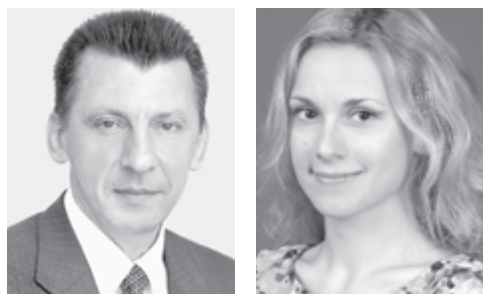


Довготривала виживаність хворих із первинними системними некротизивними васкулітами



О. Б. Яременко, Л. Б. Петелицька

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, Київ

Мета роботи — дослідити довготривалу виживаність хворих із вузликівим поліартеріітом (ВП) та з васкулітами, асоційованими з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА-асоційовані васкуліти), з визначенням предикторів низької виживаності.

Матеріали і методи. У дослідження залучено 53 хворих із ВП та 49 хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами (гранулематоз із поліангіітом (ГПА) — 27 осіб, мікроскопічний поліангііт (МПА) — 10, еозинофільний гранулематоз із поліангіітом — 12). Серед хворих з ВП 19 (35,8%) жінок і 34 (64,2%) чоловіки, вік у середньому — 41,5 року. Серед хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами — 34 (69,4%) жінки і 15 (30,6%) чоловіків, вік у середньому — 48,5 року. Тривалість спостереження за хворими становила в середньому 92 міс для ВП і 62 міс для АНЦА-асоційованих васкулітів. Під час аналізу виживаності оцінювали демографічні, клінічні й лабораторні параметри, а також Бірмінгемський індекс активності васкулітів (BVAS). Для дослідження кумулятивної виживаності хворих використовували метод Каплана — Мейера, а для порівняння виживаності в групах — узагальнений критерій Вілкоксона — Гехана. Предиктори низької виживаності хворих визначали методом регресійного аналізу шляхом створення моделі пропорційних інтенсивностей Кокса.

Результати та обговорення. За час спостереження померли 15 (28,3%) хворих із ВП і 6 (12,2%) хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами — 4 пацієнти з МПА і 2 з ГПА. Основними причинами смерті хворих із первинними системними васкулітами були зумовлена активністю захворювання поліорганна недостатність (47,6%), ниркова недостатність (23,8%) та інфекційні ускладнення (28,6%). За даними аналізу, 25% пацієнтів із ВП помирають протягом перших 7 років, а 50% таких хворих не живуть більше 17 років. Виживаність хворих із ВП та АНЦА-асоційованими васкулітами під час 1-го, 3-го, 5-го і 10-го року спостереження становила 88,6; 84,2; 81,8; 68,2% і 91,8; 87,6; 87,6; 76,7% відповідно. Гендерні кумулятивні функції виживання хворих з різними первинними системними васкулітами статистично значуще не відрізняються, а у хворих з ВП вік у дебюті захворювання більше 60 років знижує виживаність. Несприятливі прогностичні чинники у хворих з ВП — підвищення рівня креатиніну більше 140 мкмоль/л, наявність міокардиту та вік більше 60 років, а у хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами — підвищення рівня креатиніну більше 176 мкмоль/л і наявність геморагічного альвеоліту.

Висновки. Незважаючи на стандартне лікування, прогноз пацієнтів з первинними системними васкулітами залишається несприятливим: кумулятивна виживаність хворих із ВП протягом перших десяти років знижується з 89% (під час 1-го року) до 68%, що нижче порівняно з хворими з АНЦА-асоційованими васкулітами — з 92% (під час 1-го року) до 77%. Предиктори низької виживаності хворих з ВП — підвищення рівня креатиніну більше 140 мкмоль/л, наявність міокардиту та вік більше 60 років, а у хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами — підвищення рівня креатиніну більше 176 мкмоль/л та наявність геморагічного альвеоліту. Визначення несприятливих прогностичних факторів може мати значення для інтенсифікації схем індукційної терапії.

Ключові слова: первинний системний васкуліт, АНЦА-асоційовані васкуліти, вузликівий поліартерііт, виживаність.

Первинні системні васкуліти (ПСВ) — це гетерогенна група захворювань невідомої етіології, основний морфологічний вияв яких — запалення й некроз стінки судин, а спектр клінічних виявів зале-

жить від типу, розміру та локалізації пошкоджених судин і тяжкості супутніх запальних порушень [18]. До ПСВ, які часто трапляються в європеїдній популяції і мають несприятливий прогноз, належать асоційовані з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА-асоційовані) васкуліти (гранулематоз із поліангіітом (ГПА) — гранулематоз Вегенера, мікроскопічний поліангііт (МПА), еозинофільний гранулематоз із поліангіітом (ЕГПА) — синдром Чарга — Стресса) та вузликівий поліарте-

Стаття надійшла до редакції 17 червня 2016 р.

