

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Скворцов Алексей Вячеславович

**Клинико-рентгенологические варианты и исходы поражения легких
при АНЦА-ассоциированных васкулитах**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН
Моисеев Сергей Валентинович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1. Общие представления об АНЦА-ассоциированных васкулитах на современном этапе	9
1.2. Этиология и патогенез АНЦА-ассоциированных васкулитов	10
1.3. Морфологическая картина поражения легких при АНЦА-ассоциированных васкулитах	18
1.4. Принципы диагностики поражения легких при ГПА и МПА.....	23
1.5. Принципы лечения АНЦА-ассоциированных васкулитов	30
1.6. Прогноз у пациентов с АНЦА-ассоциированных васкулитов.	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
3.1 Общая характеристика пациентов.....	49
3.2 Частота и варианты поражения легких у пациентов с ГПА и МПА.....	52
3.3 Факторы, ассоциированные с вероятностью поражения легких	73
3.4 Факторы, ассоциированные с прогнозом при поражении легких.....	76
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	97
ВЫВОДЫ	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

ВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Васкулиты, ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), представляют собой гетерогенную группу редких (распространенность в европейской популяции от 24 до 157 случаев на 1 млн. [1]) аутоиммунных заболеваний, характеризующихся некротизирующим воспалением преимущественно мелких сосудов и выработкой антител к содержимому гранул цитоплазмы нейтрофилов: к протеиназе-3 (ПР-3) или миелопероксидазе (МПО). Основными нозологическими формами АНЦА-ассоциированных васкулитов (ААВ) являются гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [2,3].

Прогноз при ААВ в отсутствие своевременного лечения неблагоприятный [4]. В связи с этим особую актуальность приобретает своевременная диагностика поражения внутренних органов и определение активности ААВ, а также выявление прогностически значимых факторов, определяющих вероятность наступления неблагоприятных исходов заболевания и выбор тактики иммуносупрессивной терапии.

Одним из определяющих органных поражений при ААВ является поражение легких [5,6], частота которого достигает 54,5% , при этом тяжесть поражения может варьировать от незначительных интерстициальных изменений до тяжелой дыхательной недостаточности, требующей инициации искусственной вентиляции легких (наиболее часто вследствие диффузного альвеолярного кровотечения (ДАК)) [7].

До настоящего времени основным методом визуализации поражения легких остается рентгенография, а компьютерная томография выполняется не всегда. Однако систематические попытки описания всего спектра проявлений легочного процесса и их влияния на прогноз заболевания предпринимались лишь в отдельных работах [8,9].

В Российской популяции данная проблема частично была затронута в ряде исследований предыдущих лет [10,11], однако не являлась центральной. Прежде не было специально оценено разнообразие и частота фенотипов поражения легочной паренхимы при различных ААВ и их прогностическое значение. Таким образом, изучение данного вопроса представляется перспективным в качестве основания для дальнейшей разработки персонализированных подходов к диагностике и терапии ААВ.

Степень разработанности темы

К настоящему времени описаны отдельные типичные варианты поражения легких при ААВ, однако полный спектр их клинико-рентгенологических вариантов при каждом из типов ААВ, частота и факторы, влияющие на их развитие, остаются недостаточно подробно изученными. Кроме того, в литературе не в полной мере разработан вопрос о влиянии поражения легких на прогноз больных с ААВ, особенно в российской популяции.

Цели и задачи исследования

Цель настоящего исследования - изучить особенности клинико-рентгенологических вариантов и исходы поражения легких при ААВ.

Задачи исследования:

1. Установить частоту поражения легких у пациентов с ГПА и МПА.
2. Описать клинико-рентгенологические варианты поражения легких.
3. Оценить факторы, ассоциированные с поражением легких.
4. Выявить зависимость различных вариантов поражения легких от типа АНЦА и от нозологической формы ААВ.
5. Оценить частоту обострений и неблагоприятных исходов у пациентов с поражением легких, а также выявить факторы риска обострений.

Научная новизна

В настоящем диссертационном исследовании впервые в российской популяции на большой когорте больных ААВ был изучен весь спектр клинико-рентгенологических вариантов поражения легких при ГПА и МПА. Была определена частота поражения легких: как частых, так и более редких вариантов, с применением КТ высокого разрешения у всех пациентов. Были проанализированы основные факторы, ассоциированные с вовлечением легких при ГПА и МПА, а также ассоциация различных вариантов легочной патологии с определенными нозологическими формами ААВ и с типом выявленных АНЦА. В долгосрочной перспективе была изучена частота обострений и проанализировано влияние потенциальных факторов риска на развитие обострений у пациентов с ГПА и МПА при поражении легких.

