

На правах рукописи

Скворцов Алексей Вячеславович

Клинико-рентгенологические варианты и исходы поражения легких
при АНЦА-ассоциированных васкулитах

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

Моисеев Сергей Валентинович

Официальные оппоненты:

Ананьева Лидия Петровна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории системного склероза федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой"

Терпигорев Станислав Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней института усовершенствования врачей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «27» ноября 2025 г. в ____ час. ____ мин. на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, Университетская клиническая больница имени В.В. Виноградова (Филиал) ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека)

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан «____» _____ 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета ПДС 0300.004

доктор медицинских наук, профессор

Сафарова Айтен Фуад кызы

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Степень разработанности темы

Васкулиты, ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), представляют собой неоднородную группу редких (распространенность в европейской популяции от 24 до 157 случаев на 1 млн. (Watts R.A. et al., 2005)) аутоиммунных заболеваний, характеризующихся некротизирующим воспалением преимущественно мелких сосудов и выработкой антител к содержимому гранул цитоплазмы нейтрофилов: к протеиназе-3 (ПР-3) или к миелопероксидазе (МПО) (Jennette J.C. et al., 2013). Основными нозологическими формами АНЦА-ассоциированных васкулитов (ААВ) являются гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом.

Прогноз ААВ в отсутствие своевременного лечения неблагоприятный (Tan J.A. et al., 2017). В связи с этим особую актуальность приобретают своевременная диагностика поражения внутренних органов и определение активности ААВ, а также выявление прогностически значимых факторов, определяющих вероятность наступления неблагоприятных исходов заболевания и выбор тактики иммуносупрессивной терапии.

Одним из определяющих органных поражений при ААВ является поражение легких (Schirmer J.H. et al. 2016, Puéchal X. et al., 2016), частота которого превышает 50%, при этом тяжесть поражения может варьировать от незначительных интерстициальных изменений до дыхательной недостаточности (чаще всего вследствие диффузного альвеолярного кровотечения) (Solans-Laqué R. et al., 2017).

Основным методом визуализации поражения легких является рентгенография. На данных именно этого метода основаны классические описания вариантов поражения легких. В настоящее время все шире применяется компьютерная томография (КТ), однако систематические попытки описания всего спектра проявлений легочного процесса на основе данных клиники и КТ предпринимались лишь в отдельных работах зарубежных авторов (Zhou P., 2021).

В российской популяции данная проблема частично рассматривалась в ряде исследований предыдущих лет (Семенкова Е.Н., 2001, Мухин Н.А., 2012), однако была изучена недостаточно. Прежде не было специально оценено разнообразие и частота фенотипов поражения легочной паренхимы при различных ААВ и их прогностическое значение. Таким образом, изучение данного вопроса представляется перспективным в качестве основания для дальнейшей разработки персонализированных подходов к диагностике и терапии ААВ.

К настоящему времени описаны отдельные варианты поражения легких при ААВ, однако полный спектр их клинико-рентгенологических вариантов при каждом из типов ААВ, а также вероятность их развития, остаются недостаточно подробно изученными. Кроме того, в литературе не в полной мере разработан вопрос о влиянии поражения легких на прогноз больных с ААВ, особенно в российской популяции.

Цель исследования

Изучить особенности клинико-рентгенологических вариантов и исходы поражения легких при ААВ.

Задачи исследования

1. Установить частоту поражения легких у пациентов с ГПА и МПА.
2. Описать клинико-рентгенологические варианты поражения легких.
3. Оценить факторы, ассоциированные с поражением легких.
4. Выявить зависимость различных вариантов поражения легких от типа АНЦА и от нозологической формы ААВ.
5. Оценить частоту обострений и неблагоприятных исходов у пациентов с поражением легких, а также выявить факторы риска обострений.

Научная новизна

В настоящем диссертационном исследовании впервые в российской популяции на большой когорте больных ААВ был изучен весь спектр клинико-рентгенологических вариантов поражения легких при ГПА и МПА. Была определена частота поражения легких: как частых, так и более редких вариантов, с применением КТ высокого разрешения у всех пациентов. Были проанализированы основные факторы, ассоциированные с вовлечением легких при ГПА и МПА, а также ассоциация различных вариантов легочной патологии с определенными нозологическими формами ААВ и с типом выявленных АНЦА. В долгосрочной перспективе была изучена частота обострений и проанализировано влияние потенциальных факторов риска на развитие обострений у пациентов с ГПА и МПА при поражении легких.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлены частота и варианты поражения легких при ААВ, что дополнительно расширяет и углубляет понимание теоретических аспектов проблемы системных васкулитов. Установлено, что КТ высокого разрешения является оптимальным методом диагностики поражения легких у пациентов с ААВ. Полученные данные помогают с практической точки зрения более разносторонне оценивать проявления активности заболевания индивидуально у каждого пациента и в соответствии с результатами проведенной диагностики выбирать адекватный подход к дальнейшей тактике наблюдения и лечения. По результатам исследования показано, что определенные варианты поражения легких могут быть характерны для отдельных форм ААВ и иммунологических подтипов болезни. Кроме того, разработана прогностическая модель для оценки вероятности поражения легких в рамках ААВ в целом и вероятности обострения заболевания после успешно достигнутой ремиссии.

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации настоящей кандидатской диссертации внедрены в лечебный процесс ревматологического отделения Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской

клинической больницы №3, а также в учебный процесс кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского при изучении дисциплин: госпитальная терапия и внутренние болезни.

Методология и методы исследования

Проведено наблюдательное когортное исследование. На первом этапе проводилось включение пациентов с установленным диагнозом ГПА или МПА – всего 235 пациентов. В последующем из общей когорты была выделена группа больных с доказанным по результатам КТ поражением легких – 169 человек. В результате анализа клинической картины, данных КТ и анамнеза были выявлены варианты поражения легких и факторы, ассоциированные с ними. Был изучен долгосрочный прогноз 61 пациентов с тяжелыми вариантами поражения легких, включая полости, диффузное альвеолярное кровотечение (ДАК) и интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ). Были получены данные о риске обострения болезни у таких больных с учетом различных потенциальных предикторов. Изучена структура причин летальных исходов. Методы статистической обработки данных соответствовали установленной цели и задачам исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Поражение легких является одним из наиболее частых проявлений ААВ и нередко развивается в дебюте заболевания.
2. Основные клинико-рентгенологические варианты поражения легких включают инфильтративные изменения, образование узлов, в том числе с полостями деструкции и ДАК. Кроме того, встречаются интерстициальные изменения, фиброз, бронхоэктазы и поражение плевры.
3. Частота определенных вариантов поражения легких зависит от нозологической формы ААВ и типа циркулирующих АНЦА.
4. Вероятность поражения легких ассоциирована с выявлением в крови циркулирующих АНЦА, а также с общеклиническими проявлениями активности ААВ.
5. ААВ характеризуются рецидивирующим течением и в значительной части случаев при обострении отмечается вовлечение легких.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборки (N=235), полнотой анализа данных, адекватностью применявшихся статистических методов.

При проверке первичной документации установлено, что диссертация оформлена в соответствии с фактическими данными и содержит результаты, соответствующие полученному соискателем первичному материалу.

Материалы диссертации были представлены на конференции «Vasculitis Workshop» (Барселона, 7–10 апреля 2024 г.).

Апробация работы состоялась 25 апреля 2025 года на заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №13 от 25 апреля 2025 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения и выводы диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют направлениям исследования по специальности, в том числе пунктам 2 – «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований» и 3 – «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов» паспорта научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Публикации по теме исследования

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; из них 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 1 иная публикация по результатам исследования - в сборнике материалов международной научной конференции.

