

Особенности течения и прогностические факторы неблагоприятных исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с поражением почек

Е.В. Захарова¹, Е.И. Ипатьева¹, Е.И. Тареева¹, Н.А. Михайлова²,
О.В. Виноградова¹, А.Б. Тареева¹, А.М. Меликян¹, Е.В. Шутов¹, И.А. Маркелова¹,
Б.Т. Бикбов³, И.И. Габдуррахманов¹, В.М. Ермоленко², В.А. Варшавский⁴,
Е.П. Голицына⁴, Г.В. Рябинская¹

¹Московская городская клиническая больница им. С.П. Боткина;

²Российская медицинская академия последипломного образования;

³Московский городской нефрологический центр;

⁴Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

Clinical course and predictors of death and ESRD in patients with systemic lupus erythematosus and systemic vasculitis with kidney involvement

E.V. Zakharova, E.I. Ipatjeva, E.I. Tareeva, N.A. Mikhajlova, O.V. Vinogradova,
A.B. Tareeva, A.M. Melikjan, E.V. Shutov, I.A. Markelova, B.T. Bikbov,
I.I. Gabdurrakhmanov, V.M. Ermolenko, V.A. Varshavsky, E.P. Golitsyna, G.V. Rjabinskaja

Ключевые слова: системная красная волчанка, системные васкулиты, иммунодепрессивная терапия, прогноз.

Проведен анализ анамнестических, клинико-лабораторных и морфологических данных 85 пациентов: 64 – с системной красной волчанкой (СКВ), 9 – с криоглобулинемическим васкулитом (КГВ), 8 – с микроскопическим полиангиитом (МПА) и 4 – с гранулематозом Вегенера (ГВ), длительность наблюдения 0,5–150,0 мес. Средний возраст $36,7 \pm 14,2$ года, мужчин – 23 (27,1%), женщин – 62 (72,9%). Индукционную терапию (ИТ) 55 больным (64,7%) проводили преднизолоном (ПЗ) в виде в/в «пульсов» и внутрь и «пульсами» циклофосамида (ЦФ), 9 больным (10,6%) – ПЗ и азатиоприном (АЗА) и 21 больному (24,7%) – только ПЗ.

К моменту установки диагноза и начала ИТ у 2/3 больных имели место поражения нервной системы, у половины – поражения легких, у трети – поражение сердца и антифосфолипидный синдром (АФС). Для СКВ были более характерны цереброваскулит, поражение сердца, лейкопения и АФС, для ANCA-ассоциированных васкулитов (ААВ) – легочные инфильтраты, лейкоцитоз и анемия, для КГВ – язвы кожи. Поражение почек характеризовалось выраженной протеинурией с формированием нефротического синдрома (НС) более чем у 40% больных, артериальной гипертензией (медиана систолического АД (САД) 150,0 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) 90,0 мм рт. ст.) и нарушением функции почек (медиана сывороточного креатинина (КР) 2,6 мг/дл). Для КГВ характерны более значительная артериальная гипертензия и более частое развитие НС, для ААВ – более тяжелое нарушение функции почек. ИТ сочетанием ПЗ и «пульсов» ЦФ по сравнению с монотерапией ПЗ и комбинацией ПЗ и АЗА достоверно чаще приводила к достижению ремиссии как экстраренальных проявлений (ЭРП), так и хронического гломерулонефрита (ХГН), эффективность терапии в отношении ЭРП в целом выше, чем в отношении ХГН. 12-летняя выживаемость больных составила 65,2%, почечная выживаемость – 64,6%, терминальная стадия хронической почечной недостаточности (тХПН) чаще развивалась у больных системными васкулитами (СВ) по сравнению с СКВ. Независимыми предикторами неблагоприятного исхода явились возраст >35 лет, легочные кровотечения и отсутствие ремиссии экстраренальных проявлений заболевания. Независимыми факторами риска «почечной смерти» (ПС) были тяжелое нарушение функции почек, требующее применения экстракор-

Адрес для переписки: 125101, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5. ГКБ им. С.П. Боткина

Телефон: 252-93-10

E-mail: zakharoval@mtu-net.ru

поральных методов лечения (ЭМЛ) к началу ИТ, и наличие СВ.

We studied case history, clinical, laboratory and histological data of 85 patients: 64 with SLE, 12 with ANCA-associated vasculitis and 9 with cryoglobulinemic vasculitis. Mean age $36,7 \pm 14,2$ years, M/F 23/62. The duration of the disease was 0,5–384,0 months; acute fase duration was 0,5–12,0 months. 55 (64,7%) patients were treated with prednisone and cyclophosphamide pulses, 9 (10,6%) patients with prednisone and asathioprine, and 21 (24,7%) patients with prednisone only. Patients were observed for 0,5–150,0 months. 2/3 of patient revealed CNS involvement, a half of them – pulmonary disturbances, 1/3 – antyphospholipid syndrome and carditis at the beginning of treatment. In patients with SLE more often were found cerebrovasculitis, carditis, leucopenia and antyphospholipid syndrome, in patients with ANCA-associated vasculitis – pulmonary infiltrates, leucocytosis and anemia, in patients with cryoglobulinemic vasculitis – skin ulcers ($p < 0,05$). Kidney involvement was characterised by proteinuria (nephrotic syndrome in more than 40% of cases), arterial hypertension (SAD mediana 150 mm Hg) and deterioration of renal function (serum creatinine mediana 2.6 mg/dl), in patients with cryoglobulinemic vasculitis more often were found nephrotic syndrome and arterial hypertension, in patients with ANCA-associated vasculitis – renal insufficiency ($p < 0,05$). Combination of prednisone and cyclophosphamid pulses was more effective than prednisone and asathioprine and prednisone only as for renal (remission rate 83,6% versus 66,7%) and also extrarenal (remission rate 94,5% versus 70%) symptoms ($p < 0,05$). 12-year survival was 65,2%, 12-year renal survival – 64,6%, the disease progressed to ESRD more often in patients with systemic vasculitis than in SLE ($p < 0,05$). Risk factors of death proved to be age >35 years and pulmonary hemorrhages, remission of extrarenal symptoms is a predictor of favourable outcome. Risk factors of ESRD are serious deterioration of renal function, which demanded RRT at the begining of the treatment and the character of main disease – systemic vasculitis.

Введение

Системные заболевания, в частности СКВ и СВ с поражением легких, почек, центральной нервной системы, характеризуются серьезным прогнозом [5, 6, 8, 9, 11, 14, 21]. Патогенез, иммунологические маркеры и клинические проявления СКВ и СВ во многом сходны. Многие авторы указывают на несовершенство существующих схем классификации, в связи с чем дифференциальная диагностика СКВ, СВ и других заболеваний с аутоиммунными проявлениями часто затруднена [10, 12, 18, 24, 26, 29, 38]. Частота вовлечения почек колеблется от 50% при КГВ до 100% при МПА, именно почечная патология, по мнению большинства исследователей, наряду с поражением легких и ЦНС влияет на исход заболевания и определяет подходы к терапии [16, 17, 23, 33, 38].

За последние десятилетия, благодаря применению массивной иммуносупрессивной терапии, прогноз при этих заболеваниях значительно улучшился [15, 20, 30]. Предметом дискуссии остается способ введения ЦФ при СКВ и ААВ, длительность индукционной терапии, роль АЗА и показания к иммуносупрессии при КГВ [3, 8, 13, 19, 22, 25, 32–34, 36]. Данных о сопоставлении эффективности иммуносупрессивной терапии в отношении почечных и экстрапочечных проявлений в изученных источниках нам обнаружить не удалось.

Большое значение имеют поиски предикторов неблагоприятного исхода заболевания, выявление которых позволяет более адекватно подойти к подбору терапии у конкретных больных [1, 2, 4, 7, 8, 21, 25, 27, 28, 30, 31, 35, 37, 39]. Цель настоящей работы – выявление, на основании данных о клинико-лабораторных особенностях гломерулонефритов и экстрапочечных проявлений при СКВ и СВ, наиболее значимых диагностических и прогностических признаков и оценка результатов применения различных вариантов иммуносупрессии.

Материал и методы

Ретроспективно проанализированы истории болезни 85 пациентов с СКВ и СВ, наблюдавшихся в нефро-

логическом отделении и отделении гемодиализа Московской ГКБ им. С.П. Боткина с 1991 по 2004 гг. Из них у 64 (75,3%) больных диагностирована СКВ, у 12 (14,1%) – ААВ (4 больных с ГВ и 8 – с МПА) и у 9 (10,6%) – КГВ. Средний возраст в общей группе пациентов $36,7 \pm 14,2$ года (от 15 до 70 лет), больных СКВ – $33,0 \pm 13,1$ года, КГВ – $46,1 \pm 8,7$ года, ААВ – $49,5 \pm 13,5$ года, различия между всеми нозологическими формами достоверны ($p < 0,0005$). Мужчин – 23 (27,1%), женщин – 62 (72,9%); в группе СКВ женщины преобладали (81,3%), среди больных ААВ женщин было 58,3%, а КГВ – 33,3% ($p = 0,05$).

Общая длительность заболевания до начала ИТ составила от 0,5 до 384,0 мес., медиана – 22,0 (4,5; 72,0) мес., длительность ХГН – от 0,5 до 336,0 мес., медиана – 5,0 (2,0; 23,5) мес. Длительность острой фазы заболевания до начала терапии составила от 0,5 до 12,0 мес., медиана – 2,0 (1,0; 5,0) мес. В группе больных ААВ длительность заболевания составила 4,5 (2,0; 17,0) мес., а в объединенной группе больных СКВ и КГВ – 27,0 (6,0; 77,5) мес., различия достоверны ($p = 0,024$), длительность ХГН и острой фазы заболевания при отдельных нозологических формах не различалась.