Личный вклад автора

Автор участвовал во всех этапах исследования: выборе области научной работы, разработке дизайна исследования, а также практической реализации поставленных задач. Автор, являясь врачом-ревматологом, непосредственно участвовал в наборе пациентов в исследование, формировании базы данных. Автор самостоятельно провел статистическую обработку и анализ полученных результатов, участвовал в их обсуждении и в формулировке выводов и основных положений, представляемых на защиту.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлены частота и варианты повреждения легких при ААВ, что дополнительно расширяет и углубляет понимание теоретических аспектов проблемы системных васкулитов. Кроме того, полученные данные помогают с практической точки зрения более разносторонне оценивать проявления активности заболевания индивидуально у каждого пациента и в соответствии с результатами

проведенной диагностики выбирать наиболее правильный подход к дальнейшей тактике наблюдения и лечения. По результатам исследования показано, что определенные варианты поражения легких могут быть характерны для отдельных форм ААВ и иммунологических подтипов болезни. Кроме того, разработана прогностическая модель в отношении риска как поражения легких в рамках ААВ вообще, так и вероятности возобновления активности заболевания после успешно достигнутой ремиссии.

Методология и методы исследования

Проведено когортное исследование. На первом этапе исследования проводился поиск пациентов с установленным диагнозом ГПА или МПА. Было включено всего 235 таких пациентов. В последующем из общей когорты была выделена группа больных с доказанным по результатам рентгенологического обследования поражением легких – 169 человек. В результате всестороннего анализа клинической картины, изображений КТ, данных анамнеза и проспективно полученной информации о течении заболевания были выявлены факторы, ассоциированные с поражением легких как таковым, а также с определенными клинико-рентгенологическими вариантами. Был изучен долгосрочный прогноз 61 пациентов с тяжелыми вариантами поражения легких по типу образования полостей, ДАК или интерстициального поражения. Были получены данные о рисках обострения болезни у таких больных с учетом различных потенциальных предикторов.

Положения, выносимые на защиту

1. Поражение легких является одним из наиболее частых проявлений ААВ и нередко развивается в дебюте заболевания.
2. Основные клинико-рентгенологические варианты поражения легких включают инфильтративные изменения, образование узлов, в том числе с

полостями деструкции и ДАК. Кроме того, встречаются интерстициальные изменения, фиброз, бронхоэктазы и поражение плевры.

3. Частота определенных вариантов поражения легких зависит от нозологической формы ААВ и типа циркулирующих АНЦА.

4. Вероятность поражения легких ассоциирована с выявлением в крови циркулирующих АНЦА, а также с общеклиническими проявлениями активности ААВ.

5. ААВ характеризуются рецидивирующим течением и в значительной части случаев при обострении отмечается вовлечение легких.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения и выводы диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют направлениям исследования по специальности, в том числе пунктам 2 - «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований» и 3 – «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов» паспорта научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Апробация работы состоялась 25 апреля 2025 года на заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Материалы диссертации были представлены на конференции «Vasculitis Workshop» (Барселона, 2024).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; из них 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 1 иная публикация по результатам исследования - в сборнике материалов международной научной конференции.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа написана на 124 страницах печатного текста и включает в себя введение, 4 главы основного текста, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений и список литературы. В диссертации представлено 20 таблиц и 15 рисунков. Список литературы включает 205 источника, в том числе 13 работ отечественных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие представления об АНЦА-ассоциированных васкулитах на современном этапе

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) представляют собой группу воспалительных системных ревматических заболеваний, характеризующихся поражением сосудов преимущественно мелкого размера. Характерной особенностью заболеваний из данной группы является обнаружение в циркуляции антител к компонентам цитоплазмы нейтрофилов (АНЦА), в частности к миелопероксидазе (МПО) и к протеиназе-3 (ПР-3) [12]. В группу ААВ согласно консенсусу, принятому на конференции в городе Чапел-Хилл в 2012 году [2], в настоящее время относят следующие самостоятельные нозологические формы: гранулематоз с полиангиитом (ГПА, ранее – гранулематоз Вегенера), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА, ранее - синдром Чарга-Страусс). В настоящее время эпонимические названия данных заболеваний не используются.

ЭГПА отличается от ГПА и МПА клиническими особенностями, патогенетическими механизмами и характерной морфологической картиной [13]. Кроме того, более половины пациентов с ЭГПА имеют отрицательный результат анализа крови на циркулирующие АНЦА (от 31 до 38% по данным некоторых авторов) [14,15]. По данным причинам пациенты с ЭГПА обычно не включаются в исследования пациентов с ААВ, а рассматриваются отдельно.

