

# Серопозитивный и серонегативный варианты гранулематоза с полиангиитом: влияние АНЦА на клиническую картину и прогноз заболевания

И.Г. Смирнова<sup>1</sup>, Н.М. Буланов<sup>1</sup>, А.С. Зыкова<sup>1,2</sup>,  
Е.А. Макаров<sup>2</sup>, П.И. Новиков<sup>1</sup>, С.В. Моисеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, <sup>2</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

**Для корреспонденции:**  
И.Г. Смирнова. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва 119435, Россолимо, 11/5. mailbox.smirnova@gmail.com.

**Для цитирования:**  
Смирнова И.Г., Буланов Н.М., Зыкова А.С. и др. Серопозитивный и серонегативный варианты гранулематоза с полиангиитом: влияние АНЦА на клиническую картину и прогноз заболевания. *Клин фармакол тер* 2020;29(1):36-40. [Smirnova IG, Bulanov NM, Zyкова AS, et al. ANCA-positive and ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020; 29(1):36-40 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-36-40.

**Цель.** Сравнить особенности течения и исходы заболевания у пациентов с серопозитивным и серонегативным вариантами гранулематоза с полиангиитом (ГПА).

**Материал и методы.** В ретроспективное исследование были включены 112 пациентов с ГПА. Типирование и количественное определение антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА). У 59 из них были выявлены АНЦА к протеиназе-3 (ПРЗ), у 17 — к миелопероксидазе (МПО), у 4 — оба типа АНЦА, в то время как у 32 больных АНЦА не определялись. Медиана продолжительности наблюдения составила 75,5 [44,5;124] месяца. У всех больных рассчитывали Бирмингемский индекс активности васкулита (BVAS v.3) на момент установления диагноза и индекс повреждения (VDI) к концу наблюдения.

**Результаты.** Группы пациентов с серопозитивным и серонегативным вариантами ГПА были сопоставимы по половому и возрастному составу. Локальную форму ГПА у пациентов с серонегативным вариантом заболевания диагностировали значительно чаще, чем у больных с серопозитивным ГПА (59,4% и 11,3%, соответственно;  $p < 0,00001$ ). При этом в первой группе чаще всего наблюдалось изолированное поражение органа зрения в виде псевдоопухоли орбиты. У серопозитивных пациентов значительно чаще отмечалось поражение верхних дыхательных путей (97,5% и 68,0%), легких (77,2% и 31,3%) и почек (67,5% и 15,6%, все  $p \leq 0,00001$ ). Случаи быстропрогрессирующего гломерулонефрита и диффузного альвеолярного кровотечения были зафиксированы практически исключительно у серопозитивных пациентов ( $p < 0,01$ ), что объясняет более частую необходимость в применении циклофосфамида для индукции ремиссии у пациентов этой группы (87,5%,  $p < 0,0001$ ). Частота общих неспецифических симптомов, а также поражения суставов, кожи и нервной

системы достоверно не отличалась между группами. Медианы индекса BVAS в начале заболевания и индекса VDI в конце наблюдения были значительно выше у пациентов с серопозитивным вариантом ГПА ( $p < 0,00001$ ). Частота возникновения обострений в течение первого года после достижения ремиссии была одинаковой в обеих группах. Общая выживаемость была несколько выше у серонегативных пациентов, однако эти различия не были статистически значимыми.

**Заключение.** Серонегативный вариант ГПА ассоциирован с локальной формой заболевания и меньшей частотой поражения почек и легких, однако частота обострений заболевания сопоставима у серопозитивных и серонегативных пациентов.

**Ключевые слова.** АНЦА-ассоциированный васкулит, гранулематоз с полиангиитом, АНЦА.

**А**НЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) — это системные иммуновоспалительные заболевания, характеризующиеся поражением сосудов преимущественно мелкого калибра, а также присутствием в сыворотке антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА). Выделяют три основные нозологические формы ААВ: гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА). У пациентов с ГПА чаще определяются АНЦА, специфичные к протеиназе-3 (ПР-3), а при МПА и ЭГПА — к миелопероксидазе (МПО), хотя частота выявления двух типов антител варьируется в широких пределах в зависимости от региона. Например, в России МПО-АНЦА имелись только у 7% больных ГПА [1], а в Китае — у 70,9% [2].

