

© В.А. Добронравов, А.В. Карунная, А.В. Казимирчик, А.В. Смирнов, 2019
УДК 616.16-031.14 : 611.018.1 : 616.61]-036.8

doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-29-44

В.А. Добронравов^{1}, А.В. Карунная¹, А.В. Казимирчик², А.В. Смирнов¹*

АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫЕ ВАСКУЛИТЫ С ДОМИНИРУЮЩИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ПРЕЗЕНТАЦИЯ И ИСХОДЫ

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, ²лечебный факультет Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Проанализировать клинико-морфологическую презентацию, течение и исходы первичных системных васкулитов, ассоциированных с наличием антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА-В), с доминирующим поражением почек на фоне терапии; определить клинические и морфологические факторы, связанные с прогнозом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В ретроспективное исследование включены 89 пациентов с АНЦА-В с морфологически подтвержденным поражением почек, получивших стандартную иммуносупрессивную терапию (ИСТ). Анализировали клинические, иммунологические, гистологические показатели на момент биопсии почки, в ближайшем (3–6 мес) и отдаленном периодах. Оценивали следующие исходы: достижение клинической и иммунологической ремиссии болезни; ее прогрессирование (по композитной точке: начало заместительной почечной терапии (ЗПТ) или расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <15 мл/мин/1,73 м² или снижение рСКФ >50 %); смерть от всех причин. В мультивариантных регрессионных моделях определяли клинические и морфологические факторы, ассоциированные с прогнозом болезни (риском прогрессирования и динамикой рСКФ). Провели первичную валидацию ANCA Renal Risk Score (ARRS). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** 78 % случаев было представлено быстро прогрессирующим или острым нефритическим синдромом. У 66 % пациентов отмечали выраженную дисфункцию почек с рСКФ ≤29 мл/мин/1,73 м². 15 % пациентов нуждались в остром диализе. Доминирующими морфологическими фенотипами поражения клубочков согласно International Pathology Classification (IPC) были склерозирующий (34 %) и смешанный (36 %). Медиана периода наблюдения составила 24 (8; 55) месяца. Кумулятивная общая выживаемость и почечная выживаемость (по ЗПТ) составили, соответственно: через 5 лет – 92 и 86 %; через 10 лет – 68 и 86 %. Кумулятивная доля случаев без прогрессирования поражения почек на 5 лет наблюдения составила 80 %, на 10 лет – 55 %. На фоне индукционной ИСТ через 3–6 месяцев у 81 % пациентов достигнута полная (59 %) или частичная (22 %) клиническая ремиссия заболевания, у 84 % – иммунологическая. Единственным фактором, ассоциированным с риском прогрессирования поражения почек, была концентрация креатинина сыворотки крови (Pcr) на момент диагностики (биопсии почки) [Expβ=1,73 (95 % ДИ 1,40–2,14) – на +0,1 ммоль/л]. Классы IPC, группы ARRS и все анализируемые морфологические показатели повреждения почек не имели независимой связи с анализируемыми почечными исходами в регрессионных моделях, скорректированных по Pcr. Независимыми факторами, связанными с рСКФ в отдаленном периоде, были: достижение клинической ремиссии в течение 3–6 месяцев начала индукционной терапии (β=0,36±0,08, p<0,001); возраст (β=-0,34±0,09, p<0,001), Pcr (β=-0,35±0,09, p<0,001) и выраженность глобального склероза клубочков (β=-0,28±0,08, p<0,001). С абсолютной динамикой рСКФ, помимо ремиссии (β=0,57±0,10, p<0,001), были также достоверно связаны морфологические индексы – доля клеточных полулуний (β=0,26±0,12, p=0,023) и выраженность воспаления интерстиция почки (β=0,27±0,11, p=0,026). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При адекватной диагностике и терапии неблагоприятный прогноз при АНЦА-В, определяемый выраженной дисфункцией почек на фоне воспалительных и фибропластических изменений органа, может быть существенно улучшен с достижением высоких показателей общей и почечной выживаемости. В дополнение к клиническим данным (исходной креатининемии и развития ранней ремиссии) раздельная оценка гломерулярных повреждений (глобального склероза и клеточных полулуний), а также воспаления интерстиция может быть более полезна для оценки индивидуального прогноза на фоне стандартной ИСТ, чем определение классов IPC и/или ARRS.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированный системный васкулит, поражение почек, лечение, ремиссии, исходы, почечная выживаемость, прогноз, шкала почечного риска

V.A. Dobronravov^{1}, A.V. Karunnaya¹, A.V. Kazimirchik², A.V. Smirnov¹*

ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS WITH DOMINANT RENAL INVOLVEMENT: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PRESENTATION AND OUTCOMES

¹Research Institute of Nephrology, Department of Propedeutics of Internal Diseases, ²Faculty of Medicine, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

*Добронравов В.А. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корпус 54. Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

*V.A. Dobronravov. 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Research Institute of Nephrology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

ABSTRACT

THE AIM: The analysis of clinical and morphological presentations and outcomes of primary systemic vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA-V) with dominant kidney involvement; the determination of clinical and morphological parameters associated with prognosis. **PATIENTS AND METHODS.** Eighty nine patients with morphologically confirmed ANCA-associated kidney vasculitis on standard immunosuppressive therapy (IST) were included in this retrospective study. Clinical, immunological, and histological indices were analyzed at the time of the kidney biopsy, and early in the short-term (3-6 months) and in the long-term follow-up. The following outcomes were evaluated: the achievement of clinical and immunological remission of the disease; eGFR at the end of follow-up, the progression of renal disease (by the composite point: initiation of renal replacement therapy (RRT) or the estimated glomerular filtration rate (eGFR) <15 ml/min/1.73m² or decrease in eGFR >50 %); all-cause mortality. The prognostic significance of clinical and morphological parameters was evaluated in multivariable regression models. **RESULTS.** Most of cases (78 %) were represented by rapidly progressive or acute nephritic syndrome. Mean eGFR was 23 ml/min/1.73 m². Fifteen percent of patients required acute dialysis. Dominant morphological phenotypes of glomerular lesions were sclerotic (34 %) and mixed (36 %) according to the International Pathology Classification (IPC). Median follow-up was 24 (8; 55) months. Cumulative 5-year and 10-year patient's survivals and were 92 % and 86 %, respectively. Cumulative 5-year and 10-year renal survivals were 86 % and 68 %, respectively. The cumulative 5-year and 10-year proportions of cases without progression of kidney disease were 80 % and 55 %, respectively. Within 3-6 months of the induction IST 81 % of patients achieved clinical remission (complete (59 %) or partial (22 %)) (CR3-6), while 84 % of patients had immunological remission. Serum creatinine (Pcr) at the time of kidney biopsy was only the factor associated with the risk of renal progression (Expβ=1.73 (95 %CI 1.40-2.14) per 0.1 mmol/l increase). IPC classes and ANCA Renal Risk Score (ARRS) groups as well as other morphological indices of kidney injury had no independent associations with the renal outcomes in Cox models adjusted for Pcr. The independent factors associated with eGFR at the end of follow-up were: CR3-6 (β=0.36±0.08, p<0.001); age (β=-0.34±0.09, p<0.001), Pcr (β=-0.35±0.09, p<0.001) and the global glomerulosclerosis (β=-0.28±0.08, p<0.001). CR3-6 (β=0.57±0.10, p<0.001), and the proportion of cellular crescents (β=0.26±0.12, p=0.023) and interstitial inflammation (β=0.27±0.11, p=0.026) were also independently associated with the change of eGFR by the end of follow-up. **CONCLUSION.** An unfavorable renal prognosis for ANCA-V determined by severe renal dysfunction due to inflammatory and fibrotic alterations of the organ can be significantly improved by adequate therapy with the achievement of higher patient's and kidney's survival. The baseline serum creatinine is only the factor associated with the long-term risks of dialysis and kidney disease progression. In addition to baseline serum creatinine and the development of early clinical remission, the separate assessment of global glomerular sclerosis, cellular crescents, and interstitial inflammation may be more useful for the individual prediction of long-term eGFR changes than IPC classes or ARRS.

Keywords: ANCA-associated systemic vasculitis, renal damage, treatment, remissions, outcomes, renal survival, prognosis, ANCA Renal Risk Score

Для цитирования: Добронравов В.А., Карунная А.В., Казимирчик А.В., Смирнов А.В. АНЦА-ассоциированные васкулиты с доминирующим поражением почек: клинико-морфологическая презентация и исходы. *Нефрология* 2019;23(6):29-44. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-29-44
For citation: Dobronravov V.A., Karunnaya A.V., Kazimirchik A.V., Smirnov A.V. ANCA-associated vasculitis with dominant renal involvement: clinical and morphological presentation and outcomes. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(6): 29-44. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-29-44

ВВЕДЕНИЕ

Системные васкулиты, ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), являются наиболее распространенными среди некротизирующих васкулитов. Протекая с поражением жизненноважных органов, болезнь является смертельной в отсутствие лечения, однако и на фоне адекватной ИСТ выживаемость пациентов к 5 годам составляет 70–75 % [1–4]. Вовлечение в патологический процесс почек типично для всех АНЦА-В. Наиболее частым клиническим проявлением является быстро прогрессирующий нефритический синдром (БПНС), как правило, отражая развитие олигоиммунного фокального некротизирующего гломерулонефрита с экстракапиллярными изменениями III типа. Почечный прогноз при АНЦА-В, в целом, неблагоприятный, что обусловлено быстрым развитием дисфункции органа. В результате быстрого прогрессирования значительная доля пациентов (от 15 до 40 %) достигает терминальной почечной недостаточности к 5 годам наблюдения [1–4]. Вариабельность по-

чечных исходов зависит от степени выраженности гистологических альтераций и активности васкулита [5, 6].