Петелицька Любов Богданівна, аспірант кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету
E-mail: l.pavliv@yandex.ua

© О. Б. Яременко, Л. Б. Петелицька, 2016

ріт (ВП). Враховуючи особливості патогенезу, ці васкуліти також називають некротизивними [4]. Незважаючи на стандартну терапію при ПСВ цитостатичними препаратами і глюкокортикоїдами, варіабельність перебігу захворювання та смертність залишаються високими. Смертність хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами у 2,6 разу перевищує середньостатистичну в загальній популяції [21].

За даними різних джерел, п'ятирічна виживаність хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами й ВП коливається в межах 68,0–86,8% і 75,4–95,0% відповідно [3, 6, 9, 17], і, на думку авторів, прогнозування перебігу ПСВ необхідне для вибору оптимальної терапевтичної стратегії, зокрема щодо своєчасного застосування імунобіологічної терапії. Наявні методи передбачення найближчого та віддаленого прогнозу дають суперечливі результати й не отримали відображення в рекомендаціях щодо лікування хворих з ПСВ [13]. Так, за даними L. Guillevin та співавт., до несприятливих прогностичних чинників належать протеїнурія більше 1 г на добу, підвищення сироваткового рівня креатиніну більше 140 мкмоль/л, ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), кардіоміопатія та ураження центральної нервової системи (ЦНС) [5]. Водночас у дослідженні O. Flossmann та співавт. продемонстровано несприятливе прогностичне значення зниження швидкості клубочкової фільтрації менше 15 мл/хв, старшого віку хворих, високого Бірмінгемського індексу активності васкулітів (BVAS), анемії та лейкоцитозу [3]. В інших дослідженнях повідомляли про гірший прогноз хворих з ураженням легень у дебюті захворювання [8], низьким рівнем альбуміну в сироватці крові [2, 7] та високим титром цитоплазматичних АНЦА [22]. Недостатня вивченість і суперечливі результати щодо виживаності хворих та прогнозування перебігу ВП й АНЦА-асоційованих васкулітів, відсутність таких досліджень в українській популяції хворих зумовили необхідність виконання цієї роботи.

Мета роботи — дослідити довготривалу виживаність хворих із вузликовим поліартеріїтом та з васкулітами, асоційованими з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами, з визначенням предикторів низької виживаності.

Матеріали і методи

Із загальної когорти 112 хворих з ВП та 87 хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами, які перебували на лікуванні в ревматологічних відділеннях Центральної міської (Олександрівської) клінічної лікарні м. Києва та Київської міської клінічної лікарні № 3 в період від 1979 р. до 2013 р., інформацію про подальший перебіг (одна чи більше повторних госпіталізацій або амбулаторних візитів) та наслідок захворювання отримано про 47,3 і 56,3% осіб відповідно. Отже, в аналіз залучено дані 53

хворих з ВП і 49 хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами (ГПА — 27, МПА — 10, ЕГПА — 12 осіб). Діагноз ПСВ встановлювали згідно з критеріями Американської колегії ревматологів (ACR) 1990 р. [12] та критеріями Міжнародної погоджувальної конференції у Chapel Hill (1993, 2012) [10, 11]. В усіх хворих, які первинно потрапили під спостереження до 1990 р., діагноз переглянули на предмет відповідності вказаним критеріям.

Серед хворих з ВП було 19 (35,8%) жінок і 34 (64,2%) чоловіки віком (на час встановлення діагнозу) від 11 до 70 років, у середньому — $(41,5 \pm 12,5)$ року. Серед хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами було 34 (69,4%) жінки і 15 (30,6%) чоловіків віком від 20 до 77 років, у середньому — $(48,5 \pm 13,8)$ року.

Тривалість спостереження за хворими з ВП коливалася від 2 до 300 міс (у середньому — $(92,1 \pm 76,7)$ міс), за хворими з АНЦА-асоційованими васкулітами — від 1 до 178 міс (у середньому — $(62,3 \pm 51,8)$ міс). Усі пацієнти отримували базисне лікування ПСВ згідно з актуальними на відповідний відрізок часу вітчизняними й міжнародними рекомендаціями.

Методологія дослідження передбачала отримання інформації про долю пацієнтів за допомогою телефонного зв'язку та при планових госпіталізаціях. Під час аналізу виживаності оцінювали демографічні (вік, стать), клінічні (ураження шкіри, опорно-рухового апарату, верхніх дихальних шляхів, легень (зокрема геморагічний пульмоніт), серцево-судинної системи, ШКТ, нирок та нервової системи) і лабораторні параметри (підвищення ШОЕ, анемія, лейкоцитоз, підвищення рівня креатиніну, позитивність за АНЦА), а також Бірмінгемський індекс активності васкулітів (BVAS) [14]. Клініко-лабораторна характеристика залучених у дослідження хворих наведена в табл. 1.

