

ГЛАВА 2. ЛЕГОЧНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Э.Х. Анаев, Б.Д. Чальцев

CHAPTER 2. PULMONARY VASCULITIS

Eldar Kh. Anaev, Bogdan D. Chaltsev

Легочный васкулит — общий термин, объединяющий разнообразные самостоятельные нозологические формы, для которых характерно воспаление и деструкция кровеносных сосудов в легких. С патологической точки зрения эти заболевания характеризуются инфильтрацией стенок сосуда различными клетками, что приводит к деструкции сосудов и в конечном итоге к некрозу тканей. Клинические особенности конкретного расстройства определяются местом, размером и типом вовлеченных в процесс сосудов, а также относительной величиной, характеризующей выраженность сосудистого воспаления, деструкции и некроза ткани.

Несмотря на столь простое определение, распознавание, диагностика и лечение легочных васкулитов остаются одной из наиболее сложных задач в клинической практике. Для васкулита характерны неоднородные начальные проявления, варибельная клиническая картина, схожесть признаков и симптомов с инфекцией, нежелательными реакциями на лекарственные препараты, системными заболеваниями соединительной ткани, злокачественными новообразованиями. Даже у пациентов с установленным диагнозом сложно отличить активность заболевания от инфекционных осложнений, токсического действия лекарств или некоторых их комбинаций, что может привести к ошибкам в тактике лечения и у самого квалифицированного врача. Проблема также усиливается тем, что легочные васкулиты часто приводят к смертельному исходу. Даже при надлежащем лечении долгосрочная выживаемость среди пациентов с ANCA-ассоциированными васкулитами (AAB; ANCA — антинейтрофильные цитоплазматические антитела), по сравнению с общей популяцией, значительно уменьшается и составляет 88% в течение 1 года и 78% — в течение 5 лет. Риск смертельного исхода у этих больных — 2,6% [1]. В то же время современный уровень медицины позволяет грамотному клиницисту своевременно поставить диагноз, начать и корригировать терапию, минимизировать возможные осложнения.

Классификация

Для клинической практики в классификации васкулитов важно создание основы, которая позволила

бы определить особенности проявлений заболевания. С этой точки зрения наиболее оптимальной является номенклатура, утвержденная на Международной согласительной конференции в Чепел-Хилле в 2012 г. [2] и основанная на клинико-патологических проявлениях, а не на этиологии или патогенетических механизмах (табл. 1). Важно отметить, что эта классификация не может использоваться для постановки диагноза или определения тактики ведения пациента. Постановка диагноза «васкулит» основывается на *распознавании клинических паттернов заболевания*, состоящих из специфических клинических, лабораторных, инструментальных и патологических особенностей. На основании полученных данных клиницист подтверждает или опровергает диагноз легочного васкулита, определяет тип заболевания. При этом строгие критерии классификации и клинико-диагностические руководства пока отсутствуют.

Кроме того, для проведения диагностического поиска можно использовать классификацию легочных васкулитов по размеру поражаемых сосудов (крупные, средние, малые). Крупные сосуды включают аорту, ее самые крупные ветви (например, сонные, церебральные, подвздошные, подключичные и бедренные сосуды) и главную легочную артерию. Сосуды среднего калибра включают основные висцеральные артерии (например, почечные, печеночные, коронарные и мезентериальные сосуды), в то время как малые сосуды включают артериолы, капилляры и вены. В классификации могут быть пересечения. Так, при васкулитах малых и крупных сосудов в процесс могут вовлекаться артерии среднего калибра, но при васкулитах крупных и средних сосудов сосуды меньше артерий обычно не вовлекаются в патологический процесс.

Другая классификация опирается на ANCA. В 1980-х гг. идентификация этих антител привела к революции в диагностике и понимании патогенеза васкулитов (см. далее). Васкулиты, наиболее часто встречающиеся в практической пульмонологии, являются первичными, идиопатическими, с поражением малых сосудов, а также ANCA-позитивными и обозначаются как AAB. К ним относятся: *гранулематоз с полиангиитом* (ГПА), ранее известный как гранулематоз Вегенера; *эозинофильный гранулематоз*

Таблица 1. Классификация васкулитов (по Flossmann O. et al., 2011 [1]; Jennette J.C., Falk R.J., 1997 [232], Jennette J.C., Falk R.J., 1994 [233])

Первичный идиопатический васкулит
Васкулиты с поражением малых сосудов
ANCA-ассоциированные (гранулематоз с полиангиитом, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит)
Иммунокомплексные (антиклубочковое заболевание базальной мембраны (синдром Гудпасчера), IgA-ассоциированный васкулит, криоглобулинемический васкулит, антиС1q-ассоциированный васкулит)
Васкулиты с поражением средних сосудов
Узелковый полиартериит
Болезнь Kawasaki
Васкулиты с поражением крупных сосудов
Артериит Такаюсу
Гигантоклеточный артериит
Вариабельные васкулиты (с поражением сосудов разного калибра)
болезнь Бехчета, синдром Когана
Вторичный васкулит
Классическое аутоиммунное заболевание
Системная красная волчанка
Ревматоидный артрит
Антифосфолипидный синдром
Рецидивирующий полихондрит
Инфекция
Паранеопластический синдром
Лекарственно-индуцированный (например, пропилтиоурацилом) васкулит
Воспалительное заболевание кишечника

Примечание: ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; IgA – иммуноглобулин А.

с полиангиитом (ЭГПА), ранее известный как синдром Чарджа–Стросс; и *микроскопический полиангиит* (МПА). Иногда используется третий подход к классификации, который основывается на разделении васкулитов по наличию или отсутствию гранулематозного воспаления. Два ААВ – ГПА и ЭГПА, так же как и васкулиты с поражением крупных сосудов, артериит Такаюсу и *гигантоклеточный артериит* (ГКА), характеризуются наличием гранулематозного воспаления.

Эпидемиология

Общую заболеваемость и распространенность легочных васкулитов трудно оценить вследствие существенных недостатков всех доступных эпидемиологических исследований, ограничивающих их использование. Имеющиеся данные не отличаются ни географическим, ни этническим разнообразием, определение случаев и методология сбора данных

между разными исследованиями различаются. Наиболее часто распознаваемым системным васкулитом является ГКА, ежегодная заболеваемость которым колеблется в пределах 150–350 : 1 млн чел. среди лиц старше 50 лет. Люди скандинавского происхождения имеют более высокий риск заболевания, особенно в старшем возрасте. В европейской популяции распространенность первичных системных васкулитов составляет от 90–300 : 1 млн населения. Среди отдельных заболеваний ежегодная заболеваемость ГПА колеблется в пределах 4,9–10,9 : 1 млн, ЭГПА – 0,5–4,2 : 1 млн, МПА – 2,7–11,6 : 1 млн случаев. Распространенность ГПА варьируется в рамках 24–157 : 1 млн, ЭГПА – 7–38 : 1 млн, МПА – 0–66 : 1 млн случаев. Среди вторичных васкулитов собрано больше всего данных по ревматоидному артриту, ассоциированному с васкулитом (заболеваемость – 12,5 : 1 млн случаев), хотя с появлением биологических препаратов уровень заболеваемости резко снизился. Наконец, частота заболеваемости васкулитом, ассоциированным с *системной красной волчанкой* (СКВ), составляет 3,6 : 1 млн случаев [3].

Нормальная анатомия и гистология сосудов

Для клинической оценки заболеваний, в основе которых лежит патология сосудистого русла, необходимо знание нормальной организации артериального и венозного кровоснабжения в легких. В легких имеется двойное кровоснабжение: легочное и бронхиальное кровообращение. Бронхиальные артерии относятся к большому кругу кровообращения, отходят от аорты и межреберных артерий и образуют сплетения в бронхиальной стенке. Бронхиальные вены тесно связаны с бронхиальными артериями и обычно не поражаются при легочном васкулите.

В период эмбриогенеза легочная артериальная система формируется в тандеме с ветвями бронхиального зачатка и при гистологическом исследовании распознается по непосредственной близости к соответствующему бронху или бронхиоле (рис. 1А). В здоровых легких артериальные сосуды имеют схожий с прилегающими бронхами или бронхиолами размер. Таким образом, выраженные различия между диаметром близлежащих сосудов и дыхательных путей могут быть признаком патологии [4].

Артериальная система состоит из 4 компонентов: артерий эластического типа, артерий мышечного типа, артериол и капилляров. *Артерии эластического типа* имеют диаметр > 0,5–1,0 мм и могут быть распознаны макроскопически. Они состоят из эндотелиальных клеток внутреннего слоя, гладкомышечного медиального слоя и имеют хорошо развитую, многослойную эластическую пластинку. *Артерии мышечного типа* имеют диаметр от 100 до 500 мкм и состоят из эндотелиальных клеток внутреннего слоя, гладкомышечного медиального слоя, которые связаны 2 эластическими пластинками (внутренней и наружной), и с помощью коллагеновых

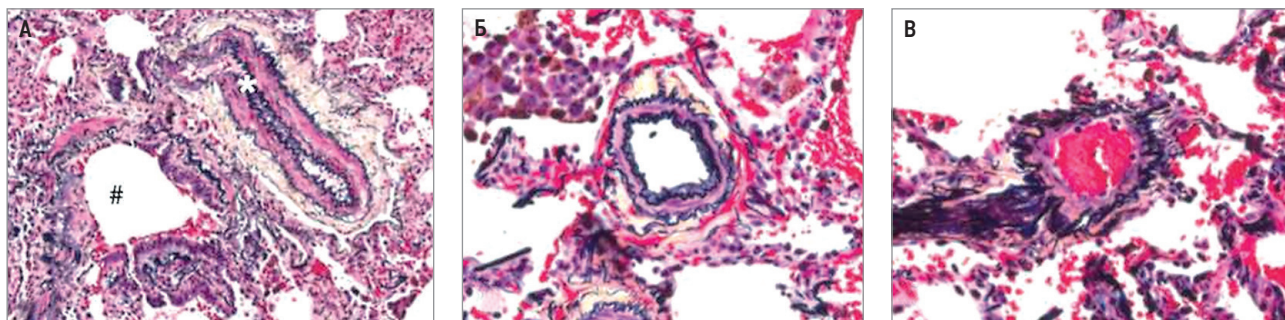


Рис. 1. Нормальный внешний вид легочной артерии, малой мышечной легочной артерии и вены: А – связь между легочной артерией (*) и бронхиолой (#); пентахромная окраска по Мовату; Б – мышечная легочная артерия в периферической части легких с выделением внутренней и внешней эластичной пластинки черным цветом; пентахромная окраска по Мовату; В – мелкая легочная вена в периферической части легкого с выделением одной эластичной пластинки

волокон адвентиция. Толщина гладкомышечного слоя по мере уменьшения диаметра сосудов также постепенно уменьшается, и в артериоле этот слой отсутствует. *Артериолы* характеризуются диаметром < 100 мкм и отсутствием мышечного медиального слоя, однако при различных заболеваниях мышечный слой в них может появляться. Артериолы постепенно переходят в капилляры. *Капилляры* характеризуются наличием 1 слоя эндотелиальных клеток и подстилающей базальной мембраны. Они образуют часть альвеолярных перегородок и наиболее часто поражаются при легочном васкулите. При окраске биоптатов легких гематоксилином и эозином идентифицировать капилляры сложно, поскольку в норме в альвеолярных перегородках может находиться большое число клеток (фибробласты, мононуклеарные воспалительные клетки).

Легочные вены в зрелых легких расположены обычно вдали от бронхов, в междольковых перегородках, поскольку эмбриональные легочные вены образуют разветвления, которые растут внутрь мезенхимы, окружающей зачатки легких. Легочные вены можно отличить от легочных артерий по наличию в их стенке 1 эластической пластинки (рис. 1Б и 1В). В пораженных легких может возникать редупликация эластической пластинки, что приводит к «артериализации» легочных вен. В этом случае единственным индикатором типа сосуда может служить его анатомическое расположение.

Гистопатология васкулита

Хотя диагноз васкулита никогда не ставится только на основании гистологической картины; как в диагностике, так и в субклассификации рекомендуется учитывать размер и локализацию пораженных сосудов (рис. 2). При всех васкулитах общей находкой является инфильтрация воспалительными клетками (воспаление) сосудистой стенки с деструкцией эластической пластинки (при поражении артерий или вен), которая часто сопровождается фибриноидным некрозом. В эндотелиальном слое стенки сосуда могут наблюдаться изменения с нарушением структуры клеток, даже гибелью клеток эндотелия и субэндотелиальным воспалением (эндотелиитом).

Тип воспаления может широко варьировать, могут наблюдаться нейтрофильные, эозинофильные, лимфоплазматические или смешанные инфильтраты. Особенно важно идентифицировать гранулематозное воспаление, морфологически проявляющееся плохо сформированными гранулемами или многоядерными гигантскими клетками и/или эпителиоидными гистиоцитами, поскольку его наличие или отсутствие положено в основу одного из уровней классификации (см. выше).

Термин «капиллярит» применяется для описания васкулита капилляров. Однако при обычном окрашивании гематоксилином и эозином бывает сложно идентифицировать сами капилляры, не говоря уже о нарушении эндотелия их стенки, идентификация которого необходима для постановки диагноза. В связи с этим для диагностики капиллярита используется его косвенный признак – идентификация нейтрофилов и осколков ядра (признаков апоптоза) в стенке альвеолярной перегородки.

Важную информацию позволяет получить оценка не только размера и типа пораженных сосудов, но и изменений в легочной паренхиме, связанных с сосудами. Например, узловатая инфильтрация паренхимы обычно наблюдается при ГПА вместе с микроабсцессами, некрозом, эозинофильной пневмонией, организуемой пневмонией и/или кровоизлиянием. Специфические патологические признаки более детально обсуждаются ниже.

Патогенез и этиология

Существует гипотеза, что большинство васкулитов опосредованы иммунопатогенетическими механизмами, которые запускаются в ответ на антигенные стимулы. Остается неизвестным, почему у некоторых пациентов развивается васкулит как реакция на конкретный стимул, а у других – нет. Этиология, скорее всего, является многофакторной и включает генетическую предрасположенность, воздействие факторов окружающей среды и индивидуальные особенности иммунных реакций. Недавнее масштабное геномное исследование выявило связь ААВ с носительством определенных генов главного комплекса гистосовместимости, α_1 -антитрипсина,

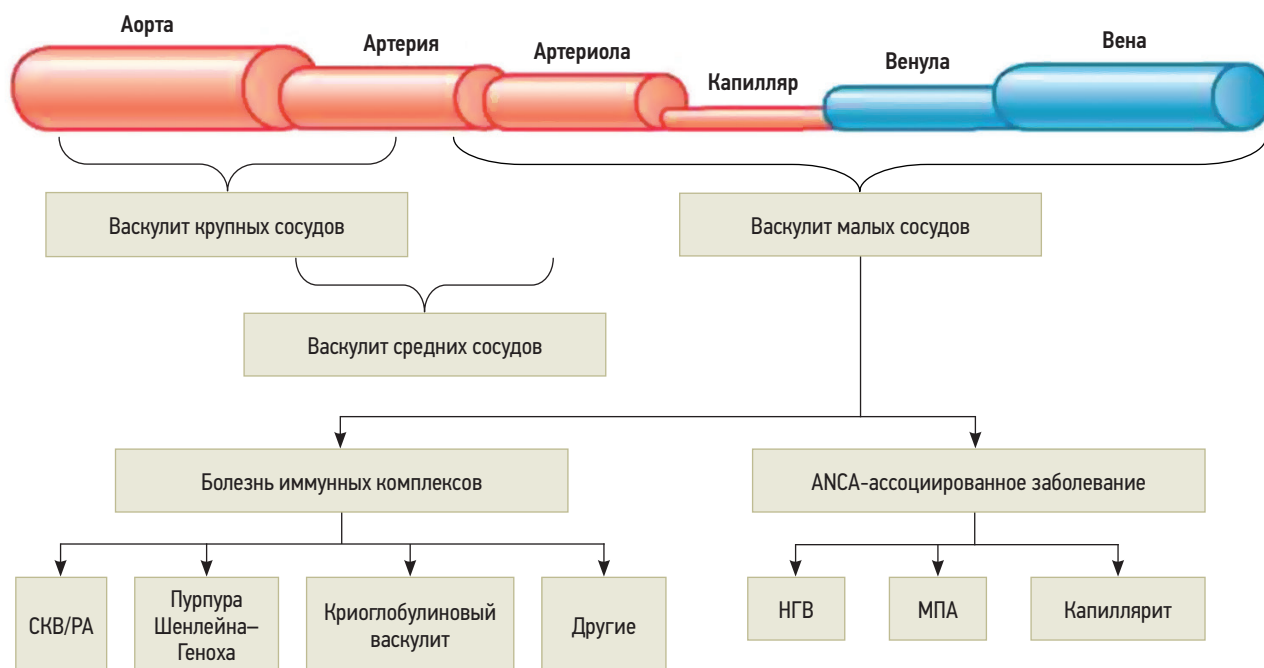


Рис. 2. Взаимосвязь между размером сосудов и механизмом развития. Васкулиты малых сосудов показаны как болезни иммунных комплексов и ANCA-ассоциированные заболевания

Примечание: ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; МПА – микроскопический полиангиит; НГВ – некротический гранулематозный васкулит; СКВ/РА – системная красная волчанка / ревматоидный артрит.

протеиназы-3 (PR3), что подтверждает вклад генетических факторов в развитие заболевания [5].

На сегодняшний день известны 3 основных механизма патогенеза легочных васкулитов: 1) продукция аутоантител с активацией нейтрофилов и повреждением эндотелия; 2) отложение иммунных комплексов; 3) патогенные реакции лимфоцитов. Для каждого из этих механизмов характерна комбинация прямой иммунологической атаки и реакции эндотелия и сосудистой стенки, что лежит в основе патогенеза и клинических проявлений васкулита [6].

Для легочных васкулитов характерно большое разнообразие аутоантител, в т. ч. антитела к гломерулярной базальной мембране (к коллагену типа IV), антитела к клеткам эндотелия, антитела к ламинину, антифосфолипидные (например, анти- β_2 -гликопротеин I и антикардиолипиновые) антитела, и среди прочего ANCA. Наиболее хорошо изучен механизм, предложенный для ААВ, особенно ГПА. Хотя клинический синдром был описан еще в 1930-х гг. [7–9], только в 1982 г. появились данные о специфических аутоантителах, ныне известных как ANCA [10]. Хотя роль ANCA в патогенезе заболевания еще не полностью определена, имеются убедительные модели *in vitro*, модели на животных и клинические доказательства, подтверждающие их ключевую роль. Хотя наличие ANCA и не является достаточным для запуска болезни, их наличие требуется для развития или рецидива системного заболевания. Это подтверждают следующие клинические данные: 1) связь между наличием этих аутоантител, развитием системных осложнений васкулита и прогнозом; 2) эффективность моноклональных

анти-CD20 антител (ритуксимаба) в отношении снижения титров ANCA и контроля активности заболевания; 3) более низкий риск клинического рецидива у ANCA-отрицательных пациентов.

Большинство клинически значимых ANCA направлены против бактерицидных компонентов, используемых нейтрофилами при защите хозяина. Эти антитела продемонстрировали значительный провоспалительный эффект с активацией нейтрофилов, моноцитов и эндотелиальных клеток [11]. ANCA стимулируют высвобождение хемокинов из нейтрофилов, моноцитов и эндотелиальных клеток, повышают экспрессию молекул клеточной адгезии на эндотелии, способствуют высвобождению протеолитических ферментов и кислородных радикалов из активированных нейтрофилов [12, 13]. Каждый из этих этапов может внести свой вклад в наблюдаемое повреждение сосудов и тканей. Более того, в модели на животных была продемонстрирована способность антител к миелопероксидазе (анти-МПО) вызывать некротический васкулит, что еще больше подтверждает связь между образованием антител и развитием заболевания [14, 15].

Триггер продукции и персистенции ANCA малопонятен. Была предложена роль острой инфекции / воспаления в патофизиологии заболевания, поскольку хроническая или сопутствующая инфекция часто приводят к обострению или рецидиву заболевания [16–18]. Кроме того, были выявлены положительные ANCA к разнообразным антигенам, определяемым при вирусных, грибковых, бактериальных, протозойных инфекциях, а также при подостром бактериальном эндокардите и муковисцидозе [19, 20].

Было выдвинуто предположение, что инфекция может способствовать возникновению ANCA через молекулярную мимикрию и способствовать их поддержанию через стимуляцию Т- и В-лимфоцитов микробными суперантигенами. Например, у некоторых пациентов с ААВ наблюдалась выработка антител к *лизосом-ассоциированному мембранному белку 2* (LAMP2), который обнаруживается в нейтрофилах. Белок LAMP2 гомологичен бактериальному адгезину FimH-белку, который экспрессируется в грамотрицательных бактериях, а антитела к LAMP2 и FimH способны вызывать гломерулонефрит у животных в эксперименте [21].

Одним из предполагаемых механизмов развития васкулита является также прямая инвазия патогенных микроорганизмов (например, бактерий, микобактерий, спирохет, риккетсий, грибов, вирусов) в стенку сосуда, что приводит к острой прямой «васкулитной» реакции, а также к отложению циркулирующих иммунных комплексов в стенке кровеносного сосуда. Последнее может привести к активации комплемента, продукции анафилатоксина и дегрануляции тучных клеток. Дегрануляция тучных клеток приводит к выделению вазоактивных веществ. Анафилатоксины могут выступать в качестве агентов для хемотаксиса нейтрофилов, эозинофилов и мононуклеарных воспалительных клеток. Классическим заболеванием с таким патогенетическим механизмом является СКВ, при которой иммунные комплексы с ядерными антигенами, такими как ДНК, иммуноглобулины и комплементарные белки, приводят к повреждению сосудов [22, 23]. К васкулитам, связанным с циркулирующими иммунными комплексами, также относят ревматоидный васкулит, пурпуру Шенлейна–Геноха и криоглобулинемический васкулит.

Предполагают, что aberrantные ответы лимфоцитов способствуют как гранулематозному воспалению, наблюдаемому при ГПА и ЭГПА (Т-лимфоциты), так и продукции ANCA (В-лимфоциты). Активированные Т-лимфоциты можно обнаружить в периферической крови пациентов с ГПА даже при ремиссии заболевания, а маркеры активации Т-лимфоцитов коррелируют с активностью заболевания [24]. Кроме того, наблюдается увеличение Th17-положительной популяции Т-лимфоцитов (полагают, что это способствует аутоиммунным реакциям) и уменьшение регуляторной функции Т-лимфоцитов (Treg), что позволяет предположить потерю толерантности [24–27]. Наконец, у пациентов с ГПА увеличивается образование Th1-цитокинов (фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов (IL)-1 и -8, в то время как у больных ЭГПА повышается продукция интерферона- γ , IL-4, -5 и -13 [28, 29]. Эозинофилы, очевидно, являются центральным звеном патогенеза ЭГПА, что подтверждается успешным использованием при данной патологии ингибитора IL-5 (ключевого цитокина созревания, дифференцировки и выживания эозинофилов) меполизумаба [30, 31].

Также успешный опыт использования ритуксимаба при ЭГПА подчеркивает немаловажную роль В-лимфоцитов в патогенезе заболевания [32, 33].

Первоначальный диагноз

Клинические сценарии, указывающие на возникновение васкулита

Нельзя переоценить анамнестические данные при подозрении на васкулит. Для постановки диагноза, возможно, потребуется более подробно изучить симптомы, которые изначально кажутся не связанными с болезнью и имеющими второстепенное значение, потому что как васкулит, так и имитирующие его состояния (например, заболевания соединительной ткани, инфекции, злокачественные опухоли, токсические реакции на лекарственные препараты), характеризуются разнообразной клинической картиной. Аналогичным образом тщательное физическое обследование позволяет обнаружить бессимптомное заболевание. Следует отметить, что выявление конкретных клинических сценариев может указывать на наличие системного васкулита [34].

Деструктивные изменения верхних дыхательных путей

Может вызвать подозрения хронический рефрактерный синусит, для которого были исключены первичные инфекционные, аллергические и анатомические причины, и/или при котором обнаруживаются деструкция мягких тканей или костей, хронические язвенные повреждения.

