

DOI: 10.28996/2618-9801-2023-2-275-283

Клинико-морфологические особенности АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита

Г.А. Постникова¹, О.В. Симонова¹, Е.С. Столяревич^{2,3,4}

¹ Кафедра госпитальной терапии ФБГОУ ВПО Кировский Государственный медицинский университет МЗ РФ, 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112, Российская Федерация

² ГБУЗ "Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы", Московский городской нефрологический центр, 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Российская Федерация

³ ФБГОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, 127473, Москва, Российская Федерация

⁴ отдел нефрологических проблем трансплантации почки ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова», 123182, Москва, Щукинская ул., д. 1, Российская Федерация

Для цитирования: Постникова Г.А., Симонова О.В., Столяревич Е.С. Клинико-морфологические особенности АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита. Нефрология и диализ. 2023. 25(2):275-283. doi: 10.28996/2618-9801-2023-2-275-283

Clinical and morphological features of ANCA-associated glomerulonephritis

G.A. Postnikova¹, O.V. Simonova¹, E.S. Stolyarevich^{2,3,4}

¹ The Department of Hospital Therapy of the Kirov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 610998, Kirov, 112, K. Marx str., Kirov, Russia

² Moscow City Nephrology Center, Moscow City Hospital №52, 2/3 Pekhotnaya Str, 123182, Moscow, Russian Federation

³ Department of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University, 20, Delegatskaya str., build. 1, 127473, Moscow, Russian Federation

⁴ Department of Nephrological problems of kidney transplantation of FSBI "V.I. Shumakov Federal Center of Transplantology and Artificial organs", 1, Schukinskaya str., 123182, Moscow, Russian Federation

For citation: Postnikova G.A., Simonova O.V., Stolyarevich E.S. Clinical and morphological features of ANCA-associated glomerulonephritis. Nephrology and Dialysis. 2023. 25(2):275-283. doi: 10.28996/2618-9801-2023-2-275-283

Ключевые слова: антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела, АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит, АНЦА-ассоциированный васкулит, иммуносупрессивная терапия

Резюме

Цель: проанализировать клинико-морфологические особенности, эффективность иммуносупрессивной терапии, исходы АНЦА-ГН.

Материалы и методы: в исследование включен 31 пациент с морфологически подтвержденным АНЦА-ГН, в возрасте от 27 до 73 лет. Анализировались клинические и морфологические особенности, эффективность иммуносупрессивной терапии, исходы. **Результаты:** 5 пациентам диагностирован гранулематоз с полиангиитом, 5 – микроскопический полиангиит, 4 – АНЦА-васкулит с неопределенным фенотипом, 17 – изолированный АНЦА-ГН. Во время морфологической диагностики у всех пациентов был повышен креатинин сыворотки крови от 224 до 1520 мкмоль/л,

Адрес для переписки: Галина Алексеевна Постникова

e-mail: postnikovakirov@yandex.ru

Corresponding author: Galina Postnikova

e-mail: postnikovakirov@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3289-3419>

у 13 имелась потребность в гемодиализе. Полулунный морфологический тип АНЦА-ГН обнаружен у 23 пациентов (74%), фокальный – у 3, смешанный – у 3, склеротический – у 2. Выявлена достоверная прямая корреляция между уровнем креатинина и процентом полулуний в биоптате ($r=+0,536$; $p=0,0019$), а также процентом фиброза интерстиция ($r=+0,511$; $p=0,0033$). Выделены группы риска неблагоприятного почечного исхода по индексу Brix: низкий – 1, средний – 14, высокий риск – 16 пациентов. Иммуносупрессивная терапия глюкокортикостероидами и пульсами циклофосфана имела положительный эффект в 15 случаях (48%). Умерли 11 (35%). Причины смерти в 7 случаях инфекции, в 5 – COVID-19. Неблагоприятный исход АНЦА-ГН достоверно связан с величиной BVAS ≥ 24 баллов ($p=0,044$), с наличием поражения легких и кровохарканьем ($p=0,002$). Почечная выживаемость составила: 12-месячная – 76%, 36-месячная – 42%, 60-месячная – 30%. В группах риска 36-месячная почечная выживаемость составила: при низком (0 баллов) – 100%, при среднем (2-7 баллов) – 83%, при высоком риске (8-11 баллов) – 23%. Почечная выживаемость достоверно зависит от процента фиброза интерстиция ($p=0,04$) и BVAS ($p=0,001$). Общая выживаемость составила за 12 месяцев 83%, 36 – 67%, 60 месяцев – 52%. Выявлена достоверная связь общей выживаемости с высокой активностью васкулита: BVAS ≥ 24 баллов ($p=0,047$) и наличием поражения лёгких с кровохарканьем ($p=0,003$). Выводы: при АНЦА-ГН почечная выживаемость зависит от % фиброза интерстиция, общая выживаемость – от активности васкулита.

Abstract

Objective: to analyze the clinical and morphological features, the effectiveness of immunosuppressive therapy, and the outcomes of ANCA-GN.

Materials and methods: the study included 31 patients with a morphologically confirmed diagnosis of ANCA-GN, aged from 27 to 73 years. Clinical and morphological features, the effectiveness of immunosuppressive therapy, and outcomes were analyzed.