Аналіз виживаності передбачав як повні (спостереження від встановлення діагнозу до летального результату), так і цензуровані спостереження (контакт із хворими було втрачено до завершення спостереження або на момент закінчення спостереження летальна подія не відбулася). Для дослідження кумулятивної виживаності хворих використовували метод Каплана—Мейера, а для порівняння виживаності в групах — узагальнений критерій Вілкоксона—Гехана. Предиктори низької виживаності хворих визначали методом регресійного аналізу за допомогою створення моделі пропорційних інтенсивностей Кокса, яка не пов'язана з жодними припущеннями щодо розподілу часу виживання і вважається непараметричною. Відмінність вважалася статистично значущою при $p < 0,05$.

Статистичну обробку даних виконано з використанням пакетів статистичних програм Statistica (StatSoft, Inc.) та MedCalc Statistical Software (MedCalc Software bvba; <http://www.medcalc.org>).

Т а б л и ц я 1

Клініко-лабораторна характеристика хворих з ВП та АНЦА-асоційованими васкулітами на час встановлення діагнозу

Показник	ВП (n = 53)	АНЦА-асоційовані васкуліти (n = 49)
Лихоманка, %	94,3	83,7
Схуднення, %	60,4	42,9
Ураження шкіри, %	41,5	26,5
Артрит, артралгії, %	50,9	32,7
Міозит, міалгії, %	75,5	16,3
Лімфаденопатія, %	1,9	0
Ураження верхніх дихальних шляхів, %	0	36,7
Ураження легень, за винятком геморагічного альвеоліту, %	18,9	34,7
Геморагічний альвеоліт, %	0	10,2
Міокардит, %	5,7	4,1
Діастолічна артеріальна гіпертензія, %	24,5	0
Ураження периферичної нервової системи, %	28,3	8,2
Ураження ЦНС, %	5,7	2,0
Ураження ШКТ, %	11,3	2,0
Підвищення ШОЕ, %	67,9	73,5
Анемія, %	30,2	36,7
Лейкоцитоз, %	35,8	20,4
Тромбоцитоз, %	13,2	16,3
Еозинофілія, %	7,5	16,3
Протеїнурія, %	28,3	28,6
Підвищення рівня креатиніну, %	15,1	18,4
HBsAg, %	5,7	0
Антинуклеарні антитіла, %	1,9	6,1
Перинуклеарні АНЦА, %	14,3	32,7
Цитоплазматичні АНЦА, %	13,2	65,3
BVAS	22,3 ± 6,76	21,4 ± 5,47

Т а б л и ц я 2

Кумулятивний рівень виживаності хворих з ВП

Дослідження	1-й рік	5-й рік	10-й рік
Наше	88,6 (84,2–92,9)	81,8 (76,2–87,4)	68,2 (60,3–75,9)
Французька група	89,3 (86,0–92,6)	80,0 (75,4–84,8)	68,1 (61,6–75,4)

У дужках наведено 95 % довірчий інтервал.

Результати та обговорення

За час спостереження померли 15 (28,3 %) хворих з ВП і 6 (12,2 %) хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами — 4 пацієнти з МПА і 2 з ГПА. Основними причинами смерті хворих з ПСВ були: зумовлена активністю захворювання поліорганна недостатність (47,6 %), ниркова недостатність (23,8 %) та інфекційні ускладнення (28,6 %). За даними аналізу, 25 % осіб з ВП помирають протягом перших 7 років, а 50 % таких хворих не живуть більше 17 років. Виживаність хворих з ВП протягом 1-го, 3-го, 5-го та 10-го року спостереження, розрахована методом множинної оцінки Каплана — Мейєра, становила 88,6; 84,2; 81,8 і 68,2 % відповідно. На рис. 1 представлено кумулятивну криву виживаності хворих з ВП.

Результати, отримані в нашому дослідженні, практично не відрізняються від даних, отриманих французькою групою з вивчення васкулітів під час аналізу 384 хворих з ВП (табл. 2) [15].

Виживаність хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами під час 1-го, 3-го, 5-го та 10-го року спостереження виявилася вищою порівняно з хворими з ВП і становила 91,8; 87,6; 87,6 і 76,7 % відповідно. На рис. 2 представлено кумулятивну криву виживаності хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами.

Виживаність хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами в українській популяції перевищує дані когорти Європейської групи з вивчення васкулітів (EUVAS) [3]: під час 1-го та 5-го року виживаність за нашими даними становила 92 і 88 % порівняно з 88 і 78 % за даними EUVAS. Це може бути зумовлено насамперед відмінностями в характеристиках контингентів хворих: у нашому дослідженні хворі були молодшого віку (середній вік — 49 років порівняно з 61), були залучені хворі з ЕГПА та меншою була частка хворих з МПА (20 % порівняно з 47 %), відповідно, рідше спостерігалось ураження нирок (53 % порівняно з 100 %).

