

На правах рукописи

ЩЕГОЛЕВА ЕЛЕНА МАРАТОВНА

**Клинические варианты микроскопического полиангиита: значение
индексов BVAS, VDI в оценке активности и прогрессирования.**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2019

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Моисеев Сергей Валентинович**

Официальные оппоненты:

Бекетова Татьяна Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», лаборатория микроциркуляции и воспаления, ведущий научный сотрудник;

Буланова Майра Латыповна – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра дополнительного профессионального образования специалистов здравоохранения ФДПО, профессор кафедры.

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России

Защита состоится «__»_____ 2019 года в __ часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.13 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991 , г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1) и на сайте Первого МГМУ им. И.М. Сеченова www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2019 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор **Дроздов Владимир Николаевич**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Микроскопический полиангиит (МПА) – первичный системный васкулит, ассоциированный с выработкой антител к цитоплазме нейтрофилов и характеризующийся системным воспалительным поражением мелких сосудов, чаще всего лёгких и почек, без формирования гранулём (Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., 2013). МПА – один из редко встречающихся некротизирующих васкулитов. Заболеваемость составляет от 3 до 15 на 1 000 000 населения, распространенность - от 6 до 50 случаев на 1 000 000 населения (Watts R., Lane S., Hanslik T., et al., 2007).

При микроскопическом полиангиите нередко формируются полиорганные поражения, что приводит к ранней инвалидизации пациентов и нередко к летальным исходам (Семенкова Е.Н., Бекетова Т.В., 1995). В связи с этим, изучение данной патологии имеет важное медико-социальное значение.

За рубежом оценка активности МПА, как и других системных васкулитов, проводится с использованием Бирмингемской шкалы активности (BVAS) и индекса повреждения при васкулите (VDI). В России изучение клинических вариантов МПА в соответствии с оценкой индексов активности и прогрессирования не проводилось. Учитывая частое (до 52,8%) случаев вовлечение в патологический процесс легких (Thickett D.R., Richter A.G., Nathani N., et al., 2006), определение характера легочного поражения и оценка его влияния на прогноз представляются важным в реальной клинической практике. Выделение групп больных с риском неблагоприятного прогноза важно для обоснования современных методов таргетной терапии генно-инженерными биологическими препаратами.

Цель исследования

Изучить варианты течения и исходы заболевания у больных микроскопическим полиангиитом, оценить клиническое значение индексов BVAS и VDI в оценке активности и прогноза.

Задачи исследования

1. Уточнить частоту поражения органов и систем при МПА, в т.ч. прогностически наиболее значимых – диффузного альвеолярного кровотечения, быстро прогрессирующей почечной недостаточности.
2. Изучить частоту и структуру обострений у пациентов с МПА.
3. Оценить исходы заболевания: общую и почечную выживаемость при МПА.
4. Исследовать влияние различных типов антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) – к протеиназе-3 и миелопероксидазе, на течение и исходы МПА.
5. Определить практическое значение индексов BVAS и VDI в оценке активности МПА и прогнозировании исходов заболевания.

Положения, выносимые на защиту

1. Клиническая картина МПА может отличаться от классической: поражение почек может протекать с изолированным мочевым синдромом, а вовлечение в патологический процесс легких в виде интерстициальной пневмонии;
2. Заболевание характеризуется рецидивирующим течением с формированием диффузного альвеолярного кровотечения (ДАК) и терминальной почечной недостаточности (ТХПН), в т.ч. с развитием летального исхода;
3. Несмотря на сравнительно высокий показатель выживаемости, ДАК является предиктором летального исхода, а развитие БПГН - предиктором формирования терминальной почечной недостаточности (ТХПН);
4. Клинические проявления МПА не зависят от типа циркулирующих антинейтрофильных цитоплазматических антител; классическая картина МПА может развиваться при АНЦА-негативном варианте заболевания;
5. Индексы активности (BVAS) и повреждения (VDI) позволяют оценить прогноз у пациентов с МПА.

Научная новизна

В работе на большом клиническом материале изучены варианты течения микроскопического полиангиита, в т.ч. редкие, отличные от классического (поражение легких по типу интерстициальной пневмонии, гломерулонефрит с изолированным мочевым синдромом, варианты без поражения легких и почек), которые ранее не выделялись в других отечественных исследованиях, а также оценена прогностическое значение индексов BVAS и VDI.

Особенностью исследования является применение высокоточных современных методов обследования у всех пациентов с МПА (мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, исследование диффузионной способности легких) для определения характера и оценки прогноза легочного процесса. Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности субклинического легочного фиброза, частота развития которого в более ранних работах было недооценена.

Практическая значимость

У пациентов с МПА в патологический процесс наиболее часто вовлекаются почки и легкие, что требует проведения комплексного обследования для своевременного выявления органных поражений, а также исключения прогностически неблагоприятных форм – БПГН и диффузного альвеолярного кровотечения. Наличие нетипичных вариантов течения МПА (в т.ч. дебют с интерстициальной пневмонией) обосновывает пересмотр подходов к алгоритму обследования у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких, а именно проведение МСКТ органов грудной клетки, спирометрии с определением диффузионной способности легких, определение и типирование АНЦА.

Определение факторов неблагоприятного исхода почечного поражения – высокого уровня креатинина сыворотки, а также быстрого темпа его роста, позволяет выявить группы пациентов с высоким риском развития терминальной почечной недостаточности (тХПН).

