

# Быстропрогрессирующий гломерулонефрит при АНЦА-ассоциированных васкулитах: течение, эффективность лечения, прогноз

Е.Т. Егорова<sup>1</sup>, Н.А. Томилина<sup>1</sup>, Л.С. Бирюкова<sup>1</sup>, А.В. Суханов<sup>1</sup>,  
Е.С. Столяревич<sup>1</sup>, О.А. Купавцева<sup>3</sup>, Н.Д. Федорова<sup>2</sup>, Л.Г. Куренкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГУ «НИИ трансплантологии и искусственных органов» Росмедтехнологий, кафедра нефрологии ФПДО МГМСУ,

<sup>2</sup> Московский городской нефрологический центр, ГКБ № 52,

<sup>3</sup> Лаборатория клинической иммунологии ГУ «НИИ ревматологии РАМН», г. Москва

## Rapidly progressing glomerulonephritis in patients with ANCA-associated vasculitis: natural history, efficacy of treatment and prognostic

Е.Т. Egorova, N.A. Tomilina, L.S. Birukova, A.V. Sukhanov,  
E.S. Stoliarevich, O.A. Kupavtseva, N.D. Fedorova, L.G. Kurenkova

*Ключевые слова:* быстропрогрессирующий гломерулонефрит, антитела к компонентам цитоплазмы нейтрофилов (АНЦА), пауцииммунный полулунный быстропрогрессирующий гломерулонефрит, предикторы ответа на терапию.

Обследовано 19 больных (12 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 19 до 71 года с морфологически верифицированным пауцииммунным АНЦА-ассоциированным быстропрогрессирующим гломерулонефритом. Патогенетическая иммуносупрессивная терапия включала комбинацию кортикостероидов и цитостатиков. У части больных проводились сеансы плазмафереза, а также при выраженной почечной дисфункции – сеансы гемодиализа. Эффект терапии констатирован у 15 из 19 больных и проявился снижением уровня креатинина крови с 790 (400; 1025) до 200 (120; 320) мкмоль/л и протеинурии с 0,9 (0,5; 2,2) до 0,16 (0,06; 0,8) г/сут, а также прекращением микрогематурии. У 8 из 11 больных, нуждавшихся в гемодиализе, последний был прекращен в связи с восстановлением почечной функции. Успех терапии не зависел от частоты экстраренальных проявлений, выраженности почечной недостаточности, а также, по данным морфологического исследования, от степени экстракапиллярной реакции. Основным предиктором ответа на терапию явилась степень выраженности гломерулосклероза. В данном случае эффект терапии ограничился частичной ремиссией и частичным регрессом почечной функции.

19 patients (12 men, 7 women) with ANCA-associated vasculitis and with morphological pictures of pauciimmune rapidly progressive glomerulonephritis were analyzed retrospectively. All patients received immunosuppressive therapy including a combination of cyclophosphamide and prednisolone (intravenous and oral). In 15 of 19 patients the therapy was successful as judged from a decrease in serum creatinine level from 790 (400; 1025) to 200 (120; 320)  $\mu\text{mol/l}$  and in proteinuria level from 0,9 (0,5; 2,2) to 0,16 (0,06; 0,8) g/day. Renal recovery in pauciimmune rapidly progressive glomerulonephritis did not depend on clinical manifestations of ANCA-associated vasculitis, level of renal insufficiency or extracapillary proliferation. The main predictor of patient's response to the therapy was severity of glomerulosclerosis. In this case only a partial remission of renal disease could be achieved.

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) – группа гломерулярных воспалительных заболеваний почек, которые клинически характеризуются быстрым (в течение нескольких дней, недель или месяцев) развитием и прогрессированием почечной недостаточности, а морфологически – экстракапиллярной пролиферацией париетального эпителия капсулы Шумлянско-Боумана с формированием полулуний [5, 8, 11, 13].

На сегодняшний день выделяют три основных иммунопатологических варианта этого заболевания – полулунный гломерулонефрит, вызванный действием антител к базальной мембране клубочков (БМК), или анти-БМК БПГН, пауцииммунный полулунный БПГН и иммунокомплексный полулунный БПГН [5, 13]. При этом наиболее частым из них является пауцииммунный БПГН, который составляет более половины всех случа-

*Адрес для переписки:* 123182, г. Москва, Пехотная ул., д.3/2.ГКБ № 52

ев полулунного гломерулонефрита. На втором месте стоит иммунокомплексный БПГН, на долю которого приходится от 24 до 44%, и, наконец, наиболее редким иммунопатогенетическим вариантом (около 15% от общего числа случаев полулунного гломерулонефрита) является анти-БМК БПГН, который может протекать как изолированно, так и в рамках легочно-почечного синдрома, именуемого синдромом Гудпасчера [13].

Пауцииммунный полулунный гломерулонефрит может быть изолированным, и в таких случаях он именуется «идиопатическим БПГН», или «ограниченно-почечным васкулитом», но чаще всего развивается в рамках системных васкулитов, поражающих малые сосуды, – микроскопического полиангиита (МП), гранулематоза Вегенера (ГВ) и синдрома Чарга–Стросс, частота гломерулонефрита при которых различается, будучи максимальной при МП (90%) и ГВ (80%) и минимальной при синдроме Чарга–Стросс (45%).

С морфологической точки зрения пауцииммунный полулунный гломерулонефрит характеризуется как некротизирующий гломерулонефрит с экстракапиллярной пролиферацией. Его отличительной особенностью является отрицательное или весьма слабое иммунофлюоресцентное окрашивание ткани почки на иммуноглобулины [4, 11, 13], а с патогенетической точки зрения – ключевая роль в его патогенезе отводится формированию антител к компонентам цитоплазмы нейтрофилов (АНЦА), среди которых выделяют антитела к миелопероксидазе (перинуклеарные антитела, или пАНЦА) и протеиназе 3 (цитоплазматические антитела, или цАНЦА). Взаимодействие последних и АНЦА-антигена, презентация которого на поверхности нейтрофилов и, в известной степени, моноцитов стимулируется действием цитокинов, приводит к активации этих клеток с высвобождением литических и токсических медиаторов, что и лежит в основе повреждения сосудистой стенки с развитием как васкулита, так и гломерулонефрита [6, 9, 13, 15].

При отсутствии лечения прогноз этих заболеваний крайне серьезный: большинство пациентов умирают в течение первого года болезни, а неизбежным исходом поражения почек является терминальная почечная недостаточность [2, 20]. Поэтому вопросы терапии пауцииммунного АНЦА-ассоциированного БПГН относятся к числу наиболее актуальных в современной нефрологии, тем более что к настоящему времени уже накоплен бесспорный позитивный опыт, демонстрирующий возможность достижения его ремиссии под влиянием комбинированного воздействия кортикостероидов и цитостатиков [1]. Однако в литературе все еще обсуждаются вопросы длительности и характера поддерживающей патогенетической иммуносупрессивной терапии. Требуют также уточнения предикторы ответа на терапию, как и вопросы стратегии и тактики лечения в аспекте его побочных эффектов.

В настоящем сообщении мы приводим результаты наблюдений над течением АНЦА-ассоциированного БПГН у 19 пациентов, лечившихся в ГКБ № 52 г. Москвы за период с 2001 по 2007 гг., с анализом результатов терапии и предикторов ее эффективности.

### Материал и методы исследования

Среди наблюдавшихся больных мужчин было 12, женщин 7. Возраст больных составлял от 19 до 71 года

(медиана 49 (43; 55) лет). Продолжительность заболевания до начала терапии находилась в диапазоне от 1 до 10 мес. (медиана 3,5 (2; 6) мес.). Общая длительность наблюдения после начала лечения составила от 3 мес. до 4 лет (медиана 7 (4,5; 15,5) мес.). Длительность наблюдения в периоде ремиссии равна от 4 нед. до 4 лет (медиана 5 (2; 20) мес.).

Диагноз пауцииммунного полулунного гломерулонефрита во всех случаях был верифицирован морфологически, причем наряду со светооптическим и иммунофлюоресцентным исследованиями нефробиоптатов у 10 больных использовалась также и электронная микроскопия. В нефробиоптатах оценивались выраженность экстракапиллярной реакции по проценту клубочков с полулуниями, степень зрелости полулуний, выраженность некротических и склеротических изменений – по числу клубочков с явлениями некроза или склероза.

С клинической точки зрения поражение почек оценивали по уровню креатинина в плазме крови, изменению диуреза, мочевого синдрому (степени протеинурии и изменениям осадка мочи), наличию и степени артериальной гипертензии и отеков. О клинических проявлениях системного васкулита судили по наличию и характеру экстраренальной симптоматики, такой, как лихорадка, миалгии/артралгии, поражения кожи, легких, лор-органов, глаз, желудочно-кишечного тракта, ЦНС и др.

Во всех случаях были выполнены серологические исследования на АНЦА и другие маркеры системных аутоиммунных заболеваний (антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, C<sub>3</sub>-компонент комплемента, криоглобулины, циркулирующие иммунные комплексы). Кроме того, лабораторно статус пациентов оценивался по данным общего анализа крови (уровень гемоглобина, лейкоцитов, СОЭ) и концентрации в крови С-реактивного белка (СРБ). Последний у большинства больных определялся методом турбидиметрии, у части – методом радиоиммунодиффузии. В связи с этим при анализе результатов изменения уровня СРБ оценивались по кратности превышения нормы.