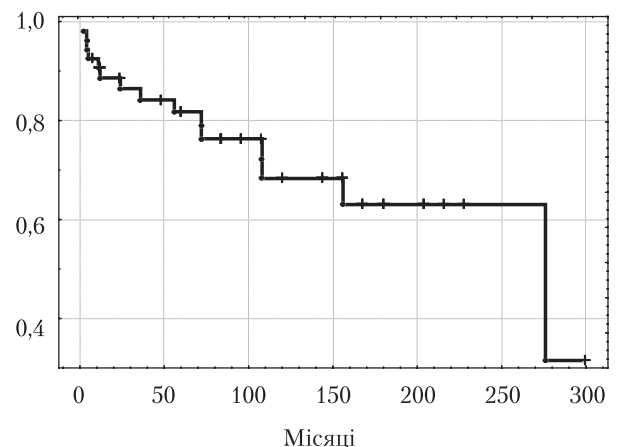


Рис. 1. Кумулятивна виживаність хворих з ВП, визначена за методом Каплана — Мейєра (n = 53)

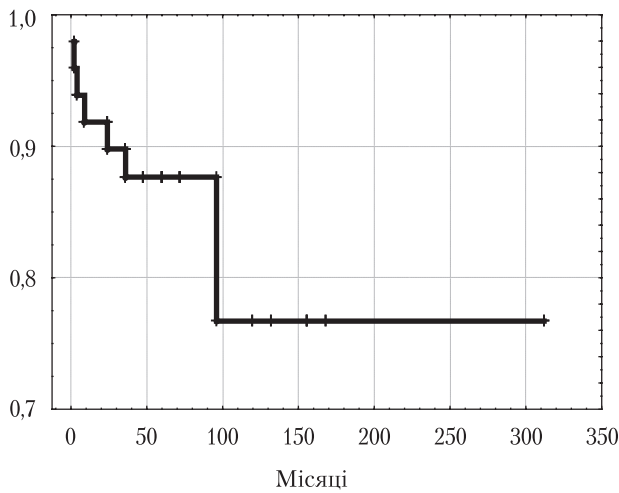


Рис. 2. Кумулятивна виживаність хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами, визначена за методом Каплана – Мейера (n = 49)

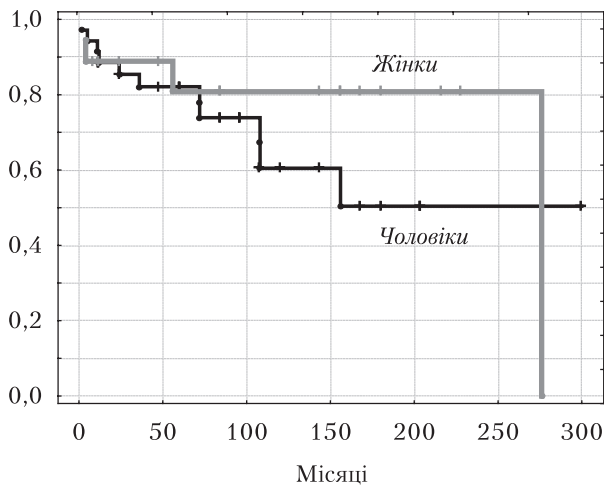


Рис. 3. Гендерні особливості кумулятивної кривої виживаності хворих з ВП

Під час порівняння виживаності хворих з ПСВ залежно від статі виявлено, що гендерні кумулятивні функції виживання статистично значуще не відрізняються ($p > 0,05$) (рис. 3, 4). Для оцінки впливу віку, в якому дебютувало захворювання, на виживаність хворих ми виокремили три вікові групи: до 40 років, 41–60 років і понад 60 років. У хворих з ВП вік у дебюті захворювання понад 60 років значно знижує виживаність ($p < 0,05$), тоді як вікові кумулятивні функції виживання хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами статистично значуще не відрізняються ($p > 0,05$; рис. 5, 6). Спостерігається чітка тенденція до нижчої виживаності хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами у віці понад 60 років, однак, на відміну від когорти EUVAS [3], вона не досягла рівня статистичної значущості через невелику кількість пацієнтів цієї вікової категорії (10 % порівняно з 53 % в когорті EUVAS).