Личный вклад

Автор участвовал во всех этапах исследования: выборе области научной работы, разработке дизайна исследования, а также практической реализации поставленных задач. Автор, являясь врачом-ревматологом, непосредственно участвовал в наборе пациентов в исследование, формировании базы данных. Автор самостоятельно провел статистическую обработку и анализ полученных результатов, участвовал в их обсуждении и в формулировке выводов и основных положений, представляемых на защиту.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа написана на 124 страницах машинописного текста и включает введение, 4 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. В диссертации представлено 20 таблиц и 15 рисунков. Список литературы включает 205 источников, в том числе 13 работ отечественных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы диссертационного исследования

В исследование включали пациентов в возрасте 18 лет и старше с установленным диагнозом ГПА или МПА, которые проходили обследование и получали лечение в амбулаторных условиях или в условиях стационара в Клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета) с 2022 по 2024 г. Диагноз устанавливали в соответствии с определениями, принятыми на согласительной конференции в Чапел-Хилле в 2012 г. (Jennette J.C. et al., 2013), классификационными критериями ГПА Американской коллегии ревматологов (ACR) 1990 г. (Leavitt R.Y. et al., 1990) и классификационными критериями ГПА и МПА Американской коллегии ревматологов и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR) 2022 г. (Robson J.C. et al., 2022; Supriah R. et al., 2022).

В исследование не включались пациенты с тяжелой или неконтролируемой бронхиальной астмой, тяжелой хронической обструктивной болезнью легких, а также при наличии других иммуновоспалительных ревматических или инфекционных заболеваний с поражением легких, с опухолями легкого. В исследование не включались пациенты с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом в связи со значительными отличиями проявлений данного заболевания от ГПА и МПА. Исследование носило наблюдательный характер. Пациенты получали терапию согласно действующим на момент включения стандартам лечения.

При включении пациента в исследование проводился анализ демографических и анамнестических данных, в том числе данные о времени и возрасте дебюта и установления диагноза, о клинических проявлениях в дебюте заболевания и результатах проводимых ранее исследований. Была проанализирована информация о проводимом лечении, его эффективности (достижение или не достижение ремиссии), о наличии обострений за период, предшествующий моменту первичного контакта с пациентом. Учитывались данные общеклинических лабораторных исследований и результаты тестирования на наличие циркулирующих АНЦА, а также их специфичность к ПР-3 или МПО. Исследование АНЦА проводилось с применением иммуноферментного анализа.

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялась КТ легких. Исследования выполнялись на аппарате Toshiba Aquilion Prime (160 срезов). Поражение легких устанавливалось на основании изменений, выявленных по результатам КТ в момент активности заболевания. Диагноз ДАК устанавливали при наличии диффузных инфильтративных изменений в легких по данным КТ в сочетании с кровохарканьем и анемией. При наличии признаков интерстициального поражения легких (ИЗЛ) их описывали в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества и Европейского респираторного общества ATS/ERS 2013 г. (Travis W.D. et al., 2013). Субклиническое ИЗЛ (subclinical interstitial lung disease) устанавливали

при наличии интерстициальных изменений менее 5% от общей площади легких и отсутствии симптомов и нарушения функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ >80%).

Активность ААВ оценивалась в соответствии с Бирмингемской шкалой активности васкулита в третьей редакции (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS V3). Для учета накопленного повреждения органов, не связанного с активностью заболевания, применялся индекс повреждения при васкулите (Vasculitis Damage Index, VDI).

Ремиссия ААВ определялась как отсутствие клинических признаков активности заболевания независимо от наличия или отсутствия поддерживающего иммуносупрессивного лечения. Обострение (рецидив) ААВ определяли как возобновление или прогрессирование поражения органов в соответствии с BVAS, требующее усиления иммуносупрессивной терапии. «Легочное обострение» устанавливалось при появлении новых изменений по данным КТ легких, которые соответствовали признакам активности BVAS.

Оценивались следующие исходы: поражение легких в анамнезе или на момент включения, обострение заболевания, обострение заболевания с ухудшением со стороны легких («легочное обострение»), смерть от любых причин.

Исследование проводилось с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» и установленных ОСТ 42–511–99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» и действующих нормативных правовых актах. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета) (протокол №23-22 от 17.11.2022 г.). Все пациенты предоставили добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием лицензионных пакетов статистических программ Jamovi версия 2.6 (The jamovi project, Австралия) и SPSS Statistics версия 23 (IBM, США). Все переменные представлены как среднее $\pm$ среднеквадратическое отклонение или медиана (интерквартильный размах) для непрерывных переменных в зависимости от нормального или ненормального типа распределения соответственно. Данные для категориальных переменных представлены в виде абсолютных значений и доли в процентах. Сравнение количественных переменных в двух группах производилось при помощи t-критерия Стьюдента (при отсутствии значимых отклонений от нормального распределения) или U-критерия Манна-Уитни (при отклонении распределения от нормального) для независимых групп. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью точного критерия Фишера. Расчет отношений шансов (ОШ) для факторов, потенциально ассоциированных с развитием регистрируемых исходов, осуществлялся при

помощи регрессионного анализа, применялась логистическая регрессионная модель. При построении многофакторной логистической регрессионной модели применялся метод Вальда. Данные о времени до события оценивали с использованием метода Каплана-Майера. Различия в подгруппах при построении моделей Каплана-Майера были проверены при помощи лог-рангового метода. Расчет отношения рисков (ОР) проводился с использованием регрессии по методу пропорциональных рисков Кокса. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Общая характеристика пациентов

В исследование было включено 235 пациентов с установленным диагнозом ГПА или МПА, в том числе 164 (69,8%) женщины. Медиана возраста дебюта составила 49 [35; 59] лет, длительность болезни от момента установления диагноза к моменту включения – 6,02 [2,62; 11,15] года. Подавляющее большинство пациентов были позитивны по АНЦА – 207 (88,1%). Признаки активности заболевания на момент включения в исследование имели 69 (29,4%) пациентов. Диагноз ГПА был установлен у 171 (72,8%) пациента, а МПА – у 64 (27,2%) пациентов. Основные характеристики пациентов, в том числе по подгруппам ГПА и МПА, представлены в Таблице 1.

Таблица 1 — Общие характеристики когорты и пациентов с ГПА и МПА

	Всего (n=235)	ГПА (n=171)	МПА (n=64)	p
Возраст дебюта, лет	49,0 [35,0; 59,0]	48,0 [32,0; 59,0]	51,0 [37,0; 60,0]	0,895
Возраст на момент включения, лет	55,0 [41,0; 66,0]	54,0 [40,0; 66,0]	57,0 [43,0; 67,0]	0,039*
Женщины, n (%)	164 (69,8)	112 (65,5)	52 (81,3)	0,025*
Активность на момент включения, n (%)	69 (29,4)	47 (27,8)	22 (34,4)	0,336
Время от установления диагноза, лет	6,02 [2,62; 11,15]	7,0 [3,0; 13,0]	5,0 [2,0; 7,0]	<0,001
АНЦА-позитивные, n (%)	207 (88,1)	146 (85,9)	61 (95,3)	0,064
АТ к ПРЗ, n (%)	137 (58,3)	116 (71,6)	21 (32,8)	<0,001*
АТ к МПО, n (%)	70 (29,8)	26 (16,6)	44 (68,8)	<0,001*
Активность и повреждение				
BVAS в дебюте	8,0 [6,0; 12,0]	7,0 [5,0; 11,0]	12,0 [6,0; 17,0]	0,002*
BVAS на момент включения	0,0 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 5,0]	0,538
VDI на момент включения	4,0 [3,0; 5,0]	4,0 [3,0; 6,0]	3,0 [2,0; 4,0]	<0,001*

Примечание: АНЦА - антитела к цитоплазме нейтрофилов, АТ к МПО – антитела к миелопероксидазе, АТ к ПР-3 – антитела к протеиназе-3, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита, VDI – индекс повреждения при васкулите.