Распространенность ААВ варьирует в зависимости от региона и остается наиболее высокой в странах Северной Европы и Северной Америки. Заболеваемость ААВ в Европе в 1980х-1990х годах XX века оценивалась относительно ГПА от 2,8 до 28,8 случаев на 1 млн. человек в год [16], а распространенность составляла 28,8 случаев на 1 млн. человек [17]. Заболеваемость в Северной Америке в тот же период существенно не отличалась и составляла 26 случаев на 1 млн. человек в год [18]. В более новом исследовании, охватывающем первое десятилетие XXI века, ежегодная заболеваемость ГПА и МПА составила 33

случая на 1 млн. человек, а распространенность - 421 случаев на 1 млн. человек [19].

Распространенность ГПА и МПА отличается в зависимости от географического региона. Так ГПА чаще встречается в странах с населением преимущественно европейского происхождения и редко наблюдается в Восточной Азии. МПА же, напротив, с большей частотой обнаруживается в странах с преимущественно азиатским населением, таких как Китай и Япония [20,21]. Во французском исследовании 2004 года показано, что ГПА и МПА встречаются практически в 2,0 раза чаще среди людей европейского происхождения, чем среди других этнических групп [22]. ГПА и МПА чаще всего встречаются у людей старшей возрастной группы, однако описаны случаи диагностики ААВ в любом возрасте [22]. Достоверная распространенность ААВ в Российской Федерации остается неизвестной.

1.2. Этиология и патогенез АНЦА-ассоциированных васкулитов

Причины, приводящие к развитию ААВ, не до конца ясны. Определенная роль в развитии заболевания отводится генетическим факторам, инфекционным агентам, определенным лекарственным препаратам, воздействию окружающей среды и некоторым другим факторам.

Исследования полногеномных ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) выявили ряд генов, связанных с предрасположенностью к ААВ. Первое GWAS, проведенное Р. Lyons и соавт. в 2012 г. на большой когорте пациентов с ААВ из Великобритании и из Скандинавии, выявило ассоциации между наличием антител к ПР-3 в циркуляции и генами, кодирующими альфа-1-антитрипсин (*SERPINA1*) ($p=5,6 \times 10^{-12}$); данный фермент является эндогенным ингибитором ПР-3. Кроме того наличие антител к ПР-3 оказалось связано с полиморфизмами в гене *PRTN3*, кодирующем структуру самого этого фермента ($p=2,6 \times 10^{-7}$). Наличие HLA-DP также было ассоциировано с обнаружением в циркуляции антител к ПР-3 ($p=6,2 \times 10^{-89}$), а HLA-DQ – антител к МПО ($p=2,1 \times 10^{-8}$) [23]. Ассоциация между HLA-DPB1 и наличием антител к ПР-3 при ААВ была также

выявлена у детей из европейской популяции ($p=2,6 \times 10^{-4}$) [24]. Аллель HLA-DRB1*15, вероятно, повышает риск развития ААВ, ассоциированного с антителами к ПР-3, среди афроамериканцев (ОШ 73,3; 95% ДИ 9,1-591), а аллель HLA-DRB1*1501 ассоциирован с ААВ с антителами к ПР-3 заболевания среди американцев европейского происхождения (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,2-4,0) [25]. Полиморфизм гена *BACH2* у скандинавов ассоциирован с развитием ААВ с антителами к МПО (ОШ 3,0, $p=7,9 \times 10^{-7}$) [26]; несколько разных полиморфизмов гена *ATG7* у китайских пациентов ассоциированы с МПА [27]. В крупном мета-анализе показана связь полиморфизмов и других генов с развитием ААВ. Среди них *CD226*, *CTLA4*, *FCGR2A*, *TLR9*, *RXRБ*, *STAT4*, *PTPN22* [28]. Некоторые авторы рассматривают описанные выше геномные ассоциации как аргумент в пользу подхода к классификации ААВ преимущественно на основании типа АНЦА [28].

Недавние исследования указывают на роль эпигенетических модификаций в формировании риска развития ААВ. Так выявлено влияние модификации гистонов [29], метилирования ДНК [30,31], а также посттранскрипционного процессинга мРНК [32].

Вопрос о том, можно ли использовать описанные генетические ассоциации в клинической практике в настоящее время не имеет однозначного ответа.

Определенный вклад в патогенез ААВ могут вносить инфекционные факторы. Широко известна ассоциация развития обострений ГПА с носительством *Staphylococcus aureus* на слизистой верхних дыхательных путей [33]. Кроме бактериальных в ряде исследований показано влияние и вирусных инфекций: цитомегаловируса и вируса Эпштейна-Барр, - на нарушение регуляции функций Т-клеток при ААВ [34]. Также описано несколько клинических наблюдений, в которых дебют ААВ мог быть спровоцирован перенесенной инфекцией COVID-19 [35].