Оригинальные исследования, касающиеся клинико-морфологических презентаций, прогноза, лечения и исходов АНЦА-В с вовлечением в патологический процесс почек в российской популяции единичные [7–9]. Целью представляемого исследования был клинико-морфологический анализ течения и исходов АНЦА-В на фоне стандартной терапии с оценкой прогностического значения клинических и морфологических параметров.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

Ретроспективно проанализированы истории болезни пациентов с установленным диагнозом первичного АНЦА-В, которые находились на стационарном лечении в клинике Научно-исследовательского института нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в период с 01.07.2009 г. по 01.07.2019 г., всего 116 больных.

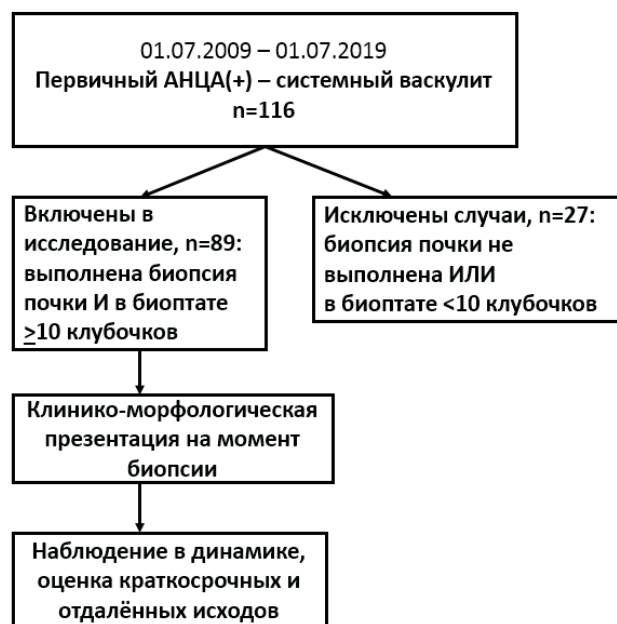


Рисунок 1. Дизайн исследования.
Figure 1. Study design.

Диагноз АНЦА-В во всех случаях был установлен в соответствии с общепринятыми подходами [10, 11]. В исследование включено 89 больных с данными прижизненного морфологического исследования почки, по результатам которого подтверждено наличие изменений, типичных для АНЦА-В. В исследуемой группе диагноз гранулематоза с полиангиитом установлен в 40 случаях (45%), микроскопического полиангиита – в 45 (51%), эозинофильного гранулематоза с полиангиитом – в 4 (4%).

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Исследование одобрено этическим комитетом учреждения.

Основной причиной, по которой биопсия почки не выполнена у 27 пациентов, стал длительный (более 6 месяцев) предшествующий период выраженной дисфункции почек, соответствовавший на момент госпитализации в клинику 4–5Д стадиям хронической болезни почек (ХБП), в сочетании с очевидными сонографическими данными крайне выраженного фиброза органа (n=16).

Демографические и клинические данные

Регистрировали пол, возраст пациента, сроки появления первых клинических проявлений заболевания, дату установки диагноза, тип васкулита. На момент выполнения биопсии почки и завершения наблюдения регистрировали следующие клинические параметры: титр АНЦА, уровень антител к миелопероксидазе (МПО), протеиназе 3 (ПР-3) в сыворотке крови, Pcr с определением рСКФ, необходимость проведения ЗПТ – острого

гемодиализа (ГД) (сроки проведения) и хронического ГД (дата начала), максимальные и рутинные значения систолического и диастолического артериального давления (АД), эритроцитурию (число клеток в поле зрения (кл в п/зр)), суточную потерю белка (СПБ), альбумин сыворотки, наличие нефротического синдрома (НС) – СПБ >3,5 г/сут/1,73 м² в сочетании со снижением альбумина в сыворотке крови <30 г/л, клинически явные экстраренальные проявления, патогенетическую терапию.

Оценка активности васкулита

У всех пациентов для суммарной оценки активности васкулита и ее мониторинга в динамике применен Бирмингемский индекс клинической активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS), версия 3 [12, 13]. Для его расчета регистрировали наличие проявлений заболевания в соответствии с предложенной шкалой, включающей в себя 9 разделов: общие симптомы, поражение кожи, слизистых оболочек и глаз, ЛОР-органов, легких, сердечно-сосудистой системы, органов желудочно-кишечного тракта, почек, нервной системы. Учитывали только те симптомы, которые отражали активность васкулита. Максимальные значения баллов, полученные в каждом разделе, суммированы. Критерии, отражающие поражение почек: диастолическое АД >95 мм рт. ст., эритроцитурия ≥10 кл в п/зр, СПБ >0,2 г/сут, Pcr ≥0,125 ммоль/л (градации 125–249, 250–499, ≥500 ммоль/л), увеличение Pcr >30% от исходного или снижение его клиренса >25%. Для первичной оценки использована шкала «New/Worse». В зависимости от динамики каждого из симптомов для дальнейшего мониторинга использована шкала «Persistent» (в случае сохранения симптомов, без ухудшения их течения) или «New/Worse» (при появлении новых симптомов или ухудшения течения имеющихся).

Иммунологическая диагностика

Титр АНЦА с оценкой типа свечения (перинуклеарный или цитоплазматический) определен методом непрямой иммунофлюоресценции, концентрации антител к МПО, ПР-3 – иммуноферментного анализа. Иммунологические тесты выполнены в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (заведующий – канд. мед. наук С.В. Лапин). Референсные значения: титр АНЦА <1/40, антитела к МПО и ПР-3 <20 RU/ml.

Морфологические данные

Для диагностики поражения почек использовали данные светооптического и иммуноморфологи-

ческого исследований. Для световой микроскопии применяли стандартные методики окрашивания [14]. Количественно оценивали выраженность глобального и сегментарного склероза клубочков и полулуний (в % от общего числа клубочков в биоптате); полуколичественной балльной оценке (0 баллов <5%; 1 балл – 6–25%; 2 балла 26–50%; 3 балла – >50%) подвергнуты: эндокапиллярная пролиферация, интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (ИФТА), некроз канальцев, клеточная инфильтрация интерстиция и перитубулярных сосудов, пролиферация интимы, сосудистый тромбоз, фибриноидный некроз, эластофиброз, периваскулярный склероз. Исследования выполнены в лаборатории клинической иммунологии и морфологии Научно-исследовательского института нефрологии (заведующий – канд. мед. наук В.Г. Сиповский) ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. В соответствии с доминирующим типом поражения клубочков определен класс нефрита [15]: очаговый ($\geq 50\%$ клубочков нормальные), экстракапиллярный ($\geq 50\%$ клубочков имеют клеточные полулуния), склерозирующий ($\geq 50\%$ клубочков глобально склерозированы), смешанный (нет доминирования какого-либо из указанных вариантов повреждения клубочков). Также выделяли группы риска прогрессирования в соответствии с оригинальным описанием ANCA Renal Risk Score (ARRS) [16].

Лечение

Лечение проводили в соответствии с текущими рекомендациями [6, 17]. В качестве индукционной терапии применяли высокие дозы кортикостероидов (КС) (пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг №3, прием преднизолона внутрь 1 мг/кг) в сочетании с циклофосфамидом (внутривенно 15 мг/кг, но не более 1 грамма, с интервалом 2 недели первые 3 инфузии, а затем каждые 3 недели или внутрь 2 мг/кг/сут) или ритуксимабом (внутривенно по 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 недель или в/в по 1000 мг дважды с интервалом в 2 недели) или микофенолатом мофетила (2,0 гр/сут внутрь) или азатиоприном (1–2 мг/кг/сут внутрь). Анализировали дату начала/окончания индукционной терапии, используемые препараты. Из исследуемой группы 70 пациентов (79%) получали КС и циклофосфамид, 7 (8%) – КС и ритуксимаб, в том числе 3 – в сочетании с циклофосфамидом, 7 (8%) – КС и микофенолата мофетил, 5 (5%) – КС и азатиоприн.

Наблюдение и оцениваемые исходы

Первичная оценка эффективности проводимого лечения выполнена через 3–6 месяцев от нача-

ла индукционной терапии. Регистрировали следующие параметры: титр АНЦА, уровень антител к МПО, PR-3, Pcr с определением pСКФ, необходимость ЗПТ, эритроцитурию, СПБ, наличие НС, АД. Проводили оценку динамики экстраренальных проявлений, определяли BVAS. Из исследуемой группы необходимый период наблюдения в клинике (≥ 3 месяца) зарегистрирован в 79 случаях. 10 пациентов наблюдались в клинике <2 месяцев. Из них 8 – иногородние пациенты, которым на момент окончания госпитализации индукционная терапия не была завершена; 2 – умерли.

Ремиссии

Почечную ремиссию определяли по следующим критериям:

- 1) полная – снижение Pcr $>20\%$ от исходного или абсолютные значения $<0,140$ ммоль/л в сочетании с эритроцитурией ≤ 5 кл в п/зр;
- 2) частичная – изменения Pcr в диапазоне $\pm 20\%$ от исходного в сочетании с эритроцитурией 6–15 кл в п/зр или ее снижением $\geq 70\%$;
- 3) отсутствие ремиссии – увеличение Pcr $>20\%$ или необходимость ЗПТ в сочетании с эритроцитурией ≥ 16 кл в п/зр или ее снижение $<70\%$.

Для определения клинической ремиссии почечную ремиссию дополняли динамикой внепочечных проявлений активности заболевания.