На момент включения в исследование 61 (25,9%) пациент получали индукционную терапию, поддерживающую терапию получали 143 (60,9%) пациента, у 31 (13,2%) пациента иммуносупрессивная терапия не проводилась. Большую часть пациентов лечили глюкокортикостероидами (в анамнезе – 99,2%, на момент включения – 72,4%). Индукционная терапия чаще всего проводилась циклофосфамидом – 70,8%. Ритуксимаб в качестве индукционной или поддерживающей терапии получали 50,2%. У 9 из 235 (3,8%) пациентов наблюдалось повышение в анализах крови уровня обоих типов антител – и к ПР-3, и к МПО.

Частота и варианты поражения легких у пациентов с ГПА и МПА

В общей когорте среди всего спектра поражения органов-мишеней чаще всего выявлялись поражение легких – у 169 (71,9%) пациентов, верхних дыхательных путей – у 177 (75,3%) пациентов и почек – у 139 (59,1%) пациентов. Поражение легких различной степени тяжести наблюдалось в группе ГПА у 120 (70,2%) из 171 пациента, в группе МПА – у 49 (76,6%) из 64 пациентов. Данные о вариантах вовлечения органов и систем в зависимости от диагноза ГПА или МПА представлены на Рисунке 1.

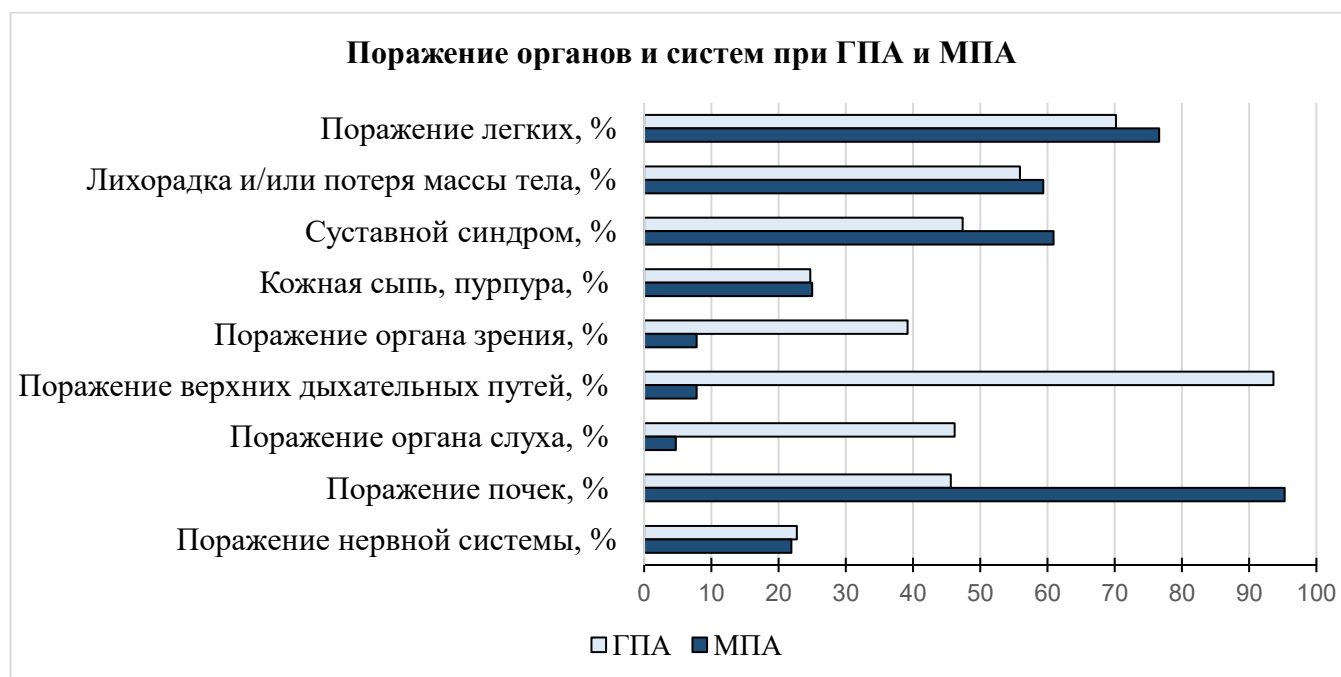


Рисунок 1 — Данные о вариантах поражения органов и систем в зависимости от диагноза ГПА или МПА

При выполнении КТ были выявлены следующие варианты поражения легких: инфильтраты паренхимы от степени «матового стекла» до консолидации, узловые образования, в том числе с образованием полостей распада легочной ткани на их месте, интерстициальное поражение, среди которого были как неклассифицируемые субклинические варианты, так и 8 (4,7%) случаев ИЗЛ с определенным паттерном (4 – обычная интерстициальная пневмония (ОИП), 4 – неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП)), кроме того, выявлялись локальные фиброзные изменения по типу очагового или линейного (пластинчатого)

пневмофиброза, а также бронхоэктазы и плеврит. У 81 из 169 (47,9%) пациентов с установленным поражением лёгких оно обнаруживалось уже в дебюте заболевания. Различные варианты поражения легких в подгруппах в зависимости от нозологической формы ААВ представлены на Рисунке 2. Встречаемость вариантов поражения легких у пациентов с АНЦА к ПР-3 или к МПО представлены на Рисунке 3. Распределение по группам антител к ПР-3 и МПО осуществлено только для тех пациентов, у которых не наблюдалось двойной позитивности по АНЦА.

