

Взаимосвязь антительного профиля и клинического течения поражения почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах

Н.М. БУЛАНОВ¹, Е.А. МАКАРОВ², Е.М. ШЁГОЛЕВА¹, А.С. ЗЫКОВА², Е.С. ВИНОГРАДОВА², П.И. НОВИКОВ¹, Л.В. ЛЫСЕНКО (КОЗЛОВСКАЯ)¹, С.В. МОИСЕЕВ^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования – сравнить частоту, клинические особенности и исходы поражения почек у больных АНЦА-ассоциированными васкулитами (ААВ) в зависимости от серологического профиля: наличия антинейтрофильных цитоплазматических антител к протеиназе-3 (пр3-АНЦА) или миелопероксидазе (МПО-АНЦА).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 264 пациента (94 мужчины и 170 женщин) в возрасте в среднем 53 [36; 62] года. Из них у 157 выявлены пр3-АНЦА, у 107 – МПО-АНЦА. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) и номенклатурой, принятой на конференции в Чепел-Хилле (2012). Медиана длительности наблюдения составила 44 [18; 93] мес. У всех пациентов определена величина индекса BVAS в дебюте заболевания и величина индекса VDI к концу наблюдения. Для оценки характера и тяжести поражения почек исследовали уровень креатинина сыворотки крови (sCr) и расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле СКД-ЕРІ, показатели гематурии и суточной протеинурии в дебюте заболевания и в конце динамического наблюдения. Диагностику и определение стадии хронической болезни почек (ХБП) и острого повреждения почек (ОПП) проводили в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012) и Ассоциации нефрологов и научного общества нефрологов России (2016).

Результаты и обсуждение. Поражение почек выявлено у 181 (68,6%) больных, а его частота сопоставима в обеих группах. При этом группа МПО-АНЦА по сравнению с группой пр3-АНЦА характеризовалась достоверно большей частотой развития картины быстро прогрессирующего гломерулонефрита (50,7 и 35,6%; $p=0,049$), артериальной гипертензии (46,1 и 29,8%; $p=0,029$), значительно более высоким уровнем креатинина сыворотки крови и более низкой pСКФ в дебюте заболевания и к концу наблюдения (все $p<0,05$). Однако показатели 1- и 5-летней почечной выживаемости сопоставимы в группах пр3-АНЦА (93,9 и 87,4% соответственно) и МПО-АНЦА (87,4 и 83,1% соответственно). Величина BVAS в дебюте заболевания и VDI к концу наблюдения, а также доля пациентов с рецидивами заболевания как за 1-й год, так и за весь срок наблюдения статистически значимо выше в группе носителей пр3-АНЦА по сравнению с группой МПО-АНЦА. Кроме того, группа носителей пр3-АНЦА по сравнению с группой МПО-АНЦА характеризовалась достоверно более высокой частотой поражения органов зрения, слуха и верхних дыхательных путей.

Заключение. Особенности течения гломерулонефрита и частота обострений ААВ зависят от антительного профиля заболевания. При этом группа МПО-АНЦА характеризуется более тяжелым поражением почек, а группа пр3-АНЦА – вовлечением большего числа органов и систем и большей частотой развития обострений ААВ.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированные васкулиты, гломерулонефрит, антитела к протеиназе-3, антитела к миелопероксидазе.

Relationship between serologic profile (ANCA type) and clinical features of renal involvement in ANCA-associated vasculitides

N.M. BULANOV¹, E.A. MAKAROV², E.M. SHCHEGOLEVA¹, A.S. ZYKOVA², E.S. VINOGRADOVA², P.I. NOVIKOV¹, L.V. LYSENKO (KOZLOVSKAYA)¹, S.V. MOISEEV^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia;

²M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Objective. To compare the frequency, clinical features and outcomes of renal involvement in ANCA-associated vasculitides (AAV) in patients with antibodies against proteinase-3 (pr3-ANCA) and myeloperoxidase (MPO-ANCA).

Materials and methods. In our retrospective study we enrolled 264 patients, 94 males and 170 females, median age 53 [36; 62] years. Among them 157 were pr3-ANCA positive and 107 were MPO-ANCA positive. AAV was diagnosed according to ACR criteria and Chapel Hill consensus conference definition (2012). Median follow up was 44 [18; 93] months. We assessed baseline BVAS and VDI by the end of the follow up. Serum creatinine (sCr), estimated glomerular filtration rate (eGFR), hematuria and daily proteinuria were estimated. Diagnosis and stage of chronic kidney disease (CKD) and acute kidney injury (AKI) were established according to KDIGO guidelines (2012) and Scientific Society of Russian Nephrologists (2016).

