

А.В. Скворцов, М.А. Литвинова, Л.А. Акулкина,
Н.М. Буланов, П.И. Новиков, С.В. Моисеев



Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Клинико-рентгенологические варианты поражения легких при АНЦА-ассоциированных васкулитах: ретроспективное исследование

338

Обоснование. Поражение легких при васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-ассоциированных васкулитах, ААВ), представляет актуальную клиническую проблему в связи с влиянием на прогноз заболевания. Основными нозологическими вариантами ААВ являются гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА). **Цель исследования** — определить частоту и структуру поражения легких при ААВ. **Методы.** В ретроспективное исследование включали пациентов с ГПА и МПА, диагноз которых устанавливали в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (1990 г.), определениями и номенклатурой, принятыми на конференции в Чепел-Хилл (2012 г.), а также классификационными критериями ГПА и МПА Американской коллегии ревматологов и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (2022 г.). Всем пациентам была выполнена компьютерная томография легких. Исследование АНЦА осуществлялось методом иммуноферментного анализа. Основным оцениваемым исходом было поражение легких, установленное по результатам клинико-инструментального обследования. **Результаты.** В исследование включено 243 пациента с ААВ. Поражение легких выявлено у 175 (72,0%) из них, в том числе у 121 (70,8%) из 171 пациента с ГПА и у 54 (75,0%) из 72 пациентов с МПА. Были зарегистрированы следующие клинико-рентгенологические варианты поражения легких при ААВ: инфильтративное поражение — 103 (58,9%) пациента; диффузное альвеолярное кровотечение (ДАК) — 33 (18,9%); узловые образования — 58 (33,1%); полости распада — 28 (16,0%); субклиническое интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) — 43 (24,6%); определенное ИЗЛ — 8 (4,6%); фиброзные изменения — 135 (77,1%); бронхоэктазы — 24 (13,7%); плевральный выпот — 3 (1,7%) пациента. У пациентов с ГПА чаще определялись полости разрушения легочной ткани ($p < 0,001$), а у пациентов с МПА — развитие ДАК ($p < 0,001$). По данным многофакторного регрессионного анализа наличие АНЦА к протеиназе-3 (ОШ — 3,25; 95%-й ДИ: 1,40–7,49) и конституциональных симптомов (ОШ — 2,41; 95%-й ДИ: 1,28–4,54) ассоциировалось с поражением легких. **Заключение.** Поражение легких выявлено у 72,0% пациентов с ААВ и с одинаковой частотой встречалось при ГПА и МПА, хотя варианты его отличались при двух типах ААВ.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированные васкулиты, поражение легких, компьютерная томография

Для цитирования: Скворцов А.В., Литвинова М.А., Акулкина Л.А., Буланов Н.М., Новиков П.И., Моисеев С.В. Клинико-рентгенологические варианты поражения легких при АНЦА-ассоциированных васкулитах: ретроспективное исследование. Вестник РАМН. 2024;79(4):338–345. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17982>

Обоснование

Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-ассоциированные васкулиты, ААВ), характеризуются преимущественным поражением мелких сосудов и вовлечением в патологический процесс различных органов, в том числе верхних и нижних дыхательных путей, легких, почек, органа зрения, периферической нервной системы и кожи [1]. ААВ включают в себя три нозологические формы: гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1]. Основным лабораторный признак ААВ — циркуляция аутоантител к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе-3 (ПР3). Первые чаще обнаруживают при ГПА, а вторые — при МПА и ЭГПА [2]. Частота поражения тех или иных органов и течение ААВ в определенной степени зависят от серотипа АНЦА, в частности, наличие ПР3-АНЦА ассоциируется с более высоким риском рецидивов заболевания. Более того, различия между пациентами с васкулитами, ассоциированными с ПР3-АНЦА или МПО-АНЦА, были выявлены и при изучении

геномных ассоциаций [3]. ААВ относятся к относительно редким заболеваниям (распространенность в европейской популяции — от 24 до 157 случаев на 1 млн населения), однако актуальность их изучения определяется неуклонным ростом количества выявленных случаев, прежде всего за счет более совершенной диагностики, и потенциально неблагоприятным прогнозом [3, 4].

Поражение легких часто встречается при ААВ [5, 6] и варьирует от незначительных интерстициальных изменений до тяжелой дыхательной недостаточности, требующей инициации искусственной вентиляции легких, чаще всего вследствие диффузного альвеолярного кровотечения (ДАК) [7]. Основным вариантом поражения легких при ЭГПА (95–98%) — эозинофильная бронхиальная астма, в то время как при ГПА часто наблюдается язвенно-некротический ринит в сочетании с синуситом и гранулематозным поражением легких (очаги, инфильтраты, в том числе с образованием полостей распада), а при МПА выше частота ДАК [1]. Поражение легких при ААВ ассоциируется с увеличением риска инфекционных осложнений и неблагоприятных исходов заболевания [8]. У ряда пациентов с ААВ, преимущественно монголоидной расы (Япония, Китай), развивается ин-

терстициальное заболевание легких (ИЗЛ) [9, 10], в том числе обычная интерстициальная пневмония, которая сопровождается прогрессированием легочного фиброза и развитием хронической дыхательной недостаточности [11]. Ключевое значение в диагностике поражения легких при ААВ имеет компьютерная томография (КТ).