Несмотря на высокую частоту выявления АНЦА, а также их потенциальное влияние

на течение заболевания, наличие этих аутоантител формально не входит в критерии классификации ААВ [3,4]. Кроме того, у части больных ААВ, подтвержденным при гистологическом исследовании, АНЦА не определяются (АНЦА-отрицательный, или серонегативный вариант ААВ). Соответственно, отсутствие АНЦА не противоречит существующим классификационным критериям ААВ [5]. Точно оценить долю серонегативных ААВ не представляется возможным, так она зависит от надежности используемых методов определения АНЦА. По данным разных исследователей, частота серонегативных вариантов ААВ составляет от 20% [6] до 30% [7] среди всех трех ААВ. Она выше всего при ЭГПА, в то время как при МПА в большинстве случаев удается выявить АНЦА.

Различные исследователи пытались установить связь между отсутствием АНЦА и клиническими особенностями течения ААВ. Было показано, что для серонегативных форм характерно развитие ограниченных, или так называемых “локальных”, форм заболевания [8-12]. Например, J. Damoiseaux и соавт. после многократного серологического исследования диагностировали серонегативный ГПА у 12 пациентов; у всех заболевание характеризовалось формированием локализованного поражения [8]. Тем не менее, проблема серонегативных вариантов ААВ остается мало изученной. Ситуацию усугубляет тот факт, что в большинстве крупных клинических исследований отсутствие АНЦА рассматривалось как критерий исключения.

Целью исследования было сравнение особенностей течения и исходов ГПА у пациентов с серопозитивным (с антителами как к ПРЗ, так и к МПО) и серонегативным вариантами васкулита.

### Материалы и методы

В ретроспективное исследование включали больных с достоверным диагнозом ГПА, установленным в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов [5], а также алгоритмом Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) [4, 13].

Количественное определение АНЦА проводили методом антиген-специфического иммуноферментного анализа (ИФА) (верхняя граница нормы 5 ЕД/мл). Пациентов считали серопозитивными при наличии ПРЗ-АНЦА и/или МПО-АНЦА в концентрации >5 ЕД/мл, серонегативными – при содержании АНЦА ≤5 ЕД/мл.

Активность заболевания в дебюте оценивали с помощью Бирмингемского индекса активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS v.3). У всех пациентов оценивали также индекс повреждения (Vasculitis Damage Index, VDI) в конце наблюдения, который отражает степень необратимого поражения органов и систем [14, 15].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ SPSS Statistics 23 (IBM, США). Для исследования достоверности различий по качественным параметрам применяли точный критерий Фишера. Нормальность распределения количественных показателей проверяли при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для оценки достоверности отличий количественных параметров между двумя группами при распределении, отличающемся от нормального, результаты представляли в

виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25 перцентиль; 75 перцентиль] и применяли критерий Манна-Уитни. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В исследование были включены 112 больных ГПА, в том числе 37 мужчин и 75 женщин). Медиана возраста составила 45 [31;55] лет, а медиана длительности наблюдения – 75,5 [44,5;124,0] мес. Серопозитивный ГПА диагностировали у 80 (71,4%) пациентов: у 59 из них определялись ПРЗ-АНЦА, у 17 – МПО-АНЦА, у 4 – АНЦА обоих типов. У 32 (28,6%) больных наблюдался серонегативный вариант ГПА. У всех этих пациентов диагноз ААВ был установлен на основании характерных клинических данных и подтвержден при гистологическом исследовании.

Группы пациентов с серопозитивным и серонегативным вариантами ГПА были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1). Длительность наблюдения была несколько выше у серопозитивных пациентов, однако разница между группами не достигла статистической значимости.

*Клинические особенности ААВ.* Наличие АНЦА ассоциировалось с более частым развитием генерализованной формы заболевания с поражением верхних дыхательных путей, легких и почек (табл. 1). Локальную форму ГПА, напротив, значительно чаще диагностировали в группе пациентов, у которых отсутствовали АНЦА (59,4% против 11,3%). Наиболее частым локальным вариантом ГПА в обеих группах была псевдоопухоль орбиты, доля которой среди всех локальных вариантов составила 78,5%. Частота общих симптомов, а также поражения суставов, кожи и нервной системы достоверно не отличалась между группами больных серопозитивным и серонегативным ГПА.