Results: 5 patients were diagnosed with granulomatosis with polyangiitis, 5 with microscopic polyangiitis, 4 with ANCA-vasculitis with an indeterminate phenotype, and 17 with isolated ANCA-GN. During morphological diagnosis, all patients had elevated serum creatinine from 224 to 1520 mmol/l, and 13 required hemodialysis. Crescentic morphological type of ANCA-GN was found in 23 patients (74%), focal in 3, mixed in 3, and sclerotic in 2 patients. A significant direct correlation was found between creatinine levels and the percentage of crescents in the biopsy ($r=+0.536$; $p=0.0019$), as well as the percentage of interstitial fibrosis ($r=+0.511$; $p=0.0033$). Risk groups of unfavorable renal outcome according to the Brix index were identified: low 1, medium 14, and high-risk 16 patients. Immunosuppressive therapy with glucocorticosteroids and cyclophosphane pulses had a positive effect in 15 cases (48%). 11 (35%) died. Causes of death in 7 cases was an infection, in 5 cases COVID-19. The unfavorable outcome of ANCA-GN was significantly associated with a BVAS value of ≥ 24 points ($p=0.044$), with the presence of lung damage and hemoptysis ($p=0.002$). Renal survival was: 12-month 76%, 36-month 42%, and 60-month 30%. In the risk groups, the 36-month renal survival was: at low (0 points) – 100%, at average (2-7 points) – 83%, at high risk (8-11 points) – 23%. Renal survival significantly depends on the percentage of interstitial fibrosis ($p=0.04$) and BVAS ($p=0.001$). The overall survival rate for 12 months was 83%, 36 – 67%, 60 months – 52%. There was a significant association of overall survival with high vasculitis activity: BVAS ≥ 24 points ($p=0.047$) and the presence of lung lesions with hemoptysis ($p=0.003$). Conclusions: in ANCA-GN, renal survival depends on the % of interstitial fibrosis, and overall survival depends on the activity of vasculitis.

Key words: antineutrophil cytoplasmic autoantibodies, ANCA-associated glomerulonephritis, ANCA-associated vasculitis, immunosuppressive therapy

Гломерулонефриты, связанные с образованием аутоантител к компонентам цитоплазмы нейтрофилов (АНЦА), представляя собой некротизирующее воспаление капилляров клубочков с отсутствием или небольшим количеством отложений иммунных депозитов [1, 2]. В большинстве случаев АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (АНЦА-ГН) является одним из клинических проявлений системного АНЦА-ассоциированного васкулита (ААВ), однако может быть и изолированным почечным васкулитом. Вне зависимости от наличия АНЦА в сыворотке крови для диагностики АНЦА-ГН необходимо проведение нефробиопсии и морфологическая верифи-

кация диагноза. Чаще всего выявляют фокальный или диффузный экстракапиллярный гломерулонефрит с образованием клеточных и фиброзно-клеточных полулуний [1-3]. Клинически у пациентов часто наблюдается быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) с развитием тяжелой почечной недостаточности и плохим прогнозом [1, 3, 4]. Без патогенетической терапии большинство (до 80%) пациентов АНЦА-ГН погибают в первый год заболевания. 5-летняя выживаемость пациентов с АНЦА-ГН на фоне проведения агрессивной иммуносупрессивной терапии не превышает 75%, причем 25-30% выживших пациентов остаются на постоян-

ной заместительной почечной терапии (ЗПТ) [1, 3, 5, 6]. Заболеваемость и распространенность АНЦА-ГН в Российской Федерации неизвестна, однако исследователи отмечают тенденцию к их нарастанию в последние годы [1].

Цель исследования. Проанализировать клинико-морфологические особенности, эффективность иммуносупрессивной терапии, исходы АНЦА-ГН.

Материалы и методы. В исследование включен 31 пациент с морфологически подтвержденным диагнозом АНЦА-ГН. Все пациенты проходили обследование и получали лечение в нефрологическом отделении Кировской областной клинической больницы (КОКБ) в период с 2014 по 2022 гг., затем амбулаторно наблюдались нефрологом. Возраст пациентов составил от 27 до 73 лет, медианный – 59,5 лет (таблица 1). 48% пациентов на момент морфологической диагностики заболевания были старше 60 лет. Мужчин было 13, женщин – 18; соотношение мужчины: женщины составило 1:1,4. Всем пациентам при первичном поступлении было проведено физикальное, лабораторное и инструментальное обследование, исключившее злокачественные, воспалительные, инфекционные заболевания, которые могли бы вызвать появление в крови АНЦА [1, 2]. АНЦА определялись в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, с типированием к протеназе-3 и миелопероксидазе. Всем пациентам проведена нефробиопсия с исследованием биоптатов в условиях патологоанатомического отделения ГБ №52 г. Москвы. Морфологические изменения классифицированы нами с учетом рекомендаций Berden et al. [1, 2]. Оценка прогноза почечной выживаемости с учетом доли неизменённых клубочков, атрофии канальцев, фиброза интерстиция и уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на момент установки диагноза проводилась с использованием индекса Brixet et al, 2018 [1, 7]. Перед выполнением биопсии почки оценивалась активность васкулита по индексу BVAS v.3 (Birmingham Vasculitis Activity Score, version 3,0) [1]. Для оценки активности гломерулонефрита учитывали степень протеинурии и выраженность гематурии, скорость нарастания и уровень креатинина, уровень альбумина сыворотки крови. Стадию хронической болезни почек (ХБП) диагностировали на основании рекомендаций K/DOQI, с учетом величины СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ [4]. Учитывалась потребность пациента в гемодиализе на момент диагностики заболевания и при дальнейшем наблюдении. Сроки наблюдения пациентов составили от 1 месяца (до летального исхода) до 108 месяцев. Иммуносупрессивная терапия с учетом клинических рекомендаций KDIGO (Kidney Diseases: Improving Global Outcomes, 2012) [5] назначалась всем пациентам АНЦА-ГН. Индукцию ремиссии проводили пульс-терапией метилпреднизолоном 10 мг/кг массы тела от 1 до 3 дней с переходом на пероральный прием преднизолона

