти гены предрасположенности или их варианты для надежной диагностики ЛН. Возможно, это потребует использования панели подтвержденных вариантов и учета этнической принадлежности населения, для которых эта связь была обнаружена. Важным следующим исследовательским направлением в этой области является определение того, можно ли предположить, как будет прогрессировать заболевание или какой будет ответ на текущее лечение при помощи исследования генетических вариантов. Кроме того, необходимо выяснить, возможно ли использовать эти гены, ассоциированные с предрасположенностью к развитию ЛН, для разработки новых терапевтических таргетных агентов.

## Выводы

В последние годы было предложено множество новых сывороточных и мочевых биомаркеров для диагностики ЛН, но ни один из них не включен в рекомендации для клинического использования. Неудачи при использовании новых биомаркеров ЛН в клинической практике частично обусловлены разрозненными, фрагментированными методами, в которой они были изучены. Большинство исследований, проведенных в этом направлении, были одноцентровыми со значительной вариабельностью в когортах, анализах и хранении образцов, что привело к неубедительным результатам. Для подтверждения надежности новых клинических биомаркеров необходимо проведение многоцентровых длительных исследований с использованием стандартизированных методов хранения и анализа. Стало ясно, что нет единого универсального маркера для диагностики ЛН, его обострения, оценки ответа на лечение и определения прогноза заболевания. Более вероятным сценарием является использование панели биомаркеров мочи, сыворотки крови, почечной ткани и генетических показателей.

Каждая панель биомаркеров обеспечит уникальное понимание различных клинических вопросов: генетическая панель может определить вероятность развития у пациента с СКВ нефрита и какие именно воспалительные пути будут вовлечены в реализацию развития ЛН; панель биомаркеров мочи может помочь различить воспаление и фиброз, устраняя необходимость повторных биопсий; панель биомаркеров сыворотки может идентифицировать нефритогенные аутоантитела, которые увеличивают количество обострений, обуславливают их тяжесть и ухудшают ответ на лечение. Более систематический и целенаправленный подход к

исследованию биомаркеров позволит прецизионной диагностике стать реальностью для пациентов с ЛН.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, при этом авторы не получали от отдельных лиц и организаций финансовой поддержки исследования, гонораров и других форм вознаграждений.

**Информация о вкладе каждого участника:** Головач И.Ю. — концепция и дизайн работы, обзор литературы по проблеме, коррекция текста; Егудина Е.Д. — обзор литературы по проблеме, написание текста, подготовка статьи к печати.

## References

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011 Dec 1;365(22):2110-21. doi: 10.1056/NEJMra1100359.
2. Golovach IYu. Lupus nephritis: a modern treatment paradigm. *Počki*. 2018;7(2):122-131. doi: 10.22141/2307-1257.7.2.2018.127399.
3. Sexton DJ, Reule S, Solid C, Chen SC, Collins AJ, Foley RN. ESRD from lupus nephritis in the United States, 1995-2010. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Feb 6;10(2):251-9. doi: 10.2215/CJN.02350314.
4. Trypilka SA, Golovach IYu, Diadyk EA. Lupus glomerulonephritis: at crossing of clinical and histological diagnosis. *Praktikučij лікар*. 2018;7(4):17-24.
5. Kovalenko VM, Shuba NM, Bortkevych OP, Biliavska YV. Systemic lupus erythematosus: pathogenetic characteristic of clinical manifestations, current diagnostic and therapeutic strategy. *Ukrainian journal of rheumatology*. 2010;(39):13-23. (in Ukrainian).
6. Parikh SV, Rovin BH. Current and Emerging Therapies for Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Oct;27(10):2929-2939. doi: 10.1681/ASN.2016040415.
7. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Mar;69(3):89-95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989.
8. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004;65(2):521-30. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x.
9. Yu F, Haas M, Glassock R, Zhao MH. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Aug;13(8):483-495. doi: 10.1038/nrneph.2017.85.
10. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018 Apr;93(4):789-796. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.023.
11. Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Aug 1;32(8):1338-1344. doi: 10.1093/ndt/gfx296.
12. De Rosa M, Azzato F, Toblli JE, et al. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney Int*. 2018 Oct;94(4):788-794. doi: 10.1016/j.kint.2018.05.021.
13. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2015 May;67(5):1305-13. doi: 10.1002/art.39026.