Results. Renal involvement was present in 181 (68.6%) patients, and its frequency was similar in pr3-ANCA and MPO-ANCA subgroups. Patients with MPO-ANCA developed rapidly progressive glomerulonephritis and hypertension significantly more often than patients with pr3-ANCA: 50.7% vs 35.6% ($p=0.049$) and 46.1% vs 29.8% ($p=0.029$) respectively. At disease onset, median sCr was significantly higher and eGFR was significantly lower in patients with MPO-ANCA ($p<0.05$). 1-year and 5-year renal survival rates were similar in pr3-ANCA-positive (93.9% and 87.4% respectively) and MPO-ANCA positive patients (87.4% and 83.1% respectively). Median BVAS and VDI scores were significantly higher in pr3-ANCA subgroup. The number of patients who developed AAV relapse during 1-year follow up was also significantly higher in pr3-ANCA subgroup. The frequency of eye and ENT involvement was significantly higher in pr3-ANCA positive patients than in MPO-ANCA-positive patients.

Conclusions: The frequency of extrarenal manifestations, clinical features of renal involvement and relapse rate are associated with AAV serotype.

Keywords: ANCA-associated vasculitis, glomerulonephritis, proteinase-3, myeloperoxidase.

ААВ – АНЦА-ассоциированные васкулиты
 АГ – артериальная гипертензия
 АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
 БПН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит
 ВДП – верхние дыхательные пути
 ГПА – гранулематоз с полиангиитом
 ДИ – доверительный интервал
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 МПА – микроскопический полиангиит
 МПО-АНЦА – антитела к миелопероксидазе
 ОПП – острое повреждение почек
 ОШ – отношение шансов
 ПНС – периферическая нервная система

пр3-АНЦА – антитела к протеиназе-3
 рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
 тХПН – терминальная стадия хронической почечной недостаточности
 ХБП – хронические болезни почек
 ЦНС – центральная нервная система
 ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом
 АCR – Американская коллегия ревматологов
 BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score)
 sCr – креатинин сыворотки крови
 VDI – индекс повреждения при васкулите (Vasculitis Damage Index)

Введение

Васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-ассоциированные), являются группой аутоиммунных заболеваний, характеризующихся воспалительным некротизирующим поражением стенок сосудов преимущественно малого диаметра (капилляров) с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. В основе современной классификации АНЦА-ассоциированных васкулитов (ААВ), принятой на конференции в Чапел-Хилле в 2012 г., лежит нозологический принцип, в соответствии с которым выделяют три основные формы заболевания: гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1].

Основными мишенями АНЦА являются протеиназа-3 и миелопероксидаза нейтрофилов. Антитела к протеиназе-3 (пр3-АНЦА) или миелопероксидазе (МПО-АНЦА) удается выявить у большинства пациентов с ГПА и МПА, при этом четкая взаимосвязь между нозологической формой заболевания и конкретным типом антител отсутствует [2]. В настоящее время в экспериментальных работах доказана роль АНЦА в патогенезе ААВ. В работе Р.А. Lyons и соавт. [3] установлено, что генетические различия в большей степени ассоциированы с типом аутоантител, чем с нозологической формой заболевания. Так, серопозитивность по пр3-АНЦА связана с носительством HLA-DP и генов, кодирующих α_1 -антитрипсин и протеиназу-3, в то время как носительство МПО-АНЦА – с HLA-DQ. Помимо этого, в

последние годы получены результаты ряда работ, указывающие на различия клинического течения и частоты обострений заболевания в зависимости от типа циркулирующих антител. При этом существующие классификационные критерии ААВ, предложенные Американской коллегией ревматологов (ACR) на конференции в Чапел-Хилле и Европейским медицинским агентством (ЕМА), включают в себя клинические проявления и данные морфологического исследования, но не учитывают тип АНЦА.

Различия в характере течения заболевания, в том числе по частоте и выраженности почечных проявлений, между ГПА, МПА и ЭГПА хорошо изучены как отечественными, так и зарубежными авторами [4–7]. Однако до настоящего времени различия течения заболевания в зависимости от серотипа практически не исследовались в отечественных работах.

Цель нашего исследования – сравнение частоты, клинических особенностей и исходов поражения почек, а также других органов и систем у больных ААВ в зависимости от серологического профиля: наличия пр3-АНЦА или МПО-АНЦА.