Индекс BVAS в начале заболевания был значительно выше у пациентов с серопозитивным вариантом ГПА и составил в среднем 18,5 ( $p < 0,00001$ ). Индекс VDI в конце периода наблюдения также был достоверно выше у серопозитивных пациентов ( $p < 0,00001$ ).

Развитие жизнеугрожающих проявлений заболевания, в том числе быстропрогрессирующего гломеруло-нефрита (БПГН) и диффузного альвеолярного кровотечения (ДАК), наблюдалось почти исключительно у серопозитивных пациентов (табл. 1). Показатели функции почек также были хуже у пациентов с серопозитивным вариантом ГПА. В то же время концентрация гемоглобина в дебюте заболевания у серопозитивных пациентов была достоверно ниже, чем у пациентов без АНЦА (табл. 1).

*Лекарственная терапия.* Частота назначения ритуксимаба, азатиоприна и метотрексата у больных серопозитивным и серонегативным ГПА отличалась незначительно. В то же время циклофосфамид для индукции ремиссии значительно чаще применяли у серопозитивных пациентов (табл. 1).

*Обострения и исходы.* Частота возникновения обост-

**ТАБЛИЦА 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с серопозитивным и серонегативным вариантами ГПА**

Показатели	Серопозитивный ГПА (n=80)	Серонегативный ГПА (n=32)	p
Мужчины, n (%)	27 (33,7)	10 (31,2)	1,0
Возраст дебюта, годы	43,5 [29;55]	49,5 [36;56]	0,33
Длительность наблюдения, мес	78,0 [53;124]	57,5 [34;114]	0,052
Индекс BVAS в начале заболевания	18,5 [11;25]	6,0 [4;9]	<0,00001
Неспецифические проявления, n (%)	65 (81,3)	30 (93,8)	0,14
Индекс VDI в конце периода наблюдения	6,0 [4;9]	3,0 [2;4]	<0,00001
Локальная форма ГПА, n (%)	9 (11,3)	19 (59,4)	<0,00001
Поражение верхних дыхательных путей, n (%)	78 (97,5)	22 (68,8)	0,00001
Поражение легких, n (%)	61 (77,2)	10 (31,3)	0,00001
Легочное кровотечение, n (%)	28 (35,4)	1 (3,1)	0,00023
Поражение почек, n (%)	54 (67,5)	5 (15,6)	<0,00001
Расчетная СКФ в дебюте, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	72,8 [33,2;91,5]	79,3 [69,2;92,6]	0,13
Уровень креатинина в дебюте, мкмоль/л	89,0 [74,3;168,0]	75,0 [68,0;86,6]	0,0007
БПГН, n (%)	14 (17,5)	0	0,0096
Терминальная почечная недостаточность, n (%)	6 (8,3)	1 (3,2)	0,67
Артрит, n (%)	15 (19,2)	3 (16,7)	0,26
Поражение ЦНС, n (%)	1 (1,3)	0	1,0
Поражение ПНС, n (%)	18 (22,5)	3 (9,4)	0,18
Псевдоопухоль орбиты, n (%)	29 (36,7)	26 (81,3)	0,00002
Поражение кожи, n (%)	23 (28,8)	4 (12,5)	0,09
Гемоглобин, г/л	110,5 [97;125]	136,0 [129;142]	<0,00001
Обострение в первый год после достижения ремиссии, n (%)	32 (44,4)	16 (51,6)	0,53
Смерть, n (%)	4 (5,1)	0	0,58
Терапия, n (%)			
циклофосфамид	70 (87,5)	16 (50,0)	0,00009
ритуксимаб	25 (31,2)	9 (28,1)	0,82
азатиоприн	47 (63,5)	12 (44,4)	0,11
метотрексат	22 (29,7)	10 (35,7)	0,63

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ, БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит, ЦНС – центральная нервная система, ПНС – периферическая нервная система

рений в течение первого года после достижения ремиссии была сходной в обеих группах, составив в среднем 48%.

В группе больных серонегативным ГПА не было зафиксировано ни одного смертельного исхода, в то время как в группе сравнения умерли 4 больных. Тем не менее, выживаемость достоверно не отличалась между группами.

Почечная выживаемость также была достоверно выше в группе серонегативных пациентов: прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии отмечено у 1 (3,2%) и 6 (8,3%) пациентов с серонегативным и серопозитивным ГПА, соответственно (разница не достигла статистической значимости).