Результаты проведенного исследования способствуют усовершенствованию ранней диагностики и улучшению прогноза у пациентов с микроскопическим полиангиитом.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения, описанные данные, выводы и рекомендации, представленные в работе, получены при обследовании 105 больных МПА. Дизайн исследования включал клиническую оценку пациентов, а также современные лабораторные методы исследования. У всех пациентов с их письменного согласия в отделении лучевой диагностики УКБ №3 ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России проведено МСКТ органов грудной клетки, у 25 пациентов с признаками фиброзных изменений проведено определение диффузионной способности легких. Для всех пациентов в дебюте заболевания были рассчитаны общее значение BVAS и отдельно суммарные баллы BVAS отражающие тяжесть поражения почек («BVAS почечный») и легких («BVAS легочный»), в конце периода наблюдения был определен суммарный балл VDI в конце периода наблюдения.

Статистическая обработка полученных данных выполнена в лицензионной программе IBM SPSS Statistic версии 23.0 с использованием параметрических и непараметрических методов анализа. Учитывая изложенное, допустимо считать, что полученные научные положение, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными и достоверными.

Апробация работы проведена 15 ноября 2018 г. на заседании сотрудников кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Материалы диссертации представлены на конференции “ANCA and Vasculitis Workshop” (Токио, 2017), конгрессе EULAR (Амстердам, 2018).

Личный вклад автора

Автором лично разработан план, сформулированы цель и задачи исследования, а также выполнены основные этапы диссертационной работы (обзор литературных источников, сбор, оценка и обобщение результатов). Автор непосредственно участвовала в разработке плана обследования и выборе терапии пациентов с микроскопическим полиангиитом, госпитализированных в ревматологическое отделение УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Автором лично сделаны выводы и разработаны практические рекомендации.

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в работе ревматологического отделения клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ№3 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, в учебном процессе на кафедре внутренних, профессиональных заболеваний и ревматологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения и результаты исследования соответствуют формуле специальности 14.01.04 – «внутренние болезни». Диссертационная работа соответствует области исследования специальности, в частности, пунктам 1, 2, 5 паспорта специальности «внутренние болезни».

Публикации

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 7 научных работах соискателя, в том числе в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 3 публикаций в зарубежных изданиях.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 124 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, их обсуждения, выводов и

практических рекомендаций, содержит 10 рисунков и 9 таблиц. Список литературы содержит 196 источников, среди них 24 отечественных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования

Обследовано 105 пациентов с МПА, 33 мужчины и 72 женщины (1:2,2), средний возраст составил $51,8 \pm 17,04$ (16; 83) лет. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз во всех случаях соответствовал классификационному алгоритму ЕМА и определению, принятому на конференции в Чепел-Хилле в 2012 г. У пациентов оценивали специфические для АНЦА-ассоциированных васкулитов показатели: наличие и тип АНЦА, возраст дебюта, длительность заболевания, поражение органов-мишеней, длительность терапии ГКС, суммарную дозу циклофосфида, число курсов лечения ритуксимабом, эффект индукционной терапии, число обострений заболевания. Морфологическое подтверждение диагноза проведено у 36 (34,3%) пациентов, в том числе нефробиопсия у 24 (22,9%). Активность васкулита оценивали с помощью индекса активности BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score, version 3.0), тяжесть «необратимого поражения» органов – с помощью индекса VDI (Vasculitis Damage Index).

Для оценки характера и тяжести поражения почек определяли уровень сывороточного креатинина и расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле СКД-EPI, показатели гематурии и суточной протеинурии в дебюте заболевания и в конце динамического наблюдения. Диагностику и определение стадии хронической болезни почек (ХБП) и острого почечного повреждения (ОПП) проводили в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012) и Ассоциации нефрологов и Научного общества нефрологов России (2016). Клиническим эквивалентом БПГН считали сочетание мочевого синдрома с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью (нарастание уровня креатинина сыворотки ≥ 2 раза за ≤ 3 мес). Хроническая почечная

недостаточность устанавливалась на основании стойкого снижения $p_{СКФ} < 60$ мл/мин/1,73 м² в течение ≥ 3 месяцев.

Для визуализации поражения легких всем пациентам минимум двукратно (при первой оценке пациента и по завершении наблюдения) проведена мультиспиральная компьютерная томография на аппарате Toshiba Aquilion Prime 160 срезовый и Asteion Multi S4.

Описание рентгенологического паттерна интерстициальной пневмонии проводилось согласно классификации АТО/ЕРО 2013г: обычная интерстициальная пневмония (ОИП) - преобладание в базальных и субплевральных отделах (редко диффузные изменения), часто неоднородное распределение, зоны “сотового легкого”, ретикулярные изменения с периферическими тракционными бронхоэктазами и бронхиолоэктазами, отсутствие КТ-данных за альтернативный диагноз; неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) - симметричное диффузное распределение или преобладание в нижних отделах легких, преобладание затемнений по типу “матового стекла” и зон консолидации над ретикулярными изменениями, относительная сохранность субплевральных зон, отсутствие участков «сотового легкого», меньшее количество бронхо- и бронхиолоэктазов, по сравнению с ОИП; неклассифицируемая интерстициальная пневмония - наличие данных, соответствующих одновременно нескольким паттернам ИП, недостаточно информации для идентификации конкретного варианта ИП согласно классификации АТО / ЕРО, неизвестные ранее варианты ИП.