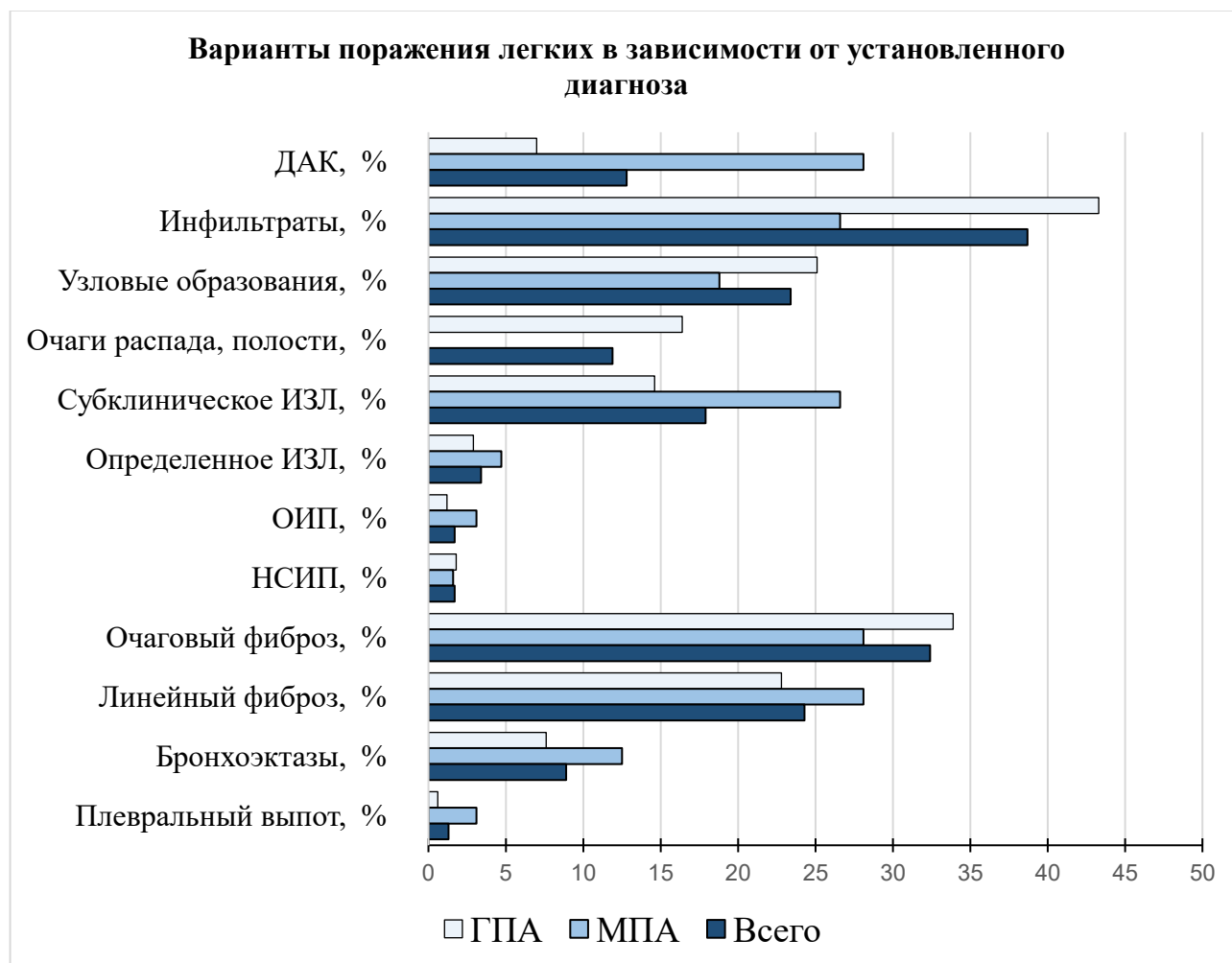


Рисунок 2 — Варианты поражения легких в зависимости от установленного диагноза

Примечание: ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение, ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких, НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония, ОИП – обычная интерстициальная пневмония.

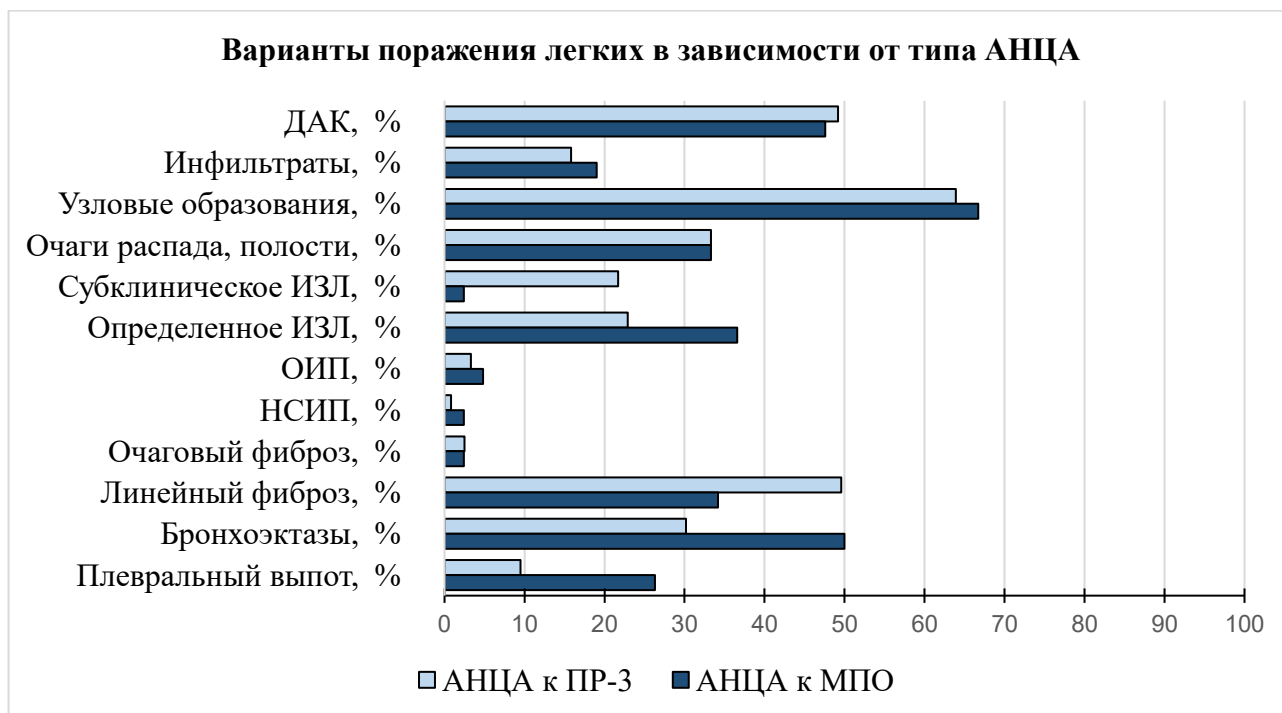


Рисунок 3 — Варианты поражения легких в зависимости от типа АНЦА

Примечание: ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение, ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких, МПО – миелопероксидаза, НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония, ОИП – обычная интерстициальная пневмония, ПР-3 – протеиназа-3.

Из 169 пациентов в легких малозначимые изменения (очаговый или линейный пневмофиброз), не связанные с активностью васкулита, были выявлены у 24 (14,1%) пациентов.

У 23 (13,6%) из 169 пациентов наблюдался легочно-почечный синдром в виде сочетания быстро прогрессирующего гломерулонефрита с очагами кавитации в легких и/или ДАК. В 15 случаях при сочетании ДАК и БПГН был установлен диагноз МПА. На Рисунке 4 представлена диаграмма Виенна, иллюстрирующая сочетание ДАК или образования полостей с БПГН.

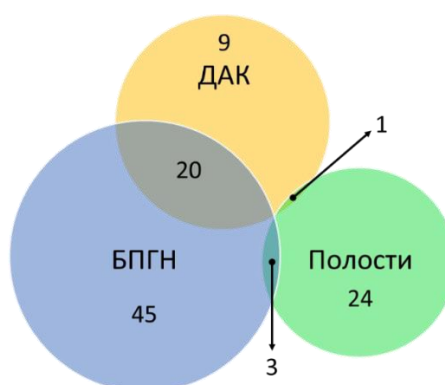


Рисунок 4 — Диаграмма Виенна: сочетание полостей в паренхиме легких, ДАК и БПГН

Примечание: БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит, ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение.

Полости распада, ДАК или ИЗЛ рассматривались как потенциально тяжелые варианты. Инфильтративные изменения по типу «матового стекла» или консолидации, а также узловые образования рассматривались как значимые, но нетяжелые варианты. Из 169 пациентов с установленным поражением легких полости распада, ДАК или ИЗЛ были выявлены у 61 (36,1%) пациентов.

Полости распада на различных этапах заболевания были обнаружены у 28 (16,6%) из 169 пациентов. Из них 18 были женщинами, достоверного различия по признаку пола не наблюдалось ($p=0,12$). У всех 28 пациентов был диагностирован ГПА, что следует из определения заболевания. У 26 из них были обнаружены АТ к ПР-3, только у 1 – АТ к МПО, еще 1 пациент имел двойную позитивность по обоим типам АНЦА. В 19 из 28 случаев образование полостей распада обнаруживалось в дебюте заболевания, при этом медиана значения BVAS в дебюте у данных пациентов составляла 8 [6; 12] баллов, что было несколько ниже, чем у пациентов с ДАК 12 [8; 19], различие было статистически значимо ($p=0,011$). Количество полостей варьировало от одной до трех. Размеры полостей варьировали от небольших (несколько миллиметров в диаметре) до гигантских, занимающих долю легкого практически полностью. В 6 случаях проводилась биопсия легкого (атипичная резекция или лобэктомия) для подтверждения диагноза. У 20 (71,4%) пациентов с полостями распада проводилась индукционная терапия циклофосфамидом, 3 (10,7%) получали индукционную терапию ритуксимабом. 18 (62,3%) пациентов перенесли обострения, во всех случаях с рецидивом поражения легких; из них в 2 случаях проводилась повторная индукционная терапия циклофосфамидом, в 17 случаях – ритуксимабом. У 17 из 28 пациентов после достижения ремиссии на месте очагов распада регистрировались резидуальные изменения по типу очагового фиброза, а у 11 никаких изменений не осталось.