*Патогенетическая терапия* включала: на стадии индукции – пульсовое внутривенное введение метипреда (как правило, по 1000 мг трижды, ежедневно либо через день) и преднизолон в дозе 60 мг/сут внутрь ежедневно в течение 2–2,5 мес.; болюсное введение циклофосфана в дозе 6–22,5 мг/кг на введение, с кратностью введения – 1 раз в 14–30 дней. По достижении ремиссии продолжалась поддерживающая терапия, которая включала преднизолон по 30 мг/сут с дальнейшим постепенным снижением дозы до 15–20 мг в сочетании с цитостатиком. В качестве последнего у 5 больных продолжалось ежемесячное (1 раз в месяц) болюсное внутривенное введение циклофосфана в дозе 6–10 мг/кг, а у 9 больных были применены препараты микофеноловой кислоты (селлсепт в дозе 1–2 г/сут или майфортик). У 2 больных патогенетическая терапия была прекращена в связи с отсутствием эффекта и бесперспективностью дальнейшего лечения, 2 других умерли на стадии индукционной терапии. Одна больная потеряна из наблюдения сразу по окончании индукционной терапии.

У 4 больных терапия включала также плазмаферез (2–6 сеансов в течение 2–4 нед.) с объемом замещения от 1500 до 3400 мл (в среднем 2150 мл, или 30 мл/кг) с использованием свежезамороженной плазмы и/или 5% раствора человеческого альбумина. Показанием к

проведению плазмафереза служило тяжелое поражение легких, проявлявшееся либо только прогрессированием рентгенологических изменений, либо дыхательной недостаточностью и/или кровохарканьем.

Об эффекте терапии судили по динамике функции почек и мочевого синдрома. Ремиссию считали полной, если наблюдались полное восстановление функции почек и нормализация анализов мочи, или частичной, когда функция почек, хотя и улучшалась, но все же оставалась стабильно сниженной, и это ассоциировалось с персистенцией умеренных изменений в анализах. Отсутствие эффекта констатировали при прогрессировании почечной недостаточности с исходом в терминальную ХПН.

При обработке данных, учитывая отличное от нормального распределение изучавшихся признаков, рассчитывали медиану и 25-й и 75-й перцентили.

### Результаты

В табл. 1 представлены основные клинично-демографические характеристики наблюдавшихся пациентов на момент биопсии почки. Как следует из табл. 1, у двух больных поражение почек было изолированным, а у 17 из 19 (89,5%) – имелись явления системного васкулита. При этом чаще всего (у 16 из 17 больных, 94%) заболевание дебютировало неправильной субфебрильной либо (чаще) фебрильной лихорадкой.

Таблица 1

**Клинично-демографическая характеристика наблюдавшихся пациентов к моменту биопсии почки\***

№ больного	В	П	М/А	t°	Л	О	К	ЛОР	Г	С	ЖКТ	Тр
1	57	М.										
2	45	М.	+	+				+	+	+		
3	53	Ж.	+		+		+					
4	39	М.	+	+				+	+	+		+
5	43	Ж.		+	+	+	+	+				
6	50	Ж.	+	+	+					+		
7	52	М.	+	+	+	+	+			+	+	+
8	49	М.		+	+	+	+					
9	48	М.		+	+				+	+		
10	47	М.										
11	48	Ж.	+	+	+	+	+	+			+	
12	71	М.	+	+				+		+		
13	40	М.		+						+		
14	19	Ж.	+	+	+	+		+		+	+	
15	22	Ж.		+								
16	55	М.		+	+			+		+		
17	69	М.	+	+				+				
18	49	М.		+						+		
19	66	Ж.	+	+								

Примечание. В – возраст, П – пол, М/А – миалгии/артралгии, t° – лихорадка, Л – поражение легких по данным рентгенографии грудной клетки, О – одышка, К – кровохарканье, ЛОР – поражение лор-органов, Г – поражение органа зрения, С – высыпания на коже, ЖКТ – поражение органов желудочно-кишечного тракта, Тр – тромбозы глубоких вен конечностей.

\* Данные об экстраренальных проявлениях по анамнезу или во время настоящей госпитализации.

На втором по частоте месте следовали поражения кожи. Высыпания разного характера отмечены

у 10 больных (59%), и так же часто имели место миалгии/артралгии. Поражения легких диагностированы у 9 из 17 человек (53%). При этом у 5 больных (29%) они протекали с явлениями дыхательной недостаточности, которая у 4 из них сопровождалась кровохарканьем. Лишь в одном случае кровохарканье наблюдалось вне дыхательной недостаточности. Поражения лор-органов имели место у 8 человек (47%). Реже были отмечены поражения органа зрения (3 больных, 18%) и желудочно-кишечного тракта (3 человека, 18%). У 2 больных (12%) развивались тромбозы периферических вен. Лишь у одной пациентки имела место выраженная энцефалопатия (табл. 1, 2). В целом в прослеженной группе у 11 из 17 больных (65%) наблюдались три и более (от 3 до 7) экстраренальных проявления васкулита (табл. 1, 2).

Таблица 2

**Частота отдельных экстраренальных проявлений системного АНЦА-васкулита в прослеженной группе**

Экстраренальные проявления	Частота в %
Лихорадка	94
Поражение кожи	59
Поражение суставов	59
Поражение легких	53
Поражение лор-органов	47
Поражение органа зрения	18
Поражение ЖКТ	18
Тромбозы периферических вен	13
Поражение ЦНС	5

Таблица 3

**Важнейшие характеристики АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита к началу лечения\***

№ больного	В	П	АГ	О	↓Д	Протеинурия, г/сут	Л-урия	Эр-урия	Рсг	ГД
1	57	М.	+	+		4,0	2	Все п/зр	700	
2	45	М.	+	+	+	0,54	4	150	800	+
3	53	Ж.	+	-	+	0,93	3	Все п/зр	400	+
4	39	М.	-	-		0,6	12	Все п/зр	1400	+
5	43	Ж.	+	+	+	Анурия	18	25	1030	+
6	50	Ж.	+	+		0,29	10	Все п/зр	240	
7	52	М.	+	-		0,5	15	Все п/зр	1200	+
8	49	М.	+	-		2,8	25	Все п/зр	440	
9	48	М.	+	+		0,41	5	60	830	+
10	47	М.	+	+		7,8	2	Все п/зр	590	
11	48	Ж.	-	-	+	0,3	4	20 В п/зр	1400	+
12	71	М.	+	-		0,9	2	Все п/зр	390	
13	40	М.	+	+		2,0	45	Все п/зр	800	+
14	19	Ж.	+	+		0,6	30	Все п/зр	620	+
15	22	Ж.	+	+		3,0	6	100	190	
16	55	М.	+	+		0,99	60	Все п/зр	1100	+
17	69	М.	+	+	+	1,2	10	Все п/зр	790	
18	66	Ж.	+	-		1,0		Все п/зр	400	

Примечание. В – возраст, П – пол, АГ – артериальная гипертензия (+ наличие АГ), ↓Д – снижение диуреза, О – наличие отеков, Л-урия – лейкоцитурия, Эр-урия – эритроцитурия, Рсг – уровень креатинина крови (мкмоль/л), ГД – лечение гемодиализом.

\* В таблице представлены данные 18 больных с АНЦА-ассоциированным БПН. Отсутствуют данные одного больного, имевшего АНЦА-ассоциированный тубулоинтерстициальный нефрит.



Таблица 4

**Данные серологического обследования наблюдавшихся пациентов**

№ больного	ЦИК	C <sub>3</sub>	АНФ	антиДНК	Крио	пАНЦА	цАНЦА	антиБМК
1	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	1/160	Отриц.	н/и
2	210	н/и	Отриц.	н/и	н/и	Отриц.	1/80	Отриц.
3	186	60	Отриц.	16	Отриц.	1/40	Отриц.	Отриц.
4	197	190	Отриц.	16	Отриц.	1/40	Отриц.	Отриц.
5	240	н/и	Отриц.	20	н/и	Отриц.	Отриц.	н/и
6	229	н/и	1/10	н/и	н/и	1/40	Отриц.	Отриц.
7	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	Отриц.	1/100	н/и
8	н/и	н/и	1/160	н/и	1+	1/80	Отриц.	н/и
9	328	90	Отриц.	22	Отриц.	1/80	Отриц.	Отриц.
10	212	н/и	Отриц.	22	Отриц.	1/80	Отриц.	Отриц.
11	216	90	Отриц.	19	Отриц.	Отриц.	Отриц.	н/и
12	н/и	н/и	Отриц.	8	Отриц.	Отриц.	1/160	н/и
13	н/и	80	1/20	13	2+	Отриц.	Отриц.	1/10
14	н/и	н/и	Отриц.	н/и	н/и	Отриц.	1/160	н/и
15	83	н/и	Отриц.	15	н/и	1/20	Отриц.	н/и
16	н/и	70	Отриц.	31	Отриц.	1/40	Отриц.	1/20
17	340	60	Отриц.	24	Отриц.	Отриц.	Отриц.	н/и
18	99	100	Отриц.	13	Отриц.	1/80	Отриц.	н/и
19	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	1/100	Отриц.	1/10

*Примечание.* ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы (норма до 130 ед), C<sub>3</sub> – C<sub>3</sub>-компонент комплемента (норма 70–120), АНФ – антиингулеарный фактор (в норме – отриц.), антиДНК – антитела к деустифальной ДНК (норма до 20 ед), Крио – криопреципитины (в норме – отриц.), пАНЦА – антитела к миелопероксидазе нейтрофилов (в норме – отриц.), цАНЦА – антитела к протеиназе 3 (в норме – отриц.), антиБМК – антитела к базальной мембране клубочков (в норме – отриц.), н/и – показатель не исследован.