ИТ 55 больным (64,7%) проводили комбинацией ПЗ в виде «пульсов» и внутрь и «пульсов» ЦФ, 9 больным (10,6%) – комбинацией ПЗ и АЗА и 21 больным (24,7%) – только ПЗ. 38 больным (44,7%) назначали также антикоагулянты и/или антиагреганты. В 20 случаях (23,5%) ИТ проводили одновременно с ЭМЛ или перитонеальным диализом (ПД). Длительность ИТ составляла от 0,5 до 24 мес., медиана – 4,0 (3,0; 8,0) мес. У 10 больных (11,7%) ИТ на момент окончания исследования продолжалась, 15 больным (17,6%) умерли в период проведения ИТ, 60 больным (70,5%) проводили поддерживающую терапию, из них 39 больным (65%) – только ПЗ и 21 больному (39,5%) – ПЗ в комбинации с АЗА.

Эффективность терапии оценивали по непосредственному ответу на лечение и по отдаленным результатам, непосредственный ответ – раздельно по динамике почечного процесса и внепочечных проявлений заболевания. Для ЭРП выделяли полную ремиссию (ПР) – обратное развитие всех внепочечных симптомов заболевания,

частичную ремиссию (ЧР) – обратное развитие части внепочечных симптомов или уменьшение их проявлений и терапию без эффекта (БЭ) – персистирование или прогрессирование экстраренальных симптомов либо смерть больного от внепочечных причин. Для ХГН выделяли ПР, ЧР, БЭ и ПС – повышение уровня сывороточного КР свыше 7 мг/дл.

Длительность наблюдения составила от 0,5 до 150,0 мес., медиана – 17,0 (5,0; 46,0) мес. При анализе отдаленных результатов лечения оценивали длительность ремиссии, наличие рецидивов заболевания, функцию почек к концу наблюдения по уровню сывороточного КР, потребность в постоянном проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ), осложнения и причину смерти в случае летального исхода. Оценивали «общую» и «почечную» выживаемость, за исходную точку принято начало ИТ, неблагоприятным исходом в первом случае являлась смерть больного, во втором – ПС.

Статистический анализ. Данные представлены как среднее и стандартное отклонение для нормального распределения и как медиана и интерквартильный размах для распределения, отличного от нормального. Значимость различий для количественных переменных между группами оценивали по критерию Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса, для категориальных – по критерию χ^2 или точному двустороннему критерию Фишера. Для анализа связи между признаками применяли метод ранговой корреляции Спирмена. Выживаемость оценивали методом Каплана–Майера. Для выявления причин, влияющих на исход заболевания, были изучены прогностические факторы – признаки, предсказывающие благоприятный или неблагоприятный исход.

Для выявления независимых факторов, определяющих исход лечения больных, был использован логистический регрессионный анализ с пошаговым включением переменных на основании статистически значимого изменения логарифма правдоподобия модели. Общую оценку согласия между влиянием выявленных в модели факторов риска и реально зафиксированным наступлением неблагоприятного исхода производили с использованием теста согласия Хосмера–Лемешова. Для каждого из значимо влияющих на прогноз лечения показателей было получено значение отношения шансов (ОШ). Для определения модели, наилучшим образом выявляющей предикторы неблагоприятного исхода, был выполнен анализ нескольких комбинаций факторов со сравнением площади под характеристической кривой. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ SPSS 8.0 (SPSS Inc., Чикаго, США).

Результаты

Клинико-лабораторные симптомы в дебюте заболевания. В дебюте заболевания наиболее часто

Таблица 1
Основные системные проявления в дебюте заболевания

Симптом	СКВ	ААВ	КГВ	СВ
Поражения кожи	62,4	62,4	62,4	62,4
Артриты/артралгии	57,6	57,6	57,6	57,6
Лихорадка	43,5	43,5	43,5	43,5
Анемия	27,1	27,1	27,1	27,1
ХГН	48,2	48,2	48,2	48,2
Поражения легких	48,2	48,2	48,2	48,2
Поражения нервной системы	62,4	62,4	62,4	62,4
Поражения сердца	62,4	62,4	62,4	62,4
Поражения ЖКТ	62,4	62,4	62,4	62,4
Поражения мочевыводящих путей	62,4	62,4	62,4	62,4
Поражения почек	62,4	62,4	62,4	62,4
Поражения эндокринной системы	62,4	62,4	62,4	62,4
Поражения репродуктивной системы	62,4	62,4	62,4	62,4
Поражения соединительной ткани	62,4	62,4	62,4	62,4
Поражения иммунной системы	62,4	62,4	62,4	62,4
Поражения других органов	62,4	62,4	62,4	62,4

достоверны ($p < 0,05$); * – различия между СКВ и объединенной группой СВ достоверны ($p < 0,05$).

отмечались поражения кожи (62,4%), артриты/артралгии (57,6%), ХГН (48,2%), лихорадка (43,5%) и анемия (27,1%). При СКВ значимо чаще, чем при ААВ и КГВ, встречался суставной синдром, а поражение легких наблюдалось значимо реже, чем в объединенной группе системных васкулитов. Лихорадка и анемия чаще всего отмечались при ААВ и реже всего при КГВ, при котором, напротив, чаще присутствовали поражения кожи, различия между тремя нозологическими группами достоверны. Различий в частоте ХГН в дебюте заболевания между отдельными нозологическими группами не выявлено, прочие симптомы встречались реже и также не различались по частоте (табл. 1).

Разнообразие клинических проявлений в дебюте болезни находит свое отражение в направительных диагнозах, которые не соответствовали диагнозу, установленному в клинике в 59 случаях (69,4%), причем в группе больных КГВ – в 100% случаев, при ААВ – в 83,3%, а при СКВ – 62,5% (табл. 2).

Экстраренальные проявления заболевания к началу ИТ. Чаще всего в общей группе больных отмечены поражения кожи (84,7%), артриты/артралгии (72,9%), лихорадка (71,8%), поражения нервной системы (62,4%), легких (48,2%) и полисерозит (40,0%), поражение сердца и проявления АФС отмечены у трети больных. Сыпь в виде «бабочки», сетчатое ливедо, поражения суставов, полисерозит, цереброваскулит, поражение сердца и АФС значимо чаще встречались при СКВ, чем при СВ. Различия частоты этих проявлений между ААВ и КГВ также были статистически значимы, причем в группе СВ «бабочка», ливедо, АФС, поражение сердца и полисерозит встречались только при КГВ, а цереброваскулит – только при ААВ, для которого был также более характерен и суставной синдром (табл. 3).

Поражение нервной системы в целом и синдром Рейно также достоверно чаще отмечались при СКВ по сравнению с СВ в целом. Кроме того, язвы полости рта встречались только при СКВ, однако статистически достоверных различий выявить не удалось. В свою

Таблица 2
Соотношение диагнозов у 59 больных СКВ и СВ

Направительный диагноз	Количество больных, n (%)	Клинический диагноз	Количество больных, n
Острый гломерулонефрит	16 (27,1)	СКВ	11
		КГВ	4
		ААВ	1
Хронический гломерулонефрит	14 (23,7)	СКВ	10
		ААВ	2
		КГВ	2
Пиелонефрит	8 (13,5)	СКВ	7
		КГВ	1
Пневмония	4 (6,7)	СКВ	3
		ААВ	1
Инфекционные заболевания	3 (5,0)	СКВ	2
		ААВ	1
Тромбоцитопения	2 (3,4)	СКВ	2
Анемия	2 (3,4)	ААВ	2
ЛОР-заболевания	2 (3,4)	ААВ	2
Селит	1 (1,7)	ААВ	1
О. аппендицит	1 (1,7)	СКВ	1
Почечная колика	1 (1,7)	СКВ	1
Тромбофлебит	1 (1,7)	СКВ	1
Дерматит	1 (1,7)	КГВ	1
Миокардит	1 (1,7)	КГВ	1
РА	1 (1,7)	СКВ	1
Гиперт. болезнь	1 (1,7)	СКВ	1

очередь, язвы кожи значимо чаще обнаруживались при системных васкулитах (за счет больных КГВ) по сравнению с СКВ. Легочные инфильтраты, ЛОР-патология и поражение глаз достоверно чаще выявлялись при СВ по сравнению с СКВ за счет пациентов с ААВ (табл. 3).

Гематологические и иммунологические нарушения к началу ИТ.

Анемия была наиболее выраженной при ААВ – гемоглобин 68,0 (46,5; 76,7) г/л, менее выраженной при КГВ – 91,0 (62,0; 110,0) г/л и при СКВ – 90,0 (72,0; 108,5) г/л. Содержание лейкоцитов в периферической крови было ниже всего у больных СКВ – 6,0 (4,7; 8,4) тыс./мкл, несколько выше при КГВ – 6,2 (5,9; 9,2) тыс./мкл и еще выше при ААВ – 9,4 (6,3; 11,4) тыс./мкл, все различия достоверны (рис. 1, а, б; p = 0,024).