Цель настоящего исследования — определение частоты и структуры поражения легких при ГПА и МПА, а также факторов риска развития поражения легких.

Методы

Дизайн исследования

В ретроспективное наблюдательное исследование включены пациенты в возрасте 18 лет и старше с диагнозом ГПА или МПА, которым была выполнена КТ легких. В исследование не включались пациенты с наличием других установленных заболеваний как возможных причин поражения легких, в том числе бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, другого иммуновоспалительного ревматического или инфекционного заболевания, опухоли. Пациенты получали терапию согласно действующим на момент включения стандартам лечения. Все пациенты были обследованы в клинике имени Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета) с 2018 по 2024 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета) (протокол № 23-22 от 17 ноября 2022 г.). Все пациенты предоставили добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз ААВ устанавливали в соответствии с определениями, принятыми на конференции в Чепел-Хилл в 2012 г. [1], классификационными критериями ГПА

Американской коллегии ревматологов (ACR) 1990 г. [12] и классификационными критериями ГПА и МПА Американской коллегии ревматологов и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR) 2022 г. [13, 14].

Анализ КТ-изображений проводился рентгенологом и пульмонологом независимо друг от друга. При наличии признаков ИЗЛ их описывали в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества и Европейского респираторного общества ATS/ERS (2013 г.) [15]. Субклиническое ИЗЛ (subclinical interstitial lung disease) устанавливали при наличии интерстициальных изменений менее 5% общей площади легких и отсутствии симптомов и нарушения функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ > 80%). Активность ААВ оценивали с помощью Бирмингемского индекса активности васкулита (BVAS), тяжесть необратимых изменений внутренних органов — индекса повреждения (VDI). ДАК устанавливалось при наличии диффузных инфильтративных изменений в легких по данным КТ в сочетании с кровохарканьем и анемией.

Исходом считали поражение легких, зарегистрированное по данным КТ легких в общей когорте, а также в группах пациентов с ГПА и с МПА.

Дополнительно выполнялся анализ различий вариантов патологии легких в зависимости от типа АНЦА. В анализ включали пациентов с известным типом АНЦА: к PR3 или к МПО. Пациентов, у которых определялись оба типа антител, в анализ не включали.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался в связи с ретроспективным характером исследования и орфанным характером изучаемого заболевания. Нормальность распределения переменных оценивали

A.V. Skvortsov, M.A. Litvinova, L.A. Akulkina, N.M. Bulanov, P.I. Novikov, S.V. Moiseev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Moscow, Russian Federation

Lung Involvement Patterns in ANCA-Associated Vasculitis: a Retrospective Study

Background. Pulmonary involvement in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis (AAV) is an important cause of mortality. The main variants of AAV are granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA), and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). **Aims** — to define the prevalence of pulmonary involvement in AAV patients and describe its computed tomography (CT)-patterns. **Methods.** A retrospective study was conducted. The study included patients with GPA and MPA. The diagnosis was established in accordance with the American College of Rheumatology (1990) criteria of GPA or the Chapel-Hill (2012) conference AAV definitions, as well as the classification criteria of GPA and MPA of the American College of Rheumatology and the European Alliance of Associations for Rheumatology (2022). All patients underwent chest CT. The primary endpoint was lung involvement, as determined by the results of a clinical and instrumental examination. **Results.** 243 patients (median age of onset 49.0 (35.0; 59.0); 167 (68.7%) women) with AAV were included in the study, including 171 with GPA and 72 with MPA. Lung damage was established in 175 (72.0%) patients (121 (70.8%) in GPA and 54 (75.0%) in MPA). The following variants of pulmonary involvement in AAV were registered: parenchymal infiltrates — 103 (58.9%); alveolar hemorrhage — 33 (18.9%); nodular disease — 58 (33.1%); cavities — 28 (16.0%); subclinical interstitial lung disease (ILD) — 43 (24.6%); ILD — 8 (4.6%); signs of fibrosis — 135 (77.1%); bronchiectasis — 24 (13.7%); and pleural effusion — 3 (1.7%). In GPA patients, cavities were more prevalent ($p < 0.001$), so alveolar hemorrhage was in MPA ($p < 0.001$). PR3-ANCA (OR: 3.25; 95% CI: 1.40–7.49) and general symptoms (fever, weight loss) (OR: 2.41; 95% CI: 1.28–4.54) were associated with pulmonary damage according to the logistic regression model. **Conclusions.** Pulmonary involvement in AAV is frequent. Among 243 patients with MPA and GPA who underwent a CT scan of the chest, 72% had lung abnormalities. These findings may have important implications for the diagnosis and management of AAV lung manifestations.