Таблица 5

**Патоморфологическая характеристика изменений клубочков у наблюдавшихся больных**

№ больного	Клубочки с полулун., %	Клубочки с клет. полулун., % от числа клубочков с полулун.	Клубочки с фибр./клет. полулун., % от числа клубочков с полулун.	Клубочки с фибр. полулун., % от числа клубочков с полулун.	Клубочки с некрозом, %	Клубочки с признаками склероза, %	Неизменен. клубочки, %
1	92	75	17	0	0	41	6
2	43	0	43	0	14,3	23	19
3	60	0	60	0	0	41	23,5
4	90	90	0	0	24	0	9
5	100	100	0	0	100	0	0
6	86	29	57	0	0	0	14
7	50	0	0	50	0	37,5	37,5
8	40	0	0	40	13	13,3	47
9	76	12	35	29	12	40	40
10	50	0	0	50	0	20	20
11	75	0	75	0	0	50	12,5
12	70	10	0	60	0	33	33,3
13	93	93	0	0	20	9	7
14	83	83	0	0	100	0	17
15	67	67	0	0	8,3	38	14
16	100	64	0	36	36	33	0
17	72	29	0	43	14,3	50	17
18	100	100	0	0	0	0	0

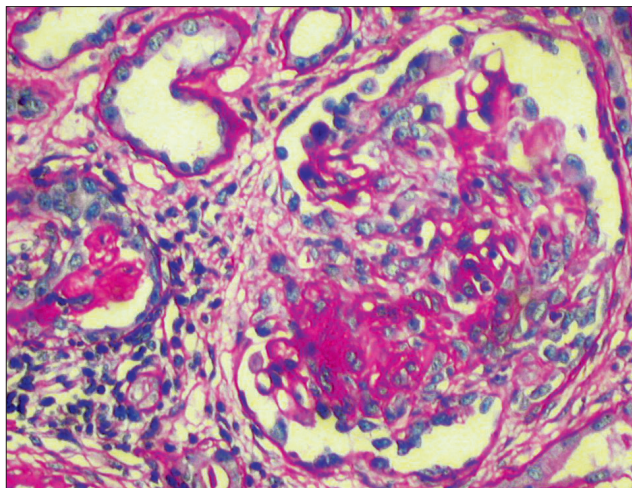
Важнейшие характеристики поражения почек у наблюдавшихся больных представлены в табл. 3. Как показано в табл. 3, уровень протеинурии варьировал от 0,3 до 7,8 г/сут (медиана 0,93 (0,52; 2,4) г/сут), лейкоцитурия имела место у 9 больных (47%) и составляла от 10 до 60 лейкоцитов в п/зр. У всех больных была выраженная микрогематурия, причем эритроциты, как правило, покрывали все поля зрения.

Результаты серологического обследования больных представлены в табл. 4. АНЦА выявлялись у 15 из 19 больных (79%). При этом наиболее часто (у 11 из 15 больных, 73%) были обнаружены пАНЦА, тогда как цАНЦА были найдены лишь у 4 (27%) больных. Титр АНЦА варьировал в значительном диапазоне – от 1/20 до 1/160, причем у 10 из 15 больных он составил 1/80 и выше. У 4 пациентов АНЦА выявить не удалось (табл. 4). Антитела к базальной мембране клубочков выявлены у 3 из 10 больных, у которых они были исследованы. У 2 из них они сочетались с пАНЦА и определялись в титре 1/10 и 1/20. Как показано в табл. 4, у 10 из 15 больных выявление АНЦА сочеталось с легким или умеренным повышением уровней других маркеров системного аутоиммунного заболевания: антител к ДНК (4 больных), АНФ (3 больных), криоглобулинов (2 больных). По данным общелабораторного обследования к началу патогенетической терапии у всех больных имели место анемия с медианой уровня гемоглобина крови 88 (77; 99) г/л и ускорение СОЭ с медианой 63 (51; 74) мм/ч. Весьма характерным было повышение уровня СРБ в крови. Оно отмечалось у 9 из 12 больных, у которых он был определен. Кратность увеличения его показателя варьировала при этом от ×1,6 до ×13, но, как правило (у 8 из 9 больных), СРБ крови был повышен не менее чем в 5 раз. Общий белок крови в большинстве случаев был нормальным и лишь у 8 больных – слегка сниженным. Умеренное снижение альбумина крови (до 25–35 г/л) выявлялось у 11 из 19 больных.

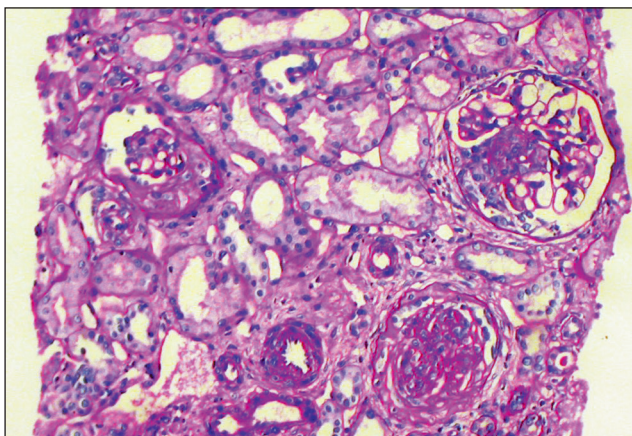
Морфологически у 18 из 19 больных (95%) верифицирован полулунный гломерулонефрит, а у 1 больного (5%) резко доминировал тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН), которому сопутствовал тотальный и сегментарный гломерулосклероз. Характеристика полулунного гломерулонефрита, наблюдавшегося у упомянутых 18 больных, представлена в табл. 5. Доля клубочков с полулуниями варьировала от 40 до 100%, но во всех, за исключением одного, случаях составляла 50% и более, так что медиана этого показателя равнялась 76 (57,5; 92) %. При этом полулуния характеризовались разной степенью зрелости. Клеточные полулуния

обнаружены всего у 12 из 18 больных (67%) (рис. 1), и в 6 случаях они были только клеточными, в 2 – сочетались с фиброзно-клеточными и в 3 – с фиброзными

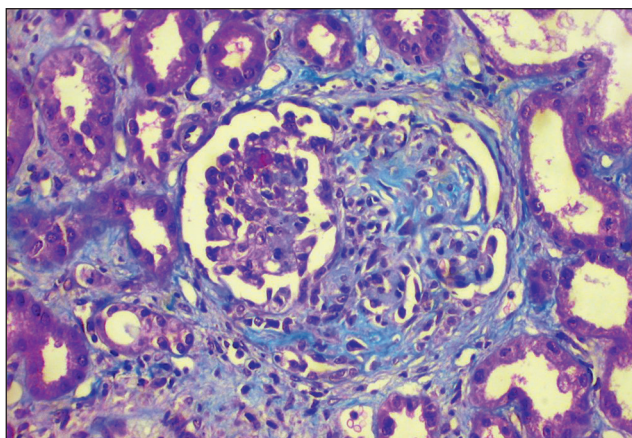




**Рис. 1.** Ранняя стадия пауцииммунного экстракапиллярного гломерулонефрита: пролиферация париетального эпителия с образованием клеточного полулуния. ПАС-реакция.  $\times 400$



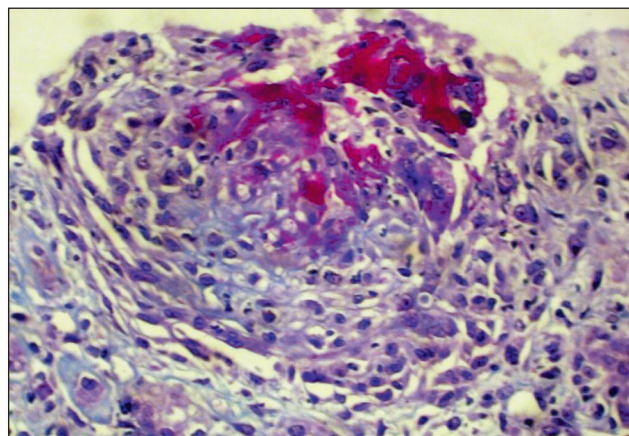
**Рис. 2.** Поражение клубочков различной давности при пауцииммунном экстракапиллярном гломерулонефрите: сегментарное клеточное полулуние, фиброзно-клеточное и фиброзное полулуние. ПАС-реакция.  $\times 250$