Применение ряда лекарственных препаратов и психоактивных веществ, таких как гидралазин, миноциклин, пропилтиоурацил, кокаин, содержащий левамизол, аллопуринол, софосбувир и рифампицин и другие, вызывает повышение уровня АНЦА в периферической крови, особенно соединения,

содержащие группу гидралазина и тиолы. Действительно ли эти препараты вызывают васкулит, не всегда ясно, но в некоторых ситуациях причинно-следственная связь очевидна. У большинства таких пациентов обнаруживаются АНЦА к МПО [36].

Патогенез ААВ представляет собой сложное сочетание нарушений в различных звеньях иммунной регуляции, в первую очередь, активации нейтрофилов. АНЦА, по всей видимости, играют центральную роль в активации праймированных нейтрофилов путем связывания с презентированными компонентами цитоплазмы нейтрофилов на их поверхности. Воздействуя на ПР-3 и МПО, АНЦА приводят к активации нейтрофилов и воспалению микрососудов – собственно васкулиту. Генетические факторы и факторы окружающей среды также способствуют предрасположенности к заболеванию и его прогрессированию.

Роль самих АНЦА в развитии ААВ без сомнения велика, однако сохраняется ряд нерешенных вопросов. Механизмы участия АТ к МПО в патогенезе ААВ изучены более подробно. Данное обстоятельство определяется тем, что животные модели ААВ удается получить только для васкулита, ассоциированного с АТ к МПО. Невозможность создания достоверной модели ААВ, ассоциированного с АТ к ПР-3 можно объяснять как существованием значительных, к настоящему времени не вполне понятных, различий в патогенетических эффектах АТ к МПО и к ПР-3, так и обнаруженными отличиями в биологических свойствах молекулы ПР-3 у человека и мышей [37].

Повышение титра АНЦА к ПР-3 и к МПО обнаруживается у здоровых людей [38], но было показано, что АНЦА в таких случаях обычно циркулируют в крови в значительно более низких титрах, обладают меньшей авидностью к молекулам-мишеням МПО и ПР-3, а также характеризуются меньшим количеством АТ подкласса IgG3 [39]. Таким образом, патогенность АНЦА связана не только с их аутоантигенной специфичностью, но и с их количественными и качественными характеристиками. Так А. Fujii и соавторами показано, что образующиеся АНЦА направлены только к определенным участкам тяжелой цепи молекулы МПО [40]. В исследованиях А. Roth показано, что аутореактивность, в том числе образование

АТ к МПО у пациентов с МПО-ассоциированным ААВ, развивается к разным группам эпитопов в составе молекулы МПО. Эти эпитопы отличаются от тех, против которых направлены АНЦА у здоровых носителей антител [41].

В последние годы активно изучалась роль феномена антигенной мимикрии в стимуляции продукции АНЦА. Стало известно, что АНЦА могут вырабатываться не только к эпитопам ПР-3 и МПО, но и к пептидам со структурой комплементарной этим двум белкам. Такие комплементарные белки могут быть продуктом транскрипции анти-смысловой цепи ДНК, кодирующей МПО или ПР-3, но их источником могут быть и бактериальные клетки, в том числе *Staphylococcus aureus* [42,43]. Таким образом нарушение ауто толерантности играет ключевую роль в формировании патологических АНЦА.

Помимо АНЦА, направленных против ПР-3 и МПО, значение которых при ААВ не оспаривается, нередко выявляются и другие типы АНЦА, роль которых окончательно не установлена. Так при ААВ, ассоциированном с употреблением наркотической смеси кокаина и левамизола нередко обнаруживаются АНЦА к эластазе. Кроме того, Kain et al. было описано повышение уровня АНЦА к лизосомальному мембранному протеину 2 (LAMP-2) у подавляющего числа пациентов с АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом [44]. В дальнейшем высокая частота выявляемости повышенных титров АТ к LAMP-2 при ААВ была поставлена под сомнение, их предлагается рассматривать лишь как возможный дополнительный лабораторный тест [45]. АНЦА обнаруживаются и при некоторых других аутоиммунных заболеваниях, например, при болезни Крона и при язвенном колите. Однако они обладают специфичностью не к ПР-3 или к МПО, а к другим аутоантигенам таким как каталаза, альфа-енолаза, лактотрансферрин [46,47]. Нередко повышение АНЦА выявляется у больных с синдромом Гудпасчера (болезнь, ассоциированная с антителами к базальной мембране клубочков) и указывает на возможный перекрест его с ААВ, приводящий к повышению риска рецидива [48].