Keywords: anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, pulmonary, X-Ray computed tomography

For citation: Skvortsov AV, Litvinova MA, Akulkina LA, Bulanov NM, Novikov PI, Moiseev SV. Lung Involvement Patterns in ANCA-Associated Vasculitis: a Retrospective Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(4):338–345. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17982>

при помощи критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели представлены в виде средних значений и стандартных отклонений или медианы и межквартильного размаха в зависимости от типа распределения, а категориальные переменные — в виде абсолютных значений и частоты (%). Для сравнения переменных в несвязанных группах использовали *t*-критерий Стьюдента при нормальном распределении или непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни при распределении, отличном от нормального. Для сравнения бинарных переменных применяли точный тест Фишера. Критический уровень значимости нулевой гипотезы (*p*) был принят равным 0,05. Для оценки размера эффекта ассоциации различных факторов и поражения легких применяли метод логистической регрессии. При построении многофакторной модели выполнена поправка на пол и возраст, использовался метод с пошаговым исключением.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 23 (IBM, США, 2015).

Результаты

Клиническая и демографическая характеристика пациентов

В исследование было включено 243 пациента с ААВ, в том числе 167 (68,7%) женщин. Медиана возраста — 55,0 (41,0; 66,0) года. У 171 (70,4%) пациента был установлен диагноз ГПА, у 72 (29,6%) — МПА. Повышение титра циркулирующих АНЦА в крови определялось у 215 (88,5%) пациентов. Антитела к ПРЗ чаще обнаруживали в группе пациентов с ГПА (68,4 против 33,3%; *p* < 0,001), а антитела к МПО — в группе МПА (66,6 против 15,2%; *p* < 0,001). Клинико-демографическая характеристика всей когорты и пациентов с ГПА и МПА представлена в табл. 1. На момент включения в исследование активность определялась у 80 (32,9%) пациентов. Частота обострений в анамнезе была значимо выше у пациентов с ГПА (131 (76,6%) против 42 (58,3%); *p* = 0,007).

Поражение легких

Поражение легких диагностировано у 175 (72,0%) пациентов. Частота его была сопоставимой у пациентов с ГПА и МПА — соответственно 70,8 и 75,0% (*p* = 0,535).

Были зарегистрированы следующие клинико-рентгенологические варианты поражения легких при ААВ: инфильтраты, ДАК, узловые образования, полости распада, субклиническое и определенное ИЗЛ, фиброзные изменения, бронхоэктазы, плевральный выпот (табл. 2). ДАК у пациентов с МПА встречалось значительно чаще, чем у пациентов с ГПА (соответственно 38,9 и 9,9%; *p* < 0,001), в то время как частота характерных для гранулематозного поражения узловых образований была ожидаемо выше при ГПА (36,4 и 24,1%; *p* < 0,001), а полости распада определялись только при ГПА (23,1%). Субклинические признаки ИЗЛ были выявлены у 43 (24,6%) пациентов, однако ИЗЛ с определенным паттерном встречалось редко (4,6%), а частота его была сопоставимой при двух вариантах ААВ. У всех пациентов поражение легких сочеталось с внелегочными проявлениями.

Частота поражения легких у пациентов с ПРЗ-АНЦА в целом была выше, чем у пациентов с МПО-АНЦА (соответственно 80,3 и 69,2%; *p* = 0,084), хотя различия не достигли статистической значимости. Узловые образования и полости распада чаще обнаруживались у пациентов с ПРЗ-АНЦА, в то время как частота ДАК не зависела

от типа циркулирующих АНЦА (см. табл. 2). У 22 пациентов в анамнезе наблюдалось сочетание ДАК и быстро прогрессирующего гломерулонефрита. Среди них у 5 (22,7%) был установлен диагноз ГПА, у 17 (77,3%) — МПА (*p* = 0,052), при этом у 12 (54,5%) пациентов обнаруживались антитела к ПРЗ, у 7 (31,8%) — к МПО (*p* = 0,431), у 2 (9,1%) — оба типа АНЦА.

По результатам проведенного регрессионного анализа выявлено влияние ряда факторов на вероятность поражения легких. В однофакторных моделях логистической регрессии поражение легких было статистически значимо ассоциировано с повышением титра антител к ПРЗ, наличием конституциональных проявлений, суставным синдромом, кожной сыпью, а также поражением периферической нервной системы. В многофакторной модели свою значимость сохранили повышение уровня антител к ПРЗ и наличие конституциональных симптомов, возраст и пол были исключены из модели при пошаговом построении (табл. 3).

Обсуждение

Результаты нашего исследования подтверждают высокую частоту поражения легких при ААВ. Частота его составила 72% во всей когорте и была сходной у пациентов с МПА и ГПА. Частота рентгенологических признаков поражения легких в определенной степени зависела от типа АНЦА: при наличии антител к ПРЗ она была выше, чем при наличии антител к МПО.