### Обсуждение

В многочисленных зарубежных и отечественных клинических исследованиях было продемонстрировано, что серотип АНЦА (наличие антител к ПР3 или МПО) достоверно ассоциировано с особенностями течения и исходов ААВ [16-19]. В связи с этим неоднократно предлагалось отказаться от существующей классификации ААВ и выделять два типа системного васкулита в зависимости от типа циркулирующих антител, т.е. ПР3-АНЦА- и МПО-АНЦА-позитивный варианты [7]. Применение метода полногеномного поиска ассоциаций (*genome-wide association studies, GWAS*) подтвердило наличие более тесной ассоциации определенных генов с типом АНЦА, а не клиническими синдромами, на

основании которых выделяют различные нозологические формы ААВ [20,21]. Тем не менее, на практике по-прежнему используется “старая” классификация ААВ, предполагающая выделение ГПА, МПА и ЭГПА, однако в диагнозе целесообразно указывать наличие/отсутствие АНЦА и их тип.

В то же время, проблема серонегативных вариантов ААВ, при которых не определяются ПР3-АНЦА или МПО-АНЦА, недостаточно освещена в современной научной литературе. Большой интерес представляет работа Е. Miloslavsky и соавт. [22], которые анализировали ПР3-АНЦА-позитивных и серонегативных пациентов с ГПА, принимавших участие в клинических исследованиях WGET и RAVE. Отсутствие АНЦА в циркуляции ассоциировалось с женским полом и меньшим значением индекса BVAS в начале заболевания, в первую очередь из-за более низкой частоты поражения почек (20% против 62% среди пациентов с серопозитивным ГПА). В то же время достоверных различий индекса VDI между двумя группами не выявили. У пациентов с серонегативным ГПА чаще диагностировали рецидивирующее течение заболевания на момент включения в исследование, в то время как общая частота обострений за время наблюдения была сопоставимой с таковой у ПР3-АНЦА-позитивных пациентов. Следует отметить, что авторы проанализировали только 15 пациентов с серонегативным вариантом ГПА, а длительность наблюдения ограничивалась 18 мес. При этом сравнение клинических показателей и течения болезни прово-

дилось только с ПРЗ-АНЦА-позитивными пациентами, а пациенты с МПО-АНЦА не были включены в исследование.

В нашем исследовании была установлена достоверная связь между наличием АНЦА и более высокой частотой развития генерализованных форм ГПА, в том числе с поражением почек и легких. При этом в исследовании Е. Miloslavsky и соавт. подобная взаимосвязь была установлена только для почечного поражения. Случаи развития БПГН и ДАК мы наблюдали практически исключительно у серопозитивных пациентов. Вероятно, высокая частота жизнеугрожающих осложнений объясняет и более частое применение циклофосфида для индукции ремиссии у пациентов этой группы. В свою очередь, отсутствие АНЦА в сыворотке было ассоциировано с локальным вариантом ГПА, что согласуется с данными, полученными в нескольких ранее опубликованных российских и зарубежных исследованиях [8-12]. Псевдоопухоль орбиты была самым распространенным вариантом поражения при локальной форме, что также согласуется с полученными ранее данными [23]. В отличие от Е. Miloslavsky и соавт., мы не выявили преобладания женщин среди пациентов с серонегативным ГПА. Достоверно более высокие значения индексов BVAS и VDI у серопозитивных пациентов коррелируют с вовлечением большего числа органов и систем при данном типе заболевания. Сходная закономерность в отношении BVAS была отмечена и в работе Е. Miloslavsky и соавт., хотя последние не выявили существенных различий индекса VDI между двумя группами, что может объясняться меньшей длительностью наблюдения.

Общая и почечная выживаемость в нашем исследовании были несколько выше у пациентов с серонегативным ГПА, что также согласуется с меньшей степенью выраженности клинических проявлений по сравнению с таковой у серопозитивных пациентов. Однако поскольку эти параметры достоверно не отличались между группами, а частота обострений в первый год после индукции ремиссии была сходной у больных серонегативным и серопозитивным ГПА, мы не можем рассматривать отсутствие АНЦА в качестве предиктора лучшей выживаемости или меньшего риска развития рецидивов. Возможно, это связано с тем, что при отсутствии яркой клинической картины у серонегативных пациентов увеличивается время до установления диагноза, а для индукции ремиссии назначается менее активная иммуносупрессивная терапия, что может способствовать более высокому риску ранних обострений, частота которых была сопоставимой с таковой у серопозитивных пациентов.