Таким образом:

- 1) полная ремиссия – полная почечная ремиссия в сочетании с полным регрессом внепочечных проявлений васкулита;
- 2) частичная ремиссия – частичная почечная ремиссия в сочетании с положительной динамикой со стороны внепочечных проявлений;
- 3) отсутствие ремиссии – отсутствие почечной ремиссии в сочетании с сохранением внепочечных проявлений без динамики или появлением новых.

Иммунологическую ремиссию определяли следующим образом: полная – нормализация титра АНЦА, уровней антител к МПО/PR-3; частичная – снижение обоих показателей до абсолютных значений $\leq$ двух норм; отсутствие ремиссии – один из показателей $>$ двух норм.

На протяжении всего периода наблюдения регистрировали случаи летальных исходов и их причины, а также следующие почечные исходы: начало хронического ГД, снижение pСКФ <15 мл/мин/1,73 м² и снижение pСКФ $>50\%$ от исходной. Композитная точка прогноза включала все три события. Кроме того, для оценки прогноза использовали абсолютные значения pСКФ и ее динамику в конце наблюдения в сравнении с исходной, а все

случаи в отдаленном периоде стратифицировали по относительной динамике рСКФ ($\geq 0\%$ и $< 0\%$) от исходной. Регистрировали время наступления событий.

Статистический анализ

Для описательной статистики качественных параметров использовали частоты (доли, проценты). Непрерывные переменные выражены как среднее значение с его стандартным отклонением ($M \pm SD$) или как медиана с межквартильным размахом [$Me (25\%; 75\%)$] в зависимости от распределения признака, или среднее и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Межгрупповые различия в зависимости от типа переменных и характера распределения оценивали при помощи парного t -критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона, U -теста Манна–Уитни и дисперсионного анализа. Для оценки связей между показателями применяли корреляционный анализ Спирмена. Показатели с существенным смещением распределения могли быть подвергнуты логарифмической трансформации перед включением в анализ.

Кумулятивные доли доживших до того или иного исхода рассчитывали по методу Каплана–Мейера с оценкой межгрупповых различий по Logrank-критерию. Случаи, достигшие исхода, включали в анализ как полные наблюдения, а слу-

чай без исхода в период наблюдения – как цензурированные. Для анализа связей исследуемых показателей с риском наступления исхода применяли одно- и мультивариантное моделирование на основе модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Для анализа связей между непрерывной зависимой переменной и независимыми показателями применяли множественный линейный регрессионный анализ. Независимые переменные (клинические и морфологические показатели) для последующего использования в множественных регрессиях были предварительно отобраны в ходе одновариантного (корреляционного или регрессионного) анализа из всех изучаемых показателей. В последующий множественный регрессионный анализ включали только те показатели, которые имели значение p для коэффициента регрессии/корреляции $< 0,05$. Для построения моделей использовали принудительное включение независимых переменных. Различия, коэффициенты корреляции или регрессии считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Использовали пакеты прикладных статистических программ Statistica for Windows и SPSS, version 23.0 (IBM Chicago, IL, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические, иммунологические и морфологические данные на момент биопсии

Анализируемая группа была представлена 89 пациентами, из них мужского пола – 35 (39%). Средний возраст составил 54 года (36; 61). Медиана длительности от появления первых клинических симптомов до установки диагноза составила 6 месяцев (3; 11). Клинически поражение почек было представлено БПНС или острым нефритическим синдромом (78%) и хроническим нефритическим синдромом (22%). В большинстве случаев отмечали выраженную дисфункцию почек с рСКФ ≤ 29 мл/мин/1,73 м². У 14 пациентов (16%) зарегистрировано наличие нефротического синдрома. Клинические данные на момент выполнения биопсии представлены в табл. 1.

Экстрауренальные проявления васкулита выявляли реже, чем поражение почек. Их частота представлена на рис. 2.

Среди экстрауренальных проявлений болезни чаще находили поражение легких – 51 пациент, представленное доминирующими интерстициальными ($n=32$) или очаговыми изменениями ($n=19$). У всех пациентов для суммарной оценки активности васкулита применен BVAS, версия 3, который составил 15 ± 5 баллов. Почечный компо-

Таблица 1 / Table 1

Клинические данные на момент выполнения биопсии (n=89)

Clinical data at the time of the biopsy (n=89)

Показатель, единицы измерения	Значение
Креатинин, ммоль/л	0,230 (0,162; 0,403)*
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	23 (12; 34)*
рСКФ в соответствии со стадиями ХБП, n (%):	
1 (≥ 90 мл/мин/1,73 м ²)	4 (5)
2 (60–89 мл/мин/1,73 м ²)	7 (8)
3 (30–59 мл/мин/1,73 м ²)	19 (21)
4 (15–29 мл/мин/1,73 м ²)	31 (35)
5 (< 15 мл/мин/1,73 м ²)	28 (31)
Потребность в ЗПТ (острый диализ), n (%)	13 (15)
Эритроцитурия, число клеток в поле зрения:	
измененные эритроциты	10 (3; 35)*
неизмененные эритроциты	12 (4; 40)*
СПБ, г/24 ч/1,73 м ²	1,9 (0,9; 3,6)*
Альбумин сыворотки, г/л	32,0 (27,6; 35,7)*
Систолическое АД, мм рт. ст.	145 (135; 160)*
Диастолическое АД, мм рт. ст.	90 (85; 95)*

Примечание. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; ЗПТ – заместительная почечная терапия; СПБ – суточная потеря белка; АД – артериальное давление; * медиана (интерквартильный размах).

нент BVAS был основным – 12 ± 3 балла.

В большинстве случаев на момент биопсии выявлена высокая иммунологическая активность васкулита: медиана титра АНЦА составила 1/320 (1/160; 1/640), антител к МПО и РР-3 – 112 (57; 200) и 177 (166; 200) RU/ml соответственно.

Морфологические изменения и клиничко-морфологические корреляции

В анализируемой группе находили все типичные для АНЦА-ассоциированного поражения почек гистологические проявления активности процесса – фокально-некротизирующего поражения клубочков и воспаления интерстиция. Значительной была выраженность и распространенность фибропластических изменений органа. Доминирующими морфологическими фенотипами поражения клубочков были склерозирующий (S) и смешанный (M), реже выявляли случаи распространенных экстракапиллярных изменений (C) или их очаговый характер (F) (табл. 2).

Морфологические изменения имели разнообразные связи с основными клиническими показателями выраженности повреждения почек (табл. 3, рис. 3). Наиболее тесные связи были выявлены между уровнем Pcr и выраженностью воспаления интерстиция, а также с индексом, отражающим суммарную долю глобально склерозированных клубочков и клубочков с клеточными полулуниями (рис. 3 А, В). Вместе с тем, Pcr был достоверно связан и с рядом других активных и хронических (необратимых) изменений различных компартментов почки – клубочков и тубулоинтерстиция (табл. 3). Наиболее сильная ассоциация была выявлена между протеинурией и выраженностью сегментарного склероза (рис. 3 С). Также вы-

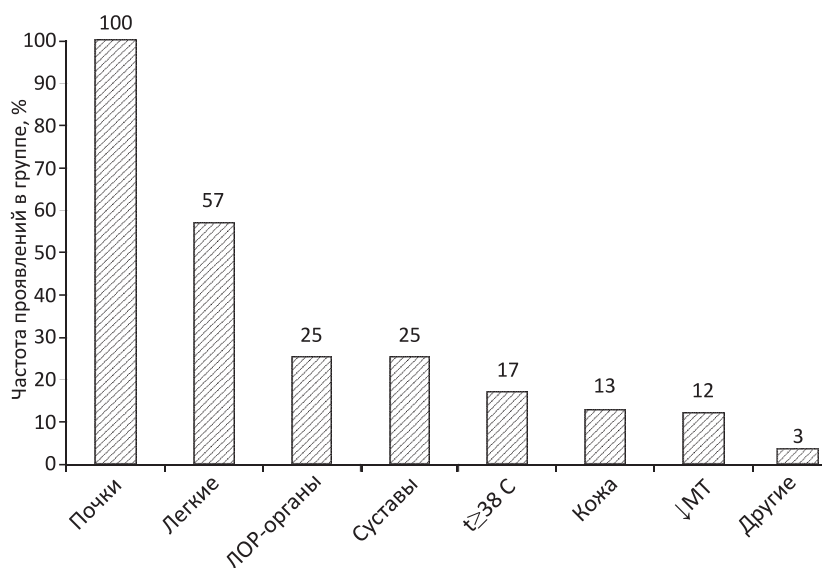


Рисунок 2. Частота органных проявлений системного АНЦА-ассоциированного васкулита в исследуемой группе (n=89).

Figure 2. The frequency of organ manifestations of systemic ANCA-associated vasculitis in the study group (n=89).

t 38 °C – температура тела ≥ 38 °C; ↓MT – снижение массы тела ≥ 2 кг; другие – поражение нервной системы, органов желудочно-кишечного тракта.

Таблица 2 / Table 2

Основные морфологические изменения (общая группа, n=89)

The main morphological changes (general group, n=89)

Показатель, единицы измерения	Значение
Клубочков, n	20 (13; 26)*
Активные повреждения	
Клеточные и фиброзно-клеточные полулуния, %	8 (0; 19)*
Клеточная инфильтрация интерстиция, баллы	2 (1; 2)*
Перитубулярный капиллярит, баллы	2 (1; 3)*
Перитубулярный капиллярит: нет/незначительный, %	37
умеренный, %	36
выраженный, %	27
Некроз канальцев, %	45
Хронические повреждения	
Фиброзные полулуния, %	0 (0; 10)*
Глобальный склероз клубочков, %	38 (15; 54)*
Сегментарный склероз клубочков, % от клубочков	16 (5; 25)*
Сегментарный склероз клубочков >0%, % от случаев ИФТА, баллы	79
Эластофиброз сосудов, баллы	2 (1; 3)*
Периваскулярный склероз, баллы	1 (0; 2)*
Периваскулярный склероз, баллы	1 (1; 2)*
Суммарные индексы	
Суммарная доля клубочков со всеми полулуниями и глобальным склерозом, %	62 (41; 80)*
Суммарная доля клубочков с клеточными, фиброзно-клеточными полулуниями и глобальным склерозом, %	58 (32; 73)*
Классы нефрита:	
Очаговый, n (%)	13 (15)
Экстракапиллярный, n (%)	13 (15)
Смешанный, n (%)	32 (36)
Склерозирующий, n (%)	31 (34)

Примечание. ИФТА – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия; * приведены значения медианы (интерквартильного размаха).