0,5-1 мг/кг массы тела в сутки. Глюкокортикостероиды (ГК) применяли в сочетании с пульс-терапией циклофосфамидом (ЦФ) 7,5-10 мг/кг массы тела 1 раз в 3 недели. Суммарные дозы ЦФ составили от 0,8 до 9,6 гр. Лечение плазмообменом не применялось. По достижении ремиссии переходили на поддерживающую терапию азатиоприном 25-100 мг в течение от 1 до 48 месяцев. Ремиссией считали исчезновение потребности в гемодиализе, улучшение функции почек до уровня ХБПС 3а-4, снижение выраженности протеинурии и эритроцитурии, отсутствие системных внепочечных признаков активности васкулита. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v.3.0.9 (разработчик – ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычисляли медиану и процентильный интервал (25-й и 75-й процентиля). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Количественные данные исследовались методом парной линейной регрессии. Для выявления различий между группами применяли U-критерий Манна-Уитни. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса. Построение прогностической модели вероятности исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Клиническая и морфологическая характеристика пациентов с АНЦА-ГН представлена в таблице 1. У всех пациентов к моменту морфологической диагностики заболевания имела место клиника быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПГН): острый нефритический синдром с азотемией, нарастающей более чем в 2 раза в течение 3 месяцев. БПГН у всех пациентов сопровождался общими системными проявлениями: лихорадка, миалгия, артралгия, снижение массы тела. Из других внепочечных системных проявлений часто выявлялась полинейропатия (в 48% случаев). У 8 пациентов (26%) по данным компьютерной томографии имело место интерстициальное поражение легких, клинически проявлявшееся кровохарканьем. Реже выявлялось поражение ЛОР-органов и кожи. Все пациенты были АНЦА-позитивные, причем преобладали АНЦА к миелопероксидазе (77%). В соответствии с определением, принятым на согласительной конференции в Чепел-Хилле в 2012 г., 5 пациентам был диагностирован гранулематоз с полиангиитом (ГПА), 5 – микроскопический полиангиит (МПА). У 4 пациентов конкретный фенотип ААВ определить не удалось, хотя у них имелись отдельные экстраренальные признаки: пе-

Таблица 1 | Table 1

Клинические и морфологические особенности АНЦА-ГН (n=31)
Clinical and morphological features of ANCA-GN (n=31)

Показатель (на момент установки диагноза)	Значение показателя
Мужчины/женщины	13/18 (1:1,4)
Возраст, годы > 60 лет, n (%)	59,5 (27; 73) 15 (48%)
BVAS, баллы	21,7 (11; 55)
Системные внепочечные проявления:	
Общие симптомы (лихорадка, миалгия, артралгия, снижение массы тела > 2 кг), n (%)	31 (100%)
Поражение кожи, n (%)	6 (19%)
Поражение ЛОР-органов, n (%)	5 (16%)
Полинейропатия, n (%)	15 (48%)
Поражение лёгких, кровохарканье, n (%)	8 (26%)
АНЦА к миелопероксидазе, n (%)	24 (77%)
АНЦА к протеиназе-3, n (%)	7 (23%)
Гранулематоз с полиангиитом, n (%)	5 (16%)
Микроскопический полиангиит, n (%)	5 (16%)
АНЦА-васкулит с неопределённым фенотипом, n (%)	4 (13%)
АНЦА-ассоциированный васкулит с изолированным поражением почек, n (%)	17 (55%)
БПГН, n (%)	31 (100%)
Протеинурия, г/сутки	от 2,2 до 9,6
Наличие нефротического синдрома, n (%)	2 (6%)
Гематурия, n (%)	31 (100%)
Артериальная гипертензия, n (%)	31 (100%)
Анемия, n (%)	31 (100%)
Креатинин, мкмоль/л	482 (224; 1520)
СКФ, мл/минуту	19 (3; 42)
Потребность в гемодиализе, n (%)	13 (42%)
Тяжесть АНЦА-ГН:	
Средней тяжести, n (%)	3 (9,7%)
Тяжелое течение, n (%)	28 (90,3%)
Морфологические типы АНЦА-ГН:	
С полулуниями > 50%, n (%)	23 (74%)
Фокальный, n (%)	3 (9,7%)
Смешанный, n (%)	3 (9,7%)
Склеротический, n (%)	2 (6%)
Степень риска почечной выживаемости с учетом индекса ANCA renal risk score, баллы:	
Низкий риск (0 баллов), n (%)	1 (3%)
Средний риск (2-7 баллов), n (%)	14 (45%)
Высокий риск (8-11 баллов), n (%)	16 (52%)