14. Pisetsky DS. Anti-DNA antibodies - quintessential biomarkers of SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Feb;12(2):102-10. doi: 10.1038/nrrheum.2015.151.
15. Olson SW, Lee JJ, Prince LK, et al. Elevated subclinical double-stranded DNA antibodies and future proliferative lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Oct;8(10):1702-8. doi: 10.2215/CJN.01910213.
16. Matrat A, Veyseyre-Balter C, Trolliet P, et al. Simultaneous detection of anti-C1q and anti-double stranded DNA autoantibodies in lupus nephritis: predictive value for renal flares. *Lupus*. 2011 Jan;20(1):28-34. doi: 10.1177/0961203310379871.
17. Julkunen H, Ekblom-Kullberg S, Miettinen A. Nonrenal and renal activity of systemic lupus erythematosus: a comparison of two anti-C1q and five anti-dsDNA assays and complement C3 and C4. *Rheumatol Int*. 2012 Aug;32(8):2445-51. doi: 10.1007/s00296-011-1962-3.
18. Moroni G, Radice A, Giammarresi G, et al. Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):234-7. doi: 10.1136/ard.2008.094508.
19. Yung S, Chan TM. Anti-dsDNA antibodies and resident renal cells - Their putative roles in pathogenesis of renal lesions in lupus nephritis. *Clin Immunol*. 2017 Dec;185:40-50. doi: 10.1016/j.clim.2016.09.002.
20. Dong X, Zheng Z, Luo X, et al. Combined utilization of un-timed single urine of MCP-1 and TWEAK as a potential indicator for proteinuria in lupus nephritis: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Apr;97(16):e0343. doi: 10.1097/MD.00000000000010343.
21. Bruschi M, Sinico RA, Moroni G, et al. Glomerular Autoimmune Multicomponents of Human Lupus Nephritis In Vivo: alpha-Enolase and Annexin A1. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Nov;25(11):2483-98. doi: 10.1681/ASN.2013090987.
22. Yung S, Cheung KF, Zhang Q, Chan TM. Anti-dsDNA antibodies bind to mesangial annexin II in lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Nov;21(11):1912-27. doi: 10.1681/ASN.2009080805.
23. Caster DJ, Korte EA, Merchant ML, et al. Autoantibodies targeting glomerular annexin A2 identify patients with proliferative lupus nephritis. *Proteomics Clin Appl*. 2015 Dec;9(11-12):1012-20. doi: 10.1002/prca.201400175.
24. Cheung KF, Yung S, Chau MK, et al. Annexin II-binding immunoglobulins in patients with lupus nephritis and their correlation with disease manifestations. *Clin Sci (Lond)*. 2017 Apr 25;131(8):653-671. doi: 10.1042/CS20160732.
25. Kim HJ, Hong YH, Kim YJ, et al. Anti-heparan sulfate antibody and functional loss of glomerular heparan sulfate proteoglycans in lupus nephritis. *Lupus*. 2017 Jul;26(8):815-824. doi: 10.1177/0961203316678674.
26. Olin AI, Morgelin M, Truedsson L, Sturfelt G, Bengtsson AA. Pathogenic mechanisms in lupus nephritis: Nucleosomes bind aberrant laminin  $\beta$ 1 with high affinity and colocalize in the electron-dense deposits. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Feb;66(2):397-406. doi: 10.1002/art.38250.
27. Feng D, DuMontier C, Pollak MR. The role of alpha-actinin-4 in human kidney disease. *Cell Biosci*. 2015 Aug 18;5:44. doi: 10.1186/s13578-015-0036-8.
28. Zhao Z, Deocharan B, Scherer PE, Ozelius LJ, Putterman C. Differential binding of cross-reactive anti-DNA antibodies to mesangial cells: the role of alpha-actinin. *J Immunol*. 2006 Jun 15;176(12):7704-14.