У пациентов с выявленными фиброзными изменениями в легких в рамках МПА проводилось исследование функции внешнего дыхания и определение диффузионной способности легких аппаратом PowerCube Diffusion GANSHOR. Для определения диффузионной способности легких с помощью окиси углерода (DLCO) использовался метод одиночного вдоха с задержкой дыхания. Во избежание различной трактовки результатов все

исследования проводились одним и тем же сотрудником, согласно стандартам выполнения АТО/ЕРО 2005.

Статистический анализ проводился с использованием статистической программы IBM SPSS Statistic версии 23.0. При помощи критерия Шапиро-Уилка оценивалась нормальность распределения. Количественные показатели с нормальным распределением приведены в качестве среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm m$). Количественные показатели с ненормальным распределением, представлены медианой с межквартильным размахом. Качественные показатели приведены в виде абсолютных частот и процентов. Для сравнения групп по количественным переменным использовался t-критерий Стьюдента (при условии нормального распределения) или критерий Манна-Уитни (при ненормальном распределении), для сравнения групп с качественными признаками использовался точный критерий Фишера. Множественная логистическая регрессия применялась для определения степени независимого влияния факторов риска на исходы. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика больных

В обследованной группе больных диагноз МПА был установлен в среднем через $15,8 \pm 2,3$ (0;108) мес. от момента возникновения первых симптомов болезни. Медиана длительности заболевания составила 48,1 (1; 231) мес. Частота поражения органов и систем у пациентов с МПА представлена в таблице 1.

Клинические особенности поражения почек

Поражение почек было диагностировано у 98 (93,3%) пациентов с МПА, причем у 57 (54,3%) из них – уже в дебюте заболевания; у остальных пациентов почечные проявления присоединялись через 8 месяцев (3; 106) от начала заболевания.

Морфологическая верификация почечного процесса была выполнена у 23 пациентов. Характерная для микроскопического полиангиита

морфологическая картина экстракапиллярного (“с полулуниями”) малоиммунного гломерулонефрита (3 типа) была описана у 15 (62,5%) пациентов, у 3 (12,5%) выявлена картина мембранопротролиферпативного гломерулонефрита, у 2 (8,3%) – описаны минимальные изменения в клубочках, у 2 (8,3%) – тотальный нефросклероз, у 1 (4,1%) – мезангиопротролиферативный гломерулонефрит.

Таблица 1

Клинические проявления микроскопического полиангиита, n(%)

Поражение почек	98 (93,3)
Поражение легких	83 (79)
Лихорадка	63 (60)
Суставной синдром (артриты)	53 (52)
Поражение кожи	44 (41,9)
Снижение массы тела более 2 кг	28 (26,7)
Поражение периферической нервной системы	24 (22,9)
Поражение верхних дыхательных путей	14 (13,3)
Поражение мышц (миозит)	7 (6,7)
Поражение желудочно-кишечного тракта	6 (5,7)
Поражение органа зрения	6 (5,7)
Поражение центральной нервной системы	4 (3,8)
Поражение органа слуха	4(3,8)

Мочевой синдром являлся наиболее частым клиническим вариантом поражения почек и был представлен протеинурией и/или гематурией разной степени выраженности. Развитие гематурии отмечено у 96 (91,4%) среди 105 пациентов с МПА. Протеинурия развилась у 80 (76,1%) пациентов, у большинства из них суточная потеря белка с мочой не достигала нефротического уровня.

У 18 пациентов (17,1%) было выявлено относительно доброкачественное течение почечного поражения, проявлявшееся изолированным мочевым синдромом (микрогематурией и/или протеинурией субнефротического уровня) без выраженного снижения почечной функции ($\text{pСКФ} \geq 60$ мл/мин/1,73 м²) и артериальной гипертензии.

Симптоматическая артериальная гипертензия выявлена у 32 (30,4%) пациентов. У 25 (78%) среди 32 пациентов артериальная гипертония была

проявлением острого нефритического синдрома при быстро прогрессирующем течении гломерулонефрита (табл. 2).

Таблица 2

Основные клинические проявления поражения почек у пациентов с МПА, n(%)

Проявления	Пациенты с МПА, n=105
Гематурия	96 (91,4)
Макрогематурия	18 (17,1)
Протеинурия	80 (76,1)
Протеинурия нефротического уровня	11 (10,4)
Артериальная гипертензия	32 (30,4)
Сывороточный креатинин до начала лечения, мкмоль/л	288,3 (59,5; 1100)
рСКФ по СКД-ЕРІ до начала лечения, мл/мин/1,73 м ²	35,3 (2,9; 130)
рСКФ по СКД-ЕРІ к концу динамического наблюдения, мл/мин/1,73 м ²	57,2 (13,8; 133)
БПГН	54 (51,4)
ОПП в анамнезе	27 (25,7)
ОПП в дебюте	25 (23,8)
тХПН	16 (15,2)
BVAS до начала терапии	17 (3; 35)
BVAS почечный до начала терапии	10 (4; 12)
VDI по завершении наблюдения	3 (1; 10)

рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации, БПГН - быстро прогрессирующий гломерулонефрит, ОПП - острое повреждение почек, тХПН - терминальная почечная недостаточность.

Быстро прогрессирующая почечная недостаточность

Группа пациентов с быстро прогрессирующим вариантом течения почечного процесса (n=54) по сравнению с пациентами без него (n=44) характеризовалась более высокой частотой гематурии, протеинурии, увеличения креатинина более 250 мкмоль/л, артериальной гипертензии и ОПП (табл. 3). В группе с БПГН достоверно чаще наблюдали другие жизнеугрожающие проявления МПА – диффузное альвеолярное кровотечение и поражение желудочно-кишечного тракта ($p < 0,05$).