По результатам регрессионного анализа при построении однофакторной логистической регрессионной модели образование полостей распада было ассоциировано с возрастом дебюта заболевания, наличием АТ к ПР-3, наличием конституциональных проявлений в дебюте заболевания, наличием поражения легких в дебюте. Обратная ассоциация была выявлена с АТ к МПО, поражением почек в дебюте и БПГН. Наличие АНЦА любого типа имело тенденцию к повышению шанса образования полостей в значительной степени, однако данная тенденция не была статистически значимой. Наибольшую ассоциацию имело наличие АТ к ПР-3 (ОШ=16,07, 95% ДИ 2,12; 122,07).

По результатам проверки выявленных ассоциаций в многофакторном логистическом регрессионном анализе свое влияние сохранили возраст дебюта болезни, наличие АТ к ПР-3, наличие конституциональных проявлений в дебюте болезни, поражение легких в дебюте болезни ($R^2=0,228$). Наибольшей оказалась ассоциация с наличием АТ к ПР-3 (ОШ=10,667, 95% ДИ 1,3159; 86,47). Результаты регрессионного анализа по выявлению факторов, ассоциированных с образованием полостей представлены в Таблице 2.

Таблица 2 — Факторы, ассоциированные с образованием полостей распада у пациентов с ААВ, однофакторная логистическая регрессия

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ AIC=122, R2=0,228, p<0,001		
	ОШ	ДИ 95%	p	ОШ	ДИ 95%	p
Пересечение	–	–	–	0,246	(0,05; 1,32)	0,101
Возраст дебюта	1,038	(1,01; 1,07)	0,008*	1,039	(1,01; 1,07)	0,015*
Мужской пол	1,19	(0,51; 2,77)	0,695	1,015	(0,39; 2,65)	0,976
Позитивность по АНЦА	9,16e+6	(0; ∞)	0,989	–	–	–
АТ к ПР-3	16,07	(2,12; 122,07)	0,007*	–	–	–
АТ к МПО	0,156	(0,04; 0,69)	0,014*	–	–	–
АТ к ПР-3 против АТ к МПО	11,34	(1,49; 86,41)	0,019*	10,667	(1,31; 86,47)	0,027*
Конституциональные проявления в дебюте	3,61	(1,52; 8,57)	0,004*	3,132	(1,18; 8,33)	0,022*
Поражение ВДП в дебюте	2,15	(0,94; 4,92)	0,071	–	–	–
Поражение легких в дебюте	2,69	(1,14; 6,36)	0,024*	2,845	(1,04; 7,78)	0,042*
Поражение почек в дебюте	0,311	(0,11; 0,87)	0,025*	–	–	–
БПГН	0,199	(0,06; 0,69)	0,011*	–	–	–

Примечание: АНЦА - антитела к цитоплазме нейтрофилов, АТ к МПО – антитела к миелопероксидазе, БПГН - быстропрогрессирующий гломерулонефрит, ВДП – верхние дыхательные пути, АТ к ПР-3 – антитела к протеиназе-3.

ДАК (или «геморрагический альвеолит») на момент включения или в анамнезе было диагностировано у 30 (17,8%) из 169 пациентов. У 12 (40,0 %) из них был установлен диагноз ГПА, а у 18 (60,0%) – МПА (p<0,001). При этом в 29 (96,7%) случаях обнаруживались АНЦА: у 19 (63,3%) пациентов – АТ к ПР-3, у 8 (26,7%) – АТ к МПО (p=0,034), еще у 2 пациентов отмечалась двойная позитивность. В 21 (70,0%) из 30 случаев ДАК развивалось в дебюте ААВ. У всех пациентов, перенесших ДАК, в острый период наблюдалось снижение уровня гемоглобина менее 100 г/л, признаки двусторонних легочных инфильтратов по данным КТ, кровохарканье и дыхательная недостаточность. У 20 (66,7%) пациентов с ДАК проводилась индукционная терапия циклофосфамидом, 2 (6,7%) получали индукционную терапию ритуксимабом, все пациенты получали системные глюкокортикостероиды.

У 12 пациентов, перенесших ДАК, в динамке, несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию, наблюдался рецидив поражения легких в виде повторного инфильтративного процесса по данным КТ. Однако лишь у 1 пациента случилось повторное ДАК за весь период болезни.

После достижения ремиссии регистрировались резидуальные изменения по типу очагового или линейного пневмофиброза у 6 (20,0%) и 7 (23,3%) пациентов соответственно.

Был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ различных факторов, потенциально ассоциированных с развитием ДАК. Выявлена ассоциация с диагнозом МПА, наличием инфильтратов в легких, поражением легких в дебюте, поражением почек в дебюте и с развитием БПГН. Наличие АТ к ПР-3 или к МПО не было значимо ассоциировано с ДАК. Наибольшее влияние оказывало наличие поражения легких в дебюте заболевания (ОШ=8,81, 95% ДИ 1,46; 9,3). Результаты анализа представлены в Таблице 3.

Таблица 3 — Факторы, ассоциированные с развитием ДАК у пациентов с ААВ, однофакторная логистическая регрессия

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ AIC=121, R ² =0,270, p<0,001		
	ОШ	ДИ 95%	p	ОШ	ДИ 95%	p
Пересечение	—	—	—	0,132	(0,01; 1,32)	0,085
Возраст дебюта	1,00	(0,98; 1,03)	0,712	1,027	(1,01; 1,07)	0,120
Мужской пол	1,44	(0,62; 3,36)	0,401	2,104	(0,72; 6,18)	0,176
Диагноз МПА	4,29	(1,81; 10,15)	<0,001*	4,404	(1,18; 16,44)	0,027*
Позитивность по АНЦА	1,23	(0,49; 3,06)	0,662	—	—	—
АТ к ПР-3	0,891	(0,37; 2,14)	0,797	—	—	—
АТ к МПО	0,894	(0,36; 2,23)	0,810	—	—	—
АТ к МПО против АТ к ПР-3	1,23	(0,49; 3,06)	0,662	0,461	(0,13; 1,60)	0,224
Инфильтративные изменения в легких в дебюте	2,15	(2,00; 38,76)	0,004*	7,097	(1,5; 33,68)	0,014*
Поражение легких в дебюте	8,81	(1,46; 9,33)	0,006*	—	—	—
Поражение почек в дебюте	2,44	(1,06; 5,66)	0,037*	2,881	(0,98; 8,45)	0,054
БПГН	5,60	(2,30; 13,61)	<0,001*	3,334	(1,04; 10,73)	0,043*

Примечание: АНЦА - антитела к цитоплазме нейтрофилов, БПГН - быстро прогрессирующий гломерулонефрит, МПА – микроскопический полиангит, АТ к МПО – антитела к миелопероксидазе, АТ к ПР-3 – антитела к протеиназе-3.

При проверке в многофакторном логистическом регрессионном анализе подтвердилась ассоциация с диагнозом МПА, наличием инфильтративных изменений в легких в дебюте заболевания, развитием БПГН (R²=0,270). Наибольшее влияние оказывало наличие инфильтративных изменений в легких (ОШ=7,097, 95% ДИ 1,4954; 33,68).

Интерстициальные изменения были выявлены у 50 (29,6%) из 169 пациентов, из них у 8 наблюдалось серьезное поражение по типу интерстициальной пневмонии: у 4 из них была диагностирована вероятная ОИП, еще у 4 – НСИП. Среди пациентов с интерстициальными изменениями поражение легких в дебюте наблюдалось у 22 (52,4%) с субклиническими вариантами и у 5 (62,5%) с ИЗЛ. У пациентов с диагнозом МПА по сравнению с ГПА интерстициальные изменения обнаруживались чаще (p=0,038). Ни в одном случае не было

отмечено прогрессирования легочного фиброза, которое могло бы потребовать назначения антифибротической терапии.