В течение последних лет в результате изучения ААВ накоплено значительное количество научных данных, так или иначе характеризующих поражение легких при ГПА и МПА. Как большинство зарубежных работ, так и ряд исследований российских авторов носили преимущественно описательный характер. В нашей работе помимо описания частоты и структуры различных клинико-рентгенологических вариантов поражения легких была предпринята попытка установить связь между нозологической формой и типом циркулирующих АНЦА.

Известно, что поражение легких при ААВ — один из наиболее частых вариантов манифестации болезни. Так, по данным наиболее крупных когорт частота его составляет от 42 до 66% всех пациентов с ААВ [5–7]. Полученная в нашем исследовании общая частота поражения легких, которая была выявлена примерно у ¾ пациентов с ААВ, в целом согласуется с таковой в ранее опубликованных работах зарубежных авторов, хотя и несколько ее превышает. В российской популяции по результатам предыдущих публикаций отмечалась большая частота поражения легких по сравнению с западноевропейскими и американскими когортами: у больных ГПА признаки поражения легких обнаруживались в 75–78% наблюдений [16], а у больных МПА — в 36–78,4% [17–19]. В более ранних работах частота поражения легких при МПА практически вдвое меньше той, которая получена в более поздних когортах. Данные различия свидетельствуют о возможной разнородности описанных когорт, в том числе обусловленной широким внедрением КТ легких в клиническую практику с течением времени. Кроме того, определенный вклад может вносить то, что подходы к классификации ААВ претерпели изменения, в том числе в связи с разработкой новых критериев ГПА и МПА ACR и EULAR в 2022 г. [13, 14].

Известно, что варианты поражения легких различаются в зависимости от нозологической формы и типа

Таблица 1. Характеристика когорты пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, в том числе подгрупп гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита

Показатель	Все (<i>n</i> = 243)	ГПА (<i>n</i> = 171)	МПА (<i>n</i> = 72)	<i>p</i>
Возраст дебюта, лет	49,0 (35,0; 59,0)	47,0 (31,0; 58,0)	55,0 (38,5; 61,0)	0,004*
Возраст на момент включения, лет	55 (41; 66)	54,0 (41,0; 65,0)	57,0 (44,0; 66,5)	0,278
Женщины, <i>n</i> (%)	167 (68,7)	112 (65,5)	56 (77,8)	0,020*
Активность на момент включения, <i>n</i> (%)	80 (32,9)	55 (32,2)	25 (34,7)	0,765
АНЦА-позитивные, <i>n</i> (%)	215 (88,5)	147 (86,0)	68 (94,4)	0,026*
ПРЗ, <i>n</i> (%)	141 (58,0)	117 (68,4)	24 (33,3)	< 0,001*
МПО, <i>n</i> (%)	74 (30,5)	26 (15,2)	48 (66,6)	< 0,001*
Поражения органов				
Поражение легких, <i>n</i> (%)	175 (72,0)	121 (70,8)	54 (75,0)	0,535
Лихорадка и/или потеря массы тела, <i>n</i> (%)	138 (56,8)	96 (56,1)	42 (58,3)	0,776
Суставной синдром, <i>n</i> (%)	124 (51,0)	81 (47,4)	43 (59,7)	0,092
Кожная сыпь, <i>n</i> (%)	60 (24,7)	43 (25,1)	17 (23,6)	1,00
Поражение органа зрения, <i>n</i> (%)	74 (30,5)	67 (39,2)	7 (9,7)	< 0,001*
Образование орбиты, <i>n</i> (%)	37 (15,2)	35 (20,6)	2 (2,7)	< 0,001*
Поражение ВДП, <i>n</i> (%)	180 (74,1)	160 (93,6)	20 (27,8)	< 0,001*
Поражение ППН, <i>n</i> (%)	141 (58,0)	131 (76,6)	10 (13,9)	< 0,001*
Деструкция перегородки носа или стенок ППН, <i>n</i> (%)	80 (32,9)	78 (45,6)	2 (2,8)	< 0,001*
Стеноз подскладочного пространства, <i>n</i> (%)	32 (13,2)	32 (18,7)	0	< 0,001*
Поражение органа слуха, <i>n</i> (%)	82 (33,7)	79 (46,5)	3 (4,2)	< 0,001*
Поражение ССС, <i>n</i> (%)	12 (4,9)	9 (5,3)	3 (4,2)	1,00
Поражение ЖКТ, <i>n</i> (%)	7 (2,9)	5 (2,9)	2 (2,8)	1,00
Поражение почек, <i>n</i> (%)	147 (60,5)	79 (46,2)	68 (94,4)	< 0,001*
БПГН, <i>n</i> (%)	74 (30,5)	26 (15,2)	48 (66,7)	< 0,001*
Поражение ПНС, <i>n</i> (%)	46 (18,9)	32 (18,7)	14 (19,4)	1,00
Поражение ЦНС, <i>n</i> (%)	9 (3,7)	7 (4,1)	2 (2,8)	0,728
Активность и повреждение				
BVAS в дебюте, баллы	7,5 (5,75; 12,0)	7,0 (5,0; 11,0)	12,0 (6,0; 17,0)	0,001*
BVAS на момент включения, баллы	0,0 (0,0; 3,0)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 5,0)	0,338
VDI, баллы	4,0 (3,0; 5,0)	4,0 (3,0; 6,0)	3,0 (2,0; 4,0)	< 0,001*
Лечение				
ГКС в анамнезе, <i>n</i> (%)	241 (99,2)	169 (98,8)	72 (100,0)	1,00
ГКС на момент включения, <i>n</i> (%)	176 (72,4)	120 (70,2)	56 (77,8)	0,206
Доза ГКС на момент включения, мг/сут	5,0 (0,0; 20,0)	5,0 (0,0; 10,0)	5,0 (0,0; 30,0)	0,089
ЦФА, в анамнезе, <i>n</i> (%)	172 (70,8)	109 (63,7)	63 (87,5)	< 0,001*
РТ, в анамнезе, <i>n</i> (%)	122 (50,2)	96 (56,1)	26 (36,1)	0,005*
ММФ, в анамнезе, <i>n</i> (%)	51 (21,0)	28 (16,4)	23 (31,9)	0,010*
МТ, в анамнезе, <i>n</i> (%)	84 (34,6)	77 (45,0)	7 (9,7)	< 0,001*
АЗА, в анамнезе, <i>n</i> (%)	100 (41,2)	62 (36,3)	38 (52,8)	0,022*
Обострения в анамнезе, <i>n</i> (%)	173 (71,2)	131 (76,6)	42 (58,3)	0,007*