Важным ограничением в диагностике ААВ является технический аспект определения антител в сыворотке крови, так как результаты тестирования АНЦА во многом зависят от достоверности используемых лабораторных методов. Золотым стандартом выявления АНЦА сегодня считают антиген-специфический ИФА, позволяющий определить содержание ПРЗ-АНЦА и МПО-

АНЦА. Постановка реакции непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) перед проведением антиген-специфического ИФА не является обязательным этапом определения АНЦА при подозрении на ААВ [8], хотя необходимо учитывать возможность ложноотрицательных результатов этого метода исследования [24,25]. Соответственно, при отрицательном результате антиген-специфического ИФА могут быть использованы метод НИФ [26], а также ИФА-тесты второго и третьего поколений (*capture* и *anchor*) [27]. Стандартное и качественное выполнение лабораторных тестов позволяют избежать гипердиагностики серонегативных форм ААВ.

### Заключение

Результаты нашего исследования позволяют сделать вывод о том, что серонегативный вариант ГПА ассоциирован с локальной формой заболевания и менее выраженными клиническими проявлениями, однако частота обострений была сопоставимой с таковой при серопозитивном варианте. Вероятно, это объясняется тем, что больные серопозитивным ГПА достоверно чаще получали более мощную индукционную иммуносупрессивную терапию, прежде всего циклофосфамидом, которая позволяет значительно улучшить течение ААВ, в том числе с угрожающими жизни проявлениями, такими как БПГН и ДАК.

### Конфликт интересов: нет.

1. Бекетова Т.В. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. Научно-практическая ревматология 2012;6(50):19-28 [Beketova TV. Granulomatosis with polyangiitis, which is pathogenetically associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: clinical features. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2012;50(6):19-28. (In Russ.)].
2. Chang DY, Li ZY, Chen M, Zhao MH. Myeloperoxidase-ANCA-positive granulomatosis with polyangiitis is a distinct subset of ANCA-associated vasculitis: A retrospective analysis of 455 patients from a single center in China. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48(4):701-6.
3. Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med* 1998;129:345-52.
4. Abdulkader R, Lane SE, Scott DGI, Watts RA. Classification of vasculitis: EMA classification using CHCC 2012 definitions. *Ann Rheum Dis* 2013;72(11):1882-8.
5. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. *Arthritis Rheum* 1990;33:1135-6.
6. Wallace ZS, Stone JH. Personalized medicine in ANCA-associated vasculitis: ANCA Specificity as the Guide? *Front Immunol* 2019;10:2855.
7. Cornec D, Cornec-Le Gall E, et al. ANCA-associated vasculitis— clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:570-9.
8. Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Ann Rheum Dis* 2017;76(4):647-53.
9. Nölle B, Specks U, Lüdemann J, et al. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1989; 111(1):28-40.
10. Stone JH. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosisetanercept trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2299-309.
11. Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, et al. Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis* 2010;69:1934-9.
12. Novikov P, Smitienko I, Bulanov N, et al. Testing for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs) in patients with systemic vasculitides and other diseases. *Ann Rheum Dis* 2017;76(8):e23.
13. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013;17(5):603-6.
14. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009; 68(12):1827-32.
15. Bhamra K, Luqmani R. Damage assessment in ANCA-associated vasculitis. *Curr*