Материалы и методы

Нами ретроспективно проанализированы медицинские документы 410 пациентов с ААВ (234 – с ГПА, 101 – с МПА и 75 – с ЭГПА), которые проходили амбулаторное или стационарное лечение в нашей клинике с 2013 по 2017 г. Во всех случаях диагноз соответствовал критериям АCR и/или номенклатуре, принятой на конференции в Чапел-Хилле в 2012 г. С целью подтверждения диагноза в 200 случаях выполнено морфологическое исследование, в том числе у 67 пациентов – биопсия слизистой оболочки верхних дыхательных путей (ВДП), у 34 – почки, у 23 – легкого, у 46 – тканевой орбиты.

Для анализа частоты и характера поражения почек отобраны 264 пациента (94 мужчины и 170 женщин) в возрасте в среднем 53 [36; 62] года, у которых достоверно известны тип и концентрация АНЦА, определенные методом иммуноферментного анализа. Среди них у 157 выявлены пр3-АНЦА, у 107 – к МПО-АНЦА. Медиана длительности наблюдения составила 44 [18; 93] мес.

У всех пациентов определяли величину Бирмингемского индекса активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS, version 3.0) для оценки активности заболевания в дебюте, а также величину индекса поврежде-

Сведения об авторах:

Макаров Егор Алексеевич – ассистент каф. внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Щёголева Елена Маратовна – врач-ревматолог ревматологического отделения №1 клиники ревматологии Университетской клинической больницы №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Зыкова Анастасия Сергеевна – аспирант каф. внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Виноградова Екатерина Сергеевна – аспирант каф. внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Новиков Павел Игоревич – зав. ревматологическим отделением №1 клиники ревматологии Университетской клинической больницы №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Лысенко (Козловская) Лидия Владимировна – проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Моисеев Сергей Валентинович – директор клиники ревматологии Университетской клинической больницы №3, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; проф. каф. внутренних болезней МГУ им. М.В. Ломоносова

Контактная информация:

Буланов Николай Михайлович – с.н.с. НИО здоровьесберегающих технологий Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; тел.: +7(919)100-22-79; e-mail: nmbulanov@gmail.com; ORCID 0000-0002-3989-2590

Таблица 1. Частота основных клинических проявлений ААВ в зависимости от типа АНЦА

Клинические проявления	Все пациенты (n=264)	Группа 1 пр3-АНЦА+ (n=157)	Группа 2 МПО-АНЦА+ (n=107)	Достоверность различий между группами
Поражение почек, n (%)	181 (68,6)	104 (66,2)	77 (72,0)	p=0,35
Поражение легких, n (%)	210 (79,5)	122 (77,7)	88 (82,2)	p=0,44
Геморрагический альвеолит, n (%)	43 (16,3)	20 (12,7)	23 (21,5)	p=0,06
Поражение органа зрения, n (%)	75 (28,4)	56 (35,7)	19 (17,8)	p=0,021
Поражение органа слуха, n (%)	87 (32,9)	70 (44,6)	17 (15,9)	p<0,0001
Поражение ВДП, n (%)	164 (62,1)	122 (77,7)	42 (39,3)	p<0,0001
Поражение кожи, n (%)	93 (35,2)	52 (33,1)	41 (38,3)	p=0,43
Поражение суставов, n (%)	114 (43,2)	73 (46,5)	41 (38,3)	p=0,21
Поражение ПНС, n (%)	59 (22,3)	37 (23,6)	22 (20,6)	p=0,65
Поражение ЦНС, n (%)	9 (3,4)	3 (1,9)	6 (5,6)	p=0,16
Поражение ЖКТ, n (%)	13 (4,9)	6 (3,8)	7 (6,5)	p=0,39
Лихорадка, n (%)	186 (70,5)	124 (79,6)	62 (57,9)	p=0,0003
Снижение массы тела, n (%)	57 (21,6)	39 (24,8)	18 (16,8)	p=0,13
BVAS до начала лечения, Ме [25-й; 75-й перцентили]	20 [13; 24,5]	21 [15; 27]	16 [2; 21]	p<0,0001
VDI к концу динамического наблюдения, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 7]	5,5 [3; 9]	3 [2; 6]	p<0,0001
Сроки динамического наблюдения, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	44 [18; 93]	54 [20,5; 95]	30 [15; 87]	p=0,065

Примечание. ПНС – периферическая нервная система, ЦНС – центральная нервная система, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

ния при васкулите (Vasculitis Damage Index, VDI) к концу динамического наблюдения для анализа накопления необратимых поврежденных органов и систем [8, 9]. Для оценки тяжести течения гломерулонефрита оценивали уровень креатинина сыворотки крови (sCr) и расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле СКД-EPI, показатели гематурии и суточной протеинурии в дебюте заболевания и в конце динамического наблюдения. Клиническим эквивалентом быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПГН) считали сочетание мочевого синдрома с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью – двукратным нарастанием уровня sCr за 3 мес и менее. Диагноз хронической болезни почек (ХБП) и острого повреждения почек (ОПП), а также их стадию устанавливали в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012) и Ассоциации нефрологов и научного общества нефрологов России [10, 11].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica, версия 7.0 (StatSoft, США).