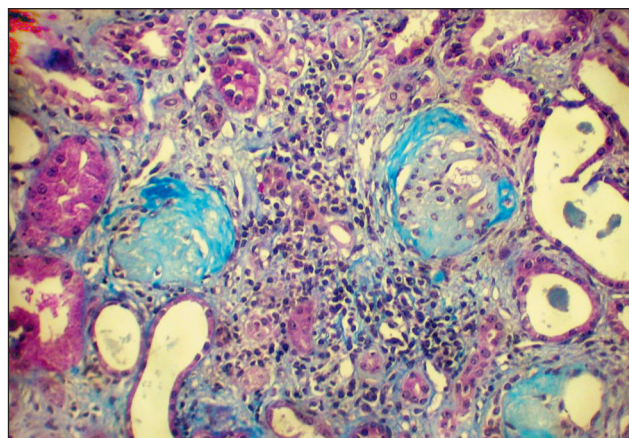
**Рис. 4.** Фибриноидный некроз капиллярных петель, сегментарное фиброзно-клеточное полулуние. Трихром по Масону.  $\times 250$

полулуниями. В одном случае наблюдались полулуния всех степеней зрелости (рис. 2). Некротические изменения в клубочках выявлены в 10 из 19 исследованных биоптатов (рис. 3, 4). Процент клубочков с некрозом варьировал в широких пределах, но чаще не превышал 36%, так что медиана этого показателя была равна 14 (12; 36) % (табл. 5). Склеротические изменения клубочков наблюдались в 13 случаях, и процент склерозированных клубочков варьировал от 0 до 50 (медиана 38 (22; 42,5) %) (рис. 5). Доля интактных клубочков в биоптатах варьировала от 0 до 47% (медиана 17% (13; 34)) (табл. 5).

Эффект терапии констатирован у 15 из 19 больных (79%). Медиана уровня креатинина крови в группе этих больных снизилась с 790 (400; 1025) до 200 (120; 320) мкмоль/л, а у 8 из 11 больных, нуждавшихся в гемодиализе, последний был прекращен. Восстановление функции почек наблюдалось на фоне очевидной положительной динамики мочевого синдрома: протеинурия снизилась с 0,9 (0,5; 2,2) до 0,16 (0,06; 0,8) г/сут, практически прекратилась микрогематурия.



**Рис. 3.** Ранняя стадия пауцииммунного экстракапиллярного гломерулонефрита: фибриноидный некроз капиллярных петель, циркулярное клеточно-фиброзное полулуние. Трихром по Масону.  $\times 400$



**Рис. 5.** Поздняя стадия пауцииммунного экстракапиллярного гломерулонефрита: 2 клубочка полностью склерозированы, тубулоинтерстициальный склероз, атрофия канальцев. Инфильтрация интерстиция мононуклеарами в зонах склероза. Трихром по Масону.  $\times 250$



У 4 больных эффект терапии отсутствовал, и исходом заболевания у них явилась терминальная ХПН. При этом у 2 из этих больных с самого начала заболевания имело место рефрактерное к терапии и прогрессирующее течение, а у 2 других – лечение привело к весьма нестойкому, кратковременному, длительностью не более 1 мес., улучшению с последующим нарастанием активности болезни и развитием терминальной ХПН.

С целью выявления предикторов ответа на терапию в зависимости от ее эффекта были выделены 3 подгруппы больных: 1-я подгруппа – 7 больных с полной ремиссией заболевания (37%), 2-я подгруппа – 8 больных (42%), у которых функция почек восстановилась лишь частично, и 3-я подгруппа (4 больных, 21%), у которых эффект терапии отсутствовал (табл. 6). В этих подгруппах мы сопоставили исходные клинико-лабораторные и морфологические данные. Как показано в табл. 7, 8, частота различных экстраренальных проявлений к началу терапии у больных с разным исходом болезни существенно не различалась. То же можно сказать и об исходных лабораторных показателях (табл. 8). Правда, медиана уровня креатинина крови к началу терапии в подгруппе больных, у которых развилась полная ремиссия, была наиболее низкой, но это отличие не достигало статистической значимости (рис. 6). У больных, не ответивших на лечение, имела тенденция к более выраженной анемии, но и эти различия были статистически незначимы. Таким образом, ни один из оцененных нами клинико-лабораторных симптомов АНЦА-васкулита, как и ассоциированного с ним БПГН, не позволял прогнозировать ответ на терапию.

При анализе результатов морфологического исследования оказалось, что ответ на терапию не коррелировал значимо со степенью экстракапиллярной реакции, оцененной по проценту клубочков с полулуниями. Медиана этого показателя в подгруппе с полной ремиссией составила 70 (43; 90) %, в подгруппе с частичной ремиссией заболевания – 66 (50; 76) % и была равна 92,5 (85; 98) % при рефрактерности к терапии (различия статистически незначимы) (рис. 7, а). В то же время следует отметить, что при сравнении степени экстрака-

пиллярной реакции в объединенных I и II подгруппах больных, т. е. всех ответивших на терапию, оказалось, что общее число клубочков с полулуниями в них оказалось ниже ( $p = 0,035$ ) (рис. 7, б). Степень зрелости полулуний не коррелировала с ответом на терапию. Более того, в подгруппе больных, не ответивших на

Таблица 6

**Динамика уровня креатинина крови и мочевого синдрома в подгруппах больных с различным ответом на терапию\***

Подгруппа больных	Pcr, мкмоль/л		Протеинурия, г/сут		Гематурия, эритроц. в п/зр	
	К началу лечения	На момент оценки эффекта	К началу лечения	На момент оценки эффекта	К началу лечения	На момент оценки эффекта
Полная ремиссия	400 (240; 810)	120 (100; 130)	0,9 (0,54; 2,8)	0,07 (0,03; 0,42)	Все п/зр	2–3 в п/зр
Частичная ремиссия	880 (640; 1175)	210 (192; 280)	0,7 (0,33; 1,14)	0,4 (0,1; 1,28)	Все п/зр	3–6 в п/зр
Отсутствие эффекта	755 (640; 971)	1000 (610; 1000)	2,0 (0,6; 4,0)	1,4 (0,7; 2,1)	Все п/зр	15 (8; 30) в п/зр

\*Здесь и далее: отражена медиана показателя и 25-й и 75-й перцентили.

Таблица 7

**Частота экстраренальных проявлений в дебюте заболевания в подгруппах больных с разным ответом на терапию\***

	Подгруппы			Значимость различий
	Полная ремиссия (n = 7)	Частичная ремиссия (n = 8)	Отсутствие эффекта (n = 4)	
Лихорадка, число больных (%)	7 (100%)	6 (75%)	3 (75%)	Незначимо
Поражение легких, число больных (%)	2 (29%)	5 (62,5%)	2 (50%)	Незначимо
Поражение лор-органов, число больных (%)	3 (43%)	3 (37,5%)	2 (50%)	Незначимо
Поражение органа зрения, число больных (%)	2 (29%)	1 (12,5%)	0	Незначимо
Поражение кожи, число больных (%)	5 (71%)	4 (50%)	2 (50%)	Незначимо
Поражение ЖКТ, число больных (%)	0	2 (25%)	1 (25%)	Незначимо
Тромбозы, число больных (%)	1 (14%)	1 (12,5%)	0	Незначимо

Таблица 8

**Исходные лабораторные показатели в подгруппах больных с разным ответом на терапию\***

	Подгруппы			Значимость различий
	Полная ремиссия (n = 7)	Частичная ремиссия (n = 8)	Отсутствие эффекта (n = 4)	
АНЦА, частота случаев	7 из 7	6 из 8	2 из 4	
Hb, г/л	91 (74; 101)	90,5 (80,5; 98)	74 (59; 91)	NS, p = 0,27
L, тыс.	8,5 (6,3; 9,7)	8,2 (6,6; 9,1)	7,8 (6; 10)	NS, p = 0,9
СОЭ, мм/ч	70 (50; 75)	58,5 (50; 70)	63,5 (60,5; 78,5)	NS, p = 0,7
Общ. белок, г/л	71 (66; 77)	69,5 (61; 76)	69,5 (62; 74,5)	NS, p = 0,57
Альбумин, г/л	34 (32; 41)	32 (29; 39,5)	32 (27; 35)	NS, p = 0,4
Pcr, мкмоль/л	400 (240; 810)	880 (640; 1175)	755 (640; 971)	NS, p = 0,12
Протеинурия, г/сут	0,9 (0,54; 2,8)	0,7 (0,33; 1,14)	2,0 (0,6; 4,0)	NS, p = 0,4
Эр-цитурия, в п/зр	Все п/зр	Все п/зр (30; все п/зр)	Все п/зр (70; все п/зр)	

терапию, резко преобладал процент клубочков с клеточными полулуниями (табл. 9).

Доля клубочков с некротическими изменениями также не коррелировала значимо с ответом на лечение, хотя и обращало на себя внимание преобладание процента клубочков с некротическими изменениями в случаях, где терапия была неэффективна (рис. 8). С другой стороны, выявлялись значимые отличия в полноте ответа на терапию в зависимости от выраженности гломерулосклероза. Так, у больных с полной ремиссией заболевания величина этого показателя была значимо ниже, чем в группе больных, где удалось добиться лишь частичного ответа на лечение (рис. 9).