Выявление полостных или узловых заболеваний при визуальной диагностике грудной клетки

При использовании рентгенологических методов исследования органов грудной клетки часто выявляют большое количество неспецифических изменений при легочных васкулитах. В то же время подозрение должно вызвать наличие узловых или полостных образований. Хотя наиболее распространенными заболеваниями являются инфекции и злокачественные новообразования, в определенных клинических условиях следует рассмотреть вероятность возникновения васкулита, особенно ААВ. В подтверждение этого следует отметить, что полости выявляются у 35–50% пациентов, а узловые образования – у 55–70% пациентов с ГПА [35, 36].

Диффузное альвеолярное кровоизлияние

К диффузному альвеолярному кровоизлиянию (ДАК) относится диффузное внутриальвеолярное кровотечение обычно из альвеолярных капилляров и реже – из прекапиллярных артериол и посткапиллярных венул. Независимо от наличия у пациентов таких «классических» симптомов, как кровохарканье, диффузные альвеолярные затемнения и низкий гематокрит, вероятность ДАК должна рассматриваться у всех пациентов с недиагностированным заболеванием органов дыхания. Кровохарканье

сложно поддается идентификации, поскольку оно часто носит прерывистый характер и наблюдается только у трети пациентов. Альвеолярные затемнения не всегда являются диффузными, а снижение гематокрита иногда определяется с трудом. Поэтому возможность ДАК следует рассматривать у пациентов с необъяснимыми альвеолярными затемнениями, особенно когда эти изменения возникают на фоне симптомов заболеваний соединительной ткани или впервые выявленной почечной недостаточности. Увеличение диффузионной способности легких на > 30% по сравнению с исходным значением может иметь диагностическое значение, хотя у пациента с острым заболеванием оно наблюдается редко.

ДАК диагностируется при помощи бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). С помощью бронхоскопа вводят и отсасывают серию аликвот (объемом 30–60 мл) стерильного физиологического раствора (общим объемом 100–300 мл). Если серийные аликвоты БАЛ становятся более геморрагическими или как минимум стабильно содержат кровь, устанавливается диагноз ДАК. Подтверждение ДАК не указывает на наличие васкулита. ДАК может быть вызвано как заболеваниями, в основе которых лежит капиллярит (в т. ч. первичным идиопатическим и вторичным васкулитом) (рис. 3), так и заболеваниями с диффузным альвеолярным повреждением и вторичным умеренным кровоизлиянием (табл. 2). У всех пациентов с ААВ, осложненным ДАК, выявляется капиллярит. Однако единственной диагностической находкой может быть и простое кровоизлияние, особенно после начала лечения. Когда ДАК с патологическим легочным капилляритом является единственным клиническим проявлением васкулита, используется термин «идиопатический легочный слабоиммунный капиллярит», и этот синдром классифицируется в группе первичных идиопатических васкулитов малых сосудов, независимо от статуса ANCA.

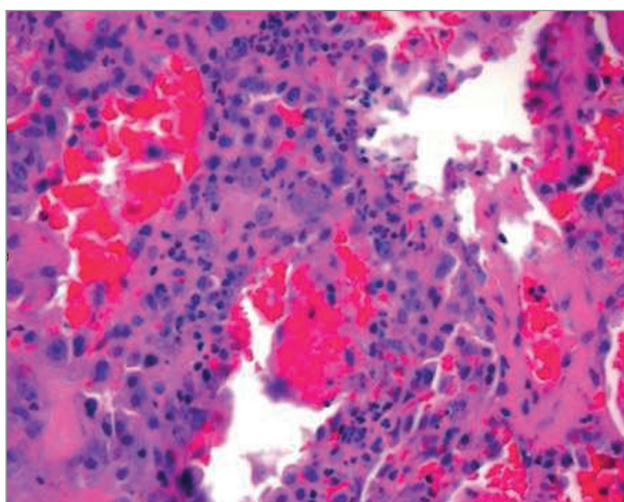


Рис. 3. Капиллярит с повреждением альвеолярной перегородки инфильтрацией нейтрофилов и обломками ядерного материала; нечеткие границы перегородок, указывающие на повреждение стенок

Таблица 2. Причины диффузного альвеолярного кровоизлияния (по Green R.J. et al., 1997 [234], Fontenot A.P. et al. (ed.), 2003 [235])

С гистопатологическим капилляритом
Классические васкулиты:
первичный идиопатический васкулит малых сосудов:
• ANCA-ассоциированные – ГПА, ЭГПА, МПА;
• изолированный слабоиммунный легочный капиллярит;
иммунокомплексный:
• антиклубочковое заболевание базальной мембраны (синдром Гудпасчера);
• IgA-васкулит (пурпура Шенлейна–Геноха);
• криоглобулинемический васкулит;
вторичный васкулит:
• классическое аутоиммунное заболевание:
– системная красная волчанка;
– другие (например, ревматоидный артрит, склеродермия);
• первичный антифосфолипидный синдром
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
Лекарственно-индуцированные заболевания (химиотерапевтические средства, дифенилгидантоин)
Болезнь Бехчета
Без капиллярита (простое кровоизлияние)
Идиопатический легочный гемосидероз
Коагулопатия
Митральный стеноз
Повреждение при аспирации
Лекарственно-индуцированные заболевания (химиотерапевтические средства, пеницилламин, тримеллитовый ангидрид, амиодарон, нитрофурантоин)

Примечание: ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; ГПА – гранулематоз с полиангиитом; ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; МПА – микроскопический полиангиит; IgA – иммуноглобулин А.

Примечательно, что в крупном международном регистре системных васкулитов DCVAS, среди пациентов с ААВ 2,4% лиц были позитивны как по ANCA, так и по анти-БМК-антителам (двойная позитивность; БМК – базальная мембрана клубочков), и 37,5% из них имели ДАК, что было значительно чаще, чем у негативных по анти-БМК-антителам пациентов (7,3%) [37].

Острый гломерулонефрит

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) определяется путем идентификации активного осадка в анализе мочи, в т. ч. гематурии (особенно с дисморфными эритроцитами), цилиндрурии и протеинурии (> 500 мг/день), при повышении уровня мочевины и креатинина сыворотки крови. Для этого необходимо проводить микроскопию свежего образца мочи, поскольку цилиндры и дисморфные эритроциты распадаются в течение 30–60 мин.

После выявления БПГН следует проводить дифференциальный диагноз между такими заболеваниями, как ААВ, идиопатический слабоиммунный гломерулонефрит (изолированный васкулит малых сосудов почек), СКВ, синдром Гудпасчера, постинфекционный гломерулонефрит, IgA-нефропатия, пурпура Шенлейна—Геноха, эссенциальная криоглобулинемия и мембранопролиферативный гломерулонефрит [38–41].

Легочно-почечный синдром

Классический легочно-почечный синдром определяется одновременным наличием ДАК и БПГН. Однако во всех случаях, когда деструктивное поражение дыхательных путей, или узлы, или полости на рентгенограммах грудной клетки сочетаются с почечной недостаточностью, следует также исключать васкулит. Необходимо проведение дифференциального диагноза между ААВ, синдромом Гудпасчера и СКВ.

Пальпируемая пурпура

Наличие пальпируемой пурпуры при физикальном обследовании указывает на наличие васкулита малых сосудов кожи [42]. Наиболее распространенным объяснением является кожный васкулит, возникший в результате реакции на лекарственный препарат (связанный с гиперчувствительностью). Также можно рассматривать ААВ, криоглобулинемию, болезни соединительной ткани, инфекции и злокачественные новообразования.

Множественный мононеврит

Множественный мононеврит, определяемый как развитие патологических изменений в ≥ 2 периферических нервах, должен вызвать особые подозрения [43, 44]. Могут наблюдаться разнообразные симптомы поражения периферической или центральной нервной системы, включая боль, онемение, парестезии, слабость или потерю функции (например, внезапно наступившее онемение стопы или кисти).

Мультисистемные заболевания

Необычные комбинации признаков и симптомов, когда в патологический процесс вовлечены несколько систем и органов либо одновременно, либо в течение длительного времени, требуют исключения васкулита. Для точной диагностики необходима высокая квалификация врача, потому что такие распространенные явления, как конституциональные симптомы (например, лихорадка неясного генеза), «необычные» высыпания, мигрирующий полиартрит или «хронический синусит», могут быть проявлением васкулита, особенно при наличии одышки, почечной недостаточности или патологических изменений на рентгенограммах органов грудной клетки.

Интерстициальное заболевание легких

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) чаще описано у пациентов с МПА, несколько реже

при ГПА и гораздо реже при ЭГПА; наиболее часто ассоциируется с позитивностью по МПО-ANCA и негативно влияет на продолжительность жизни пациентов [45–51]. Причем ИЗЛ может не только развиваться одновременно с другими признаками ААВ, но и предшествовать развитию васкулита за много лет [47, 52]. Особый интерес представляет группа ANCA-позитивных пациентов с ИЗЛ, у которых даже при длительном динамическом наблюдении достоверная картина ААВ не развивается [53, 54]. Достоверная корреляция между титром ANCA и тяжестью ИЗЛ не выявлена [55]. Наиболее частым рентгенологическим и гистологическим паттерном ANCA-ассоциированного ИЗЛ считается обычная интерстициальная пневмония (ОИП), несколько реже встречается неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) [55–58], а признаки активного васкулита определяются в биоптатах легкого у меньшинства пациентов [56]. Интересно, что так же, как и при идиопатических интерстициальных пневмониях, при ANCA-ассоциированном ИЗЛ нередко встречается полиморфизм гена *MUC5B* [59], при паттерне ОИП отмечается отсутствие эффекта от иммуносупрессивной терапии, а при паттерне НСИП – напротив, положительная клиническая динамика [52]. Экспертами клиники Mayo (США) был разработан алгоритм лечения пациентов с МПО-ИЗЛ (рис. 4) [60], который предполагает принятие решения об инициации иммуносупрессивной терапии в зависимости от преимущественного КТ-паттерна, при этом место антифибротической терапии в лечении данных групп пациентов не определено. Другие авторы предлагают выделять 2 принципиально разных субтипа ANCA-ИЗЛ:

- развивающийся задолго до системного васкулита субтип с МПО-ANCA и преимущественным паттерном ОИП, прогноз при котором преимущественно определяется ИЗЛ и потому возможно рассмотрение терапии антифиброзными препаратами, а также требуется динамическое наблюдение на предмет развития проявлений васкулита;
- развивающийся одновременно с другими проявлениями васкулита субтип с PR3-ANCA и преимущественным паттерном НСИП, при котором целесообразна иммуносупрессивная терапия [51].

Учитывая вышесказанное, некоторые авторы считают целесообразным исследование ANCA у всех пациентов с идиопатическими интерстициальными пневмониями [61], хотя в перечень аутоантител при ИЗЛ с аутоиммунными чертами ANCA не внесены [62], а другие авторы считают малополезным рутинный скрининг на ANCA у пациентов без типичных клинических признаков системного васкулита [63]. Необходимо также помнить, что картина ИЗЛ у пациентов с ААВ может быть имитирована присоединением на фоне иммуносупрессивной терапии пневмоцистной пневмонии [61].

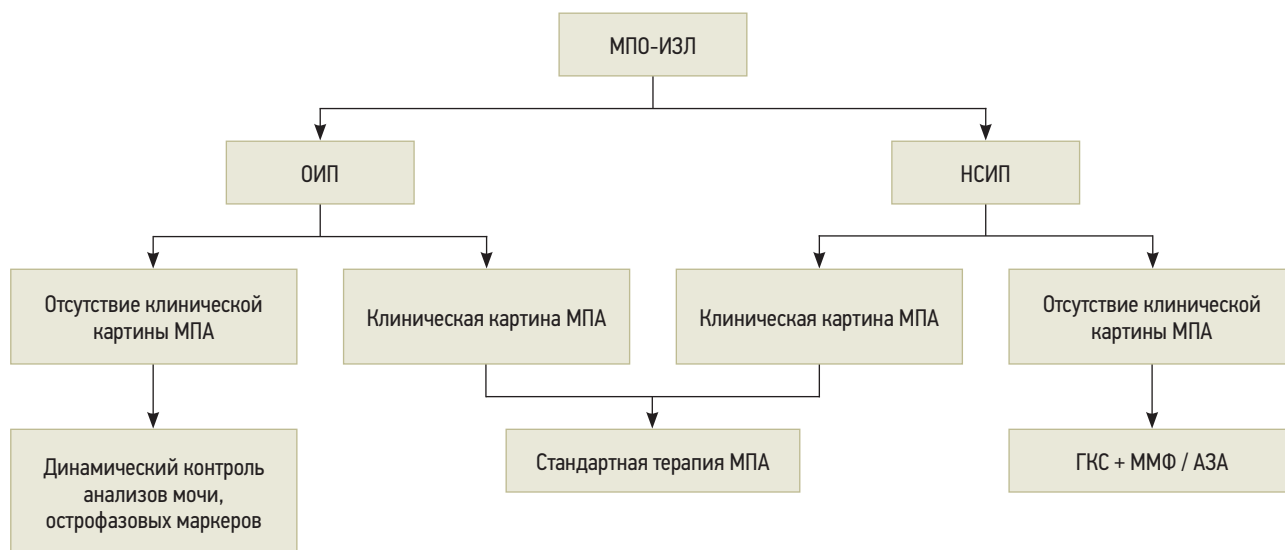


Рис. 4. Алгоритм лечения МПО-ассоциированных интерстициальных заболеваний легких (по Langford С.А., 1998 [70])

Примечания: ГКС – глюкокортикостероиды; ММФ – микофенолата мофетил; АЗА – азатиоприн; МПА – микроскопический полиангиит; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; МПО – антитела к миелопероксидазе, ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких.

Специфическое тестирование

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела

ANCA были впервые обнаружены и описаны *D.J. Davies et al.* [10] в начале 1980-х гг. по характерной картине диффузного иммунофлуоресцентного окрашивания фиксированных этанолом нейтрофилов у пациентов с гломерулонефритом и ГПА. Примерно в это же время у пациентов с МПА и слабоиммунным гломерулонефритом была описана картина перинуклеарного иммунофлуоресцентного окрашивания фиксированных этанолом нейтрофилов [10].

В настоящее время описаны 3 конкретные модели *непрямой иммунофлуоресценции (indirect immunofluorescent – ИИФ): цитоплазматическая (с-ANCA) (рис. 5А), перинуклеарная (р-ANCA) (рис. 5Б) и атипичная (а-ANCA)*. Антитела с-ANCA в первую очередь, но не исключительно направлены против PR3 (в азурофильных гранулах), в то время как р-ANCA чаще всего направлены против МПО (также в азурофильных гранулах), но с гораздо более широкой группой потенциальных внутриклеточных мишеней. Тестирование на PR3 и МПО методом *иммуноферментного анализа (ИФА)* является коммерчески

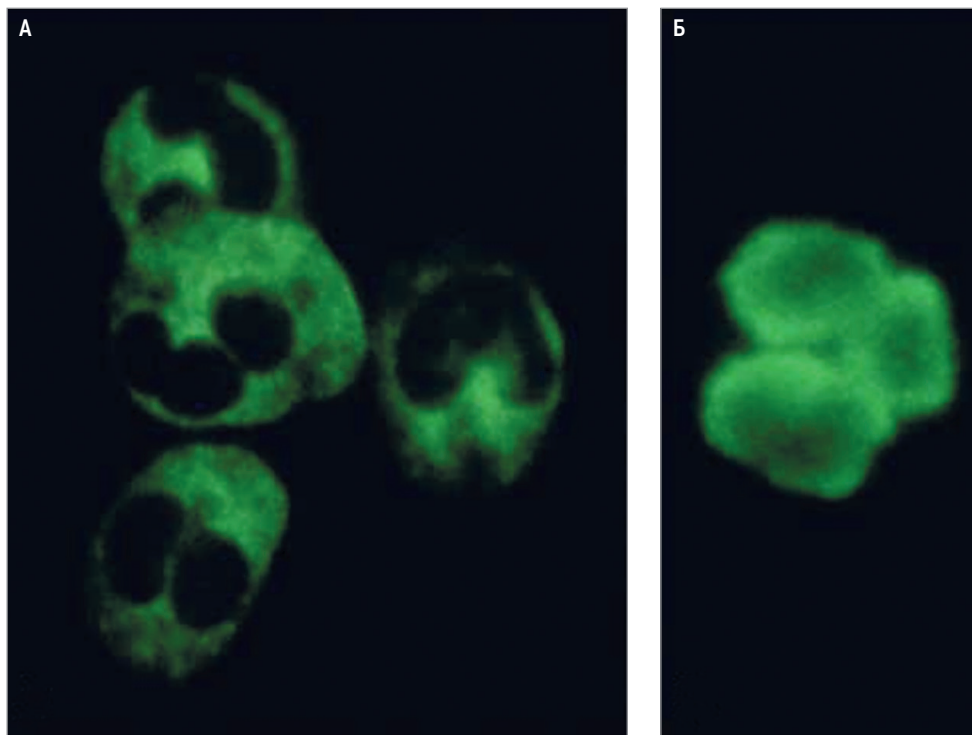


Рис. 5. Образцы непрямого иммунофлуоресцентного окрашивания: А – для с-ANCA; Б – для р-ANCA
Примечание: ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; с-ANCA – цитоплазматическая модель непрямого иммунофлуоресценции; р-ANCA – перинуклеарная модель непрямого иммунофлуоресценции.

доступным и имеет важное клиническое значение. Эти антитела тесно связаны с васкулитом малых сосудов легких, ГПА, ЭГПА и МПА. Все т. н. ANCA-ассоциированные васкулиты малых сосудов поражают малые сосуды и характеризуются развитием слабоиммунного, серповидного и очагового некротического гломерулонефрита. Однако, хотя положительный результат ИФА на ANCA является распространенным при этих заболеваниях, он определяется не всегда.

Диагностическая польза тестирования на ANCA зависит от его чувствительности, специфичности и положительной прогностической ценности по отношению к разным типам васкулитов: исследование с-ANCA (или анти-PR3) более информативно для диагностики ГПА, а р-ANCA (или анти-МПО) – для МПА и ЭГПА. При использовании без разбора положительная прогностическая ценность тестирования резко снижается. *L.A. Mandl et al.* показали, что прогностическая ценность тестирования на ANCA может быть увеличена без снижения их чувствительности при его проведении в соответствии с клиническими рекомендациями [64]. Большинство центров в качестве первоначального скрининга для определения ANCA используют или ИФ, или ИФА-анализ на PR3 и МПО по отдельности. В то же время сочетание тестирования на ANCA методом ИФ и ИФА максимизирует их чувствительность [64–68].

Анализ на с-ANCA характеризуется высокой чувствительностью (90–95%) при активном системном ГПА, несколько меньшей чувствительностью (65–85%) – при ГПА, ограниченном одним органом, и еще меньшей – для ГПА в стадии ремиссии [69]. Специфичность составляет ~ 90%. В клинических ситуациях с очень высокой вероятностью наличия заболевания до исследования положительный результат на с-ANCA / анти-PR3 имеет достаточную прогностическую ценность и позволяет обойтись без биопсии [70]. С другой стороны, р-ANCA и анти-МПО не обладают достаточной чувствительностью и косвенно указывают на наличие ЭГПА, МПА или слабоиммунного БПГН, поскольку они также могут быть найдены при ревматоидном артрите, синдроме Гудпасчера, аутоиммунном гепатите, воспалительных заболеваниях кишечника и ряде других клинических состояний [67].

Значительное внимание было сосредоточено на роли ANCA в оценке активности заболевания, в частности на значении повышенных титров ANCA в прогнозировании рецидива [71]. К сожалению, четкая связь между титрами антител и активностью заболевания не выявлена. В проспективном интервенционном исследовании было показано, что уменьшение титров ANCA не прогнозирует длительность ремиссии, а их увеличение не прогнозирует рецидив васкулита. Увеличение титров было связано с рецидивом только у 40% пациентов в течение 12-месячного периода. Поэтому изменение терапии у больных ААВ должно основываться на клиниче-

ских показателях активности болезни, независимо от титров ANCA [69].

Согласно более ранним рекомендациям, всем пациентам с подозрением на васкулит (при соответствующих клинических показаниях) сначала должны быть выполнены тесты на ANCA методом ИФ, а затем все положительные образцы должны быть протестированы на анти-PR3 и МПО-специфичность [72]. При этом, согласно современным стандартам, тестирование на ANCA необходимо выполнять в аккредитованных лабораториях, которые участвуют в программах внешнего контроля качества и проходят регулярный аудит руководства и персонала, участвующего в проведении исследований [73]. Кроме того, следует определять ANCA именно методом ИФА, в то время как применение ИФ оправдано только в случае отрицательных или сомнительных результатов у пациентов с подозрением на ААВ [74]. Следует также признать, что отсутствие положительного теста не исключает диагноз васкулита. Действительно, в то время как понятие «ANCA-ассоциированные» относится к определенной категории пациентов с васкулитами в целом и отражает определенные патогенетические механизмы развития заболевания, у отдельных пациентов с ААВ вполне возможны отрицательные результаты по ANCA (или анти-PR3/МПО).

Другие лабораторные исследования

Для исключения инфекции должен проводиться посев культуры крови и проб из других потенциально пораженных органов (если получены образцы ткани). Рутинные лабораторные анализы (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, в т. ч. определение мочевины и креатинина крови, функциональные пробы печени) также должны быть проведены, хотя их результаты обычно носят неспецифический характер. Повышенная скорость оседания эритроцитов и повышение уровня С-реактивного белка часто выявляются, но не имеют достаточной специфичности.

Общий анализ мочи с микроскопией должен быть выполнен на свежих образцах у всех пациентов, так как протеинурия и микроскопическая гематурия являются частыми ранними находками при ГПА и МПА. У всех пациентов с легочным кровотечением или легочно-почечным синдромом должны быть исследованы антитела к ГБМ. Антиядерные антитела и ревматоидный фактор могут быть положительными при системных васкулитах, хотя высокие титры этих показателей, особенно при обнаружении более специфичных для определенных заболеваний соединительной ткани (например, антитела к двуспиральной ДНК, SS-A/SS-B, анти-RNP, анти-Scl-70, анти-SCL-70, антицентромерные антитела, анти-Jo-1) свидетельствуют в пользу их наличия. Уровень иммуноглобулина (Ig) E и количество циркулирующих эозинофилов должны использоваться при дифференциальной диагностике ЭГПА.

Рентгенологическое исследование грудной клетки

Рентгенография и компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) грудной клетки часто выявляют патологические изменения даже при отсутствии симптомов, так как у > 80% пациентов с ГПА и ЭГПА имеются рентгенологические отклонения. Специфические изменения лучше всего описаны для ГПА и включают солитарные округлые тени в легких (рис. 6) и сливные очаги, особенно с кавитациями (рис. 7), диффузные затемнения по типу «матового стекла» (рис. 8) (особенно при ДАК), консолидацию (рис. 9, 10), ателектаз, а также стеноз бронхов (рис. 11) и изъязвления верхних дыхательных путей (рис. 12). При легочных васкулитах лимфаденопатия (рис. 13) обычно встречается редко, она более характерна для инфекционных болезней и злокачественных новообразований [75]. У пациентов с ЭГПА обычно наблюдаются инфильтраты, гетерогенные затемнения по типу «матового

стекла» или консолидации, а также признаки патологии бронхов.

