

A microscopic image of tissue, likely stained with hematoxylin and eosin (H&E). The image shows a dense network of purple-stained vessels (likely blood or lymphatic vessels) branching out across the tissue. The surrounding tissue is stained in shades of green and yellow, with some darker, more cellular areas. The overall appearance is that of a histological section, possibly showing a vascular lesion or a specific type of tissue architecture.

АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫЕ СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Бекетова Т. В.
Под редакцией академика РАН Насонова Е. Л.

ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО



Е. Л. Насонов



Т. В. Бекетова

АНЦА-ассоциированные системные васкулиты (АНЦА-СВ) сохраняют свое значение как одна из наиболее важных проблем научной и практической ревматологии. Эти заболевания характеризуются упорным прогрессирующим течением, сложными патогенетическими механизмами, гетерогенностью клинико-иммунологических форм. Долгое время АНЦА-СВ считались фатальной патологией, контролировать течение которой чрезвычайно сложно. В последние годы в лечении АНЦА-СВ наметился значительный прогресс, что способствовало существенному улучшению прогноза. Это связано с двумя обстоятельствами: во-первых, с расширением возможностей диагностики АНЦА-СВ, что позволяет начать активную терапию в ранней стадии заболевания; во-вторых, с разработкой нового класса препаратов, так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые совершили настоящую революцию в лечении АНЦА-СВ и других воспалительных ревматических заболеваний.

Вместе с тем, несмотря на внедрение современных лабораторных диагностических методов, современного инструментального обследования, диагностика АНЦА-СВ представляет определенные трудности для врачей различных специальностей, что в первую очередь связано с полиорганностью поражения и разнообразием клинических вариантов течения. Представленный хорошо иллюстрированный материал, основанный на опыте многолетнего исследования, подробно освещает особенности клинического течения различных нозологических форм АНЦА-СВ, вопросы современной классификации и номенклатуры системных васкулитов, оценки клинической активности и прогноза АНЦА-СВ.

Создание ГИБП непосредственно связано с прогрессом в представлениях о ключевых механизмах патогенеза заболеваний. В настоящее время возможность эффективного контроля аутоиммунных патологических состояний путем истощения (и/или модуляции функции) В-клеток доказана в клинических исследованиях. Ритуксимаб (Rituximab, Мабтера «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»), химерные моноклональные антитела к CD20+ антигену В-лимфоцитов, которые применяются в медицине с 1997 года для лечения В-клеточных неходжскинских лимфом, а в последние годы – широкого круга аутоиммунных заболеваний, может рассматриваться как прообраз нового направления в лечении АНЦА-СВ, в основе которого лежит модуляция В-клеточного звена иммунитета. Международные рандомизированные клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность и относительную безопасность ритуксимаба у больных АНЦА-СВ. В феврале 2013 г. препарат был разрешен для лечения АНЦА-СВ в России.

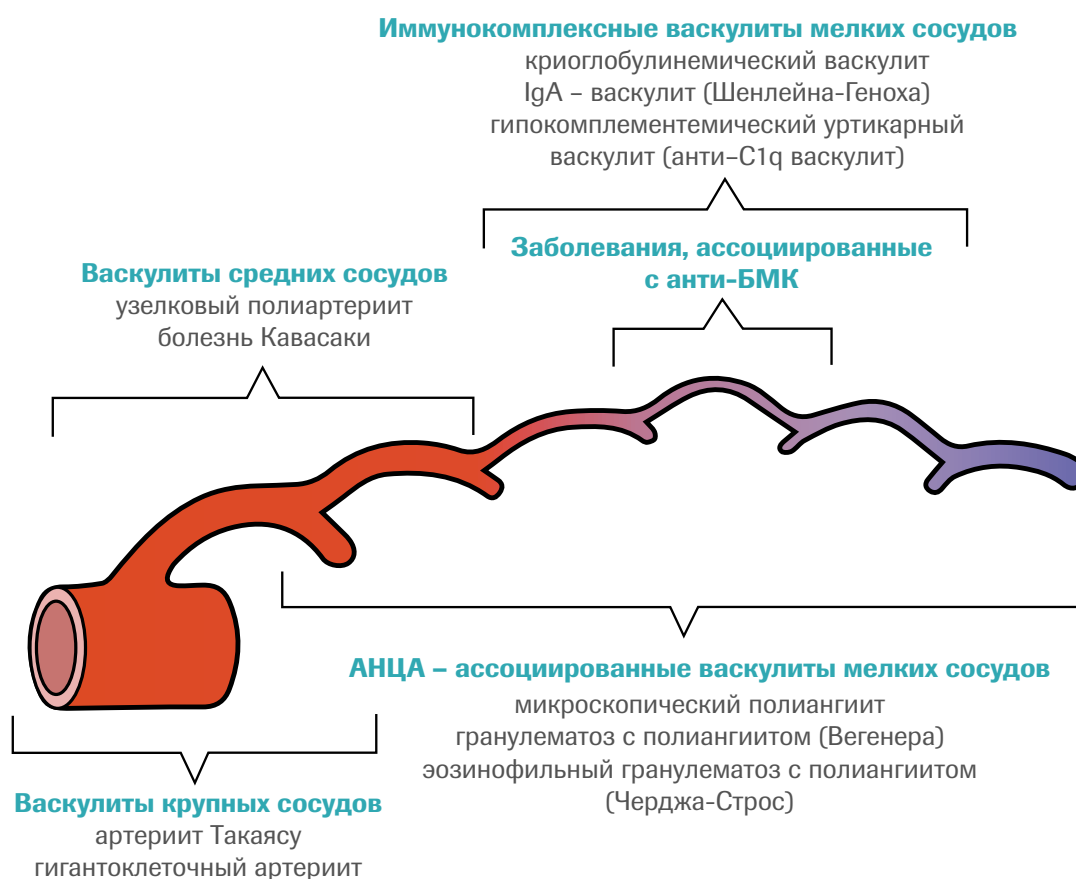
В апреле 2011 г. был создан Российский регистр больных АНЦА-СВ получающих лечение ритуксимабом, в котором принимают участие центры терапии ГИБП, организованные в городах России. Не вызывает сомнения, что материалы регистра позволяют получить уникальные данные об эффективности и безопасности применения ритуксимаба в реальной клинической практике. Представленные предварительные результаты Российского регистра свидетельствуют о высокой эффективности этого препарата при АНЦА-СВ, в том числе у больных с длительным рецидивирующим течением заболевания и рефрактерных к лечению циклофосфаном.

Академик РАН,
президент Ассоциации ревматологов России,
директор ФГБУ «НИИР им. В. А. Насоновой»,
профессор Насонов Е. Л.

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Системные васкулиты (СВ) – гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления определяются типом, калибром, локализацией пораженных сосудов и тяжестью иммуновоспалительных изменений. Современная классификация СВ, принятая в 2012 г на Согласительной Конференции в Чэпел Хилле (Chapel Hill, USA) ¹, выделяет основные группы СВ, в первую очередь, в зависимости от калибра преимущественно пораженных сосудов (крупные, средние, мелкие) и по возможности учитывает особенности иммунных механизмов.

Chapel Hill Consensus Conference 2012



Основные группы СВ (Согласительная Конференция в Чэпел Хилле, 2012 г)

КЛАССИФИКАЦИЯ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ

(Согласительная Конференция в Чэпел Хилле, 2012)

Васкулиты крупных сосудов

Преимущественное поражение крупных артерий: аорты и ее главных ветвей. Могут быть вовлечены артерии другого калибра.

- артериит Такаясу
- гигантоклеточный артериит

Васкулиты средних сосудов

Преимущественное поражение артерий среднего калибра: главных висцеральных артерий и их ветвей. Могут быть вовлечены артерии другого калибра. Типично формирование воспалительных аневризм и стеноза.

- узелковый полиартериит
- болезнь Kawasaki

Васкулиты мелких сосудов

Поражение интрапаренхимальных артерий, артериол, капилляров, венул, с возможным вовлечением артерий и вен среднего калибра.

Васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами

- микроскопический полиангиит
- гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)
- эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Строс)

Иммунокомплексные васкулиты мелких сосудов

- заболевания, ассоциированные с антителами к базальной мембране клубочков (анти-БМК)
- криоглобулинемический васкулит
- IgA-васкулит (Шенлейна-Геноха)
- гипокомплементемический уртикарный васкулит (анти-C1q-ассоциированный васкулит)

Вариабельные васкулиты

Васкулиты без преобладающего типа сосудистого вовлечения, при котором могут поражаться сосуды любого размера (мелкие, средние и большие) и типа (артерии, вены и капилляры).

- болезнь Бехчета
- синдром Когана

Васкулиты единственного органа

- кожный лейкоцитокластический ангиит
- кожный артериит
- первичный васкулит центральной нервной системы
- изолированный аортит
- другие заболевания

Васкулиты, ассоциированные с системными заболеваниями

- волчаночный васкулит
- ревматоидный васкулит
- васкулит при саркоидозе
- другие

Васкулиты, ассоциированные с определенной этиологией

- криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С
- узелковый полиартериит, ассоциированный с вирусом гепатита В
- аортит, ассоциированный с сифилисом
- лекарственный иммунокомплексный васкулит
- лекарственный АНЦА-ассоциированный васкулит
- паранеопластический васкулит
- другие состояния

АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫЕ СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ (АНЦА-СВ)

АНЦА-СВ – некротизирующие васкулиты с отсутствием (или небольшим количеством) иммунных депозитов, с преимущественным поражением мелких сосудов (капилляров, венул, артериол и мелких артерий), при которых имеется гиперпродукция АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе-3 (ПР-3).

Группа АНЦА-СВ объединяет следующие заболевания:

- микроскопический полиангиит (МПА)
- гранулематоз с полиангиитом Вегенера (ГПА)
- эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа-Строс (ЭГПА)

Определения основных нозологических форм АНЦА-СВ

▪ Микроскопический полиангиит

Некротизирующий васкулит с отсутствием/ небольшим количеством иммунных депозитов, с преимущественным поражением мелких сосудов (капилляров, венул, артериол), возможно поражение артерий мелкого и среднего калибра. Типично развитие некротизирующего гломерулонефрита. Часто присоединяется геморрагический альвеолит. Отсутствует гранулематозная воспалительная реакция.

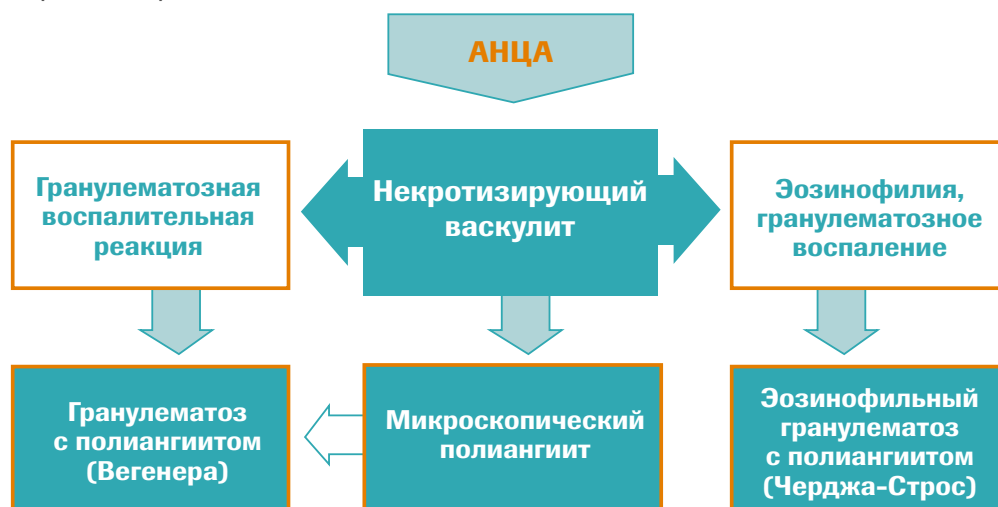
▪ Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)

Некротизирующее гранулематозное воспаление с вовлечением верхних и нижних дыхательных путей и некротизирующий васкулит преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра (капилляров, венул, артериол, артерий и вен). Часто развивается некротизирующий гломерулонефрит.

▪ Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Строс)

Эозинофильное и гранулематозное воспаление с частым вовлечением дыхательных путей и некротизирующий васкулит преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра. Ассоциируется с бронхиальной астмой и эозинофилией. АНЦА наиболее часто определяются при наличии гломерулонефрита.

В основе всех нозологических форм АНЦА-СВ лежит системный некротизирующий васкулит, патогенетически связанный с АНЦА. При ГПА полиангиит сопровождается полиморфно-клеточной гранулематозной воспалительной реакцией преимущественно в респираторных органах, при ЭГПА васкулиту сопутствует периферическая и тканевая эозинофилия, что является основным отличием этих болезней от МПА. В отдельных случаях заболевание, в дебюте соответствующее диагнозу МПА, в последствии может приобретать черты ГПА.



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АНЦА-СВ

За последние десятилетия в мире отмечена тенденция к увеличению распространенности АНЦА-СВ. Заболеваемость АНЦА-СВ колеблется от 4 до 250 случаев на 100000 населения. Пик заболеваемости приходится на 45–55 лет, мужчины болеют несколько чаще, чем женщины.²

Распространенность ГПА наиболее высока в странах Северной Европы, в то время, как частота МПА и вероятность поражения почек возрастают по мере продвижения в южные широты и страны Азии.^{3,4} Наибольшая заболеваемость АНЦА-СВ отмечена в Швеции: 300 на 1 млн. жителей, при этом антитела к МПО выявляют только у 35% больных. В то же время, в Японии у 91% больных обнаруживают антитела к МПО, и не было зарегистрировано ни одного случая ГПА.⁵

Заболеваемость АНЦА-СВ в Российской Федерации не установлена.

Географическая распространенность АНЦА-СВ



На карте представлено соотношение распространенности ГПА и МПА (зеленый цвет – преобладание ГПА, красный цвет – преобладание МПА).⁵

Заболевание	Распространенность (на 1 000 000 населения)	Средний возраст начала заболевания, годы	Преобладающая география
Гранулематоз с полиангиитом	8,5 (2–12)	45 (1–76)	Северная Европа
Микроскопический полиангиит	6,8 (5,9–17)	60 (15–88)	Южная Европа, Азия
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом	2,4 (0,9–3,1)	53 (38–63)	Повсеместно

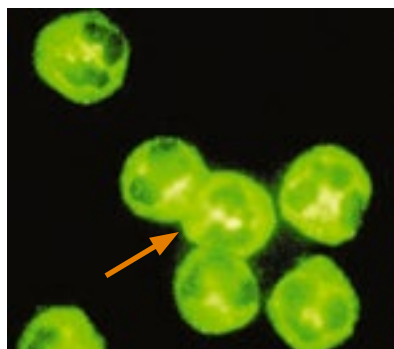
Получены доказательства влияния генетических факторов: гранулематозная патология связана с наличием HLA-DPB1*0401; гиперпродукция антител к ПР-3 ассоциируется с HLA-DP и генами, кодирующими α 1-антитрипсин (ингибитор ПР-3); наличие антител к МПО связано с HLA-DQ.⁶ Генетически детерминирована выраженность экспрессии ПР-3 и МПО на мембране нейтрофилов.