В заключение для иллюстрации клинического течения пауцииммунного полулуночного гломерулонефрита в рамках АНЦА-васкулитов приводим два из наших наблюдений.

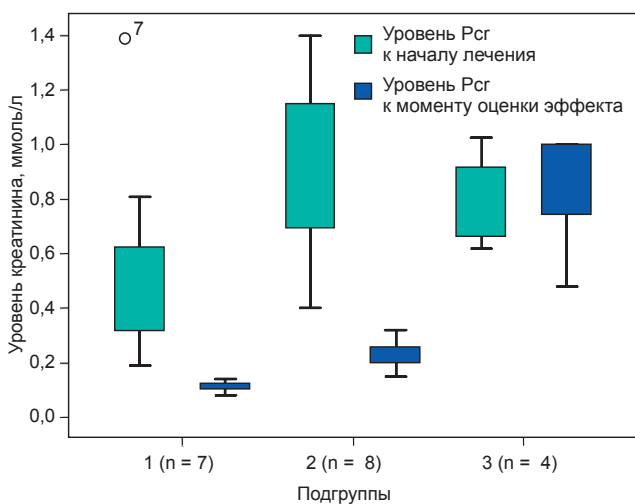
**Больной Г.** (39 лет) госпитализирован в ГКБ № 52 24.08.06 с жалобами на ноющие боли в голених, коленных и голеностопных суставах, тошноту и слабость.

До июля 2006 г. считал себя абсолютно здоровым. В начале июля после переохлаждения появились ноющие боли в поясничной области и ногах, в крупных и мелких суставах ног, общая слабость, субфебрилитет. Обратился к ревматологу, который предположил спондилоартропатию и назначил нестероидные противовоспалительные препараты. В это время Нв крови был 134 г/л, лейкоциты – 10 тыс., СОЭ – 81 мм/ч; СРБ – 107 мг/л.

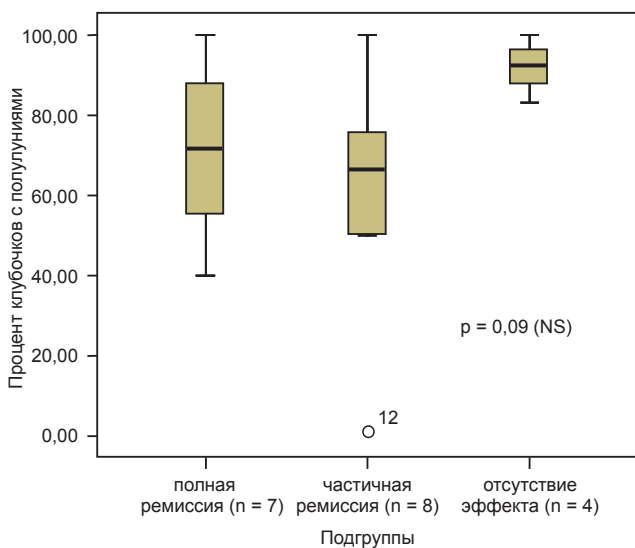
Таблица 9

**Сравнительная характеристика данных морфологического исследования нефробиоптатов в подгруппах больных, различавшихся ответом на терапию**

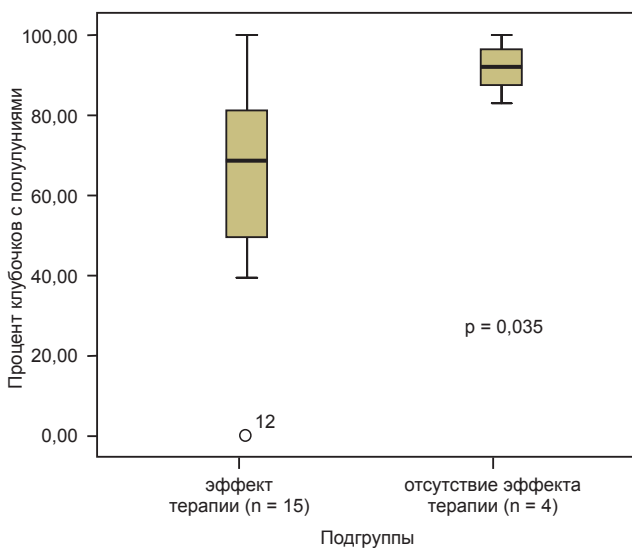
	Подгруппы			p
	Полная ремиссия, n = 7	Частичная ремиссия, n = 8	Отсутствие эффекта, n = 4	
Процент клубочков с полулуниями	70 (43; 90)	66 (50; 76)	92,5 (85; 98)	0,09 NS
Процент клубочков с клеточными полулуниями	29 (0; 90)	0 (0; 25)	88 (77; 98)	0,015
Процент клубочков с фиброзно-клеточными полулуниями	0 (0; 43)	0 (0; 54)	0 (0; 13)	0,74 NS
Процент клубочков с фиброзными полулуниями	0 (0; 40)	32,5 (0; 48)	0	0,15 NS
Процент клубочков с некротическими изменениями	8,3 (0; 14)	0 (0; 14)	60 (5; 100)	0,18 NS
Процент склерозированных клубочков	13 (0; 33)	41 (34,4; 49)	4 (0; 33)	0,016
Процент интактных клубочков	14 (9; 25)	20 (13; 39)	6,5 (1,5; 14,5)	0,17 NS



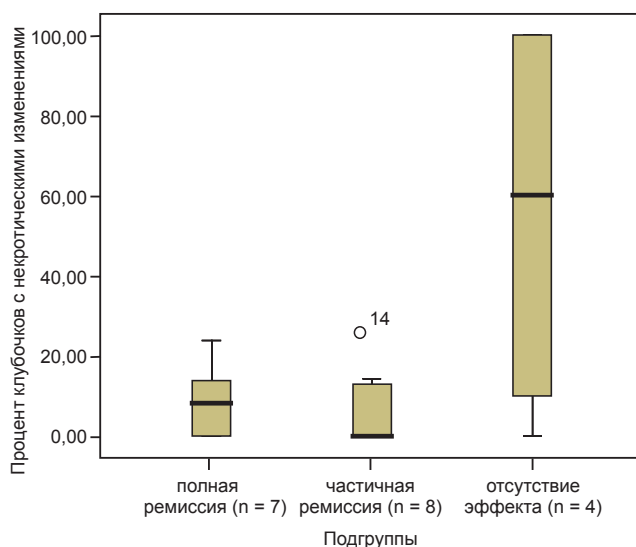
**Рис. 6.** Динамика уровня креатинина крови в подгруппах больных, разделенных в зависимости от ответа на терапию



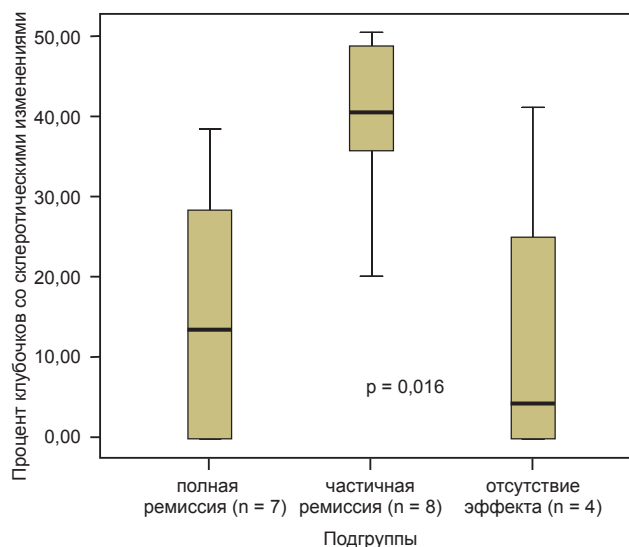
**Рис. 7, а.** Степень экстракапиллярной реакции, оцененной по числу клубочков с полулуниями (в %), в зависимости от ответа на терапию



**Рис. 7, б.** Процент клубочков с полулуниями в подгруппах больных, ответивших и не ответивших на терапию (1-я и 2-я подгруппы объединены)



**Рис. 8. Число клубочков с некротическими изменениями в подгруппах больных с разным ответом на терапию**



**Рис. 9. Число клубочков со склеротическими изменениями в подгруппах больных с разным ответом на терапию**

В анализе мочи: белок – 0,06–0,2 г/л, лейкоциты – 5–25 в п/зр, эритроциты – 20–100 в п/зр. По данным УЗИ размеры почек в норме (RD 101 × 46 мм, RS 113 × 51 мм). Тогда же в связи с покраснением конъюнктивы левого глаза был консультирован окулистом, который диагностировал острый конъюнктивит неясной этиологии. Через месяц больной отметил изменение окраски мочи и снижение диуреза. В связи с этим, а также учитывая продолжающиеся боли в поясничной области, госпитализирован 17.08.06 в урологическое отделение с подозрением на почечную колику. В это время АД 130/80 мм рт. ст., отеков нет. Гемоглобин крови – 91 г/л, лейкоциты – 11 тыс. В анализе мочи: белок – 0,8 г/л, лейкоциты – 15 в п/зр, эритроциты – более 100 в п/зр. Диагноз почечной колики был отвергнут. Выявлена острая почечная недостаточность: креатинин крови – 712 мкмоль/л, в связи с чем спустя неделю после поступления в урологию (24.08.06) был переведен в нефрологическое отделение.