Другие методы визуализации

КТВР придаточных пазух носа (рис. 12) демонстрирует патологические изменения у большинства (70–90%) пациентов с ГПА и ЭГПА и помогает в выявлении деструкции или изъязвления у пациентов с ГПА. Электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ) служат для определения патологии сердца. Поражение сердца встречается у 5–15% пациентов с ГПА и у 30–50% – с ЭГПА, являясь основной причиной смерти при этих заболеваниях. При обследовании пациентов с доказанным или предполагаемым ААВ прибегают к ЭКГ и ЭхоКГ. Необходимость проведения дополнительных рентгенологических или функциональных исследований определяется индивидуально, в зависимости от клинической ситуации и наличия признаков и симптомов (например, КТВР брюшной полости, КТВР

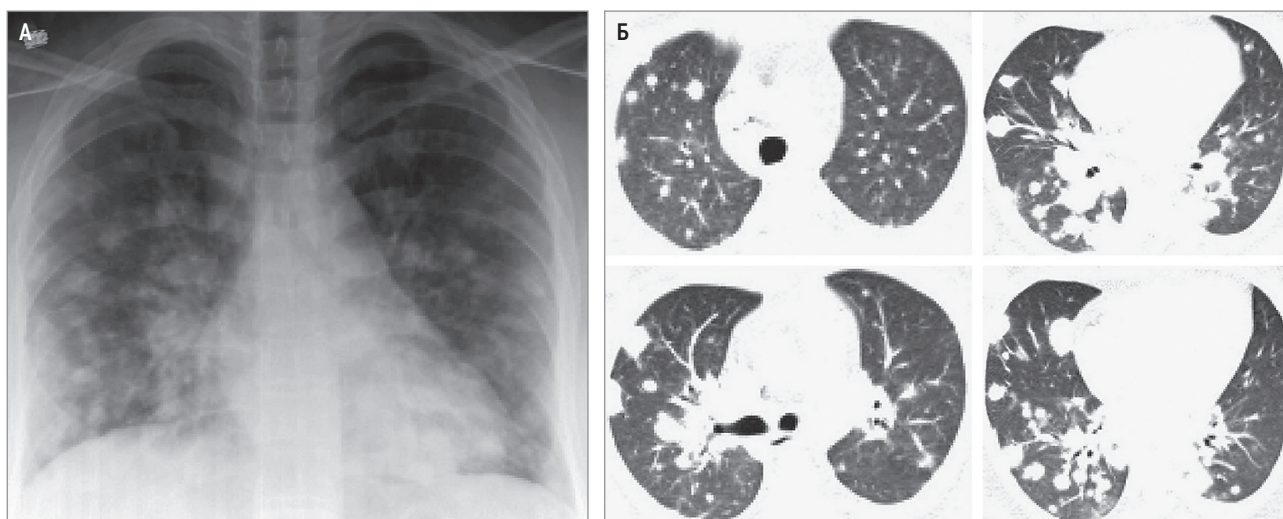


Рис. 6. Узелки при гранулематозе с полиангиитом: А – многочисленные 2-сторонние, различного размера легочные узелки; рентгенография в прямой проекции; Б – многочисленные узелки без образования полостей; компьютерная томография высокого разрешения в аксиальной проекции, легочное окно

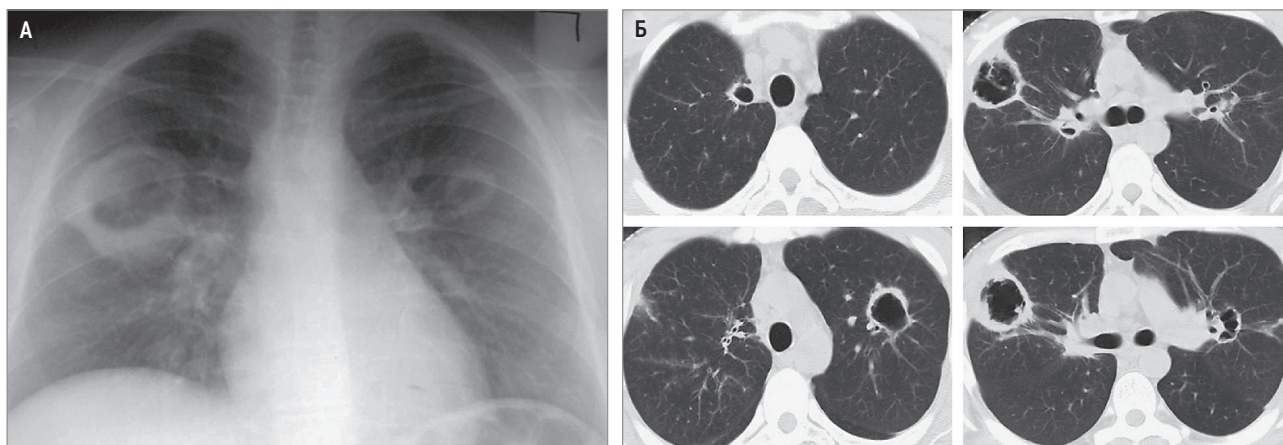


Рис. 7. Полости при гранулематозе с полиангиитом: А – 2-сторонние, разного размера легочные полости; рентгенография в прямой проекции; Б – многочисленные полости с различной толщиной стенок, в некоторых полостях содержимое, но без уровня жидкости; компьютерная томография высокого разрешения в аксиальной проекции, легочное окно

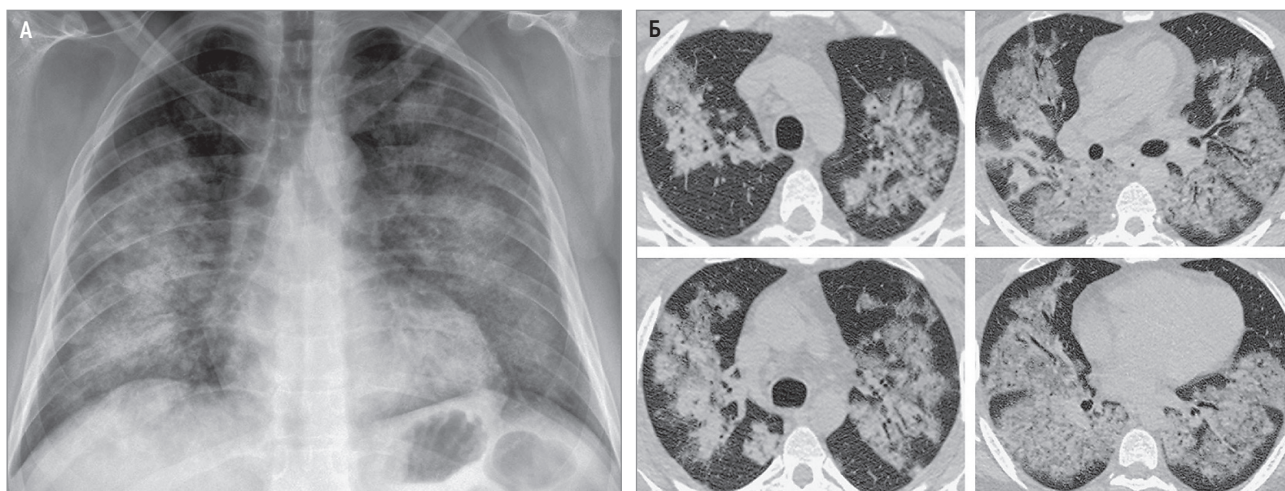


Рис. 8. Диффузные легочные затемнения, обусловленные легочным кровотечением, при гранулематозе с полиангиитом: А – мультифокальные 2-сторонние участки уплотнения легочной ткани; рентгенография органов в прямой проекции; Б – мультифокальные участки по типу «матового стекла», ассоциированные с линейными и ретикулярными изменениями; перибронхиальная локализация этих уплотнений в верхних долях с многочисленными воздушными бронхограммами (находки, обусловленные легочным кровотечением, но неспецифичные); компьютерная томография высокого разрешения в аксиальной проекции, легочное окно

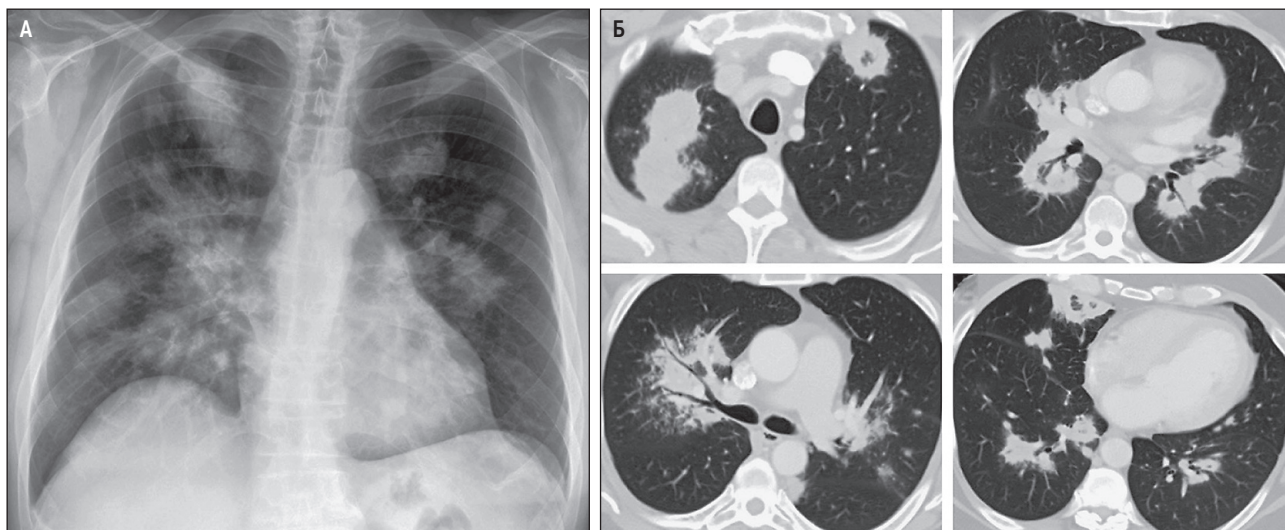


Рис. 9. Консолидация при гранулематозе с полиангиитом: А – несколько узловых и опухолеподобных областей, а также очаги консолидации; рентгенография в прямой проекции; Б – узелки и зоны уплотнения, содержащие просветы бронхов (симптом воздушной бронхографии), обусловленные консолидацией легочной ткани; некоторые инфильтраты – участки «матового стекла», окруженного зоной консолидации (симптом «обратного ободка», демонстрирующий легочный инфаркт); компьютерная томография высокого разрешения в аксиальной проекции, легочное окно

и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, исследование проводимости нервов).

Бронхоскопия

Бронхоскопия в основном используется для диагностики злокачественных новообразований, инфекций, стенотических или язвенных поражений верхних дыхательных путей или бронхов, легочной эозинофилии и альвеолярного кровотечения. БАЛ следует оценить на предмет наличия альвеолярного кровотечения, затем отправить культуру для посева (бактерии, грибки и микобактерии), на цитологию и дифференциальный подсчет клеток. Трансbronхиальная биопсия может дать важную информацию, которая помогает исключить инфекции или новообразования. Однако данная методика малоинформ-

ативна для диагностики васкулита. *G.S. Hoffman et al.* показали, что только 4 из 59 трансbronхиальных биопсий у 48 пациентов с ГПА имели диагностическое значение [76]. *A. Schnabel et al.* обнаружили, что трансbronхиальная биопсия помогла в диагностике ГПА только у 2 из 17 пациентов, в то время как отоларингологическое обследование и биопсия клинически пораженных областей верхних дыхательных путей дали полезную информацию у 13 из 19 пациентов с ГПА [77].

Диагностическая биопсия

Хотя иногда с уверенностью можно установить диагноз без взятия биопсии, для постановки точного диагноза необходимо проведение диагностической биопсии тканей. Биопсия кожи или верхних дыха-

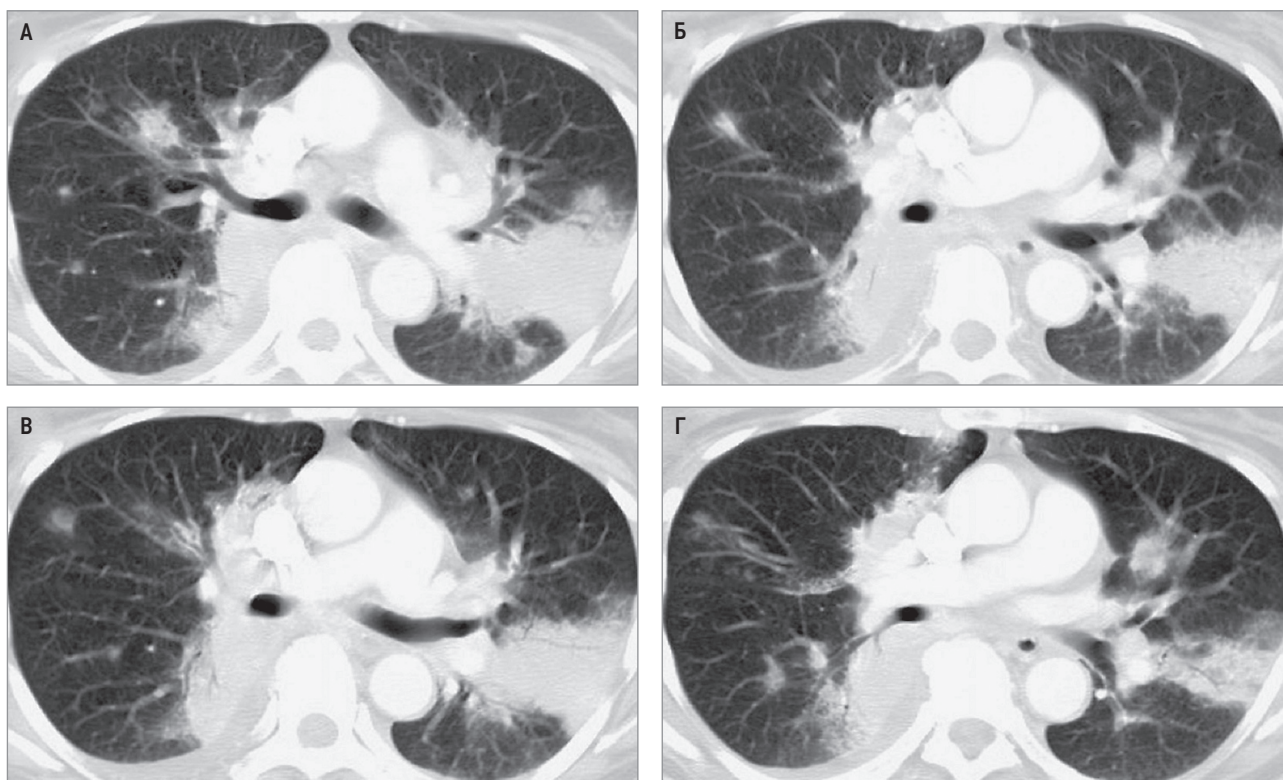


Рис. 10. Консолидация при гранулематозе с полиангиитом; мультифокальные участки консолидации, напоминающие организующуюся пневмонию; симптом воздушной бронхографии в некоторых затемнениях. Компьютерная томография высокого разрешения в аксиальной проекции, легочное окно

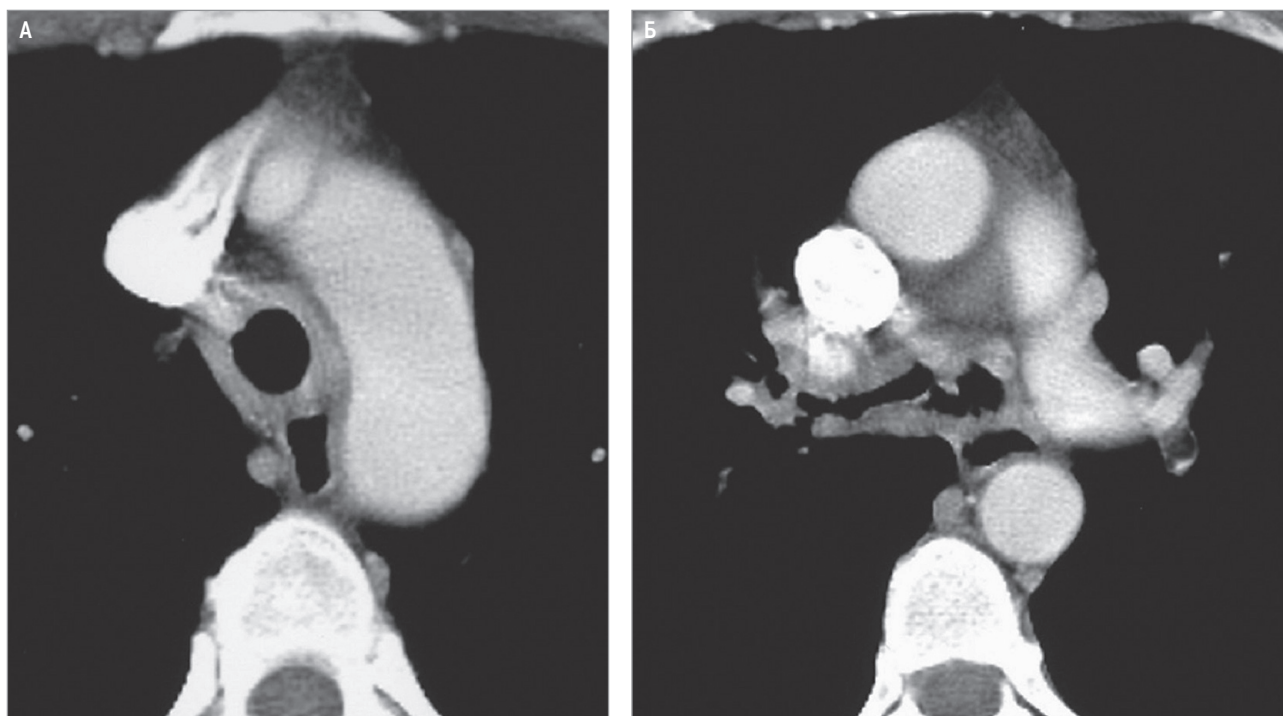


Рис. 11. Трахеобронхиальные стенозы при гранулематозе с полиангиитом; нодулярные и циркулярные утолщения стенок трахеи и главных бронхов. Компьютерная томография высокого разрешения в аксиальной проекции, мягкотканное окно

тельных путей, как правило, безопасна и проводится легко, но имеет меньшую диагностическую ценность по сравнению с биопсией почки или хирургической биопсией легкого. *G.S. Hoffman et al.* исследовали

82 открытых биопсий легких у пациентов с васкулитом малых сосудов, диагностические признаки были найдены у 90% [76]. При этом трансbronхиальная биопсия легких подтверждает диагноз ГПА только

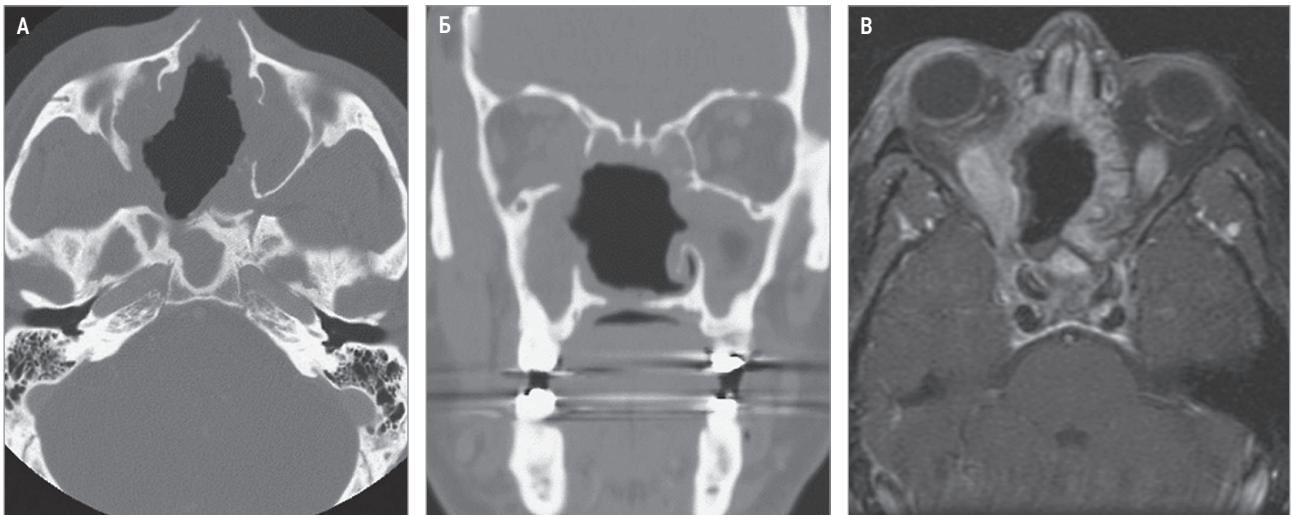


Рис. 12. Изъязвления верхних дыхательных путей при гранулематозе Вегенера: А – 2-стороннее затемнение верхнечелюстных пазух и клиновидной (основной) пазухи; носовая перегородка полностью разрушена и фактически не определяется; компьютерная томография придаточных пазух в аксиальной проекции; Б – та же картина, переформатированная во фронтальной плоскости; В – ткани в носоглотке с признаками воспаления, отсутствие носовой перегородки; магнитно-резонансная томография (Т1ВИ fs – Т1 с подавлением жира)

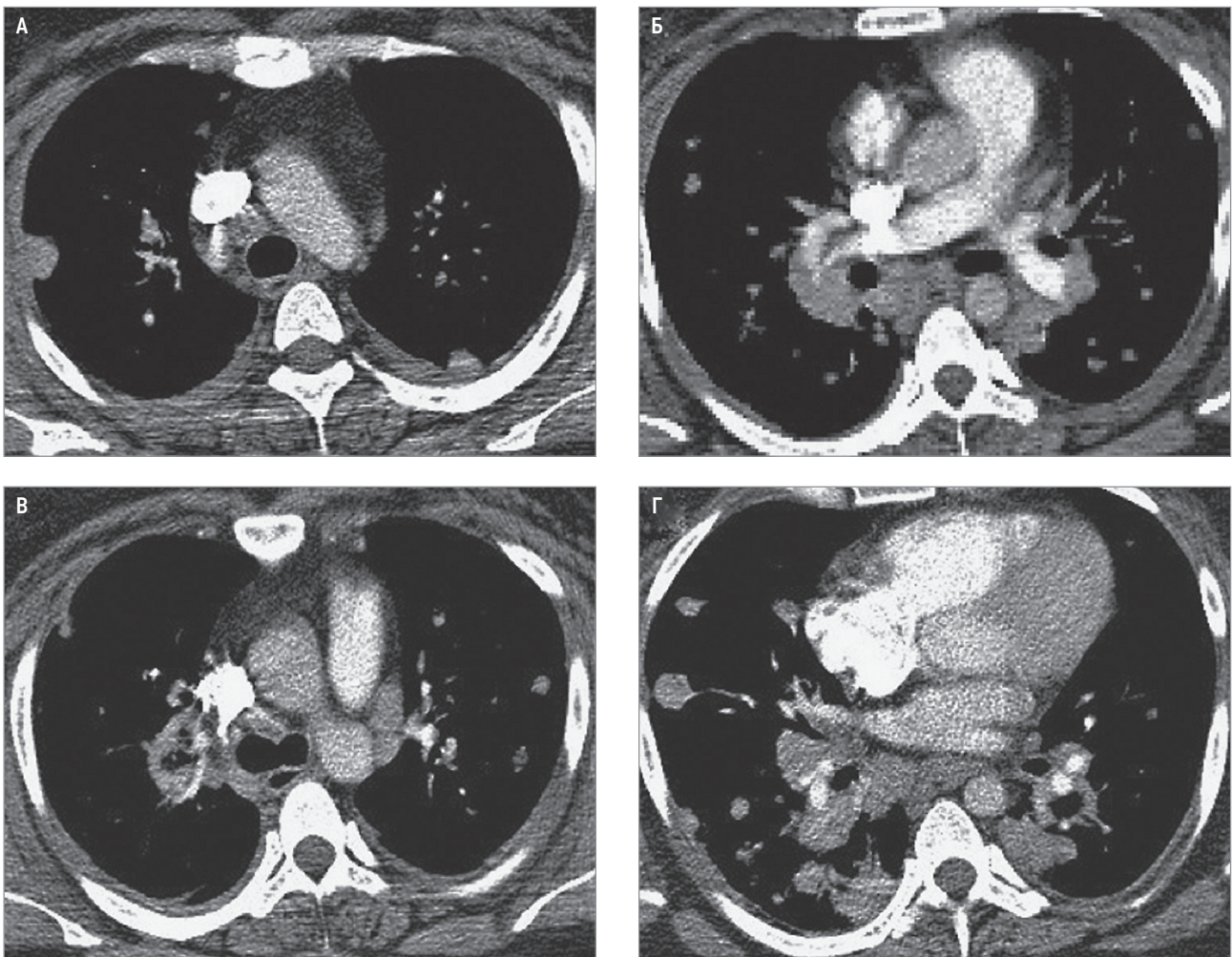


Рис. 13. Лимфаденопатия при гранулематозе с полиангиитом; 2-стороннее увеличение перибронхиальных и медиастинальных лимфатических узлов; легочные узелки. Компьютерная томография высокого разрешения с внутривенным контрастированием

в $1/2$ случаев [78]. Биопсия почки часто проводится для определения причины острого гломерулонефрита. Характерные особенности васкулита, такие как

гранулематозное воспаление или некроз сосудов, встречаются редко. Однако наличие фокального сегментарного некротизирующего гломерулонефрита

без иммунных отложений (слабо-иммунный гломерулонефрит) должно навести на мысль о наличии системного васкулита [76, 79–81].