Таблица 3 / Table 3

Клинико-морфологические корреляции Clinical and morphological correlations

Параметр, единицы измерения	Креатинин		Суточная протеинурия		Эритроцитурия	
	R	Значение P	R	Значение P	R	Значение P
<i>Активные повреждения</i>						
Клеточные полулуния, %	0,32	0,002	0,22	0,045	0,39	<0,001
Фиброзно-клеточные полулуния, %	0,30	0,005	0,24	0,025	0,22	0,036
Клеточные и фиброзно-клеточные полулуния, %	0,45	<0,001	0,24	0,024	0,41	<0,001
Эндокапиллярная пролиферация, баллы	0,14	0,196	0,27	0,012	0,13	0,245
Некроз канальцев, баллы	0,42	<0,001	0,15	0,164	0,34	0,001
Клеточная инфильтрация интерстиция, баллы	0,51	<0,001	0,16	0,144	0,19	0,081
Пролиферация интимы, баллы	0,19	0,087	-0,18	0,104	-0,17	0,117
Сосудистый тромбоз, баллы	0,05	0,647	-0,23	0,037	-0,07	0,520
Тромбоз капилляров клубочка, баллы	0,15	0,270	0,08	0,534	0,07	0,583
Тромбоз капилляров тубулоинтерстиция, баллы	0,03	0,795	0,17	0,201	-0,03	0,795
Сосудистый фибриноидный некроз, баллы	0,16	0,141	-0,26	0,019	-0,07	0,503
Перитубулярный капиллярит, баллы	0,31	0,004	0,06	0,584	0,25	0,024
<i>Хронические повреждения</i>						
Фиброзные полулуния, %	0,23	0,034	0,17	0,122	0,07	0,507
Глобально склерозированные клубочки, %	0,17	0,120	0,08	0,476	-0,06	0,596
Клубочки с сегментарным склерозом, %	-0,02	0,880	0,44	<0,001	-0,03	0,812
ИФТА, баллы	0,42	<0,001	0,22	0,047	0,16	0,149
Эластофиброз сосудов, баллы	0,17	0,117	0,04	0,743	-0,15	0,177
Периваскулярный склероз, баллы	0,01	0,896	-0,01	0,954	-0,17	0,111
<i>Суммарные индексы</i>						
Суммарная доля клубочков со всеми полулуниями и глобальным склерозом, %	0,49	<0,001	0,25	0,018	0,29	0,006
Суммарная доля клубочков с клеточными, фиброзно-клеточными полулуниями и глобальным склерозом, %	0,47	<0,001	0,24	0,028	0,31	0,004

Примечание. ИФТА – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия; R – коэффициент корреляции Спирмена.

Таблица 4 / Table 4

Летальные исходы и причины (n=6) Deaths and causes (n = 6)

Пол	Возраст, лет	Тип васкулита	Причина	Потребность в ЗПТ
Ж	47	ГП	Инфекционные осложнения на фоне индукционной ИСТ	Нет
М	60	ГП	Инфекционные осложнения на фоне индукционной ИСТ	Острый гемодиализ
Ж	77	МПА	ОНМК. Полная клиническая и иммунологическая ремиссия заболевания на фоне поддерживающей ИСТ	Нет
Ж	70	МПА	Инфекционные осложнения на фоне усиления ИСТ в связи с обострением заболевания	Хронический гемодиализ
М	61	ГП	Инфекционные осложнения на фоне усиления ИСТ в связи с обострением заболевания	Острый гемодиализ*
Ж	71	МПА	Фатальные нарушения сердечного ритма. Полная клиническая и иммунологическая ремиссия заболевания без ИСТ	Нет

Примечание. ЗПТ – заместительная почечная терапия; Ж – женский пол; М – мужской пол; ГП – гранулематоз с полиангиитом; МПА – микроскопический полиангиит; ИСТ – иммуносупрессивная терапия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; * острый гемодиализ начат в связи с указанным обострением, ранее пациент ЗПТ не получал.

явлены прямые связи протеинурии с воспалительными и некротическими изменениями гломерул, а обратные – с сосудистыми повреждениями. Гематурия закономерно коррелировала с клеточными полулуниями, тубулярным некрозом и воспалением перитубулярных капилляров (табл. 3).

Исходы

Медиана периода наблюдения составила 24 (8; 55) месяца (максимум 143 месяца).

Выживаемость больных и почек

В ходе наблюдения зарегистрировано 6 летальных исходов (6,7%): 3 – в течение первого года наблюдения; 3 – в отдаленном периоде (от 4 до 10 лет). Данные представлены в табл. 4.

Кумулятивная 5-летняя и 10-летняя общая выживаемость составила 92% и 68%, соответственно (рис. 4 А).

Из 13 пациентов, получавших острый диализ

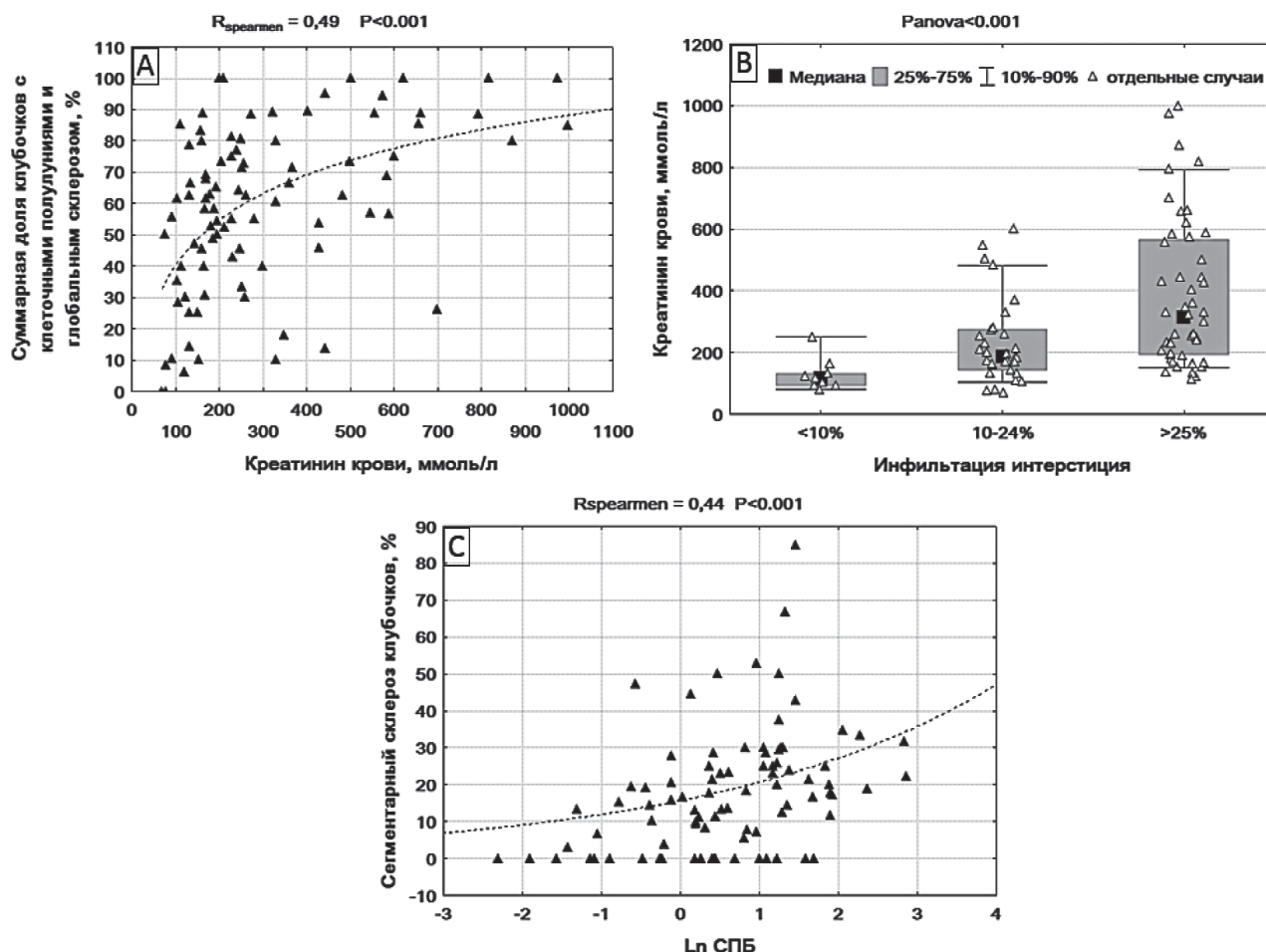


Рисунок 3. Взаимосвязи отдельных клинических и морфологических показателей: А – креатинина крови и суммарной доли клубочков с клеточными полулуниями и глобальным склерозом; В – креатинина крови и воспалительной инфильтрации интерстиция; С – суточной протеинурии и сегментарного склероза клубочков.