29. Deocharan B, Zhou Z, Antar K, et al. Alpha-actinin immunization elicits anti-chromatin autoimmunity in nonautoimmune mice. *J Immunol*. 2007 Jul 15;179(2):1313-21.
30. Iaccarino L, Ghirardello A, Canova M, et al. Anti-annexins autoantibodies: their role as biomarkers of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2011 Jul;10(9):553-8. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.007.
31. Bonanni A, Vaglio A, Bruschi M, et al. Multi-antibody composition in lupus nephritis: isotype and antigen specificity make the difference. *Autoimmun Rev*. 2015 Aug;14(8):692-702. doi: 10.1016/j.autrev.2015.04.004.
32. Bharadwaj A, Bydoun M, Holloway R, Waisman D. Annexin A2 heterotetramer: structure and function. *Int J Mol Sci*. 2013 Mar 19;14(3):6259-305. doi: 10.3390/ijms14036259.
33. Rescher U, Ludwig C, Konietzko V, Kharitononkov A, Gerke V. Tyrosine phosphorylation of annexin A2 regulates Rho-mediated actin rearrangement and cell adhesion. *J Cell Sci*. 2008 Jul 1;121(Pt 13):2177-85. doi: 10.1242/jcs.028415.
34. Canas F, Simonin L, Couturaud F, Renaudineau Y. Annexin A2 autoantibodies in thrombosis and autoimmune diseases. *Thromb Res*. 2015 Feb;135(2):226-30. doi: 10.1016/j.thromres.2014.11.034.
35. Diaz-Ramos A, Roig-Borrellas A, Garcia-Melero A, Lopez-Alemay R.  $\alpha$ -Enolase, a multifunctional protein: its role on pathophysiological situations. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:156795. doi: 10.1155/2012/156795.
36. Bruschi M, Carnevali ML, Murtas C, et al. Direct characterization of target podocyte antigens and auto-antibodies in human membranous glomerulonephritis: Alfa-enolase and borderline antigens. *J Proteomics*. 2011 Sep 6;74(10):2008-17. doi: 10.1016/j.jprot.2011.05.021.
37. Papayannopoulos V, Zychlinsky A. NETs: a new strategy for using old weapons. *Trends Immunol*. 2009 Nov;30(11):513-21. doi: 10.1016/j.it.2009.07.011.
38. Urban CF, Ermert D, Schmid M, et al. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans*. *PLoS Pathog*. 2009 Oct;5(10):e1000639. doi: 10.1371/journal.ppat.1000639.
39. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*. 2011 Mar 9;3(73):73ra20. doi: 10.1126/scitranslmed.3001201.
40. Leffler J, Martin M, Gullstrand B, et al. Neutrophil extracellular traps that are not degraded in systemic lupus erythematosus activate complement exacerbating the disease. *J Immunol*. 2012 Apr 1;188(7):3522-31. doi: 10.4049/jimmunol.1102404.
41. Hanrotel-Saliou C, Segalen I, Le Meur Y, Youinou P, Renaudineau Y. Glomerular antibodies in lupus nephritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011 Jun;40(3):151-8. doi: 10.1007/s12016-010-8204-4.
42. Thanei S, Vanhecke D, Trendelenburg M. Anti-C1q autoantibodies from systemic lupus erythematosus patients activate the complement system via both the classical and lectin pathways. *Clin Immunol*. 2015 Oct;160(2):180-7. doi: 10.1016/j.clim.2015.06.014.
43. Song D, Guo WY, Wang FM, et al. Complement Alternative Pathways Activation in Patients With Lupus Nephritis. *Am J Med Sci*. 2017 Mar;353(3):247-257. doi: 10.1016/j.amjms.2017.01.005.
44. Thurman JM, Nester CM. All Things Complement. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Oct 7;11(10):1856-1866. doi: 10.2215/CJN.01710216.
45. Bao L, Cunningham PN, Quigg RJ. Complement in Lupus Nephritis: New Perspectives. *Kidney Dis (Basel)*. 2015 Sep;1(2):91-9. doi: 10.1159/000431278.

46. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther*. 2015 Jul 20;17:183. doi: 10.1186/s13075-015-0702-6.
47. Birmingham DJ, Irshaid F, Nagaraja HN, et al. The complex nature of serum C3 and C4 as biomarkers of lupus renal flare. *Lupus*. 2010 Oct;19(11):1272-80. doi: 10.1177/0961203310371154.
48. Thielens NM, Tedesco F, Bohlson SS, Gaboriaud C, Tenner AJ. C1q: A fresh look upon an old molecule. *Mol Immunol*. 2017 Sep;89:73-83. doi: 10.1016/j.molimm.2017.05.025.
49. Fatemi A, Samadi G, Sayedbonakdar Z, Smiley A. Anti-C1q antibody in patients with lupus nephritic flare: 18-month follow-up and a nested case-control study. *Mod Rheumatol*. 2016;26(2):233-9. doi: 10.3109/14397595.2015.1074649.
50. Orbai AM, Truedsson L, Sturfelt G, et al. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015 Jan;24(1):42-9. doi: 10.1177/0961203314547791.
51. Bock M, Heijnen I, Trendelenburg M. Anti-C1q antibodies as a follow-up marker in SLE patients. *PLoS One*. 2015 Apr 16;10(4):e0123572. doi: 10.1371/journal.pone.0123572.
52. Bao L, Haas M, Quigg RJ. Complement factor H deficiency accelerates development of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Feb;22(2):285-95. doi: 10.1681/ASN.2010060647.
53. Wang Y, Hu Q, Madri JA, Rollins SA, Chodera A, Matis LA. Amelioration of lupus-like autoimmune disease in NZB/WF1 mice after treatment with a blocking monoclonal antibody specific for complement component C5. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Aug 6;93(16):8563-8.
54. Wang S, Wu M, Chiriboga L, Zeck B, Belmont HM. Membrane attack complex (mac) deposition in lupus nephritis is associated with hypertension and poor clinical response to treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Oct;48(2):256-262. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.01.004.
55. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, et al. Expanding the therapeutic options for renal involvement in lupus: eculizumab, available evidence. *Rheumatol Int*. 2017 Aug;37(8):1249-1255. doi: 10.1007/s00296-017-3686-5.
56. Mårtensson J, Bellomo R. The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. *Blood Purif*. 2014;37(4):304-10. doi: 10.1159/000364937.
57. Suzuki M, Wiers KM, Klein-Gitelman MS, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease activity in pediatric lupus nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2008 Mar;23(3):403-12. doi: 10.1007/s00467-007-0685-x.
58. Rubinstein T, Pitashny M, Levine B, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel biomarker for disease activity in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 May;49(5):960-71. doi: 10.1093/rheumatology/kep468.
59. Satirapoj B, Kitiyakara C, Leelahavanichkul A, Avihingsanon Y, Supasynh O. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin to predict renal response after induction therapy in active lupus nephritis. *BMC Nephrol*. 2017 Aug 4;18(1):263. doi: 10.1186/s12882-017-0678-3.
60. Kulkarni O, Pawar RD, Purschke W, et al. Spiegelmer inhibition of CCL2/MCP-1 ameliorates lupus nephritis in MRL-(Fas) lpr mice. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Aug;18(8):2350-8. doi: 10.1681/ASN.2006121348.
61. Gupta R, Yadav A, Aggarwal A. Longitudinal assessment of monocyte chemoattractant protein-1 in lupus nephritis as a biomarker of disease activity. *Clin Rheumatol*. 2016 Nov;35(11):2707-2714. doi: 10.1007/s10067-016-3404-9.
62. Singh RG, Usha, Rathore SS, Behura SK, Singh NK. Urinary MCP-1 as diagnostic and prognostic marker in patients with lupus nephritis flare. *Lupus*. 2012 Oct;21(11):1214-8. doi: 10.1177/0961203312452622.