**Особенности течения заболевания у пациентов с поражением почек и
БПГН**

Проявления	БПГН (+), n=54	БПГН (-), n=44	Достоверность Различий
Гематурия, n (%)	53 (98,1)	33 (75)	p=0,0437
Протеинурия, n (%)	49(90,7)	34 (62,9)	p=0,002
Артериальная гипертензия, n (%)	25 (46,2)	8 (14,8)	p=0,001
Scr > 250 мкмоль/л до начала лечения, n (%)	20 (37)	3(6,8)	p<0,0001
Нарастание Scr > 25% от исходного, n (%)	43 (79,6)	8 (18,8)	p<0,0001
ОПП в анамнезе, n (%)	27 (50)	2 (4,5)	p<0,0001
Стадия ХБП СЗБ-5 к концу наблюдения, n(%)	32 (59,2)	17 (38,6)	p<0,0001
тХПН (ХБП 5Д) к концу наблюдения, n (%)	13 (24,4)	3 (6,8)	p=0,028
Диффузное альвеолярное кровотечение в дебюте заболевания, n (%)	12 (22,2)	3 (6,8)	p=0,048
Поражение ЖКТ, n (%)	6 (11,1)	0(0)	p=0,031

Клинические особенности поражения легких

Поражение легких было выявлено у 83 (79%) из 105 пациентов в течение всего периода наблюдения, причем у 33 (31,4%) пациентов имело место субклиническое течение, поражение легких выявлено только при проведении рентгенологическом исследования. Наиболее частым рентгенологическим признаком (63,8%) поражения легких в дебюте были интерстициальные изменения разной степени выраженности: от «матового стекла» до массивных инфильтратов и консолидации (табл. 4). В конце периода наблюдения в обследованной группе пациентов преобладали фиброзные изменения (в 55,2% случаев), в большинстве случаев – очаговый или пластинчатый фиброз, у 5 (4,8%) пациентов отмечено развитие «сотового легкого».

Фиброзные изменения в исходе поражения легких достоверно чаще развивались у пациентов, у которых в дебюте при КТ наблюдали интерстициальные изменения (n=43 (40,9%); p=0,002), «матовое стекло»

($n=28$ (26,6%); $p=0,036$) или зоны консолидации ($n=5$ (4,8%); $p=0,043$), по сравнению с пациентами без интерстициального поражения ($n=29$).

Таблица 4

Основные рентгенологические паттерны поражения легких у пациентов с МПА ($n=105$)

Проявление	В дебюте заболевания	К концу периода наблюдения
Поражение легких, n (%)	83 (79%)	68 (64,8%)
Интерстициальное поражение, n (%)	67 (63,8%)	23 (21,9%)
«Матовое стекло», n (%)	46 (43,8%)	19 (18,1%)
Инфильтраты, n (%)	48 (45,7%)	0 (0%)
Консолидация, n (%)	5 (4,8%)	9 (8,6%)
Поражение бронхов, n (%)	12 (11,4%)	20 (19%)
Бронхоэктазы, n (%)	5 (4,8%)	7 (7,6%)
Бронхиолиты, n (%)	3 (2,9%)	12 (11,4%)
Плевральный выпот, n (%)	14 (13,3%)	0 (0%)
Утолщение плевры, n (%)	3 (2,9%)	5 (4,8%)
Легочный фиброз, n (%)	18 (17,1%)	63 (60%)
Локальный легочный фиброз	18 (17,1%)	58 (55,2%)
«Сотовое легкое», n (%)	0 (0,0%)	5 (4,8%)
Ателектазы, n (%)	3 (2,9%)	9 (8,6%)
Эмфизема, n (%)	0 (0%)	16 (15,2%)

Интерстициальное поражение легких занимает особое место в спектре клинических проявлений МПА. Манифестация заболевания в виде поражения легких по типу интерстициальной пневмонии была выявлена у 11 пациентов, что составило 11,3% от всех наблюдавшихся больных МПА. Медиана возраста дебюта болезни пришлась на 55 [53–63] лет, с преобладанием в выборке мужчин ($n=7$). Все пациенты были АНЦА-позитивными, АТ к миелопероксидазе были определялись у 6 пациентов, АТ к протеиназе-3 – у 5. В 6 случаях легочный фиброз был выявлен одновременно с развернутой картиной васкулита, у 5 пациентов интерстициальная пневмония была выявлена задолго до установления диагноза МПА (36 (8; 72) месяцев). Клиническими проявлениями интерстициальной пневмонии были: длительно персистирующий непродуктивный кашель ($n=9$), нарастающая одышка с формированием

дыхательной недостаточности (n=9). Рентгенологическая картина интерстициальных изменений в большинстве случаев (n=5) соответствовала НСИП, ОИП была обнаружена у 3 больных и еще в 3 случаях диагностирована неклассифицируемая интерстициальная пневмония.

Диффузное альвеолярное кровотечение

Диффузное альвеолярное кровотечение (ДАК) диагностировано у 32 пациентов (30,5%), причем в половине случаев в дебюте заболевания. Ведущими симптомами были быстро нарастающая одышка и кровохарканье в сочетании с фульминантным снижением уровня гемоглобина более чем на 30 г/л и/или с развитием тяжелой анемии (гемоглобин менее 70 г/л). При МСКТ органов грудной клетки у пациентов с клинической картиной ДАК наиболее часто выявляли двустороннее поражение по типу «матового стекла» у 22 (68,8%) пациентов и/или инфильтратов у 22 (68,8%) и/или зон консолидации в 2 (6,3%) случаев. ДАК было ведущей причиной летального исхода среди обследованных пациентов (5 случаев из 7), при этом 4 пациентов погибли в течение первого года от начала болезни. В группе пациентов с ДАК по сравнению с пациентами без ДАК был достоверно высокий риск развития БПГН (ОШ=2,54, 95% ДИ 1,09-6,16) и инфекционных осложнений (ОШ=3,372, 95% ДИ 1,335-8,532) за время наблюдения.