ЭТИОЛОГИЯ АНЦА-СВ

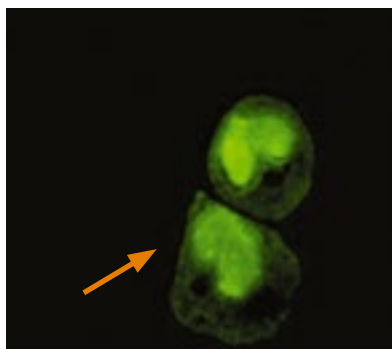
Этиология АНЦА-СВ не установлена. Обсуждается участие *Staphylococcus aureus* в инициации гранулематозного воспаления, ассоциированного с антителами к ПР-3.^{7,8}

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АНЦА-СВ

АНЦА – семейство антител, направленных против компонентов первичных гранул цитоплазмы нейтрофилов и моноцитов. Наибольшую клиническую значимость проявляют антитела со специфичностью к протеиназе-3 (ПР-3) и миелопероксидазе (МПО).^{9,10}



А. Цитоплазматическое свечение нейтрофилов: антитела к ПР-3



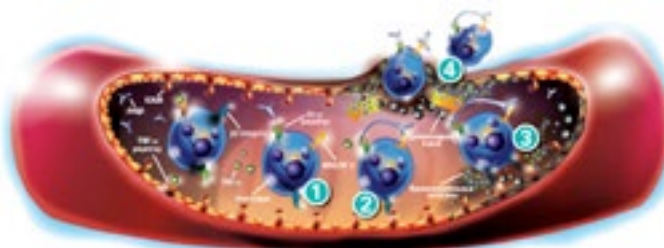
Б. Перинуклеарное свечение нейтрофилов: антитела к МПО

Антитела со специфичностью к протеиназе-3 и миелопероксидазе при непрямой иммунофлуоресценции с использованием нейтрофилов, фиксированных этанолом, образуют различные типы свечения: цитоплазматическое (А) или перинуклеарное (Б)

АНЦА напрямую воздействуют на клетки-мишени (нейтрофилы, моноциты) за счет связывания с антигенами (ПР-3, МПО), экспрессируемыми на поверхности клеточной мембраны, и вызывают активацию нейтрофилов в пределах сосудистого эндотелия.^{11,12}

АНЦА увеличивают цитотоксичность нейтрофилов в отношении эндотелиальных клеток и повышают экспрессию молекул адгезии, способствуя транс-эндотелиальной миграции активированных нейтрофилов. Вызывают нарушения апоптоза нейтрофилов, стимулируют пролиферацию Т-лимфоцитов, что индуцирует хронизацию воспаления.

1. Премированные нейтрофилы экспрессируют цитоплазматические протеазы ПР-3 и МПО на поверхности клеточной мембраны с последующим связыванием их с Fab2 и Fc фрагментами АНЦА



2. АНЦА увеличивают цитотоксичность нейтрофилов в отношении эндотелиальных клеток и повышают экспрессию молекул адгезии, что способствует транс-эндотелиальной миграции нейтрофилов

3. Активация нейтрофилов в пределах сосудистого эндотелия с высвобождением оксида азота, протеолитических ферментов, хемокинов

4. Периваскулярная инфильтрация с нарушениями апоптоза нейтрофилов и дифференцировки Т-лимфоцитов формируют очаг хронического воспаления

При ГПА полиангиит сопровождается полиморфно-клеточной гранулематозной воспалительной реакцией. Такая гранулематозная ткань помимо скоплений нейтрофилов, окруженных антиген-презентирующими клетками, макрофагов, многоядерных гигантских клеток, CD4+CD28-эффекторных Т-клеток памяти Th1 типа, Т-клеток, секретирующих ИЛ-17, гистиоцитов и эозинофилов, содержит фокусы аутоантиген-специфичных CD20 В-лимфоцитов и плазматических клеток, способных продуцировать АНЦА, что дает основания рассматривать гранулему при ГПА как третичную лимфоидную структуру.

АНЦА-СВ ОТНОСЯТ К ПОЛИГЕННЫМ АУТОИММУННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ

В патологических реакциях при АНЦА-СВ участвуют различные типы клеток, в первую очередь нейтрофилы, Т-клетки и В-клетки, особенности межклеточных взаимодействий которых во многом не расшифрованы.^{11,12}

Нейтрофилы	Т-клетки	В-клетки
		
▪ Центральное значение в повреждении сосудистой стенки имеет индуцированная АНЦА активация нейтрофилов с их дегрануляцией, высвобождением кислородных радикалов и протеолитических ферментов. ▪ Нейтрофилы являются источником ФНО-α, хемокина ИЛ-8, ИЛ-17, а так же BlyS, играющего фундаментальную роль в В-клеточной патологии. ▪ Дефекты апоптоза нейтрофилов способствуют хронизации АНЦА-СВ.	▪ Т-клетки являются источником разнообразных цитокинов, играющих ключевую роль на всех этапах реализации сложных механизмов АНЦА-ассоциированного сосудистого повреждения. ▪ Т-клеточные реакции (прежде всего при участии Th1 и Th17-клеток) занимают центральное место в патогенезе гранулематозного воспаления. ▪ Функциональный дефицит Т-регуляторных клеток лежит в основе хронического аутоиммунного воспаления при АНЦА-СВ.	▪ В результате дифференцировки В-клеток образуются плазматические клетки, продуцирующие АНЦА. ▪ В-клетки, являющиеся источником цитокинов (ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-10), проявляют свойства антиген-презентирующих клеток, могут дифференцироваться в длительно живущие клетки памяти. ▪ В гранулематозной ткани у больных ГПА присутствуют поликлональные В-клетки, в том числе клетки, продуцирующие АНЦА.

В патогенезе ЭГПА дополнительно большое значение имеет эозинофилия, которая поддерживается высоким уровнем ИЛ-5.

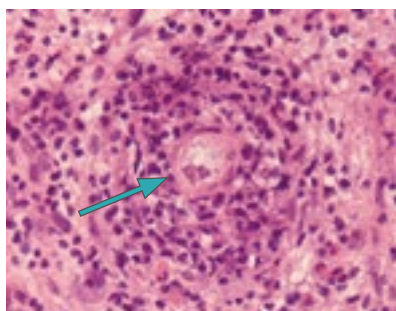
Эозинофилы

▪ Эозинофилы выделяют цитотоксические факторы, нейротоксичные и кардиотоксичные катионные белки, активные метаболиты кислорода и становятся центральным повреждающим фактором при их аккумуляции в тканях. ▪ Являются источником цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-5), хемокинов, лейкотриена С4, простагландина Е2 и проявляют свойства антиген-презентирующих клеток. ▪ Эозинофилам принадлежит ведущая роль в патофизиологии бронхиальной астмы.

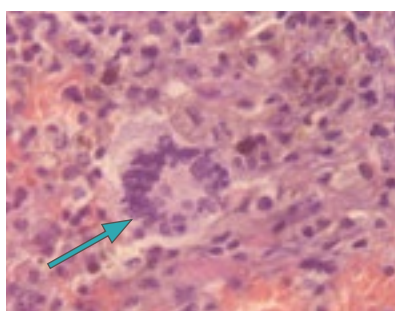
ПАТОМОРФОЛОГИЯ АНЦА-СВ

Деструктивный васкулит с отсутствием (или небольшим количеством) иммунных депозитов при иммунолюминесцентной микроскопии – общий морфологический признак всех нозологических форм АНЦА-СВ¹. Преимущественно поражаются мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы), но возможно вовлечение артерий мелкого и среднего калибра и вен.

ГПА – при биопсии слизистой носа, легких или орбиты обнаруживают гигантоклеточные некротизирующие гранулёмы^{13,14}.



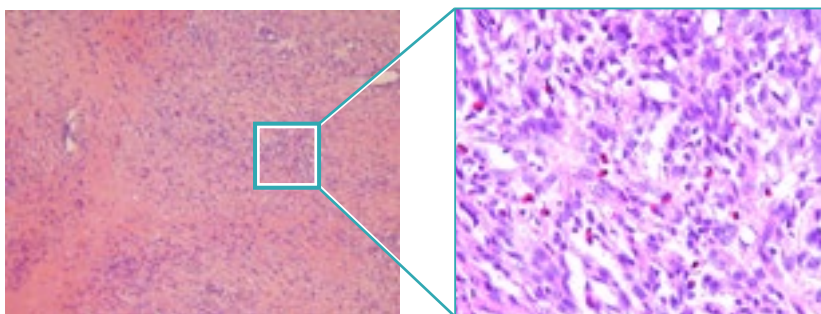
А. Некротизирующий васкулит (биопсия легкого у пациента с ГПА)



Б. Многоядерная гигантская клетка в составе полиморфно-клеточной некротизирующей гранулемы (биопсия легкого у пациента с ГПА)

Патогенетически связанное с АНЦА некротизирующее воспаление сосудов (А) при ГПА и ЭГПА сопровождается хронической аутоиммунной воспалительной реакцией с формированием полиморфно-клеточной некротизирующей гранулемы, содержащей многоядерные гигантские клетки (Б).

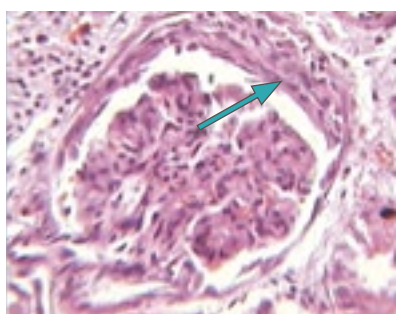
ЭГПА – при биопсии кожи или кожно-мышечного лоскута обнаруживают картину деструктивно-продуктивного васкулита с эозинофильной инфильтрацией¹⁵.



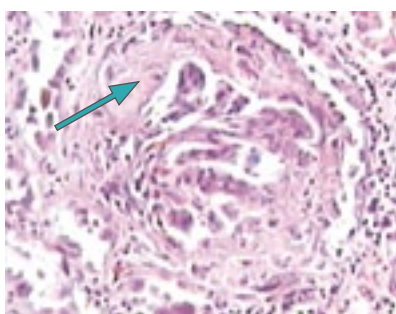
А. Эозинофилы в составе воспалительного инфильтрата (биопсия кожи у пациентки с ЭГПА)

Особенностью морфологических изменений при ЭГПА является тканевая эозинофилия (А).

Различные нозологические формы АНЦА-СВ объединяет сходство морфологических изменений в почках в виде фокального сегментарного иммунонегативного гломерулонефрита (ГН) с «полулуниями».^{16,17} Несмотря на связь патологических изменений с продукцией АНЦА, при иммунолюминесцентной микроскопии в ткани почки не обнаруживают иммунные депозиты («иммунонегативный ГН»). При быстропрогрессирующем течении ГН обнаруживают «полулуния» более чем в 50% клубочков почки, полученных при биопсии.



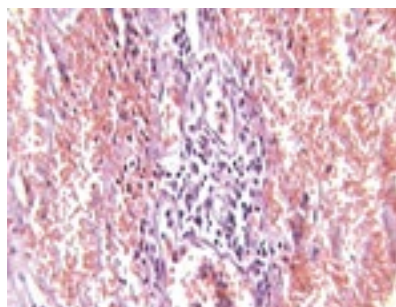
А. Клеточно-фиброзное «полулуние» в клубочке почки у пациента с АНЦА-СВ и быстропрогрессирующим ГН



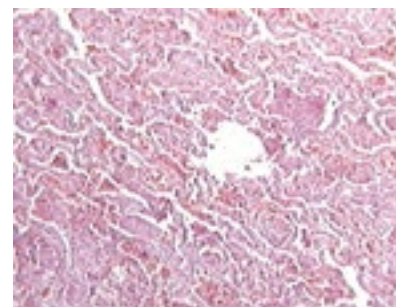
Б. Фиброзное «полулуние» в клубочке почки у пациента с АНЦА-СВ и исходом ГН в гломерулосклероз

Некроз стенки капилляров клубочков почки с разрывом капиллярных петель запускает процесс пролиферации моноцитов и эпителиальных клеток, в результате чего образуются скопления, окружающие капиллярные петли клубочка в виде «полулуний» (А). В отсутствии лечения такие клеточные «полулуния» быстро склерозируются и гиалинизируются (Б).

Некротизирующий васкулит мелких сосудов легких при МПА проявляется геморрагическим альвеолитом.



А. Некротизирующий геморрагический альвеолит у пациента с МПА



Б. Интерстициальный фиброз легкого в исходе альвеолита у пациента с МПА

Некротизирующий альвеолит (А) при МПА сопровождается септальными капилляритами с массивной нейтрофильной инфильтрацией, заполнением альвеол эритроцитами. В исходе альвеолита возможно развитие интерстициального фиброза (Б).

ЛАБОРАТОРНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНЦА

Международным стандартом определения АНЦА является поэтапное лабораторное обследование^{9,10}, включающее:

- непрямую иммунофлуоресценцию (НИФ) на нейтрофилах здоровых доноров, фиксированных этанолом;
- последующее подтверждение специфичности АНЦА (наличие антител к протеиназе-3 или миелопероксидазе) при помощи иммуноферментного анализа (ИФА).

Цитоплазматический тип свечения при НИФ (цАНЦА) или антитела к ПР-3 высокочувствительны и специфичны для ГПА (> 90%).

Перинуклеарный тип свечения при НИФ (пАНЦА) обнаруживают у 30-70 % больных ЭГПА, но не всегда со специфичностью к МПО. При МПА (> 90%) примерно с одинаковой частотой обнаруживают оба типа свечения при НИФ или антитела к ПР-3 и МПО.

Клинические показания для определения АНЦА

- Гломерулонефрит, особенно быстро прогрессирующий
- Кровохарканье/легочное кровотечение, особенно в сочетании с гломерулонефритом
- Кожный васкулит, сопровождающийся системными проявлениями
- Множественные очаги поражения легких при рентгенологическом исследовании
- Хроническое деструктивное поражение верхних дыхательных путей
- Затяжное течение синусита или отита
- Подскладочный стеноз гортани /трахеи
- Множественный мононеврит или другая периферическая нейропатия
- Псевдотумор орбиты

Антитела к ПР-3 и МПО являются надежными серологическими маркерами АНЦА-СВ. Вместе с тем, АНЦА с различной эпитопной специфичностью обнаруживают и при других заболеваниях.