Результаты

Признаки поражения почек выявлены у 181 (68,6%) из 264 пациентов, а его частота сопоставима в группах носителей пр3-АНЦА и МПО-АНЦА (табл. 1). Следует отметить, что поражение почек отмечалось в числе дебютных проявлений заболевания у 32,8% пациентов, а к моменту установления диагноза ААВ симптомы вовлечения в патологический процесс почек выявлены у 136 (75,1%) пациентов.

Наиболее частым клиническим проявлением АНЦА-ассоциированного васкулита оказалось вовлечение легких, частота которого также сопоставима в двух группах. При этом наиболее тяжелый вариант поражения легких – геморрагический альвеолит – выявлен у 16,3% пациентов, а его частота была несколько выше у носителей МПО-

АНЦА (см. табл. 1). Однако различия имели лишь тенденцию к статистической значимости.

Группа пациентов с пр3-АНЦА характеризовалась достоверно более частым поражением органов зрения [отношение шансов (ОШ) 4,26; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,32–7,81] и слуха (ОШ 2,57; 95% ДИ 1,42–4,65), ВДП (ОШ 5,39; 95% ДИ 3,14–9,26), а также развитием лихорадки >38 °С (ОШ 2,72; 95% ДИ 1,59–4,69; см. табл. 1).

В связи с большим числом внепочечных проявлений медиана суммарного индекса активности BVAS, отражающего общую активность ААВ, в дебюте заболевания достоверно выше у пациентов с пр3-АНЦА по сравнению с группой носителей МПО-АНЦА (см. табл. 1). По этой же причине первая группа характеризовалась значимо большей величиной индекса повреждения VDI к концу динамического наблюдения (см. табл. 1).

Морфологические изменения в ткани почки. Морфологическое исследование ткани почки проведено у 27 пациентов, включенных в исследование. Как в группе носителей пр3-АНЦА (n=11), так и в группе МПО-АНЦА (n=16) в нефробиоптате наиболее часто наблюдали картину экстракапиллярного гломерулонефрита 3-го типа – у 8 (72,7%) и 8 (50%) пациентов соответственно. Несколько реже изменения соответствовали фокально-сегментарному гломерулосклерозу с единичными фиброзными полулуниями (без отложения иммунных депозитов по данным иммуногистохимического исследования) – у 3 (27,3%) и 4 (25%) соответственно. Фокально-сегментарный гломерулосклероз выявляли у пациентов, уже получавших иммуносупрессивное лечение к моменту выполнения нефробиопсии. У 2 (12,5%) пациентов с МПО-АНЦА констатировано развитие тотального нефросклероза. Необычная для ААВ картина мембранопролиферативного гломерулонефрита выявлена у 2 (12,5%) носителей МПО-АНЦА. При этом сомнений в наличии у паци-

Таблица 2. Клинические особенности поражения почек у пациентов с пр3-АНЦА и МПО-АНЦА

Показатель	Все пациенты (n=181)	Группа 1 пр3-АНЦА+ (n=104)	Группа 2 МПО-АНЦА+ (n=77)	Достоверность различий между группами
Мочевой синдром, n (%)	181 (100)	104 (100)	77 (100)	p=1,0
Изолированный мочевой синдром, n (%)	53 (29,3)	39 (37,5)	13 (16,9)	p=0,027
Гематурия, n (%)	166 (91,7)	95 (91,3)	71 (92,2)	p=1,0
Макрогематурия, n (%)	19 (10,7)	10 (9,7)	9 (11,7)	p=0,81
Гематурия, в п/эр, Ме [25-й; 75-й перцентили]	35 [18; 73,5]	30 [16; 60]	40 [20; 100]	p=0,12
Протеинурия, n (%)	157 (86,7)	86 (82,7)	71 (92,2)	p=0,077
Протеинурия нефротического уровня, n (%)	20 (11,1)	12 (11,5)	8 (10,4)	p=1,0
Протеинурия, г/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,91 [0,44; 1,7]	0,86 [0, 46; 1,56]	1,0 [0,41; 1,7]	p=0,81
АГ, n (%)	66 (36,7)	31 (29,8)	35 (46,1)	p=0,029
sCr до начала лечения, мкмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	168 [89; 356]	144 [80; 318]	201,5 [119; 400]	p=0,044
pСКФ до начала лечения, мл/мин/1,73 м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	34,7 [12,8; 72,6]	41,2 [16,3; 81,1]	25,6 [11,0; 52,4]	p=0,016
БПГН, n (%)	76 (42,0)	37 (35,6)	39 (50,7)	p=0,049
ОПП в анамнезе, n (%)	33 (18,2)	17 (16,4)	16 (20,8)	p=0,56
ОПП в дебюте, n (%)	25 (13,8)	14 (13,5)	11 (14,3)	p=1,0
BVAS renal, Ме [25-й; 75-й перцентили]	12 [10; 12]	10 [6; 12]	12 [10; 12]	p=0,019