Figure 3. The relationship of clinical and morphological parameters: А – blood creatinine and the total proportion of glomeruli with cell crescents and global sclerosis; В – blood creatinine and inflammatory interstitial infiltration; С – daily proteinuria and glomerular segmental sclerosis.

на момент биопсии, в продолжении ЗПТ перестали нуждаться четверо, 8 – продолжили лечение хроническим диализом, 1 – умер. В течение первого года зарегистрированы 3 новых случая развития терминальной почечной недостаточности. Таким образом, в момент завершения периода наблюдения ЗПТ хроническим ГД получали 11 человек.

5- и 10-летняя кумулятивная почечная выживаемость (по ЗПТ) составила 86% (рис. 4 В). 5-летняя кумулятивная доля выживших и не потребовавших хронического ГД – 82%, десятилетняя – 63% (рис. 4 С). Прогрессирование поражения почек по композитной точке (рСКФ <15 мл/мин/1,73м² или снижение рСКФ $>50\%$ или ЗПТ) регистрировали в 20% всех случаев (n=18). Основная доля этих событий возникла в течение 12 месяцев после биопсии почки (рис. 4 D). Кумулятивная доля лиц без прогрессирования (по ком-

позитной точке) на 5 лет наблюдения составила 80%, на 10 лет – 55%.

Ремиссии

Первичная оценка эффективности проводимого лечения выполнена через 3–6 месяцев от начала индукционной терапии. Исследуемую группу составили 79 пациентов с медианой периода наблюдения 4,2 месяца (3,4; 5,0). Динамика основных клинических и лабораторных параметров представлена в табл. 5.

Ремиссии (почечная, клиническая, иммунологическая) в ранние сроки наблюдения представлены на рис. 5 А.

В более отдаленные сроки наблюдения у 22 пациентов зарегистрировано обострение васкулита после достижения полной клинической ремиссии заболевания, потребовавшее усиления ИСТ. Ремиссии (почечная, клиническая, иммунологи-

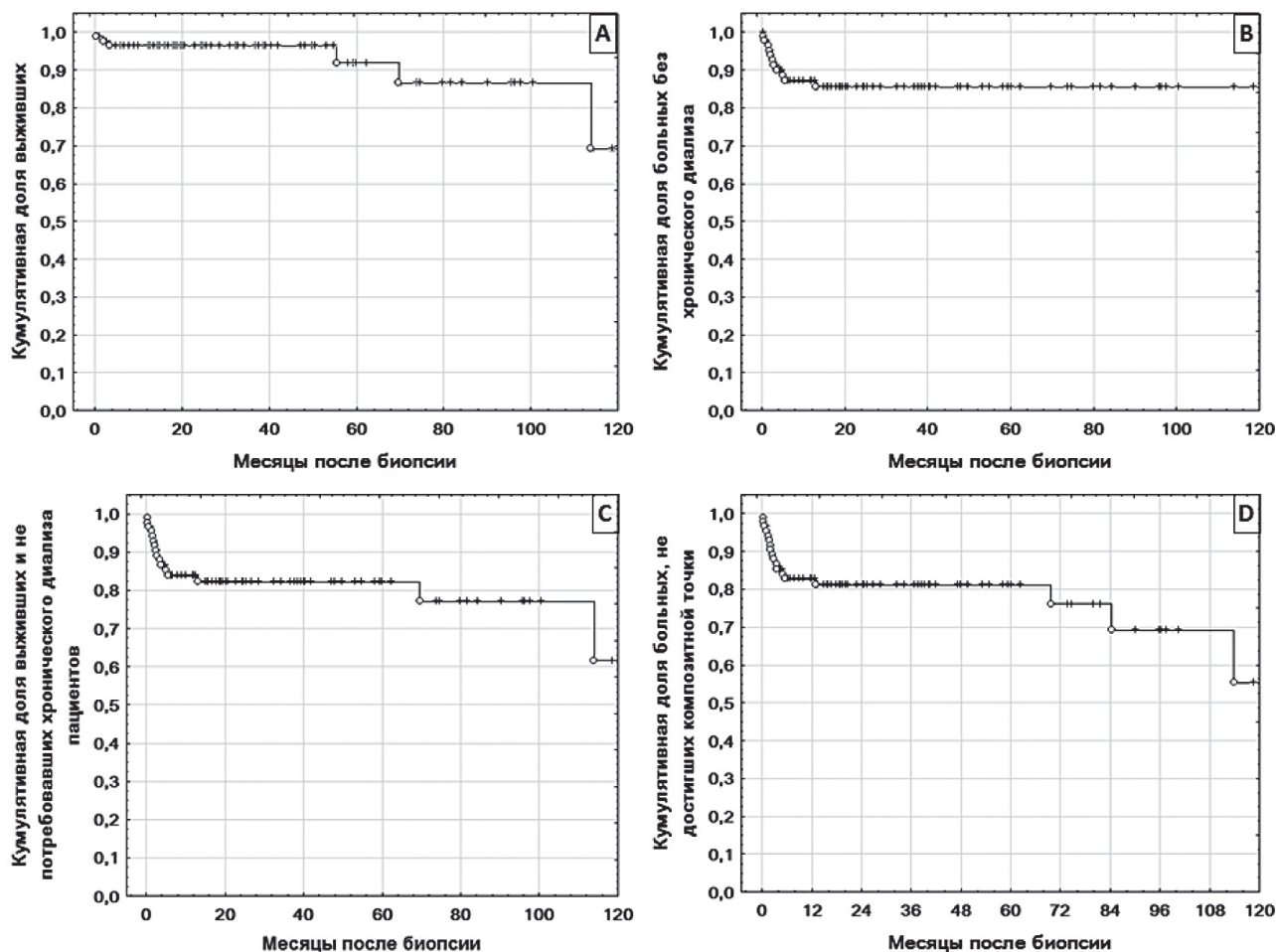


Рисунок 4. Выживаемость в периоде наблюдения: А – кумулятивная доля выживших; В – кумулятивная доля больных без хронического диализа; С – кумулятивная доля выживших и не потребовавших хронического диализа; D – кумулятивная доля больных, не достигших композитной точки. Для больных на остром/хроническом диализе указана дата начала острого диализа.
Figure 4. Survival in the observation period: A – cumulative proportion of survivors; B – cumulative proportion of patients without chronic dialysis; C – cumulative proportion of survivors and not requiring chronic dialysis; D – cumulative proportion of patients who have not reached the composite point. For patients on acute/chronic dialysis, the start date of acute dialysis is indicated.

Таблица 5 / Table 5

Динамика основных параметров под влиянием индукционной терапии (n=79)

Dynamics of the main parameters under the influence of induction therapy (n = 79)

Показатель, единица измерения	Значение, медиана (IQR)	
	до лечения	через 3–6 месяцев
Эритроцитурия, число клеток в поле зрения	24 (9; 80)	1 (0; 2)
Креатинин, ммоль/л	0,224 (0,151; 0,360)	0,158 (0,125; 0,216)
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	23 (12; 34)	35 (23; 52)
СПБ, г/24 ч/1,73 м ²	2,0 (0,9; 3,6)	1,16 (0,57; 2,70)
НС, n (%)	12 (15)*	6 (8)*
«Почечный» BVAS, балл	12 (8; 12)	2 (2; 2) ^a
		2 (0; 0) ^b
Суммарная активность BVAS, балл	15 (12; 17)	2 (2; 2) ^a
		0 (0; 0) ^b

Примечание. IQR – интерквартильный размах; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СПБ – суточная потеря белка; НС – нефротический синдром; * значение представлено как абсолютное число (доля); BVAS – Бирмингемский индекс клинической активности васкулита, версия 3.0; ^a с учетом данных о суточной протеинурии >0,2 г/24 ч; ^b без учета значений суточной протеинурии. Все значения p для парных сравнений <0,001, кроме динамики СПБ (p=0,002).

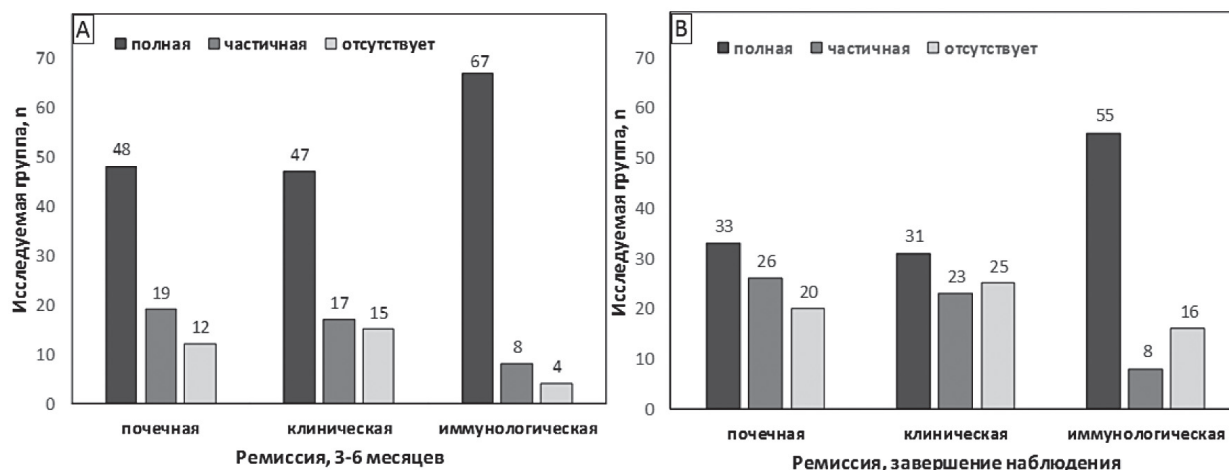


Рисунок 5. Ремиссии в периоде наблюдения (n=79): А – в раннем периоде наблюдения (3–6 месяцев); В – в отдаленном периоде наблюдения (завершение наблюдения).