Примечание. АЗА — азатиоприн; БПГН — быстро прогрессирующий гломерулонефрит; ВДП — верхние дыхательные пути; ГКС — глюкокортикостероиды; ГПА — гранулематоз с полиангиитом; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ММФ — микрофенолата мофетил; МПА — микроскопический полиангиит; МПО — антитела к миелопероксидазе; МТ — метотрексат; ПНС — периферическая нервная система; ППН — придаточные пазухи носа; ПРЗ — антитела к протеиназе-3; РТ — ритуксимаб; ССС — сердечно-сосудистая система; ЦНС — центральная нервная система; ЦФА — циклофосфамид; BVAS — Бирмингемская шкала активности васкулита; VDI — индекс повреждения при васкулите; *p* — критический уровень значимости нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами ГПА и МПА, для точного критерия Фишера указана двусторонняя значимость, частоты представлены по соответствующим столбцам; * — значимость различий.

Таблица 2. Варианты поражения легких при гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите, а также в зависимости от профиля аутоантител

Пациенты с поражением легких	Общая когорта (n = 175)	ГПА (n = 121)	МПА (n = 54)	p	ПРЗ-АНЦА (n = 106)	МПО-АНЦА (n = 45)	p
Поражение легких в дебюте, n (%)	85 (48,6)	54 (45,5)	30 (55,6)	0,185	56 (42,4)	22 (33,8)	0,247
ДАК, n (%)	33 (18,9)	12 (9,9)	21 (38,9)	< 0,001*	20 (15,2)	9 (13,8)	0,808
Инфильтраты, n (%)	103 (58,9)	71 (58,7)	32 (59,3)	0,673	63 (47,7)	26 (40,0)	0,306
Узловые образования, n (%)	58 (33,1)	44 (36,4)	13 (24,1)	< 0,001*	36 (27,3)	16 (24,6)	0,002*
Очаги распада, полости, n (%)	28 (16,0)	28 (23,1)	0 (0)	< 0,001*	24 (18,2)	1 (1,5)	< 0,001*
Субклиническое ИЗЛ, n (%)	43 (24,6)	25 (20,7)	18 (33,3)	0,101	21 (15,9)	15 (23,1)	0,469
Определенное ИЗЛ, n (%):	8 (4,6)	5 (4,1)	3 (5,6)	0,139	4 (3,0)	2 (3,1)	0,828
ОИП	4 (2,3)	2 (1,7)	2 (3,7)	0,827	1 (0,8)	1 (1,5)	
НСИП	4 (2,3)	3 (2,5)	1 (1,9)	0,827	3 (2,3)	1 (1,5)	
Очаговый фиброз, n (%)	77 (44,0)	58 (47,9)	19 (35,2)	0,503	53 (40,2)	13 (20,0)	0,007*
Линейный фиброз, n (%)	58 (33,1)	39 (32,2)	19 (35,2)	0,621	29 (22,0)	20 (30,8)	0,220
Бронхоэктазы, n (%)	24 (13,7)	14 (11,6)	10 (18,5)	0,237	10 (7,6)	11 (16,9)	0,053
Плевральный выпот, n (%)	3 (1,7)	1 (0,01)	2 (3,7)	0,210	2 (1,5)	0	0,556

Примечание. Частоты в таблице представлены по соответствующим столбцам. ГПА — гранулематоз с полиангиитом; ДАК — диффузное альвеолярное кровотечение; ИЗЛ — интерстициальное заболевание легких; МПА — микроскопический полиангиит; МПО — антитела к миелопероксидазе; НСИП — неспецифическая интерстициальная пневмония; ОИП — обычная интерстициальная пневмония; ПРЗ — антитела к протеиназе-3; p — критический уровень значимости нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами ГПА и МПА и группами пациентов, позитивных по ПРЗ и МПО; для точного критерия Фишера указана двусторонняя значимость; частоты представлены по соответствующим столбцам; * — значимость различий.