Таблица 3. Обострения и исходы заболевания у пациентов с поражением почек

	Все пациенты (n=181)	Группа 1 пр3-АНЦА+ (n=104)	Группа 2 МПО-АНЦА+ (n=77)	Достоверность различий между группами
Обострения за 1-й год наблюдения, n (%)	26 (14,4)	20 (19,2)	6 (7,8)	p=0,033
Почечные обострения за 1-й год наблюдения, n (%)	19 (10,5)	14 (13,5)	5 (6,5)	p=0,15
Обострения за время наблюдения, n (%)	79 (43,6)	59 (56,7)	20 (20,6)	p=0,001
Почечные обострения за время наблюдения, n (%)	59 (32,6)	41 (39,4)	18 (23,4)	p=0,025
sCr к концу наблюдения, мкмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	113,2 [82,0; 183,0]	102,5 [76,0; 154,7]	122,0 [95,8; 208,8]	p=0,016
pСКФ к концу наблюдения, мл/мин/1,73 м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	54,6 [28,6; 79,4]	64,3 [34,9; 87,4]	42,7 [23,9; 72,0]	p=0,005
ХБП стадий 3б – 5, n (%)	74 (40,9)	37 (35,6)	37 (48,1)	p=0,096
тХПН, n (%)	25 (13,9)	14 (13,5)	11 (14,3)	p=1,0
VDI к концу динамического наблюдения, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 7]	5,5 [3; 9]	3 [2; 6]	p<0,0001
Летальный исход, n (%)	13 (7,2)	5 (4,8)	8 (10,4)	p=0,24

Примечание. тХПН – терминальная стадия хронической почечной недостаточности.

ентов ААВ не было ввиду характерных внепочечных проявлений заболевания, отсутствия признаков других аутоиммунных процессов, а также лимфопролиферативных и онкологических заболеваний.

Клинические особенности поражения почек. Основным клиническим проявлением поражения почек стал

мочевой синдром, представленный гематурией и протеинурией различной степени выраженности. Развитие гематурии отмечено у 166 (91,7%) пациентов, а ее частота не различалась между группами носителей пр3-АНЦА и МПО-АНЦА (табл. 2). Величина эритроцитурии сопоставима в обеих группах.

Протеинурия выявлена у 157 (86,7%) пациентов, а частота ее развития оказалась несколько выше в группе носителей МПО-АНЦА. Однако различия имели лишь тенденцию к статистической значимости (см. табл. 2). Суточные потери белка с мочой сопоставимы в обеих группах. У 11,1% больных потери белка с мочой достигали нефротического уровня ($\geq 3,5$ г/сут), что сопровождалось снижением концентрации общего белка и альбумина в плазме крови. Тем не менее у части пациентов развитие гипопроteinемии могло быть отчасти обусловлено выраженной воспалительной активностью и общим истощением, в связи с чем некорректно было бы говорить о формировании классического нефротического синдрома у всех этих больных.

Почти у трети пациентов (29,3%) отмечено сравнительно доброкачественное течение почечного процесса, при котором развитие мочевого синдрома не сопровождалось снижением функции почек или присоединением артериальной гипертензии (АГ; см. табл. 2). Такой характер течения почечного процесса достоверно чаще наблюдали у носителей пр3-АНЦА.