Эпитопная специфичность АНЦА при различных заболеваниях

Тип свечения (НИФ)	Специфичность АНЦА (ИФА)	Заболевания (частота выявления)
Цитоплазматическое цАНЦА	Протеиназа-3	ГПА (+++) МПА (++) ЭГПА (редко) Подострый бактериальный эндокардит (редко) Туберкулез (редко)
	Белок, повышающий проницаемость (BPI)	Муковисцидоз (+) Инфекции (+) Болезнь Крона (+) Неспецифический язвенный колит (+) Первичный склерозирующий холангит (+)
Перинуклеарное пАНЦА	Миелопероксидаза	МПА (++) Иммунонегативный ГН (++) ЭГПА (+) ГПА (редко) Эхинококкоз (редко)
Перинуклеарное или атипичное	Катепсин G	СКВ, синдром Шегрена (+) Синдром Фелти (+)
	Лактоферрин	РА (+) Неспецифический язвенный колит (+) Первичный склерозирующий холангит (+) Эхинококкоз (редко)
	Лизоцим	РА (+) Неспецифический язвенный колит (+)
	Другие антигены	Инфекции (+) РА (+) Неспецифический язвенный колит (+) Первичный склерозирующий холангит (+) Лекарственная патология (+)

Решающее значение в диагностике АНЦА-СВ принадлежит детальному клиническому обследованию пациента с выявлением патогномоничных симптомов заболевания

ДИАГНОСТИКА АНЦА-СВ

Требуется целенаправленный поиск поражения почек и респираторного тракта с обязательным проведением риноскопии, ларингоскопии, компьютерной томографии (КТ) придаточных пазух и легких.

Предложены классификационные критерии ГПА и ЭГПА.^{18,19}

Классификационные критерии ГПА	Классификационные критерии ЭГПА
1. Воспаление носа и полости рта (гнойные, кровянистые выделения из носа, язвы в полости рта) 2. Изменения в легких при рентгенологическом исследовании (узелки, инфильтраты, полости) 3. Изменения мочи (гематурия, эритроцитарные цилиндры в осадке мочи) 4. Данные биопсии (гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве)	1. Астма 2. Эозинофилия $>10\%$ от общего количества лейкоцитов или $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ 3. Моно- или полинейропатия 4. Рентгенологические признаки мигрирующих легочных инфильтратов 5. Патология гайморовых пазух 6. Периваскулярная инфильтрация эозинофилами по данным биопсии
Требуется не менее 2 из 4 признаков	Требуется не менее 4 из 6 признаков

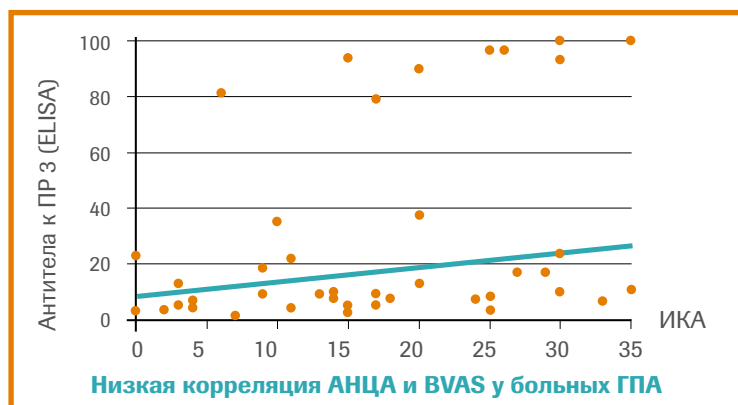
Клиническая оценка проявлений, отражающих гранулематозную воспалительную реакцию или некротизирующий полиангиит, имеет большое значение как для диагностики АНЦА-СВ, так и для дифференциальной диагностики между ГПА и МПА, определения прогноза и выработки оптимальной лечебной стратегии. С этой целью предложены, так называемые, «суррогатные» критерии гранулематоза и васкулита.²⁰

«Суррогатные» критерии васкулита	«Суррогатные» критерии гранулематоза
1. Гломерулонефрит: ■ гематурия или гематурия в сочетании с протеинурией ■ гистологическая картина фокального сегментарного малоиммунного гломерулонефрита с полулуниями 2. Экстраренальный васкулит: ■ кожный васкулит ■ эписклерит ■ множественный мононеврит	1. Гранулематозное воспаление при биопсии 2. Инфильтраты/узлы в легких: ■ стойкие (более 1 мес) с распадом, образованием полостей и/или стенозирующий эндобронхит 3. Поражение ЛОР-органов, глаз: ■ полиповидное утолщение слизистой придаточных пазух носа, мастоидит (длительностью не менее 3 мес) ■ перфорация носовой перегородки, деструктивный синусит ■ подскладочный стеноз гортани, трахеи ■ псевдотумор орбиты
Требуется соответствие хотя бы 1 признаку	Требуется соответствие хотя бы 1 признаку

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АНЦА-СВ

Для расчета клинической активности АНЦА-СВ в баллах предложен Бирмингемский индекс активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS).²¹ В зависимости от локализации поражения признаки заболевания разделены на 9 групп, при расчете индекса активности суммируются максимальные значения баллов, полученные в каждой группе (суммарный индекс не превышает 63 балла). При оценке активности принимают во внимание обусловленные васкулитом симптомы, имеющиеся на момент осмотра, а также появившиеся или прогрессирующие в течение последнего месяца.

Бирмингемский индекс активности васкулита (BVAS)					
Проявления:	Балл	Проявления:	Балл	Проявления:	Балл
I. Системные проявления:		II. Кожные покровы:		III. Слизистые оболочки / глаза:	
1. Миалгии/артралгии/артрит	1	1. Пурпура/другой васкулит	2	1. Язвы полости рта	1
2. Лихорадка (<38,5°C)`	1	2. Язвы	4	2. Язвы половых органов	1
3. Лихорадка (>38,5°C)`	2	3. Гангрена	6	3. Конъюнктивит	1
4. Потеря массы тела (<2 кг)	2	4. Множеств. гангрены пальцев	6	4. Эписклерит/склерит	2
5. Потеря массы тела (>2 кг)	3			5. Увеит	6
IV. ЛОР-органы:		V. Легкие:		6. Отек/геморрагии сетчатки	6
1. Выделения/заложенность носа	2	1. Одышка/астма	2	7. Псевдотумор орбиты	6
2. Синусит	2	2. Узелки или фиброз	2		
3. Носовое кровотечение	4	3. Инфильтрат	4	VI. Сердечно-сосудистая система:	
4. Кровяные корочки в носу	4	4. Кровохаркание	4	1. Шумы	2
5. Выделения из ушей	4	5. Плевральный выпот/плеврит	4	2. Отсутствие пульса	4
6. Средний отит	4	6. Легочное кровотечение	6	3. Аортальная недостаточность	4
7. Глухота	6	VIII. Почки:		4. Перикардит	4
8. Охриплость/ларингит	2	1. Диастолическое АД >90 мм.рт.ст.	4	5. ОИМ	6
9. Стеноз гортани	6	2. Протеинурия (>1г или >0,2 г/с)	4	6. НК/кардиомиопатия	6
VII. Желудочно-кишечный тракт:		3. Гематурия (>1эр. или >0,2 эр./мл)	8	IX. Нервная система:	
1. Боль в животе	3	4. Креатинин 125–249 мкмоль/л	8	1. Органические нарушения, деменция	3
2. Кровавая диарея	6	5. Креатинин 250–499 мкмоль/л	10	2. Периферическая нейропатия	6
3. Инфаркт кишечника/перфорация	9	6. Креатинин > 500 мкмоль/л	12	3. Множественный двигательный мононеврит	9
4. Острый панкреатит	9	7. БПГН	12	4. Судороги	9
Определяют максимальные значения в каждой из 9 категорий. Суммарный индекс не превышает 63 балла.					
			5. Инсульт 9		
			6. Поражение спинного мозга 9		

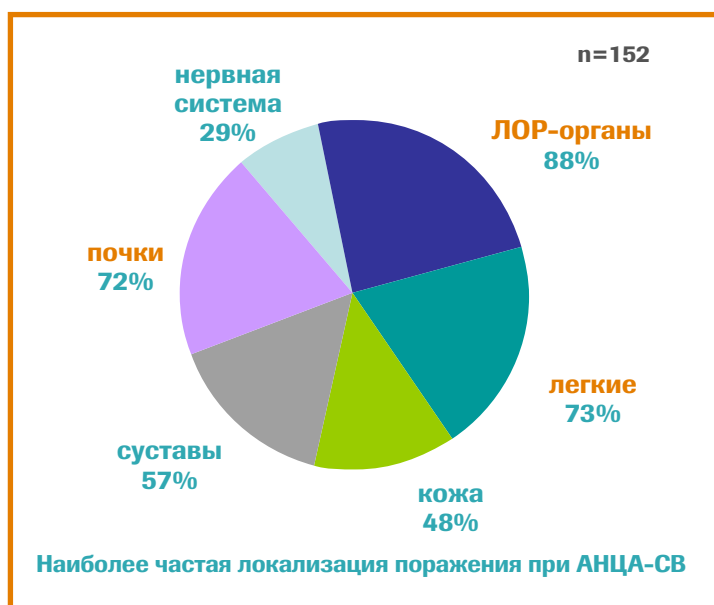


Хорошо известно, что АНЦА, являясь важным диагностическим маркером АНЦА-СВ, имеют невысокую ценность для мониторингирования активности заболевания.^{22,23}

АНЦА могут присутствовать в сыворотке крови даже в период полной клинической ремиссии и не определяться при рецидиве АНЦА-СВ, несмотря на высокую активность васкулита.

ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АНЦА-СВ

Клинические особенности АНЦА-СВ в первую очередь определяются калибром и локализацией вовлеченных сосудов, специфичностью антител, особенностями тканевого реагирования в бассейне поражения, в связи с чем проявления АНЦА-СВ могут значительно варьировать: протекать как генерализованное заболевание с тяжелой полиорганной патологией или ограничиваться локальным поражением верхних дыхательных путей и/или глаз. Развернутую клиническую картину АНЦА-СВ прежде всего определяет триада поражения органов с вовлечением верхних дыхательных путей, легких и почек.



При ГПА выделяют локальную форму с изолированным поражением ЛОР-органов и/или глаз²⁴, что со временем может трансформироваться в генерализованное заболевание.

Клинические проявления локального варианта ГПА

- Изолированный язвенно-некротический ринит
- Язвенно-некротический ринит в сочетании с:
 - поражением органа слуха, синуситом
 - подскладочным ларингитом
 - поражением органа зрения
- Изолированное поражение органа зрения (псевдотумор орбиты)

Фазы клинического течения АНЦА-СВ

1	Активная фаза	BVAS ≤ 63 баллов	Клинические и лабораторные признаки дебюта заболевания
2	Частичная ремиссия	50% от исходного	Уменьшение в результате проводимого лечения индекса клинической активности на 50% от исходного
3	Полная ремиссия	0–1 балл BVAS	Отсутствие признаков клинической активности и необходимости в терапии при нормальном уровне С-реактивного белка
4	Умеренное обострение*	< 5 баллов	Появление клинических признаков заболевания с увеличением общей суммы баллов до 5
5	Тяжелое обострение*	> 6 баллов	Вовлечение жизненно важных органов или систем (легких, почек, ЦНС, сердечно-сосудистой системы), требующее активного патогенетического лечения

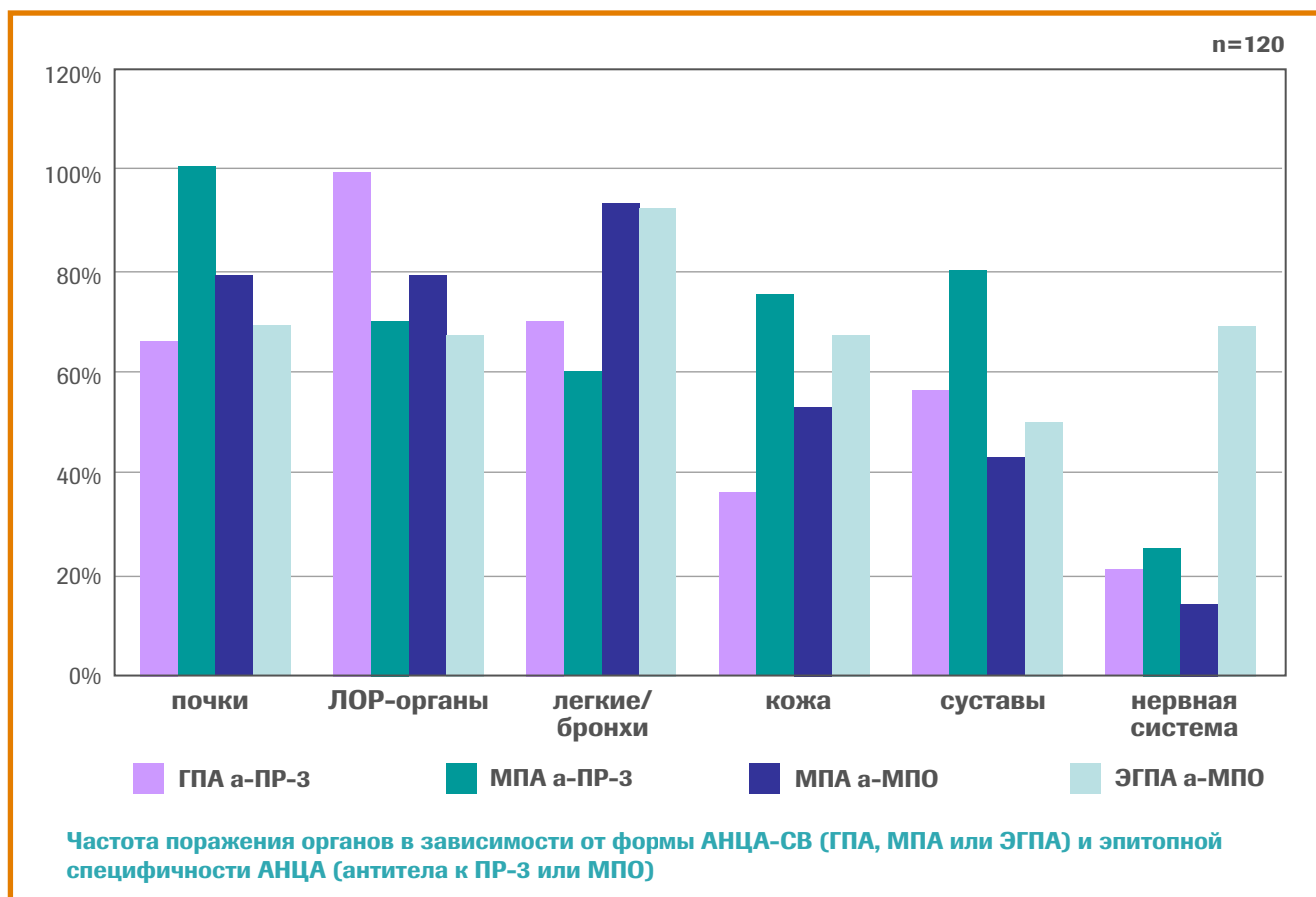
* Склонность к рецидивам, в первую очередь, свойственна ГПА

Выделяют рефрактерный вариант течения АНЦА-СВ

Рефрактерное течение	Отсутствие обратного развития клинических проявлений заболевания или увеличение клинической активности, несмотря на проводимую в течение 6 недель стандартную патогенетическую терапию циклофосфаном и глюкокортикоидами
-----------------------------	--

АНЦА-СВ рефрактерного течения требует применения альтернативных методов терапии, в том числе использования генно-инженерных биологических препаратов

АНЦА-СВ – ПОЛИОРГАННАЯ ПАТОЛОГИЯ



МПА свойственно более агрессивное течение, чем ГПА или ЭГПА

Весь спектр разнообразных клинических проявлений МПА обусловлен развитием некротизирующего васкулита мелких сосудов различной локализации. У 50% больных МПА проявляется в виде тяжелого лёгочно-почечного синдрома и особенно неблагоприятно протекает при наличии антител к ПР-3.