Среди всех пациентов с подозрением на ААВ с поражением легких, которые были обследованы, но не включены в исследование, у 4 было выявлено ИЗЛ и повышение уровня АНЦА, однако не было обнаружено убедительных признаков системного васкулита. Случаев прогрессирования заболевания с развитием АНЦА-ассоциированного васкулита среди пациентов данной группы зарегистрировано не было.

Факторы, ассоциированные с вероятностью поражения легких

Для выявления факторов, ассоциированных с любым вариантом поражения легких, на первом этапе была выполнена проверка различия распределения переменных в группе с поражением легких и без такового. Данные представлены в Таблице 4.

Таблица 4 — Распределение переменных по группам пациентов в зависимости от наличия поражения легких.

	Без поражения легких (n=66)	С поражением легких (n=169)	p
ГПА	51 (77,3)	120 (71,0)	0,415
МПА	15 (22,7)	49 (29,0)	
Женщины, n (%)	50 (75,8)	114 (67,5)	0,269
Возраст дебюта, лет	46,5 [33,0; 57,8]	49,1 [35,9; 59,1]	0,259
Возраст на момент включения, лет	53,8 [37,5; 65,3]	55,4 [42,7; 67,2]	0,234
АНЦА-позитивные, n (%)	49 (75,4)	158 (93,5%)	<0,001*
АТ к ПРЗ, n (%)	28 (20,4)	109 (79,6)	0,006*
АТ к МПО, n (%)	20 (32,3)	50 (30,5)	0,872
Клинические проявления			
Лихорадка и/или потеря массы тела, n (%)	26 (40,0)	107 (63,3)	0,002*
Суставной синдром, n (%)	27 (40,9)	93 (55,0)	0,060
Кожная сыпь, n (%)	10 (15,4)	48 (28,4)	0,043*
Поражение органа зрения, n (%)	27 (49,9)	45 (26,6)	0,041*
Псевдообразование орбиты, n (%)	18 (27,3)	18 (10,7)	0,002*
Поражение верхних дыхательных путей, n (%)	55 (83,3)	122 (72,2)	0,092
Деструкция перегородки носа или стенок пазух носа, n (%)	31 (40,7)	48 (28,6)	0,009*
Поражение сердечно-сосудистой системы, n (%)	0	11 (6,5)	0,037*
Поражение желудочно-кишечного тракта, n (%)	0	7 (4,1)	0,195
Поражение почек, n (%)	28 (42,4)	111 (65,7)	0,002*
БПГН, n (%)	12 (18,2)	56 (33,1)	0,025*
Поражение периферической нервной системы, n (%)	7 (10,6)	37 (21,9)	0,062
Поражение центральной нервной системы, n (%)	1 (1,5)	8 (4,8)	0,451

Примечание: БПГН - быстро прогрессирующий гломерулонефрит, МПА – микроскопический полиангиит, АТ к МПО – антитела к миелопероксидазе, АТ к ПР-3 – антитела к протеиназе-3.

Данные переменные были использованы при построении однофакторных логистических регрессионных моделей. Все факторы показали значимое статистически влияние на вероятность поражения легких, кроме поражения сердечно-сосудистой системы. Все показавшие влияние переменные были включены в многофакторную логистическую регрессионную модель. В результате пошагового исключения переменных получена модель, отраженная в таблице 5.

Таблица 5 — Модели однофакторной логистической регрессии вероятности поражения легких в зависимости от различных факторов.

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ AIC=247, R ² =0,120		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Пересечение	—	—	—	0,522	0,201; 1,36	0,183
Наличие АНЦА	4,690	2,041; 10,776	< 0,001*	3,325	1,328; 8,33	0,010*
Наличие АТ к ПР-3	2,406	1,326; 4,368	0,004*	—	—	—
Лихорадка и/или потеря массы тела	2,589	1,440; 4,654	0,001*	1,993	1,030; 3,85	0,040*
Кожная сыпь	2,182	1,028; 4,629	0,042*	2,404	1,021; 5,66	0,045*
Поражение органа зрения	0,524	0,288; 0,953	0,034*	0,711	0,351; 1,44	0,342
Псевдообразование орбиты	0,318	0,153; 0,659	0,002*	—	—	—
Деструкция перегородки или пазух носа	0,452	0,251; 0,813	0,008*	—	—	—
Поражение почек	2,60	1,45; 4,65	0,001*	—	—	—
БПГН	2,23	1,10; 4,50	0,025*	1,815	0,861; 3,82	0,117

Примечание: АНЦА - антитела к цитоплазме нейтрофилов. БПГН - быстро прогрессирующий гломерулонефрит, АТ к ПР-3 – антитела к протеиназе-3.

Позитивность по АНЦА (вне зависимости от типа), поражение кожи по типу пурпуры или язвенного поражения, а также общие симптомы (лихорадка, снижение массы тела) сохранили статистическую значимость в многофакторной модели. При этом позитивность по АНЦА оказывала наибольший эффект (ОШ 3,325 95% ДИ 1,328; 8,33, p=0,010).

Факторы, ассоциированные с прогнозом при поражении легких

К моменту включения в исследование у 173 (73,6%) пациентов были отмечены обострения в анамнезе. Среди пациентов с поражением легких обострения наблюдались у 128 (75,7%), при этом среди пациентов без поражения легких обострения были зарегистрированы у 45 (69,2%), однако данное различие в частоте обострений не было статистически значимым (p=0,322).

Для выявления потенциальных факторов, связанных с рецидивирующим или безрецидивным вариантами течения ААВ, характеристики пациентов сравнивались в группах с обострениями в анамнезе и без. Переменные, различавшиеся в подгруппах с обострениями и без обострений в анамнезе были использованы при построении однофакторных логистических регрессионных моделей. Показатели со статистически значимой ассоциацией с вероятностью обострения были включены в многофакторную логистическую регрессионную модель. В

результате пошагового исключения переменных получена модель, отраженная в Таблице 6. Независимость ассоциации была показана для возраста дебюта, поражения органа зрения и поражения придаточных пазух носа ($AIC=249$, $R^2=0,110$).

Таблица 6 — Логистическая регрессия: вероятность обострения в зависимости от факторов, имевших различия в группах с обострениями и без.

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ $AIC=249$, $R^2=0,110$		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Диагноз ГПА	2,157	1,16; 4,02	0,016	—	—	—
Позитивность по АТ к ПР-3	2,009	0,93; 4,32	0,074	—	—	—
Возраст дебюта	0,976	0,96; 0,99	0,015	0,979	0,96; 1,000	0,048*
Поражение легких в дебюте	0,521	0,29; 0,95	0,032	—	—	—
Очаговый фиброз	2,13	0,99; 4,57	0,053	—	—	—
Поражение органа зрения	2,78	1,32; 5,86	0,007	2,292	1,04; 5,07	0,040*
Поражение верхних дыхательных путей	2,95	1,56; 5,56	< 0,001	—	—	—
Поражение пазух носа	3,06	1,67; 5,59	<0,001	2,368	1,25; 4,49	0,008*
Стеноз гортани	3,89	1,14; 13,28	0,030	3,074	0,86; 10,96	0,083
Поражение почек	0,471	0,25; 0,89	0,020	—	—	—
БПГН	0,354	0,19; 0,66	<0,001	—	—	—
Лечение ритуксимабом в анамнезе	2,21	1,21; 4,02	0,009	—	—	—
Доза глюкокортикостероидов на момент включения	0,963	0,94; 0,98	<0,001	—	—	—
BVAS в дебюте	0,938	0,89; 0,98	0,008	—	—	—
VDI на момент включения	1,893	1,54; 2,33	<0,001	—	—	—
Пересечение	—	—	—	3,578	1,17; 10,94	0,025

Примечание: АНЦА - антитела к цитоплазме нейтрофилов. БПГН - быстро прогрессирующий гломерулонефрит, ГПА – гранулематоз с полиангиитом, АТ к ПР-3 – антитела к протеиназе-3, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита, VDI – индекс повреждения при васкулите.