Титр антител к ДНК был наиболее высоким у больных СКВ, при ААВ он был значимо ниже, а при КГВ еще ниже (p = 0,01), а титр антинуклеарного фактора (АНФ) и уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) при СКВ были достоверно выше по сравнению с СВ в целом (табл. 4). Только при СКВ обнаруживались LE-клетки. Более высокие титры ANCA значимо чаще выявлялись при ААВ (у 82% больных титр >1/40) по сравнению с объединенной группой СВК + КГВ. Содержание криоглобулинов в крови было более высоким в объединенной группе СКВ + КГВ – преобладали больные с титром криоглобулинов от 2+ до 16+, тогда

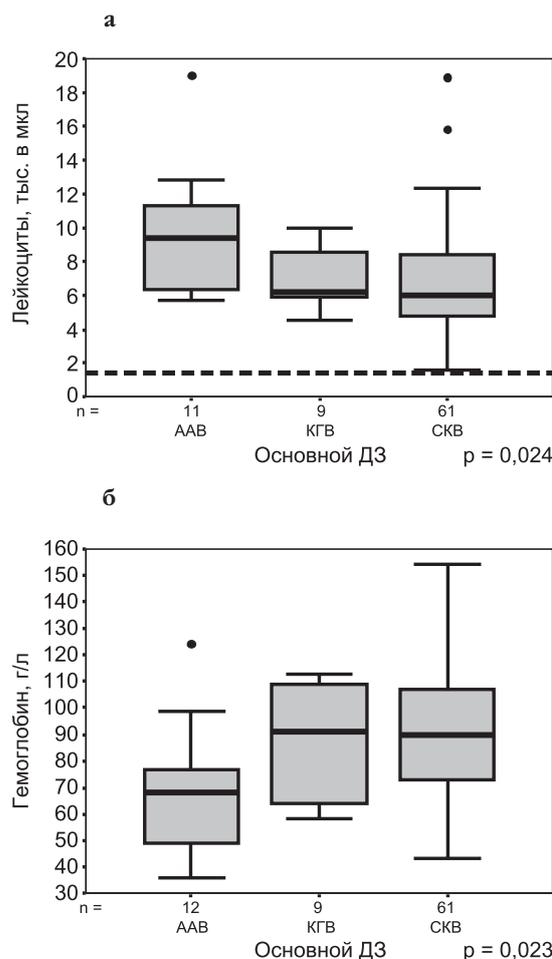


Рис. 1. Уровень лейкоцитов (а) и гемоглобина (б)

Таблица 3
Основные экстраренальные проявления к началу ИТ

Признак	Группа больных, n (%)				
	Общая	СКВ	ААВ	КГВ	
Поражение кожи	«бабочка»*	30 (35,3)	29 (45,3)	0	1 (11,1)
	лишай*	29 (34,1)	26 (40,6)	0	3 (33,3)
	язвы кожи**	11 (12,9)	5 (7,8)	6 (28,6)	
	всего	72 (84,7)	57 (89,1)	6 (50,0)	9 (100)
Артриты/артралгии*	62 (72,9)	51 (79,7)	7 (58,3)	4 (44,4)	
Полсерозит*	34 (40,0)	31 (48,4)	0	3 (33,3)	
Асхорадия	61 (71,8)	49 (76,0)	8 (66,7)	4 (44,4)	
Синдром Рейно**	23 (27,1)	21 (32,8)	2 (9,5)		
Поражение НС	васкулит*	29 (34,1)	27 (42,2)	2 (16,7)	0
	всего**	53 (62,4)	44 (68,8)	9 (42,9)	
Поражение сердца*	28 (32,9)	26 (40,6)	0	2 (22,2)	
Поражение легких	инфильтр.**	7 (8,2)	2 (3,1)	5 (23,8)	
	всего	41 (48,2)	29 (45,3)	9 (75,0)	3 (33,3)
АФС*	28 (32,9)	26 (40,6)	0	2 (22,2)	
Тромбозы	18 (21,2)	15 (23,4)	3 (14,3)		
ЛОР-патология**	17 (20,0)	6 (9,4)	11 (52,4)		
Поражения глаз**	7 (8,2)	2 (3,1)	5 (23,8)		

Примечание. * – различия между всеми тремя нозологическими формами достоверны (p < 0,05); ** – различия между СКВ и объединенной группой СВ достоверны (p < 0,05).

Таблица 4

Иммунологические показатели к началу ИТ

Показатель		Группа больных			
		Общая	СКВ	ААВ	КГВ
а/АНК*, ед. (n = 62)		36,0 (24,5; 50,0)	40,0 (27,0; 50,0)	23,0 (20,0; 34,0)	18,0 (10,5; 35,2)
LE-кл., n (%) (n = 58)	отр.	27 (46,6)	17 (35,4)	5 (100)	5 (100)
	1+	20 (34,5)	20 (41,7)	0	0
	2+	2 (3,4)	2 (4,2)	0	0
	3+	9 (15,5)	9 (18,8)	0	0
АНФ**, n (%) (n = 54)	<1/80	34 (63,0)	24 (54,5)	10 (100)	
	≥1/80	20 (37,0)	20 (45,5)	0	
Крью***, n (%) (n = 56)	отр.1+	27 (48,2)	22 (51,2)	4 (100)	1 (11,1)
	2+16+	29 (51,8)	21 (48,9)	0	8 (88,8)
АНСА***, n (%) (n = 33)	≤1/40	22 (68,7)	12 (85,7)	2 (18,2)	8 (100)
	>1/40	11 (33,3)	2 (14,2)	9 (81,9)	0
С, ед./мл (n = 27)		33,6 ± 7,0	33,3 ± 7,6	35,0	35,6 ± 0,5
ЦИК**, ЕОП (n = 40)		0,15 (0,11; 0,26)	0,16 (0,12; 0,31)	0,09 (0,05; 0,13)	
АКА, GPL (n = 41)		37,2 ± 27,2	40,5 ± 29,2	16,0 ± 13,0	33,0 ± 19,8

Примечание. * – различия между всеми тремя нозологическими формами достоверны (p < 0,05); ** – различия между СКВ и объединенной группой СВ достоверны (p < 0,05); *** – различия между ААВ и объединенной группой СКВ + КГВ достоверны (p < 0,05).

как у больных ААВ содержание их не превышало 1+, различия статистически значимы (табл. 4).

Клинические проявления ХГН к началу ИТ. Уровень протеинурии (ПУ) в общей группе больных колебался от 0,03 до 10 г/сут (в среднем 2,8 ± 2,4 г/сут) и превышал 3,0 г/сут у 35 (41,2%) больных (рис. 2, а). При СКВ ПУ в среднем составляла 2,9 ± 2,5 г/сут и была нефротической у 28 больных (43,8%). При ААВ ПУ не превышала 1,6 ± 1,5 г/сут и лишь у 2 больных (16,7%) была ≥3,0 г/сут. При КГВ средняя ПУ достигала 3,5 ± 2,5 г/сут, превышая нефротический уровень более чем у половины больных (55,6%). Вместе с тем гипопроteinемия (общий белок 52,7 ± 12,8 г/л) и гипоальбуминемия (альбумин 24,0 ± 8,9 г/л) были наиболее значительными при КГВ и наименее выраженными при ААВ (рис. 2, б), различия между всеми тремя нозологическими формами достоверны (p = 0,027 и p = 0,009 соответственно).

Таким образом, для КГВ оказалась характерной большая по сравнению с другими нозологическими формами частота НС.

Гематурия наблюдалась во всех случаях, при этом лишь у 19 больных (22,4%) обнаруживали >100 эритроцитов в поле зрения, выраженность гематурии при отдельных нозологических формах значимо не различалась.

Уровень САД в общей группе больных колебался от 90 до 210 мм рт. ст., медиана – 150,0 (140,0; 177,5) мм рт. ст., значимо различаясь при отдельных нозологиях (рис. 3, а). Уровень ДАД варьировал от 60 до 120 мм рт. ст., медиана – 90,0 (80,0; 100,0) мм рт. ст. Наиболее выраженная артериальная гипертензия отмечена при КГВ: медиана САД – 180,0 (160,0; 200,0) мм рт. ст., медиана ДАД – 105,0 (95,0; 110,0) мм рт. ст., а наименее выраженная – при ААВ.

Уровень сывороточного КР находился в диапазоне от 0,5 до 12,0 мг/дл, медиана – 2,6 (1,2; 5,4) мг/дл в общей группе больных. Наиболее выраженное нарушение функции почек выявлено при ААВ: медиана КР – 8,2 (9,9; 2,9) мг/дл, наименее выраженное – при СКВ: 2,0 (1,1; 4,5) мг/дл, различия между всеми тремя нозологическими формами статистически значимы (рис. 3, б).

Морфологические варианты ХГН. У 49 (57,6%) больных было проведено морфологическое исследование почечной ткани. Наиболее часто выявлялся мезангиокапиллярный ГН (МКГН) – у 17 больных, в 11 случаях был диагностирован ФПГН, в 10 случаях – мезангиопрлиферативный ГН (МезПГН). Реже встречались диффузный пролиферативный волчаночный нефрит (ДПВН) – 5 больных, мембранозный нефрит (МН) – 4 больных и очаговый пролиферативный волчаночный нефрит (ОПВН) – 2 больных (рис. 4).

ФПГН и МезПГН при СВ выявлялись значимо чаще, чем при СКВ (p < 0,0005 и p = 0,048 соответственно). При сопоставлении данных гистологического исследования

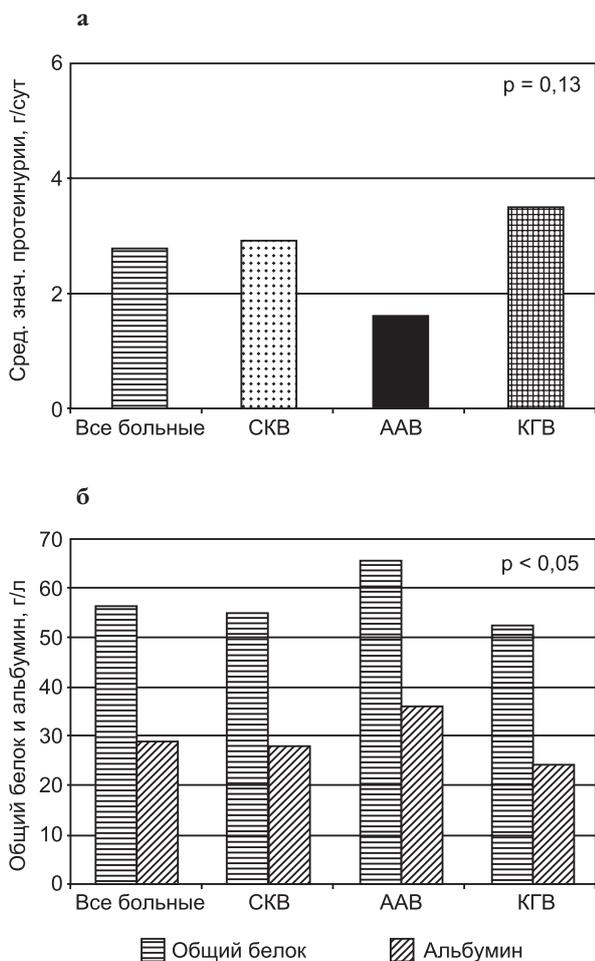


Рис. 2. Протеинурия (а), концентрация общего белка и альбумина (б) в крови больных СКВ, ААВ и КГВ на момент начала ИТ

Таблица 5

Частота отдельных морфологических вариантов при СКВ и СВ

Диагноз	Морфологический вариант/класс для СКВ, n(%)				
	МезПГН/II*	ОПВН/III	МКГН + ДПВН/IV**	МН/V	ФПГН/VI*
СКВ	5 (16,1)	2 (22,2)	18 (58,0)	3 (9,7)	3 (9,7)
ААВ + КГВ	5 (27,7)	0	4 (22,2)	1 (5,5)	8 (44,4)

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – для ААВ и КГВ – только МКГН.