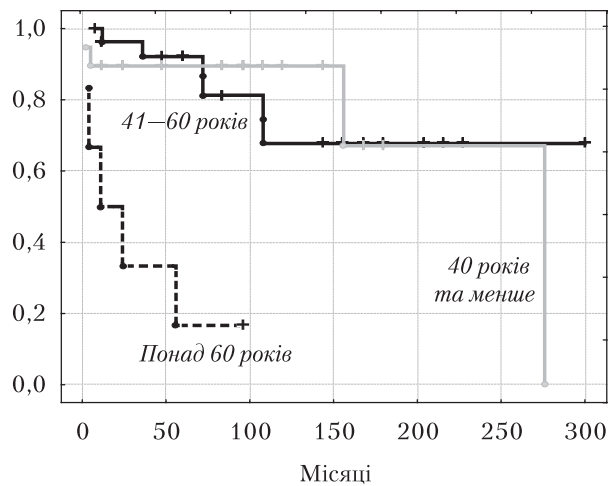


Рис. 5. Вікові особливості кумулятивної кривої виживаності хворих з ВП

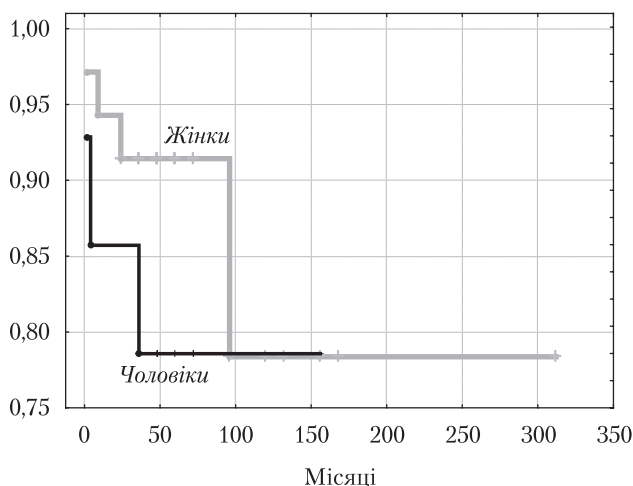


Рис. 4. Гендерні особливості кумулятивної кривої виживаності хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами

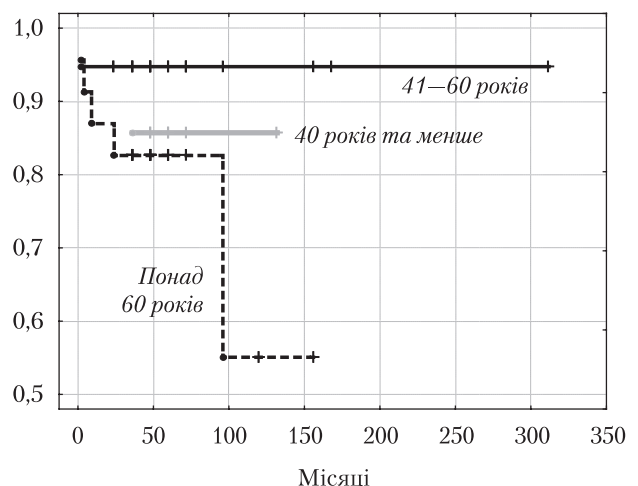


Рис. 6. Вікові особливості кумулятивної кривої виживаності хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами

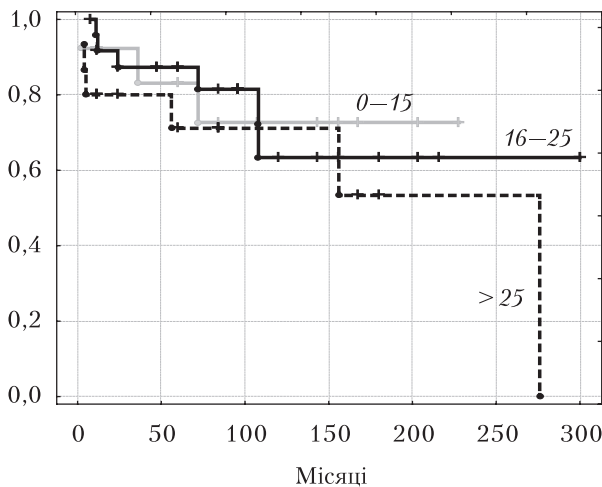


Рис. 7. Кумулятивні криві виживаності хворих з ВП залежно від індексу активності васкулітів (BVAS) у дебюті захворювання

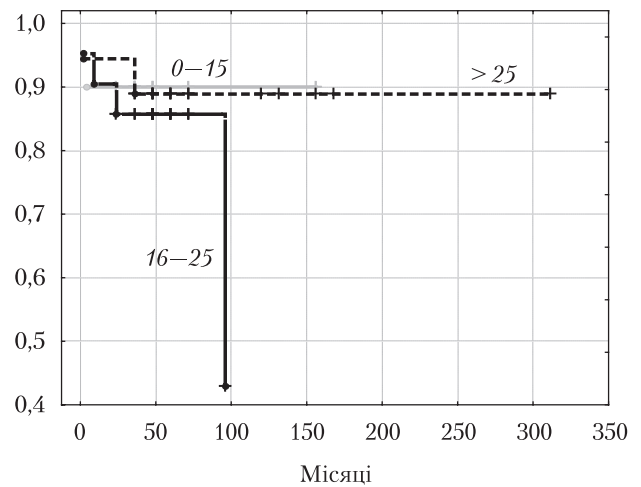


Рис. 8. Кумулятивна виживаність хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами залежно від індексу активності васкулітів (BVAS) у дебюті захворювання