При поступлении состояние тяжелое, слабость, субфебрилитет (37,5 °С). Выраженная бледность кожных покровов. Диурез 500 мл/сут. На коже в области голеностопных суставов мелкоочечная петехиальная сыпь. Отеков нет. Суставы визуально не изменены. Одышки нет. В легких хрипы не выслушиваются. АД 110/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Почки не пальпируются. Нб крови – 76 г/л, лейкоциты – 13,7 тыс., СОЭ – 75 мм/ч. Креатинин крови повысился до 1440 мкмоль/л, мочевины – 35 ммоль/л, общий белок – 65,9 г/л, альбумин – 32,7 г/л, СРБ – 28,6 мг/л.

В анализе мочи: белок – 1,0 г/л, лейкоциты – 2–3 в п/зр, эритроциты покрывают все п/зр. Суточная протеинурия – 0,35 г/сут. По данным УЗИ размеры почек увеличены (RD 128 × 77 мм, RS 132 × 66 мм).

По данным серологического обследования 25.08.06: С<sub>3</sub>-компонент комплемента – 190, аДНК – 16, АНФ, криопреципитины, пАНЦА и цАНЦА, антиБМК отрицательные.

В связи с подозрением на БПГН в рамках системного заболевания, возможно васкулита, с 26.08 была

начата патогенетическая иммуносупрессивная терапия: выполнено 3 пульса метипреда по 1000 мг через день; начат преднизолон внутрь ежедневно по 60 мг/сут; пульсы циклофосфана по 600 мг с интервалом в 30 дней. Одновременно проводилось лечение гемодиализом.

31.08.06 выполнена пункционная биопсия почки.

В нефробиоптате 21 клубочек, в 14 из них имеются циркулярные и в 5 – сегментарные, преимущественно клеточные, полулуния. В 5 из этих клубочков – очаги фибриноидного некроза, тромбоз отдельных капиллярных петель; в остальных клубочках с полулуниями капиллярные петли сдавлены полулуниями. Два клубочка без изменений. Легкий очаговый склероз интерстиция (перигломерулярно) и очаговая инфильтрация мононуклеарами.

В одной из артерий видно субэндотелиальное отложение фуксинофильного вещества (фибрин).

При иммунофлюоресценции: свечение IgG в капсуле клубочков; свечение IgA и IgM отсутствует. Таким образом, результаты биопсии позволили диагностировать пауцииммунный, некротизирующий и склерозирующий гломерулонефрит с 86% полулуний, что согласуется с первоначальным клиническим диагнозом и выбранной лечебной тактикой.

На фоне терапии состояние больного быстро и существенно улучшилось: прекратились боли в ногах, исчезли высыпания на коже. Спустя 10 дней от начала лечения нормализовался диурез, гемодиализ был прекращен, а спустя 1 мес. уровень креатинина крови составил 140 мкмоль/л.

Через 1,5 мес. (октябрь) от начала лечения снизился слух слева. Диагностирован левосторонний экссудативный средний отит, не отвечавший, однако, на антибактериальную терапию. Серологическое исследование, выполненное в этот период, выявило присутствие в крови пАНЦА в титре 1/40. После очередного пульса циклофосфана явления отита исчезли.

Через 2,5 мес. (ноябрь) от начала лечения развился тромбоз глубоких вен левой голени, купированный антикоагулянтной терапией.



Частичная ремиссия заболевания наметилась к 3 мес. лечения, когда было отмечено восстановление Нв крови (121 г/л) и снижение СОЭ до 17 мм/ч. Гематурия снизилась до 20 в п/зр, хотя и сохранялась достаточно высокая протеинурия (до 2,6 г/сут). С этого времени начато медленное снижение дозы преднизолона, терапия циклофосфаном продолжалась в течение 9 мес. К 5 мес. от начала терапии констатирована ремиссия заболевания: уровень креатинина крови 0,08 ммоль/л, Нв – 124 г/л, лейкоциты – 10,2 тыс., СОЭ – 18 мм/ч; протеинурия – 0,8 г/сут, лейкоциты – 6 в п/зр, эритроциты – 8 в п/зр. В настоящее время продолжается поддерживающая терапия преднизолоном (15 мг/сут) и азатиоприном (100 мг/сут).

**Больной Я.** (51 год) госпитализирован в ГКБ № 52 25.10.2006 г. с жалобами на отеки голеней и стоп; кашель с мокротой, тошноту, слабость.

В течение примерно 10 лет страдает хроническим ларингофарингитом, и с 1999 г. часто возникает выраженная осиплость голоса. В 1991 г. при плановом обследовании анализы мочи без патологии. С 1994 г. в случайных анализах мочи: белок – 0,13 г/л, эритроциты – единичные в п/зр. В марте 2004 г. в анализе крови, выполненном в порядке диспансерного обследования, выявлено ускорение СОЭ до 50 мм/ч; Нв при этом был 137 г/л, лейкоциты крови – 5200.

С сентября 2005 г. беспокоили ноющие боли в поясничной области, что трактовалось неврологом как ишиалгия, по поводу которой назначались массаж и физиотерапия, не дававшие, однако, терапевтического эффекта. На этом фоне в июле 2006 г. появились отеки ног, АД повысилось до 200/120 мм рт. ст. В анализе мочи выявлены: белок – 3 г/л, лейкоциты – 15 в п/зр, эритроциты – все п/зр. Уровень креатинина крови – 144 мкмоль/л. Общий белок крови – 76 г/л. Выявленные изменения были оставлены больным без внимания, но в начале октября после переохлаждения появилась лихорадка до 39 °С, которая продолжалась в течение 3 сут и сопровождалась продуктивным кашлем. При рентгенографии диагностирована левосторонняя нижнедолевая пневмония, по поводу которой был госпитализирован в терапевтическое отделение. При обследовании выявлены анемия (Нв крови – 105 г/л), ускорение СОЭ (50 мм/ч). Лейкоциты крови – 8,2 тыс., в анализе мочи: белок – 5 г/л, эритроциты – все п/зр. Креатинин крови повышен до 430 мкмоль/л. 25.10.2006 г. переведен в нефрологическое отделение.

При поступлении: состояние средней тяжести, субфебрилитет 37,4 °С, бледен. Отеки голеней и стоп. На коже стоп и нижней трети голеней мелкоточечные петехиальные высыпания. АД 170/100 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота дыхания 20 в мин. Слева в нижних отделах легких выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. При рентгенографии: картина левосторонней нижнедолевой пневмонии, живот мягкий безболезненный, диурез 1000 мл/сут.

По лабораторным данным: Нв крови – 99 г/л, лейкоциты – 9,13 тыс., СОЭ – 63 мм/ч.

В анализе мочи: белок – 1 г/л, лейкоциты – 60 в п/зр, эритроциты – все п/зр. Креатинин крови – 1110 мкмоль/л, общий белок – 76 г/л, альбумин – 33 г/л.

При серологическом исследовании: С<sub>3</sub> – 70, антиДНК 31, АНФ отриц., криопреципитины отриц., пАНЦА – 1:40, антиБМК – 1:20.

По данным УЗИ размеры почек не изменены (RD 100 × 55, RS 97 × 52 мм).

Для уточнения диагноза 08.11.06 выполнена пункционная биопсия почки.

В препарате 19 клубочков, 5 из которых полностью гиалинизированы, еще в 4 – сегментарные рубцовые изменения. Из 14 несклерозированных клубочков в 9 имеются клеточные и фиброзно-клеточные, а в 5 клубочках – преимущественно фиброзные полулуния. В клубочках очаги фибриноидного некроза. В 4 клубочках с полностью разрушенной капсулой Боумена клеточные циркулярные полулуния распространяются на окружающую почечную ткань с образованием гранул. В этих же клубочках отмечается задержка большого количества нейтрофилов в капиллярных петлях. В интерстиции диффузно-очаговый склероз и выраженная перигломерулярная инфльтрация мононуклеарами и сегментоядерными лейкоцитами. В 1 артерии мелкого калибра видны рубцовые изменения стенки. При иммунофлюоресценции определяется слабое (1+) свечение IgG фокально в зонах склероза; слабое свечение IgA (±) в виде резорбционных гранул в подоцитах; свечение IgM отсутствует. Заключение: пауцимунный некротизирующий и гранулематозный гломерулонефрит со 100% полулуний.

С 08.11.06 начата патогенетическая иммуносупрессивная терапия: в виде 3 пульсов метипреда по 1000 мг, преднизолона ежедневно внутрь по 60 мг/сут; пульсов циклофосфана по 800 мг 1 раз в 14–21 сут. С момента поступления в отделение проводились сеансы гемодиализа с ультрафильтрацией. Учитывая поражение легких, а также выявленные антитела к базальной мембране клубочков (антиБМК), было выполнено 5 сеансов плазмафереза с объемом замещения 1900–500 мл (в среднем 2178 мл, 28 мл/кг) свежзамороженной плазмой в сочетании с 5% раствором альбумина.