По всей видимости патогенетические эффекты АНЦА реализуются через процесс активации нейтрофилов. ПР-3 и МПО в нормальных нейтрофилах

являются компонентами цитоплазмы и недоступны для взаимодействия с соответствующими АНЦА. Однако в исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что активированные нейтрофилы высвобождают ПР-3 и МПО в микроокружение и на презентируют их поверхности цитоплазматической мембраны. Данный процесс получил название «прайминг» нейтрофилов. «Праймингу» нейтрофилов *in vitro* способствует воздействие на нейтрофилы ФНО-альфа [49], бактериальных липополисахаридов [50] и компонента комплемента C5a [51]. Кроме того у части больных выявляется особая субпопуляция нейтрофилов, в не активированном состоянии экспрессирующих ПР-3 на поверхности мембраны [52].

В результате «прайминга» мембранно-связанные антигены становятся доступными для взаимодействия с АНЦА [76,77]. Fab-фрагменты АНЦА связываются с презентированными на мембране антигенами, а Fc-рецепторы на мембране связываются с иммунными комплексами, содержащими АНЦА, что приводит к избыточной активации нейтрофилов [53–55]. Связывание АНЦА с антигенами на поверхности нейтрофилов также усиливает маргинацию и адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам с последующим повреждением капилляров. Данный механизм объясняет возможную патогенетическую роль АНЦА при ААВ [56]. Активация нейтрофилов приводит к дегрануляции и высвобождению хемокинов и цитотоксических свободнорадикальных форм кислорода в местное микроокружение, что приводит к прямому повреждению тканей и привлечению воспалительного клеточного инфильтрата [49,57,58]. Кроме того, активированные нейтрофилы могут привлекать дополнительные нейтрофилы к очагу воспаления, также вызывая их «прайминг» и активацию. Данная особенность создает петлю «порочного круга» и поддерживает воспаление [59,60].

Одним из физиологических механизмов, при помощи которого нейтрофилы способствуют элиминации патогенов, является высвобождение во внеклеточное пространство нитей, состоящих из деконденсированного хроматина и содержащих противомикробные белки (в том числе ПР-3 и МПО). Данные нити получили название нейтрофильные внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular traps, NETs), а сам процесс их образования – нетоз (NETosis) [61]. На животных моделях

была продемонстрирована возможность индукции легочного капиллярита и малоиммунного гломерулонефрита, ассоциированного с АТ к МПО, путем иммунизации мышей NETs, полученными с применением пропильтиоурацила [62]. NETs, содержащие аутоантигены ПР-3 и МПО, вероятно, высвобождаются при стимуляции «праймированных» нейтрофилов АНЦА, что подтверждается их обнаружением при морфологическом исследовании ткани почки у пациентов с АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом [63]. NETs содержат ПР-3 и МПО, что делает их доступными для узнавания соответствующими АНЦА и амплификации петли активации нейтрофилов. Кроме того, NETs могут активировать систему комплемента по альтернативному пути и непосредственно повреждают эндотелиальные клетки, способствуя развитию васкулита [64,65]. В одном недавнем исследовании *in vitro* удалось подавить образование NETs нейтрофилами при ААВ путем добавления ингибитора МПО - AZM198. В том же исследовании показано положительное влияние AZM198 на проявления АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита на мышинной модели [66]. Циклофилин D (CypD) – относительно недавно обнаруженный белок митохондрий, контролирующий образование реактивных форм кислорода и некроз или пролиферацию клеток путем регуляции проницаемости митохондриальных пор [67]. В исследовании Kudo и соавт., 2023 г. было обнаружено, что фармакологическое (циклоспорином) и генетическое (нокаутные модели по гену *CypD*) ингибирование CypD подавляет образование NETs, при АНЦА-опосредованной активации нейтрофилов у моделей ААВ [68]. CypD можно рассматривать как потенциальную мишень при разработке новых методов лечения ААВ.

На начальных стадиях развития васкулита эндотелиальные клетки могут играть значительную, хотя и не первостепенную роль. Эндотелиоциты, с одной стороны, вырабатывают хемоаттрактанты, в том числе интерлейкин-8, и усиливать привлечение нейтрофилов в очаг воспаления. С другой стороны, они сами являются мишенью для воздействия ПР-3 и других протеаз, выделяемых активированными нейтрофилами, воздействие которых стимулирует

интерлейкина-8, что поддерживает амплификацию петли воспаления [69]. Растворимый эндотелиальный рецептор протеина С взаимодействует с активированными нейтрофилами через взаимодействие с ПР-3. Это обеспечивает взаимосвязь между активацией нейтрофилов, эндотелиальным воспалением и коагуляцией [70,71].