63. Michaelson JS, Wisniacki N, Burkly LC, Putterman C. Role of TWEAK in lupus nephritis: a bench-to bedside review. *J Autoimmun*. 2012 Sep;39(3):130-42. doi: 10.1016/j.jaut.2012.05.003.
64. Schwartz N, Su L, Burkly LC, et al. Urinary TWEAK and the activity of lupus nephritis. *J Autoimmun*. 2006 Dec;27(4):242-50. doi: 10.1016/j.jaut.2006.12.003.
65. Xuejing Z, Jiazhen T, Jun L, Xiangqing X, Shuguang Y, Fuyou L. Urinary TWEAK level as a marker of lupus nephritis activity in 46 cases. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:359647. doi: 10.1155/2012/359647.
66. Zhang X, Nagaraja HN, Nadasdy T, et al. A composite urine biomarker reflects interstitial inflammation in lupus nephritis kidney biopsies. *Kidney Int*. 2012 Feb;81(4):401-6. doi: 10.1038/ki.2011.354.
67. Abulaban KM, Song H, Zhang X, et al. Predicting decline of kidney function in lupus nephritis using urine biomarkers. *Lupus*. 2016 Aug;25(9):1012-8. doi: 10.1177/0961203316631629.
68. Baker C, Belbin O, Kalsheker N, Morgan K. SERPINA3 (aka alpha-1-antichymotrypsin). *Front Biosci*. 2007 May 1;12:2821-35.
69. Aggarwal A, Gupta R, Negi VS, et al. Urinary haptoglobin, alpha-1 anti-chymotrypsin and retinol binding protein identified by proteomics as potential biomarkers for lupus nephritis. *Clin Exp Immunol*. 2017 May;188(2):254-262. doi: 10.1111/cei.12930.
70. Wolf BJ, Spainhour JC, Arthur JM, Janech MG, Petri M, Oates JC. Development of Biomarker Models to Predict Outcomes in Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Aug;68(8):1955-63. doi: 10.1002/art.39623.
71. Kitagori K, Yoshifuji H, Oku T, et al. Cleaved Form of Osteopontin in Urine as a Clinical Marker of Lupus Nephritis. *PLoS One*. 2016 Dec 19;11(12):e0167141. doi: 10.1371/journal.pone.0167141.
72. Wei R, Gao B, Shih F, et al. Alterations in urinary collagen peptides in lupus nephritis subjects correlate with renal dysfunction and renal histopathology. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Sep 1;32(9):1468-1477. doi: 10.1093/ndt/gfw446.
73. Birmingham DJ, Merchant M, Waikar SS, Nagaraja H4, Klein JB2, Rovin BH. Biomarkers of lupus nephritis histology and flare: deciphering the relevant amidst the noise. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Jan 1;32(suppl\_1):i71-i79. doi: 10.1093/ndt/gfw300.
74. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004 Jan 23;116(2):281-97.
75. Merchant ML, Rood IM, Deegens JKI, Klein JB. Isolation and characterization of urinary extracellular vesicles: implications for biomarker discovery. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Dec;13(12):731-749. doi: 10.1038/nrneph.2017.148.
76. Cardenas-Gonzalez M, Srivastava A, Pavkovic M, et al. Identification, Confirmation, and Replication of Novel Urinary MicroRNA Biomarkers in Lupus Nephritis and Diabetic Nephropathy. *Clin Chem*. 2017 Sep;63(9):1515-1526. doi: 10.1373/clinchem.2017.274175.
77. Olivares D, Perez-Hernandez J, Forner MJ, et al. Urinary levels of sirtuin-1 associated with disease activity in lupus nephritis. *Clin Sci (Lond)*. 2018 Mar 15;132(5):569-579. doi: 10.1042/CS20171410.
78. Hu N, Long H, Zhao M, Yin H, Lu Q. Aberrant expression pattern of histone acetylation modifiers and mitigation of lupus by SIRT1-siRNA in MRL/lpr mice. *Scand J Rheumatol*. 2009 Nov-Dec;38(6):464-71. doi: 10.3109/03009740902895750.
79. Ikuma D, Hiromura K, Kajiyama H, et al. The correlation of urinary podocytes and podocalyxin with histological features of lupus nephritis. *Lupus*. 2018 Mar;27(3):484-493. doi: 10.1177/0961203317734918.