риферическая полинейропатия, дерматит, серозный синусит. У 17 пациентов АНЦА-ГН экстраренальные поражения отсутствовали, что позволило предположить изолированный АНЦА-ГН. Активность васкулита по индексу BVAS \bar{x} 3 у пациентов с ГПА и МПА в среднем составляла 29,7 баллов (18;55). При АНЦА-ГН с неопределённым фенотипом и АНЦА-ГН с изолированным поражением почек BVAS \bar{x} 3 был значительно ниже: 15 баллов (11;18). Клинические проявления поражения почек у пациентов АНЦА-ГН были представлены БПГН, с нарастанием уровня креатинина сыворотки крови в два раза менее чем за три месяца. На момент проведения нефробиопсии функция почек была снижена у всех больных, уровень креатинина составлял от 224 до 1520 мкмоль/л. У 13 пациентов (42%) имела тяжелая почечная недостаточность с олигурией, требовавшая проведения процедур гемодиализа (ГД). Мочевой синдром у всех пациентов включал эритроцитурию различной степени выраженности. Протеинурия

в большинстве случаев была умеренной: от 1 до 3 г/сутки. У двух пациенток в дебюте заболевания протеинурия была массивной (6-8 г/сутки) и вызвала нефротический синдром (НС) с гипоальбуминемией 26-27 г/л. Артериальная гипертензия имела в 100% случаев. Более 90% составили пациенты с тяжелым течением АНЦА-ГН: с креатинином более 400 мкмоль или требующие гемодиализа; среднетяжелое течение наблюдалось у 3 пациентов, легкое течение отсутствовало.

Светооптическое и иммунофлуоресцентное исследование нефробиоптатов выявило характерные морфологические признаки АНЦА-ГН: фиброзно-клеточные или фиброзные полулуния от 18 до 100% в биоптате, признаки некротизирующего васкулита у 10 пациентов. У двух пациенток обнаружен диффузный склерозирующий гломерулонефрит (клинически у них наблюдалась массивная протеинурия и гипоальбуминемия). По классификации Berden A.E. [2], выделены морфологические типы

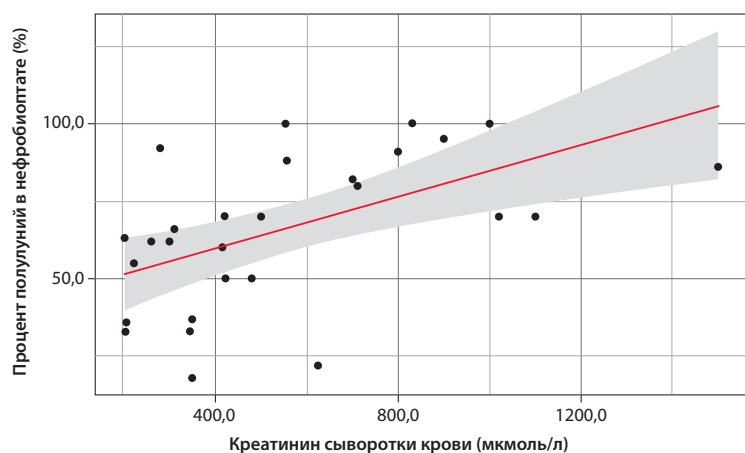


Рис. 1. График регрессионной функции, характеризующий прямую зависимость уровня креатинина в сыворотке крови момент диагностики от процента полулуний в нефробиоптате: $r=+0,605$; $p<0,001$.

Fig. 1. A regression function graph that characterizes the direct dependence of serum creatinine levels at the time of diagnosis on the percentage of crescents in the nephrobiopsy: $r=+0.605$; $p<0.001$.

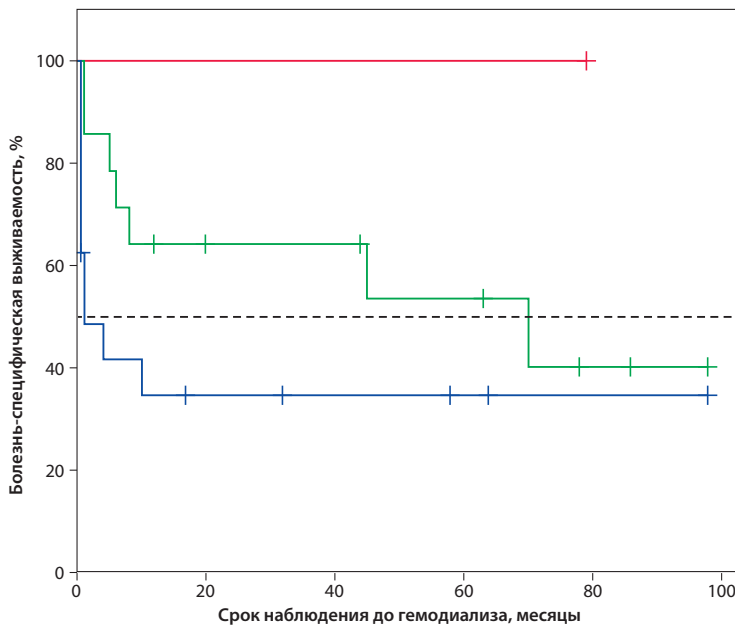
АНЦА-ГН. Полулунный тип АНЦА-ГН (с клеточными или фиброзно-клеточными полулуниями более чем в 50% клубочков) обнаружен у 23 пациентов, что составило 74% от общего числа. У 3 пациентов выявлен фокальный АНЦА-ГН ($\geq 50\%$ нормальных клубочков), у 3 – смешанный морфологический тип ($<50\%$ нормальных клубочков, $<50\%$ полулуний, $<50\%$ глобального склероза); у 2 – склеротический тип (с глобальным склерозом более чем в 50% клубочков). С учетом морфологических признаков (доли неизменённых клубочков, атрофии канальцев и фиброза интерстиция), а также уровня СКФ на момент диагностики заболевания рассчитан индекс оценки прогноза почечной выживаемости в баллах по Brix S.R. [7]. Выделены группы риска неблагоприятного почечного исхода пациентов АНЦА-ГН по индексу Brix: низкий риск (0 баллов) – у 1; средний риск (2-7 баллов) – у 14; высокий риск (8-11 баллов) – у 16 пациентов. При статистической обработке данных обнаружена достоверная прямая корреляция между уровнем креатинина в сыворотке крови пациентов на момент проведения нефробиопсии и процентом полулуний в биоптате: $r=+0,605$; $p<0,001$ (рисунок 1), а также с процентом атрофии канальцев и фиброза интерстиция ($r=+0,511$; $p=0,0033$).