Все включенные в исследование пациенты с поражением легких по типу ДАК, полостей или интерстициального поражения в результате инициальной иммуносупрессивной терапии достигли клинко-лабораторной ремиссии ($n=61$). Документация данных пациентов была проанализирована от момента установления диагноза до момента включения в исследование, затем было проведено динамическое наблюдение для уточнения частоты рецидивов и длительности периода ремиссии. Медиана времени наблюдения составила 66,0 [29,0; 108,0] месяцев. Обострения после момента установления диагноза и достижения ремиссии в динамике были отмечены у 35 (57,4%) пациентов, обострения с поражением легких – у 30 (49,2%)

пациентов. Медиана времени до первого обострения составила 32,0 [16,0; 64,0] месяца. График сохранения ремиссии в зависимости от времени представлен на Рисунке 5.

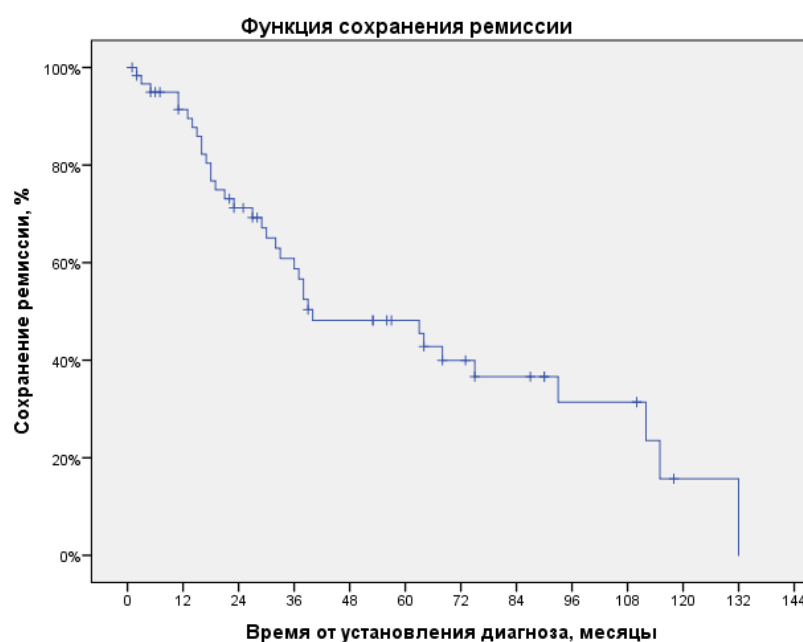


Рисунок 5 — Зависимость сохранения ремиссии у пациентов с ААВ в зависимости от времени.

Риск обострений оценивался при помощи анализа выживаемости по методу Каплана-Мейера, для оценки факторов, влияющих на риск обострений, применялся лог-ранговый тест χ^2 . Риск обострений был выше в группе пациентов с диагнозом ГПА ($\chi^2=5,98$, $p=0,014$), у имевших АТ к ПР-3 ($\chi^2=3,59$, $p=0,058$) и у мужчин ($\chi^2=4,20$, $p=0,040$). Риск обострений был ниже у пациентов с поражением легких в дебюте заболевания ($\chi^2=5,58$, $p=0,018$). Риск обострений не зависел от препаратов, применявшихся для индукции ремиссии ($\chi^2=0,485$, $p=0,486$) и для ее поддержания ($\chi^2=2,01$, $p=0,156$). При использовании многофакторной модели взвешенных рисков Кокса наличие поражения легких в дебюте заболевания также было ассоциировано с меньшим риском рецидива (отношение рисков 0,407, ДИ 95% [0,198; 0,835], $p=0,014$), а диагноз ГПА – с большим риском рецидива (отношение рисков 3,067, ДИ 95% [1,249; 7,528], $p=0,014$; значимость модели $p=0,033$).

Медиана времени до легочного обострения составила 40,0 [21,0; 87,0] месяцев. Риск легочных обострений не различался в зависимости от диагноза ($\chi^2=0,220$, $p=0,639$), пола ($\chi^2=0,228$, $p=0,633$), типа АНЦА ($\chi^2=0,105$, $p=0,746$) проводимой индукционной ($\chi^2=0,136$, $p=0,712$) и поддерживающей ($\chi^2=0,688$, $p=0,407$) терапии. Риск был выше у пациентов без поражения легких в дебюте, однако различие оказалось незначимым ($\chi^2=3,314$, $p=0,069$).

При составлении многофакторной модели регрессии Кокса для оценки влияния различных факторов на риск легочного обострения ассоциацию с поражением легких в дебюте заболевания

также подтвердить не удалось (отношение рисков 0,510, ДИ 95% [0,241; 1,077], $p=0,078$; значимость модели $p=0,078$).

За время ретроспективной оценки и динамического проспективного наблюдения в группе пациентов с тяжелым поражением легких было отмечено 7 летальных исходов. Причины летальных исходов и характеристики пациентов суммированы в Таблице 7.

Таблица 7 — Информация по летальным исходам среди пациентов с образованием полостей распада, диффузным альвеолярным кровотечением или интерстициальным поражением.

Пациент	Возраст исхода	Диагноз, тип АНЦА	Вариант поражения легких	Терапия	Причина смерти
№1	23 года	ГПА, АТ к ПР-3	Инфильтраты, очаги распада, полости	Циклофосфамид в/в	Бактериальная инфекция
№2	65 лет	ГПА, АТ к ПР-3	Инфильтраты, очаги распада, полости	Циклофосфамид в/в, затем ритуксимаб	Сердечно- сосудистое осложнение
№3	38 лет	МПА, АТ к МПО	Инфильтраты, ДАК, интерстициальные изменения	Циклофосфамид в/в, затем микофенолата мофетил	COVID-19, полиорганная недостаточность
№4	88 лет	ГПА, АТ к ПР-3	Инфильтраты, ДАК, плевральный выпот	Циклофосфамид в/в	Сепсис
№5	46 лет	МПА, АТ к МПО	Инфильтраты, ДАК	Циклофосфамид в/в	Сепсис, ОНМК
№6	46 лет	ГПА, АТ к ПР-3	Инфильтраты, полости	Циклофосфамид в/в, затем ритуксимаб	Неизвестно
№7	69 лет	МПА, АТ к МПО	Инфильтраты, ДАК	Циклофосфамид в/в, затем микофенолата мофетил	Сепсис

Примечание: АТ к ПР-3 – антитела к протеиназе-3, АТ к МПО – антитела к миелопероксидазе, в/в – внутривенный путь введения, ГПА – гранулематоз с полиангиитом, ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение, МПА – микроскопический полиангиит, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, COVID-19 – новая коронавирусная инфекция.

На Рисунке 6 отражена функция выживаемости пациентов с тяжелым поражением легких от момента установки диагноза до последнего контакта.

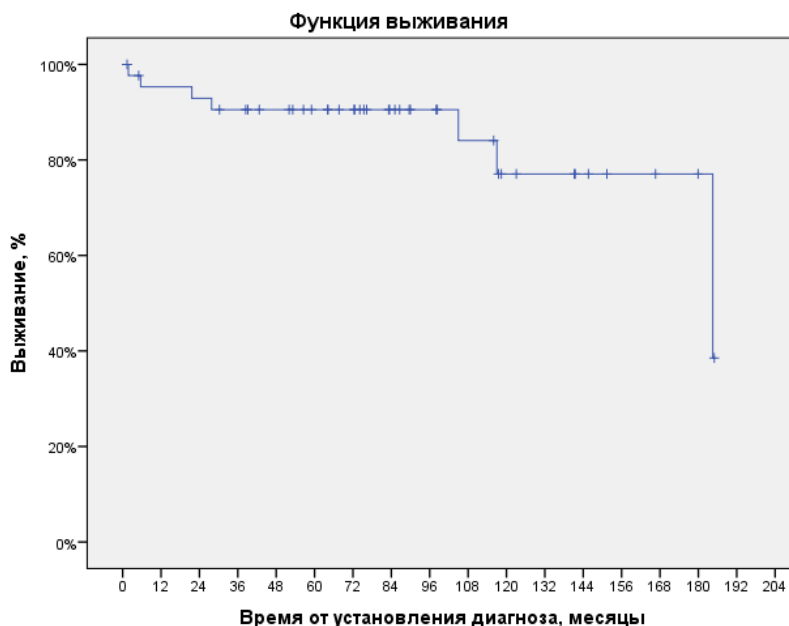


Рисунок 6 — Зависимость выживаемости пациентов с ГПА и МПА в зависимости от времени.