80. Graham RR, Kyogoku C, Sigurdsson S, et al. Three functional variants of IFN regulatory factor 5 (IRF5) define risk and protective haplotypes for human lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Apr 17;104(16):6758-63. doi: 10.1073/pnas.0701266104.
81. Sanchez E, Palomino-Morales RJ, Ortego-Centeno N, et al. Identification of a new putative functional IL18 gene variant through an association study in systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet*. 2009 Oct 1;18(19):3739-48. doi: 10.1093/hmg/ddp301.
82. Han S, Kim-Howard X, Deshmukh H, et al. Evaluation of imputation-based association in and around the integrin- $\alpha$ -M (ITGAM) gene and replication of robust association between a nonsynonymous functional variant within ITGAM and systemic lupus erythematosus (SLE). *Hum Mol Genet*. 2009 Mar 15;18(6):1171-80. doi: 10.1093/hmg/ddp007.
83. Harley IT, Kaufman KM, Langefeld CD, Harley JB, Kelly JA. Genetic susceptibility to SLE: new insights from fine mapping and genome-wide association studies. *Nat Rev Genet*. 2009 May;10(5):285-90. doi: 10.1038/nrg2571.
84. Gateva V, Sandling JK, Hom G, et al. A large-scale replication study identifies TNIP1, PRDM1, JAZF1, UHRF1BP1 and IL10 as risk loci for systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*. 2009 Nov;41(11):1228-33. doi: 10.1038/ng.468.
85. Verstrepen L, Carpentier I, Verhelst K, Beyaert R. ABINs: A20 binding inhibitors of NF- $\kappa$ B and apoptosis signaling. *Biochem Pharmacol*. 2009 Jul 15;78(2):105-14. doi: 10.1016/j.bcp.2009.02.009.
86. Caster DJ, Korte EA, Nanda SK, et al. ABIN1 Dysfunction as a Genetic Basis for Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Nov;24(11):1743-54. doi: 10.1681/ASN.2013020148.
87. Caster DJ, Korte EA, Tan M, et al. Neutrophil exocytosis induces podocyte cytoskeletal reorganization and proteinuria in experimental glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018 Sep 1;315(3):F595-F606. doi: 10.1152/ajprenal.00039.2018.
88. Adrianto I, Wen F, Templeton A, et al. Association of a functional variant downstream of TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*. 2011 Mar;43(3):253-8. doi: 10.1038/ng.766.
89. Sanchez E, Nadig A, Richardson BC, et al. Phenotypic associations of genetic susceptibility loci in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2011 Oct;70(10):1752-7. doi: 10.1136/ard.2011.154104.
90. Li LH, Yuan H, Pan HF, Li WX, Li XP, Ye DQ. Role of the Fc $\gamma$  receptor IIIA-V/F158 polymorphism in susceptibility to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis. *Scand J Rheumatol*. 2010 Mar;39(2):148-54. doi: 10.3109/03009740903292304.
91. Bates JS, Lessard CJ, Leon JM, et al. Meta-analysis and imputation identifies a 109 kb risk haplotype spanning TNFAIP3 associated with lupus nephritis and hematologic manifestations. *Genes Immun*. 2009 Jul;10(5):470-7. doi: 10.1038/gene.2009.31.
92. Lin CP, Adrianto I, Lessard CJ, et al. Role of MYH9 and APOL1 in African and non-African populations with lupus nephritis. *Genes Immun*. 2012 Apr;13(3):232-8. doi: 10.1038/gene.2011.82.
93. Zhou XJ, Cheng FJ, Qi YY, Zhao MH, Zhang H. A replication study from Chinese supports association between lupus-risk allele in TNFSF4 and renal disorder. *Biomed Res Int*. 2013;2013:597921. doi: 10.1155/2013/597921.
94. Freedman BI, Langefeld CD, Andringa KK, et al. End-stage renal disease in African Americans with lupus nephritis is associated with APOL1. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Feb;66(2):390-6. doi: 10.1002/art.38220.
95. Munroe ME, James JA. Genetics of Lupus Nephritis: Clinical Implications. *Semin Nephrol*. 2015 Sep;35(5):396-409. doi: 10.1016/j.semnephrol.2015.08.002.
96. Korte EA, Caster DJ, Barati MT, et al. ABIN1 Determines Severity of Glomerulonephritis via Activation of Intrinsic Glomerular Inflammation. *Am J Pathol*. 2017 Dec;187(12):2799-2810. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.08.018.
97. Almlöf JC, Alexsson A, Imgenberg-Kreuz J, et al. Novel risk genes for systemic lupus erythematosus predicted by random forest classification. *Sci Rep*. 2017 Jul 24;7(1):6236. doi: 10.1038/s41598-017-06516-1.