Важно понимать, что патологические признаки васкулита часто пересекаются с признаками других воспалительных заболеваний. Примером могут служить некротизирующие инфекционные гранулемы. Кроме того, не все гистологические особенности васкулита могут присутствовать из-за сроков проведения биопсии и / или изменения гистологической картины вследствие предшествующего лечения, в частности глюкокортикостероидами (ГКС). В связи с этим перед биопсией торакальному хирургу, пульмонологу и патоморфологу важно иметь скоординированный план. Для подтверждения клинического диагноза необходимо иметь образцы, в т. ч. свежие ткани для культуры и иммунофлюоресценции (наличие характерных образцов иммунофлюоресценции, таких как осаждение IgA при пурпуре Шенлейна–Геноха, линейное осаждение IgG при синдроме Гудпасчера, и нерегулярные отложения иммуноглобулина и комплемента при СКВ могут иметь диагностическое значение), а также для фиксации формалином.

Специфические клинические расстройства

Будучи системными заболеваниями, практически все васкулиты могут поражать легкие. Патологический процесс варьируется от диффузного альвеолярного кровоизлияния до воспаления паренхимы, плеврального выпота, сосудистых аневризм и тромботических и тромбоэмболических осложнений. Полное описание каждого расстройства и его легочных проявлений выходит за рамки этой главы. Особого внимания заслуживают первичные идиопатические васкулиты малых сосудов.

Гранулематоз с полиангиитом

ГПА является самым распространенным из ANCA-ассоциированных васкулитов малых сосудов, возникает в любом возрасте (в основном от 40 до 60 лет) и в равной степени поражает лиц обоих полов. В патологический процесс вовлекаются как верхние дыхательные пути (например, хронический синусит и/или отит, язвы верхних дыхательных путей и/или структурные деформации, подсвязочный или эндобронхиальный стеноз), так и нижние (например, кашель, боль в грудной клетке, одышка, кровохарканье и/или патологические изменения при рентгенографии и КТВР органов грудной клетки), а также почки (например, гломерулонефрит) [35, 41, 76, 82, 98, 100, 102, 112, 124, 127, 230, 236–250] (табл. 3). Тем не менее одновременное поражение верхних, нижних дыхательных путей и почек не является обязательным и общим проявлением болезни.

Хотя, в конечном счете, заболевания почек развиваются у 80–90% пациентов, при первом обращении к врачу эта патология выявляется лишь в 40% случаев

[76, 82, 83]. Часто встречаются конституциональные симптомы, а также болезни кожи, глаз, опорно-двигательного аппарата, периферической и центральной нервной системы [41, 76, 82, 83]. Рентгенография органов грудной клетки выявляет патологические изменения у большинства пациентов, прежде всего альвеолярные, смешанные или интерстициальные затемнения (рис. 8–10), а также узловые (рис. 6) или полостные образования (рис. 7) [35, 36]. Положительные антитела с-ANCA выявляются в 90–95% случаев активного системного заболевания, и лишь в 60–65% случаев при легких клинических проявлениях [84–87]. Гистологическое заключение при хирургической биопсии легкого зависит от стадии заболевания и предшествующего лечения иммуносупрессантами. Характерно поражение малых и средних сосудов некротическим васкулитом с гранулематозным воспалением и некрозом паренхимы, часто географической формы [88–92] (рис. 14А). Патологические проявления можно разделить на основные и малые гистологические. Основные признаки включают: 1) некроз паренхимы легкого или в виде «географического некроза», или в виде нейтрофильных микроабсцессов; 2) васкулит (чаще малых и средних артерий, но также возможно поражение вен и капилляров) (рис. 14Б и В); 3) гранулематозное воспаление (рис. 14Г).

Хотя воспаление при ГПА, как правило, описывается как гранулематозное, зачастую оно носит смешанный характер и включает в себя гранулемы, гигантские клетки, нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки, гистиоциты и эозинофилы. Малые гистологические критерии включают организирующую пневмонию (70% случаев), ДАК (10% случаев), эозинофилию и бронхоцентрический гранулематоз (1% случаев) [88, 93]. При выполнении биопсии в начальной стадии заболевания характерные классические изменения могут отсутствовать. У пациентов, получавших лечение, явные воспалительные инфильтраты часто не обнаруживаются, единственным неспецифическим признаком могут быть рубцы в артериях и/или дыхательных путях [94]. Отличительное, но редкое гистологическое проявление – изолированный капиллярит (рис. 3).

При своевременном и правильном лечении заболевания 5-летняя выживаемость наблюдается в 75% случаев. Обычно предполагают, что активный васкулит сопровождается высокой смертностью, хотя она может наступить от различных причин, в т. ч. инфекций, злокачественных заболеваний, тромбоэмболии, болезней сердца, почечной недостаточности и токсических реакций на лекарственные препараты. Основной причиной смерти пациентов с ААВ является инфекция, а не неконтролируемое течение заболевания [95]. Неблагоприятные исходы ассоциированы с преклонным возрастом, тяжелой почечной недостаточностью, поражением легких (особенно альвеолярным кровотечением), патологией сердца и высоким уровнем антител к PR3 [96].

Таблица 3. Клинические проявления ANCA-ассоциированных васкулитов

Клинические проявления	ГПА	ЭГПА	МПА
Системные	Встречаются часто. Утомляемость, чувство дискомфорта, лихорадка и потеря веса	Встречаются часто. Потеря веса, утомляемость, лихорадка, миалгии и артралгии	Встречаются очень часто. Обычно предшествуют заболеванию почек на несколько месяцев
Легочные	70–95% пациентов имеют респираторные симптомы или рентгенологические патологические изменения. Трахеобронхиальная и эндобронхиальная патология у 10–50% пациентов	Бронхиальная астма у большинства пациентов. Гетерогенные инфильтраты легких на рентгенограмме у > 70% пациентов	Диффузное альвеолярное кровоизлияние у 10–30% пациентов
Почечные	50–90% пациентов	20–50% пациентов	БПГН у большинства пациентов
Со стороны верхних дыхательных путей	70–95% пациентов. Повреждения деструктивные или язвенные	Синусит, полипоз и/или ринит у 70% пациентов. Обычно недеструктивные	5–30% пациентов с заболеваниями околоносовых пазух
Костно-мышечные	Артралгии, синовит и миалгии у ≤ 80% пациентов.	Артралгии и миалгии у ≤ 50% пациентов	Артралгии и миалгии у 50% пациентов
Глазные	25–60% пациентов. Заболевания, угрожающие потерей зрения, включая увеит, язвы	< 5% пациентов	До 30% пациентов. Явных клинических проявлений может не быть
Сердечные	5–25% пациентов. Нарушения проводимости или другие электрокардиографические отклонения, систолическая или диастолическая дисфункции, перикардит, васкулит коронарных артерий	Основная причина смертности у 30–50% пациентов. Нарушения проводимости или другие электрокардиографические отклонения, систолическая или диастолическая дисфункции, перикардит или васкулит коронарных артерий	10–20% пациентов. Застойная сердечная недостаточность и перикардит.
Желудочно-кишечные	< 10% пациентов	Основная причина заболеваемости и смертности у 30–50% пациентов. Кровоизлияние, боль в животе, инфаркт или перфорация внутренних органов	35–55% пациентов. Признаки, схожие с узелковым полиартериитом. Боль, кровотечение и ишемия. Редко – висцеральные аневризмы
Кожные	Вплоть до 60% пациентов. Пальпируемая пурпура, язвы, узелки или пузырьки	Пурпура, узелки, папулы, лейкоцитокластический васкулит с эозинофилами или без них у 50–70% пациентов	Пурпура у 35–60% пациентов
Неврологические	Вовлечение центральной и периферической нервной системы	Множественный мононеврит у 50–75% пациентов. Вовлечение центральной нервной системы у 5–40% больных	Множественный мононеврит у 10–50% пациентов
Рентгенологическое исследование грудной клетки	Отклонения у > 80% пациентов. Альвеолярные, интерстициальные или смешанные затемнения, часто с узелками и/или полостными образованиями	Затемнения у > 70% пациентов. Часто заболевания дыхательных путей (утолщение бронхиальных стенок, гиперинфляция)	Затемнения у 10–30% пациентов. Плевральный выпот у 5–20% больных
ANCA	ANCA (+) у > 90% пациентов и с-ANCA / анти-PR3 ИФА (+) у > 85% больных при генерализованном активном заболевании	ANCA (+) у 30–70% пациентов, р-ANCA / анти-МПО (+) у большинства	ANCA (+) у 50–75% пациентов, р-ANCA / анти-МПО (+) у большинства

Примечание: ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; анти-МПО – антитела к миелопероксидазе; анти-PR3 – антитела к протеиназе-3; ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; ИФА – иммуноферментный анализ; ГПА – гранулематоз с полиангиитом; МПА – микроскопический полиангиит; БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит.

В 2022 г. опубликованы совместные критерии ГПА, разработанные Американским колледжем ревматологии (*American College of Rheumatology – ACR*) и Европейским альянсом ревматологических ассоциаций (*European Alliance of Associations for Rheumatology* – EULAR) [97] (табл. 4), которые предполагают

оценку в баллах и предназначены для классификации клинических проявлений как относящихся к ГПА в случаях, в которых диагноз васкулита мелких и средних артерий сомнений не вызывает.

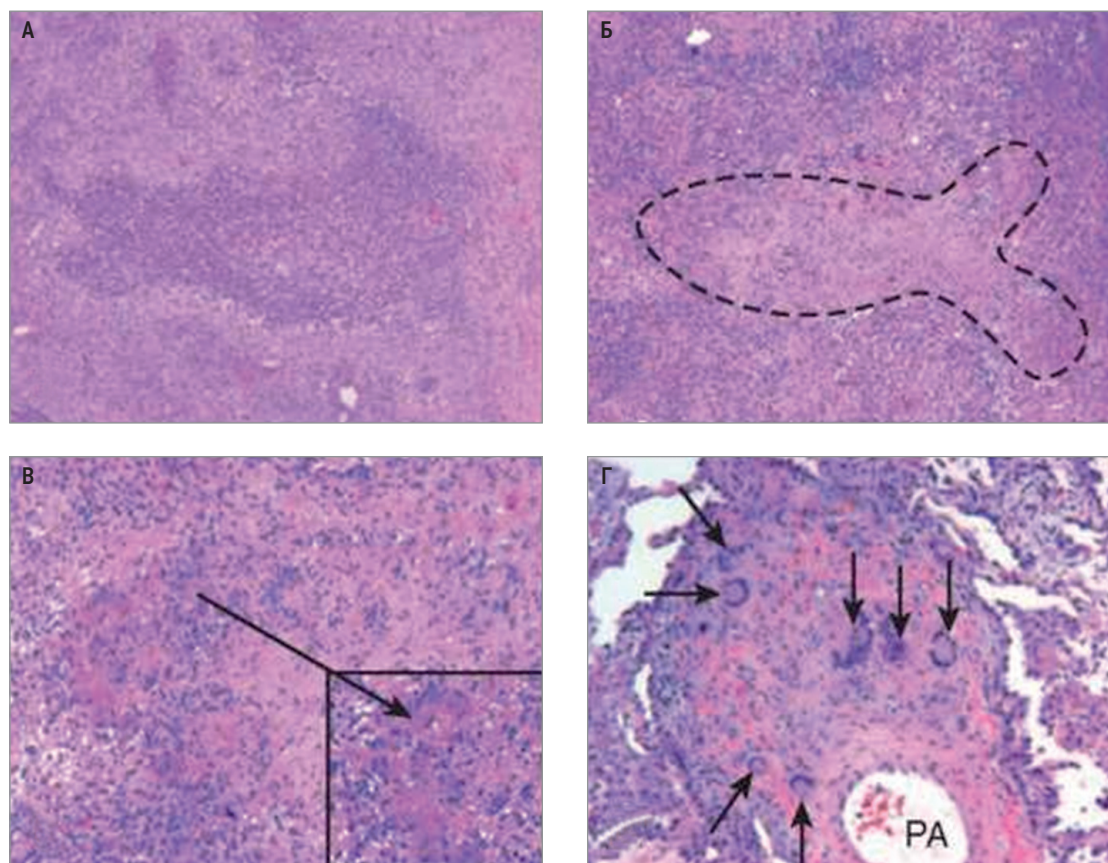


Рис. 14. Гранулематоз с полиангиитом: А – нерегулярные очертания географического некроза, характерные для некроза паренхимы, выявляемого при гранулематозе с полиангиитом; Б – вид с низким разрешением разветвления сосуда (пунктирная линия), демонстрирующий некротический васкулит; В – вид с высоким разрешением того же сосуда; базофильной некроз, сопровождающийся хроническим воспалением, и смутно видимые гранулемы (внизу справа); Г – гранулематозное воспаление, включающее гигантские клетки (стрелки) адвентиции легочной артерии. Окраска гематоксилином и эозином

Таблица 4. Классификационные критерии гранулематоза с полиангиитом (ACR/EULAR, 2022 [97])

Клинические критерии	Баллы
Поражение носа: кровянистое отделяемое, язвы, корочки, заложенность, нарушение носового дыхания, дефект или перфорация носовой перегородки	+ 3
Поражение хрящевой ткани: воспаление хрящей уха или носа, осиплость голоса или стридор, эндобронхиальное поражение, формирование седловидной деформации спинки носа	+ 2
Кондуктивная или нейросенсорная тугоухость	+ 1
Лабораторные, инструментальные и морфологические критерии	
Положительный результат на с-ANCA или PR3-ANCA	+ 5
Узелки, объемные образования или полости в легких при визуализации	+ 2
Гранулемы, внесосудистое гранулематозное воспаление или гигантские клетки при морфологическом исследовании биоптата	+ 2
Воспаление, консолидация или выпот в придаточных пазухах носа либо признаки мастоидита при визуализации	+ 1
Малоиммунный гломерулонефрит по результатам биопсии почки	+ 1
Положительный результат анализа на р-ANCA или МПО-ANCA	- 1
Число эозинофилов в периферической крови $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$	- 4

Примечание: результат ≥ 5 баллов позволяет классифицировать заболевание как гранулематоз с полиангиитом, если у пациента диагностирован васкулит мелких и средних сосудов, а также исключены альтернативные заболевания, которые могут имитировать васкулит; ACR – Американский колледж ревматологии (*American College of Rheumatology*); EULAR – Европейский альянс ревматологических ассоциаций (*European Alliance of Associations for Rheumatology*); ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; МПО – миелопероксидаза; PR3 – протеиназа-3; с-ANCA – цитоплазматическая модель непрямого иммунофлюоресценции; р-ANCA – перинуклеарная модель непрямого иммунофлюоресценции.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

ЭГПА является специфическим ANCA-ассоциированным васкулитом малых сосудов, который клинически отличается от ГПА и МПА, в первую очередь, наличием БА практически у всех пациентов, более частым поражением сердца и более редким поражением почек (табл. 3). Заболевают взрослые всех возрастов и обоих полов в равной степени. Его проявления часто имеют сходство с эозинофильными заболеваниями легких (идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония, аллергические бронхолегочные микозы, реакции на лекарственные препараты, гиперэозинофильный синдром, паразитарная инвазия, аллергические заболевания) и тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой (БА). ЭГПА характеризуется триадой синдромов: 1) БА; 2) гиперэозинофилия; 3) некротический васкулит. В классическом варианте течение ЭГПА можно разделить на 3 фазы. Первоначально появляются атопия / ринит / синусит / БА, затем эозинофилия и, наконец, васкулит. Следует помнить, что эти фазы не обязательно протекают последовательно, и БА может появляться даже позже васкулита. БА во всех случаях является неконтролируемой. Хотя при ЭГПА БА может быть любой степени тяжести и продолжительности, у пациентов с развитием заболевания за 7–10 лет до диагностики васкулита чаще встречается тяжелая (требующая терапии ГКС) БА [96]. Со стороны верхних дыхательных путей обычно наблюдаются хронический ринит и синусит (с полипозом носа или без него), как правило, без каких-либо деструктивных изменений, связанных с ГПА.

Имидж-диагностика грудной клетки выявляет патологические изменения у $> 2/3$ пациентов [98]. Чаще всего на КТВР органов грудной клетки наблюдаются преходящие, уменьшающиеся с течением времени паренхиматозные затемнения (по типу «матового стекла» и консолидации) (рис. 15) и реже

узелки. Выпоты могут наблюдаться в 10% случаев. В отличие от ГПА и МПА, легочное кровоизлияние и гломерулонефрит при ЭГПА встречаются крайне редко [98–102]. Патология сердца (нарушения проводимости, систолическая или диастолическая дисфункция, внутрисердечная тромб, перикардит) или желудочно-кишечные заболевания (перфорация, ишемия, кровотечение) являются известными и серьезными осложнениями. ANCA положительны в околядерном рисунке IIF (p-ANCA) в 30–70% случаев, эозинофилия периферической крови (абсолютное число эозинофилов $> 1\,500$ клеток/мкл) наблюдается практически на всех этапах заболевания.

Недавно было выявлено, что пациенты с ЭГПА подразделяются на два клинических фенотипа. Одна подгруппа характеризуется большей частотой неврологических расстройств, заболеваний почек, желудочно-кишечного тракта и поражением кожи; пациенты этой подгруппы чаще являются ANCA или МПО-положительными (т. е. имеет признаки, характерные для ГПА и МПА). Другая подгруппа пациентов имеет общие признаки с гиперэозинофильным синдромом, а именно сердечные проявления, мигрирующие затемнения легких (эозинофильная пневмония) и ANCA-негативный / МПО-негативный серологический профиль [102–104] (рис. 16) Интересно отметить, что титр ANCA, так же как и уровни эозинофилов, С-реактивного белка и СОЭ, слабо коррелирует с активностью ЭГПА и ответом на терапию; перечисленные показатели не могут быть рекомендованы в качестве надежных инструментов для принятия терапевтических решений [105–108].

Морфологически у пациентов с ЭГПА определяется как некротический васкулит малых сосудов, так и богатый эозинофилами клеточный инфильтрат [109, 110]. Диагностические признаки ЭГПА, определяемые по биопсии легкого, включают эозинофильную пневмонию, некротический васкулит

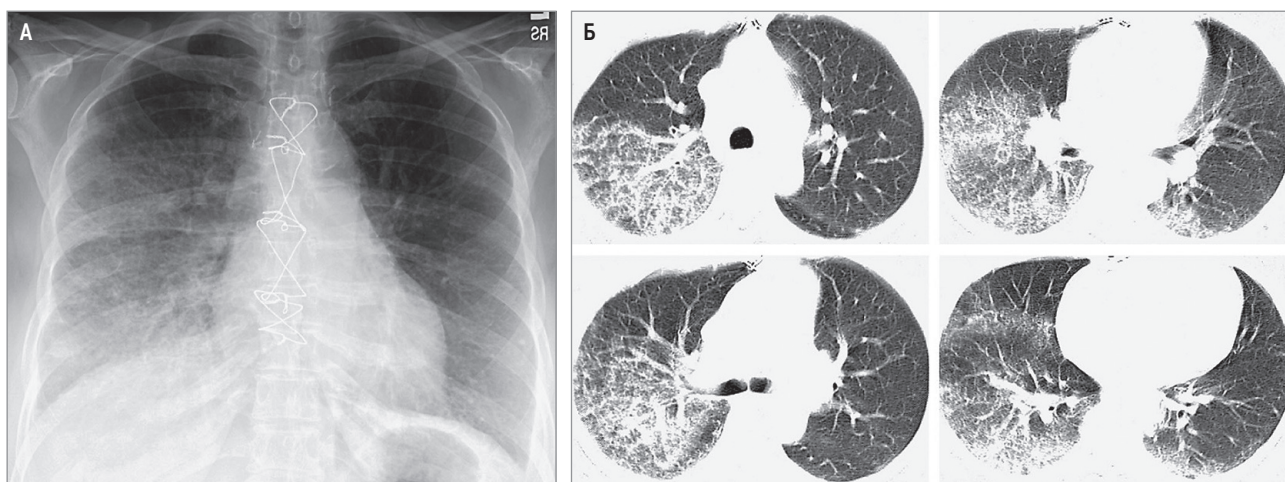


Рис. 15. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом: А – мультифокальное снижение прозрачности легочной ткани на фоне линейных и ретикулярных изменений, затрагивающих преимущественно правое легкое; рентгенография в прямой проекции; Б – мультифокальные участки «матового стекла», ассоциированные с линейными и ретикулярными изменениями; находки обусловлены легочным кровоизлиянием, но неспецифичны; компьютерная томография высокого разрешения в аксиальной проекции, легочное окно

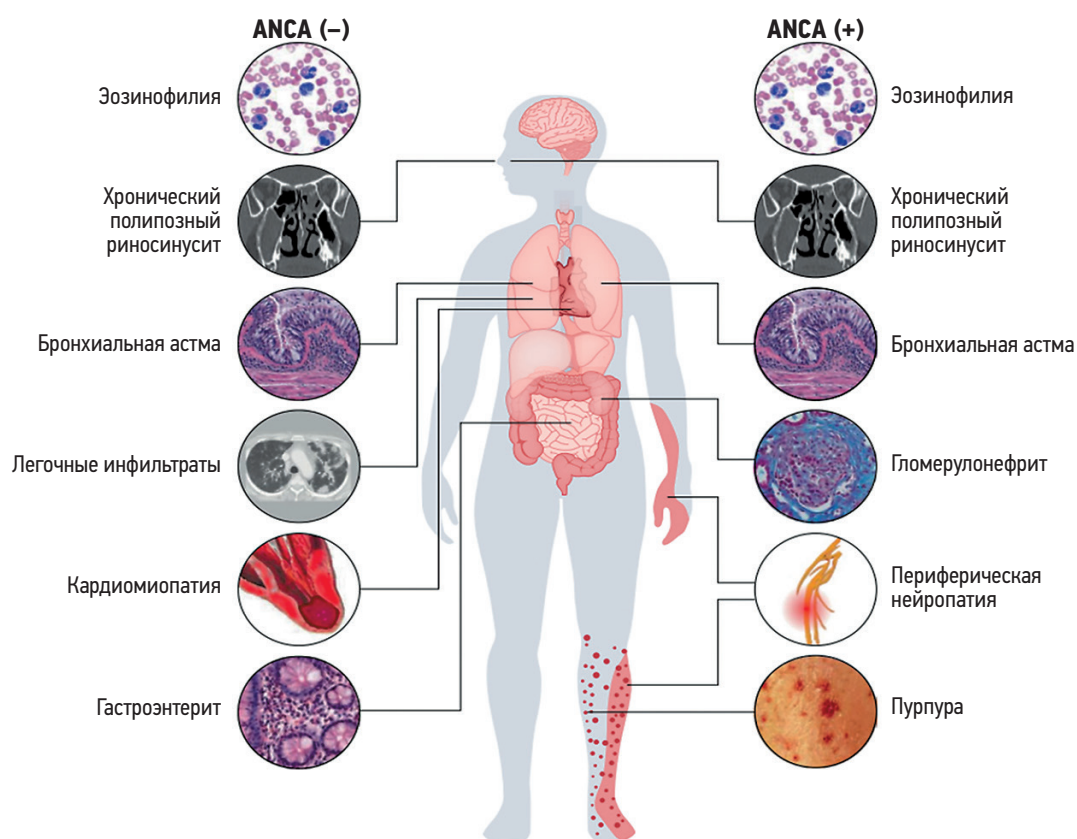


Рис. 16. Основные клинически характеристика ANCA-положительного и ANCA-негативного эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (по Emmi G. et al., 2018 [32])

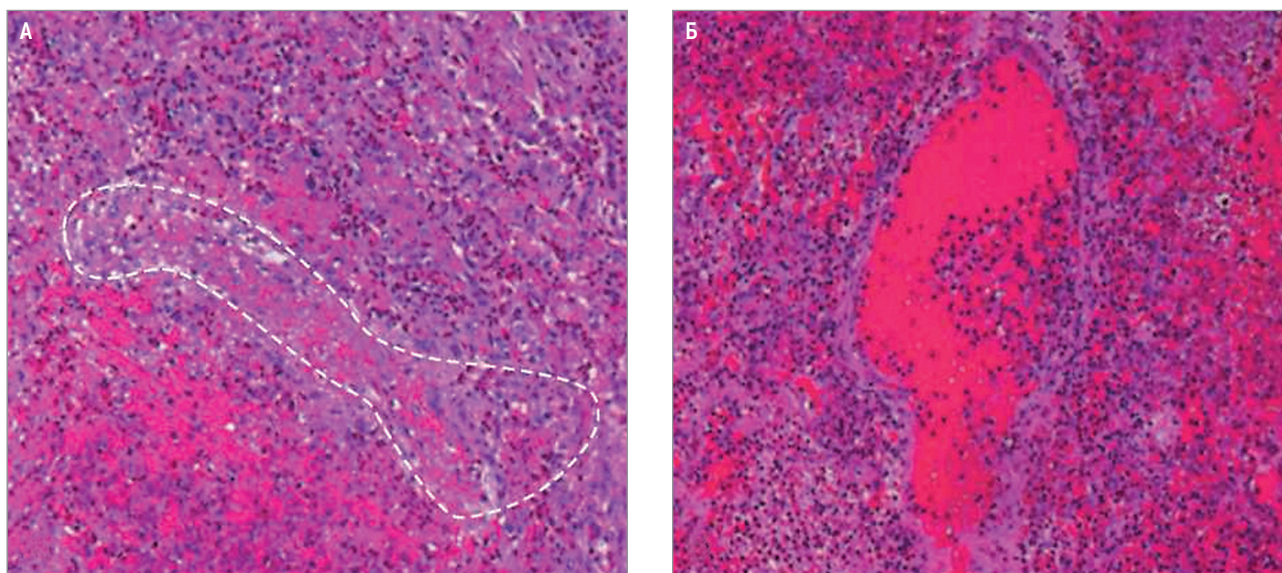


Рис. 17. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом: А – контур разрушенного сосуда (пунктирная линия), выраженная эозинофильная инфильтрация; Б – малая вена с разрушением ее стенок эозинофилами; эозинофильная пневмония, характеризующаяся многочисленными кластерами эозинофилов в воздушных полостях; кровоизлияния

и гранулематозное воспаление (рис. 17). Васкулит состоит из инфильтрации стенок артерий, вен или капилляров лимфоцитами и эозинофилами. В гранулемах часто наблюдаются центральные зоны некроза с накоплениями разрушенных эозинофилов, в окружении размещенных по краям гистиоцитов и многоядерных гигантских клеток. С высокой сте-

пенью вероятности на наличие ЭГПА указывает эозинофильная пневмония и некротический васкулит. Позволяют предположить ЭГПА наличие эозинофильной пневмонии и некроза паренхимы [110].