Индукционная иммуносупрессивная терапия ГК и пульсами ЦФ имела положительный эффект в 15 случаях (48%). У четверых пациентов в течение первого месяца патогенетического лечения исчезла потребность в гемодиализе. В 6 случаях функция почек улучшилась до уровня ХБП 3а, протеинурия снизилась до менее 0,5 г/сутки, исчезла эритроцитурия. У 9 пациентов СКФ повысилась до уровня ХБП 3б-4, значительно уменьшилась выраженность мо-

чевого синдрома. Во всех 15 случаях исчезли системные внепочечные признаки активности васкулита. В дальнейшем пациенты принимали поддерживающую терапию азатиоприном и низкими дозами ГК в течение 6-48 месяцев. У 5 пациентов развились рецидивы заболевания, в связи с чем возобновлялась терапия ЦФ и средними дозами ГК. Суммарные дозы ЦФ составили от 0,8 до 9,6 гр. Во всех случаях при рецидивах в сыворотке крови обнаруживались АНЦА к протеиназе-3. Сроки наблюдения пациентов с положительным эффектом от патогенетической терапии составили от 4 до 96 месяцев, 13 пациентов в настоящее время живы, двое скончались через 46 и 84 месяца от начала лечения. Причиной летальных исходов в обоих случаях явилась коронавирусная инфекция тяжелого течения. Положительный эффект от иммуносупрессивной терапии ГК и ЦФ значительно чаще наблюдался в группе пациентов среднего риска (64%), и всего у 31% пациентов АНЦА-ГН высокого риска.

В 16 случаях (52%) патогенетическая терапия ГК и ЦФ была неэффективной: несмотря на уменьшение выраженности мочевого синдрома, азотемия прогрессировала до терминального уровня в течение 1-10 месяцев, в связи с чем инициировалась ЗПТ гемодиализом, а иммуносупрессивная терапия завершалась. Отсутствие эффекта от иммуносупрессивной терапии не зависело от морфологического типа АНЦА-ГН. За весь период наблюдения умерли 11 пациентов (35,5%), из них четверо – в течение первых двух месяцев после диагностики заболевания. Остальные летальные исходы произошли в сроки от 6 до 84 месяцев. Причинами смерти в 7 случаях были инфекции, в том числе в 5 – подтверждённая коронавирусная инфекция. 4 пациента с высокой активностью системного васкулита погибли после развития острого нарушения мозгового кровообращения. Неблагоприятный исход АНЦА-ГН достоверно связан с высокой активностью системного васкулита – значениями BVAS $v.3 \geq 24$ баллов ($p=0,044$), а также с наличием поражения легких и кровохарканьем ($p=0,002$).

У 19 (61%) пациентов АНЦА-ГН в разные сроки развилась терминальная почечная недостаточность и возникла потребность в ЗПТ гемодиализом. Почечная выживаемость, то есть время наблюдения до начала гемодиализа, составила от 1 до 96 месяцев. Оценка функции выживаемости проводилась по методу Каплана-Мейера. 12-месячная почечная выживаемость составила 76%, 36-месячная почечная выживаемость – 42%, 60-месячная почечная выживаемость – 30%. В группах риска неблагоприятного почечного исхода АНЦА-ГН 36-месячная почечная



низкий риск						
Наблюдений	1	1	1	1	0	0
Цензурировано	0	0	0	0	1	1
Событий	0	0	0	0	0	0
средний риск						
Наблюдений	14	7	7	5	2	0
Цензурировано	0	2	2	3	5	7
Событий	0	5	5	6	7	7
высокий риск						
Наблюдений	16	4	3	2	1	0
Цензурировано	0	2	3	4	5	6
Событий	0	10	10	10	10	10

Рис. 2. Кривая почечной выживаемости в зависимости от показателя индекса Brix.

Fig. 2. Renal survival curve depending on the Brix index.