Figure 5. Remissions of the observation period (n=79): А – in the early observation period (3–6 months); В – in the long-term observation period (completion of observation).

ческая) на момент завершения наблюдения представлены на рис. 5 В.

Клинические, морфологические показатели и отдаленный прогноз

Из клинических и морфологических показателей на момент биопсии основным фактором, ассоциированным с риском прогрессирования поражения почек при АНЦА-В, была концентрация Рсг. Кривые почечной выживаемости имели высоко достоверное различие по тертилям креатининемии (рис. 6 А).

Относительный риск прогрессирования на каждые 0,1 ммоль/л возрастал в 1,73 раза (95 % ДИ 1,40–2,14, $p<0,001$). При одновариантном анализе доли клубочков с глобальным склерозом, клеточными полулуниями, а также сумма клубочков с глобальным склерозом и любыми полулуниями имели достоверные связи с риском прогрессирования. Вместе с тем, эти связи не носили характер независимых, поскольку в регрессионных моделях Кокса при коррекции гистологических индексов по концентрации креатинина их ассоциация с риском прогрессирования не была достоверной. Все остальные клинические и морфологические индексы на момент биопсии достоверной связи с риском прогрессирования не имели.

Результаты регрессионного моделирования показали, что независимым фактором, связанным с более высокими значениями рСКФ и ее положительной динамикой в отдаленном периоде, является достижение клинической ремиссии в течение 3–6 месяцев от начала индукционной терапии. Другими независимыми (и негативными) предикторами рСКФ, имевшими отрицательную связь с этим показателем, были: возраст, Рсг и выражен-

ность фибропластических изменений клубочков. С абсолютной динамикой рСКФ были также достоверно связаны морфологические индексы – доля клеточных полулуний и выраженность воспаления интерстиция почки (табл. 6). Все другие клинические или морфологические показатели, которые при одновариантном анализе демонстрировали достоверные ассоциации с рСКФ к завершению наблюдения, теряли эти связи при мультивариантном моделировании.

Множественный регрессионный анализ Кокса также показал, что достижение частичной и полной клинической ремиссии в ранние сроки наблюдения связано с уменьшением относительного риска снижения рСКФ $\geq 10\%$ в отдаленном периоде, в среднем, на 70 % (95 % ДИ 5–91 %, $p=0,042$) и 95 % (95 % ДИ 81–99 %, $p<0,001$) соответственно.

Отдельно проанализировали возможное прогностическое значение классов ИРС. Кривые кумулятивной почечной выживаемости по достижению композитной точки прогноза (диализ или рСКФ < 15 или снижение рСКФ $> 50\%$) имели достоверные различия за счет более частого достижения исхода в группах S и C ($p=0,045$) (рис. 6 В).

Закономерные достоверные различия были выявлены при сравнении объединенных групп: S+C и F+M ($p=0,015$). Не было достоверных различий в почечной выживаемости при сравнении этих классов по отдельности против всех других. Принадлежность больного к S или C классу поражения почек (S+C) или только S классу не была достоверно ассоциирована с риском достижения композитной точки прогноза (при коррекции регрессионной модели Кокса по концентрации креатинина крови на момент биопсии). Также не было

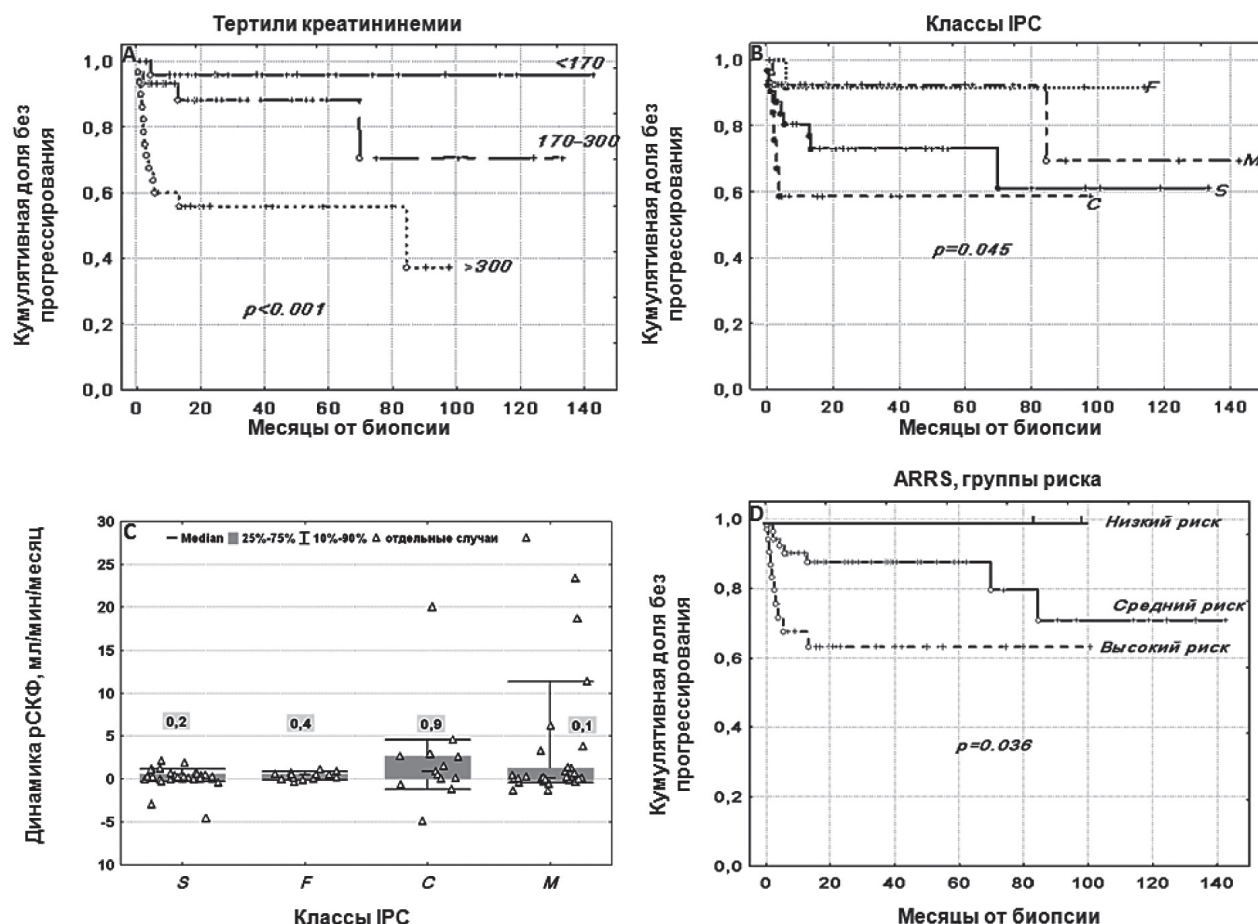


Рисунок 6. А – тертили креатининемии и прогрессирование поражения почек; В – классы нефрита согласно IPC и прогрессирование поражения почек; С – классы поражения почек и темпы изменения рСКФ в периоде наблюдения (приведены значения медиан; межгрупповые различия незначительны); D – группы риска согласно ARRIS и прогрессирование поражения почек.

Figure 6. A – graded creatininemia and progression of kidney damage; B – the classes of ANCA-associated glomerulonephritis according to the IPC and progression of kidney damage; C – the IPC classes of ANCA-associated glomerulonephritis and the rate of change of the eGFR during the observation period (median values are given; intergroup differences by ANOVA are non-significant); D – risk groups according to ARRIS and progression of kidney damage.

Примечание. IPC – International Pathology Classification; F – очаговый класс; M – смешанный класс; C – экстракапиллярный класс; S – склерозирующий класс; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ARRIS – ANCA Renal Risk Score.

Таблица 6 / Table 6

Показатели, независимо связанные с абсолютными значениями рСКФ и ее динамикой в отдаленном периоде (мультивариантный линейный регрессионный анализ)

Indicators that are independently related to the absolute values of eGFR and its dynamics in the distant period (multivariate linear regression analysis)

Модель 1: зависимая переменная – абсолютные значения рСКФ (мл/мин/1,73 м²)
(скорректированный R² модели=0,61)^a

Независимые переменные (предикторы)	$\beta \pm SE$	$B \pm SE$	t	p
Ремиссия через 3–6 мес	0,36±0,08	13,78±3,11	4,43	p<0,001
Возраст	-0,34±0,09	-0,60±0,16	-3,90	p<0,001
Креатинин	-0,35±0,09	-0,05±0,01	-4,12	p<0,001
Глобальный склероз клубочков	-0,28±0,08	-0,30±0,09	-3,48	p<0,001

Модель 2: зависимая переменная – абсолютная динамика рСКФ (мл/мин/1,73 м²)
(скорректированный R² модели =0,43)^b

Независимые переменные (предикторы)	$\beta \pm SE$	$B \pm SE$	t	p
Ремиссия через 3–6 мес	0,57±0,10	14,91±2,57	5,83	p<0,001
Доля клеточных и фиброзно-клеточных полулуний	0,26±0,12	0,23±0,10	2,29	p=0,023
Клеточная инфильтрация интерстиция	0,27±0,11	7,00±3,07	2,28	p=0,026

Примечание. ^a коррективка модели по суточной протеинурии, систолическому АД, выраженности перитубулярного капиллярита; ^b коррективка модели по возрасту, систолическому АД, выраженности перитубулярного капиллярита; АД – артериальное давление.