Таблица 3. Результаты регрессионного анализа факторов риска поражения легких

Однофакторные логистические регрессионные модели		
	p	ОШ (95%-й ДИ)
Женский пол	0,153	0,634 (0,339–1,185)
Возраст дебюта	0,203	1,012 (0,994–1,030)
Позитивность по ПРЗ	0,002*	2,549 (1,416–4,587)
Позитивность по МПО	0,579	0,841 (0,457–1,549)
Лихорадка и/или потеря массы тела	< 0,001*	2,803 (1,569–5,008)
Суставной синдром	0,029*	1,888 (1,068–3,339)
Кожная сыпь	0,029*	1,888 (1,068–3,339)
Поражение ПНС	0,037*	2,499 (1,058–5,902)
Многофакторная логистическая регрессионная модель		
	p	ОШ (95%-й ДИ)
Позитивность по ПРЗ	0,006*	3,246 (1,406–7,492)
Позитивность по МПО	0,056	2,335 (0,980–5,563)
Лихорадка и/или потеря массы тела	0,007*	2,409 (1,279–4,540)
Поражение кожи	0,090	2,091 (0,891–4,908)
Константа	0,165	0,581

Примечание. БПГН — быстро прогрессирующий гломерулонефрит; ДИ — доверительный интервал; МПО — антитела к миелопероксидазе; ОШ — отношение шансов; ПНС — периферическая нервная система; p — критический уровень значимости нулевой гипотезы об отсутствии различий; * — значимость различий.

АНЦА. Так, проявления гранулематозного воспаления, а именно узлы, которые в результате распада образуют полости, закономерно более характерны для ГПА. В нашем исследовании при ГПА узловые образования обнаруживались у 36,4% пациентов, у большей части таких пациентов обнаруживались признаки образования полостей на месте узлов (23,1% всех пациентов с ГПА). По данным британского исследования A.J. Mohammad et al., узловые образования по результатам КТ легких обнаруживались у 30% пациентов с ААВ, а узлы с полостью — у 16% [20]. Узлы обычно не проявляют себя клинически. Наличие полостей, особенно крупного размера, напротив, сопряжено с продуктивным кашлем. У 13 (24,1%) пациентов с МПА из нашей когорты по результатам выполнения КТ легких были описаны узловые образования, не характерные для МПА. Данные изменения, учитывая ретроспективный характер оценки, трудно однозначно расценивать как активность МПА.

Инфильтративное поражение (очаги по типу «матового стекла» и консолидации) встречается как при ГПА, так и при МПА с сопоставимой частотой, что подтверждается и в нашем исследовании, и данными европейских исследователей [20]. Особым вариантом инфильтративного поражения легких является ДАК. По данным КТ при нем обнаруживаются обширные зоны «матового стекла» с сажением субплевральных отделов, возможно наличие участков консолидации и признаков утолщения междолькового интерстиция с или без признака «булжистой мостовой» [21]. ДАК встречается при различных ревматических иммуновоспалительных заболеваниях, но наиболее характерно для ААВ (ОШ — 72,56) [22]. ДАК часто сопряжено с развитием дыхательной недостаточности различной степени тяжести, также характерны

кровохарканье и анемия. Данный вариант поражения легких ассоциирован с высокой летальностью (до 15%) [23]. По данным литературы трудно однозначно судить о связи частоты развития ДАК и типа АНЦА или нозологической принадлежности ААВ. Риски сопоставимы с некоторым преобладанием при МПА [23–25]. Результаты нашего исследования показали большую частоту ДАК в группе МПА, однако частота не различалась в зависимости от типа АНЦА.

Интерстициальное поражение легких занимает особое место в спектре клинических проявлений ААВ. Частота интерстициального поражения легких при ААВ варьирует по данным разных авторов и, вероятно, различается в зависимости от этнической принадлежности пациентов. Так, в одном из первых описаний ИЗЛ при ААВ среди пациентов из Японии, страдающих МПА, признаки поражения интерстиция легких обнаруживались в 58,7% наблюдений [10]. В последующих исследованиях была показана взаимосвязь между развитием ИЗЛ при ААВ и повышением уровня антител к МПО [26–28]. Часть исследователей полагает, что антитела к МПО могут принимать непосредственное участие в патогенезе ИЗЛ за счет активации нейтрофилов и выделения ими различных факторов, вызывающих активацию фибробластов и отложение внеклеточного матрикса в интерстиции легких [29]. Распространенность ИЗЛ у пациентов с ААВ значительно выше в азиатской популяции [30]. У части больных ИЗЛ может быть единственным проявлением ААВ в дебюте заболевания с последующей постепенной генерализацией в течение нескольких лет. С. Liu et al. описали группу из 34 пациентов с картиной обычной интерстициальной пневмонии и повышением уровня циркулирующих АНЦА. В этой группе в течение более года от начала наблюдения практически у трети пациентов развился генерализованный ААВ. Во всех случаях прогрессирования ИЗЛ в ААВ наблюдалось повышение именно антител к МПО [31]. В описанной нами когорте субклинические признаки ИЗЛ выявлены в четверти случаев, а ИЗЛ с определенным клинически значимым паттерном — всего у нескольких пациентов. Отмечена статистически незначимая тенденция к преобладанию подобных изменений в группе пациентов с МПА, что может объясняться ассоциацией МПА с антителами к МПО. Следует отметить, что субклинические признаки ИЗЛ не сопровождаются какими-либо функциональными нарушениями. Вопрос об их влиянии на лечебную тактику и прогноз болезни требует критической оценки и дальнейшего изучения.