На фоне терапии состояние больного улучшилось: уменьшилась слабость, изменения в легких регрессировали; уровень креатинина крови снизился до 200 мкмоль/л, в связи с чем гемодиализ прекращен. СОЭ снизилась до 10 мм/ч. Отмечена тенденция к нормализации уровня гемоглобина (103 г/л), уменьшение выраженности микрогематурии – до 8 в п/зр при персистировании выраженной протеинурии (2,7 г/сут). При повторном серологическом обследовании в феврале 2007 г. отклонений не выявлено. В настоящее время проводится поддерживающая терапия преднизолоном в дозе 20 мг/сут и ежемесячными пульсами циклофосфана.

Таким образом, приведенные наблюдения демонстрируют весьма полиморфное течение АНЦА-ваккулитов с развитием пауцимунного полулуниного некротизирующего гломерулонефрита и синдрома быстро прогрессирующей почечной недостаточности. В обоих случаях заболевание протекало с длительным неправильным субфебрилитетом, сменившимся у второго больного кратковременным эпизодом высокой лихорадки, кожным ангиитом с появлением петехиальных высыпаний типичной локализации (на ногах) и миалгиями вследствие скелетно-мышечного артериита.

Кроме того, у первого больного экстраренальными проявлениями васкулита были также поражения среднего уха и глаза, а у второго – поражение легких с формированием, таким образом, легочно-почечного синдрома. Для обоих больных было характерно галопирующее прогрессирование почечной недостаточности, чему морфологически соответствовали высокий процент полулуний (86 и 100%) и распространенные некротические изменения клубочков. Хотя морфологическая картина БПГН и не позволяет с уверенностью диагностировать тип васкулита в каждом из этих наблюдений, все же гранулематозный характер воспаления (с перигломерулярной, а не тубулоинтерстициальной локализацией гранулем) во втором случае больше склоняет к диагнозу гранулематоза Вегенера, тем более что яркой клинической манифестации заболевания у этого больного предшествовал упорный, тяжелый и рефрактерный к традиционной терапии ларингофарингит, а развитию почечной недостаточности сопутствовало тяжелое поражение легких (альвеолярный капиллярит). Можно полагать также, что в отличие от первого больного с коротким сроком заболевания в этом случае клинически ярко манифестировал не дебют, но обострение болезни, тогда как на самом деле васкулит начался несколькими годами раньше и проявился в тот период ларингофарингитом и умеренным поражением почек, прервавшись далее спонтанной ремиссией. Упоминания о таком течении АНЦА-васкулитов имеются в литературе, и к этому предположению склоняют также как данные о высокой СОЭ за 2 года до манифестации болезни, так и, в особенности, склеротические изменения клубочков и стенки артерии в нефробиоптате. Именно наличие нефросклероза отличает второй случай от первого, и это четко коррелирует с разным ответом на терапию. Если у первого больного функция почек восстановилась полностью, то во втором – пока удалось достичь лишь частичного ее восстановления. Лечение гемодиализом у этого больного, как и у первого больного, удалось прекратить, хотя оно и было более продолжительным, чем в первом случае. Однако оба наблюдения демонстрируют возможность положительного терапевтического эффекта при АНЦА-васкулитах и полулунином пауцииммунном БПГН, даже если они



Рис. 10. Двухсторонние диффузные инфильтративные изменения легких при микроскопическом полиангиите

протекают с почти стопроцентным развитием полулуний и тяжелой, подчас олигоанурической почечной недостаточностью, требующей лечения гемодиализом.

### Обсуждение результатов

АНЦА-васкулиты представляют собой системные аутоиммунные заболевания, в патогенезе которых ведущую роль играют антитела к компонентам цитоплазмы нейтрофилов. Их клиническая картина отличается яркостью проявлений и большим полиморфизмом, обусловленным распространенным ангиитом и связанным с этим повреждением различных органов и тканей, и в частности кожи (дермальный венолит), респираторной системы, желудочно-кишечного тракта, скелетных мышц, периферических нервов и др. Особое место в клиническом течении АНЦА-васкулитов занимает поражение легких (альвеолярный капиллярит) (рис. 10), нередко протекающее с фатальными легочными кровотечениями и дыхательной недостаточностью, а также БПГН, который иногда и не сопровождается патологией других органов («ограниченно-почечный васкулит»). В наших наблюдениях последний имел место у 2 из 19 больных.

В типичных случаях АНЦА-васкулиты протекают с неправильной лихорадкой или субфебрилитетом, что нередко является причиной госпитализации больных в инфекционные отделения. После исключения инфекции они переводятся далее в общетерапевтические (реже в ревматологические) стационары, где в связи с выявленными одновременно поражениями легких проводится лечение по поводу пневмонии. И только выявление в процессе общего обследования почечной недостаточности наводит на мысль о системном заболевании и заставляет привлечь к лечению нефролога. Следует отметить, что у части больных такому течению заболевания предшествуют острые респираторные инфекции, принимающие далее затяжной или рецидивирующий характер. Длительные воспалительные процессы в верхних дыхательных путях заставляют больных на протяжении месяцев и даже лет лечиться у отоларингологов, традиционные назначения которых оказываются малоэффективны. Весьма характерна для дебюта и даже для доклинической стадии заболевания прогрессирующая слабость (в наших наблюдениях она имела место у всех больных), нередко миалгии разной локализации, обусловленные скелетно-мышечным ангиитом, часто наблюдается значительное похудание, вслед за которыми и/или на их фоне «внезапно» возникает лихорадка, сопровождаемая поражением кожи и миалгиями/артралгиями.

Частота поражения легких зависит от варианта АНЦА-васкулита и составляет от 50 до 90%. Поражение кожи наблюдается в 40–60%, лор-органов – в 35–90%, желудочно-кишечного тракта – в 50% случаев. При этом для гранулематоза Вегенера наиболее характерно поражение легких (до 90% больных) и лор-органов (90%), а для микроскопического полиангиита – поражение суставов (60%) [11].

Среди наблюдавшихся нами больных наиболее частым проявлением заболевания была неправильная лихорадка – у 16 из 19 больных, тогда как поражение кожи отмечалось лишь примерно у половины (10 из 19) больных. Почти столь же часто (у 9 из 19 больных) мы

наблюдали поражение легких, протекавшее более чем в половине случаев с явлениями дыхательной недостаточности и/или эпизодами кровохарканья.

Известно, что АНЦА-ассоциированное поражение почек является основной причиной развития БПГН и составляет более половины в общей структуре этого варианта гломерулонефрита. При этом, как указывалось выше, в зависимости от типа АНЦА-вакулита частота поражения почек может варьировать от 45 до 90%, будучи минимальной при синдроме Чарга-Стросс и максимальной при микроскопическом полиангиите [11]. Хотя патогенетическую роль АНЦА при этом иммунопатогенетическом варианте БПГН в настоящее время можно считать доказанной, тем не менее они выявляются не у всех пациентов с пауцииммунным БПГН, а примерно в 80–85% случаев [13]. Мы также обнаруживали АНЦА лишь у 15 из 19 больных (в 79% случаев), причем пАНЦА, как и в наблюдениях других авторов, преобладали (у 11 из 15 больных), тогда как цАНЦА определялись лишь в 4 из 15 случаев.

Клиническая картина АНЦА-ассоциированного БПГН отличается острой и быстрым прогрессированием почечной недостаточности на фоне относительно умеренной, но иногда и выраженной протеинурии и резко выраженной гематурии. Это полностью соответствует и нашим наблюдениям. Почечная недостаточность во всех случаях развивалась остро и нарастала до максимального уровня в течение 1–5 мес. (медиана 3,5 (2; 6) мес.), причем у большинства пациентов это наблюдалось на фоне относительно умеренной протеинурии (медиана 0,93 (0,52; 2,4) г/сут), но резко выраженной микрогематурии, когда эритроциты покрывали все поля зрения.

С морфологической точки зрения в 18 проследженных нами случаях имел место характерный пауцииммунный гломерулонефрит с формированием полулуний более чем в 50% клубочков (медиана 75 (50; 92) %) при отсутствии либо лишь незначительном отложении иммуноглобулинов в базальной мембране клубочков [12]. Лишь в одном случае доминировал ТИН, который, по данным С.М. Lockwood (1991), возможен в редких случаях АНЦА-вакулита. Правда, в нашем наблюдении, с учетом выявления в биоптате гломерулосклероза, нельзя исключить и предшествовавший гломерулонефрит, который к моменту биопсии вступил в склерозирующую стадию [18].

В настоящее время при АНЦА-вакулитах и ассоциированном с ними полулунном гломерулонефрите не вызывает сомнения эффективность комбинированной терапии кортикостероидами и цитостатиками. При этом обычный индукционный режим терапии включает кортикостероиды в виде трех пульсовых введений по 500–1000 мг, преднизолон внутрь в дозе 1 мг/кг (максимально 80 мг/сут) в течение 1–3 мес. с последующим медленным снижением и цитостатики, как правило Циклофосфан внутрь в дозе 1–2 мг/кг/сут либо в виде болюсных введений в дозе 0,5 на 1 г/м<sup>2</sup> в мес. [7, 17, 19]. Такая терапия приводит к повышению выживаемости больных в течение первого года от начала заболевания более чем до 80% и до 75% и выше к 5-му году болезни [15, 20]. Почечная выживаемость в течение первого года составляет от 75 до 100%, а в течение последующих пяти лет – 60–80% [8, 17]. Наши данные полностью

согласуются с литературными. Хотя относительная малочисленность группы и относительно небольшие сроки наблюдения и не позволили нам достоверно оценить выживаемость, как почечную, так и больных, тем не менее терапия в наших наблюдениях оказалась эффективной в 15 из 19 (79%) случаев.