Наиболее частыми причинами летальности являются сердечные осложнения (которые составляют до $1/2$ смертей, связанных с ЭГПА), осложнения

со стороны желудочно-кишечного тракта, астматический статус и дыхательная недостаточность [98, 99, 111]. В 1970-х гг. уровень смертности достигал 40%, более поздние данные показывают, что при адекватном лечении пациенты могут иметь нормальную продолжительность жизни [112]. Моноцентровое исследование показало, что пациенты с ЭГПА без сердечной недостаточности, получающие комплексное лечение, имеют выживаемость сравнимую с популяцией населения в целом [113]. Общий уровень 5-летней выживаемости находился в диапазоне 68–100% [96]. Учитывая вышесказанное, всем пациентам с установленным диагнозом ЭГПА рекомендуется периодическое выполнение эхокардиографии, а при явных признаках кардиомиопатии – МРТ сердца [114].

В конце 1990-х гг. была предположена связь между использованием ингибиторов лейкотриенов и ЭГПА в ряде отчетов о случаях и серии случаев [115, 116]. Это привело к обеспокоенности тем, что ингибиторы лейкотриенов могут способствовать биологическому преобразованию тяжелой БА или атопического заболевания в ЭГПА [117]. Тем не менее анализ данных постмаркетинговых наблюдений и исследований с участием ряда когорт пациентов в середине 2000-х гг. опровергли эти данные. Предполагали, что данные случаи были обусловлены либо предвзятостью отчетности, либо выявлением скрытого ЭГПА при прекращении приема ГКС [112, 118–120]. Тем не менее в 2010 г. анализ базы данных по отчетам о неблагоприятных явлениях Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (*Food and Drug Administration – FDA*) показал, что только 36% случаев лейкотриен-ассоциированных ЭГПА уже имели существовавшие ранее клинические доказательства, позволявшие предположить наличие ЭГПА, или имели соответствующее уменьшение доз ГКС, назначаемых пациентам, потому большинство случаев ЭГПА, связанных с антагонистами лейкотриенов, не имеют иного объяснения [121]. Похожие результаты были выявлены в Великобритании Комитетом по безопасности лекарственных средств при помощи «желтой карточки». Таким образом, маятник качнулся в пользу очень слабой, но потенциально реальной связи между применением антагонистов лейкотриенов и развитием ЭГПА.

В 2022 г. опубликованы совместные классификационные критерии ЭГПА ACR/EULAR [122] (табл. 5), которые предполагают балльную оценку и предназначены для классификации клинических проявлений как относящихся к ЭГПА в случаях, в которых диагноз васкулита мелких и средних артерий сомнений не вызывает.

К существенным недостаткам классификационных критериев ЭГПА ACR/EULAR 2022 г. следует отнести доминирующее значение проявлений эозинофильного воспаления, а не васкулита. Хотя в самих критериях и прописан принцип, согласно

Таблица 5. Классификационные критерии эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ACR/EULAR, 2022 [122])

Клинические критерии	Баллы
Обструктивное заболевание дыхательных путей	+ 3
Полипы в полости носа	+ 3
Множественный мононеврит	+ 1
Лабораторные, инструментальные и морфологические критерии	
Число эозинофилов в периферической крови $> 1 \times 10^9/\text{л}$	+ 5
Экстравазальное воспаление с преобладанием эозинофилов по данным биопсии	+2
Положительный результат анализа на c-ANCA или PR3-ANCA	– 3
Гематурия	– 1

Примечание: результат ≥ 6 баллов позволяет классифицировать заболевание как эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, если у пациента диагностирован васкулит мелких и средних сосудов, а также исключены альтернативные заболевания, которые могут имитировать васкулит; ACR – Американский колледж ревматологии (*American College of Rheumatology*); EULAR – Европейский альянс ревматологических ассоциаций (*European Alliance of Associations for Rheumatology*); ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; PR3 – протеиназа-3; c-ANCA – цитоплазматическая модель непрямого иммунофлюоресценции.

которому применять их следует только у пациентов с подтвержденным васкулитом мелких и средних артерий, их формальное использование в реальной клинической практике может привести к диагностическим ошибкам, поскольку, как и любые классификационные критерии, они создавались для исследовательских, а не диагностических целей. Ни одни из существующих критериев ЭГПА не были валидированы для диагностики. Диагноз же ЭГПА должен устанавливаться у пациентов с БА, хроническим риносинуситом и эозинофилией при развитии характерного поражения органов-мишеней (периферическая нейропатия, легочные инфильтраты, кардиомиопатия, поражение кожи, поражение почек) [114]. Интересно отметить, что в одном из наиболее важных в отношении лечения ЭГПА исследований MIRRA [31], для включения пациентов авторы использовали собственные, не прошедшие процесс валидации критерии, в которые входили БА и эозинофилия, а также два критерия из следующих: гистологическое подтверждение эозинофильного васкулита, периваскулярная эозинофильная инфильтрация, богатое эозинофилами гранулематозное воспаление; нейропатия; легочные инфильтраты; поражение носа и придаточных пазух; кардиомиопатия; гломерулонефрит; альвеолярное кровоизлияние; пальпируемая пурпура; ANCA-позитивность. Также интересно отметить, что данные критерии единственные, которые включают в качестве одного из пунктов позитивность по ANCA, при этом ANCA-негативные пациенты имеют худший прогноз, что, по всей видимости, связано с более частым поражением сердца в данной группе [102, 123].

Микроскопический полиангиит

Клинически МПА является ANCA-ассоциированным васкулитом малых сосудов, которому обычно предшествует наличие от нескольких недель до нескольких месяцев или больше выраженных конституциональных (системных) симптомов (лихорадка, астения, утомляемость, недомогание, миалгия, артралгии) с последующим развитием почечной недостаточности, как правило, в форме БПГН (табл. 3). Это заболевание чаще встречается у мужчин, болезнь начинается в возрасте > 50 лет. Его клинические проявления напоминают симптомы узелкового полиартериита, что в течение десятилетий приводило к путанице в диагностике. Гломерулонефрит, по существу, проявляется практически всегда, тогда как легкие поражаются лишь у 10–30% пациентов [124–126]. У больных с патологией легких диффузные альвеолярные кровоизлияния / капиллярит являются наиболее распространенным проявлением (рис. 18). Легочный фиброз встречается редко, но ассоциируется с высокой смертностью [96]. Кожа поражается у > 1/2 пациентов, чаще всего в виде пурпуры. Периферическая нервная система поражается чаще (наиболее часто в форме множественного мононеврита), чем центральная нервная система. С определенной частотой встречается поражение желудочно-кишечного тракта, сопровождающееся кровотечением и ишемией [127]. ANCA являются положительными в 50–75% случаев.

Морфологически наблюдаются очаговый, сегментарный некротизирующий васкулит и смешанный воспалительный инфильтрат без гранулем. Васкулит при МПА поражает венулы, капилляры и артериолы. Нейтрофильный капиллярит (рис. 3) с кровоизлиянием в легочные альвеолы и нагруженными гемосидерином макрофагами является классическим гистологическим признаком МПА (рис. 19А и Б). По мере того, как повреждения заживают, грануляционная ткань может заполнять альвеолы, что

приводит к схожей с организующейся пневмонией рентгенологической картине. В отличие от прочих васкулитов малых сосудов, при МПА отсутствует гранулематозное воспаление. Пятилетняя выживаемость варьирует от 45 до 75% [96]. Рецидивы после успешной индукционной терапии наблюдаются в 25–33% случаев [124], но обычно носят менее тяжелый характер и поддаются терапии.

В 2022 г. были опубликованы совместные классификационные критерии МПА ACR/EULAR (табл. 6), которые предполагают оценку в баллах

Таблица 6. Классификационные критерии микроскопического полиангиита (ACR/EULAR, 2022 [251])

Клинические критерии	Баллы
Поражение носа: кровянистое отделяемое, язвы, корочки, заложенность, нарушение носового дыхания, дефект или перфорация носовой перегородки	– 3
Лабораторные, инструментальные и морфологические критерии	
Положительный результат на p-ANCA или МПО-ANCA	+ 6
Легочный фиброз или интерстициальное заболевание легких по данным визуализации органов грудной клетки	+ 3
Малоиммунный гломерулонефрит по данным биопсии почки	+ 3
Положительный результат анализа на c-ANCA или PR3-ANCA	– 1
Число эозинофилов в периферической крови $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$	– 4

Примечание: результат ≥ 5 баллов позволяет классифицировать заболевание как микроскопический полиангиит, если у пациента диагностирован васкулит мелких и средних сосудов, а также исключены альтернативные заболевания, которые могут имитировать васкулит; ACR – Американский колледж ревматологии (*American College of Rheumatology*); EULAR – Европейский альянс ревматологических ассоциаций (*European Alliance of Associations for Rheumatology*); ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; МПО – миелопероксидаза; PR3 – протеиназа-3; c-ANCA – цитоплазматическая модель непрямого иммунофлюоресценции; p-ANCA – перинуклеарная модель непрямого иммунофлюоресценции.

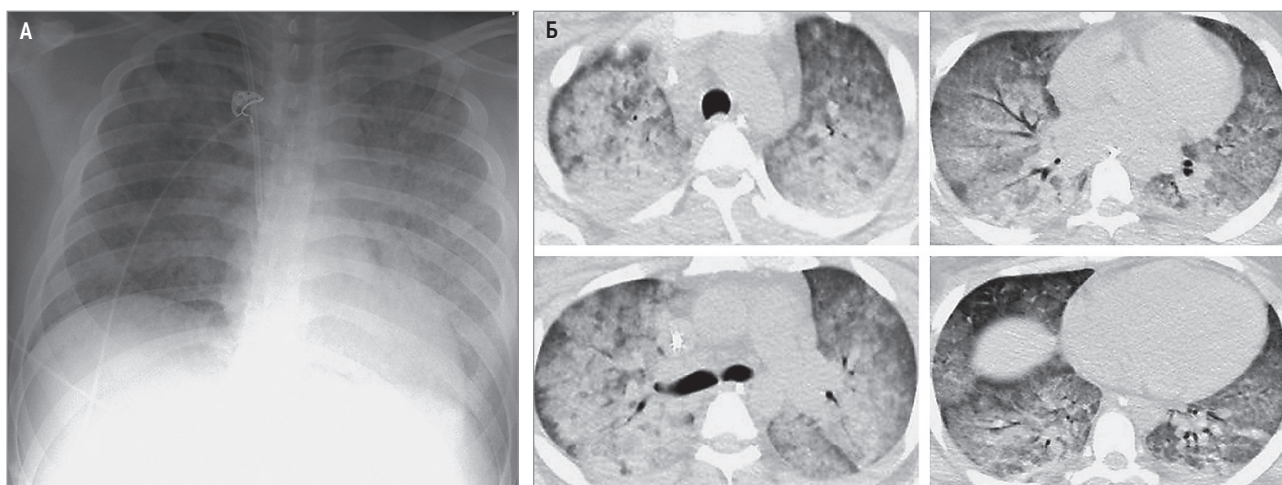


Рис. 18. Микроскопический полиангиит: А – мультифокальное 2-стороннее снижение прозрачности легочной ткани на фоне линейных и ретикулярных изменений в левом легком; рентгенография в прямой проекции; Б – мультифокальные уплотнения по типу «матового стекла», формирующие в некоторых участках слабо выраженные централобулярные узелки, ассоциированные с линейными и ретикулярными изменениями; компьютерная томография высокого разрешения в аксиальной проекции, легочное окно

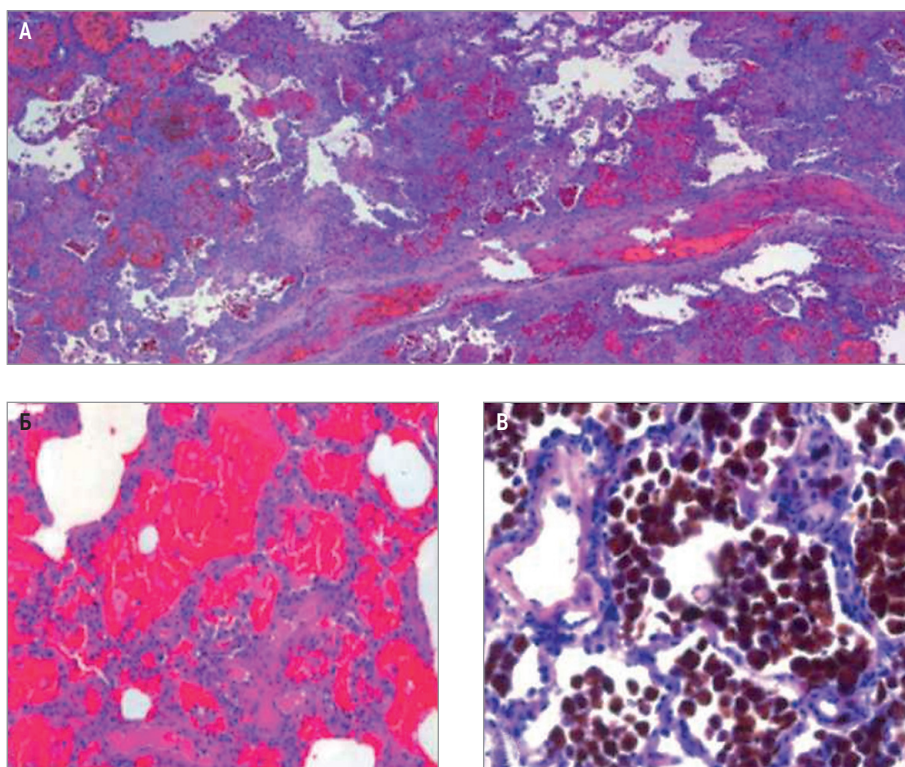


Рис. 19. Микроскопический полиангиит: А – вид с неполным разрешением диффузного альвеолярного кровоизлияния; воздушные полости, заполненные эритроцитами; альвеолярные перегородки, демонстрирующие сопутствующее воспалительное уплотнение; Б – альвеолярное кровоизлияние, демонстрирующее смазанный, однородный вид разрушенных эритроцитов в воздушных полостях; в центре покрытые гемосидерином макрофаги; В – покрытые гемосидерином макрофаги в воздушных полостях, указывающие на хроническое альвеолярное кровоизлияние

и предназначены для классификации клинических проявлений как относящихся к МПА в случаях, в которых диагноз васкулита мелких и средних артерий сомнений не вызывает.

Поражение легких при других васкулитах

Анализ крупной международной когорты пациентов с системными васкулитами DCVAS продемонстрировал, что поражение легких, помимо ААВ, также может встречаться и при других системных васкулитах: при артериите Такаясу – в 21,8% случаев, при ГКА – в 15,8%, при узелковом полиартериите – в 27,1%, при IgA-ассоциированном васкулите – в 5,9% случаев [128]. И если при ГКА изменения в легких, как правило, носят неспецифичный характер, то при других формах могут встречаться типичные проявления легочного васкулита [129]. К примеру, ДАК описано не только при ААВ, но и при узелковом полиартериите, болезни Бехчета, IgA-ассоциированном и криоглобулинемическом васкулитах [129, 130]. Так же, как и ДАК, аневризмы легочной артерии являются типичным проявлением системного васкулита, однако более характерны именно для ББ (наиболее частый васкулит с поражением ЛА), а также артериита Такаясу [129, 131, 132]. Также, обнаружение легочной гипертензии или множественных легочных инфарктов у пациента без известных факторов риска тромбоэмболии должно вызывать подозрение на васкулит, особенно при наличии лихорадки, потери веса, потливости и ише-

мического повреждения в бассейне других артерий [129]. Обнаружение аневризм ЛА имеет жизненно важное значение, учитывая возможность разрыва аневризмы с развитием массивного кровотечения [132]. Поэтому, учитывая, что аневризмы легочной артерии являются типичным проявлением болезни Бехчета (при их сочетании с рецидивирующими венозными тромбозами и/или поверхностными тромбофлебитами говорят о синдроме Хьюза–Стовина [133]), всем пациентам с установленным диагнозом «болезнь Бехчета» показано выполнение ангиографии грудной клетки, причем предпочтение следует отдать КТ- или МР-ангиографии для предотвращения осложнений, связанных с инвазивной ангиографией [129, 134]. Аневризмы легочной артерии при болезни Бехчета являются прогностическим неблагоприятным фактором [133] и показанием для интенсивной иммуносупрессивной терапии, на фоне которой они могут полностью регрессировать [135]. Однако также в обязательном порядке необходима оценка риска разрыва аневризмы опытным специалистом-рентгенологом для решения вопроса о своевременном хирургическом вмешательстве для предотвращения фатальных кровотечений [133]. При болезни Бехчета также возможны и аневризмы бронхиальной артерии [133, 136], которые, тем не менее, более типичны для узелкового полиартериита [137], при этом другие легочные проявления при последнем редки и неспецифичны. Также при редком системном васкулите – некротизирующем

саркоидном гранулематозе — часто наблюдается поражение легких в виде множественных узлов, иногда с образованием полостей, зонами консолидации, локализующееся преимущественно в перибронховаскулярных областях нижних долей легких [138–140]. В отличие от классического саркоидоза, при данном заболевании реже встречаются увеличение внутригрудных лимфатических узлов, повышение сывороточного кальция и ангиотензинпревращающего фермента, а гистологически помимо множественных саркоидоподобных гранул определяются обширные зоны неказеозного некроза и гранулематозный васкулит [138–140].

Лечение

Общие принципы

Так как терапия васкулитов включает агрессивную иммуносупрессию с применением цитостатических, генно-инженерных биологических препаратов и ГКС, осложнения, связанные с лечением, являются общими и могут быть очень серьезными. Учитывая риски, непосредственно связанные с терапией, интенсивность иммуносупрессии должна соответствовать тяжести заболевания. Цель лечения — достичь контроля заболевания при минимизации риска развития неблагоприятных явлений, связанных с лечением. Для этого разработаны инструменты и системы для точного определения класса тяжести заболевания [114, 149, 153–156, 165, 166, 171, 205, 207, 209, 238, 252–258] (табл. 7).

Подобно терапии злокачественных новообразований лечение делится на 2 фазы: 1) начальную фазу *индукции ремиссии*, позволяющую контролировать активность болезни; 2) *поддерживающую* фазу для

поддержания ремиссии заболевания. Независимо от фазы лечения, требуется как специфический для заболевания, так и специфический для препарата мониторинг, ориентированный на раннее выявление активности заболевания и побочных эффектов от терапии (например, инфекции и токсичность препарата). Клиницисты должны знать общие проявления токсичности, свойственные каждому препарату, и иметь стандартный протокол для мониторинга потенциальных побочных эффектов, связанных с лечением, как при индукции ремиссии, так и при поддерживающей терапии.

Не следует забывать о кислородотерапии (при необходимости), лечении сопутствующих заболеваний, адекватной вакцинации, профилактике *Pneumocystis jirovecii*, физической и профессиональной терапии, регулярных физических упражнениях для поддержания физического состояния, правильном питании с достижением и поддержанием идеальной массы тела, надлежащей гигиене сна, здоровье костей и психологической поддержке. Данные меры уменьшают риск рецидива заболевания и развития побочных эффектов от лекарственной терапии.