Для ГПА характерна двойственность воспалительных реакций: некротизирующий васкулит с одной стороны, и своеобразная гранулематозная воспалительная реакция в органах респираторного тракта с другой стороны, не развиваются параллельно, проявляя различную степень выраженности в разных органах и системах организма и своеобразие у каждого пациента.

При ЭГПА особенности клинической картины определяются наличием периферической и/или тканевой эозинофилии, выраженность которой так же может варьировать на разных этапах заболевания одного пациента и у отдельных больных.

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ АНЦА-СВ

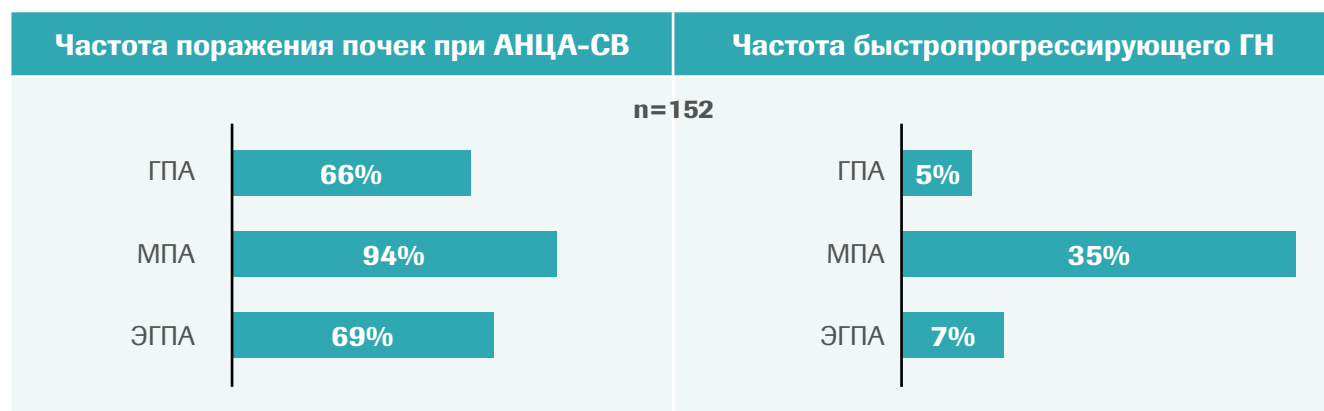
Поражение почек наиболее часто отмечается при МПА (> 90%) и ГПА (80%), значительно реже при ЭГПА (<45%). Для АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита свойственна склонность к быстро-прогрессирующему течению (БПГН)²⁵ со снижением СКФ более чем на 50% в течение нескольких недель или месяцев. Из всех случаев БПГН более 50% составляют больные АНЦА-СВ (III тип БПГН).

Отличительные особенности клинического течения АНЦА-ГН:

- сочетание с другими системными проявлениями некротизирующего васкулита
- склонность к быстропрогрессирующему течению
- умеренная артериальная гипертензия
- протеинурия, не превышающая 3 г в сутки
- микрогематурия (редко макрогематурия)

Наиболее часто БПГН развивается при МПА (40–55%), особенно тяжело протекая при наличии АНЦА со специфичностью к ПР-3. Для ЭГПА свойственно более доброкачественное течение ГН.

Частота поражения почек при различных нозологических формах АНЦА-СВ



ГН может быть дебютным проявлением АНЦА-СВ или присоединяться в ходе последующих обострений.

Показания для диагностической биопсии почки:

- нефропатия неясного генеза с протеинурией более 1 г/л, постоянной или рецидивирующей клубочковой гематурией
- острая или подострая почечная недостаточность с симптомами ГН или с системными проявлениями

Требуется мониторинг показателей поражения почек на всем протяжении заболевания

ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПРИ МИКРОСКОПИЧЕСКОМ ПОЛИАНГИТЕ

Поражение верхних дыхательных путей при МПА встречается в виде хронического некротического или атрофического ринита (30–70%), синусита (10–30%), среднего отита (20–30%). Перфорация носовой перегородки возможна, но формируется редко.



А. Ринит у пациента с МПА

Наиболее частым проявлением поражения верхних дыхательных путей у больных МПА является хронический ринит (А).

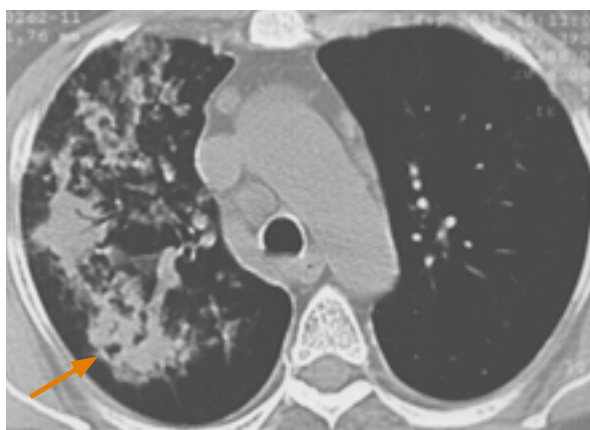
Патология легких при МПА (25–70%), в первую очередь, представлена некротизирующим геморрагическим альвеолитом с кровохарканьем, повышением диффузионной способности легких для окиси углерода (D_{LCO}) и вторичной гипохромной анемией^{26–28}. У половины больных течение альвеолита может осложняться легочным кровотечением, нередко фатальным. Геморрагический альвеолит протекает особенно тяжело при наличии антител к ПР-3.

У больных МПА в исходе геморрагического альвеолита возможно формирование интерстициального фиброза, что ассоциируется с гиперпродукцией антител к МПО и наблюдается преимущественно у лиц пожилого возраста.²⁹

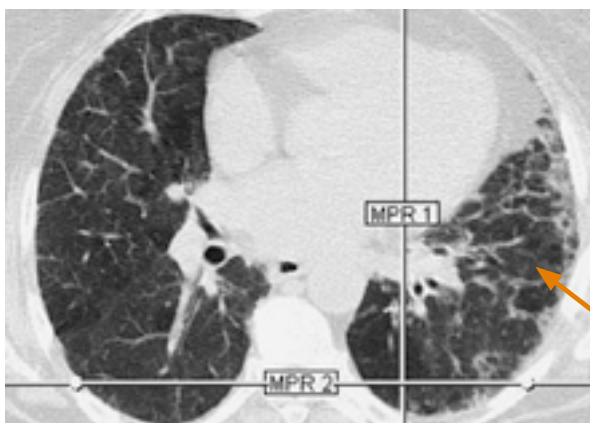
ПРИМЕРЫ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ ПРИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ МПА



А. Множественные участки неравномерного понижения пневматизации лёгочной паренхимы по типу «матового стекла» за счёт интерстициального и внутриальвеолярного отёка у пациентки с МПА



Б. Интерстициальное поражение легочной паренхимы и фокусы инфильтрации в правом легком у пациентки с МПА

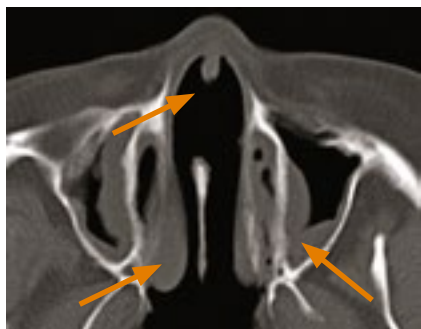


В. Интерстициальный фиброз в исходе геморрагического альвеолита у пациентки с МПА ассоциированным с антителами к МПО

ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПРИ ГРАНУЛЕМАТОЗЕ С ПОЛИАНГИИТОМ

Поражение верхних дыхательных путей развивается у подавляющего большинства больных ГПА (>90%) и, как правило, становится первым проявлением заболевания, в сочетании с гипертермией (65%), поражением легких (25%) и артралгиями (25%).

Примеры гранулематозного поражения верхних дыхательных путей при ГПА



А. Язвенно-некротический ринит: утолщение слизистой носового хода и гайморовых пазух, перфорация носовой перегородки



Б. Деструктивный пансинусит



В. Седловидная деформация носа



Г. Трахеостома вследствие стеноза гортани, осложнившего подскладочную гранулему гортани

Язвенно-некротический ринит сопровождается жалобами на заложенность носа, сукровичное отделяемое из носа, кровянистые корки, рецидивирующие носовые кровотечения и осложняется перфорацией носовой перегородки с формированием седловидной деформации носа (25%). Более чем у 60% больных ГПА диагностируют разнообразное поражение придаточных пазух: от изолированного гайморита, фронтита, мастоидита до тяжелого деструктивного пансинусита.³⁰

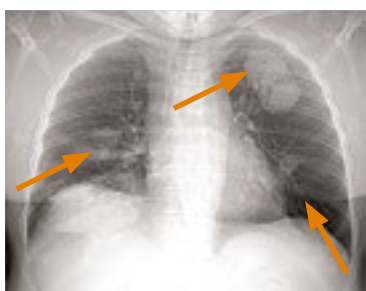
У 25–50% пациентов с ГПА наблюдается поражение органа слуха.

Формирование подскладочной гранулемы гортани (35%) осложняется стенозом гортани, что может потребовать проведения трахеостомии.

Воспалительное заболевание ЛОР-органов предшествует манифестации ГПА у 60% больных

Поражение легких при ГПА диагностируют у 60–85% больных. Как правило, оно сочетается с поражением других органов, но у 9% пациентов может быть основным или единственным проявлением заболевания. При рентгенографическом исследовании определяют двусторонние, нередко субплеврально расположенные, узлы или инфильтраты, склонные к распаду и формированию полостей, которые обнаруживают более, чем у половины больных с легочной патологией.³⁰ Образование очагов деструкции в легочной паренхиме значительно повышает риск присоединения инфекционных осложнений.

Множественные очаги с деструкцией в легких – типичное проявление ГПА



А. Множественные очаги поражения в легких



Б. Гранулемы с полостями распада у пациентки с ГПА



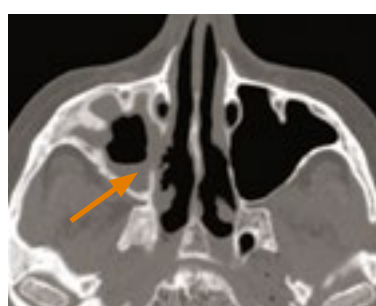
Гранулематозное воспаление органов дыхания может протекать асимптомно

Обследование больных с предполагаемым диагнозом АНЦА-СВ требует целенаправленного поиска поражения респираторного тракта с проведением риноскопии, ларингоскопии, КТ придаточных пазух и легких. Даже выраженные изменения в придаточных пазухах при КТ и тяжелое поражение легких могут сопровождаться отсутствием или скудной клинической симптоматикой.

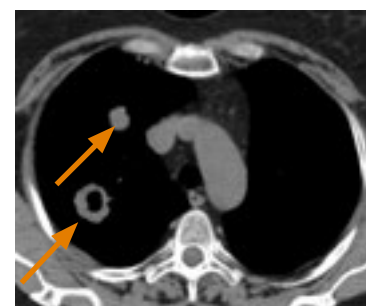
Примеры асимптомного поражения респираторных органов при ГПА



А. Утолщение слизистой левой гайморовой пазухи и носового хода в отсутствии клинической симптоматики у пациента 20 лет с дебютом ГПА



Б. Утолщение слизистой и деструкция медиальной стенки правой гайморовой пазухи в отсутствии клинической симптоматики у пациента 60 лет с дебютом ГПА



В. Очаги с деструкцией в легких, выявленные при динамическом обследовании в период клинко-лабораторной ремиссии у пациентки с ГПА

Рентгенография грудной клетки при АНЦА-СВ обладает меньшей информативностью в сравнении с компьютерной томографией³²

ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПРИ ЭОЗИНОФИЛЬНОМ ГРАНУЛЕМАТОЗЕ С ПОЛИАНГИИТОМ

Клиническое развитие ЭГПА подразделяют на 3 стадии, которые, как правило, последовательно развиваются на протяжении нескольких лет.³³ Заинтересованность органов дыхания отмечают уже на ранней стадии ЭГПА, для которой свойственно постепенное развитие симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита, синусита, проявлений лекарственной непереносимости, при этом периферическая эозинофилия не всегда выражена.

Стадии клинического течения ЭГПА

1. Ранняя стадия (может продолжаться до 30 лет)	Периферическая эозинофилия не всегда выражена	Постепенное развитие симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита, синусита, проявлений лекарственной непереносимости
2. Манифестная стадия	Часто сочетается с периферической эозинофилией >10%	Присоединение эпизодов эозинофильной инфильтрации тканей (эозинофильная пневмония или гастроэнтерит)
3. Развернутая стадия	Свойственна периферическая эозинофилия >10%	Системный некротизирующий васкулит, которому, как правило, сопутствует эозинофильное гранулематозное воспаление. В этот период возможна ремиссия бронхиальной астмы

Поражение верхних дыхательных путей – раннее проявление ЭГПА



Для ЭГПА характерно развитие аллергического ринита (55%), полипозного синусита (А), которые наряду с бронхиальной астмой относятся к дебютным симптомам заболевания.