Высвобождаемая нейтрофилами ПР-3 может также усиливать адгезию нейтрофилов и мононуклеаров к поверхности эндотелиоцита путем индукции образования молекул адгезии, таких как VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1, буквально «сосудистая молекула клеточной адгезии-1») [72]. Потенциальная значимость повышенной экспрессии VCAM-1 подтверждается исследованиями биопсийного материала ткани почки пациентов с ААВ, в большей степени при ААВ, ассоциированном с АТ к ПР-3 [73]. В ряде экспериментальных исследований продемонстрировано, что эндотелиоциты способны продуцировать и презентировать ПР-3 на поверхности мембраны [74]. Однако данный феномен не удалось воспроизвести в более поздних исследованиях [75]. Противоречие результатов может быть отчасти обусловлено различиями в методологии эксперимента.

Описано потенциальное влияние нарушений регуляции свертывающей и противосвертывающей систем в повреждение микрососудов при ААВ. АТ к комплементарному ПР-3 белку по механизму антигенной мимикрии могут связываться и с плазминогеном. Такое взаимодействие блокирует превращение плазминогена в плазмин, снижая активность фибринолиза [76].

Активация системы комплемента по альтернативному пути играет роль в патогенезе ААВ, ассоциированного с АТ к МПО [77]. Взаимодействие анафилотоксина C5a и C5a-рецептора нейтрофилов поддерживают амплификационную петлю АНЦА-опосредованной активации нейтрофилов [51]. C5a-рецептор является новой терапевтической мишенью для лечения ААВ. Пероральный селективный ингибитор C5a-рецептора Авакопан продемонстрировал свою эффективность в лечении ААВ в крупных клинических исследованиях CLEAR [78] и ADVOCATE [78].

Понимание эффектов В-клеток имеет важнейшее значение для диагностики и лечения ААВ. В-клетки, которые экспрессируют на своей поверхности CD5, вырабатывают интерлейкин-10 и оказывают регуляторное, то есть подавляющее аутоиммунные реакции действие. У пациентов с ААВ обнаруживается снижение количества циркулирующих CD5(+) клеток, а в период ремиссии количество таких клеток восстанавливается [79]. Деплеция В-клеток оказывается эффективной при лечении ААВ, так как приводит к практически полному удалению или по крайней мере значительному снижению продукции АНЦА. Кроме того, оказывает эффект уменьшение презентации антигенов и выработки провоспалительных цитокинов В-клетками. С того времени, как в начале 1980-х годов клинические исследования с циклофосфамидом показали его преимущественное цитостатическое действие именно на В-клетки [80], дальнейшее развитие терапии ААВ осуществлялось преимущественно через воздействие на гуморальное звено адаптивного иммунитета. В той же парадигме лежит и применение препарата моноклональных антител к CD20(+) клеткам Ритуксимаба, который продемонстрировал свою эффективность, сопоставимую с циклофосфамидом [81].

В исследованиях выявлены нарушения в функциях как В-регуляторных, так и Т-регуляторных (Treg) клеток у пациентов с активным ААВ [82]. В частности, хотя у них не снижено количество Treg-клеток, эти клетки, по-видимому, обладают сниженной активностью, что может быть связано с изменением соотношения субпопуляций Treg-клеток (увеличение CD103(+) и CCR7(+) и уменьшение CXCR3(+) субпопуляций) по сравнению со здоровыми людьми [83].

Поскольку патогенез ААВ зависит от иммунного ответа на аутоантигены, он может в значительной степени зависеть от активности Т-хелперов. Так у пациентов с ГПА уровень CD4(+) Т-хелперов и моноцитов значительно выше, чем у пациентов в ремиссии или здоровых людей. Очень высокий уровень цитокинов Т-хелперов 1: ФНО-альфа и интерферона-гамма также наблюдается у пациентов с ГПА. Моноциты у таких пациентов выделяют большое количество IL-12, основного индуктора цитокинов Т-хелперов 1 [84,85]. В популяционных исследованиях пациентов с ГПА выявлено снижение частоты встречаемости

основного ингибирующего аллеля цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного антигена 4 (CTLA-4) [86]. Это может способствовать повышенной активации Т-клеток у таких пациентов.