Оценка диффузионной способности легких у пациентов с МПА

Легочный фиброз по данным МСКТ был выявлен у 58 пациентов, у 25 (43,1%) из них проводилось исследование функции внешнего дыхания (ФВД), в том числе исследование диффузионной способности легочной ткани (DLCO). В этой группе медиана индекса BVAS составила 16 баллов (3;35), что несколько ниже среднего значения в когорте в целом (18 баллов). Однако величина индекса BVAS легочного и VDI, в т.ч. VDI легочного, были сопоставимы со значениям в общей выборке и составили 4, 3 и 1 соответственно. У 10 (43,1%) из 25 пациентов на момент проведения исследования имелись признаки активности васкулита, у всех проводилась иммуносупрессивная терапия.

По результатам спирометрии рестриктивные изменения выявлены у 4 пациентов, наиболее вероятной причиной их развития был диффузный легочный фиброз.

У большинства пациентов значения диффузионной способности легких, скорректированная по гемоглобину (DLCOcorr) оставались в пределах нормальных значений, что может быть связано с преобладанием у них очагового или линейного фиброза, которые могут не оказывать значимого влияния на дыхательную функцию.

При проведении корреляционного анализа была выявлена обратная связь умеренной силы между значениями легочного BVAS в дебюте заболевания и значениями DLCOcorr в завершении наблюдения ($r_s = -0,636$, $p = 0,002$). Также обратная связь умеренной силы была выявлена между значениями индекса VDI в завершении наблюдения и уровнем DLCO corr ($r_s = -0,499$, $p = 0,025$).

Значение показателя DLCOcorr к концу наблюдения различалось в зависимости от величины BVAS легочного в дебюте заболевания и было достоверно выше у пациентов с BVAS легочный = 4 (90%) по сравнению с группой пациентов с максимально возможным значением BVAS легочный = 6 (74,4%) ($p = 0,005$) (рис.1).

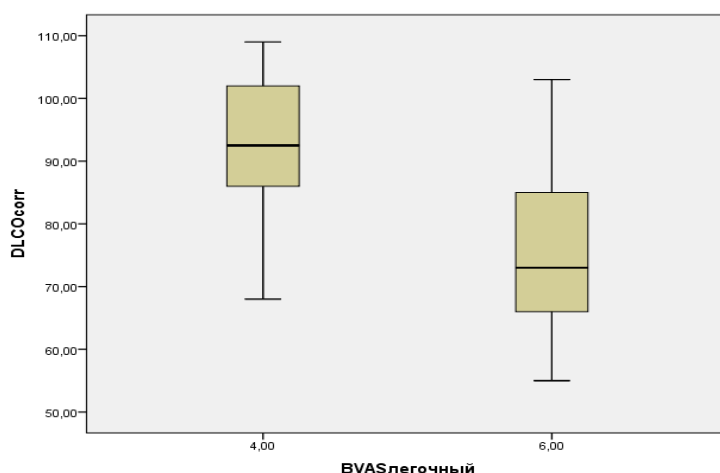


Рисунок 1. Значение DLCO corr в завершении наблюдения зависимости от индекса BVAS легочного

Зависимость варианта клинического течения от типа АНЦА

АНЦА были выявлены у 98 (93,3%) больных, 7 (6,4%) пациентов оставались АНЦА-отрицательными в течение всего периода наблюдения. Антитела к МПО выявляли чаще (66,6%) , чем антитела к ПР-3 (23,8%), однако различия не достигали статистической значимости ($p>0,05$).

У пациентов с МПО-АНЦА уровень креатинина (387 (154; 561) мкмоль/л) в дебюте заболевания был значимо выше по сравнению с пациентами с ПР-3-АНЦА (200 (59,5; 1100) мкмоль/л) ($p=0,025$). Однако, частота поражения легких, почек и других органов достоверно не отличалась. Также не было выявлено достоверных различий уровня смертности, индексов активности и необратимости поражения в данной когорте пациентов.

Особый интерес представляет АНЦА-негативный вариант МПА. В данной выборке выявлено 7 пациентов с АНЦА-негативным статусом, среди них 2 женщины, 5 мужчин, средний возраст 49,4 лет, период наблюдения составил 20,5 месяцев. У всех 7 больных развились тяжелые клинические проявления МПА: БПГН – у 6, что привело к стойкому снижению функции почек до стадии ХБП 3Б и выше у 4 пациентов, с формированием тХПН у одного из них; ДАК – у двух пациентов, в т.ч у одного из них в дебюте заболевания,. В группе АНЦА-негативных пациентов за время наблюдения умер один пациент. Следует отметить, что рецидивов заболевания у пациентов с АНЦА-негативным статусом выявлено не было.

Выживаемость

За период наблюдения умерли 7 (6,9%) из 105 пациентов, среди них 4 – в течение первого года болезни. Время наступления летального исхода с момента установления диагноза составило 11,2 (0; 25) месяцев. При оценке методом Каплана-Майера общая однолетняя выживаемость составила 96,1%, общая пятилетняя выживаемость – 91,7%.