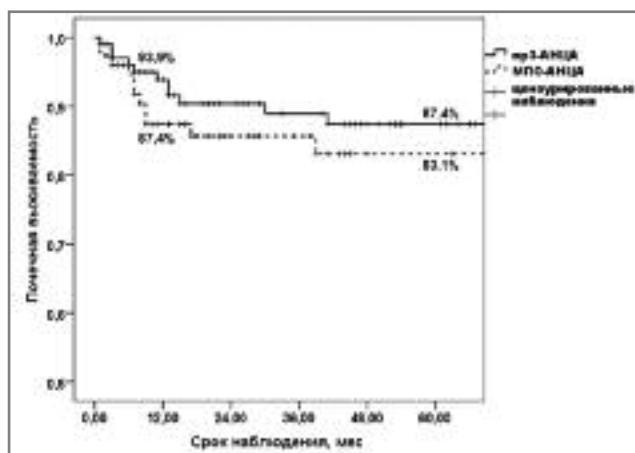
Наиболее неблагоприятный вариант течения поражения почек – с формированием клинической картины БПГН – статистически значимо чаще наблюдали среди носителей МПО-АНЦА (50,7%) по сравнению с группой пр3-АНЦА (35,6%; ОШ 1,86; 95% ДИ 1,02–3,34; см. табл. 2). Кроме того, у пациентов с МПО-АНЦА (46,1%) по сравнению с носителями пр3-АНЦА (29,8%) достоверно чаще формировалась АГ (см. табл. 2).

Более тяжелое течение гломерулонефрита у пациентов с МПО-АНЦА подтверждают и худшие по сравнению с группой пр3-АНЦА показатели функции почек до начала лечения. Так, уровень SCr крови выше, а величина рСКФ – ниже у пациентов с МПО-АНЦА, при этом различия достигали статистической значимости (см. табл. 2).

Менее благоприятное течение почечного процесса у пациентов с МПО-АНЦА ожидаемо отразилось на суммарном балле BVAS, отражающем вовлечение почек (BVAS renal): его медиана достоверно выше в группе МПО-АНЦА и достигала максимально возможного значения (12 баллов) более чем у половины больных в дебюте заболевания.

За время наблюдения у 33 пациентов диагностировано острое повреждение почек, частота его развития, в том числе в дебюте заболевания, сопоставима в обеих группах (см. табл. 2). При этом почти в половине наблюдений диагностировано ОПП 3-й степени. В 75,8% случаев наиболее вероятной причиной стремительного (за несколько часов или дней) снижения функции почек являлась активность основного заболевания, и лишь у ¼ пациентов – другие факторы (ятрогенные вмешательства, сердечно-сосудистые и инфекционные осложнения).

Обострения и исходы заболевания. Доля пациентов, у которых развились обострения заболевания, как за 1-й год (ОШ 2,47; 95% ДИ 1,04–5,85), так и за все время наблюдения статистически значимо выше в группе носителей пр3-АНЦА. Процент пациентов с почечными обострениями также выше в группе пр3-АНЦА, однако различия достоверны лишь при сопоставлении за весь период динамического наблюдения (табл. 3). Поскольку медиана динамического наблюдения в группах различалась, а у части больных зафиксировано несколько рецидивов заболевания, нами произведен подсчет числа обострений на 100 пациенто-лет наблюдения в каждой группе. Частота обострений заболевания составила 28,3 случая на 100 пациенто-лет в группе пр3-АНЦА и 23,8 случая на 100 пациенто-лет наблюдения в группе МПО-АНЦА. Частота почечных обост-



Кривые Каплана–Майера для почечной выживаемости

рений равнялась 9,5 и 7,7 случая на 100 пациенто-лет наблюдения соответственно.

К концу динамического наблюдения группа носителей МПО-АНЦА по сравнению с группой пр3-АНЦА характеризовалась достоверно более высоким уровнем креатинина сыворотки крови и более низкой величиной рСКФ (см. табл. 3). Частота развития поздних стадий ХБП (3б, 4 и 5) среди обследованных составила 40,9% и была несколько выше в группе пациентов с МПО-АНЦА, однако различия с группой пр3-АНЦА достигали лишь слабой тенденции к статистической значимости.

За время наблюдения прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии отмечено у 13,9% пациентов, а достоверных различий между группами по этому показателю не выявлено (см. табл. 3). При этом среди 76 больных с клинической картиной БПГН развитие тХПН отмечено у 23 (30,6%). При оценке методом Каплана–Майера «почечная выживаемость» в группах пр3-АНЦА и МПО-АНЦА за 1-й год болезни составила соответственно 93,9 и 87,4%, за 5 лет наблюдения – 87,4 и 83,1% (см. рисунок), различия не достигали статистически значимого уровня.

За время наблюдения умерли 13 (7,2%) пациентов, частота наступления летального исхода сопоставима у носителей разных типов АНЦА. Следует отметить, что среди пациентов с поражением почек медиана индекса VDI, отражающего накопление необратимых изменений органов и систем при васкулите, к концу наблюдения была достоверно ниже в группе МПО-АНЦА, несмотря на менее благоприятное течение почечного процесса, по сравнению с группой пр3-АНЦА (см. табл. 3).