при СКВ с классификацией ВОЗ 1995 г. более чем половину случаев морфологически верифицированного ХГН (58,0%) составили изменения, соответствующие IV классу волчаночного нефрита (табл. 5).

В 44 случаях (89,7%) произведена оценка экстракапиллярной реакции (ЭКР), фибропластической трансформации (ФТ) и тубулоинтерстициального компонента (ТИК). При СКВ ТИК присутствовал значительно реже, чем при СВ ($p = 0,011$), частота ЭКР при ААВ составила 37,5% и была выше, чем при СКВ и КГВ, но значимых различий не получено из-за небольшого количества больных в группах. У 34 больных (69,3%) проведено иммуногистохимическое исследование. Депозиты С3 закономерно чаще обнаруживались в объединенной группе СКВ + КГВ по сравнению с ААВ ($p = 0,046$), а депозиты иммуноглобулинов (IgG) – при СКВ по сравнению с СВ ($p = 0,013$). Депозиты IgA также чаще всего выявлялись при СКВ, несколько реже при КГВ и значительно реже при ААВ ($p = 0,045$).

Непосредственные результаты лечения.

В целом терапия была более эффективна в отношении ЭРП по сравнению с ХГН: положительная динамика (ПР + ЧР) со стороны ЭРП наблюдалась у 73 больных (85,8%), а со стороны ХГН – у 65 больных (76,5%). При этом ПР одновременно ЭРП и ХГН имела место у 27 (31,8%) больных, ЧР ЭРП и ХГН – у 22 (25,9%) больных, ПР ЭРП + ЧР ХГН – у 13 (15,3%) и ПР ХГН + ЧР ЭРП – лишь у 3 (3,5%) пациентов, все различия значимы ($p < 0,0005$). Отсутствие эффекта со стороны ЭРП отмечено у 12 больных (14,1%), а со стороны ХГН (БЭ + ПС) – у 20 больных (23,5%). Лишь в одном случае (1,2%) при отсутствии эффекта со стороны ЭРП отмечена ЧР ХГН, в остальных 11 случаях (12,9%) констатировано ПС или БЭ, тогда как при отсутствии эффекта ХГН у 5 больных (5,9%) развилась ПР и у 3 (3,5%) больных – ЧР ЭРП, различия статистически достоверны ($p < 0,0005$).

При применении ПЗ + ЦФ чаще развивались ПР и ЧР ЭРП (рис. 5), а отсутствие эффекта наблюдалось значительно реже по сравнению с объединенной группой больных, получавших ПЗ и ПЗ + АЗА ($p = 0,007$). Также чаще при лечении ПЗ + ЦФ развивались ЧР и ПР ХГН ($p = 0,043$). Вместе с тем сроки развития ремиссии на фоне ПЗ + ЦФ составили 3,0 (2,0; 7,0) мес., а на фоне ПЗ и ПЗ + АЗА – 2,0 (1,0; 3,5) мес. ($p = 0,024$), что обусловлено применением ЦФ в целом у более тяжелых больных.

При СКВ чаще, чем при СВ, отмечалась ПР ЭРП или же эффект в отношении ЭРП отсутствовал, а при СВ чаще развивалась ЧР ЭРП ($p = 0,026$). Различий результатов ИТ в отношении ХГН в зависимости от нозологических форм выявить не удалось. Сроки развития ремиссии при отдельных заболеваниях не различались. Значимых различий непосредственных эффектов терапии в зависимости от применения антикоагулянтов и/или дезагрегантов не выявлено.

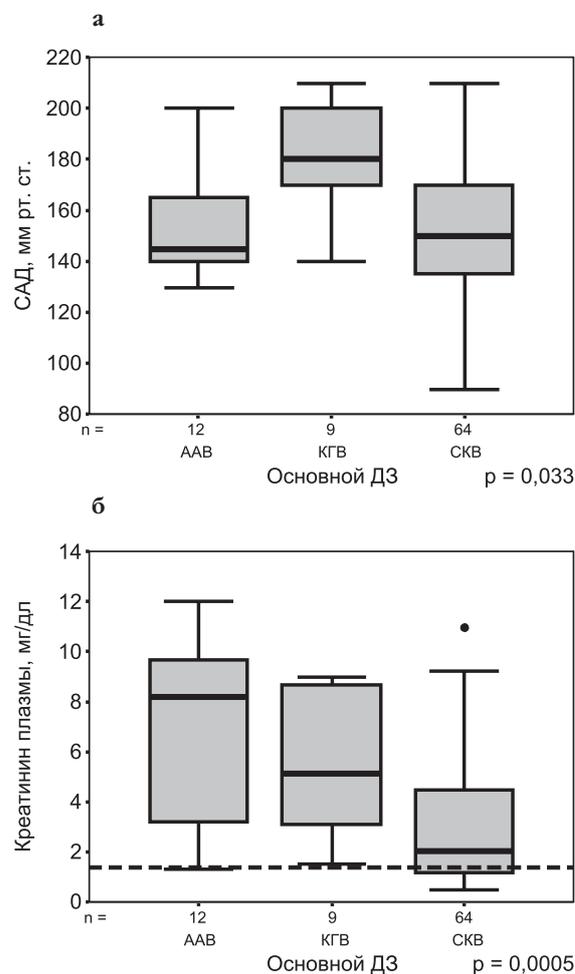


Рис. 3. САД (а) и креатинин крови (б) у больных СКВ, ААВ и КГВ на момент начала ИТ

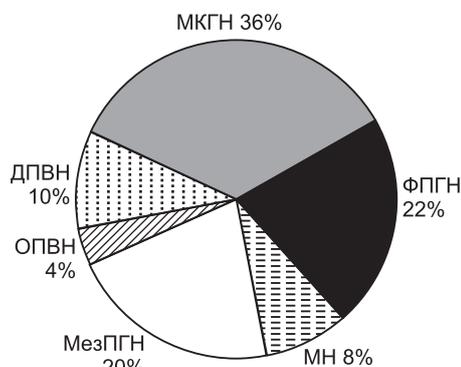


Рис. 4. Морфологические варианты ХГН в общей группе больных

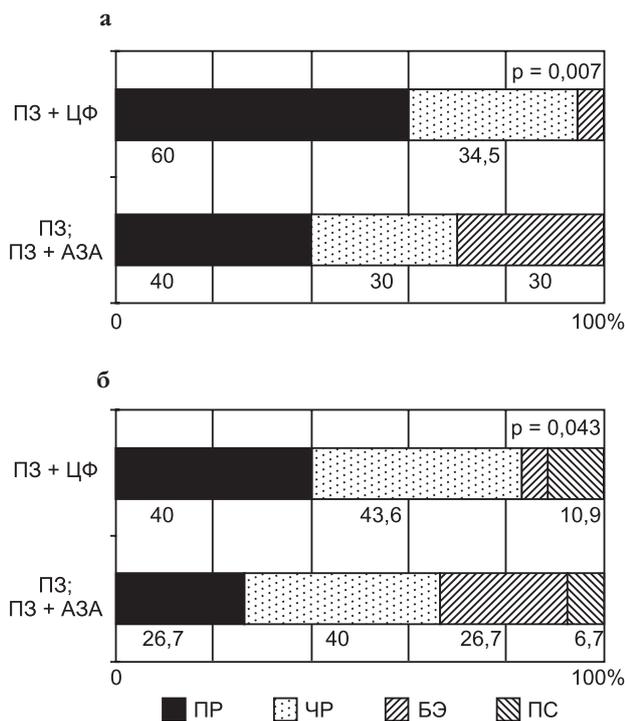


Рис. 5. Эффективность ИТ в отношении ЭРП (а) и ХГН (б)

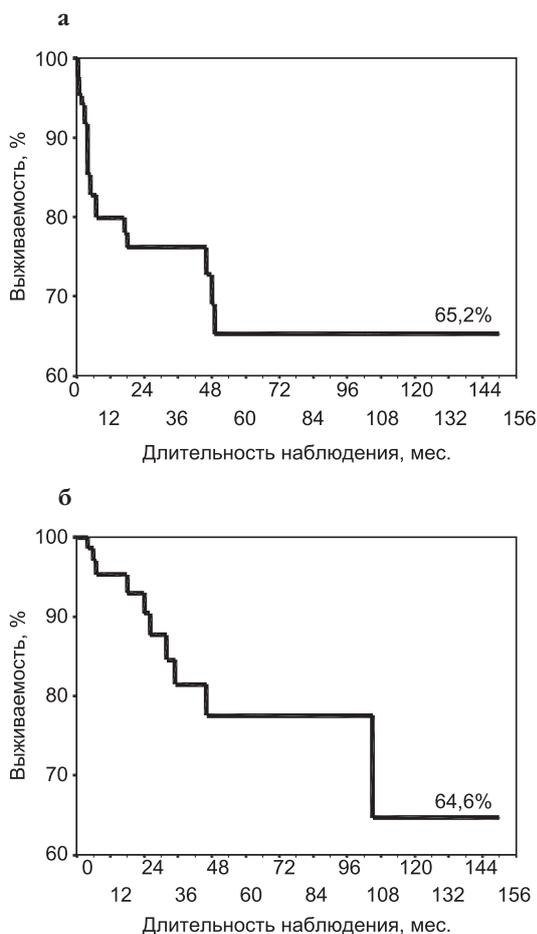


Рис. 6. 12-летняя выживаемость больных (а) и почечная выживаемость (б)

Отдаленные результаты. Длительность ремиссии составила от 0,5 до 148,0 мес., медиана – 12,0 (4,0; 36,0) мес., рецидивы заболевания имели место у 19 (22,4%) больных, значимых различий в зависимости от нозологической формы и вида ИТ и поддерживающей терапии не выявлено.