выживаемость составила: при низком риске (0 баллов) – 100%, при среднем риске (2-7 баллов) – 83%, при высоком риске (8-11 баллов) – 23% (рисунок 2). Различия почечной выживаемости между группами риска были статистически значимы ($p=0,019$). При анализе почечной выживаемости с помощью метода регрессии Кокса выявлена достоверная связь между риском возникновения потребности в гемодиализе и процентом фиброза интерстиция в нефробиоптате ($p=0,04$), а также величиной индекса BVAS v.3 в баллах ($p=0,001$). Достоверной связи между почечной выживаемостью и процентом полулуний в нефробиоптате не обнаружено. Отсутствие достоверной связи между почечной выживаемостью и процентом полулуний в нефробиоптате может быть обусловлено хорошим ответом на иммуносупрессивную терапию. В качестве иллюстрации приводим клинический случай.

Пациентка М, 56 лет, находилась на лечении в нефрологическом отделении КОКБ в марте-апреле 2015. При поступлении предъявляла жалобы на общую слабость, похудание на 5 кг за месяц, артралгии, миалгии, повышение температуры до 38,8 граду-

сов без ознобов, снижение диуреза, повышение АД до 140/90 мм рт.ст. По месту жительства был обнаружен мочевой синдром с умеренной протеинурией и эритроцитурией, повышение азотемии с креатинином до 380 мкмоль/л при сохраненных размерах почек. Данные обследования в КОКБ: в общем анализе мочи относительная плотность 1009, белок 0,95 г/л, эритроциты 150 в поле зрения, лейкоциты 5 в п/зр. Суточная протеинурия 1,2 гр. В общем анализе крови анемия с гемоглобином 83-73 г/л, лейкоцитоз 14-16 тыс/мкл, СОЭ 97 мм/ч. В биохимическом анализе крови: креатинин 829 мкмоль/л, мочевины 44 ммоль/л, калий 4,7 ммоль/л, альбумин 34 г/л, общий белок 65 г/л, СРБ 59 мг/л. Глюкоза и трансаминазы в норме. В сыворотке крови обнаружены АНЦА к протеиназе-3 >200 ЕД/мл. При обследовании экстраренальных поражений не обнаружено. По данным УЗИ правая почка 125×59 мм, левая 117×54 мм, толщина паренхимы 21 мм, чашечно-лоханочная система не расширена. В связи с олигурией и уремией начаты сеансы гемодиализа. Проведена нефробиопсия. Гистологическое исследование биоптата включало световую микроско-

пию, окраски: гематоксилин-эозин, ШИК-реакция, трихром по Массону, а также иммунофлуоресценцию (см. рисунок 3 А, Б). В препарате обнаружено 19 клубочков, 9 из них полностью склерозированы. Во всех оставшихся клубочках имеются клеточные (2 клубочка), фибринозно-клеточные (6 клубочков) и фиброзные полулуния. Диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 50% площади паренхимы. Диффузно-очаговая интерстициальная инфильтрация мононуклеарами в зонах склероза. Артерии и артериолы – без особенностей. При иммунофлуоресценции обнаружено только фибрин в проекции полулуний. Заключение: экстракапиллярный малоиммунный гломерулонефрит со 100% клеточных, фибринозно-клеточных и фиброзных полулуний. Индекс BVAS v.3 у пациентки составил 15 баллов, риск почечной выживаемости по индексу Brix высокий – 11 баллов. Начата иммуносупрессивная патогенетическая терапия ГК пульсами по 250-500 мг/сутки с последующим пероральным приемом 40 мг/сутки, а также пульсами ЦФ по 400-600 мг через 3 недели. Также пациентка получала далтепарин натрия 7500 МЕ 1 р в сутки,

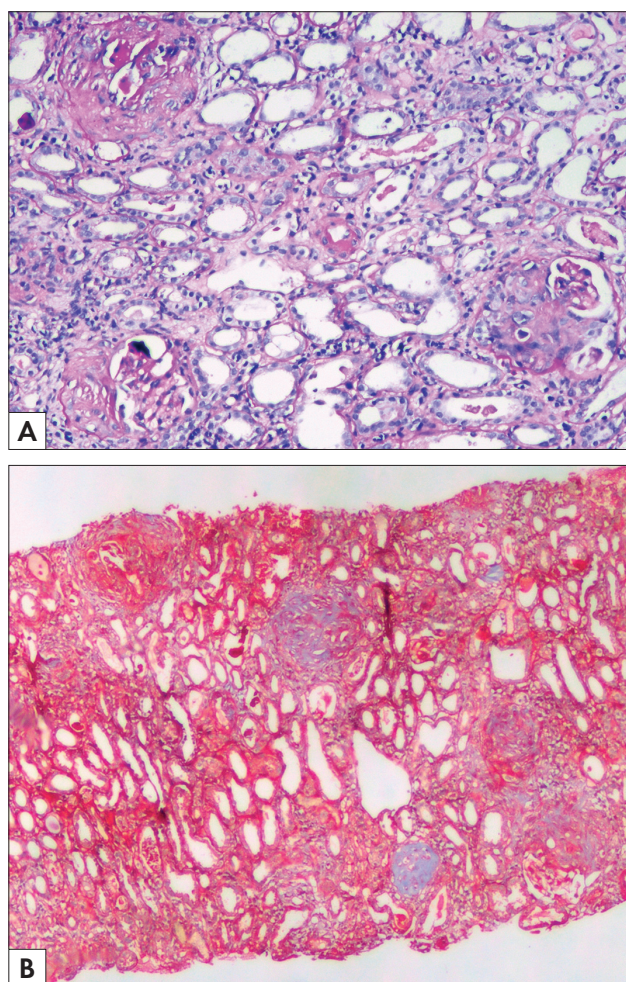


Рис. 3. Клубочки с фиброзными и фиброцеллюлярными полулуниями. Острое повреждение канальцевого эпителия.
А) Окраска PAS x 200. **Б)** Окраска трихромом по Массону x 100.