Обсуждение

Результаты проведенного нами исследования не выявили достоверных различий по частоте поражения почек и легких у носителей пр3-АНЦА и МПО-АНЦА. При этом вовлечение органов зрения, слуха и ВДП достоверно чаще наблюдали у носителей пр3-АНЦА, что согласуется с результатами крупных зарубежных исследований [12]. Указанные различия объясняют и значимо большую величину индекса BVAS в начале заболевания, а также индекса VDI к концу динамического наблюдения у носителей пр3-АНЦА, что обусловлено вовлечением большего числа органов и систем при этом серотипе заболевания.

Несмотря на сопоставимую частоту формирования поражения почек, особенности его течения существенно различались у носителей разных типов АНЦА. При этом группа носителей МПО-АНЦА характеризовалась более тяже-

лым течением почечного процесса. В этой группе статистически значимо чаще наблюдали формирование клинической картины БПГН. У носителей пр3-АНЦА, напротив, достоверно чаще наблюдали развитие изолированного мочевого синдрома, не сопровождавшегося значимым снижением функции почек или АГ.

Мы не проводили сравнение морфологических изменений почечной ткани ввиду сравнительно небольшого числа пациентов, у которых выполнена нефробиопсия. Однако данные зарубежных исследований доказывают существование подобных различий у носителей пр3-АНЦА и МПО-АНЦА. В исследовании L.F. Quintana и соавт. [13] показано, что носительство МПО-АНЦА ассоциировано с большей частотой формирования склеротического класса АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита, а также большей выраженностью тубулоинтерстициального фиброза. Расчетная СКФ на момент установления диагноза также оказалась достоверно более высокой в группе носителей МПО-АНЦА по сравнению с группой пр3-АНЦА, что согласуется с нашими данными. Более тяжелое течение гломерулонефрита у пациентов с МПО-АНЦА, характеризующееся большей выраженностью гломерулосклероза, интерстициального фиброза и канальцевой атрофии по сравнению с носителями пр3-АНЦА, также описано в работе Н.А. Науер и соавт. [14].

Несмотря на выраженные различия в характере течения почечного процесса, нами не выявлено достоверных различий почечной выживаемости у носителей пр3-АНЦА и МПО-АНЦА, несмотря на несколько более низкие показатели во второй группе за 1 год и 5 лет наблюдения. В исследовании D.Y. Chang и соавт. [15] получены сходные результаты: у китайских пациентов с МПО-АНЦА при исследовании нефробиоптата достоверно чаще наблюдали склеротический класс АНЦА-ГН. Однако показатели почечной выживаемости сопоставимы у пациентов с различными серологическими профилями. В работе японских авторов также не выявлено достоверных различий показателя почечной выживаемости в группах пр3-АНЦА и МПО-АНЦА [16].

Обострения заболевания остаются значимой проблемой у пациентов с ААВ. Полученные нами результаты продемонстрировали достоверно более высокую частоту рецидивов ААВ у пациентов с пр3-АНЦА. Это данные согласуются с результатами других исследований, проведенных в раз-

личных популяциях [16–18]. Оценка факторов риска обострения не являлась основной целью нашего исследования, однако данные других работ свидетельствуют о том, что в число предикторов обострения также входит поражение легких и ВДП.

Таким образом, наши данные подтверждают наличие взаимосвязи между клиническими проявлениями ААВ и типом циркулирующих антител к цитоплазме нейтрофилов и в российской популяции пациентов. Принимая во внимание накопленные данные о различиях генетического профиля, клинического течения, частоты обострения и исходов заболевания между носителями различных типов АНЦА, представляется оправданным пересмотр существующей классификации АНЦА-ассоциированных васкулитов [19]. С нашей точки зрения, в клинической практике первым шагом к этому должно стать указание не только нозологической формы (ГПА, МПА или ЭГПА), но и серологического профиля заболевания (наличие пр3-АНЦА или МПО-АНЦА) при формулировке диагноза, что позволит лучше прогнозировать возможные клинические проявления и оценивать вероятность обострений заболевания.

Заключение

Результаты нашего исследования позволяют сделать вывод о том, что частота поражения органов-мишеней, особенности течения гломерулонефрита и частота обострений зависят от серологического профиля – носительства пр3-АНЦА или МПО-АНЦА. При этом группа МПО-АНЦА характеризуется более тяжелым поражением почек, а группа пр3-АНЦА – вовлечением большего числа органов и систем и большей частотой развития обострений ААВ.