74 больных (88,3%) к концу наблюдения не нуждались в применении постоянной ЗПТ. Уровень КР у этих больных к концу наблюдения составил 1,0 (0,9; 2,0) мг/дл. У 10 больных к концу наблюдения было констатировано ПС, причем при СВ такой исход отмечался значимо чаще, чем при СКВ (28,6 и 6,3% соответственно, $p = 0,006$). 12-летняя выживаемость больных от момента начала ИТ составила 65,2%, почечная выживаемость – 64,6% (рис. 6).

Осложнения. Наиболее часто, у 90,6% больных, были отмечены осложнения терапии ПЗ, среди которых преобладали синдром Кушинга, эрозии и/или язвы желудка. На втором месте по частоте (61,2% больных) находятся осложнения основного заболевания, которые могли усугубляться побочными эффектами терапии. Эти осложнения в целом достоверно чаще встречались у больных СКВ, реже при ААВ и еще реже при КГВ ($p = 0,005$), частота отдельных осложнений не различалась в зависимости от нозологии. Преобладали бактериальные инфекции, развившиеся у 44,7% больных, тромбоцитопения отмечалась лишь у 7,1% пациентов. Осложнения цитостатической терапии встречались менее чем у половины больных (47,1%), преимущественно за счет кандидоза – 36,7%. Значимых различий в частоте осложнений в зависимости от вида ИТ и поддерживающей терапии не найдено.

Летальность. Умер 21 больной, из них 15 (71,4%) в период проведения активной терапии. Среди умерших 18 человек страдали СКВ и 3 пациента – ААВ, статистически значимых различий причин смерти между СКВ и ААВ выявить не удалось из-за малого количества больных в каждой группе. В 12 случаях смерть наступила от основного заболевания (отек легких, ТЭЛА, легочное кровотечение, ОНМК, тромбоэндокардит, разрыв аневризмы мезентериального сосуда), в 8 случаях (38% умерших) – от осложнений основного заболевания, возможно, усиленных проводившейся терапией (в 5 случаях – от пневмонии, в 2 случаях – от сепсиса и в 1 случае – вследствие гемоперикарда), и у одной больной причина смерти осталась неизвестной.

Анализ факторов, влияющих на выживаемость больных. На исход заболевания неблагоприятно влиял старший возраст: 12-летняя выживаемость больных моложе 35 лет составила 88,6% (рис. 7, а), 8-летняя выживаемость в старшей возрастной группе – только 34,1% ($p < 0,003$).

Неблагоприятное прогностическое значение выявлено также для целого ряда клинических факторов, оцененных к моменту начала ИТ. 12-летняя выживаемость больных с уровнем КР $\geq 5,1$ мг/дл составила 45,8%, а при КР $\leq 5,0$ мг/дл – 73,1% ($p < 0,05$); при уровне САД ≥ 151 мм рт. ст. она составила 50,8%, а у больных с более низким САД – 84,0% ($p < 0,03$). У больных с полисерозитом 12-летняя выживаемость была лишь 46,3%, у больных без полисерозита – 79,4% ($p < 0,005$). При наличии поражения сердца 8-летняя выживаемость оказалась 50%, а без поражения сердца 12-летняя – 72,7% ($p <$

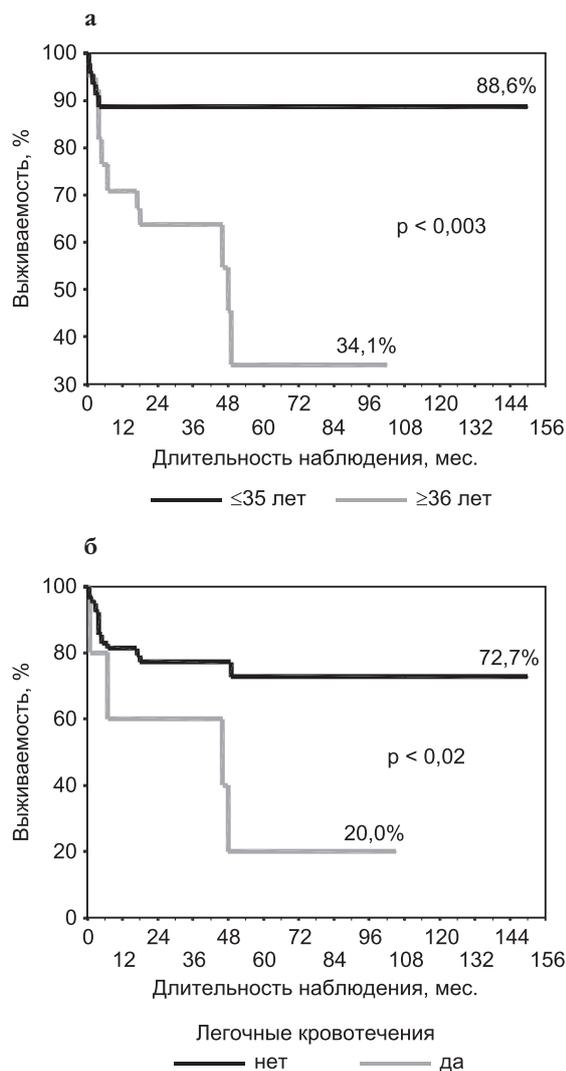


Рис. 7. Выживаемость больных в зависимости от возраста (а) и легочных кровотечений (б)

0,001). Значимо ухудшали прогноз легочные кровотечения (рис. 7, б), 9-летняя выживаемость больных с этим тяжелым проявлением составляла лишь 20%, тогда как у пациентов без легочных кровотечений 12-летняя выживаемость достигала 72,7% ($p < 0,02$). Неблагоприятным прогностическим фактором являлись тромбозы, при которых 9-летняя выживаемость оказалась 43,5%, у пациентов без тромбозов 12-летняя выживаемость составила 72,2% ($p < 0,05$). Выявлена неблагоприятная роль лейкоцитоза и анемии: у больных с лейкоцитозом ≥ 11 тыс. в 1 мкл 7-летняя выживаемость составила 25,0%, тогда как при его отсутствии 12-летняя – 70,5% ($p < 0,002$); при уровне гемоглобина ≤ 80 г/л 9-летняя выживаемость составила 57,4%, при более высоких показателях 12-летняя – 71,0% ($p < 0,03$).

Выявлено влияние проводимой терапии: 12-летняя выживаемость больных, получавших ИТ ПЗ + ЦФ составила 80,7%, только ПЗ – 29,5%, а 9-летняя выживаемость больных, получавших ПЗ + АЗА, – 53,3% ($p < 0,0001$). При этом 7-летняя выживаемость пациентов, получивших суммарно свыше 8000 мг ЦФ, достигала 100%, 10-летняя у получивших 3000–8000 мг, – 87,3%, а 12-летняя у

тех, кто получил менее 3000 мг – лишь 66,0% ($p < 0,02$). 12-летняя выживаемость больных, у которых была достигнута ПР ЭРП, составила 94,3% (рис. 8), тогда как у больных с ЧР 8-летняя выживаемость была лишь 48,1%, а все больные, у которых не было достигнуто эффекта в отношении ЭРП, погибли в течение первых месяцев лечения ($p < 0,005$). При достижении ПР ХГН 12-летняя выживаемость составила 95,8%, а при ЧР 9-летняя выживаемость достигала лишь 50,1%, у пациентов с ПС, переведенных на постоянную ЗПТ, 10-летняя выживаемость оказалась 72,9% ($p < 0,00005$). Кроме того, 12-летняя выживаемость была выше у больных, получавших поддерживающую терапию комбинацией ПЗ + АЗА, по сравнению с монотерапией ПЗ (90,0 и 73,7% соответственно, $p < 0,0005$).

9-летняя выживаемость больных с инфекционными осложнениями составила 44,0%, больных с тромбоцитопенией на фоне ИТ < 100 тыс. в 1 мкл – 33,3%, а 12-летняя у больных без этих осложнений – 81,4 и 67,9% ($p < 0,003$ и $p < 0,02$ соответственно). 12-летняя выживаемость пациентов, у которых развились рецидивы заболевания, оказалась 59,5%, а больных без рецидивов – 89,8% ($p < 0,0005$).

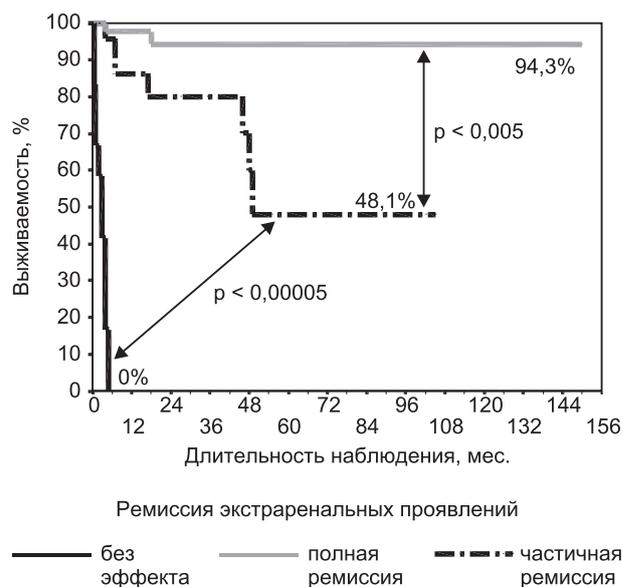


Рис. 8. Выживаемость больных в зависимости от наличия ремиссии ЭРП

Для оценки сочетанного влияния исследованных факторов на выживаемость было сформировано несколько моделей, комбинации факторов в которых определяли на основании литературных данных, представлений о патогенезе состояний, приводящих к летальному исходу, и результатов, приведенных выше. В результирующей модели значимыми независимыми предикторами летального исхода оказались только возраст старше 35 лет и наличие легочных кровотечений на момент начала ИТ. Значимым независимым предиктором благоприятного исхода оказалось достижение частичной или полной ремиссии экстраренальных проявлений независимо от вида ИТ (табл. 6).