Fig. 3. Glomeruli with fibrous and fibrocellular crescents.
 Acute damage to the tubular epithelium.
A) PAS color x 200. **B)** masson trichrome color x 100.

омепразол, бисопролол, препараты железа, эритропоэтин, антибактериальную терапию. На фоне лечения наблюдалось улучшение самочувствия, нормализация температуры и СРБ, нарастание диуреза и снижение креатинина до 340 мкмоль/, уменьшение выраженности мочевого синдрома. С 16.04.2022 прекращены сеансы гемодиализа. После выписки наблюдается нефрологом. В течение года получала пульсы ЦФ, суммарная доза составила 5 гр, креатинин снизился до 217 мкмоль/. В дальнейшем получала азатиоприн 75 мг/сутки и преднизолон 5 мг/сутки в течение 24 месяцев. В мае 2018 г. достигнута ремиссия АНЦА-ГН: анализ мочи в норме, креатинин 162 мкмоль/, СКФ 31 мл/минуту. Иммуносупрессивная терапия отменена. В ноябре 2019 г. вновь обнаружены АНЦА к протеиназе-3, протеинурия до 0,8 г/л, микрогематурия, повышение креатинина до 190 мкмоль/. Возобновлена терапия азатиоприн 50 мг/сутки и низкие дозы ГК. В июле 2022 г.

креатинин 178 мкмоль/, протеинурия и эритроцитурия минимальные. Срок наблюдения в настоящее время составляет 97 месяцев. В данном случае иммуносупрессивная терапия привела к исчезновению потребности в гемодиализе и развитию ремиссии АНЦА-ГН, несмотря на 100% полулуний в нефробиоптате.

За время наблюдения умерли 11 пациентов АНЦА-ГН (35%). Общая выживаемость составила: за 12 месяцев 83%, за 36 месяцев – 67%, за 60 месяцев – 52%. При анализе общей выживаемости с помощью метода регрессии Кокса выявлена достоверная связь с высокой активностью васкулита: BVAS ≥ 24 баллов ($p=0,047$) и наличием поражения лёгких с кровохарканьем ($p=0,003$). Достоверной связи между общей выживаемостью и возрастом, а также патоморфологическим типом АНЦА-ГН не обнаружено.

Обсуждение

В нашем исследовании среди пациентов АНЦА-ГН преобладали женщины в возрасте старше 60 лет, что соответствует данным литературы [3, 8]. У всех пациентов клинически наблюдался БПГН со снижением функции почек, в 42% случаев требующий ЗПТ гемодиализом в момент диагностики заболевания, что согласуется с данными других авторов [3, 9]. НС имелся только у двух больных в нашей выборке. На редкое развитие НС при АНЦА-ГН указывается и в других исследованиях [1, 3]. Повторная нефробиопсия проводилась нами только в одном случае, когда первичная биопсия почки оказалась неинформативной. Таким образом, диагностическая ценность нефробиопсии в нашем исследовании составила 96%, что сопоставимо с данными других исследователей – 91% [1, 3]. Имевшее место у одного из пациентов отсутствие морфологических признаков АНЦА-ГН при первичной нефробиопсии при наличии клиники системного васкулита и АНЦА в сыворотке крови могло быть обусловлено ограничениями самого метода: при малом числе клубочков в биоптате фокальные изменения выявляются не всегда. Морфологическая картина АНЦА-ГН у пациентов, включенных в наше исследование, соответствовала тяжести клинического течения: преобладал полулунный АНЦА-ГН (74%). У 8 пациентов обнаружено 90-100% клеточных и фиброцеллюлярных полулуний в клубочках. Процент полулуний достоверно коррелировал с уровнем креатинина в момент морфологической диагностики АНЦА-ГН (см. рисунок 1), однако не оказал достоверного влияния на почечную выживаемость. Это очевидно обусловлено положительным влиянием иммуносупрессивной терапии, которая в 15 случаях (48%) привела к значительному снижению уровня азотемии, а у 4 пациентов – к исчезновению потребности в гемодиализе в течение первого месяца лечения.

Положительный эффект от иммуносупрессивной терапии, проводимой нами пациентам с АНЦА-ГН, составил 48%, что оказалось ниже, чем у других исследователей (до 75%) [3]. Рецидивы заболевания наблюдались нами у больных с наличием АНЦА к протеиназе-3, что отмечали также и другие авторы [1]. У пациентов АНЦА-ГН, включенных в наше исследование, процент фиброза интерстиция имел большую прогностическую ценность, так как достоверно коррелировал не только с повышением уровня креатинина на момент диагностики заболевания, но и с почечной выживаемостью. 36-месячная почечная выживаемость в группах риска, выделенных с помощью индекса ANCA renal risk score (Brixetal), практически совпала с данными авторов, и составила 100, 83 и 23% для пациентов с низким, средним и высоким риском [7]. Высокая летальность пациентов АНЦА-ГН в нашем исследовании (35%) соответствует данным и других авторов (около 30%) [3, 8]. Причиной большинства летальных исходов, как и в других исследованиях, были инфекционные осложнения [1, 3, 6]. Следует отметить, что значительный вклад в летальность пациентов АНЦА-ГН

внесла новая коронавирусная инфекция, имевшая фатальное течение у 5 пациентов (45% летальных исходов). Пациенты АНЦА-ГН получали вакцины от гриппа и пневмококка по месту жительства, однако от новой коронавирусной инфекции не были вакцинированы. Ко-тримоксазол с профилактической целью получали только пациенты с ГПА.