выявлено: 1) достоверных связей S+C со значениями рСКФ (или ее динамикой) в отдаленном периоде (при коррекции множественной линейной регрессионной модели по клиническим параметрам, указанным в табл. 6); 2) достоверных связей S или S+C с вероятностью снижения рСКФ >50%; 3) достоверных различий в темпах изменения рСКФ в периоде наблюдения (рис. 6 С).

Проведена первичная валидация ARRS, которая показала ожидаемые различия в выживаемости по трем группам риска (рис. 6 D).

Вместе с тем, в регрессионной модели Кокса, в которую были включены рСКФ (или Pcr) на момент биопсии и морфологические параметры стратификации (доля нормальных клубочков и ИФТА), последние не были достоверно связаны с риском неблагоприятных прогностических событий. Группы риска, включенные как категориальный признак в модель Кокса с коррекцией на Pcr, также не имели независимой связи с прогнозом (данные не представлены).

ОБСУЖДЕНИЕ

АНЦА-В относится к болезням почек с наименее благоприятным прогнозом вследствие тяжелого быстро прогрессирующего некротизирующего гломерулярного повреждения. В анализируемой группе больных с АНЦА-В в большинстве случаев регистрировали выраженную дисфункцию почек, соответствующую ХБП С4 и выше, на фоне персистирующего нефротического синдрома. В генезе снижения рСКФ при АНЦА-В лежит фокально-некротизирующее воспаление капилляров клубочка, а также быстро прогрессирующие фибропластические изменения, что закономерно подтверждено нами при проведении клинкоморфологических сопоставлений (см. табл. 3). В свою очередь, необратимые гломерулярные изменения развиваются, главным образом, в результате постнекротического склерозирования капиллярных петель клубочков и их компрессии пролифератами капсулы Боумена (полулуниями). Эволюция гломерулосклероза весьма быстрая, а время от возникновения фокальных некрозов капиллярных петель и образования полулуния до развития глобального склероза клубочка составляет от 3 до 6 недель [5, 6]. Медиана длительности от появления первых клинических симптомов АНЦА-В с поражением почек до установления окончательного диагноза составила полгода. В результате среди анализируемых случаев мы часто выявляли выраженный гломерулосклероз, что, очевидно, объясняется поздней диагностикой

болезни и длительным ее течением в отсутствие терапии. В данном и других исследованиях [1–3] было очевидно, что наиболее резкое снижение почечной выживаемости происходит за счет случаев перехода на хронический диализ в первые месяцы после установления диагноза. Именно эти пациенты представляют случаи высокоактивной болезни в условиях несвоевременной диагностики.

Полученные результаты анализа морфологических изменений определенно подтверждают то, что АНЦА-ассоциированное поражение почек не ограничено клубочками. Изменения канальцев и интерстиция прогрессируют параллельно с гломерулярными, имеют существенную выраженность и, вероятно, в значительной степени определяют острую клиническую симптоматику (дисфункцию почек, гематурию). Они также могут оказывать влияние на ответ на терапию и прогноз болезни [18–22]. Речь идет как об активных воспалительных изменениях интерстиция почек и перитубулярных сосудов, так и о развитии тубулярной атрофии и фиброза интерстиция. Оба типа изменений тесно коррелировали с уровнем креатинина крови на момент биопсии (см. табл. 3). Почти в половине случаев мы выявляли отчетливый тубулярный некроз, который носил очаговый характер. Предположительными механизмами развития некроза, которые требуют уточнения, могут быть постгломерулярная ишемия и взаимодействия воспалительных клеток интерстиция с тубулярным эпителием [20]. По нашим данным, некроз канальцев был закономерно связан с выраженностью креатининемии и гематурии до лечения, однако не был определен как независимый предиктор изучаемых исходов.

Клинкоморфологический анализ показал, что протеинурия имеет наиболее тесные связи с необратимыми фибропластическими изменениями, а именно, с выраженностью постнекротического сегментарного склероза клубочков (см. рис. 3 С). Эти наблюдения ставят вопрос о целесообразности использования жесткого критерия протеинурии <0,2 г/сутки, как одного из основных показателей оценки активности АНЦА-В, входящего в шкалы BVAS [13], в клинической практике. При таком подходе вероятны случаи гипердиагностики активности болезни с вытекающими последствиями в отношении объема ИСТ и ассоциированных с ней рисков. Проведенный в этом исследовании анализ показал, что в большинстве случаев достижения полной клинической (по улучшению рСКФ и регрессу гематурии) и иммунологической ремиссии может сохраняться умеренная потеря

белка с мочой, очевидно, связанная с гломерулосклерозом, который выявлен у подавляющего большинства больных. Вероятно, при оценке наступления ремиссии следует учитывать динамику протеинурии (как составляющую нефритического синдрома и индекс, коррелирующий с активными гломерулярными и тубулоинтерстициальными повреждениями). Вместе с тем, мы определенно считаем маловероятным достижение протеинурии, соответствующей критерию ремиссии BVAS $<0,2$ г/сутки (при норме $<0,15$ г/сутки) в реальной практике. По крайней мере, это касается изучаемого контингента больных АНЦА-В с доминирующим поражением почек. Полученные данные о тесной связи гематурии с активными воспалительными изменениями и некрозом канальцев, позволяют считать этот симптом более важным для оценки клинической ремиссии. Учитывая полученные данные и понимая патофизиологические основы персистенции протеинурии при АНЦА-В, мы намеренно исключили жесткий критерий достижения протеинурии $<0,2$ г/сутки, как критерий ремиссии болезни. Индивидуальное сравнение результатов стратификации общей группы по выбранным критериям ремиссии с реальной клинико-иммунологической картиной АНЦА-В (выходящее за рамки описания результатов) показало правильность такого подхода для использования в реальной практике ведения больных при отсутствии общепринятых критериев.

В отличие от ряда других исследований мы не выявили влияния типа АНЦА-В на риск анализируемых исходов [21, 22], что, вероятно, было обусловлено гомогенностью группы по поражению почек и позволило анализировать группу в целом.

В этом исследовании продемонстрирована возможность достижения аналогичной или даже несколько более высокой общей и почечной выживаемости в сравнении с другими исследованиями [1–4, 25–27]. Частота достижения клинических и иммунологических ремиссий в этом исследовании также была достаточно высока, что отражает известную эффективность стандартной ИСТ в контроле активности болезни [1–3, 23–25, 27, 28]. Определенную роль могут играть центр-специфические факторы. К последним, среди прочих, следует отнести многолетний опыт ведения подобных больных и ресурсы высокоспециализированной клиники, включая возможность детального клинико-мофрологического анализа повреждения почек.

Существенная часть исследования была посвя-

щена определению прогностического значения многочисленных клинических и мофрологических параметров. Среди них единственным существенным для оценки прогноза был уровень креатининемии на момент биопсии почки. Предсказательная сила этого показателя в отношении риска прогрессирования по достижению композитной точки почечного прогноза, очевидно, объясняется его тесной связью с разнообразными морфологическими изменениями, отражающими патофизиологическую сущность поражения органа при АНЦВ-В. Рсг и индукция ремиссии АНЦА-В в раннем периоде наблюдения были также отчетливо ассоциированы с абсолютными значениями рСКФ в конце наблюдения – суррогатным маркером почечного прогноза.

Данные о применимости данной ИРС классификации в клинической практике для оценки прогноза противоречивы, а в целом ряде исследований независимых когорт ее прогностическое значение не было подтверждено [25, 29–31]. В связи с этим вопрос пригодности выделенных гистологических типов для индивидуального прогноза остается открытым. Учитывая данные обстоятельства, кроме ИРС, мы проанализировали более широкий спектр активных и хронических гистологических изменений, которые могли бы сделать более точной оценку прогноза с применением ИРС [26, 31]. Детальный анализ вероятного прогностического значения классов ИРС не показал их независимой достоверной связи ни с вероятностью явного прогрессирования болезни, ни с абсолютными значениями рСКФ или ее динамикой в отдаленном периоде. Одно из объяснений заключается в том, что классификация касается только гломерулярных изменений, не учитывая конкурирующие, а иногда и более выраженные изменения тубулоинтерстиция. Вместе с тем, воспаление интерстиция было определено как один из независимых предикторов динамики рСКФ, наряду с суммарной долей клеточных и фиброзно-клеточных полулуний (см. табл. 6). Небезынтересно, что два последних показателя имели положительную связь с изменениями рСКФ. Этот кажущийся парадокс – «чем хуже – тем лучше», очевидно, может быть объяснен возможностью обратного развития и потенциальной обратимости воспалительных изменений почек на фоне адекватной терапии в отличие от фибропластических. В этом плане неудивительно, что глобальный склероз клубочков был независимо и обратно связан с рСКФ в конце наблюдения. Также мы не подтвердили независимое прогностическое значение другого подхода к стратифи-

кации рисков прогрессирования – ARRS, несмотря на достоверные межгрупповые различия в почечной выживаемости. Таким образом, полученные результаты, не претендуя на окончательное разрешение проблемы оценки прогноза при АНЦА-В, указывают на то, что: 1) отдельная оценка фибропластических и активных изменений клубочка и интерстиция может быть более полезной для оценки индивидуального прогноза, чем стратификация по классам IPC или ARRS; 2) необходимы дополнительные исследования прогностической значимости морфологических альтераций почек при АНЦА-В. По нашим представлениям (с учетом полученных данных), более точная стратификационная система оценки почечных рисков АНЦА-В должна быть основана на уровне исходной креатининемии, как интегрального индекса активных и фибропластических альтераций органа, и ответа на индукционную терапию, дополненная морфологическими параметрами, обладающими независимым прогностическим значением. Последние, очевидно, все еще нуждаются в уточнении.