Правильная оценка бронхиальной астмы занимает центральное место в дифференциальной диагностике ЭГПА

Поражение легких при ЭГПА:

- эозинофильная пневмония
- эозинофильная гранулема
- некротизирующий ангиит

При ЭГПА поражение легких диагностируют у 70% пациентов. Характерно образование мигрирующих инфильтратов (эозинофильная пневмония) или узлов без полостей распада.³⁴ Кровохарканье наблюдается у трети больных с поражением легких, случаи легочного кровотечения крайне редки. Возможно вовлечение плевры (эозинофильный плеврит), умеренное увеличение внутригрудных лимфатических узлов.

ПОРАЖЕНИЕ СЛИЗИСТЫХ И ГЛАЗ ПРИ АНЦА-СВ

Поражение органа зрения у каждого пятого больного ГПА приводит к слепоте. Для ГПА свойственно развитие псевдотумора орбиты (25%) вследствие формирования периорбитальной гранулемы.^{35, 36} При деструктивном этмоидите возможно распространение гранулематозной ткани в орбиту. Реже при ГПА наблюдаются конъюнктивит, эписклерит, увеит и вторичный дакриоцистит, обусловленный гранулематозным воспалением с затруднением оттока жидкости по слезному каналу. Встречаются неврит зрительного нерва, окклюзия центральной артерии сетчатки.

При МПА и ЭГПА поражение органа зрения (30%) характеризуется склеритом и эписклеритом.



А. Изъязвление мягкого неба при МПА



Б. Эписклерит при ГПА



В. Псевдотумор орбиты у пациентки с ГПА

КОЖНЫЙ ВАСКУЛИТ ПРИ АНЦА-СВ

Поражение кожи чаще наблюдается при МПА (70%) и ЭГПА (65%), чем при ГПА (25–35%). Характеризуется геморрагическими или язвенно-геморрагическими высыпаниями преимущественно на коже конечностей, реже уртикарными высыпаниями, подкожными узелками, livedo reticularis, некрозами кожи и подлежащих мягких тканей.



А. Язвенно-геморрагические высыпания в области локтей



Б. Ливедо и длительно незаживающая язва на голени



В. Геморрагические высыпания



Г. Распространенные язвенно-геморрагические высыпания на конечностях и туловище

ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АНЦА-СВ

При ЭГПА поражение периферической нервной системы развивается чаще (65–75%), чем при других формах АНЦА-СВ (20–50%).^{27,37}



Амиотрофия кисти вследствие множественного мононеврита у пациента с ЭГПА

Для АНЦА-СВ характерно развитие асимметричного сенсорно-моторного множественного мононеврита, значительно реже наблюдается дистальная симметричная полинейропатия.

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА ПРИ АНЦА-СВ

Поражение сердца наиболее часто встречается при ЭГПА (30–50%) и проявляется разнообразной патологией, которая становится наиболее частой причиной летального исхода.³⁸ Повреждение сердца при ЭГПА в первую очередь связано с эозинофилией и высвобождением эозинофильных кардиотоксичных протеинов.

Проявления поражения сердца при ЭГПА:

- острый или констриктивный перикардит
- эндомиокардит
- диффузная ишемическая кардиомиопатия
- сердечная недостаточность
- нарушения ритма и проводимости
- острый коронарный синдром, что может быть обусловлено васкулитом коронарных артерий

У всех пациентов АНЦА-СВ повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний³⁹:

- ишемической болезни сердца (в первую очередь, острого инфаркта миокарда)
- инсульта
- периферической артериальной окклюзии

ПОРАЖЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ АНЦА-СВ

Поражение ЖКТ (10%) проявляется болями в животе, диареей, иногда кровотечением, вследствие развития ишемических язв желудка и кишечника, вплоть до перфорации. Описаны синдром Budd-Chiari, панкреатит, холецистит, перитонит, асцит, патология печени (гепатомегалия).

При ЭГПА поражение ЖКТ может быть связано не только с васкулитом стенки кишечника, но и с эозинофильным гастроэнтеритом.

ПРОГНОЗ АНЦА-СВ

Прогноз АНЦА-СВ всегда серьезен: в отсутствие лечения смертность в течение первого года АНЦА-СВ с поражением почек достигает 90%. Наиболее частыми причинами смерти являются почечная и дыхательная недостаточность, интеркуррентные инфекции. При ЭГПА причиной смерти в половине случаев становятся сердечно-сосудистые осложнения.

5-летняя смертность на фоне стандартной индукционной терапии циклофосфаном и глюкокортикоидами достигает 20%, наиболее неблагоприятным прогнозом характеризуется МПА (5-летняя смертность 27,5%) в сравнении с ГПА и ЭГПА (13,2% и 13,9% соответственно).⁴⁰ Наличие поражения ЛОР-органов рассматривают в качестве благоприятного фактора прогноза при ГПА и ЭГПА.

5 факторов неблагоприятного прогноза АНЦА-СВ⁴⁰

Прогностические факторы		Баллы
1	Возраст > 65 лет	1
2	Креатинин > 150 ммоль/л	1
3	Поражение желудочно-кишечного тракта (кровотечение, перфорация, инфаркт, панкреатит)	1
4	Кардиомиопатия	1
5	Отсутствие ЛОР патологии у больных ГПА и ЭГПА	1
Летальность		0 баллов = 9% 1 балл = 21% ≥2 баллов = 40%

К неблагоприятным прогностическим факторам дополнительно относят высокий индекс BVAS в дебюте заболевания: у пациентов с последующим летальным исходом BVAS составлял в среднем 20,5 баллов. Степень выраженности гиперпродукции АНЦА не влияет на прогноз.

Основными факторами, определяющими почечный прогноз, являются степень нарушения функции почек и скорость прогрессирования почечной недостаточности. Биопсия почки так же информативна в отношении прогноза АНЦА-СВ: образование «полулуний» более чем в 80% клубочков и обнаружение фиброза интерстиция связаны с неблагоприятным почечным прогнозом.

При ГПА наблюдаются такие тяжелые осложнения, как потеря зрения вследствие ретро-орбитальной гранулемы или неврита зрительного нерва (у 20%), глухота при поражении органа слуха (у 10%) или стеноз гортани при прогрессировании подскладочной гранулемы (у 50%).

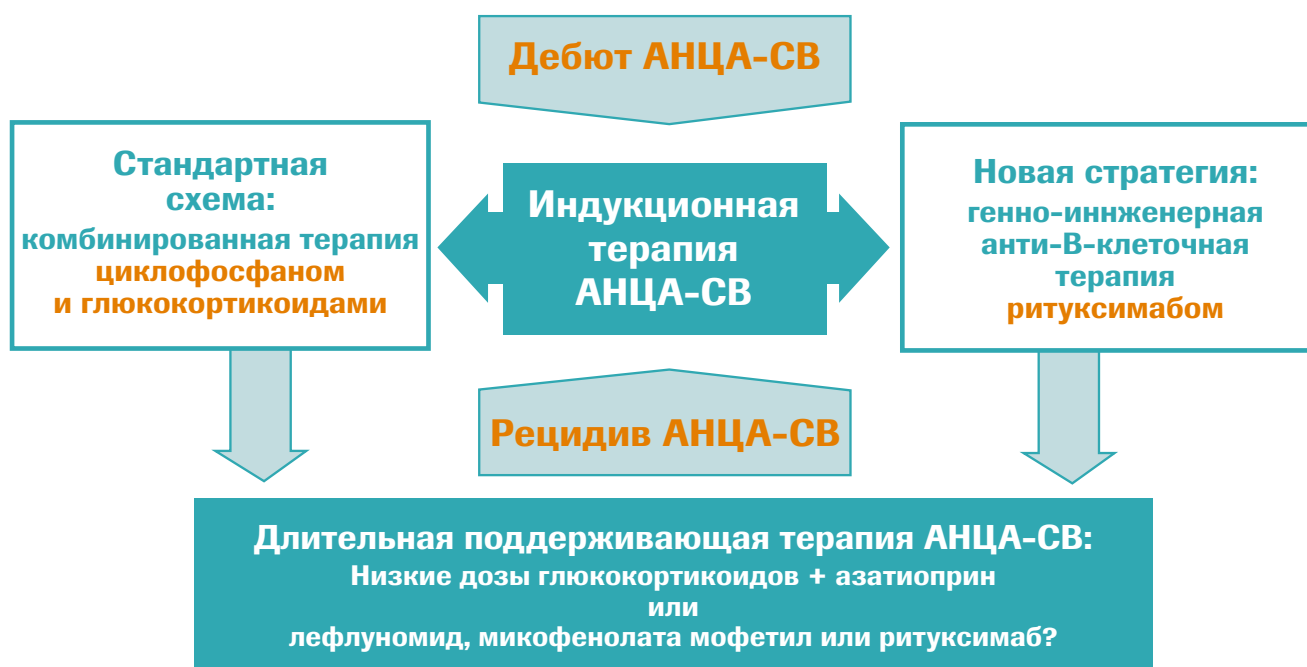
Поздняя диагностика и запоздалое назначение индукционной терапии (циклофосфан, ритуксимаб) увеличивают риск присоединения/прогрессирования поражения почек, способствуют более тяжелому течению с высокой клинической активностью, развитию персистирующей гранулематозной воспалительной реакции в органах респираторного тракта, поражению глаз при ГПА. Монотерапия глюкокортикоидами существенно не влияет на прогноз АНЦА-СВ.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АНЦА-СВ

Основная цель фармакотерапии направлена на подавление иммуно-патологических реакций, лежащих в основе заболевания для достижения полной ремиссии АНЦА-СВ.

Лечение подразделяют на три этапа:

- индукция ремиссии (короткий курс агрессивной терапии)
- поддержание ремиссии (длительная терапия иммуносупрессантами)
- лечение рецидивов



Запоздалое назначение индукционной терапии способствует более тяжелому течению с высокой клинической активностью и последующему рецидивированию заболевания

Стандартная индукционная схема лечения назначается в дебюте заболевания или при рецидиве АНЦА-СВ и включает комбинированную терапию циклофосфаном (ЦФ) и глюкокортикоидами (ГК)⁴¹. Лечение ЦФ продолжается в течение 3–12 месяцев, более длительный прием ассоциируется с высокой частотой побочных явлений (в первую очередь инфекционных), общая кумулятивная доза ЦФ не должна превышать 25 г. Применение ЦФ в режиме пульс-терапии в сравнении с назначением внутрь позволяет снизить кумулятивную дозу при сохранении терапевтического эффекта и уменьшить частоту побочных реакций.

**ЦФ в/в пульсовые введения 15 мг/кг
(не более 1 г)**

через 2 недели N 1–3, далее каждые 3 недели

+

метилпреднизолон (МП) в/в 0,5–1 г/сутки

3 дня подряд с последующим назначением

**преднизолона (ПЗ) внутрь 1 мг/кг/сутки
(не более 80 мг)**

однократно утром до достижения эффекта, как правило, не менее месяца. Затем снижение дозы ПЗ по 1,25 мг на 25% в месяц до 20 мг/сутки, далее на 20% каждый месяц до 10 мг/сутки

**При повышении креатинина
или в пожилом возрасте
дозу ЦФ снижают⁴²:**

Возраст	Креатинин <300 мкмоль/л	Креатинин 300–500 мкмоль/л
<60	15 мг/кг/пульс	12,5 мг/кг/пульс
60–70	12,5 мг/кг/пульс	10 мг/кг/пульс
>70	10 мг/кг/пульс	7,5 мг/кг/пульс

Поддерживающая схема лечения включает длительное назначение цитостатиков в сочетании с низкими дозами ГК⁴¹.

азатиоприн (АЗ) 2 мг/кг/сутки

(через год возможно снижение дозы до 1,5 мг/кг/сутки)

в сочетании с ПЗ (10 мг/сутки, с возможным снижением дозы на 1,25 мг каждые 4 недели)

Длительность поддерживающей терапии АЗ и ГК должна составлять не менее 24 месяцев.

К препаратам второго ряда относят:

микофенолата мофетил (1–2 г/сутки)

лефлуномид (20–30 мг/сутки)

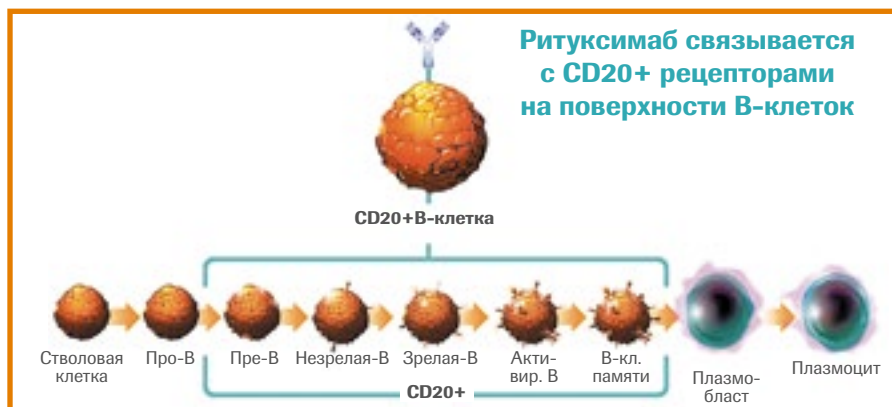
**Индукционной и поддерживающей терапии сопутствуют мероприятия,
направленные на снижение риска коморбидных заболеваний
и лечение осложнений**

РИТУКСИМАБ / МАБТЕРА

Первый и единственный генно-инженерный биологический препарат, одобренный для лечения АНЦА-СВ в мире и в России

Регистрационный
номер
П N013127/01

- Не уступает по эффективности циклофосфану у больных ГПА и МПА
- Профиль безопасности не отличается от стандартной терапии АНЦА-СВ



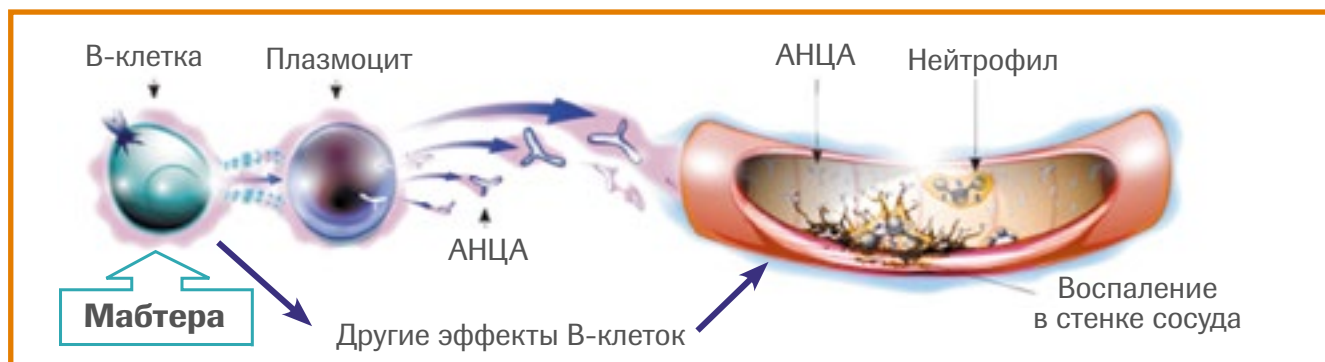
Ритуксимаб не действует на стволовые и плазматические клетки из-за отсутствия на них антигена CD20

Основные этапы применения Ритуксимаба

1997	2001	2006	2008	2009	2010	2011
Первое моноклональное антитело, одобренное для лечения злокачественных новообразований	Одобрено для повторного лечения НХЛ	Одобрено для лечения РА при недостаточном ответе на ингибиторы ФНО Одобрено для терапии первой линии при фолликулярной НХЛ, НХЛ низкой степени злокачественности и для терапии первой линии ДВКЛ	Одобрено для замедления прогрессирования повреждения при РА	Одобрено для повторного лечения РА с 6-месячными интервалами	Одобрено для лечения CD20+ХЛЛ	Одобрено для лечения ГПА и МПА Одобрено для: поддерживающей терапии фолликулярной лимфомы

НХЛ = неходжкинская лимфома; РА = ревматоидный артрит; ДВКЛ = диффузная В-крупноклеточная лимфома; ХЛЛ = хронический лимфолейкоз.