Joshua D Ooi и соавторы показали, что иммунизация мышей C57BL/6 пептидом-эпитопом CD4(+) Т-клеток МПО (409-428) позволяет добиться моделирования некротизирующего гломерулонефрита, аналогичного таковому при МПО-ассоциированном ААВ.[87] В исследовании Poh-Yi Gan и соавт. 2016 года на мышинной модели фокального некротизирующего гломерулонефрита продемонстрирована эффективность интраназального введения МПО-подобного пептида в виде уменьшения вероятности развития и тяжести течения болезни. Авторы предполагают, что данный эффект опосредован развитием толерантности к МПО как к антигену. Те же авторы получили сходный эффект при переносе CD4-Т лимфоцитов от десенситизированных мышей к тем, которые не подвергались введению МПО-подобного пептида. Два описанных исследования демонстрируют роль Т-лимфоцитов хелперов CD4(+) в формировании аутореактивности и ауто толерантности к МПО при ААВ [88]. M. Free и соавт. наблюдали группу пациентов с HLA-DPB1*04:01 and HLA-DRB4*01:01, у которых также была выявлена (in vitro) аутореактивность Т-клеток памяти (CD4(+)CD25^(intermediate)CD45RO(+)) и выделение ими ИЛ-17А в отношении эпитопа МПО (447-461) [89].

Таким образом, этиология ААВ к настоящему времени достоверно не установлена и по всей видимости имеет многофакторный характер. Патогенез ААВ представляет сложное сочетание механизмов аутореактивности с вовлечением как врожденного, так и гуморального и клеточного звеньев адаптивного иммунитета.

1.3. Морфологическая картина поражения легких при АНЦА-ассоциированных васкулитах

В материале биопсий, полученных от пациентов с установленным ААВ в различном соотношении, обнаруживаются изменения, характерные для васкулита

мелких сосудов, гранулематозного воспаления (рисунок 1) и альвеолярного кровотечения (рисунок 2).

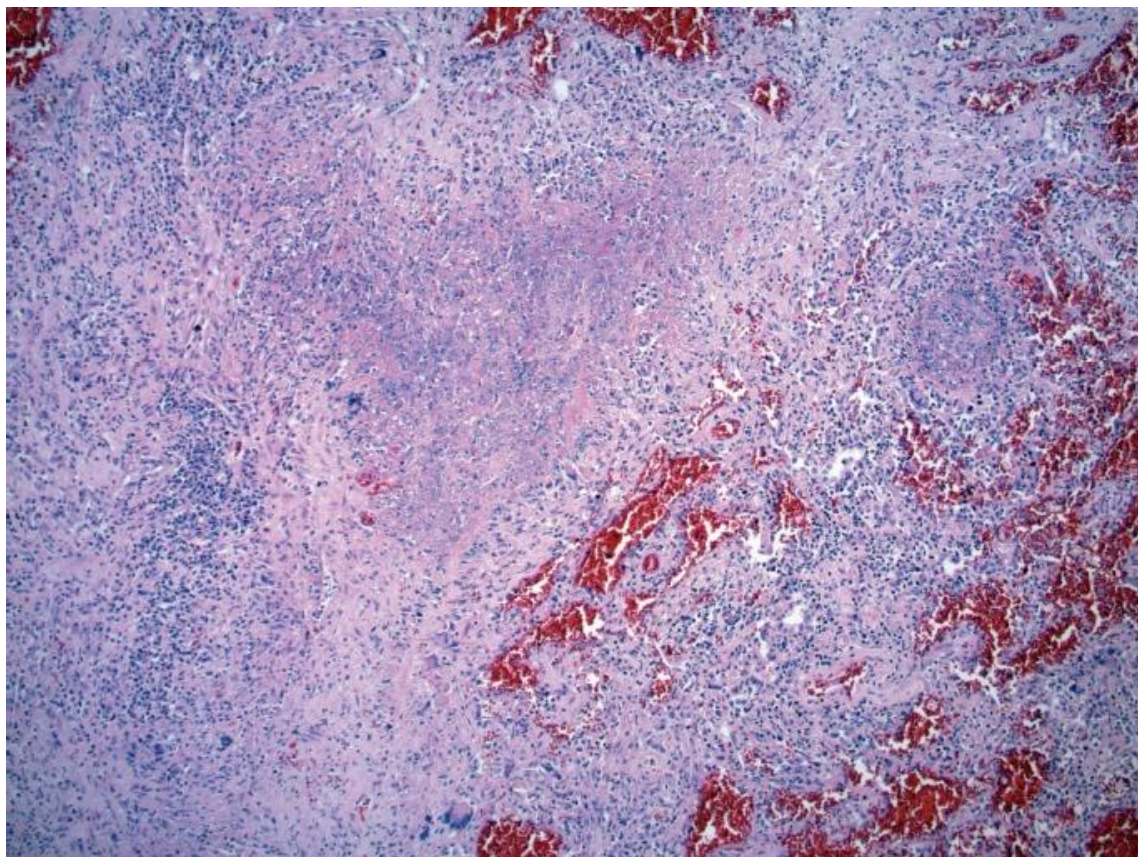


Рисунок 1 - Гранулематозное воспаление с наличием многоядерных гигантских клеток и признаками неказеозного некроза в ткани легкого, полученной в результате исследования секционного материала от умершего пациента с диагнозом гранулематоз с полиангиитом. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x200. Из Pinckard J.K. *Acad Forensic Pathol*, 2017 [96].