Выводы

АНЦА-ГН нередко проявляется быстро прогрессирующим снижением функции почек без экстраренальных поражений. Нефробиопсия является ценным подспорьем в диагностике васкулита и имеет важные прогностические признаки, особенно такие, как доля сохранных клубочков и процент фиброза интерстиция. АНЦА-ГН высокого риска достоверно ассоциируется с низкой почечной выживаемостью, часто приводит к летальному исходу. Иммуносупрессивная терапия ГК и ЦФ должна проводиться во всех случаях АНЦА-ГН, с учетом жизненных показаний и оценкой риска инфекционных осложнений.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

None of the authors has any conflicts of interest.

Вклад авторов:

Г.А.П. – сбор и обработка материала, написание текста. О.В.С. – редактирование текста и общее руководство. Е.С.С. – морфологическое исследование нефробиоптатов, предоставление фотоматериала, редактирование текста.

Author's contribution:

G.A.P. – data collection and analysis, writing the manuscript. O.V.S. – text editing and supervision. E.S.S. – morphological examination of nephrobiopsy, photographic materials, text editing.

Информация об авторах:

Ольга Викторовна Симонова – д-р мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФБГОУ ВПО, Кировский государственный медицинский университет Минздрава РФ; e-mail: simonova043@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6021-0486>

Галина Алексеевна Постникова – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФБГОУ ВПО, Кировский государственный медицинский университет Минздрава РФ; e-mail: postnikovakirov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3289-3419>

Екатерина Сергеевна Столяревич – д-р мед. наук, врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение ГБУЗ "ГКБ №52 ДЗМ"; профессор кафедры нефрологии ФПДО МГМСУ им. А.И. Евдокимова; e-mail: stolyarevich@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0402-8348>

Author's information:

Dr Olga V. Simonova, e-mail: simonova043@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6021-0486>

Dr Galina A. Postnikova, e-mail: postnikovakirov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3289-3419>

Dr Ekaterina S. Stolyarevich, e-mail: stolyarevich@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0402-8348>

Список литературы

1. Поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах (АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит). Клинические рекомендации. Ассоциация нефрологов России, 2021 г.

2. Berden A.E., Ferrario F., Hagen E.C. et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol. 2010. 21(10):1628-1636. doi:10.1681/ASN.2010050477

3. Фролова Н.Ф., Волгина Г.В., Бирюкова Л.С. и соавт. Клинико-морфологические корреляции и прогноз при разных гистоморфологических вариантах быстро прогрессирующего АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита. Лечебное дело. 2016. (4):68-76.

Frolova N.F., Volgina G.V., Biryukova L.S. et al. Kliniko-morfologicheskie korrelyaci i prognoz pri raznyh gistomorfo-

logicheskikh variantah bystroprogressiruyushchego ANCA-associrovanogo glomerulonefrita. Lechebnoe delo. 2016. (4):68-76.

4. Нефрология: национальное руководство. Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 595 с.

5. Новиков П.И., Зыкова А.С., Смитиенко И.О., Моисеев С.В., Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов: рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2016 года. Клиническая фармакология и терапия. 2017. 26(1):80-87.

Novikov P.I., Zyкова A.S., Smitienko I.O., Moiseev S.V. Lechenie ANCA-associrovannykh vaskulitov: rekomendacii EULAR/ERA-EDTA 2016 goda. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2017. 26(1):80-87.

6. Томиллина Н.А., Бирюкова А.С., Фролова Н.Ф. и соавт. Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА-васкулитом. Нефрология и диализ. 2017. 19(4):438-448. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477

Tomilina N.A., Biryukova L.S., Frolova N.D. et al. Clinical and morphological characteristics and forecast for different histomorphological variant of rapidly progressive glomerulonephritis (ANCA-associated vasculitis). Nephrology and Dialysis. 2017.19(4): 438-448. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477

7. Brix S.R., 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

8. Буланов Н.М., Козловская Н.А., Тао Е.А. и соавт. Современные подходы к лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов с поражением почек с позиций медицины, основанной на доказательствах. Клиническая фармакология и терапия. 2020. (4):72-84.

Bulanov N.M., Kozlovskaya N.A., Tao E.A. et al. Sovremennye podhody k lecheniyu ANCA-associrovannykh vaskulitov s porazheniem pochek s pozicij mediciny, osnovannoj na dokazatel'stvah. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2020. (4):72-84.

9. Дмитриева М.В., Летковская Т.А., Чиж К.А., Брагина З.Н. Малоиммунный гломерулонефрит с полулуниями: клинико-морфологический и прогностический анализ. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2018.17(6):64-76.

Dmitrieva M.V., Letkovskaya T.A., Chizh K.A., Bragina Z.N. Maloimmunnyj glomerulonefrit s poluluniyami: kliniko-morfologicheskij i prognosticheskij analiz. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2018.17(6):64-76.

Дата получения статьи: 10.01.2023

Дата принятия к печати: 31.03.2023

Submitted: 10.01.2023

Accepted: 31.03.2023