Для оцінки впливу активності васкуліту в дебюті захворювання на виживання хворих розподілили за індексом активності васкулітів BVAS на три групи: з низькою (до 15 балів), середньою (16–25 балів) та високою (більше 25 балів) активністю. Активність ПСВ у дебюті захворювання, оцінена за BVAS, не має значущого впливу на виживаність хворих ні з ВП, ні з АНЦА-асоційованими васкулітами ($p > 0,05$; рис. 7, 8)).

За результатами проведеного регресійного аналізу встановлено, що до статистично значущих чинників низької виживаності хворих з ВП належать: підвищення рівня креатиніну більше 140 мкмоль/л (відносний ризик (ВР) 2,92; $p < 0,05$), наявність міокардиту (ВР 1,17; $p < 0,01$) та вік хворих більше 60 років (ВР 1,02; $p < 0,01$). У табл. 3 наведено результати регресійного аналізу всіх чинників, щодо яких при одноваріантному аналізі отримано дані про їх імовірний взаємозв'язок з виживаністю.

Вплив діастолічної артеріальної гіпертензії на виживаність не був статистично значущим, оскільки не виконувався t-критерій (менше 2) [1]. Такі лабораторні дані, як інфікування вірусом гепатиту В, ШОЕ, лейкоцитоз та анемія в дебюті захворювання, за даними узагальненого критерію Вілкоксона–Гехана, не впливають на летальність хворих з ВП.

У хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами (МПА та ГПА) чинниками, що знижують виживаність, є підвищення рівня креатиніну більше 176 мкмоль/л (ВР 3,04; $p < 0,01$) та наявність геморагічного альвеоліту (ВР 1,94; $p < 0,01$). Інші клінічні (ураження верхніх дихальних шляхів ($p = 0,39$), легень (за винятком геморагічного альвеоліту) ($p = 0,13$), центральної та периферичної нервової системи ($p = 0,21$ і $p = 0,36$ відповідно), шкіри ($p = 0,30$), серцево-судинної системи ($p = 0,72$), опорно-рухового апарату ($p = 0,51$)) та

лабораторні параметри (підвищення ШОЕ ($p = 0,35$), АНЦА-позитивність ($p = 0,51$), лейкоцитоз ($p = 0,44$), анемія ($p = 0,51$)) статистично значуще не впливають на виживаність хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами.

Результати регресійного аналізу параметрів, які впливають на виживаність хворих з ПСВ, загалом відповідають даним літератури. Так, наявність ураження нирок є головним прогностично несприятливим чинником як для хворих з ВП, так і для хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами [15, 17, 19, 20]. Відсутність геморагічного альвеоліту серед предикторів високої летальності, за даними EUVAS, зумовлена тим, що в їхньому аналізі враховано лише хворих з рандомізованих контрольованих досліджень, для яких наявність геморагічного альвеоліту була критерієм незалучення в дослідження

Таблиця 3
Результати регресійного аналізу чинників, що негативно впливають на виживаність хворих з ВП

Показник	Відносний ризик	Стандартна похибка	t-критерій	p
Схуднення	-0,04	0,60	-0,07	0,94
Діастолічна артеріальна гіпертензія	-2,84	1,19	-1,96	0,02
Рівень креатиніну понад 140 мкмоль/л	2,92	1,32	2,22	0,03
Ураження ЦНС	-0,96	1,39	-0,69	0,48
Ураження ШКТ	0,78	0,79	0,99	0,32
Міокардит	1,17	0,34	3,47	0,00052
Вік понад 60 років	1,02	0,32	2,78	0,001

[3]. На протипагу деяким іншим дослідженням [3, 22], ми не виявили зв'язку між анемією, лейкоцитозом, високим титром АНЦА і виживаністю хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами, а також несприятливого прогностичного значення високого індексу активності BVAS у дебюті захворювання.

Висновки

Незважаючи на стандартне лікування, прогноз хворих з первинними системними васкулітами залишається несприятливим: кумулятивна вижи-

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О. Я.; збір і обробка матеріалу — Л. П.; статистичне опрацювання даних, написання та редагування тексту — О. Я., Л. П.