Таблица 6
Факторы, влияющие на выживаемость больных (результатирующая модель)

Фактор	ОШ	Δ-ZLL	p
Частичная или полная ремиссия экстракorpоральных проявлений	0,000005	43,981	<0,00005
Возраст более 35 лет	36 631,32	13,519	<0,0005
Легочные кровотечения	247 196,00	5,452	<0,02
Поражение сердца	—	—	0,22
Полисерозит	—	—	0,15
Тромбозы	—	—	0,06
Креатинин ≥5 мг/дл	—	—	0,55
Гнойно-септические осложнения	—	—	0,61
Тромбоцитопения, кровотечения	—	—	0,14
Индукционная терапия	—	—	0,78
Лейкоциты >11 тыс. в 1 мкл к началу терапии	—	—	0,14

Анализ факторов, влияющих на почечную выживаемость. Прогностически неблагоприятным является возраст старше 35 лет (9-летняя почечная выживаемость в возрасте >40 лет составила 44,9%, 12-летняя у больных ≤40 лет – 76,6%, $p < 0,02$). 12-летняя почечная выживаемость у больных, к началу ИТ имевших КР >5 мг/дл, составила 20,9%, у больных с КР ≤5 мг/дл – 93,9% ($p < 0,003$); у пациентов, нуждавшихся в ЭМЛ в начале терапии (КР >7 мг/дл и/или гипергидратация, рефрактерная к диуретической терапии), она была 21,3% (рис. 9, а), а у больных, не нуждавшихся в них, – 91,1% ($p < 0,00005$).

У больных с уровнем ДАД ≥96 мм рт. ст. к началу ИТ 12-летняя почечная выживаемость оказалась 65,4%, а у пациентов с более низким уровнем ДАД – 71,3% ($p < 0,04$). У больных с морфологически доказанными полунетями в клубочках 7-летняя почечная выживаемость составила 56,0%, а 12-летняя у пациентов без ЭКР – 80,8% ($p < 0,05$). Почечный прогноз был хуже в тех случаях, когда в дебюте заболевания имело место поражение почек (11-летняя почечная выживаемость при ХГН в дебюте 61,6%, при более позднем присоединении ХГН – 77,3%), а также ЛОР-органов (без поражения ЛОР-органов 12-летняя почечная выживаемость 71,4%, при его наличии в первые 4 года развивается ПС) и глаз (4-летняя почечная выживаемость у больных с поражением глаз 25,0%, без него 12-летняя – 70,7%, $p < 0,05$). Неблагоприятный почечный прогноз ассоциирован также с наличием астмы, поражением ЛОР-органов и уровнем гемоглобина ≤80 г/л и лейкоцитоза >9 тыс. в 1 мкл к началу ИТ (9- и 12-летняя почечная выживаемость соответственно 40,0/66,9, 21,4/87,8, 35,0/97,2 и 54,6/86,0%, во всех случаях $p < 0,05$). И напротив, 12-летняя почечная выживаемость у больных с эритемой в виде «бабочки» оказалась 100%, а у пациентов без этого симптома – 41,9% ($p < 0,005$).

В связи с вышеуказанными особенностями была изучена почечная выживаемость в зависимости от основного диагноза (рис. 9, б). У больных СКВ почечная выживаемость как через 5, так и через 12 лет от начала

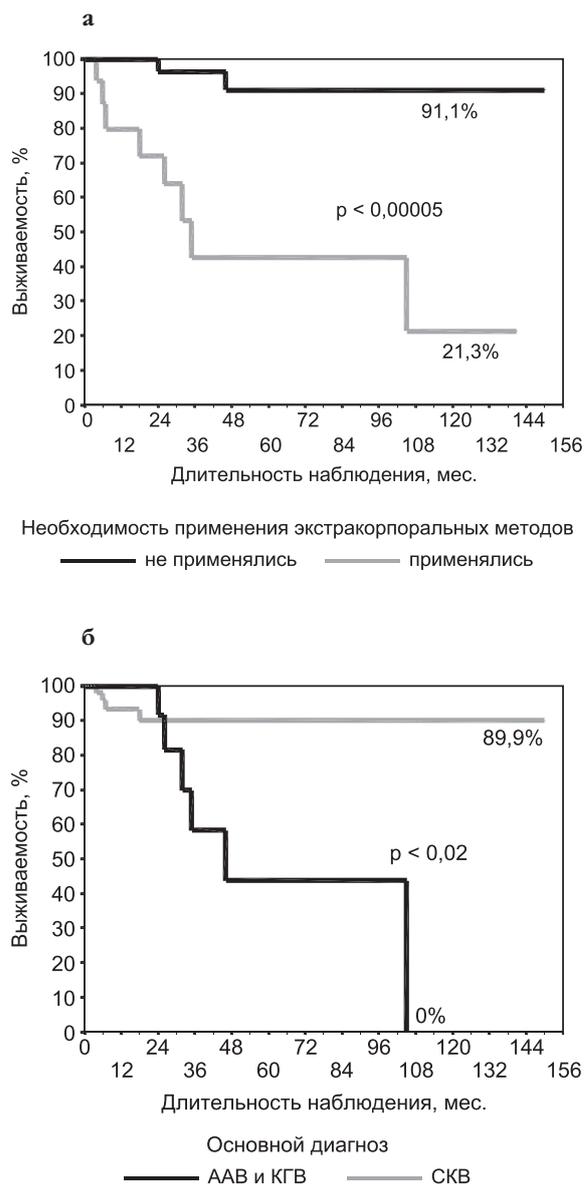


Рис. 9. Почечная выживаемость в зависимости от потребности в ЭМЛ в период ИТ (а) и основного диагноза (б)

ИТ составляет 89,0%, у больных СВ 5-летняя почечная выживаемость – 43,7% ($p = 0,06$), а уже к 9-му году во всех случаях наступает ПС ($p < 0,02$); такие крайне низкие показатели объясняются тем, что только один из 21 пациента с СВ наблюдался более 5 лет.

При анализе влияния терапии на почечный прогноз оказалось, что 12-летняя почечная выживаемость при длительности ИТ свыше 4,5 мес. достигает 95,8%, тогда как при проведении ИТ менее 4,5 мес. – лишь 24,9% ($p < 0,0002$); при применении антиагрегантов она оказалась 90,5%, а у больных, не получавших антиагрегантов, – 42,2% ($p < 0,05$). В случаях развития ПР ХГН 12-летняя почечная выживаемость составляла 100%, а 9-летняя у больных с ЧР ХГН – 78,6% ($p < 0,0005$), у больных, не ответивших на терапию, почечная выживаемость также была 100%, что объясняется тем, что эти пациенты погибли от внепочечных причин до развития

ПС. Неблагоприятным прогностическим фактором почечной выживаемости оказались осложнения в виде бактериальных инфекций (9-летняя почечная выживаемость у больных с бактериальными инфекциями 38,9%, 12-летняя без них – 87,5%, $p < 0,02$) и тромбоцитопении (у всех пациентов с тромбоцитопенией в течение 9 лет наступило ПС, без тромбоцитопении 12-летняя почечная выживаемость составила 87,2%, $p < 0,05$).

Для оценки сочетанного влияния исследованных факторов на почечную выживаемость было сформировано несколько моделей, позволивших исключить ряд факторов, не имевших самостоятельного прогностического значения. Так, в модели, включавшей повышение уровня КР >5 мг/дл, повышение уровня КР >7 мг/дл и потребность в ЭМЛ в период ИТ, уровень ДАД и наличие ЭК-реакции, самостоятельное значение имела только потребность в ЭМЛ, а в модели, включавшей основной диагноз, возраст, пол и длительность заболевания до начала терапии, – только основной диагноз (при сравнении СКВ с группой СВ). В результирующей модели (табл. 7) значимыми предикторами почечной смерти явились потребность в диализном лечении на момент начала терапии и основной диагноз – СВ.

Таблица 7

Факторы, влияющие на почечную выживаемость (результирующая модель)

Фактор	ОШ	Δ -2LL	p
Потребность в ЭМЛ в период ИТ	21,69	16,604	$<0,00005$
Диагноз	СКВ	Группа сравнения	
	ААВ + КГВ	6,37	5,095
Креатинин крови >5 мг/дл	–	–	0,25

Обсуждение

Анализ данных литературы [3, 5, 10, 12, 18, 20, 22, 24, 26, 29, 35] позволяет представить наиболее часто встречающиеся симптомы СКВ и СВ в виде таблицы (табл. 8), причем первые 11 признаков являются диагностическими критериями Американской коллегии ревматологии для СКВ, 11–13-й признаки составляют характерную для криоглобулинемического синдрома триаду Мельгцера, а признаки 4, 7 и 14 являются критериями диагностики КГВ. Таким образом, можно отметить, что даже признаки, являющиеся основными диагностическими критериями того или иного заболевания, могут обнаруживаться и при другой патологии, а наиболее характерные иммунологические проявления могут носить перекрестный характер.

В изученной нами группе больных сыпь в виде «бабочки», поражения суставов, полисерозит, синдром Рейно, поражение нервной системы и сердца, проявления АФС и лейкопения встречались при СКВ значимо чаще, чем при СВ; в свою очередь, язвы кожи значимо чаще обнаруживались при СВ (за счет больных КГВ) по сравнению с СКВ, а легочные инфильтраты, ЛОР-патология и поражение глаз достоверно чаще выявлялись при СВ по сравнению с СКВ за счет пациентов с ААВ, что согласуется с данными литературы. Интересно, что анемия, являющаяся одним из диагностических критериев СКВ, по нашим данным, была значимо более

выраженной не при СКВ, а при ААВ, что, вероятно, связано с высокой частотой тяжелого поражения легких с развитием кровохарканья.