Частота летальных исходов составила 1,6 случаев на 100 пациенто-лет. У 6 умерших пациентов из 7 определялись антитела к миелопероксидазе,

однако их наличие не сопровождалось достоверным увеличением риска смерти (ОШ=0,401, 95% ДИ 0,318-1,409).

В структуре причин летального исхода преобладало фульминантное течение васкулита с вовлечением легких (у 5 пациентов). У 1 пациента смерть наступила вследствие инфекционных осложнений и 1 пациент погиб в результате декомпенсации сердечной недостаточности. Выживаемость в группе пациентов с ДАК (n=32) была достоверно ниже, чем у пациентов без него (n=73). Развитие ДАК значимо повышало риск летального исхода (ОШ=14,3 95% ДИ 1,7-119,0, p=0,014) (рис. 2).

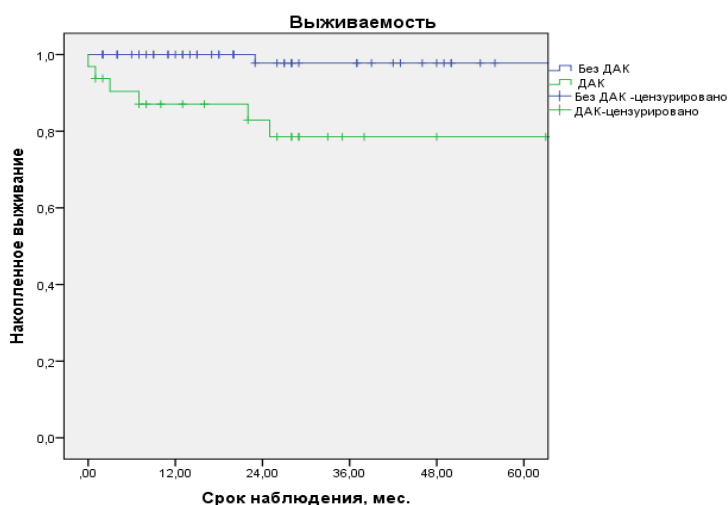


Рисунок 2. Общая выживаемость в группах пациентов с ДАК и без ДАК (Log Rank (Mantel-Cox) Chi-Square 10,6; df 1; p = 0,001)

Исходы поражения почек

Стойкое повышение уровня креатинина (>124 мкмоль/л у женщин и >133 мкмоль/л у мужчин) по завершении наблюдения сохранялось у 45 (42,8%) из 105 больных. Средний уровень сывороточного креатинина в завершении наблюдения составила $130 \pm 56,3$ (39,1; 344,8) мкмоль/л и был достоверно больше у пациентов с БПГН (173 (65,4; 344,8) мкмоль/л) по сравнению с группой пациентов без БПГН (114 (39,1; 209) мкмоль/л) ($p < 0,0001$).

Хроническая почечная недостаточность, наличие которой устанавливали на основании стойкого снижения рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² в течение ≥ 3 месяцев, была диагностирована у 62 (59%) среди 105 пациентов.

Частота и стадии ХБП, в том числе в подгруппах с/без БПГН, представлены в таблице 5.

Таблица 5

Частота развития различных стадий ХБП у пациентов с МПА и в подгруппах с/без БПГН

Стадия ХБП	Все пациенты, n=105	БПГН (+), n=54 (группа 1)	БПГН (-), n=49 (группа 2)	p ₁₋₂
1-3, n (%)	54 (51,4)	22 (20,9)	32 (30,4)	0,005
3Б - 5(тХПН), n (%)	49 (46,6)	32 (30,4)	17 (16,1)	0,011

По завершении динамического наблюдения средняя расчетная скорость клубочковой фильтрации составила $57,2 \pm 29,3$ (13,8; 133) мл/мин/1,73 м².

У 15 (14,3%) пациентов среди 105 прогрессирующее снижение функции почек привело к развитию терминальной стадии ХПН. Из них более чем у половины тХПН была диагностирована в течение первого года после начала заболевания. Медиана срока развития тХПН составила 10 (1; 92) мес. При оценке методом Каплана-Майера показатели однолетней и пятилетней почечной выживаемости составили 92,0% и 82,1% соответственно. Почечные исходы заболевания, были достоверно хуже у пациентов с БПГН – в этой группе достоверно чаще отмечали прогрессирование ХБП до терминальной стадии (ОШ 6,36; 95%, ДИ 1,40-28,84; p=0,004) (рис.3).

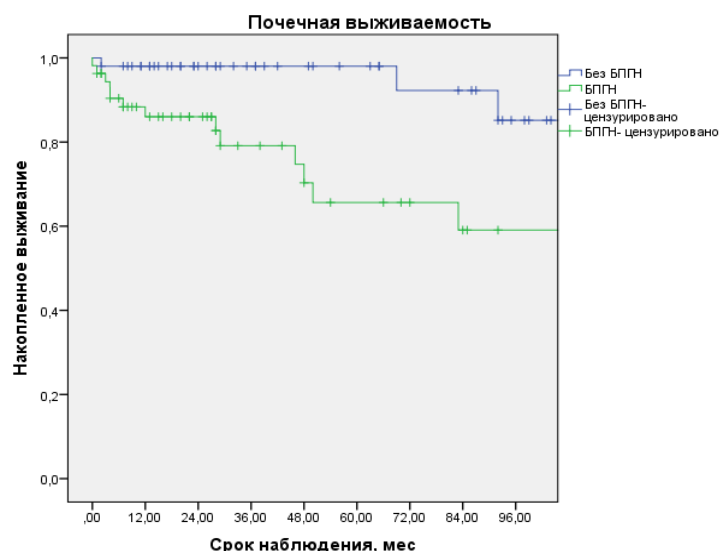


Рисунок 3. Почечная выживаемость в группах пациентов с БПГН и без БПГН (Log Rank (Mantel-Cox) p = 0,004)