Более 2,1 миллионов пациентов, 200 исследований, 4000 публикаций по всем показаниям



ИССЛЕДОВАНИЕ RAVE: РИТУКСИМАБ В ЛЕЧЕНИИ АНЦА-СВ

Клиническое исследование RAVE

Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование с перекрестным дизайном, с целью подтверждения эффективности ритуксимаба для индукции ремиссии АНЦА-СВ в сравнении с циклофосфаном (ЦФ) с последующей поддерживающей терапией азатиоприном (АЗ).⁴³

n=197 пациентов с гиперпродукцией АНЦА и диагнозом ГПА или МПА



Характеристика пациентов, включенных в исследование RAVE:

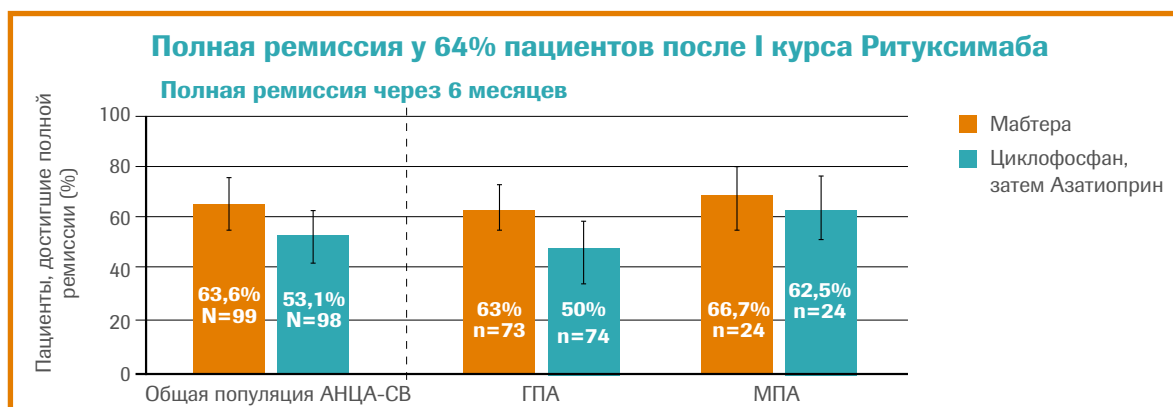
- возраст 15–92 года
- впервые выявленное или рецидивирующее заболевание
- наличие АНЦА со специфичностью к МПО или ПР-3
- активная стадия заболевания, которую определяли при помощи BVAS и общей оценки состояния врачом

Первичная конечная точка в исследовании RAVE – достижение полной ремиссии

ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ РИТУКСИМАБА

Результаты клинического исследования RAVE:

Первичная конечная точка эффективности Ритуксимаба была достигнута через 6 месяцев ($P < 0,001$) у пациентов с различными формами АНЦА-СВ (ГПА и МПА).

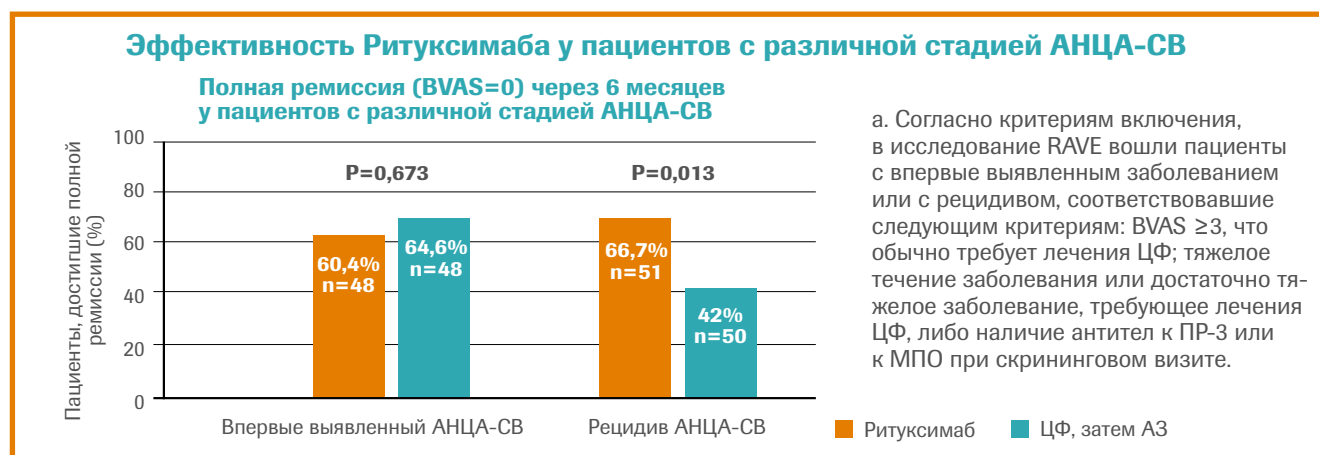


В качестве препарата первого ряда Ритуксимаб может быть предпочтителен в случаях нежелательного назначения ЦФ (из-за потенциальной тератогенности, канцерогенности, гепатотоксических и нефротоксических эффектов) или при сопутствующей инфекции.⁴⁴

Ритуксимаб продемонстрировал высокую эффективность у больных с рецидивирующим течением АНЦА-СВ. Рецидив АНЦА-СВ у пациентов с высокой кумулятивной дозой ЦФ может рассматриваться как показание для назначения Ритуксимаба. В результате фармако-экономического анализа Ритуксимаба была обоснована его рентабельность для пациентов, превысивших максимально рекомендованную кумулятивную дозу ЦФ (> 25 г).

Общая эффективность Ритуксимаба при рефрактерном течении АНЦА-СВ, возможно, превышает другие альтернативные методы лечения.

После лечения Ритуксимабом возможно развитие рецидива АНЦА-СВ. Надежные предикторы развития рецидива не установлены. Для снижения риска рецидива можно рассматривать превентивное назначение повторного курса Ритуксимаба. При развитии рецидива после ремиссии, индуцированной Ритуксимабом, рекомендован повторный курс, при этом могут быть эффективны редуцированные дозы (500–1000 мг).



ПОКАЗАТЕЛИ БЕЗОПАСНОСТИ РИТУКСИМАБА

Данные клинического исследования RAVE:

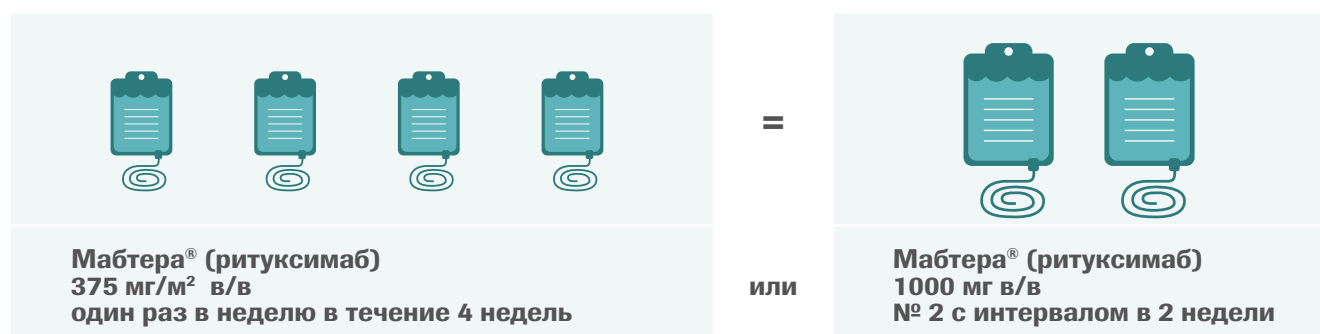
Нежелательные явления через 6 месяцев терапии Ритуксимабом не отличались от результатов в группе сравнения.

ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВСЕХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ, ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ У ≥ 10% ПАЦИЕНТОВ В ЛЮБОЙ ГРУППЕ ЛЕЧЕНИЯ НА ПРОТЯЖЕНИИ 6 МЕСЯЦЕВ					
Нежелательные явления	Ритуксимаб (n=99); n (%)	ЦФ с последующей терапией АЗ (n=98); n (%)	Нежелательные явления	Ритуксимаб (n=99); n (%)	ЦФ с последующей терапией АЗ (n=98); n (%)
Тошнота	18 (18%)	20 (20%)	Инфузионные реакции*	12 (12%)	11 (11%)
Диарея	17 (17%)	12 (12%)	Артериальная гипертензия	12 (12%)	5 (5%)
Головная боль	17 (17%)	19 (19%)	Носовое кровотечение	11 (11%)	6 (6%)
Мышечные судороги	17 (17%)	15 (15%)	Одышка	10 (10%)	11 (11%)
Анемия	16 (16%)	20 (20%)	Лейкопения	10 (10%)	26 (26%)
Периферические отеки	16 (16%)	6 (6%)	Кожные высыпания	10 (10%)	17 (17%)
Бессонница	14 (14%)	12 (12%)	Алоpecia	9 (9%)	18 (18%)
Артралгии	13 (13%)	9 (9%)	Повышение температуры тела	8 (8%)	13 (13%)
Кашель	13 (13%)	11 (11%)	Инфекции верхних дыхательных путей	8 (8%)	13 (13%)
Утомляемость	13 (13%)	21 (21%)	Снижение гематокрита	7 (7%)	13 (13%)
Повышение АЛТ	13 (13%)	15 (15%)	Серьезные инфекционные осложнения	7 (7%)	7 (7%)
Повышение АСТ	5 (5%)	11 (11%)			

* Инфузионные реакции в группе Ритуксимаба включали: покраснение лица, раздражение в горле и тремор.

ДОЗИРОВАНИЕ И СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ РИТУКСИМАБА

- Лечение Ритуксимабом сочетают с назначением ГК в стандартной дозе, поддерживающей терапией АЗ. Для лечения АНЦА-СВ тяжелого течения рекомендуют в течение 14 дней до начала лечения Ритуксимабом или одновременно с ним в/в пульсовое введение метипреда 1000 мг ежедневно №1–3 с последующим назначением ПЗ внутрь 1 мг/кг/сут (не более 80 мг/сут).
- Рутинного сочетания ЦФ и Ритуксимаба рекомендуют избегать, однако при тяжелом течении заболевания (БПГН), для ускорения лечебного эффекта возможно сочетание Ритуксимаба и ЦФ в стандартной дозе на протяжении одного или нескольких месяцев.
- Для снижения риска инфузионных реакций Ритуксимаб вводят на фоне премедикации в/в метипредом 250–500 мг и антигистаминными препаратами.
- **Могут быть рекомендованы оба часто используемых режима:**



Противопоказания для назначения Ритуксимаба:

- Гиперчувствительность к Ритуксимабу, любому компоненту препарата или к белкам мыши
- Острые инфекционные заболевания, выраженный первичный или вторичный иммунодефицит
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены)
- Беременность и период грудного вскармливания
- Тяжелая сердечная недостаточность (IV класс по классификации NYHA)

**Международное исследование III фазы SABRINA –
изучение эффективности и безопасности подкожного введения Ритуксимаба
у пациентов с фолликулярной лимфомой.⁴⁵**

Сравнивались: внутривенные инфузии 375 мг/м² и подкожные введения фиксированной дозы 1400 мг.

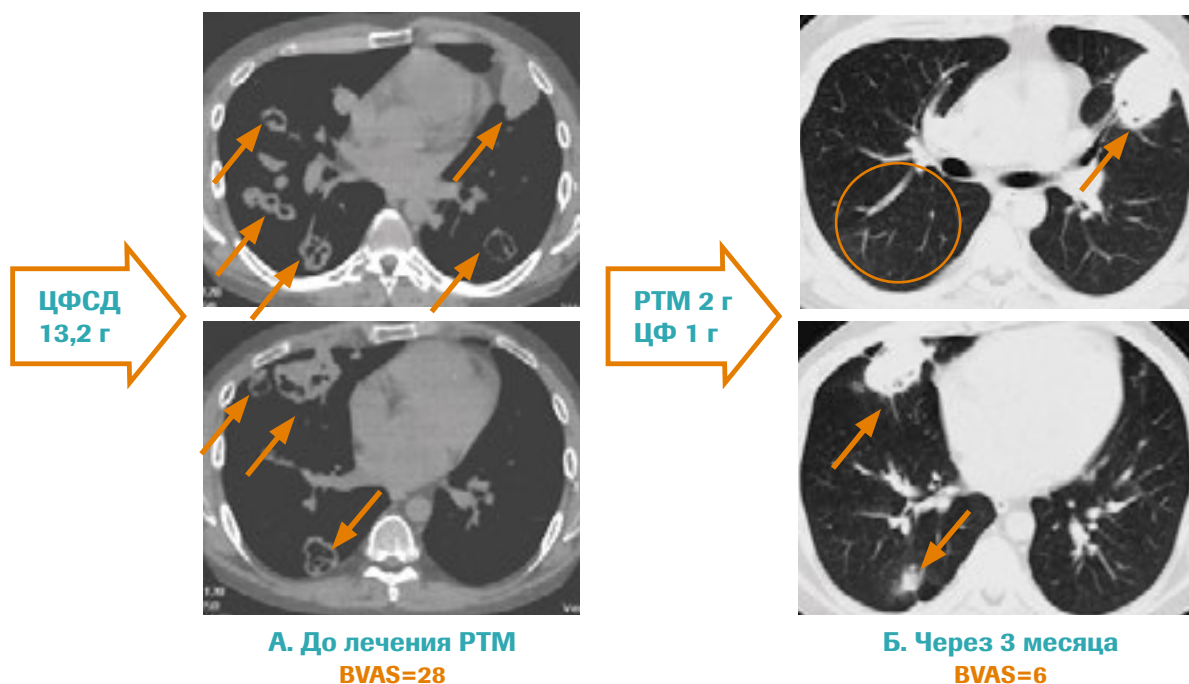
Результаты SABRINA подтвердили сопоставимую эффективность двух способов введения:

- Концентрация Ритуксимаба в сыворотке крови после подкожной инъекции оказалась не меньше в сравнении с внутривенной инфузией.
- Не изменился профиль безопасности ритуксимаба, реакции связанные с введением препарата были преимущественно лёгкой и средней степени тяжести.
- Переход с внутривенного на подкожный способ введения может быть выполнен без потери эффективности: получены сходные результаты по частоте объективного ответа (84,4% – в/в, 90,5% – п/к) и полного ответа (29,7% – в/в, 46% – п/к).