Выявление высоких титров ANCA при ААВ закономерно, но обращает на себя внимание, что у части больных СКВ и КГВ ANCA также определялись, хотя и в небольших титрах. Также закономерно были наиболее высокими титры антител к ДНК, АНФ, а также антител к кардиолипину (АКЛ) у больных СКВ. Вместе с тем, хотя при СКВ гипокплементемия была более выражена, чем при КГВ и ААВ, различия оказались незначимыми, не выявлено и значительного снижения уровня комплемента у больных КГВ. Возможно, это объясняется относительно поздними сроками обследования по отношению к дебюту заболевания, когда потребление комплемента наиболее выраженное. Титр криоглобулинов был ожидаемо более высоким при КГВ, но, тем не менее, статистически значимых различий между тремя нозологическими формами выявить не удалось, тогда как при сопоставлении группы СКВ + КГВ с группой ААВ количество больных с высоким титром криоглобулинов в объединенной группе СКВ + КГВ оказалось значимо большим, что свидетельствует о высокой частоте вторичной криоглобулинемии у больных СКВ и согласуется с данными литературы.

Таблица 8

Клинические проявления системных заболеваний

Признак	Диагноз		
	СКВ	КГВ	ААВ
1. Эритема в виде «бабочки»	+		
2. Джексоидная эритема	+		
3. Фотосенсибилизация	+		
4. Язвы полости рта	+		
5. Серозит	+		+
6. Поражение ЦНС	+		+
7. Поражение почек	+	+	+
8. Анемия	+		+
9. Антитела к ДНК, фосфолипидам	+	+	
10. Антиядерные антитела	+	+	
11. Артриты/артралгии	+	+	+
12. Пурпура	+	+	+
13. Астенция	+	+	+
14. Поражение легких	+	+	+
15. Лихорадка	+	+	+
16. Алопеция	+		
17. Миалгии	+		+
18. Лимфаденопатия	+		
19. Гепатоспленомегалия	+		
20. Эндокардит	+		+
21. Асептический менингит	+		+
22. Тромбофлебит, синдром потери плода	+		
23. Язвы кожи	+	+	
24. Синдром Рейно	+	+	
25. Синдром Шегрена	+	+	
26. Кровавые выделения из носа	+		+
27. Криоглобулинемия	+	+	
28. ANCA	+	+	+
29. Гипокплементемия	+	+	
30. Лейкопения, тромбоцитопения	+		
31. Лейкоцитоз, тромбоцитоз			+

Поражение почек при СКВ и СВ по данным литературы имеет определенные клинические и морфологические особенности [1, 2, 9, 11, 16, 17, 23, 31, 38]. При волчаночном ГН доминирующим клиническим симптомом является протеинурия, НС, артериальная гипертензия и нарушение функции почек развиваются примерно у половины больных. Спектр клинических проявлений криоглобулинемического нефрита колеблется от НС или остронефритического синдрома с нарушением почечной функции до минимального мочевого синдрома, высока частота ранней артериальной гипертензии, ХПН развивается менее чем в 10% случаев. Для ААВ характерным является быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПН), причем протеинурия обычно не достигает нефротического уровня, отмечается микрогематурия и быстрое снижение функции почек, тяжелое нарушение функции почек отмечается у 11–32% больных ГВ и у большинства больных МПА к моменту постановки диагноза.

В изученной нами группе у больных КГВ НС отмечен у 55,6%, а среди больных ААВ – лишь у 16,7% больных. При КГВ была также достоверно более выраженной артериальная гипертензия, а при ААВ было выявлено значимо более тяжелое нарушение почечной функции к началу ИТ по сравнению с другими нозологическими формами, что согласуется с данными литературы.

Морфологически при СКВ чаще всего выявляется пролиферативный нефрит (до 60% случаев) с преимущественно субэндотелиальными иммунными депозитами, наиболее характерно обнаружение депозитов IgG и комплемента. Иногда выявляются полулуния, некротизирующие формы без иммунных депозитов встречаются редко. При КГВ чаще всего находят МКГН, характерна распространенная эндокапиллярная пролиферация, депозиты IgM или IgG. ААВ гистологически проявляется некротизирующим ГН с экстракапиллярной пролиферацией и формированием полулуний, которые затем приобретают глобальный фиброзный характер. Иммунные депозиты не характерны, слабая иммунофлюоресценция (депозиты IgM и C3) может обнаруживаться у 14–18% больных, в некоторых случаях на поздних стадиях заболевания наблюдается IgA-нефропатия.

По нашим данным, чаще всего выявлялись МКГН и ДПВН (всего 47% случаев) за счет больных СКВ и КГВ, для которых характерны данные гистологические изменения, и ФПН – 22% случаев, причем ФПН при СВ обнаруживался статистически значимо чаще (преимущественно за счет больных ААВ), что соответствует описываемым в литературе особенностям. При СКВ преобладали гистологические изменения, соответствующие IV классу изменений по классификации ВОЗ (58%), что также полностью согласуется с данными литературы. Вместе с тем значимых различий в частоте ЭКР между ААВ (37,5%) и другими нозологическими формами (29,6% при СКВ и 11,1% при КГВ) нам показать не удалось, хотя при ААВ ЭКР обнаруживалась чаще. Для сравнительного анализа частоты ЭКР и сопоставления этих морфологических изменений с клиникой БПН необходимо выполнение нефробиопсии у максимального количества пациентов, а также количественная оценка полулуний.

ТИК, являющийся по данным литературы предик-

тором прогрессирования в направлении тХПН, в изученной нами группе больных при СВ присутствовал значимо чаще, чем при СКВ (76,5 и 37,0% соответственно), что нашло свое отражение при анализе почечной выживаемости. Закономерным является достоверно более частое обнаружение депозитов C3 в объединенной группе СКВ + КГВ по сравнению с ААВ (56,0 и 12,5% соответственно) и депозитов IgG при СКВ по сравнению с СВ (88,2 и 52,9% соответственно). Наличие депозитов IgA, которые обнаруживались при всех нозологических формах, чаще всего при СКВ (82,4%), несколько реже при КГВ и еще реже при ААВ (37,5%), требует дальнейшего изучения данных литературы и анализа большего количества наблюдений.

В изученной нами группе больных ИТ в целом была достоверно более эффективной в отношении ЭРП (85,8% ремиссий), чем в отношении ХГН (76,5% ремиссий). В группе больных, получавших ПЗ в сочетании с «пульсами» ЦФ независимо от нозологической формы, лечение было значимо результативнее, чем в группе, получавшей ПЗ и ПЗ + АЗА (частота ремиссий ЭРП 94,5 и 70,0% соответственно, частота ремиссий ХГН 83,6 и 66,7% соответственно). Это совпадает с данными литературы [6, 8, 19, 25, 32–34] в отношении ДПВН и ХГН при ААВ (75–90% ремиссий).

При сравнении эффективности ИТ при СКВ и СВ оказалось, что при СВ чаще развивалась ЧР ЭРП, а при СКВ либо развивалась ПР, либо терапия оказывалась неэффективной – эти результаты требуют дальнейшего изучения с анализом отдельных внепочечных системных проявлений на большем клиническом материале.

По данным литературы [14, 15, 17, 19, 21, 27, 28, 30] при СКВ с ВГН 5-летняя выживаемость больных составляет 82%, при ГВ – 63–76%, при МПА выживаемость больных – 65–68%, почечная выживаемость – 55%. По нашим наблюдениям, 5-летняя выживаемость в общей группе больных, так же как и 12-летняя, составила 65,2%, что в целом соответствует вышеприведенным литературным данным. 5-летняя почечная выживаемость в общей группе больных составила 78%, а 12-летняя – 64,5% за счет больных СКВ, у которых почечная смерть наступала значимо реже, чем у больных СВ (6,3 и 28,6% соответственно). Поскольку основной диагноз СВ при использовании модели Кокса оказался независимым предиктором ПС, необходимо дальнейшее изучение почечной выживаемости при отдельных нозологических формах с включением большего количества наблюдений. Характер и частота осложнений, летальность и ее структура в наших наблюдениях полностью соответствуют приводимым в литературе данным.

Отрицательное прогностическое значение для выживаемости больных и почечной выживаемости при СКВ имеют, по данным литературы, морфологические изменения IV класса, наличие ФТ, ЭКР и ТИК, большая длительность и частые обострения заболевания, нарушение функции почек к началу терапии, артериальная гипертензия, выраженная гематурия. Неблагоприятный прогноз ассоциирован также с мужским полом, возрастом старше 40 лет к моменту начала заболевания, высокими титрами антител к ДНК, низким уровнем комплемента, анемией, тромбоцитопенией, наличием волчаночного антикоагулянта и АКЛ, поражением ЦНС, сердца, геморрагическим альвеолитом и полисерози-

том [4, 8, 14, 30, 35].

При КГВ неблагоприятный прогноз ассоциирован с частотой рецидивов. Повышение креатинина плазмы и снижение уровня С3 являются независимыми факторами риска развития ХПН, неблагоприятными прогностическими факторами являются также возраст старше 50 лет и рецидивирующая пурпура [3, 22]. Предикторами прогрессирования почечной недостаточности при ААВ являются повышенный уровень креатинина плазмы в начале лечения, анемия, количество полулунных, тубулоинтерстициальные изменения и частота обострений. Факторы риска смерти – мужской пол, возраст старше 50 лет, повышение креатинина до лечения свыше 2,2 мг/дл при ГВ и свыше 500 мкмоль/л при МПА, выраженность нефросклероза, наличие легочных кровотечений и лейкопении на фоне иммуносупрессии [15, 28].