Ограничения исследования

Основным достоинством нашего исследования было обследование большого числа пациентов с определенным диагнозом ААВ, установленным в клинике им. Е.М. Тареева, которая на протяжении нескольких десятилетий занимается изучением этих заболеваний.

Для диагностики поражения легких использовались результаты КТ высокого разрешения, которые оценивались двумя специалистами (рентгенологом и пульмонологом), имеющими большой опыт обследования пациентов с ревматическими заболеваниями. Ограничением настоящего исследования был ретроспективный дизайн. Хотя мы не включали в исследование пациентов с известными заболеваниями легких, такими как бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких, тем не менее в части случаев определить причинно-следственную связь между ААВ и рентгенологическими признаками поражения легких (например, субклиническими интерстициальными изменениями или ограниченным фиброзом) было сложно.

Заключение

Поражение легких является одним из наиболее частых проявлений ААВ и развивается при любой нозологической форме заболевания. Частота и клинко-рентгенологические варианты поражения легких зависят, с одной стороны, от нозологического варианта ААВ, а с другой — от типа персистирующих АНЦА. У пациентов с ГПА, а также носителей антител к ПРЗ чаще отмечаются узловые образования и полости деструкции легочной ткани, а для пациентов с МПА и носительством антител к МПО более характерно развитие ДАК. ИЗЛ при ААВ встречаются относительно редко и чаще ассоциированы с наличием антител к МПО.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. А.В. Скворцов — сбор данных по медицинской документации, обработка результатов, написание и оформление текста работы; М.А. Литвинова — сбор данных по медицинской документации, написание и оформление текста работы; Л.А. Акуликина — сбор данных по медицинской документации; Н.М. Буланов — разработка концепции исследования, обработка результатов, написание и оформление текста работы; П.И. Новиков — сбор данных по медицинской документации; С.В. Моисеев — разработка концепции исследования, обработка результатов, редактирование итогового варианта текста статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1–11. doi: <https://doi.org/10.1002/art.37715>
2. Moiseev S, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. 2020 international consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2020;19(9):102618. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102618>
3. Lane SE, Watts RA, Shepstone L, et al. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM.* 2005;98(2):97–111. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hci015>
4. Sánchez Álamo B, Moi L, Bajema I, et al. Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(7):1655–1665. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac320>

5. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382(7):622–631. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803537>
6. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1771–1780. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404231>
7. Solans-Laqué R, Fraile G, Rodriguez-Carballeira M, et al. Clinical characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides: Impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(8):e6083. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006083>
8. Zhou P, Li Z, Gao L, et al. Pulmonary involvement of ANCA-associated vasculitis in adult Chinese patients. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):35. doi: <https://doi.org/10.1186/s12890-022-01829-y>
9. Nada AK, Torres VE, Ryu JH, et al. Pulmonary fibrosis as an unusual clinical manifestation of a pulmonary-renal vasculitis in elderly patients. *Mayo Clin Proc*. 1990;65(6):847–856. doi: [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)62575-0](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)62575-0)
10. Arimura Y, Minoshima S, Tanaka U, et al. Pulmonary involvement in patients with myeloperoxidase specific-antineutrophil cytoplasmic antibody. *Ryumachi*. 1995;35(1):46–55.
11. Zhou P, Li Z, Gao L, et al. Patterns of Interstitial Lung Disease and Prognosis in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Respiration*. 2023;102(4):257–273. doi: <https://doi.org/10.1159/000529085>
12. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1101–1107. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780330807>
13. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):315–320. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221795>
14. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):321–326. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221796>
15. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733–748. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>
16. Бекетова Т.В. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения // *Научно-практическая ревматология*. — 2012. — Т. 50. — № 6. — С. 19–28. [Beketova TV. Granulomatosis with polyangiitis, which is pathogenetically associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: clinical features. *Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):19–28. (In Russ).]
17. Бекетова Т.В. Микроскопический полиангиит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения // *Терапевтический архив*. — 2015. — Т. 87. — № 5. — С. 33–46. [Beketova TV. Microscopic polyangiitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: Clinical features. *Therapeutic Archive*. 2015;87(5):33–46. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201587533-46>
18. Захарова Е.В., Яковлев В.Н., Виноградова О.В., и др. ANCA-ассоциированные васкулиты с поражением легких и почек: клинико-морфологическая характеристика, лечение, исходы // *Клиническая медицина*. — 2013. — Т. 91. — № 7. — С. 38–42. [Zakharova EV, Iakovlev VN, Vinogradova OV, et al. ANCA-associated vasculitis affecting lungs and kidneys: clinical and morphological characteristic, treatment, outcomes. *Klin Med (Mosk)*. 2013;91(7):38–43. (In Russ).]
19. Щеголева Е.М., Буланов Н.М., Виноградова Е.С., и др. Варианты течения и исходы микроскопического полиангиита // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2018. — Т. 23. — № 3. — С. 35–40. [Shchegoleva EM, Bulanov NM, Vinogradova ES, et al. Clinical variants and outcomes of microscopic polyangiitis. *Clinical pharmacology and therapy*. 2018;23(3):35–40. (In Russ).]
20. Mohammad AJ, Mortensen KH, Babar J, et al. Pulmonary Involvement in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-associated Vasculitis: The Influence of ANCA Subtype. *J Rheumatol*. 2017;44(10):1458–1467. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.161224>
21. Kloth C, Thaiss WM, Beck R, et al. Potential role of CT-textural features for differentiation between viral interstitial pneumonias, pneumocystis jirovecii pneumonia and diffuse alveolar hemorrhage in early stages of disease: a proof of principle. *BMC Med Imaging*. 2019;19(1):39. doi: <https://doi.org/10.1186/s12880-019-0338-0>
22. Kambhatla S, Vipparthy S, Manadan AM. Rheumatic diseases associated with alveolar hemorrhage: analysis of the national inpatient sample. *Clin Rheumatol*. 2023;42(4):1177–1183. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06449-9>
23. Bhushan A, Choi D, Maresh G, et al. Risk factors and outcomes of immune and non-immune causes of diffuse alveolar hemorrhage: a tertiary-care academic single-center experience. *Rheumatol Int*. 2022;42(3):485–492. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04842-2>
24. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1166–1169. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208073>
25. West S, Arulkumaran N, Ind PW, et al. Diffuse Alveolar Haemorrhage in ANCA-associated Vasculitis. *Intern Med*. 2013;52(1):5–13. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.8863>
26. Bahmer T, Romagnoli M, Girelli F, et al. The use of auto-antibody testing in the evaluation of interstitial lung disease (ILD) — A practical approach for the pulmonologist. *Respir Med*. 2016;113:80–92. doi: <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2016.01.019>
27. Borie R, Crestani B. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Lung Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(4):465–470. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1669914>
28. Sebastiani M, Luppi F, Sambataro G, et al. Interstitial Lung Disease and Anti-Myeloperoxidase Antibodies: Not a Simple Association. *J Clin Med*. 2021;10(12):2548. doi: <https://doi.org/10.3390/JCM10122548>
29. Alba MA, Flores-Suárez LF, Henderson AG, et al. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis. *Autoimmunity Rev*. 2017;16(7):722–729. doi: <https://doi.org/10.1016/J.AUTREV.2017.05.008>
30. Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, et al. Epidemiology and management of interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38Suppl 124(2):221–231.
31. Liu GY, Ventura IB, Achar-Zadeh N, et al. Prevalence and Clinical Significance of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in North American Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2019;156(4):715–723. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.05.014>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Скворцов Алексей Вячеславович, ассистент, аспирант [*Alexey V. Skvortsov*, Assistant Lecturer, PhD Student];
адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5 [address: 11 bldg 5 Rossolimo str., 119435, Moscow, Russia];
e-mail: alex.v.skvortsov13@yandex.ru, SPIN-код: 7955-0655, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8743-5207>

Литвинова Мария Александровна, ассистент, аспирант [*Mariia A. Litvinova*, MD, Assistant Lecturer, PhD Student];
e-mail: maria.litvinova.2015@yandex.ru, SPIN-код: 7722-2462, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3136-2755>

Акуликина Лариса Анатольевна, к.м.н., заведующая отделением профпатологии и пульмонологии [*Larisa A. Akulkina*, MD, PhD, Head of the Department of Occupational Medicine and Pulmonology];
e-mail: akullar.ru@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4307-8882>

Буланов Николай Михайлович, к.м.н., доцент [*Nikolay M. Bulanov*, MD, PhD, Associate Professor];
e-mail: nmbulanov@gmail.com, SPIN-код: 7408-5706, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

Новиков Павел Игоревич, к.м.н., заведующий ревматологическим отделением [*Pavel I. Novikov*, MD, PhD, Head of the Rheumatology Department]; e-mail: novikov-pavel@mail.ru, SPIN-код: 9876-3122,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0148-5655>

Моисеев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор [*Sergey V. Moiseev*, MD, PhD, Professor];
e-mail: avt420034@gmail.com, SPIN-код: 3462-7884, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>