Разработка таких подходов к оценке прогноза имеет существенное значение для клинической практики, поскольку позволит соотносить объем агрессивной терапии с шансами на достижение почечного ответа, снижая риски осложнений иммуносупрессии.

Из данных анализа исходов и прогноза болезни следуют очевидные выводы для рациональной стратегии ведения пациентов с АНЦА-В и поражением почек. Последняя должна базироваться на ранней диагностике с последующей аккумуляцией доказанных случаев АНЦА-В с поражением почек или подозрительных в отношении болезни случаев в специализированном нефрологическом центре. Наши многолетние клинические наблюдения указывают на то, что запоздалая диагностика типична для отечественной популяции больных с АНЦА-В и требует радикального изменения. Такие изменения могут быть достигнуты, в первую очередь, за счет повышения осведомленности врачей о болезни и подходах к ее диагностике, а также доступности иммунологического тестирования. При наличии эффективных фармакологических подходов к эффективному контролю АНЦА-В для улучшения общего и почечного прогноза в данной категории больных необходимо развитие стратегии ранней диагностики на уровне организации системы здравоохранения. Клинические предположения о поражении почек должны быть оперативно подтверждены иммунологиче-

скими и морфологическими данными. В этом плане критичной является возможность выполнения срочной биопсии почки, гистологического исследования и оценки уровня АНЦА.

Представленное исследование имеет ряд ограничений, к которым, в первую очередь, относится его ретроспективный характер, не позволяющий устанавливать причинно-следственные связи между изучаемыми событиями. В исследование были включены только случаи с доминирующим поражением почек, поэтому результаты не могут быть распространены на другие клинические варианты АНЦА-В. Анализ ассоциированных с прогнозом болезни факторов был ограничен небольшим числом случаев полных наблюдений (т.е. достигших той или иной точки прогноза), как следствия эффективного лечения и относительно небольших сроков наблюдения. В результате отсутствовала возможность включения в мультивариантные анализы всех потенциальных клинических или морфологических предикторов для оценки их вероятной независимой ассоциации с прогнозом. Предварительная селекция независимых переменных в одновариантных регрессиях позволила отчасти обойти эту проблему, которая относится ко многим исследованиям в этой области. Кардинальное ее решение может быть достигнуто при проведении объединенных мультицентровых исследований или метаанализов с большим числом наблюдений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неблагоприятный почечный прогноз при АНЦА-В определяется выраженной ренальной дисфункцией на фоне тяжелых воспалительных и фибропластических изменений органа. Своевременная клинико-морфологическая диагностика и последующая адекватная терапия являются основными факторами модификации прогноза, улучшения показателей общей и почечной выживаемости. В дополнение к клиническим данным (исходной креатининемии и развития ранней клинической ремиссии) отдельная оценка гломерулярных повреждений (глобального склероза и клеточных полулуний), а также воспаления интерстиция может быть более полезна для оценки индивидуального прогноза на фоне стандартной ИСТ, чем определение классов IPC или групп риска ARRS.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Westman K, Flossmann O, Gregorini G. The long-term outcomes of systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30

Suppl 1:60–66. doi: 10.1093/ndt/gfu392

2. Booth AD, Almond MK, Burns A et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003;41(4):776–784. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00025-8

3. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008;67(7):1004–1010. doi: 10.1136/ard.2007.071936

4. Diaz-Crespo F, Villacorta J, Acevedo M et al. The predictive value of kidney biopsy in renal vasculitis: a multicenter cohort study. *Hum Pathol* 2016;52:119–127. doi: 10.1016/j.humpath.2016.01.015

5. Jennette JC, Falk RJ, Hu P, Xiao H. Pathogenesis of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Small-Vessel Vasculitis. *Annu Rev Pathol* 2013;24(8):139–160. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132453

6. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2019;26;pii: S0272-6386(19)30826-1. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031. [Epub ahead of print]

7. Егорова ЕТ, Томили娜 НА, Бирюкова ЛС и др. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит при АНЦА-ассоциированных васкулитах: течение, эффективность лечения, прогноз. *Нефрология и диализ* 2007;3:226–239

Egorova ET, Tomilina NA, Birukova LS et al. Rapidly progressing glomerulonephritis in patients with ANCA-associated vasculitis: natural history, efficacy of treatment and prognostic. *Nephrology and dialysis* 2007;3:226–239. (In Russ.)

8. Захарова ЕВ, Яковлев ВН, Виноградова ОВ и др. АНЦА-ассоциированные васкулиты с поражением легких и почек: клинико-морфологическая характеристика, лечение, исходы. *Клиническая медицина* 2013;7:38–43

Zakharova EV, Yakovlev VN, Vinogradova OV et al. ANCA-associated vasculitis affecting lungs and kidneys: clinical and morphological characteristic, treatment, outcomes. *Clinical medicine* 2013;7:38–43. (In Russ.)

9. Томили娜 НА, Бирюкова ЛС, Фролова НФ и др. Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА-васкулитом. *Нефрология и диализ* 2017;4(19):466–477. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477

Tomilina NA, Biryukova LS, Frolova ND et al. Clinical and morphological characteristics and prognosis of different histomorphological variants of rapidly progressing glomerulonephritis associated with ANCA-vasculitis. *Nephrology and dialysis* 2017;19(4):466–477. (In Russ.) doi: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477

10. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37(2):187–192. doi: 10.1002/art.1780370206

11. Jennette JC. Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013;17(5):603–606. doi: 10.1007/s10157-013-0869-6

12. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994;87(11):671–678

13. Mukhtyar C, Lee R, Brown D et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009;68(12):1827–1832. doi: 10.1136/ard.2008.101279

14. Fogo AB, Jennette JC. WCN 2015 Renal Biopsy Histology Procedure Manual. <https://www.theisn.org/education/education-topics/pathology-topics/item/1720-wcn-2015-histology-procedure-manual>

15. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(10):1628–1636. doi: 10.1681/ASN.2010050477

16. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 2018;94(6):1177–1188. doi: 10.1016/j.kint.2018.07.020

17. Шилов ЕМ, Смирнов АВ, Козловская НЛ. Нефрология. Клинические рекомендации. ГЭОТАР-Медиа, М., 2016, 816 с. Shilov EM, Smirnov AB, Kozlovskaya NL. *Nephrology. Clinical recommendations*. GEOTAR-Media, M., 2016, 816 p. (In Russ.)

18. Bajema IM, Hagen EC, Hermans J et al. Kidney biopsy as a predictor for renal outcome in ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999;56(5):1751–1758. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00758.x

19. de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(8):2264–2274. doi: 10.1681/ASN.2005080870

20. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC et al. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 2002;62(5):1732–1742. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00605.x

21. Bajema IM, Hagen EC, Hansen BE et al. The renal histopathology in systemic vasculitis: an international survey study of inter- and intra-observer agreement. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(10):1989–1995. doi: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027086

22. Berden AE, Jones RB, Erasmus DD et al. Tubular lesions predict renal outcome in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis after rituximab therapy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(2):313–321. doi: 10.1681/ASN.2011040330

23. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):1166–1169. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208073

24. Mohammad AJ, Segelmark M. A population-based study showing better renal prognosis for proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated nephritis versus myeloperoxidase ANCA-associated nephritis. *J Rheumatol* 2014;41(7):1366–1373. doi: 10.3899/jrheum.131038

25. Bjørneklett R, Sriskandarajah S, Bostad L. Prognostic Value of Histologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(12):2159–2167. doi: 10.2215/CJN.04800516

26. Ford SL, Polkinghorne KR, Longano A et al. Histopathologic and clinical predictors of kidney outcomes in ANCA-associated vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2014;63(2):227–235. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.025

27. Flossmann O, Berden A, de Groot K et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):488–494. doi: 10.1136/ard.2010.137778

28. Specks U, Merkel PA, Seo P et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013;369(5):417–427. doi: 10.1056/NEJMoa1213277

29. Chen YX, Xu J, Pan XX et al. Histopathological Classification and Renal Outcome in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-associated Renal Vasculitis: A Study of 186 Patients and Metaanalysis. *J Rheumatol* 2017;44(3):304–313. doi: 10.3899/jrheum.160866

30. Kristensen T, Gregersen JW, Krag SR et al. The relation between histopathological classification and renal outcome, ANCA subtype and treatment regimens in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(3 Suppl 97):S105–S110

31. Moroni G, Binda V, Leoni A et al. Predictors of renal survival in ANCA-associated vasculitis. Validation of a histopathological classification schema and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(2 Suppl 89):S56–S63

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, заместитель директора Научно-исследовательского института нефрологии по научной работе, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Карунная Анна Викторовна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, врач-нефролог отделения хронического гемодиализа, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-14; E-mail: a.v.karunnaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0758-8137

Казимирчик Артем Владимирович

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лечебный факультет, студент VI курса. Тел.: +7(812)338-70-36; E-mail: temaerema@gmail.com

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, директор Научно-исследовательского института нефрологии, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

About the authors:

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Vice-Director, Department of Propedeutics of Internal Diseases, professor. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Anna V. Karunnaya, MD

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, nephrologist of the Department of Chronic Hemodialysis, assistant of the Department of Propae-
deutics of Internal Diseases. Phone: +7(812)338-69-14; E-mail: a.v.karunnaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0758-8137

Artem V. Kazimirchik, student

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 6/8. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Faculty of Medicine, 6-year student. Phone: +7(812)338-70-36; E-mail: temaerema@gmail.com

Prof. Alexey V. Smirnov, MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Director of the Research Institute of Nephrology, Head of The Department of Propae-
deutics of Internal Diseases. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Поступила в редакцию: 15.08.2019

Принята в печать: 06.11.2019

Article received: 15.08.2019

Accepted for publication: 06.11.2019