Мы анализировали факторы, влияющие на выживаемость больных в общей группе пациентов. Факторы, чье независимое прогностическое значение мы выявили (старший возраст, легочные кровотечения), совпадают с данными литературы, причем возрастная граница отличается от приводимых в литературе даже для СКВ данных, возможно за счет относительно большого числа пациентов с СКВ с длительным, с детства, течением заболевания. Прочие факторы, приводимые в литературных источниках, выявлялись нами при однофакторном анализе, однако при использовании модели Кокса независимого прогностического значения не имели. Указаний на прогностическое значение выраженности ремиссии ЭРП в доступной нам литературе обнаружить не удалось, крайне низкая выживаемость в отсутствии эффекта терапии в отношении ЭРП, по-видимому, объясняется комбинацией персистирующих неблагоприятных прогностических факторов, таких, как лейкопения, анемия, тромбозы, поражения ЦНС. Необходимо дальнейшее изучение таких факторов, как гипокомплементемия, АФС, и некоторых других, которые не удалось проанализировать из-за недостаточного количества данных. Существенно, что согласно полученным нами результатам прогноз заболевания определяется не тяжестью поражения почек, как указывают многие авторы, а тяжестью внепочечных проявлений, рефрактерных к проводимой терапии.

Независимым предиктором ПС выступила тяжелая почечная недостаточность к началу ИТ, что полностью согласуется с данными литературы для всех изученных нозологических форм. Требуется дальнейшего изучения роль ТИК и ЭКР, для чего необходимо большее количество наблюдений с морфологически верифицированным диагнозом и, возможно, использование индексов активности и склероза. Требуется также углубленного анализа выявленное нами влияние характера основного заболевания на почечную выживаемость. Мы включили основной диагноз, как фактор, в результирующую модель, поскольку в различных моделях выявлялось влияние таких диагностически значимых симптомов, как сыпь в виде «бабочки», поражение глаз, астма, поражение ЛОР-органов. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, согласно которым частота тХПН при волчаночном ГН составляет 10–25%, а 5-летняя почечная выживаемость при МПА не превышает 55%, однако требуется дальнейшее изучение

почечной выживаемости при КГВ и ААВ на большем материале с учетом морфологических данных.

Выводы

1. В дебюте СКВ и СВ наиболее часто встречаются поражения кожи, суставов, почек, лихорадка и анемия, причем для СКВ наиболее характерен суставной синдром, для ААВ – анемия и лихорадка, для КГВ – поражение кожи; поражение почек встречается одинаково часто при всех нозологических формах.

2. У 2/3 больных СКВ и СВ к моменту установки диагноза и начала ИТ развиваются поражения нервной системы, у половины – поражения легких, у трети – поражение сердца и АФС, причем для СКВ более характерны цереброваскулит, поражение сердца, лейкопения и АФС, для ААВ – легочные инфильтраты, лейкоцитоз и анемия, для КГВ – язвы кожи.

3. Поражение почек при СКВ и СВ характеризуется выраженной протеинурией с формированием нефротического синдрома более чем у 40% больных, артериальной гипертензией и почечной недостаточностью. Для КГВ характерны более значительная артериальная гипертензия и более частое развитие нефротического синдрома, для ААВ – более тяжелое нарушение функции почек, гистологически при СВ к моменту установки диагноза значимо чаще, чем при СКВ, выявляется ФПН.

4. ИТ сочетанием ПЗ и «пульсов» ЦФ по сравнению с монотерапией ПЗ и комбинацией ПЗ и АЗА достоверно чаще приводит к достижению ремиссии как ЭРП, так и ХГН, эффективность терапии в отношении ЭРП в целом выше, чем в отношении ХГН.

5. 12-летняя выживаемость больных при проведении иммуносупрессивной терапии составляет 65,2%, почечная выживаемость – 64,6%, тХПН чаще развивается у больных СВ по сравнению с СКВ. Бактериальные инфекции, ассоциированные как с основным патологическим процессом, так и с иммуносупрессивной терапией, развиваются у половины больных и занимают ведущее место в структуре летальности.

6. Независимыми предикторами неблагоприятного исхода являются возраст >35 лет, легочные кровотечения и отсутствие ремиссии экстраренальных проявлений заболевания. Независимыми факторами риска «почечной смерти» являются тяжелое нарушение функции почек, требующее применения ЭМЛ к началу ИТ, и характер основного заболевания – ААВ и КГВ.

Литература

1. Бажина О.В. Клинико-иммунологические аспекты поражения почек при системных васкулитах и системной красной волчанке. Дис. ... канд. мед. наук. 2000.
2. Бугрова О.В. Особенности функционального состояния почек у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией: Дис. ... канд. мед. наук. 2001.
3. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и соавт. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции. Рос. мед. журн. 2001; 2: 13–18.
4. Лучихина Е.Л. Причины неблагоприятных исходов при системной красной волчанке. Рос. мед. журн. 2001; 2: 19–23.
5. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Мальшико Е.Ю. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С. Тер. арх. 2000; 6: 1–5.
6. Насонов Е.Л., Шилькина Н.П., Баранов А.А. Лечение больных с системными васкулитами. Тер. арх. 1998; 7; 11: 53–59.

7. *Оттева Э.Н.* Современное течение и лечение системной красной волчанки: Дис. ... канд. мед. наук. 2002.
8. *Соловьев С.К.* Эффективность интенсивной терапии у больных системной красной волчанкой с неблагоприятным жизненным прогнозом: Дис. ... канд. мед. наук. 2000.
9. *Тареева И.Е., Шилов Е.М., Краснова Т.Н.* и соавт. Волчаночный нефрит в середине XX века и в начале XXI века. Тер. арх. 2001; 6: 5–10.
10. *Татарченко И.П., Комаров В.Т.* Системная красная волчанка и инфекционный эндокардит: грани сходства и различия. Тер. арх. 2002; 4: 39–42.
11. *Aasarod K., Bostad L., Hammerstorm J.* et al. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 953–960.
12. *Ball G.V., Bridges Jr S.L.* Vasculitis. New York: Oxford University Press, 2002; 1–4: 34–45.
13. *Balow J.E., Austin III H.A.* Maintenance Therapy for Lupus Nephritis – Something Old, Something New. *N Engl J Med* 2004; 350: 10: 1044–1046.
14. *Bono L., Cameron J.S., Hicks J.A.* The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. *Q J Med* 1999; 92: 211–218.
15. *Booth A.D., Almond M.K., Burns A.* et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41; 4: 776–784.
16. *Cagnoli L.* Instructions and implementations for precutaneous renal biopsy. Guidelines for the therapy of glomerular nephropathies. *G Ital Nefrol* 2003; 20 (Suppl. 24): 3–47.
17. *Cameron J.S.* Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 413–424.
18. *Costenbader K.H., Karlson E.W., Liang M.H.* et al. Defining Lupus Cases for Clinical Studies: The Boston Weighted Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheum* 2002; 29; 12: 2545–2550.
19. *de Groot K., Adu D., Savage C.O.* The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2018–2027.
20. *Falk R.J., Nachman P.H., Hogan S.L.* et al. ANCA-glomerulonephritis and vasculitis: a Chapel Hill perspective. *Semin Nephrol* 2000; 20; 3: 233–243.
21. *Fiehn C., Hajjar Y., Mueller K.* et al. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 435–439.
22. *Galli M., Invernizzi F., Monteverde A.* et al. Cryoglobulinemic Vasculitis. In: *Vasculitis*. New York: Oxford University Press, 2002: 500–503.
23. *Gupta R.K.* Pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Indian J Pathol Microbiol* 2003; 46; 3: 357–366.
24. *Igaki N., Nakaji M., Moriguchi R.* et al. A case of hepatitis C virus-associated glomerulopathy presenting with MPO-ANCA-positive rapidly progressive glomerulonephritis. *Nippon Jinzo Gakkai* 2000; 42; 4: 353–358.
25. *Jayne D.R., Rasmussen N., Andrassy K.* et al. A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36–44.
26. *Jara L.J., Vera-Lastra O., Calleja M.C.* Pulmonary-renal vasculitic disorders: differential diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5; 2: 107–115.
27. *Kallenberg C.G.M., Tervaert J.W.C.* What is new in systemic vasculitis? (A report from the 9-th International Vasculitis/ANCA Workshop). *Ann Rheum Dis* 2000; 59; 11: 924–925.
28. *Kapitsinou P.P., Ioannidis J.P.A., Boletis J.N.* et al. Clinicopathologic Predictors of Death and ESRD in Patients With Pauci-Immune Necrotizing Glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41; 1: 29–37.
29. *Lamprecht P., Schmitt W.H., Gross W.L.* Mixed cryoglobulinaemia, glomerulonephritis and ANCA: essential cryoglobulinaemic vasculitis or ANCA-associated vasculitis? *Нефрология и диализ* 1999; 1; 3: 173–181.
30. *Manger K., Manger B., Repp R.* et al. Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 1065–1070.
31. *Martins L., Rocha G., Rodrigues A.* et al. Lupus nephritis: a retrospective review of 78 cases from a single center. *Clin Nephrol* 2002; 57; 2: 114–119.
32. *Mok C.C., Ho C.T., Sin Y.P.* et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 256–264.
33. *Mok C.C., Wong R.W.S., Lai K.N.* Treatment of severe proliferative lupus nephritis: the current state. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 799–804.
34. *Mok C.C., Ying K.Y., Lau C.S.* et al. Treatment of Pure Membranous Lupus Nephropathy With Prednisone and Azathioprine: An Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis* 2004; 43; 2: 269–276.
35. *Moroni G., Ventura D., Riva P.* et al. Antiphospholipid Antibodies Are Associated With an Increased Risk of Chronic Renal Insufficiency in Patients With Lupus Nephritis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43; 1: 28–36.
36. *Slot M.C., Tervaert J.W., Bootsma M.M.* et al. Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine with relapse in proteinase 3-related vasculitis. *Arthr Rheum* 2004; 51; 2: 269–273.
37. *Vergunst C.E., van Gurp E., Hagen E.C.* et al. An Index for Renal Outcome in ANCA-associated Glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41; 3: 532–538.
38. *Weening J.J., D'Agati V.D., Schwartz M.M.* et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2002; 65: 521–530.
39. *Weidner S., Geuss S., Hafezi-Rachti S.* et al. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19; 6: 1403–1411.