Данные об эффективности и безопасности подкожного введения Ритуксимаба при АНЦА-СВ отсутствуют.

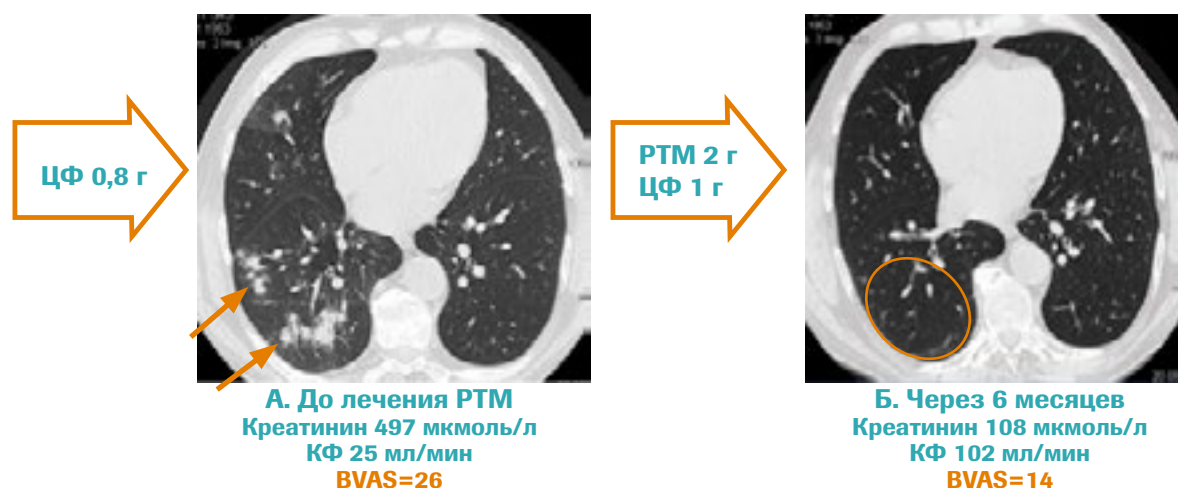
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА У БОЛЬНЫХ АНЦА-СВ В РОССИИ

Клинический пример эффективности Ритуксимаба при ГПА



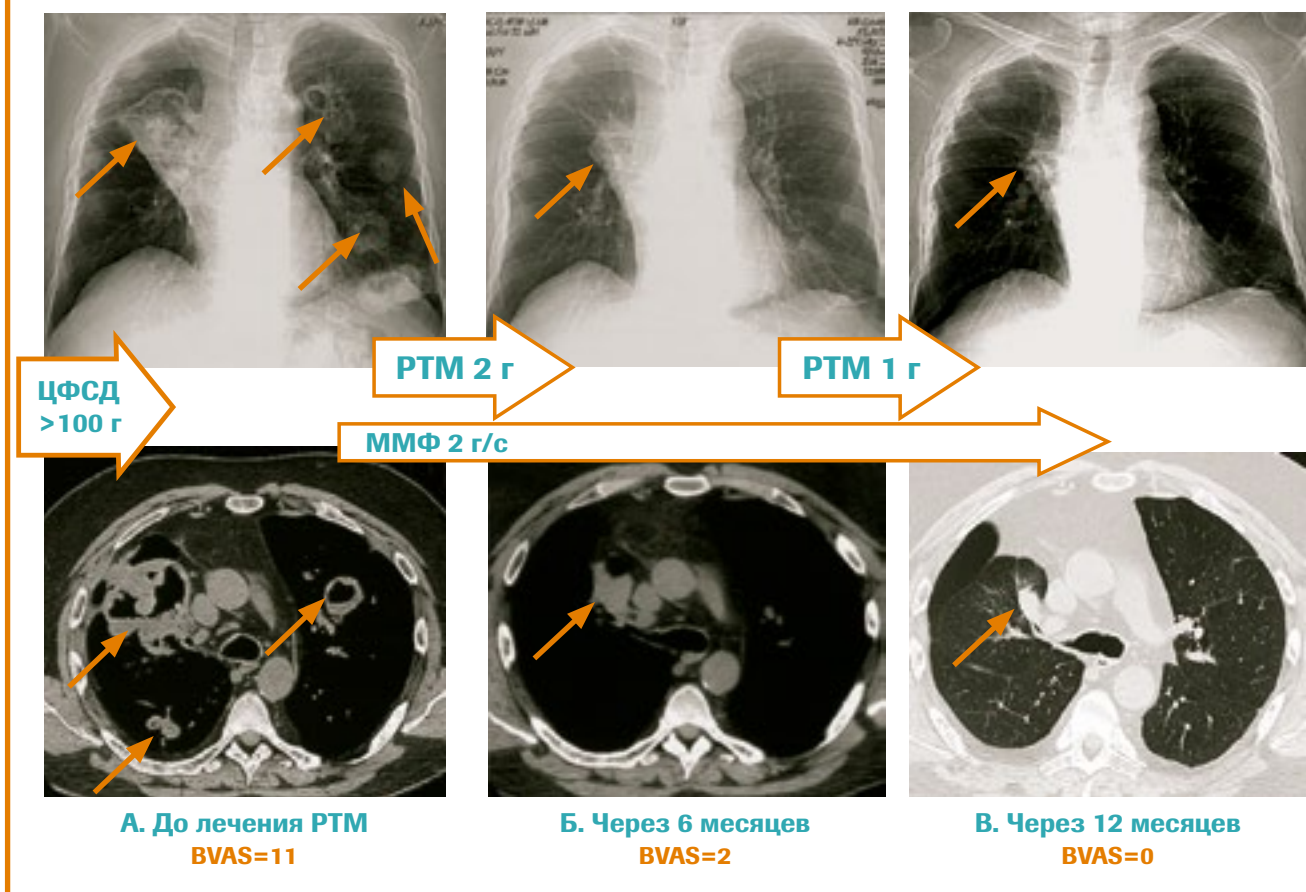
Быстрый эффект Ритуксимаба со значительным уменьшением количества и размеров очагов в легких (Б) у пациента 31 года с длительным анамнезом ГПА рефрактерного течения с тяжелым поражением легких в виде множественных гранулем с деструкцией (А).

Клинический пример эффективности Ритуксимаба при МПА



Эффективность Ритуксимаба у пациента 58 лет с МПА с альвеолитом (А) осложненным кровохарканием, БПГН, поражением периферической нервной системы, кожи с отсутствием изменений в легких по данным КТ (Б) и восстановлением функции почек через 6 месяцев и достижением полной ремиссии МПА через 12 месяцев.

Клинический пример эффективности повторных курсов Ритуксимаба



Возрастание эффективности Ритуксимаба при использовании повторных курсов у пациента 41 года с длительным анамнезом ГПА рефрактерного течения и тяжелым поражением легких (А) в виде множественных гранулем с распадом и образованием полостей.

РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА НОРМА

Российский регистр НОРМА обобщил результаты применения Ритуксимаба у 50 больных с различными нозологическими формами АНЦА-СВ (35-ГПА, 13-МПА, 2-ЭГПА), преимущественно с тяжелым течением заболевания:

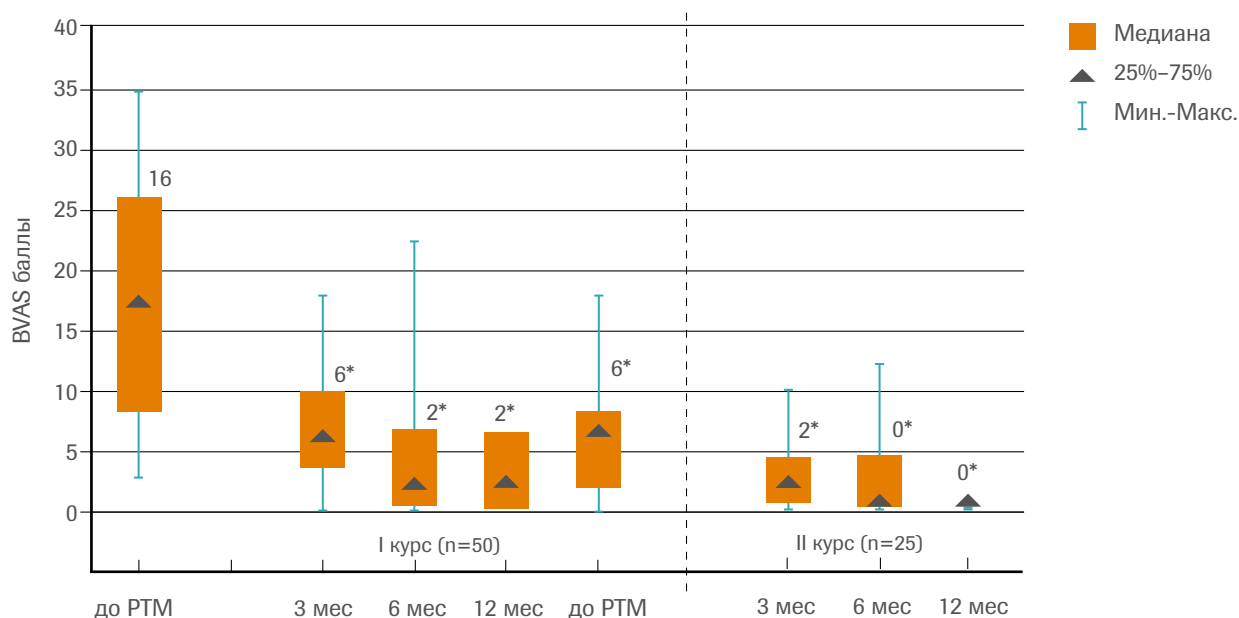
36% больных имели высокую активность и/или плохой прогноз

34% – рефрактерное течение

28% – непереносимость предшествующего лечения

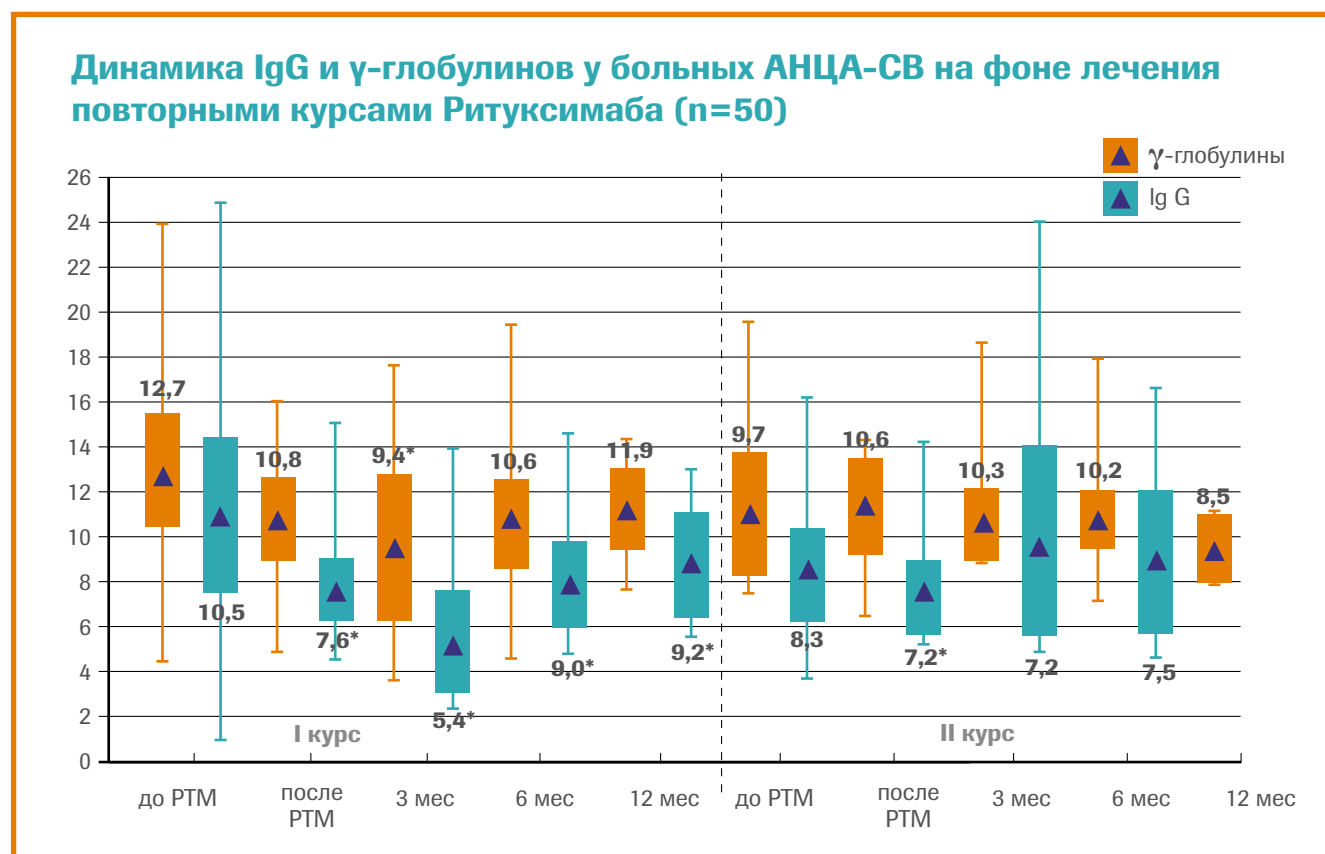
50% пациентов получали повторные курсы РТМ

Снижение индекса активности (BVAS) на фоне лечения повторными курсами Ритуксимаба у больных АНЦА-СВ (n=50)



В условиях реальной отечественной клинической практики Ритуксимаб проявил высокую эффективность при АНЦА-СВ: у 92% больных, прослеженных более 12 месяцев, была достигнута ремиссия, у 8% отмечено стойкое снижение активности.⁴⁶

На фоне лечения повторными курсами с использованием редуцированных доз Ритуксимаба (500–1000 мг) не отмечено прогрессирующего снижения концентрации IgG и γ -глобулинов.⁴⁶



У больных АНЦА-СВ наиболее выраженное снижение уровня IgG и γ -глобулинов наблюдалось через 3 месяца после первого курса Ритуксимаба.