Как отмечалось ранее, рекомендации по лечению зависят от точной оценки степени тяжести заболевания. Европейская группа по исследованию васкулитов (*European Vasculitis Study Group — EUVAS*) разработала клинически полезную систему оценки, которая классифицирует активность заболевания по одному из 5 уровней тяжести: 1) ограниченная; 2) ранняя генерализованная; 3) активная генерализованная; 4) тяжелая; 5) рефракторная или в стадии ремиссии. Кроме того, Французская группа по изучению васкулитов утвердила альтернативную *пятифакторную шкалу* (ПФШ). Эта шкала первоначально была

Таблица 7. Индукционная и поддерживающая терапия ANCA-ассоциированных васкулитов в зависимости от тяжести заболевания

Тяжесть заболевания	Индукция ремиссии ГПА/МПА	Поддержание ремиссии ГПА/МПА	Индукция ремиссии ЭГПА	Поддержание ремиссии ЭГПА
Без опасных для органов или жизнеугрожающих проявлений (нетяжелый васкулит)	ГКС* + РТМ / МТ / АЗА / ММФ ²	Максимально снижать дозу ГКС + продолжить РТМ / МТ / АЗА / ММФ**	ГКС + МЕПО / МТ / АЗА / РТМ или монотерапия ГКС	Максимально снижать дозу ГКС + продолжить МЕПО / МТ / АЗА / РТМ
С опасными для органов или жизнеугрожающими проявлениями (тяжелый васкулит)	ГКС* + РТМ*** или ГКС* + ЦФ [§] . Проведение плазмафереза ^{##}	Ремиссия при терапии РТМ: максимально снижать дозу ГКС + продолжить РТМ. Ремиссия при терапии ЦФ: максимально снижать дозу ГКС + перевести на РТМ / МТ / АЗА	ГКС + РТМ*** или ГКС + ЦФ [§]	Ремиссия при терапии РТМ: максимально снижать дозу ГКС + продолжить РТМ или перевести на МЕПО / МТ / АЗА. Ремиссия при терапии ЦФ: максимально снижать дозу ГКС + перевести на РТМ / МЕПО / МТ / АЗА

Примечание: ГКС — глюкокортикостероиды; РТМ — ритуксимаб; МТ — метотрексат; АЗА — азатиоприн; ММФ — микрофенолата мофетил; МЕПО — меполизумаб; ЦФ — циклофосфамид; ГПА — гранулематоз с полиангиитом; МПА — микрокопический полиангиит; ЭГПА — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; * — рекомендуется использовать ГКС в сниженных дозах, согласно протоколу PEXIVAS [187], также возможна замена на авакопан; ** — лечение ММФ рекомендуется рассматривать только у анти-МПО-позитивных пациентов (МПО — миелопероксидаза) без жизнеугрожающих проявлений; *** — в индукции ремиссии тяжелого ANCA-ассоциированного васкулита (ААВ) следует отдать предпочтение ритуксимабу у пациентов с рецидивирующим течением и использованием циклофосфамида в анамнезе, а также у пациентов детородного возраста; [§] — в индукции ремиссии тяжелого ААВ предпочтение следует отдать циклофосфамиду у пациентов с тяжелым поражением почек (требуется коррекция дозы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации и возраста, согласно протоколу CYCLOPS [165]), а также поражением сердца в рамках ЭГПА; ^{##} — использование плазмафереза в индукции ремиссии тяжелого ГПА/МПА рекомендуется рассматривать только у пациентов с высоким риском терминальной почечной недостаточности после тщательной оценки соотношения риска и пользы.

принята для ЭГПА и МПА, а теперь используется при всех ААВ [141]. Результат по ПФШ рассчитывается путем добавления 1 балла за наличие каждой из следующих патологий: 1) почечной недостаточности; 2) клинически значимого желудочно-кишечного заболевания; 3) сердечных симптомов; 4) отсутствия поражения верхних дыхательных путей (уха, носа или горла); 5) возраста ≥ 65 лет. Пятилетняя летальность при показателях 0, 1 и ≥ 2 баллов составляет 9, 21 и 40% соответственно [141]. В большинстве исследований, в которых предлагается принимать терапевтические решения на основании ПФШ, по-прежнему используется предыдущая версия шкалы [142], включающая: почечную недостаточность, протеинурию > 1 г в сутки, кардиомиопатию, поражение ЖКТ, поражение ЦНС. Следует отметить, что в обе версии ПФШ не включены такие значимые клинические проявления, как геморрагический альвеолит, множественный мононеврит, поражение глаз, стеноз подскладочного пространства или трахеи, которые, как представляется, могут быть основанием для выбора более интенсивных схем лечения [143–145].

Для более объективной, надежной и воспроизводимой оценки активности болезни и васкулитных повреждений были разработаны конкретные инструменты. Бирмингемская шкала активности васкулита (версия 3.0) включает список признаков, симптомов и лабораторных исследований, обычно связанных с ААВ, и обычно используется в клинических испытаниях для качественной и количественной оценки активности васкулита [146]. Этот инструмент позволяет количественно оценить клинические симптомы, данные объективного осмотра, состояние органов и результаты рутинных лабораторных исследований. При помощи Индекса васкулитного повреждения также можно количественно оценить повреждения при васкулите [147]. Оба этих инструмента являются хорошо проверенными и широко используются при проведении клинических испытаний.

Индукция ремиссии

Ограниченное заболевание

Ограниченное заболевание относится к локальным заболеваниям верхних дыхательных путей, при котором не наблюдается системных симптомов, нет угрозы для снижения функции органов и нет поражения почек. Имеется мало данных для принятия решения по ведению пациентов с этой формой заболевания, экспертное мнение гласит, что терапия часто может быть ограничена одним препаратом — ГКС, азатиоприном (АЗА) или метотрексатом (МТ). В то время как некоторые авторы рекомендуют монотерапию комбинированным препаратом триметопримом + сульфаметоксазолом (Т/С) [148], неясно, является ли терапия Т/С эффективной сама по себе. Следовательно, подобное решение остается спорным (см. ниже). При более агрессивной ограниченной форме заболевания может потребоваться терапия,

описанная для ранней генерализованной или активной генерализованной формы заболевания.

Раннее генерализованное заболевание

Раннее генерализованное заболевание отличается от активного генерализованного заболевания отсутствием непосредственной угрозы для конкретной функции органов. Тем не менее у пациентов с ранним генерализованным заболеванием есть конституционные симптомы и измеримое вовлечение органов-мишеней. Поскольку рекомендации по лечению одинаковы как для раннего генерализованного, так и для активного генерализованного заболевания (циклофосфамид (ЦФ) и ГКС), исследователи пытались найти альтернативные подходы к лечению раннего генерализованного заболевания, выдвигая гипотезу о том, что менее агрессивная схема лечения может быть достаточной для достижения ремиссии заболевания при снижении потенциала токсичности терапии. Для этого было проведено спонсированное EUVAS исследование, сравнивающее применение МТ и ЦФ при раннем системном заболевании (NORAM). По истечении 6 мес. терапии ученые обнаружили, что пероральный ПТ был столь же эффективен, как и пероральный ЦФ в индукции ремиссии заболевания при раннем генерализованном заболевании (84 vs 83%), хотя и с большим сроком до наступления ремиссии (5,2 vs 3,2 мес.) [149–151]. В группе МТ отмечено меньше побочных эффектов, однако частота рецидивов также была выше (74 vs 42%). Последующие долгосрочные результаты этого исследования показали, что терапия ЦФ превосходила лечение МТ по совокупной оценке безрецидивной выживаемости, и никаких различий в тяжелых нежелательных явлениях между группами лечения не наблюдали [152]. Таким образом, хотя оба препарата могут быть «приемлемой» терапией 1-й линии при раннем заболевании, ЦФ, судя по всему, позволяет достичь более эффективного контроля заболевания. В рекомендациях Американской коллегии ревматологов 2021 года в качестве препарата 1-й линии у пациентов без жизнеугрожающих проявлений рекомендован именно ПТ [153], однако с обязательным учетом сопутствующих состояний (почечной или печеночной недостаточности, беременности, анамнестической непереносимости), при наличии которых возможно использование АЗА, ритуксимаба (РТМ) или микофенолата мофетила (ММФ). Важным нововведением недавних рекомендаций EULAR 2022 г. явилась рекомендация по использованию РТМ в качестве препарата 1-й линии и в данной группе пациентов [154], что обусловлено позитивными результатами исследований RITAZAREM [155] и RAVE [156], в которые, помимо пациентов с жизнеугрожающими проявлениями, включались и пациенты без таковых.

ММФ и АЗА также были предложены в качестве возможных альтернатив ЦФ в индукции ремиссии у больных с ранним генерализованным заболева-

нием. *F. Silva et al.* [157] опубликовали небольшую серию случаев, в которых оценивали ММФ в сочетании с ГКС для индукции ремиссии у больных МПА с поражением почек легкой или умеренной тяжести. Предварительные результаты данного исследования оказались довольно перспективными (70% случаев стойкой ремиссии через 18 мес.). Эффективность индукционной терапии ММФ и ЦФ в терапии ААВ без жизнеугрожающих проявлений заболевания сравнивалась в 2 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [158, 159]. В ходе обоих исследований была продемонстрирована сопоставимая частота достижения ремиссии, но в исследовании *R. B. Jones et al.* [159], частота рецидивов в группе ММФ была выше, особенно у позитивных по PR3-ANCA пациентов, ввиду чего в настоящее время ММФ также может быть рассмотрен для индукционной терапии при ААВ без жизнеугрожающих проявлений, но преимущественно у МПО-позитивных пациентов [153, 154].

Стеноз трахеи и подскладочного пространства предлагается рассматривать в качестве тяжелых проявлений ГПА, которые требуют, в первую очередь, интенсивной иммуносупрессивной терапии с использованием ЦФ или РТМ, только при неэффективности которой возможно рассмотрение хирургических методик, поскольку после выполнения последних часто наблюдаются рестенозы при отсутствии адекватной иммуносупрессивной терапии [153, 160–162].

Активное генерализованное заболевание

Ранние исследования *A. S. Fauci*, применившего комбинацию WA с ГКС, резко изменили исходы лечения васкулита, и эта терапевтическая комбинация осталась основной формой терапии 1-й линии при активном генерализованном заболевании [83]. Сочетание перорального ЦФ и пероральных ГКС в этом исследовании привело к ремиссии у > 90% больных. До появления этой схемы прогноз для пациентов с ААВ был достаточно серьезным, 5-летняя летальность достигала 85%.

Для уменьшения побочных эффектов и токсичности (к которой относятся геморрагический цистит, рак мочевого пузыря, лимфопролиферативные и миелолиферативные заболевания, бесплодие), связанных с индукционной терапией пероральным ЦФ при сохранении ремиссии заболевания, было проведено несколько клинических испытаний в поисках альтернативных схем. Пульс-терапия ЦФ сравнивалась непосредственно с пероральным приемом ЦФ в спонсируемом EUVAS исследовании CYCLOPS (ежедневный пероральный прием ЦФ в сравнении с пульс-терапией для лечения почечного васкулита) [163–165]. Исследователи обнаружили, что внутривенное введение ЦФ было столь же эффективно в индукции ремиссии заболевания, как и пероральный прием препарата, и характеризовалось меньшим количеством побочных эффектов.

Однако полученные в дальнейшем результаты долгосрочных наблюдений показали, что риск рецидива при внутривенном введении ЦФ был значительно выше (29,5 vs 20,8%) [165, 166]. С другой стороны, значимых различий между этими двумя группами в отношении выживаемости, функции почек или частоты нежелательных явлений не было обнаружено. Важно помнить о снижении экскреции ЦФ у пациентов с почечной недостаточностью, что может повышать токсичность препарата, ввиду чего требуется коррекция дозы ЦФ в соответствии со СКФ и возрастом [165], а также о рекомендуемом ограничении пожизненной дозы ЦФ до 25 г [167].

Как ANCA, так и В-лимфоциты участвуют в патогенезе ААВ, в связи с этим для его лечения был предложен РТМ – препарата CD20 моноклональных антител. После изучения ряда перспективных серий случаев было проведено 2 крупных рандомизированных многоцентровых контролируемых клинических исследования с целью сравнения эффективности РТМ с ЦФ в индукции ремиссии заболевания [168, 169]. В исследовании RAVE (РТМ vs ЦФ в лечении ААВ) сравнивали лечение РТМ с ежедневным приемом перорального ЦФ. В этом исследовании ритуксимаб по эффективности не уступал ЦФ, что было установлено при помощи первичной конечной точки – достижение ремиссии заболевания и успешное снижение дозы ГКС через 6 мес. [156]. Анализ в подгруппах показал, что терапия РТМ может быть более эффективной при лечении рецидива заболевания (особенно у пациентов с PR3-ANCA), но в эффективности лечения альвеолярного кровоизлияния различий не получено (однако в большом ретроспективном исследовании показана более высокая эффективность РТМ в данной группе пациентов [170]). Никаких различий в частоте нежелательных явлений в исследовании RAVE не было отмечено. Аналогичные выводы были сделаны в ходе исследования RITUXVAS (РТМ по сравнению с ЦФ при ANCA-ассоциированном почечном васкулите), где достижение стойкой ремиссии, медиана времени до ремиссии и неблагоприятные явления (в т. ч. инфекционные осложнения) были схожи при сопоставлении 2 схем терапии [171]. Также следует отметить, что в дальнейшем при субанализе исследования RAVE было выявлено, что в группе PR3-ANCA-позитивных пациентов частота достижения ремиссии при лечении РТМ была значимо выше, чем при лечении ЦФ [172]. В 2022 г. крупное многоцентровое обсервационное когортное исследование Французского регистра [173], включившее 194 пациента с ГПА, продемонстрировало более высокую эффективность РТМ в достижении ремиссии по сравнению с ЦФ. Однако следует отметить, что как в исследовании RAVE, так и во Французский регистр не были включены пациенты с тяжелой и быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, ввиду чего вопрос выбора предпочтительной тактики терапии для данной группы больных остается открытым. Согласно Французским

рекомендациям 2020 г. [174], препаратом 1-й линии у пациентов с ААВ и СКФ < 15 мл/мин следует рассматривать именно ЦФ, однако необходима коррекция дозы препарата [165].

Комбинированная терапия РТМ и ЦФ в РКИ не изучалась. В исследовании *Pepper et al.* оценивалась эффективность индукционной терапии комбинацией РТМ, ЦФ и ГК (30–60 мг с последующей быстрой отменой в течение 5–14 дней), в качестве группы «исторического» контроля использованы сопоставимые пациенты из исследований EUVAS и RITUXVAS [175]. В ходе исследования констатируется сопоставимая частота ремиссии и смертности, а также сопоставимая или более низкая частота тяжелых инфекций и полное отсутствие случаев стероидного сахарного диабета. В недавнем ретроспективном исследовании у 14 из 15 пациентов с ААВ и гломерулонефритом со снижением скорости клубочковой фильтрации < 15 мл/мин, получающих комбинированную терапию ГК, РТМ и низкими дозами ЦФ (2 внутривенные инфузии в дозе 10 мг/кг) с последующей полной отменой терапии через 6 мес.; достигнута полная ремиссия заболевания [176]. При этом частота побочных эффектов и рецидивов болезни была сопоставима с группой контроля, в которой проводилась стандартная терапия ГК и пероральным ЦФ с последующим переходом на АЗА, а кумулятивная доза ЦФ и частота серьезных инфекций в исследуемой группе была значительно ниже.

Таким образом, в последние годы значительно возросла роль РТМ, который, согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов 2021 г. [153], относится к терапии 1-й линии не только для индукции ремиссии при ГПА и МПА с активной генерализованной формой заболевания, но и для поддерживающей терапии, а также, в отличие от ЦФ, не снижает репродуктивную функцию и более предпочтителен для пациентов более молодого возраста.

Тяжелое заболевание

Тяжелые заболевания определяются непосредственной угрозой недостаточности органов или смерти. Таким образом, пациенты с тяжелой формой болезни почек (креатинин >5,7 мг/дл), ДАК, кардиомиопатией / сердечной недостаточностью или другими угрожающими функционированию органов заболеваниями будут классифицироваться как имеющие тяжелую форму васкулита. На основании результатов исследования МЕРЕХ (РКИ плазмафереза и высоких доз метилпреднизолона в качестве дополнительной терапии при тяжелом почечном васкулите) в когорте пациентов с тяжелой болезнью почек, добавление плазмафереза к стандартному режиму терапии ЦФ плюс ГКС было признано более эффективным, чем проведение пульс-терапии ГКС. Критериями эффективности терапии в этом исследовании были показатели выживаемости без диализа (69 vs 49%) [177–183]. Дополнительные ме-

тоды лечения, описанные как клинические случаи для пациентов с неконтролируемым ДАК, включают активированный человеческий фактор VII, чтобы контролировать текущие рефрактерные кровоизлияния у пациентов с дыхательной недостаточностью [184, 185] и экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО), которая использовалась для лечения рефрактерной гипоксемической дыхательной недостаточности у больных с тяжелой формой кровоизлияния до назначения других эффективных методов [186].

При этом крупное исследование PEXIVAS [187], в которое были включены 704 пациента с ААВ и тяжелым поражением почек или ДАК, было спланировано с целью доказательства эффективности плазмафереза в данной группе пациентов, однако продемонстрировало, что добавление плазмафереза к стандартной индукционной терапии не влияет на общую и почечную выживаемость. Недавний метаанализ 9 исследований (суммарно 1 060 пациентов) также продемонстрировал, что плазмаферез не влияет на общую выживаемость, но снижает риск терминальной почечной недостаточности в течение года, хотя при этом значительно повышает риск серьезных инфекций [188]. Обсервационное исследование 73 пациентов с ДАК также показало отсутствие значимого влияния плазмафереза на смертность и другие исходы [170]. На основании вышеуказанных исследований рутинное использование плазмафереза при ААВ в настоящее время не рекомендуется и может рассматриваться в качестве опции только для пациентов с высоким риском терминальной почечной недостаточности после тщательной оценки соотношения риска и пользы [153, 154, 189].

Также немаловажными представляются дополнительные результаты исследования PEXIVAS, которые продемонстрировали сравнимую эффективность в достижении ремиссии ААВ при использовании редуцированных (первоначальная доза 1 мг/кг в сутки была снижена в 2 раза уже со 2-й нед. лечения) и стандартных доз ГКС, при значительно более высокой частоте побочных явлений (в первую очередь инфекционных осложнений) при использовании стандартной схемы [187] (табл. 8). В отношении использования пульс-терапии ГКС для индукции ремиссии ААВ также крайне значимыми представляются результаты ретроспективного когортного исследования 114 пациентов с ААВ и тяжелым поражением почек [190], в ходе которого было показано, что проведение пульс-терапии ГКС значительно не влияло на выживаемость, функцию почек и частоту рецидивов, но ассоциировалось с более высокой частотой инфекций и сахарного диабета, в сравнении с лечением без использования пульс-терапии ГКС. Результатом вышеуказанных исследований явилась общая для рекомендаций ACR 2021 г. [153] и EULAR 2022 г. [154] тенденция к снижению кумулятивной дозы ГКС *per os* и ограничению внутривенной пульс-терапии ГКМ при индукции ремиссии ААВ.

Таблица 8. Схема терапии глюкокортикостероидами при индукционной терапии ANCA-ассоциированного васкулита ритуксимабом или циклофосфамидом, согласно исследованию PEXIVAS [187]; мг в сутки в пересчете на преднизолон

Недели	Масса тела, кг		
	< 50	50–75	> 75
1	50	60	75
2	25	30	40
3–4	20	25	30
5–6	15	20	25
7–8	12,5	15	20
9–10	10	12,5	15
11–12	7,5	10	12,5
13–14	6	7,5	10
15–18	5	5	7,5
19–52	5	5	5
> 52	Индивидуально		

Также в другом РКИ, в которое были включены 108 пациентов 65 лет и старше с ААВ, продемонстрирована сопоставимая эффективность стандартной и редуцированной схемы использования ЦФ (6 инфузий по 500 мг 1 раз в 2–3 нед.) при достоверно более низкой частоте серьезных побочных эффектов в группе редуцированной терапии [191].

Эффективность ЦФ в лечении тяжелого ЭГПА подтверждается данными проведенного РКИ [192], при этом оптимальная продолжительность индукционной терапии ЦФ не определена. Согласно недавним рекомендациям европейских экспертов, терапию ЦФ следует продолжать до достижения ремиссии, как правило, в течение 6 мес., у отдельных пациентов возможно рассмотрение продления индукционного периода до 9–12 мес [114]. По данным РКИ REOVAS [193] частота достижения и длительность поддержания ремиссии тяжелого ЭГПА на фоне индукционной терапии РТМ и ЦФ была сопоставимой, так же как частота побочных явлений и кумулятивная доза ГКС. Интересно, что, в отличие от более ранних обсервационных исследований [33, 194], в исследовании REOVAS эффективность терапии РТМ у ANCA-позитивных и ANCA-негативных пациентов была сопоставима. Также терапия РТМ оказалась эффективной не только для достижения ремиссии, но и ее поддержания у пациентов с тяжелым ЭГПА [32, 195]. У пациентов с тяжелым ЭГПА выбор в пользу ЦФ кажется целесообразным у пациентов с активным поражением сердца, учитывая больший опыт использования ЦФ в данной клинической ситуации [114, 153].

Согласно консенсусу Европейских экспертов [114] и рекомендациям EULAR 2022 года [154], при ЭГПА без поражения жизненно важных органов в качестве стратегии «первой линии» следует использовать монотерапию ГКС, при которой, однако,

высок риск рецидива болезни (35% в течение первого года) [196]. В РКИ MIRRA [31] оценивалась эффективность блокатора IL-5 меполизумаба в достижении ремиссии рецидивирующего или рефрактерного ЭГПА без поражения жизненно важных органов. Терапия меполизумабом характеризовалась значительно более высокой эффективностью и сопоставимой токсичностью, в сравнении с плацебо. Интересно отметить, что позитивность по ANCA значимо не влияла на терапевтический ответ. Данные результаты послужили поводом для включения меполизумаба в качестве препарата 1-й линии в лечении нетяжелого ЭГПА, согласно рекомендациям ACR 2021 г. [153]. Интересно, что в европейском многоцентровом обсервационном исследовании [197] была показана высокая эффективность и безопасность меполизумаба при ЭГПА как в дозе 300 мг 1 раз в 4 нед., так и в дозе 100 мг 1 раз в 4 нед. Более того, эффективность меполизумаба была продемонстрирована также и в отношении периферической нейропатии, однако это исследование носило ретроспективный характер [198]. Еще в одном ретроспективном исследовании [199] эффективность индукционной терапии циклофосфамидом и меполизумабом при тяжелом ЭГПА была сопоставимой при значимо меньшем числе побочных эффектов в группе меполизумаба. В описаниях серий случаев также была продемонстрирована эффективность других блокаторов IL-5 [200, 201]. Таким образом, не исключено, что меполизумаб может быть успешно использован и при тяжелых формах ЭГПА, хотя в этом направлении, безусловно, требуются дополнительные исследования. Исследований, посвященных сравнению эффективности АЗА, МТ, ММФ и РТМ при индукции ремиссии нетяжелого ЭГПА и поддержании ремиссии тяжелого ЭГПА не проводилось. По аналогии с ГПА/МПА, при рецидиве тяжелого ЭГПА для реиндукции ремиссии предпочтение отдается РТМ во избежание набора кумулятивной дозы ЦФ, за исключением случаев поражения сердца или рецидива болезни сразу после инфузии РТМ [153]. При не тяжелом рецидиве, учитывая результаты исследования MIRRA, предпочтение следует отдать меполизумабу [31, 153], либо оптимизации терапии ГКС или ингаляционными препаратами [114].

Также несколько крупных исследований продемонстрировали высокую эффективность и значимый стероидосберегающий потенциал таблетированного ингибитора C5a авакопана [202–204], который в будущем может стать революционным препаратом в лечении ААВ и заменить собой ГКС. В исследовании ADVOCATE [202], в котором сравнивалась эффективность авакопана и ГК в индукции и поддержании ремиссии ААВ, был включен 331 пациент с МПА/ГПА. 166 пациентов исследуемой группы получали авакопан, 165 пациентов контрольной группы — ГКС, все пациенты обеих групп также получали терапию ЦФ или РТМ. Через 24 нед. частота достижения ремиссии в обеих группах была

сопоставима (72,3 и 70,1% соответственно). При этом частота поддержания ремиссии через 52 нед. в группе авакопана оказалась значимо выше (65,7 и 54,9% соответственно; $p = 0,007$). Также следует отметить, что восстановление почечной функции у пациентов с активным гломерулонефритом в исследуемой группе происходило лучше. К сожалению, использование авакопана в реальной клинической практике существенно ограничено его высокой стоимостью, при том, что препарат является синтетическим. Однако назначение авакопана следует рассматривать в качестве терапевтической опции для пациентов с высоким риском токсических эффектов ГК и активным гломерулонефритом с быстро нарастающей почечной недостаточностью [154].

Резистентное заболевание

Пациентов, не отвечающих на терапию высокими дозами ГКС, цитостатических и генно-инженерных биологических препаратов, а также на плазмаферез, относят к больным с резистентной формой заболевания. Нет стандартной терапии, которая доказала бы свою эффективность для использования в этой группе пациентов, так что необходимо рассматривать использование новых или экспериментальных препаратов. К счастью, прогресс в лечении васкулита стабильно уменьшает число пациентов с резистентной формой заболевания. Были предложены такие формы лечения, как внутривенное введение иммуноглобулина, деоксиспергуалина (противоопухолевого и иммуносупрессивного препарата) и антитимоцитарного глобулина [205]. По возможности лечение пациента с резистентной формой заболевания следует проводить в специализированных центрах с опытом лечения васкулита.

Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия предназначена для сохранения контроля заболевания, при этом снижая риск или тяжесть связанных с лекарственными средствами нежелательных явлений. Во время этой фазы лечения пациенты, получающие циклофосфамид для индукции ремиссии, как правило, переводятся на терапию РТМ, азатиоприном или метотрексатом, часто в сочетании с низкими дозами ГКС. Пациенты, получавшие для индукции ремиссии РТМ, как правило, получают повторное лечение РТМ и малыми дозами ГКС. Как и для всех цитостатиков, эти средства должны применяться со специфическим для препаратов мониторингом для выявления побочного действия как можно раньше. Другие препараты, которые были использованы для отдельных пациентов, включают ММФ, лефлуномид и циклоспорин [149, 150, 206–208].

Время перехода от индуцирующего препарата к поддерживающей терапии являлось предметом дискуссий. Некоторые авторы утверждали, что пациенты должны проходить определенные курсы те-

рапии для «закрепления» индуцированной ремиссии. В то же время другие исследователи настаивали на том, что клинические доказательства активности заболевания или ее отсутствия должны служить в качестве главного критерия для определения времени перевода на поддерживающую терапию. Результаты исследования CYCAZAREM (ЦФ по сравнению с АЗА для достижения ремиссии при генерализованном васкулите) показали, что пациенты с активным генерализованным васкулитом при достижении клинической ремиссии могут быть переведены с терапии пероральным ЦФ на АЗА (обычно в течение от 3 до 6 мес.). У пациентов в определенной клинически переходной группе не выявлено увеличения частоты рецидивов, активности заболевания, или изменения в функции почек [209].

Как и для индукционной терапии, ряд клинических испытаний были проведены в поисках фармакологических средств, которые могли бы обеспечить лучшие результаты в отношении поддержания ремиссии и/или уменьшения побочных эффектов от терапии. В крупном РКИ еженедельный прием МТ непосредственно сравнивался с ежедневным пероральным приемом АЗА. Согласно полученным данным, МТ и АЗА в равной степени эффективны в поддержании ремиссии заболевания, однако в группе МТ зафиксирована существенно более высокая частота побочных эффектов (19 vs 11%) [210].

Аналогично, микофенолата мофетил сравнивали непосредственно с азатиоприном в исследовании IMPROVE (Международный протокол ММФ для сокращения заболеваемости васкулитом). В этом исследовании АЗА превосходил ММФ в поддержании ремиссии заболевания без значимых различий в частоте неблагоприятных явлений [211]. Немецкая группа исследования васкулита (GVSG) сообщила о хороших, сопоставимых с терапией азатиоприном, результатах у пациентов, получавших поддерживающую терапию лефлуномидом, в ходе небольшого клинического испытания [212, 213].

Варианты поддерживающей терапии после индукционной терапии ритуксимабом включают ГКС, ГКС плюс цитостатик (по аналогии с терапией у пациентов, проходивших индукцию ЦФ), или повторное введение ритуксимаба через регулярные промежутки времени. Данные из Кембриджского университета говорят в пользу регулярной поддерживающей терапии РТМ с фиксированными интервалами времени между приемами. Эта стратегия привела к заметному снижению частоты рецидивов (26% за 2 года, в отличие от 85% у пациентов, получающих РТМ только при рецидиве васкулита), а также снижению потребности в ГКС [214]. Рандомизированные исследования MAINRITSAN [215], RITAZAREM [155], в ходе которых сравнивалась эффективность терапии РТМ и АЗА для поддержания ремиссии ААВ, продемонстрировали достоверно более высокую эффективность РТМ при сопоставимой частоте нежелательных явлений.

Недавний метаанализ 7 РКИ, включивший суммарно 752 пациента с ААВ, продемонстрировал значимо более высокую эффективность РТМ в поддержании ремиссии, в сравнении с цитостатическими препаратами, при сопоставимой частоте серьезных нежелательных явлений [216]. Следует отметить, что среди цитостатических препаратов ЦФ, АЗА и ЛЕФ значимо превосходили ММФ в поддержании ремиссии. В другом исследовании эффективность и безопасность МТ и АЗА в поддержании ремиссии ААВ была сопоставимой [210].

В ходе исследования MAINRITSAN 2 [217] показано отсутствие различий в частоте обострений и побочных эффектов между поддерживающей терапией РТМ в фиксированном режиме (каждые 6 мес.) и режиме «по требованию» (введение при восстановлении уровня В-клеток или нарастании уровня ANCA), ввиду чего эксперты Американской коллегии ревматологов с 2021 г. рекомендуют отдавать предпочтение фиксированному режиму, так как обострения болезни могут происходить у пациентов с деплецией В-лимфоцитов и негативными показателями ANCA [153]. Учитывая вышеуказанные исследования, в настоящее время еще одной общей для современных международных рекомендаций тенденцией является предпочтение в пользу ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии ААВ [153, 154].

Учитывая данные субанализа РКИ [156] и кумулятивную токсичность ЦФ, у пациентов с обострением ААВ для реиндукции ремиссии использование терапии РТМ является предпочтительным [153].

Оптимальная продолжительность поддерживающей терапии также остается неясной. На основании результатов крупных клинических исследований эксперты выступают за проведение поддерживающей терапии в течение не менее 2 лет до рассмотрения возможности прекращения лечения [218]. В ходе РКИ REMAIN [219] продемонстрировано, что поддерживающая терапия ГК и АЗА в течение 48 мес. ассоциирована со значимо меньшим риском обострения, в сравнении с аналогичной терапией, но проводимой в течение 24 мес.

Наконец, использование Т/С [18, 220] может играть вспомогательную роль в лечении ААВ [17, 221]. Исследования показали снижение частоты рецидивов заболевания у пациентов, которые получали поддерживающую терапию Т/С по сравнению с теми, кто ее не получал [220], а ряд исследований позволил предположить, что это связано с назальным носительством *Staphylococcus aureus* [17, 221]. Лечение Т/С должно быть рекомендовано для профилактики *P. jirovecii* всем пациентам, получающим терапию циклофосфамидом, ритуксимабом или высокими дозами ГК (≥ 30 мг в сутки) [154], а также при наличии других факторов риска [90, 222–224]. Также следует отметить, что профилактическая терапия Т/С снижает риск не только *P. jirovecii*, но и других инфекций у пациентов с ААВ [225]. Следует помнить, что присоединение вторичной инфекции на фоне иммуносупрессивной терапии рентгенологически может быть неотличимо от поражения, обусловленного активностью ААВ [61], ввиду чего при нарастании легочных изменений у пациента с ААВ, уже находящегося на иммуносупрессивной терапии, перед принятием терапевтических решений требуется взвешенный подход с сопоставлением активности всех клинико-лабораторных проявлений васкулита и дообследованием для исключения инфекции (в частности, БАЛ).

Мониторинг осложнений

Мониторинг осложнений является обязательным для уменьшения заболеваемости и смертности как при болезни, так и в ходе ее лечения. При клиническом ухудшении следует рассмотреть возможность инфекции, лекарственной токсической реакции, рецидивов заболевания, тромбоэмболии и других патологических процессов, не связанных с васкулитом [226] (табл. 9).

Инфекция является основной причиной заболеваемости и смертности у пациентов с васкулитом. Инфекции могут проявляться нетипичными клиническими признаками, быть вызваны атипичными микроорганизмами, и их часто трудно отличить

Таблица 9. Причины наиболее распространенных осложнений при васкулите и возможные воздействия

Наиболее распространенные осложнения	Возможное воздействие
Инфекция	Профилактика пневмоцистной инфекции. Вакцинация. Подбор интенсивности лечения в соответствии с тяжестью заболевания
Лекарственные токсические реакции	Специфический для лекарственного препарата стандартизованный мониторинг
Рецидив или обострение заболевания	Специфический для заболевания мониторинг
Коморбидные заболевания	В соответствии со специфическим заболеванием
Остеопороз	Исследование минеральной плотности костей и профилактика в соответствии с дозой глюкокортикостероидов
Венозная тромбоэмболия	Соответствующая терапия
Деадаптация	Физиотерапия, трудотерапия, регулярные аэробные упражнения, питание
Психосоциальные расстройства	Группы поддержки пациентов

от активности основного заболевания. Инфекция также может способствовать запуску или увеличению активности заболевания, а иммунная дисфункция, связанная с васкулитом, увеличивает риск инфицирования больных, так что вспышки заболевания и инфекции могут совпадать. В конечном счете, инфекции составляют 13–48% причин смертей больных васкулитом [2, 92, 227]. Комбинация высоких доз ГКС и цитостатической терапии подвергает пациентов особенно высокому риску. Учитывая тенденцию в пользу выбора РТМ в качестве основного препарата в лечении ААВ в последние годы, следует обратить внимание на необходимость контролировать сывороточный уровень IgG перед каждым введением препарата [154].

Несмотря на проводимое лечение около 50% пациентов с ААВ переносят хотя бы один рецидив. Рецидивы чаще встречаются у пациентов с ГПА (40–65%) и в меньшей степени при ЭГПА (15–25%) [92, 228]. Особенности клинического ухудшения во время рецидива могут быть аналогичны исходным проявлениям у пациента или могут включать новые симптомы и признаки, которые появляются в ранее непораженных органах. Рецидив, как правило, требует повторного назначения терапии. В то время как рецидив заболевания остается клиническим диагнозом, исследование с использованием протеомного подхода к определению ремиссии при ГПА, предположило, что маркеры сывотки крови в перспективе позволят точно определить различие между ремиссией и активной фазой заболевания [229].

Токсичность препаратов для лечения васкулита является обычным явлением. У пациентов с ГПА, получавших лечение циклофосфамидом, цистит описан в 12% случаев, миелодиспластический синдром у 8%, а солидные злокачественные новообразования в 5% случаев [230]. В конечном счете, лечащий врач должен быть знаком с неблагоприятными последствиями, связанными с лечением, и иметь принятую систему на месте для мониторинга иммуносупрессивной терапии таким образом, чтобы определить токсичность как можно раньше. На основе имеющихся данных Американским колледжем пульмонологов были разработаны научно-обоснованные клинические рекомендации для проведения такого мониторинга [231]. Для профилактики цистита при лечении ЦФ следует использовать режим интенсивной гидратации в день введения препарата, а также применение связывающих токсичные метаболиты ЦФ (месна) [230].

Тромбоэмболии являются недостаточно признанными осложнениями васкулита, особенно при ГПА. Пациенты с ГПА имеют такую же частоту венозной тромбоэмболии, как и пациенты с наличием тромбоэмболических болезней в анамнезе — 7 событий на 100 человеколет. Таким образом, возможность легочной эмболии и тромбоза глубоких вен также должны учитываться при проведении дифференциальной диагностики пациентов с вновь возникшими

симптомами со стороны респираторной системы или нижних конечностей.

Заключение

Термин «легочный васкулит» включает различные заболевания, характеризующиеся способностью вызывать воспаление сосудов, деструкцию и некроз легочной ткани. Клинические проявления характерны и для других, более распространенных, заболеваний, в т. ч. инфекционных, а также для лекарственных токсических реакций, что существенно затрудняет постановку диагноза и адекватную оценку активности васкулитов. Начальные клинические проявления имеют решающее значение для констатации верного диагноза у пациента с подозрением на васкулит. Верный диагноз иногда может быть установлен и без проведения диагностической биопсии тканей, однако для окончательного диагноза требуется. ANCA-ассоциированные васкулиты — ГПА, ЭГПА и МПА — наиболее часто встречаются в практической пульмонологии.

Терапия васкулитов включает агрессивную иммуносупрессию; следовательно, осложнения, связанные с лечением, встречаются часто и могут быть очень серьезными. Осложнения, которые возникают в ходе болезни, включают инфекции, рецидив заболевания, коморбидные состояния и венозную тромбоэмболию. Благодаря ряду высококачественных РКИ уровень доказательности повысился и были существенно расширены рекомендации по лечению с ожидаемым благоприятным исходом.

Литература

1. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70 (3): 488–494. doi: 10.1136/ard.2010.137778.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2012; 65 (1): 1–11. doi: 10.1002/art.37715.
3. Lane SE, Watts R, Scott DG: Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 7(4): 270–275, 2005.
4. Yaegashi H, Takahashi T. The airway dimension in ordinary human lungs. A standardized morphometry of lung sections. *Arch Pathol Lab Med [Research Support, Non-US Gov't]* 118(10): 969–974, 1994.
5. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 367(3): 214–223, 2012.
6. Khasnis A, Langford CA: Update on vasculitis. *J Allergy Clin Immunol* 123(6): 1226–1236, 2009.
7. Klinger H. Grenzformen der periarteritis nodosa. *Frankf Z Pathol* 42: 455–480, 1931.
8. Wegener F. Über eine eigenartige rhinogene granulomatose mit besonderer beteiligung des arterien systems und der nieren. *Beitre Pathol Anat Allg Pathol* 102: 36–68, 1939.

9. Wegener F. Über eine generalisierte, septische of gefäßerkrankungen. *Verh Dtsch Patnol Ges* 29: 202–210, 1936.
10. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *BMJ* 285: 606, 1982.
11. Kallenberg CG, Stegeman CA, Heeringa P. Autoantibodies vex the vasculature. *Nat Med* 14(10): 1018–1019, 2008.
12. Cid MC. New developments in the pathogenesis of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 8(1): 1–11, 1996.
13. Ewert BH, Jennette JC, Falk RJ: Anti-myeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells. *Kidney Int* 41(2): 375–383, 1992.
14. Xiao H, Heeringa P, Hu P, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 110(7): 955–963, 2002.
15. Xiao H, Heeringa P, Liu Z, et al. The role of neutrophils in the induction of glomerulonephritis by anti-myeloperoxidase antibodies. *Am J Pathol* 167(1): 39–45, 2005.
16. Pinching AJ, Rees AJ, Pussell BA, et al. Relapses in Wegener's granulomatosis: the role of infection. *Br Med J* 281(6244): 836–838, 1980.
17. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 120(1): 12–17, 1994.
18. DeRemee RA, McDonald TJ, Weiland LH. Wegener's granulomatosis: observations on treatment with antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc* 60(1): 27–32, 1985.
19. Choi HK, Lamprecht P, Niles JL, et al. Subacute bacterial endocarditis with positive cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-proteinase 3 antibodies. *Arthritis Rheum* 43(1): 226–231, 2000.
20. Finnegan MJ, Hinchcliffe J, Russell-Jones D, et al. Vasculitis complicating cystic fibrosis. *Q J Med* 72(267): 609–621, 1989.
21. Kain R, Exner M, Brandes R, et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* 14(10): 1088–1096, 2008.
22. Murin S, Wiedemann HP, Matthay RA: Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med* 19(4): 641–665, viii, 1998.
23. Churg A, Franklin W, Chan KL, et al. Pulmonary hemorrhage and immune-complex deposition in the lung. Complications in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arch Pathol Lab Med* 104(7): 388–391, 1980.
24. Berden AE, Kallenberg CG, Savage CO, et al. Cellular immunity in Wegener's granulomatosis: characterizing T lymphocytes. *Arthritis Rheum* 60(6): 1578–1587, 2009.
25. Abdulahad WH, Stegeman CA, Limburg PC, Kallenberg CG. Skewed distribution of Th17 lymphocytes in patients with Wegener's granulomatosis in remission. *Arthritis Rheum* 58(7): 2196–2205, 2008.
26. Morgan MD, Day CJ, Piper KP, et al. Patients with Wegener's granulomatosis demonstrate a relative deficiency and functional impairment of T-regulatory cells. *Immunology* 130(1): 64–73, 2010.
27. Abdulahad WH, Stegeman CA, van der Geld YM, et al. Functional defect of circulating regulatory CD4+ T cells in patients with Wegener's granulomatosis in remission. *Arthritis Rheum* 56(6): 2080–2091, 2007.
28. Csernok E, Trabandt A, Muller A, et al. Cytokine profiles in Wegener's granulomatosis: predominance of type 1 (Th1) in the granulomatous inflammation. *Arthritis Rheum* 42(4): 742–750, 1999.
29. Hellmich B, Csernok E, Gross WL. Proinflammatory cytokines and autoimmunity in Churg-Strauss syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1051: 121–131, 2005.
30. Bettiol A. et al. Mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): a European multicenter observational study. *Arthritis Rheumatol.* 74, 295–306 (2022).
31. Wechsler M. E. et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N. Engl. J. Med.* 376, 1921–1932 (2017).
32. Emmi, G. et al. Scheduled rituximab maintenance reduces relapse rate in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann. Rheum. Dis.* 77, 952–954 (2018).
33. Mohammad A. J. et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann. Rheum. Dis.* 75, 396–401 (2016).
34. Mandl LA, Solomon DH, Smith EL, et al. Using antineutrophil cytoplasmic antibody testing to diagnose vasculitis. *Arch Intern Med* 162: 1509–1514, 2002.
35. Cordier J-F, Valeyre D, Guillevin L, et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 97: 906–912, 1990.
36. Reuter M, Schnabel A, Wesner F, et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis: correlation between high-resolution CT findings and clinical scoring of disease activity. *Chest* 114(2): 500–506, 1998.
37. Makhzoum JP, Grayson PC, Ponte C, et al. Pulmonary involvement in primary systemic vasculitides. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 61 (1): 319-330. doi: 10.1093/rheumatology/keab325.
38. Bolton WK: Rapidly progressive glomerulonephritis. *Semin Nephrol* 16(6): 517–526, 1996.
39. Couser WG: Glomerulonephritis. *Lancet* 353: 1509–1515, 1999.
40. Madaio MP, Harrington JT. The diagnosis of glomerular diseases: acute glomerulonephritis and the nephrotic syndrome. *Arch Intern Med* 161(1): 25–34, 2001.
41. Frankel SK, Sullivan EJ, Brown KK: Vasculitis: Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Takayasu arteritis. *Crit Care Clinics* 18: 855–879, 2002.
42. Swerlick RA, Lawley TJ. Cutaneous vasculitis: its relationship to systemic disease. *Med Clin North Am* 73(5): 1221–1235, 1989.
43. Moore PM, Calabrese LH. Neurologic manifestations of systemic vasculitides. *Semin Neurol* 14(4): 300–306, 1994.

44. Guillevin L, Lhote F, Gherardi R. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg–Strauss syndrome: clinical aspects, neurologic manifestations, and treatment. *Neurol Clin* 15(4): 865–886, 1997
45. Foulon G, Delaval P, Valeyre D, et al. ANCA-associated lung fibrosis: analysis of 17 patients. *Respir Med* 2008; 102: 1392–1398.
46. Tanaka T, Otani K, Egashira R, et al. Interstitial pneumonia associated with MPO-ANCA: clinicopathological features of nine patients. *Respir Med* 2012; 106: 1765–1770.
47. Comarmond C, Crestani B, Tazi A, et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: a series of 49 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: 340–349.
48. Katsumata Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Interstitial lung disease with ANCA-associated vasculitis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2015; 9: 51–56.
49. Hozumi H, Enomoto N, Oyama Y, et al. Clinical implication of proteinase-3-antineutrophil cytoplasmic antibody in patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Lung* 2016; 194: 235–242.
50. Mailliet T, Goletto T, Beltramo G, et al. Usual interstitial pneumonia in ANCA-associated vasculitis: A poor prognostic factor. *J Autoimmun* 2019 Sep 27: 102333.
51. Manfredi A, Cassone G, Izzo R, et al. Interstitial lung disease in microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: demographic, clinical, serological and radiological features of an Italian cohort from the Italian Society for Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol*. 2023; 41 (4): 821–828. doi: 10.55563/clinexprheumatol/xu4hnh.
52. Alba MA, Flores-Suárez LF, Henderson AG. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis. *Autoimmun Rev* 2017; 16(7): 722–729.
53. Kagiya N, Takayanagi N, Kanauchi T, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive conversion and microscopic polyangiitis development in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Res* 2015; 2: e000058.
54. Ando M, Miyazaki E, Ishii T, et al. Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangiitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2013; 107 (4): 608–615. doi: 10.1016/j.rmed.2013.01.006.
55. Nozu T, Kondo M, Suzuki K, et al. A comparison of the clinical features of ANCA-positive and ANCA-negative idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration* 2009; 77: 407–415.
56. Hosoda C, Baba T, Hagiwara E, et al. Clinical features of usual interstitial pneumonia with anti-neutrophil cytoplasmic antibody in comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2016; 21: 920–926.
57. Hervier B, Pagnoux C, Agard C, et al. Vasculitis study, pulmonary fibrosis associated with ANCA-positive vasculitides. Retrospective study of 12 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 404–407.
58. Tzelepis GE, Kokosi M, Tzioufas A, et al. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur Respir J* 2010; 36: 116–121.
59. Namba N, Kawasaki A, Sada KE, et al. Association of MUC5B promoter polymorphism with interstitial lung disease in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1144–1146.
60. Thompson GE, Specks U. Update on the management of respiratory manifestations of the antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitides. *Clin Chest Med* 2019; 40(3): 573–582.
61. Акулкина Л.А., Бровко М.Ю., Шоломова В.И. и др. АНЦА-ассоциированные интерстициальные заболевания легких: актуальные вопросы диагностики и лечения. *Клин фармакол тер* 2019; 28 (4): 76–82. doi: 10.32756/0869-5490-2019-4-76-82.
62. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015; 46(4): 976–987. doi: 10.1183/13993003.00150-2015.
63. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198(5): e44–e68.
64. Mandl LA, Solomon DH, Smith EL, et al. Using antineutrophil cytoplasmic antibody testing to diagnose vasculitis: can test-ordering guidelines improve diagnostic accuracy? *Arch Intern Med* 162(13): 1509–1514, 2002.
65. Russell KA, Wiegert E, Schroeder DR, et al. Detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies under actual clinical testing conditions. *Clin Immunol* 103(2): 196–203, 2002.
66. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 53(3): 743–753, 1998.
67. Choi HK, Liu S, Merkel PA, et al. Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopathic vasculitides: metaanalysis with a focus on myeloperoxidase antibodies. *J Rheumatol* 28(7): 1584–1590, 2001.
68. Csernok E, Holle J, Hellmich B, et al. Evaluation of capture ELISA for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against proteinase 3 in Wegener’s granulomatosis: first results from a multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 43(2): 174–180, 2004.
69. Finkielman JD, Lee AS, Hummel AM, et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener’s granulomatosis. *Am J Med* 120(7): 643 e9–643 e14, 2007.
70. Langford CA. The diagnostic utility of c-ANCA in Wegener’s granulomatosis. *Cleve Clin J Med* 65(3): 135–140, 1998.
71. Girard T, Mahr A, Noel LH, et al. Are antineutrophil cytoplasmic antibodies a marker predictive of relapse

in Wegener's granulomatosis? A prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 40(2): 147–151, 2001.

72. Savige J, Gillis D, Benson E, et al. International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 111(4): 507–513, 1999.

73. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 68(3): 310–317, 2009.

74. Bossuyt X, Cohen Tervaert J-W, Arimura Y, et al. Revised 2017 international consensus on testing of AN-CAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13(11): 683–692.

75. Ananthakrishnan L, Sharma N, Kanne JP. Wegener's granulomatosis in the chest: high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 192(3): 676–682, 2009.

76. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 116(6): 488–498, 1992.

77. Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff K, et al. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur Respir J* 10(12): 2738–2743, 1997.

78. Daum TE, Specks U, Colby TV, et al. Tracheo-bronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151 (2): 522–526. doi: 10.1164/ajrccm.151.2.7842215.

79. Jennette JC, Falk RJ. The pathology of vasculitis involving the kidney. *Am J Kidney Dis* 24(1): 130–141, 1994.

80. Weiss MA, Crissman JD: Segmental necrotizing glomerulonephritis: diagnostic, prognostic, and therapeutic significance. *Am J Kidney Dis* 6(4): 199–211, 1985.

81. Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 61(1): 80–89, 2002.

82. Anderson G, Coles ET, Crane M, et al. Wegener's granulomatosis: a series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. *Q J Med* 83: 427–438, 1992.

83. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM: Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 98(1): 76–85, 1983.

84. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum* 43(9): 2025–2033, 2000.