В последние годы все чаще обсуждается роль плазмафереза в лечении АНЦА-вакулитов и пауцииммунного БПГН. Высказываются мнения о его высокой эффективности. Однако наш весьма ограниченный опыт не позволяет высказаться по этому поводу, тем более что применявшийся нами режим плазмафереза отличался от рекомендуемого меньшей интенсивностью и, главное, меньшими объемами замещения.

Среди клинико-демографических и лабораторных факторов, определяющих резистентность к терапии, многие авторы выделяют: возраст больных свыше 60 лет, поражение легких, уровень протеинурии, наличие или отсутствие артериальной гипертонии, а также тяжесть почечной дисфункции (уровень креатинина крови) [15, 16]. Наши наблюдения не согласуются с этими представлениями. Так, в проследженной нами группе возраст больных не влиял на ответ на терапию. Она оказалась эффективной в том числе и у 3 больных старше 60 лет, тогда как в группе, где терапия была безуспешна, все 4 больных были в возрасте от 19 до 57 лет. Поражение легких имело место у 7 из 15 больных в группе «ответивших» на терапию и у 2 из 4, где эффект терапии отсутствовал. При этом явления дыхательной недостаточности в сочетании с эпизодами кровохарканья отмечались лишь у одного больного из 4, рефрактерных к терапии, и у 4 больных из 15, у которых она была успешной. Уровень протеинурии к началу терапии в группе, где терапия оказалась эффективной, варьировал от 0,3 до 3 г/сут, а в группе с отсутствием эффекта находился в диапазоне 2–4 г/сут, и хотя у последних и можно отметить некоторую тенденцию к более высокой протеинурии, но значимых различий в медианах этого показателя нам выявить не удалось (0,9 (0,47; 1,6) г/сут и 2,0 (0,6; 4,0) г/сут,  $p = 0,28$ ). Таким образом, наши данные не позволяют утверждать бесспорное значение возраста, поражения легких и уровня протеинурии как основных предикторов рефрактерности к терапии.

Это же относится и к степени нарушения функции почек, которая, как полагают некоторые авторы, может рассматриваться как предиктор безуспешности терапии. По данным A.D. Booth et al. (2003), при АНЦА-ассоциированном БПГН и уровне креатинина крови в дебюте заболевания выше 500 мкмоль/л почечная выживаемость составляет лишь 55%, а по мнению S. Kaplan-Pavlovic et al. (2003), повышение креатинина крови в начале болезни более чем до 400 мкмоль/л сопряжено с повышенным риском развития терминальной ХПН [2, 16]. Наши наблюдения противоречат данным этих авторов, возможно в связи с отличиями в длительности и остроте болезни в проследженной нами группе. В частности, мы констатировали эффект терапии у 8 из 12 больных с уровнем креатинина крови более 500 мкмоль/л, в том числе у 6 из 10 больных, нуждавшихся в лечении гемодиализом. Поэтому мы полагаем, что уровень креатинина крови в дебюте АНЦА-ассоциированного БПГН не является основанием для отказа от



терапии, но важным условием такого подхода является морфологическое подтверждение остроты и ранней стадии процесса, когда отсутствует далеко зашедший нефросклероз.

То же самое можно сказать и относительно выраженности экстракапиллярной реакции и некротических изменений клубочков. Ремиссии БПГН удалось достигнуть у 10 больных, у которых доля клубочков с полулунными превышала 50%, а у 4 из них достигала 80–100%. При этом в 5 таких случаях развилась полная ремиссия заболевания.

Некротические изменения в клубочках мы наблюдали у 10 больных, и они выявлялись у 7 из 15 пациентов, у которых развилась ремиссия заболевания (в 4 случаях – полная). При этом доля клубочков с некротическими изменениями в группе ответа на терапию варьировала от 8 до 36%. В группе больных, рефрактерных к лечению, некротические изменения в почечных клубочках отмечались у 3 из 4 пациентов. Полученные нами данные полностью согласуются с литературными, согласно которым выраженные некротические изменения и высокий процент клубочков с полулунными являются показателями остроты и активности процесса в почечной ткани и не должны являться причиной отказа от терапии [17].

Основным морфологическим фактором, влияющим на успех терапии и степень восстановления почечной функции, по данным как наших наблюдений, так и многих других исследователей, был уровень «хронизации» воспалительного процесса в почечной ткани. Так, в наших наблюдениях основным морфологическим предиктором неполного восстановления почечной функции явилась степень гломерулосклероза ( $p = 0,016$ ), которая и другими авторами рассматривается как один из основных предикторов резистентности к терапии [7, 19].

### Выводы

Наблюдения 19 больных с морфологически верифицированным поражением почек в рамках ANCA-васкулитов позволяют сделать следующие заключения:

– ANCA БПГН в большинстве случаев ассоциируется с системными васкулитами, но у небольшой части больных является изолированным, протекающим, по видимому, как изолированно-почечный васкулит;

– при отсутствии распространенного нефросклероза своевременное начало терапии кортикостероидами в комбинации с цитостатиками может быть эффективным у 70–80% больных с ANCA-ассоциированным БПГН;

– в таких случаях тяжесть почечной дисфункции, оцененная по уровню креатинина крови, не является предиктором рефрактерности к терапии. Лечение может быть успешным и при уровне креатинина крови выше 500 мкмоль/л;

– тяжесть экстракапиллярной реакции не может рассматриваться как предиктор рефрактерности к терапии ANCA-ассоциированного БПГН;

– распространенность и выраженность гломерулосклероза препятствуют достижению полной ремиссии ANCA-ассоциированного БПГН, эффективность лечения в таких случаях ограничивается лишь частичной ремиссией и частичным регрессом почечной дисфункции.

### Литература

1. Belmont HM. Treatment of ANCA-associated Systemic Vasculitis. Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases 2006; 64: 60–66.
2. Booth AD, Pusey CD, Jayne DR. Renal vasculitis – an update in 2004. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 1964–1968.
3. Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, Plaisance M, Pusey CD, Jayne DR. Outcome of ANCA-Associated Renal Vasculitis: A 5-Year Retrospective Study. Am J Kidney Dis 2003; 41: 776–784.
4. Eisenberger U, Fakbouri F, Vanhille P. et al. ANCA-negative pauciimmune renal vasculitis: histology and outcome. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 1392–1399.
5. Glassock RJ. Crescentic glomerulonephritis. In: Treatment of primary glomerulonephritis. Ed. C. Ponticelli and R.J. Glassock. – Oxford: Oxford Univ Press, 1997: 234.
6. Hoffman GS, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. Arthritis Rheum 1998; 41: 1521–1537.
7. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai H, Jennette CE, Jennette JC, Nachman PH. Predictors of Relapses and Treatment Resistance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Small-Vessel Vasculitis. Ann Intern Med 2005; 143.
8. Jennette JC. Crescentic glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 2001; 16 (Suppl. 6): 80–82.
9. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of international consensus conference. Arthritis Rheum 1994; 37: 187–192.
10. Jennette JC, Falk RJ. The pathology of vasculitis involving the kidney. Am J Kidney Dis 1994; 24: 130–141.
11. Jennette JC, Falk RJ. Renal and systemic vasculitis. In: Comprehensive Clinical Nephrology. Second ed. Ed. Richard Johnson and John Feehally, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sidney, Toronto, 2003: 341–355.
12. Jennette JC. Rapidly progressive and crescentic glomerulonephritis. Kidney Int 2003; 63: 1164–1172.
13. Jennette JC, Thomas DB. Pauciimmune and Cytoplasmic Autoantibody-Mediated Crescentic Glomerulonephritis and Vasculitis. In: Heptinstall's Pathology of the Kidney. Sixth ed. Ed. J.C. Jennette, J.L. Olson, M.M. Schwartz, F.G. Silva: Philadelphia, 2007: 643–673.
14. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. N Engl J Med 1997; 337: 1512.
15. Kallenberg CG, Heeringa P. and Stegeman CA. Mechanisms of Disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. Nature Clinical Practice Rheumatology, 2006; 2: 661–670.
16. Kaplan-Pavlovic S, Cerk K, Kveder R, Lindic J, Vizjak A. Clinical prognostic factors of renal outcome in antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated glomerulonephritis in elderly patients. Nephrol Dial Transplant 2003; 18 (Suppl. 5): v5–7.
17. Little MA, Pusey CD. Glomerulonephritis due to antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: An update on approaches to management. 2005; 10: 368–376.
18. Lockwood CM. Antineutrophil cytoplasm autoantibody: the nephrologists's perspective. Am J Kidney Dis 1991; 18: 171.
19. Neumann I, Kain R, Regele H. et al. Histological and clinical predictors of early and late renal outcome in ANCA-associated vasculitis. Nephrol Dial Transplant 2004; 20: 96–104.
20. Savage C. ANCA-associated renal vasculitis. Kidney Int 2001; 20: 1614–1627.