Література

- Халафян А. А. Statistica 6. Статистичний аналіз даних: підручник. — М., 2008. — 512 с.
- Aasarod K., Iversen B., Hammerstrom J. et al. Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement // Nephrol. Dial Transplant. — 2000. — Vol. 15. — P. 611–618.
- Flossmann O., Berden A., de Groot K. et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis // Ann. Rheum. Dis. — 2011. — Vol. 70, N3. — P. 488–494.
- Guillevin L., Dörner T. Vasculitis: mechanisms involved and clinical manifestations // Arthritis Res. Ther. — 2007. — Vol. 9, N2. — P. 9.
- Guillevin L., Lhote F., Gayraud M. et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients // Medicine Baltimore. — 1996. — Vol. 75. — P. 17–28.
- Guillevin L., Pagnoux C., Seror R. et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort // Medicine (Baltimore). — 2011. — Vol. 90, N1. — P. 19–27.
- Harper L., Savage C. ANCA-associated renal vasculitis at the end of the twentieth century—a disease of older patients // Rheumatology. — 2005. — Vol. 44. — P. 495–501.
- Hogan S., Falk R., Chin H. et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis // Ann. Intern. Med. — 2005. — Vol. 143. — P. 621–631.
- Holle J., Gross W., Latza U. et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades // Arthritis Rheum. — 2011. — Vol. 63. — P. 257–266.
- Jennette J. Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides // Clin. Exp. Nephrol. — 2013. — Vol. 7, N5. — P. 603–606.
- Jennette J., Falk R., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference // Arthritis Rheum. — 1994. — Vol. 37. — P. 187–192.
- Lightfoot R., Michel B., Bloch D. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa // Arthritis Rheum. — 1990. — Vol. 33. — P. 88–93.
- Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M. et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis // Ann. Rheum. Dis. — 2009. — Vol. 68, N3. — P. 310–327.
- Mukhtyar C., Lee R., Brown D. et al. Modification and validation of the Birmingham vasculitis activity score (Version 3) // Ann. Rheum. Dis. — 2009. — Vol. 68. — P. 1827–1832.
- Pagnoux C., Seror R., Henegar C. et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database // Arthritis Rheum. — 2010. — Vol. 62. — P. 616–626.
- Phillip R., Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review // Clin. Exp. Rheumatol. — 2008. — Vol. 26, N5. — P. 94–104.
- Slot M., Tervaert J., Franssen C. et al. Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement // Kidney Int. — 2003. — Vol. 63. — P. 670–677.
- Watts R. A. Vasculitis in Clinical. — Practice Oxford University Press, 2008. — P. 4–5.
- Weidner S., Geuss S., Hafezi-Rachti S. et al. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis // Nephrol. Dial Transplant. — 2004. — Vol. 19. — P. 1403–1411.
- Westman K., Bygren P., Olsson H. et al. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement // J. Am. Soc. Nephrol. — 1998. — Vol. 9. — P. 842–852.
- Westman K., Flossmann O., Gregorini G. The long-term outcomes of systemic vasculitis // Nephrol. Dial Transplant. — 2015. — Vol. 30, N1. — P. 60–66.
- Westman K., Selga D., Isberg P. et al. High proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) level measured by the capture enzyme-linked immunosorbent assay method is associated with decreased patient survival in ANCA-associated vasculitis with renal involvement // J. Am. Soc. Nephrol. — 2003. — Vol. 14. — P. 2926–2933.

Долгосрочная выживаемость больных с первичными системными некротизирующими васкулитами

О. Б. Яременко, Л. Б. Петелицкая

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Цель работы — изучить долговременную выживаемость больных с узелковым полиартериитом (УП) и васкулитами, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-ассоциированные васкулиты), с определением предикторов низкой выживаемости.

Матеріали і методи. В дослідження включено 53 хворих з УП і 49 хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами (гранулематоз з поліангіїтом (ГПА) — 27 осіб, мікроскопічний поліангіїт (МПА) — 10, еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом — 12). Серед хворих з УП 19 (35,8%) жінок і 34 (64,2%) чоловіки, вік в середньому — 41,5 років. Серед хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами — 34 (69,4%) жінки і 15 (30,6%) чоловіки, вік в середньому — 48,5 років. Продовжителість спостереження за хворими складала в середньому 92 міс для УП і 62 міс для АНЦА-асоційованих васкулітів. При аналізі виживаємості оцінювали демографічні, клінічні та лабораторні параметри, а також Бірмінгемський індекс активності васкулітів (BVAS). Для дослідження кумулятивної виживаємості хворих використовували метод Каплана — Мейєра, а для порівняння виживаємості в групах — узагальнений критерій Вількоксона — Гехана. Предиктори низької виживаємості хворих визначали методом регресійного аналізу з допомогою створення моделі пропорціональних інтенсивностей Кокса.