Исследование выполнено при поддержке гранта ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) 2018 г. по теме: «Взаимосвязь между различными типами антител к цитоплазме нейтрофилов, системой комплемента и клиническими проявлениями АНЦА-ассоциированных васкулитов, их роль в прогнозировании рецидива и оценке активности заболеваний».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013. Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
- Novikov P, Smitienko I, Bulanov N, Zykova A, Moiseev S. Testing for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with systemic vasculitides and other diseases. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):e23. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210890
- Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, Baslund B, Brechley P, Bruchfeld A, Chaudhry AN, Cohen Tervaert JW, Deloukas P, Feighery C, Gross WL, Guillevin L, Gunnarsson I, Harper L, Hrušková Z, Little MA, Martorana D, Neumann T, Ohlsson S, Padmanabhan S, Pusey CD, Salama AD, Sanders JS, Savage CO, Segelmark M, Stegeman CA, Tesar V, Vaglio A, Wiczorek S, Wilde B, Zwerina J, Rees AJ, Clayton DG, Smith KG. Genetically Distinct Subsets within ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):214-23. doi: 10.1056/NEJMoa1108735
- Семенкова Е.Н., Бекетова Т.В., Коган Е.А., Козловская Л.В., Мухин Н.А. Современные представления о микроскопическом полиартериите. *Терапевтический архив*. 1995;67(5):39-41 [Semenkova EN, Beketova TV, Kogan EA, Kozlovskaya LV, Mukhin NA. The current concepts of microscopic polyarteritis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1995;67(5):39-41 (In Russ.)].
- Бекетова Т.В. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):19-28 [Beketova TV. Granulomatosis with polyangiitis, which is pathogenetically associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: clinical features. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2012;50(6):19-28 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1288
- Kallenberg CG. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(Suppl 1):i59-63.
- Буланов Н.М., Моисеев С.В., Новиков П.И., Кузнецова Е.И., Мешков А.Д., Макаров Е.А., Козловская Л.В., Мухин Н.А. Поражение почек при различных вариантах АНЦА-ассоциированного васкулита. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(5):23-9 [Bulanov NM, Moiseev SV, Novikov PI, Kuznetsova EI, Meshkov AD, Makarov EA, Kozlovskaya LV, Mukhin NA. Renal involvement in ANCA-associated vasculitis. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2016;25(5):23-9 (In Russ.)].

8. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, Flossmann O, Hall C, Hollywood J, Jayne D, Jones R, Lanyon P, Muir A, Scott D, Young L, Luqmani RA. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1827-32. doi: 10.1136/ard.2008.101279
9. Bhamra K, Luqmani R. Damage assessment in ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(6):494-500. doi: 10.1007/s11926-012-0291-1
10. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1-150.
11. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1-141.
12. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE, Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3452-62. doi: 10.1002/art.34562
13. Quintana LF, Pérez NS, De Sousa E, Rodas LM, Griffiths MH, Solé M, Jayne D. ANCA serotype and histopathological classification for the prediction of renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(9):1764-9. doi: 10.1093/ndt/gfu084
14. Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël LH, Waldherr R, Jayne DR, Rasmussen N, Bruijn JA, Hagen EC; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int*. 2002;61(1):80-9. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00089.x
15. Chang DY, Wu LH, Liu G, Chen M, Kallenberg CG, Zhao MH. Re-evaluation of the histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis: a study of 121 patients in a single center. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(6):2343-9. doi: 10.1093/ndt/gfr643
16. Murosaki T, Sato T, Akiyama Y, Nagatani K, Minota S. Difference in relapse-rate and clinical phenotype by autoantibody-subtype in Japanese patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Mod Rheumatol*. 2017;27(1):95-101. doi: 10.1080/14397595.2016.1192760
17. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette CE, Jennette JC, Nachman PH. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med*. 2005;143(9):621-31. doi: 10.7326/0003-4819-143-9-200511010-00005
18. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, Jennette JC, Falk RJ, Guillevin L, Nachman PH. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum*. 2008;58(9):2908-18. doi: 10.1002/art.23800
19. Моисеев С.В., Новиков П.И., Мешков А.Д., Иваницкий Л.В. АНЦА-ассоциированные васкулиты: спорные вопросы классификации, диагностики и оценки активности и современные подходы к лечению. *Клиническая фармакология и терапия*. 2014;23(1):44-50 [Moiseev SV, Novikov PI, Meshkov AD, Iwanitskiy LV. ANCA-associated vasculitides: classification, diagnosis, assessment of activity and treatment. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2014;23(1): 44-50 (In Russ.)].

Поступила 09.02.2018