Рецидивы заболевания

За первый год наблюдения развитие рецидивов заболевания отмечено у 20 (19%) из 105 пациентов, в том числе у 13 (12,4%) – с вовлечением почек. За 5 лет наблюдения обострения заболевания зарегистрированы у 34 (32,4%) из 105 пациентов, почечные обострения – у 21 (20%) пациента. Легочные обострения встречались реже в 18 (17,1%) случаях, но сопровождались развитием жизнеугрожающего диффузного альвеолярного кровотечения у 16 (15,2%) пациентов. При оценке методом Каплана-Майера общая однолетняя безрецидивная выживаемость равнялась 80,2%, пятилетняя – 48,6%.

Медиана срока развития первого рецидива заболевания составила 15 мес. (2;146), а частота рецидивов – 14,8 на 100 пациенто-лет. В группе носителей МПО-АНЦА показатели безрецидивной выживаемости были выше, чем в группе носителей пр3-АНЦА, как за 1 год (86,7% и 79,5% соответственно), так и за 5 лет наблюдения (61,2% и 29,9% соответственно), однако различия не достигали статистически значимого уровня (Log Rank (Mantel-Cox) $p = 0,082$; ОШ=0,507, 95% ДИ 0,233-1,106).

В течение первого года от начала болезни частота обострений у пациентов с тХПН и без тХПН была практически идентичной (84,4% и 83,3% соответственно). Однако в долгосрочной перспективе у пациентов с тХПН частота развития обострений была ниже по сравнению с пациентами без тХПН (76,2% и 44,8% соответственно), но различия не достигали статистической значимости ($p=0,91$).

Индексы BVAS и VDI в оценке течения и прогноза МПА

У всех 105 пациентов были рассчитаны индексы активности (BVAS) в дебюте и повреждения (VDI) на момент завершения наблюдения. Медиана индекса BVAS составила 18 (3; 35). Отдельно рассчитывались легочный и почечный BVAS, медианы составили 4 (0;6) и 12 (0;12) соответственно. Наибольший вклад в суммарное значение BVAS вносили поражение почек (64%) и легких (25%). Медиана индекса VDI к концу наблюдения составила 3 (0;10), почечный VDI – 1 (0;3), легочный VDI – 1 (0;4). При расчете индекса

VDI наибольший вклад в его значение составили необратимые изменения легких (33%) и почек (25%).

У мужчин медиана BVAS в дебюте была достоверно больше и составила 20 баллов по сравнению с женщинами – 17 баллов ($p=0,022$). Не было выявлено достоверных различий величины BVAS и VDI в зависимости от наличия и типа АНЦА.

При проведении корреляционного анализа достоверные корреляции средней силы были выявлены между значениями почечного индекса BVAS и почечного VDI ($r_s=0,384$), а также уровнями креатинина в дебюте ($r_s=0,379$) и значения рСКФ в дебюте ($r_s=-0,437$) и завершении наблюдения ($r_s=-0,309$).

Обратная достоверная корреляция слабой степени была выявлена между индексом BVAS и сроком присоединения поражения легких ($r_s=-0,345$).

Слабые корреляционные связи были выявлены между значениями индекса легочного BVAS и рСКФ в дебюте ($r_s=-0,242$) заболевания (что может отражать развитие легочно-почечного синдрома), а также значением легочного VDI ($r_s=0,223$).

Прямые корреляционные связи были выявлены между суммарной величиной индекса VDI и возрастом пациента в дебюте заболевания ($r_s=0,4$), в связи с чем нельзя исключить вклад в значение индекса сопутствующей патологии у возрастных пациентов, в частности сердечно-сосудистой.

У пациентов с БПГН по завершении наблюдения индекс VDI был достоверно выше (>1) при сравнении с пациентами без БПГН за счет большей выраженности необратимого поражения почек ($p<0,05$). У пациентов с рентгенологическим паттерном интерстициальной пневмонии величина VDI легочного была достоверно выше по сравнению с пациентами без него (4 и 3 балла соответственно, $p=0,003$), в связи с развитием легочного фиброза и снижением функции легких.

При проведении регрессионного анализа нарастание индекса VDI повышало риск развития летального исхода (ОШ=1,446, 95%ДИ 1,003-2,085).

При проведении логистической регрессии у пациентов с более высокими индексами легочного BVAS и легочного VDI вероятность развития ХБП 3Б более тяжелых стадий была выше: ОШ=1,23 (95%ДИ 1,021-1,501) и ОШ=1,781 (95%ДИ 1,089-2,91) соответственно. Предикторами развития поздних стадий ХБП были величины индексов почечного BVAS (ОШ=1,228, 95%ДИ 1,048-1,438) и почечного VDI (ОШ=7,016, 95%ДИ 3,146-15,648), а также значение итогового VDI (ОШ=1,680, 95%ДИ 1,301-2,168).