Среди пациентов, у которых было проведено динамическое наблюдение ($n=61$), на одном из этапов болезни были выявлены следующие осложнения: дыхательная недостаточность – 9,4%, терминальная хроническая почечная недостаточность – 6,25%, тромбозы и тромбоэмболии – 7,8%, катаракта – 15,6%, экзогенный кушингоидный синдром – 10,1%, гипогаммаглобулинемия – 23,4%, стероидный сахарный диабет – 1,6%, остеопороз – 21,9%, лейкопения – 6,3%, злокачественные солидные опухоли – 3,1%, лекарственный гепатит – 1,6%, асептический некроз головки бедренной кости – 4,7%, сепсис – 4,7%. Таким образом, наиболее часто встречались гипогаммаглобулинемия, остеопороз и катаракта.

ВЫВОДЫ

1. Поражение легких выявлено у 169 из 235 (71,9%) пациентов с установленным диагнозом ГПА или МПА, в том числе в дебюте заболевания – у 81 (34,5%) пациента, и было одним из самых частых вариантов вовлечения органов-мишеней при ААВ.
2. Основными клинико-рентгенологическими вариантами поражения легких при ГПА и МПА были: инфильтраты – 38,7%, узловые образования – 23,4%, в том числе с образованием полостей распада – 11,9%, субклинические интерстициальные изменения и интерстициальные пневмонии – 17,9% и 3,4% соответственно. Кроме того, встречались фиброзные изменения по типу очагового (32,3%) или линейного пневмофиброза (24,3%), а также бронхоэктазы (8,9%) и плеврит (1,3%).
3. Диффузное альвеолярное кровотечение чаще встречалось при МПА, чем при ГПА (28,1% и 7,0% соответственно, $p<0,001$), однако частота его не зависела от типа АНЦА. Узловые

образования чаще обнаруживались при ГПА (25,1%), чем при МПА (18,8%) ($p=0,018$), однако также не зависели от типа АНЦА. Полости распада обнаруживались исключительно при ГПА и были чаще ассоциированы с АНЦА к ПР-3, чем к МПО (21,7% против 2,4%, $p<0,001$).

4. Вероятность поражения легких была ассоциирована с позитивностью по АНЦА ($p=0,01$), а также с общими проявлениями активности (лихорадка или снижение массы тела, $p=0,04$) и кожной сыпью ($p=0,045$), что также подтверждается моделью многофакторной логистической регрессии.

5. В группе пациентов с полостями распада, ДАК или ИЗЛ в течение срока наблюдения с медианой 66,0 [29,0; 108,0] месяцев частота обострений составила 57,4%, а обострения с вовлечением легких наблюдались в 49,2%. Медиана времени безрецидивной выживаемости составила 32,0 [16,0; 64,0] месяца. При построении многофакторной регрессионной модели Кокса риск обострения был ассоциирован с диагнозом ГПА (отношение рисков 3,067, ДИ 95% [1,249; 7,528], $p=0,014$) и имел обратную ассоциацию с поражением легких в дебюте болезни (отношение рисков 0,407, ДИ 95% [0,198; 0,835], $p=0,014$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с установленным диагнозом АНЦА-ассоциированного васкулита рекомендуется выполнение КТ легких высокого разрешения для выявления поражения легких.
2. При признаках рецидива заболевания показано выполнять КТ легких даже в отсутствие клинических признаков поражения легких.
3. У пациентов, достигших ремиссии заболевания КТ легких следует выполнять не реже 1 раза в 12 месяцев.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1) Скворцов А.В. Клинико-рентгенологические варианты поражения легких при АНЦА-ассоциированных васкулитах: ретроспективное исследование / **А.В. Скворцов**, М.А. Литвинова, Л.А. Акулкина, Н.М. Буланов, П.И. Новиков, С.В. Моисеев // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2024. – Т. 79. – № 4. – С. 338–345. [Scopus]

2) Скворцов А.В. АНЦА-ассоциированные интерстициальные заболевания легких и интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками / **А.В. Скворцов**, Л.А. Акулкина, П.И. Новиков, Н.М. Буланов, С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2024. – Т. 33. – № 1. – С. 43–49. [ВАК] К1

3) Литвинова М.А. Гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит – сходства и различия / М.А. Литвинова, Н.М. Буланов, П.И. Новиков, Н.В. Власенко, Е.Е. Филатова, К.В. Кургиян, **А.В. Скворцов**, С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2023. – Т. 32. – № 1. – С. 64–72. [ВАК] К1

4) Скворцов А.В. Гангрена языка и пальцев – редкое проявление системного АНЦА-ассоциированного васкулита / **А.В. Скворцов**, Н.М. Буланов, Ю.Д. Сорокин, Б.Б. Салтыков, П.И. Новиков, С.В. Моисеев. *Терапия*. – 2021. – Т. 7. – № 6 (48). – С. 98–103. [ВАК] К2

5) Skvortsov, A. Clinical features of ANCA-associated interstitial lung disease in five patients : [презентация : материалы Международной научно-практической конференции «21st International Vasculitis Workshop», Барселона, 7–10 апреля 2024 г] / A. Skvortsov, M. Litvinova, L. Akulkina, N. Bulanov, S. Moiseev – Текст : электронный // Сборник тезисов конференции – URL: <http://https://zenodo.org/records/11068008>. – Дата публикации: 05.04.2024.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит

ГПА – гранулематоз с полиангиитом

ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение

КТ – компьютерная томография

МПО – миелопероксидаза

МПА – микроскопический полиангиит

ПР-3 – протеиназа-3

BVAS – Birmingham Vasculitis Activity Score

VDI – Vasculitis Damage Index

Скворцов Алексей Вячеславович (Российская Федерация)
Клинико-рентгенологические варианты и исходы поражения легких при АНЦА-ассоциированных васкулитах

В работе изучено поражение легких при АНЦА-ассоциированных васкулитах. В исследовании на большом материале оценены частота и особенности поражения легких по данным КТ грудной клетки высокого разрешения и исходы в российской популяции пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами. Среди клинико-рентгенологических вариантов поражения легких описаны инфильтративные изменения, полости распада, узловые образования, диффузное альвеолярное кровотечение, интерстициальные изменения и другие. Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте поражения легких, что определяет необходимость выполнения КТ легких всем пациентам с АНЦА-ассоциированными васкулитами. Кроме того, по результатам исследования показана высокая частота рецидивирующего течения заболевания, что обуславливает необходимость тщательного контроля динамики поражения легких.

Skvortsov Alexey (Russian Federation)

Lung Involvement Patterns and Outcomes in ANCA-Associated Vasculitis

This study investigates pulmonary involvement in ANCA-associated vasculitis. Using a large patient cohort, the research evaluates the frequency and characteristics of lung lesions based on high-resolution computed tomography findings, as well as clinical outcomes within the Russian patient population with ANCA-associated vasculitis. Among the radiological patterns of lung involvement, described are infiltrates, cavitation, nodules, diffuse alveolar hemorrhage, interstitial lung disease, and others. The data obtained demonstrate a high prevalence of pulmonary manifestations and underscore the necessity of performing high-resolution computed tomography scans of the lungs in all patients with ANCA-associated vasculitis. Additionally, the study reveals a high rate of disease relapse, highlighting the importance of meticulous monitoring of lung lesion dynamics to ensure timely detection and management of recurrent disease activity.