85. Noille B, Specks U, Ludemann J, et al. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 111: 28–40, 1989.

86. Cohen-Tervaert JW, van der Woude FJ, Fauci AS, et al. Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med* 149: 2461–2465, 1989.

87. Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW, et al. Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titers in patients with Wegener's granulomatosis. *Adv Exp Med Biol* 336: 411–414, 1993.

88. Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, et al. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. *Am J Surg Pathol* 15(4): 315–333, 1991.

89. Lie JT: Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitic syndromes. *Arthritis Rheum* 33(8): 1074–1087, 1990.

90. Bligny D, Mahr A, Toumelin PL, et al. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Rheum* 51(1): 83–91, 2004.

91. Neumann I, Kain R, Regele H, et al. Histological and clinical predictors of early and late renal outcome in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 20(1): 96–104, 2005.

92. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, et al. Long-term follow up of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 44(3): 666–675, 2001.

93. Yousem SA: Bronchocentric injury in Wegener's granulomatosis: a report of five cases. *Hum Pathol* 22(6): 535–540, 1991.

94. Mark EJ, Flieder DB, Matsubara O. Treated Wegener's granulomatosis: distinctive pathological findings in the lung of 20 patients and what they tell us about the natural history of the disease. *Hum Pathol* 28: 450–458, 1997.

95. Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, Hunder GG: Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American College of Rheumatology Wegener's granulomatosis criteria cohort. *Am J Med* 1996; 101: 129–134.

96. Phillip R, Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 26(Suppl 51): S94–S104, 2008.

97. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81(3): 315–320. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221795.

98. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 78(1): 26–37, 1999.

99. Guillevin L, Guittard T, Bletry O, et al. Systemic necrotizing angiitis with asthma: causes and precipitating factors in 43 cases. *Lung* 165(3): 165–172, 1987.

100. Lanham J, Elkon K, Pusey C, Hughes G. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 63: 65–81, 1984.

101. Guillevin L, Le Thi Huong D, Godeau P, et al. Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: a study in 165 patients. *Br J Rheumatol* 27(4): 258–264, 1988.

102. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 65(1): 270–281, 2013.
103. Kallenberg CG. Churg-Strauss syndrome: just one disease entity? *Arthritis Rheum* 52(9): 2589–2593, 2005.
104. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 143(9): 632–638, 2005.
105. Bettiol A, Urban ML, Dagna L, et al. Mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a European Multicenter Observational Study. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74(2): 295–306. doi: 10.1002/art.41943
106. Moiseev, S. et al. International consensus on antineutrophil cytoplasm antibodies testing in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 202, 1360–1372 (2020).
107. Dejaco, C. et al. Serum biomarkers in patients with relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *PLoS ONE* 10, e0121737 (2015).
108. Grayson, P. C. et al. Value of commonly measured laboratory tests as biomarkers of disease activity and predictors of relapse in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology* 54, 1351–1359 (2015).
109. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 27: 277–301, 1951.
110. Katzenstein AL. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg-Strauss syndrome in the lung. A review. *Am J Clin Pathol* 114(5): 767–772, 2000.
111. Morgan JM, Raposo L, Gibson DG. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome shown by electrocardiography. *Br Heart J* 62: 462–466, 1989.
112. Keogh KA, Specks U: Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* 115(4): 284–290, 2003.
113. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis* 2012.
114. Emmi, G., Bettiol, A., Gelain, E. et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 19, 378–393 (2023). doi: 10.1038/s41584-023-00958-w.
115. Weschler ME, Garpestad E, Flier SR, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998; 279(6): 455–457.
116. Weschler ME, Finn D, Gunawardena D, et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 117: 708–713, 2000.
117. Weller PF, Plaut M, Taggart V, Trontell A. The relationship of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome: NIH workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 108(2): 175–183, 2001.
118. Jamaledine G, Diab K, Tabbarah Z, et al. Leukotriene antagonists and the Churg-Strauss syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 31(4): 218–227, 2002.
119. Coulter D: Pro-active safety surveillance. *Pharmacoeconomol Drug Saf* 9: 273–280, 2000.
120. Lilly CM, Churg A, Lazarovich M, et al. Asthma therapies and Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 109(1): S1–S19, 2002.
121. Bibby S, Healy B, Steele R, et al. Association between leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of the FDA AERS database. *Thorax* 65(2): 132–138, 2010.
122. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81(3): 309–314. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221794.
123. Healy, B. et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and myeloperoxidase autoantibodies in clinical expression of Churg-Strauss syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 131, 571–576.e6 (2013).
124. Guillevin L, Durand-Gasselien B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 42(3): 421–430, 1999.
125. Guillevin L, Lhote F: Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 41(12): 2100–2105, 1998.
126. Akikusa B, Sato T, Ogawa M, et al. Necrotizing alveolar capillaritis in autopsy cases of microscopic polyangiitis. Incidence, histopathogenesis and relationship with systemic vasculitis. *Arch Pathol Lab Med* 121(2): 144–149, 1997.
127. Lhote F, Guillevin L: Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. *Semin in Respir and Crit Care Med* 19(1): 27–45, 1998.
128. Makhzoum JP, Grayson PC, Ponte C, et al. Pulmonary involvement in primary systemic vasculitides. *Rheumatology (Oxford).* 2021; 61(1): 319–330. doi: 10.1093/rheumatology/keab325.
129. Adams TN, Zhang D, Batra K, Fitzgerald JE. Pulmonary manifestations of large, medium, and variable vessel vasculitis. *Respir Med.* 2018; 145: 182–191. doi: 10.1016/j.rmed.2018.11.003.
130. Amital H, Rubinow A, Naparstek Y. Alveolar hemorrhage in cryoglobulinemia – an indicator of poor prognosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23(5): 616–620.
131. X. Wang, A. Dang, B. Chen, N. Lv, Q. Liu, Takayasu arteritis-associated pulmonary hypertension, *J. Rheumatol.* 2015; 42 (3) 495–503.
132. A. Edrees, S. Naguib, M. El Menyawi, I. Ismail, H. Nagah. Pulmonary manifestations in a group of patients with Behcet’s disease, *Int. J. Rheumat. Dis.* 20 (2) (2017) 269–275
133. Emad Y, Ragab Y, Robinson C, et al. Pulmonary vasculitis in Hughes-Stovin syndrome (HSS): a reference

- atlas and computed tomography pulmonary angiography guide—a report by the HSS International Study Group. *Clin Rheumatol.* 2021; 40(12): 4993–5008. doi: 10.1007/s10067-021-05912-3.
134. Berkmen T. MR angiography of aneurysms in Behcet disease: a report of four cases, *J. Comput. Assist. Tomogr.* 22(2) (1998) 202–206.
135. K. Baki, P.M. Villiger, D. Jenni, T. Meyer, J.H. Beer, Behcet’s disease with lifethreatening haemoptoe and pulmonary aneurysms: complete remission after infliximab treatment, *Ann. Rheum. Dis.* 65 (11) (2006) 1531–1532.
136. U. Khalid, T. Saleem, Hughes-Stovin syndrome, *Orphanet J. Rare Dis.* 6 (2011): 15.
137. Lee YJ., S.S. Park, S.Y. Kim, J.Y. Lee, H.K. Koo, H.I. Yoon, A case of systemic polyarteritis nodosa involving bronchial artery. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.: Off. J. WASOG* 27 (2) (2010): 164–168.
138. Niimi H, Hartman TE, Muller NL. Necrotizing sarcoid granulomatosis: computed tomography and pathologic findings. *J Comput Assist Tomogr.* 1995; 19 (6): 920–923.
139. Fisher MR, Christ ML, Bernstein JR. Necrotizing sarcoid-like granulomatosis: radiologic-pathologic correlation. *J Can Assoc Radiol.* 1984; 35 (3): 313–315.
140. Le Gall F, Loeuillet L, P. Delaval, P.H. Thoreux, B. Desrues, M.P. Ramee, Necrotizing sarcoid granulomatosis with and without extrapulmonary involvement. *Pathol Res Pract.* 1996; 192 (3) 306–313 discussion 14.
141. 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; 90(1): 19–27.
142. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg–Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine* 1996; 75(1): 17–28.
143. Samson, M. et al. Mononeuritis multiplex predicts the need for immunosuppressive or immunomodulatory drugs for EGPA, PAN and MPA patients without poor-prognosis factors. *Autoimmun Rev.* 13, 945–953 (2014).
144. Hattori, N. et al. Mortality and morbidity in peripheral neuropathy associated Churg–Strauss syndrome and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol.* 29, 1408–1414 (2002).
145. Akella, SS, Schlachter DM, Black EH, Barmettler A. Ophthalmic eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss Syndrome): a systematic review of the literature. *Ophthalmic Plast. Reconstr Surg.* 35, 7–16 (2019).
146. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 68(12): 1827–1832, 2009.
147. Flossmann O, Bacon P, de Groot K, et al. Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis. *Postgrad Med J* 84(989): 143–152, 2008.
148. DeRemee RA: Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 117(7): 619–620, author reply 620–621, 1992.
149. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener’s granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 43(8): 1836–1840, 2000.
150. de Groot K, Muhler M, Reinhold-Keller E, et al. Induction of remission in Wegener’s granulomatosis with low dose methotrexate. *J Rheumatol* 25(3): 492–495, 1998.
151. Stone JH, Tun W, Hellman DB. Treatment of non-life threatening Wegener’s granulomatosis with methotrexate and daily prednisone as the initial therapy of choice. *J Rheumatol* 1999; 26(5): 1134–1139.
152. Fauschou M, Westman K, Rasmussen N, et al. Brief report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64(10): 3472–3477.
153. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021; 73(8): 1088–1105. doi: 10.1002/acr.24634
154. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update [published online ahead of print, 2023 Mar 16]. *Ann Rheum Dis.* 2023; ard-2022-223764. doi: 10.1136/ard-2022-223764.
155. Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial [published online ahead of print, 2023 Mar 23]. *Ann Rheum Dis.* 2023; ard-2022-223559. doi: 10.1136/ard-2022-223559.
156. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 363(3): 221–232, 2010.
157. Silva F, Specks U, Kalra S, et al. Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement—a prospective, open-label pilot trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 5(3): 445–453, 2010.
158. Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for the induction of remission in non life-threatening relapses of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14(7): 1021–1028.
159. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: A randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(3): 399–405.
160. Sacoto G, Boukhilal S, Specks U, Flores-Suares LF, Cornec D, Lung involvement in ANCA-associ-

- ated vasculitis, *La Presse Medicale* (2020). doi: 10.1016/j.lpm.2020.104039.
161. Quinn KA, Gelbard A, Sibley C, et al. Subglottic stenosis and endobronchial disease in granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology*. 2019; 58(12): 2203–2211. doi: 10.1093/rheumatology/kez217.
162. Marroquín-Fabián E, Ruiz N, Mena-Zúñiga J, Flores-Suárez LF. Frequency, treatment, evolution, and factors associated with the presence of tracheobronchial stenoses in granulomatosis with polyangiitis. Retrospective analysis of a case series from a single respiratory referral center. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019; 48(4): 714–719. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.05.005.
163. Rihova Z, Jancova E, Merta M, et al. Daily oral versus pulse intravenous cyclophosphamide in the therapy of ANCA-associated vasculitis—preliminary single center experience. *Prague Med Rep* 105(1): 64–68, 2004.
164. de Groot K, Adu D, Savage CO. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 16(10): 2018–2027, 2001.
165. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 150(10): 670–680, 2009.
166. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 71(6): 955–960, 2012.
167. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al. BSR and BHRP guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(12): 2306–2309.
168. Seo P, Specks U, Keogh KA. Efficacy of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *J Rheumatol* 35(10): 2017–2023, 2008.
169. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, et al. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med* 173(2): 180–187, 2006.
170. Cartin-Ceba R, Diaz-Caballero L, Al-Qadi MO, et al. Diffuse alveolar hemorrhage secondary to antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: predictors of respiratory failure and clinical outcomes. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1467–1476.
171. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 363(3): 211–220, 2010.
172. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky E, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis* 2017; 75(6): 1166–1169.
173. Puéchal X, Iudici M, Perrodeau E, et al. Rituximab vs Cyclophosphamide Induction Therapy for Patients With Granulomatosis With Polyangiitis. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(11): e2243799. doi: 10.1001/jama-networkopen.2022.43799
174. Terrier B, Darbon R, Durel CA, et al. French recommendations for the management of systemic necrotizing vasculitides (polyarteritis nodosa and ANCA-associated vasculitides) [published correction appears in *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Apr 6; 16(1): 155]. *Orphanet J Rare Dis*. 2020; 15 (Suppl 2): 351. Published 2020 Dec 29. doi: 10.1186/s13023-020-01621-3.
175. Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM, et al. A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58(2): 260–268.
176. Roccatello D, Sciascia S, Murgia S, et al. Treating patients with ANCA-associated vasculitis and very severe renal injury with an intensified B cell depletion therapy: comparison with a control cohort receiving a conventional therapy. *Front Immunol*. 2022; 13: 777134. doi: 10.3389/fimmu.2022.777134.
177. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, et al. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 40: 757–763, 1991.
178. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, et al. Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg–Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum* 38(11): 1638–1645, 1995.
179. Gaskin G, Pusey C. Plasmapheresis in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Ther Apher* 5(3): 176–181, 2001.
180. Frasca GM, Soverini ML, Falaschini A, et al. Plasma exchange treatment improves prognosis of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated crescentic glomerulonephritis: a case-control study in 26 patients from a single center. *Therap Apher Dial* 7(6): 540–546, 2003.
181. Bosch X, Font J, Mirapeix E, et al. Antimyeloperoxidase autoantibody-associated necrotizing alveolar capillaritis. *Am Rev Respir Dis* 146(5 Pt 1): 1326–1329, 1992.
182. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, et al. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 42(6): 1149–1153, 2003.
183. Cole E, Cattran D, Magil A, et al. A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. The Canadian Apheresis Study Group. *Am J Kidney Dis* 20(3): 261–269, 1992.
184. Henke D, Falk RJ, Gabriel DA. Successful treatment of diffuse alveolar hemorrhage with activated factor VII. *Ann Intern Med* 140(6): 493–494, 2004.
185. Betensley AD, Yankaskas JR. Factor viia for alveolar hemorrhage in microscopic polyangiitis. *Am J Respir Crit Care Med* 166(9): 1291–1292, 2002.
186. Ahmed SH, Aziz T, Cochran J, Highland K. Use of extracorporeal membrane oxygenation in a patient with diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 126(1): 305–309, 2004.

187. Walsh M, Merkel P, Peh C, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. Published online 2020. doi: 10.1056/NEJMoa1803537.
188. Walsh M, Collister D, Zeng L, Merkel PA, Pusey CD, Guyatt G et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis *BMJ*. 2022; 376: e064604. doi: 10.1136/bmj-2021-064604.
189. Zeng L, Walsh M, Guyatt GH, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2022; 376: e064597. doi: 10.1136/bmj-2021-064597.
190. Chanouzas D, McGregor JAG, Nightingale P, et al. Intravenous pulse methyl-prednisolone for induction of remission in severe ANCA associated vasculitis: A multi-center retrospective cohort study. *BMC Nephrol* 2019; 20(1): 1–8.
191. Pagnoux C, Quéméneur T, Ninet J, et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67(4): 1117–1127. doi: 10.1002/art.39011.
192. Cohen, P. et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Care Res*. 57, 686–693 (2007).
193. Terrier, B.P.G. et al. Rituximab versus conventional therapeutic strategy for remission induction in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a double-blind, randomized, controlled trial [abstract]. Abstract No. L21. *Arthritis Rheumatol*. <https://acrabstracts.org/abstract/rituximab-versus-conventional-therapeutic-strategy-for-remission-induction-in-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-a-double-blind-randomized-controlled-trial/> (2021).
194. Teixeira V., Mohammad A.J., Jones R.B., Smith R., Jayne D. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *RMD Open* 5, e000905 (2019).
195. Casal Moura, M. et al. Asthma control in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis treated with rituximab. *Clin Rheumatol*. 39, 1581–1590 (2020).
196. Ribí, C. et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum*. 58, 586–594 (2008).
197. Bettiol A, Urban ML, Dagna L, et al. Mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a European Multicenter Observational Study. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74(2): 295–306. doi: 10.1002/art.41943.
198. Nakamura Y, Fukutomi Y, Sekiya K, et al. Low-dose mepolizumab is effective as an add-on therapy for treating long-lasting peripheral neuropathy in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Mod Rheumatol*. 2022; 32(2): 387–395. doi: 10.1093/mr/roab005.
199. Ueno M, Miyagawa I, Aritomi T, et al. Safety and effectiveness of mepolizumab therapy in remission induction therapy for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a retrospective study. *Arthritis Res Ther*. 2022; 24(1): 159. doi: 10.1186/s13075-022-02845-3.
200. Manka, L. A. et al. Efficacy and safety of reslizumab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 126, 696–701.e1 (2021).
201. Koga Y. et al. Perspectives on the efficacy of benralizumab for treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Front Pharmacol*. 13, 865318 (2022).
202. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2021; 384(7): 599–609. doi: 10.1056/NEJMoa2023386.
203. Gabilan C, Pfirmann P, Ribes D, et al. Avacopan as first-line treatment in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a steroid-sparing option. *Kidney Int Rep*. 2022; 7(5): 1115–1118. Published 2022 Jan 30. doi: 10.1016/j.ekir.2022.01.1065.
204. Harigai M, Kaname S, Tamura N, Dobashi H, Kubono S, Yoshida T. Efficacy and safety of avacopan in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A subanalysis of a randomized Phase 3 study. *Mod Rheumatol*. 2023; 33(2): 338–345. doi: 10.1093/mr/roac037.
205. Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I, et al. Treatment of refractory Wegeners granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int* 65(4): 1440–1448, 2004.
206. Reinhold-Keller E, Fink CO, Herlyn K, et al. High rate of renal relapse in 71 patients with Wegener's granulomatosis under maintenance remission with low-dose methotrexate. *Arthritis Rheum* 47(3): 326–332, 2002.
207. Haubitz M, de Groot K: Tolerance of mycophenolate mofetil in end-stage renal disease patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin Nephrol* 57(6): 421–424, 2002.
208. Nowack R, Gobel U, Klooker P, et al. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 10(9): 1965–1971, 1999.
209. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 349(1): 36–44, 2003.
210. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 359(26): 2790–2803, 2008.
211. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 304(21): 2381–2388, 2010.

212. Metzler C, Miehle N, Manger K, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 46(7): 1087–1091, 2007.
213. Metzler C, Fink C, Lamprecht P, et al. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 43(3): 315–320, 2004.
214. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 64(11): 3760–3769, 2012.
215. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014; 371(19): 1771–1780.
216. Bellos I, Boletis I, Lionakis A. A meta-analysis of the safety and efficacy of maintenance therapies for antineutrophil cytoplasmic antibody small-vessel vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2022; 7(5): 1074–1083. doi.org/10.1016/j.ekir.2022.02.020.
217. Charles P, Terrier B, Perrodeau F, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: Results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis* 2018; 77(8): 1144–1150.
218. Molloy ES, Langford CA: Does the dose of methotrexate influence the rate of relapse in patients with Wegener's granulomatosis? *Nat Clin Pract Rheumatol* 4(1): 12–13, 2008.
219. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(10): 1662–1668.
220. Ohtake T, Kobayashi S, Honjou Y, et al. Generalized Wegener's granulomatosis responding to sulfamethoxazole-trimethoprim monotherapy. *Intern Med* 40(7): 666–670, 2001.
221. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CGM: Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 335: 16–20, 1996.
222. Mahr A, Girard T, Agher R, Guillevin L. Analysis of factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener's granulomatosis and prospective follow-up. *Rheumatology* 2001; 40 (5): 492–498.
223. Kronbichler A, Jayne DRW, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest* 2015; 45(3): 346–368.
224. Stern A, Green H, Paul M, et al. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Syst Rev* 2014; (10): CD005590.
225. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, et al. Trimethoprim-Sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 1440–1447.
226. Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, et al. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis* 68(4): 564–567, 2009.
227. Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C, et al. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. *Medicine (Baltimore)* 84(5): 323–330, 2005.
228. Gordon M, Luqmani RA, Adu D, et al. Relapses in patients with a systemic vasculitis. *Q J Med* 86(12): 779–789, 1993.
229. Stone JH, Rajapakse VN, Hoffman GS, et al. A serum proteomic approach to gauging the state of remission in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 52(3): 902–910, 2005.
230. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 43(5): 1021–1032, 2000.
231. Baughman RP, Meyer KC, Nathanson I, et al. Monitoring of nonsteroidal immunosuppressive drugs in patients with lung disease and lung transplant recipients: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 142(5): e1S–e111S, 2012.
232. Jennette JC, Falk RJ: Small-vessel vasculitis. *NEJM* 337(21): 1512–1523, 1997.
233. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37(2): 187–192, 1994.
234. Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, et al. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. Update on diagnosis and management. *Chest* 110(5): 1305–1316, 1997.
235. Fontenot AP, Schwarz MI, King TE Jr, editors: *Diffuse alveolar hemorrhage*, ed 4, 2003, Hamilton.
236. Romas E, Murphy BF, d'Apice AJ, et al. Wegener's granulomatosis: clinical features and prognosis in 37 patients. *Aust N Z J Med* 23(2): 168–175, 1993.
237. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 98: 76–85, 1983.
238. Frankel SK, Cosgrove GP, Brown KK. Small vessel vasculitis of the lung. *Chron Respir Dis* 2(2): 75–84, 2005.
239. Hoffman GS, Specks U: Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 41(9): 1521–1537, 1998.
240. Solans R, Bosch JA, Perez-Bocanegra C, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology* 40(7): 763–771, 2001.
241. Guillevin L, Guittard T, Bletty O, et al. Systemic necrotizing angiitis with asthma: causes and precipitating factors in 43 cases. *Lung* 165: 165–172, 1987.
242. Guillevin L, Houg Du LT, Godeau P, et al. Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: a study in 165 patients. *Br J Rheumatol* 27: 258–264, 1988.

243. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 42(3): 421–430, 1999.
244. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg–Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine* 75(1): 17–28, 1996.
245. Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, et al. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med* 56(220): 467–483, 1985.
246. Adu D, Howie AJ, Scott DG, et al. Polyarteritis and the kidney. *Q J Med* 62(239): 221–237, 1987.
247. Serra A, Cameron JS, Turner DR, et al. Vasculitis affecting the kidney: presentation, histopathology and long-term outcome. *Q J Med* 53(210): 181–207, 1984.
248. D’Agati V, Chander P, Nash M, Mancilla-Jimenez R: Idiopathic microscopic polyarteritis nodosa: ultrastructural observations on the renal vascular and glomerular lesions. *Am J Kidney Dis* 7(1): 95–110, 1986.
249. Chumbley LC, Harrison EG Jr, DeRemee RA. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg–Strauss syndrome). Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 52(8): 477–484, 1977.
250. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg–Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 52(9): 2926–2935, 2005.
251. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81(3): 321–326. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221796.
252. Tesar V, Rihova Z, Jancova E, et al. Current treatment strategies in ANCA-positive renal vasculitis—lessons from European randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 18(Suppl 5): v2–v4, 2003.
253. Jayne D: Evidence-based treatment of systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 39(6): 585–595, 2000.
254. Jayne D: Update on the European Vasculitis Study Group trials. *Curr Opin Rheumatol* 13: 48–55, 2001.
255. Cohen Tervaert JW, Stegeman CA, Kallenberg CG. Novel therapies for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10(2): 211–217, 2001.
256. Langford CA, Sneller MC. Biologic therapies in the vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 15: 3–10, 2003.
257. Kallenberg CGM, Tervaert JWC. New treatments of ANCA-associated vasculitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 17: 125–129, 2000.
258. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, et al. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology* 41(10): 1126–1132, 2002.

Информация об авторах

Анаев Эльдар Хусеевич — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 780-08-43; e-mail: el_anaev@hotmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>)

Чальцев Богдан Дмитриевич — к. м. н., младший научный сотрудник лаборатории редких ревматических заболеваний и болезни Шегрена ФГБНУ «НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: (906) 074-48-25; e-mail: bodya92@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4188-3578>)