ВЫВОДЫ

1. Поражение почек (93,3%) и легких (79%) является основным клиническим проявлением МПА и характеризуется частым развитием БПГН (51,4%) и ДАК (30,5%) соответственно; в то же время у части пациентов течение заболевания может отличаться от классического – с изолированным мочевым синдромом или интерстициальным заболеванием легких.
2. В течение 1 года наблюдения обострения МПА были отмечены у 19% пациентов, в течение 5 лет наблюдения – у 31,4%, при этом чаще наблюдались обострения с вовлечением почек (20%), легочные обострения встречались реже (17,1%), но у части пациентов сопровождалась развитием жизнеугрожающего диффузного альвеолярного кровотечения.
3. Общая выживаемость при МПА составила 96,1% за 1 год наблюдения, 91,7 % - за 5 лет наблюдения, а наиболее значимым фактором неблагоприятного прогноза было развитие ДАК; в то же время поражение почек привело к формированию тХПН у 15,7% пациентов, а основными предикторами ее развития были высокий показатель сывороточного креатинина и темп его нарастания до лечения (формирование БПГН).
4. Частота поражения органов и систем при МПА не зависит от типа АНЦА, при этом группа носителей антител к протеиназе-3 характеризовалась недостоверно более частым развитием рецидивов (39%) заболевания и отсутствием летальных исходов по сравнению с группой носителей антител к МПО (31% обострений, 8,5% летальных исходов).

5. Нарастание значения индекса VDI является неблагоприятным прогностическим фактором риска развития летального исхода (ОШ=1,446, 95%ДИ 1,003-2,085), а высокие значения индексов BVAS почечного (ОШ=1,23, 95%ДИ 1,021-1,501) или легочного (ОШ=1,781, 95%ДИ 1,089-2,91) являются предикторами развития ХБП 3Б и более тяжелых стадий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с установленным диагнозом микроскопического полиангиита показано выполнение в динамике рутинного обследования для исключения поражений почек, легких, в том числе бессимптомных и медленно-прогрессирующих форм фиброза.
2. Для верификации диагноза, в особенности при АНЦА-негативном варианте заболевания, а также установления характера поражения почек, определения прогноза и объемов лечения всем первичным пациентам с МПА должна проводиться биопсия почки.
3. У всех пациентов с фиброзным поражением легких в рамках МПА необходимо проведение функциональных легочных тестов, в частности определения диффузионной способности легких, в динамике с целью оценки активности васкулита.
4. После достижения ремиссии МПА у всех пациентов необходимо определить стадию ХБП (в соответствии с уровнями рСКФ и СПУ) для оценки риска дальнейшего прогрессирования почечной дисфункции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Щеголева Е.М.,** Зыкова А.С., Буланов Н.М., Новиков П.И., Моисеев С.В., Мухин Н.А. Современные подходы к диагностике и лечению микроскопического полиангиита // **Клиническая медицина.** - 2018. - 96 (1). - С. 66-72.
2. **Щеголева Е.М.,** Буланов Н.М., Новиков П.И., Моисеев С.В. Клинические особенности поражения почек при микроскопическом полиангиите // **Терапевтический архив.** – 2018. - 91 (2). - С. 55-58.
3. **Е.М.Щеголева,** Н.М. Буланов, Е.С. Виноградова, А.С. Зыкова, П.И. Новиков, С.В. Моисеев. Варианты течения и исходы микроскопического

полиангиита // **Клиническая фармакология и терапия.** – 2018.- 27 (3). - С. 35-40.

4. Буланов Н.М., Макаров Е.А., **Щеголева Е.М.**, Зыкова А.С., Виноградова Е.С., Новиков П.И., Лысенко (Козловская) Л.В., Моисеев С.В. Взаимосвязь антительного профиля и клинического течения поражения почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах // **Терапевтический архив.** - 2018. - 91 (2). - С. 15-21.

5. Novikov P., Moiseev S., Bulanov N., **Shchegoleva E.** Bortezomib in refractory ANCA-associated vasculitis: a new option? // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2016. - № 1. С. e9. <http://ard.bmj.com/content/75/1/e9>

6. Bulanov N., **Shchegoleva E.**, Kuznetsova E., Novikov P., Moiseev S. Kidney involvement in microscopic polyangiitis – Russian experience // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2016. № 75 (S. 2). С. 797. http://ard.bmj.com/content/75/Suppl_2/797.3

7. **E. Shchegoleva**, A. Zyкова, N. Bulanov, A. Meshkov, P. Novikov, S. Moiseev Lung damage in patients with microscopic polyangiitis. // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2018. № 77 (S.2). С. 766. - https://ard.bmj.com/content/77/Suppl_2/766.1

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BVAS	Бирмингемский индекс активности васкулита
DLCOCorr	диффузионная способность легких, скорректированная по гемоглобину
EMA	Европейское агентство лекарственных средств
VDI	Индекс повреждения при васкулите
AAB	АНЦА-ассоциированный васкулит
AG	артериальная гипертензия
АНЦА	антитела к цитоплазме нейтрофилов
АНЦА-ГН	АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит
АТ к МПО	АНЦА к миелопероксидазе
АТ к PR3	АНЦА к протеиназе-3
АТО/ЕРО	Американское Торакальное общество/ Европейское Респираторное общество
БПГН	быстро прогрессирующий гломерулонефрит
ДИ	доверительный интервал
МПА	микроскопический полиангиит
НСИП	неспецифическая интерстициальная пневмония
ОИП	обычная интерстициальная пневмония
ОПП	острое повреждение почек
ОР	относительный риск
ОШ	отношение шансов
рСКФ	расчетная скорость клубочковой фильтрации
СПУ	суточная протеинурия
тХПН	терминальная почечная недостаточность
ХБП	хроническая болезнь почек