Результати і обговорення. За час спостереження померли 15 (28,3%) хворих з УП і 6 (12,2%) хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами — 4 пацієнта з МПА і 2 з ГПА. Основними причинами смерті хворих з первинними системними васкулітами були обумовлена активністю захворювання поліорганна недостаточність (47,6%), ниркова недостаточність (23,8%) і інфекційні ускладнення (28,6%). По даним аналізу, 25% пацієнтів з УП помирають в течение перших 7 років, а 50% таких хворих не живуть довше 17 років. Виживаємость хворих з УП і АНЦА-асоційованими васкулітами в час 1-го, 3-го, 5-го і 10-го року спостереження складала 88,6; 84,2; 81,8; 68,2% і 91,8; 87,6; 87,6; 76,7% відповідно. Гендерні кумулятивні функції виживаємості хворих при різних первинних системних васкулітах статистично значимо не відрізняються, а у хворих з УП вік в дебюті захворювання більше 60 років знижує виживаємость. Неблагоприятними прогностичними факторами у хворих з УП є підвищення рівня креатиніну більше 140 мкмоль/л, наявність міокардиту і вік старше 60 років, а у хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами — підвищення рівня креатиніну більше 176 мкмоль/л і наявність геморагічного альвеоліта.

Висновки. Незважаючи на стандартне лікування, прогноз пацієнтів з первинними системними васкулітами залишається несприятливим: кумулятивна виживаємость хворих з УП в течение перших десяти років зменшується з 89% (в час 1-го року) до 68%, що нижче порівняно з хворими з АНЦА-асоційованими васкулітами — з 92% (в час 1-го року) до 77%. Предикторами низької виживаємості хворих з УП є підвищення рівня креатиніну більше 140 мкмоль/л, наявність міокардиту і вік старше 60 років, а у хворих з АНЦА-асоційованими васкулітами — підвищення рівня креатиніну більше 176 мкмоль/л і наявність геморагічного альвеоліта. Визначення несприятливих прогностичних факторів може мати значення для інтенсифікації схем індукційної терапії.

Ключові слова: первинний системний васкуліт, АНЦА-асоційовані васкуліти, вузловий поліартеріт, виживаємость.

Long-term survival of patients with primary systemic necrotizing vasculites

O. B. Iaremenko, L. B. Petelytska

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

The aim — to investigate long-term survival of patients with polyarteritis nodosa (PAN) and antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis (ANCA-associated vasculitis) and to determine predictors of poor survival.

Materials and methods. The study included 53 patients with PAN and 49 patients with ANCA-associated vasculitis (granulomatosis with polyangiitis (GPA) — 27 persons, microscopic polyangiitis (MPA) — 10 persons, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis — 12 persons). Among patients with PAN were 19 (35.8%) women and 34 (64.2%) men, average age — 41.5 years. Among patients with ANCA-associated vasculitis there were 34 women (69.4%) and 15 men (30.6%), average age — 48.5 years. The median duration of follow-up was 92 months for PAN and 62 months for ANCA-associated vasculites. Survival was evaluated as a function of the main demographics, clinical and laboratory parameters and Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS). Statistical analyses used the Kaplan — Meier method to determine the cumulative survival and generalized Wilcoxon — Gehana criteria to compare survival in groups. Predictors of poor survival of patients were determined using regression analysis by creation of Cox's proportional intensities model.

Results and discussion. During the observation period, 15 patients with PAN (28.3%) and 6 patients with ANCA-associated vasculitis (12.2%) — 4 MPA patients and 2 patients with GPA died. The main causes of death of patients with primary systemic vasculites were multiple organ failure due to disease activity (47.6%), renal failure (23.8%) and infectious complications (28.6%). According to the analysis, 25% of patients with PAN die within the first 7 years, and 50% of patients with PAN do not live more than 17 years. The survival rates of patients with PAN and ANCA-associated vasculites at the 1st, 3rd, 5th and 10th years of follow-up were 88.6%, 84.2%, 81.8%, 68.2% and 91.8%, 87.6%, 87.6%, 76.7%, respectively. Gender cumulative survival functions of patients with different primary systemic vasculites probably were no different, and in patients with PAN, the age at onset of the disease more than 60 years reduces survival. The presence of increased creatinine over 140 mkmol/l, myocarditis and age of patients over 60 years are poor prognostic factors in patients with PAN and increased serum creatinine over 176 mkmol/l and the presence of hemorrhagic alveolitis — in patients with ANCA-associated vasculites.

Conclusions. Despite standard treatment, the prognosis for patients with primary systemic vasculites remains unfavorable: the cumulative survival of patients with PAN during the first ten years decreased from 89% (1st-year) to 68%, which is lower compared to patients with ANCA-associated vasculites — from 92% (1st-year) to 77%. Predictors of poor survival rate of patients with PAN are increased creatinine over 140 mkmol/l, the presence of myocarditis and age of patients over 60 years and in patients with ANCA-associated vasculitis — increased serum creatinine over 176 mkmol/l and the presence of hemorrhagic alveolitis. Determination of poor prognostic factors may be important for intensifying induction therapy schemes.

Key words: primary systemic vasculitis, ANCA-associated vasculitis, polyarteritis nodosa, survival.