- Rheumatol Rep 2012;14(6):494-500.
16. Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, et al. Factors determining the clinical utility of serial measurements of antineutrophil cytoplasmic antibodies targeting proteinase 3. *Arthr Rheumatol* 2016;68:1700-10.
  17. Terrier B, Pagnoux C, Geri G, et al. Factors predictive of ANCA-associated vasculitis relapse in patients given Rituximab-maintenance therapy. *Arthritis Rheum* 2014;66(Suppl10):779.
  18. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: The role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthr Rheum* 2012;64(10):3452-62.
  19. Буланов Н.М., Макаров Е.А., Шеголева Е.М. и др. Взаимосвязь антительного профиля и клинического течения поражения почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах. *Терапевтический архив* 2018;90(6):15-21 [Bulanov NM, Makarov EA, Shchegoleva EM, et al. Relationship between serologic profile (ANCA type) and clinical features of renal involvement in ANCA-associated vasculitides. *Terapevticheskij arkhiv* 2018;90(6):15-21 (In Russ.)].
  20. Smith K. Genetic studies in ANCA-associated vasculitis point to a new, practical disease classification based on autoantibody specificity. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo; March 2017.
  21. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012;367(3):214-22.
  22. Miloslavsky EM, Lu N, Unizony S, et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive and ANCA-negative patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): distinct patient subsets. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2945-52.
  23. Исмаилова Д.С., Новиков П.И., Груша Я.О. и др. Частота офтальмологических проявлений гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) и их связь с системной патологией. *Терапевтический архив* 2015;5 (89):69-73 [Ismailova DS, Novikov PI, Grusha YaO, et al. The frequency of ophthalmologic manifestations of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and their relationship with systemic disease. *Terapevticheskij arkhiv* 2015;5 (89):69-73 (In Russ.)].
  24. Tateyama K, Kodama S, Kishibe K, et al. A novel strategy with combined assays for detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in clinically ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis patients. *Auris Nasus Larynx* 2017;44(6):735-41.
  25. Menezes JM, Rossener R, Silva APMAD, et al. Comparison between enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Einstein (Sao Paulo)* 2020;18:eAO5132.
  26. Bossuyt X, Cohen TJ, Arimura Y, et al. Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:683-92.
  27. Hellmich B, Csernok E, Fredenham G, Gross WL. A novel high sensitivity ELISA for detection of antineutrophil cytoplasm antibodies against proteinase-3. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(1 Suppl 44):1-5.

### ANCA-positive and ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis

I.G. Smirnova<sup>1</sup>, N.M. Bulanov<sup>1</sup>, A.S. Zykova<sup>1,2</sup>,  
E.A. Makarov<sup>2</sup>, P.I. Novikov<sup>1</sup>, S.V. Moiseev<sup>2</sup>

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, Faculty of Medicine, Moscow State University, Moscow, Russia

**Aim.** To compare the clinical manifestations and outcomes of ANCA-positive and ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis (GPA).

**Material and methods.** One hundred twelve GPA patients were enrolled in a retrospective study. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) were determined by antigen-spe-

cific ELISA. Fifty nine patients tested positive for ANCA against proteinase-3 (PR3), 17 patients for ANCA against myeloperoxidase (MPO), and 4 patients for both types of autoantibodies, whereas ANCA were not detected in 32 patients. Median duration of follow-up was 75.5 [45;124] months. We calculated the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) at diagnosis and the Vasculitis Damage Index (VDI) at the end of follow-up.

**Results.** Patients with ANCA-positive and ANCA-negative GPA were similar in age and gender. Localized GPA in ANCA-negative patients occurred more frequently than in ANCA-positive patients (59.4% and 11.3%, respectively;  $p < 0.00001$ ). Orbital pseudotumor was the most common manifestation of the localized GPA in ANCA-negative patients. ANCA-positive patients compared with ANCA-negative patients presented more frequently with respiratory tract disease (97.5% vs. 68.0%), pulmonary involvement (77.2% vs. 31.3%), and kidney disease (67.5% vs. 15.6%, all  $p \leq 0.00001$ ). Rapidly progressive glomerulonephritis and diffuse alveolar hemorrhage occurred almost exclusively in ANCA-positive patients ( $p < 0.01$ ), partly explaining a higher rate of cyclophosphamide administration for remission induction in this group of patients (87.5%,  $p < 0.0001$ ). The frequency of constitutional symptoms, arthritis, skin and nervous system disease was similar in ANCA-positive and ANCA-negative patients. Median BVAS at diagnosis and VDI at the end of follow-up were significantly higher in ANCA-positive patients than in ANCA-negative patients ( $p < 0.00001$ ). The relapse rate within one year after achievement of remission was similar in two groups of patients. The difference in survival between ANCA-positive and ANCA-negative patients did not reach statistical significance.

**Conclusion.** ANCA-negative GPA is associated with the localized form of disease and a lower frequency of lung and kidney involvement, whereas the relapse rates were similar in ANCA-positive and ANCA-negative patients.

**Key words.** ANCA-associated vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, ANCA.

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** I.G. Smirnova. Tareev Clinic of Internal Diseases, Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia.

**To cite:** Smirnova IG, Bulanov NM, Zykova AS, et al. ANCA-positive and ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(1):36-40 (In Russ.]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-36-40.