Получено 18.02.2019

Головач І.Ю.<sup>1</sup>, Єгудіна Є.Д.<sup>2</sup><sup>1</sup>Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

### Прецизійна діагностика люпус-нефриту: можливості та роль біомаркерів

**Резюме.** Найчастішим ускладненням у пацієнтів із системним червоним вовчаком є вовчаковий нефрит — люпус-нефрит (ЛН), стан, що може призвести до термінальної стадії захворювання нирок. Останніми роками було запропоновано безліч біомаркерів сироватки крові і сечі, генетичні дослідження для ранньої діагностики ЛН, проте жодний не увійшов до рекомендацій для клінічного використання. Більшість досліджень, проведених у цьому напрямку, були одноцентровими зі значною варіабельністю в когортах, аналізах і зберіганні зразків, що призвело до непереконливих результатів. На сьогодні немає єдиного біомаркера, достатнього і валідного для діагностики ЛН, виявлення загострення патологічного процесу і визначення реакції на терапію та прогноз. Більш вірогідний сценарій майбутньої діагностики — комплексний підхід із визначенням панелі біомаркерів сечі, сироватки крові, ниркової тканини і генетичних біомаркерів. В огляді узагальнені дані щодо традиційних і нових сироваткових, сечових і генетичних біомаркерів, обговорена доцільність їх ви-

користання в клінічній практиці і можливості імплементації для більш точної діагностики ЛН. Кожна панель біомаркерів забезпечить унікальне розуміння різних клінічних питань розвитку та прогресування хвороби. Так, генетична панель може визначити ймовірність розвитку у пацієнта із системним червоним вовчаком нефриту і які саме запальні шляхи будуть залучені до реалізації розвитку ЛН. Панель біомаркерів сечі може допомогти розрізнити запалення і фіброз, усуваючи необхідність повторних ниркових біопсій. Панель біомаркерів сироватки допомагає ідентифікувати нефритогенні автоантитіла, які збільшують кількість загострень, обумовлюють їх тяжкість і погіршують відповідь на лікування. Більш систематичний і цілеспрямований підхід до дослідження біомаркерів дозволить прецизійній діагностиці стати реальністю для пацієнтів з ЛН.

**Ключові слова:** системний червоний вовчак; люпус-нефрит; нирки; сироваткові і сечові біомаркери; генетичні біомаркери; система комплементу; гостре ниркове ушкодження

I.Yu. Golovach<sup>1</sup>, Ye.D. Yehudina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Feofaniya Clinical Hospital of the State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

### Precision diagnosis of lupus nephritis: opportunities and role of biomarkers

**Abstract.** The most common complication in patients with systemic lupus erythematosus is lupus nephritis (LN), a condition that can lead to end-stage kidney disease. In recent years, many serum and urine biomarkers, genetic studies have been proposed for the diagnosis of LN, but none of them entered into guidelines for clinical use. The majority of studies have been single-center with significant variability in cohorts, assays, and sample storage, leading to inconclusive results. It has become clear that no single biomarker is likely to be sufficient to diagnose LN, identify flares, and define the response to therapy and prognosis. A more likely scenario for future diagnostics is a panel of biomarkers for urine, serum, kidney tissue, and genetic biomarkers. The review summarizes the data on traditional and new serum, urinary and genetic biomarkers, discusses the feasibility of their use in clinical practice and the possibility of implementation for a more accurate diagnosis of LN.

Each "panel" of biomarkers will provide a unique understanding of the various clinical issues of disease development and progression. Thus, the genetic panel can determine the likelihood of nephritis in a patient with systemic lupus erythematosus and which inflammatory pathways will be involved in the LN development. A urine biomarker panel can help distinguish between inflammation and fibrosis, eliminating the need for repeated biopsies. A serum biomarker panel can identify nephritogenic autoantibodies that increase the number of exacerbations, cause their severity and worsen the response to treatment. A more systematic and focused approach to the study of biomarkers will allow precision diagnosis to become a reality for patients with LN.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; kidneys; serum and urinary biomarkers; genetic biomarkers; complement system; acute kidney damage