Все серьезные инфекции (12%) развились в течение 6 месяцев после 1 курса РТМ.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ АНЦА-СВ

Дифференциальный диагноз в первую очередь проводят среди других первичных системных васкулитов и заболеваний, протекающих с развитием легочно-почечного синдрома (синдром Гудпасчера, геморрагический васкулит, СКВ, стрептококковая пневмония с ГН), БПГН.

Проводя различия между узелковым полиартериитом и МПА, принято считать, что при узелковом полиартериите преобладает сосудистый тип патологии почек с поражением артерий преимущественно среднего калибра без вовлечения сосудов микроциркуляции, в то время как развитие ГН свойственно МПА.

Дифференциальная диагностика ЭГПА включает заболевания, сопровождающиеся эозинофилией.

Дифференциальную диагностику псевдотумора орбиты проводят с различными доброкачественными и злокачественными новообразованиями, в частности с IgG4- ассоциированным заболеванием.

Дифференциальный диагноз деструктивных изменений в легких при ГПА всегда не прост и требует исключения таких состояний, как септическая эмболия, абсцесс, пневмоцистная инфекция, туберкулез, микозы. В свою очередь, формирование полостей распада в легких значительно повышает риск присоединения инфекционных осложнений. Дополнительные затруднения может вносить то обстоятельство, что гиперпродукция АНЦА в отдельных случаях может не сопровождать развитие рецидива ГПА.

Крайне важна дифференциальная диагностика инфекционных осложнений у пациентов АНЦА-СВ, длительное время получающих иммуносупрессивное лечение

ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ, С КОТОРЫМИ ПРОВОДЯТ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ АНЦА-СВ

1. Системная патология		
Инфекции	Туберкулез Подострый бактериальный эндокардит Микозы	Менингококковый менингит Риккетсиозы Нокардиоз Сифилис
Злокачественные новообразования и гематологические заболевания	НК/Т-клеточная лимфома носа Лимфогрануломатоз и Неходжкинские лимфомы	Солидные опухоли Опухоли верхних дыхательных путей Метастазирующая карцинома Паранеопластический синдром
Другие	Заболевания соединительной ткани Другие первичные васкулиты	Sweet синдром Саркоидоз Болезнь Крона
2. Оклюзии сосудов		
Эмболии	Кристаллы холестерина	Миксома предсердия Грибковые инфекции
Тромбозы	Антифосфолипидный синдром Генетические тромбофилии	Кальцификация сосудов
Другие	Болезнь Рейно тяжелого течения Синдром Дегоса	Эрготизм Радиационное поражение
3. Другая патология сосудов		
Аневризмы	Фибро-мышечная дисплазия	Нейрофиброматоз

Характеристика первичных системных васкулитов

Наименование	Определение
Геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна-Геноха)	Васкулит с иммунными депозитами IgA, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы). Типичны поражение кожи, кишечника и почек в сочетании с артралгиями или артритом.
Криоглобулинемический васкулит	Васкулит с криоглобулинемическими иммунными депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы) и сочетающийся с сывороточной криоглобулинемией. Часто поражаются кожа и клубочки почек.
Кожный лейкоцитокластический васкулит	Изолированный кожный лейкоцитокластический ангиит без системного васкулита или гломерулонефрита.
Узелковый полиартериит	Очаговое некротизирующее воспаление артерий преимущественно среднего калибра любой локализации с образованием аневризм, тромбозом, разрывом аневризм с кровотечением, инфарктом пораженных органов и тканей. Не сопровождается гломерулонефритом или поражением артериол, капилляров и венул.
Болезнь Kawasaki	Воспаление, поражающее крупные, средние и мелкие артерии, сочетающееся с кожно-слизистым лимфатическим синдромом. В процесс могут вовлекаться артерии и вены. Часто поражаются коронарные артерии. Обычно встречается у детей.
Гигантоклеточный артериит (болезнь Хортона) и ревматическая полимиалгия	Гигантоклеточный артериит-гранулематозный артериит основных ветвей аорты, преимущественно экстракраниальных ветвей сонной артерии с частым поражением височной артерии. Обычно начинается у больных старше 50 лет и часто сочетается с ревматической полимиалгией. Ревматическая полимиалгия-клинический синдром, развивающийся у лиц пожилого и старческого возраста, характеризуется болями и скованностью в области плечевого и тазового пояса, резким увеличением СОЭ.
Артериит Такаясу	Прогрессирующее гранулематозное воспаление аорты и ее основных ветвей. Наиболее предрасположены заболеванию молодые женщины.

Дифференциальный диагноз ЭГПА

Заболевания, протекающие с эозинофилией		Эозинофилия	
		Кровь	Ткани
Инфекционные	бронхолегочный аспергиллез глистная инвазия	+	±
Аллергические	астма аллергический ринит эозинофильная пневмония эозинофильный гастроэнтерит аллергический колит конъюнктивит экзема	±	+
Ятрогенные	лекарственная аллергия	+	±
Опухоли	лимфома карцинома толстой кишки	±	±

Типы быстро прогрессирующего гломерулонефрита

Тип БПГН	Характеристика	Клинические варианты	Частота
I тип	Опосредованный антителами к БМК: линейные отложения IgG в ткани почек	Синдром Гудпасчера Изолированное поражение почек, ассоциированное с антителами к БМК	5%
II тип	Иммунокомплексный: гранулярные отложения иммуноглобулина в клубочках почки	Постинфекционный Постстрептококковый При висцеральных абсцессах Люпус-нефрит Геморрагический васкулит IgA-нефропатия Смешанная криоглобулинемия Мембранопротролиферативный ГН	30–40%
III тип	АНЦА-ассоциированный: иммунонегативный – с отсутствием или малым количеством иммунных отложений	ГПА МПА ЭГПА	50%
IV тип	Сочетание I и III типов		
V тип	АНЦА-негативный васкулит почек: с отсутствием иммунных отложений	Идиопатический	5–10%

КАК ФОРМУЛИРОВАТЬ ДИАГНОЗ АНЦА-СВ

Диагноз АНЦА-СВ должен быть обоснован соответствием клинических проявлений и данными исследований АНЦА, а так же, при возможности, результатами морфологического исследования.

Формулируя диагноз, указывают нозологическую форму АНЦА-СВ и специфичность АНЦА (к миелопероксидазе или протеиназе-3).

Например: «Гранулематоз с полиангиитом ассоциированный с АНЦА (анти-ПР-3)»
«Микроскопический полиангиит ассоциированный с АНЦА (анти-МПО)»

Поскольку не у всех пациентов АНЦА-СВ в сыворотке крови могут определяться АНЦА (например, у больных эозинофильным гранулематозом с полиангиитом, вследствие проводимого лечения, в связи с недостаточной чувствительностью лабораторных методов исследования, наличием антител с еще не установленной специфичностью или др.), возможно употребление префикса «АНЦА-негативный». В то же время, следует учитывать, что отсутствие гиперпродукции АНЦА является важным дифференциальным маркером узелкового полиартериита, при котором некротизирующий артериит с поражением артерий среднего и мелкого калибра может быть клинически и морфологически сложно отличим от АНЦА-СВ.^{1,47}

Например: «Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, АНЦА-негативный»

Полный диагноз дополняется перечислением основных проявлений поражения органов и систем с указанием клинической фазы заболевания.

Например: «Гранулематоз с полиангиитом ассоциированный с АНЦА (анти-ПР-3), тяжелое обострение с поражением верхних дыхательных путей (язвенно-некротический ринит, деструктивный пансинусит), легких (множественные инфильтраты с распадом), почек (изолированный мочево́й синдром), периферической нервной системы (множественный мононеврит)»

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11
2. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DGI Epidemiology of systemic vasculitis - a 10 year study. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 4 22-427.
3. de Lind van Wijngaarden RA, van Rijn L, Hagen EC, Watts RA, Gregorini G, Tervaert JW, Mahr AD, Niles JL, de Heer E, Bruijn JA, Bajema IM. Hypotheses on the etiology of antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis: the cause is hidden, but the result is known. *J Clin Am Soc Nephrol* 2008; 3: 237-252.
4. Corral-Gudino L, Borao-Cengotita-Bengoia M, Lerma-Marquez JL, del Pino-Montes J. Differences in the incidence of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *J Rheumatol* 2011; 38: 2494-2496.
5. Fujimoto S, Watts R, Kobayashi S, et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the UK. *Rheumatology* 2011;50:1916-1920.
6. Millet A, Pederzoli-Ribeil M, Guillevin L, Witko-Sarsat V, Mouthon L. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: is it time to split up the group? *Ann Rheum Dis* 2013;72(8):1273-1279
7. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, Sluiter WJ et al. Association of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994; 120:12-17
8. Popa ER, Stegeman CA, Abdulahad WH, van der Meer B, Arends J, Manson WM, Bos NA, Kallenberg CG, Tervaert JW. Staphylococcal toxic-shock-syndrome-toxin-1 as a risk factor for disease relapse in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(6):1029-1033.
9. Savage J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, Hagen EC, Jayne D, Jennette JC, Paspaliaris B, Pollock W, Pusey C, Savage CO, Silvestrini R, van der Woude F, Wieslander J, Wiik A. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999;111(4):507-513.
10. Savage J, Dimech W, Fritzler M, Goeken J, Hagen EC, Jennette JC, McEvoy R, Pusey C, Pollock W, Trevisin M, Wiik A, Wong R. Quality control guidelines, comments, and recommendations for testing in other autoimmune diseases. *Am J Clin Pathol* 2003;120(3):312-318.
11. Kallenberg CG. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis, an update. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;41(2):224-231.
12. Gómez-Puerta JA, Bosch X. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody pathogenesis in small-vessel vasculitis: an update. *Am J Pathol*. 2009; 175: 1790- 1798.
13. Mark EJ, Matsubara O, Tan-Liu NS, Fienberg R. The pulmonary biopsy in the early diagnosis of Wegener's (pathergic) granulomatosis: a study based on 35 open lung biopsies. *Hum Pathol* 1988; 19:1065-1071.
14. Matsubara O, Yoshimura N, Doi Y, Tamura A, Mark EJ. Nasal biopsy in the early diagnosis of Wegener's (pathergic) granulomatosis. *Virchows Arch* 1996;428(1):13-19.
15. Vital A, Vital C, Viallard JF, Ragnaud JM, Canron MH, Lagueny A. Neuro-muscular biopsy in Churg-Strauss syndrome: 24 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65(2):187-192.
16. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, Neumann I, Noël LH, Pusey CD, Waldherr R, Bruijn JA, Bajema IM. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(10):1628-1636.
17. Ferrario F, Vanzati A, Pagni F. Pathology of ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2013;17(5):652-628.
18. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-1107.
19. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-1100.
20. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, Mahr A, Segelmark M, Cohen-Tervaert JW, Scott D. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 222-227.
21. Luqmani R, Bacon P, Moots R, Janssen B, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994; 87: 671-678.
22. Wiik A. Clinical and pathophysiological significance of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in vasculitis syndromes. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 590- 599.
23. Finkielman JD, Merkel PA, Schroeder D et al. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 2007; 147:611-619
24. Семенкова Е.Н. Системные некротизирующие васкулиты. Москва: Русский врач; 2001, 96 с.

25. Falk RJ, Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC. ANCA glomerulonephritis and vasculitis: a Chapel Hill perspective. *Semin Nephrol* 2000; 14 (3):233-243.
26. Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med*. 1985;56(220):467-83.
27. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, Amouroux J, Casassus P, Jarrousse B. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999;42(3):421-30.
28. Collins CE, Quismorio FP Jr. Pulmonary involvement in microscopic polyangiitis. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(5):447-451.
29. Hervier B, Pagnoux C, Agard C, Haroche J, Amoura Z, Guillevin L, Hamidou MA. Pulmonary fibrosis associated with ANCA-positive vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2009;68(3):404-407.
30. Allen S., Harvey C. Imaging of Wegener's granulomatosis. *The British Journal of Radiology* 2007; 80: 757-765.
31. Zycinska K, Wardyn K, Tyszkowski P, Otto M. Analysis of early death based on the prediction model in Wegener's granulomatosis with pulmonary and renal involvement. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58: 829-837.
32. Lohrmann C, Uhl M, Kotter E, Burger D, Ghanem N, Langer M. Pulmonary manifestations of Wegener granulomatosis: CT findings in 57 patients and review of the literature. *Eur J Radiol* 2005; 53: 471- 477.
33. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:65-81
34. Choi YH, Im J-G, Han BK et al. Thoracic manifestations of Churg-Strauss syndrome: radiologic and clinical findings. *Chest* 2000;117:117-124
35. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116(6):488-498.
36. Kubal AA, Perez VL. Ocular manifestations of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36(3):573-586.
37. Zhang W, Zhou G, Shi Q, Zhang X, Zeng XF, Zhang FC. Clinical analysis of nervous system involvement in ANCA-associated systemic vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(1 Suppl 52):S65-69.
38. Dennert RM, van Paassen P, Schalla S, Kuznetsova T, Alzand BS, Staessen JA, Velthuis S, Crijns HJ, Tervaert JW, Heymans S. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2010;62(2):627-634.
39. Morgan MD, Turnbull J, Selamet U, Kaur-Hayer M, Nightingale P, Ferro CJ, Savage CO, Harper L. Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a matched-pair cohort study. *Arthritis Rheum* 2009;60(11):3493-3500.
40. 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* 2011; 90: 19-27.
41. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 310-317.
42. Groot K, Harper L, Jayne D, Suarez L, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 670-680.
43. Stone J, Merkel P, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-232.
44. Guerry M-JCJ, Brogan P, Bruce IN et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology* 2012;51(4):634-643.
45. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2014; 15: 343-352.
46. Бекетова Т.В., Александрова Е.Н., Новоселова Т.М., Сажина Е.Г., Николаева Е.В., Смирнов А.В., Сороцкая В.Н., Земерова Е.В., Нам И.Ф., Никитина Н.М., Архангельская Г.С., Багаутдинова З.Р., Дашков И.Н., Черных С.Ю., Жирнова О.В., Лушпаева Ю.А., Маснева Л.В., Афанасьева И.П., Арсеньев А.Е., Кондратенко И.В., Башкова И.Б., Глухова С.И., Насонов Е.Л. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (Ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Научно-практическая ревматология*. 2014; №2.
47. Guillevin L, Lhote F, Amouroux J, Gherardi R, Callard P, Casassus P. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: indications for the classification of vasculitides of the Polyarteritis Nodosa Group. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 958-964.

ISBN 978-5-9903715-2-1



9 785990 371521