Соотношение и выраженность данных изменений зависят от типа ААВ: ГПА, МПА или ЭГПА, и от стадии поражения легких. Признаки васкулита мелких сосудов (артериол, венул и капилляров) в биоптате являются отличительной чертой ААВ. Васкулит представляет собой воспалительную инфильтрацию стенки самого сосуда и её фибриноидный некроз. Васкулиту часто сопутствует феномен лейкоцитоклазии, то есть фрагментации нейтрофилов с образованием паттерна так называемой «ядерной пыли». Признаком альвеолярного кровотечения является наличие внутриальвеолярных скоплений эритроцитов в сочетании с явлениями

капиллярита – деструкции стенок капилляров межалвеолярных перегородок. При длительной персистенции легочного кровотечения или его повторных эпизодах в просвете альвеол могут обнаруживаться макрофаги, нагруженные гемосидерином. Гемосидерин хорошо окрашивается берлинской лазурью [90].

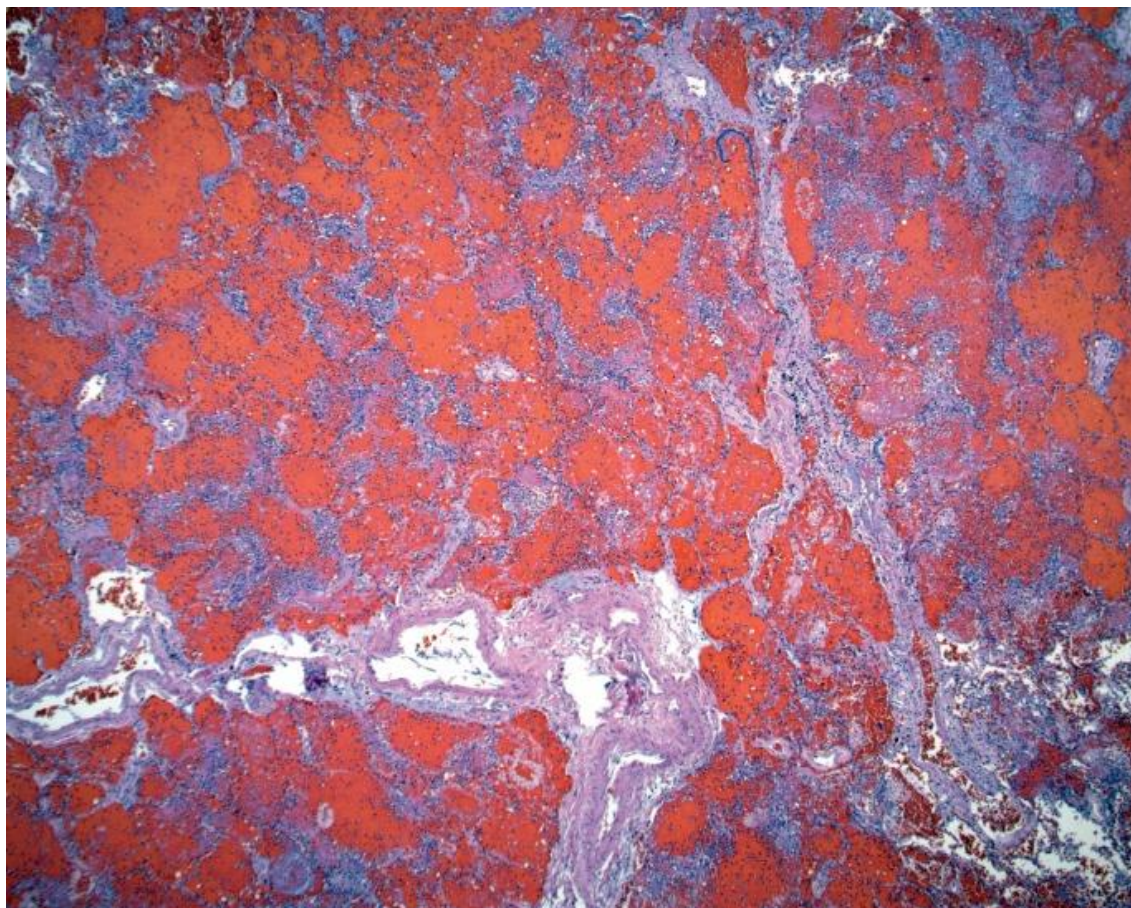


Рисунок 2 - Признаки диффузного альвеолярного кровотечения: просветы альвеол заполнены геморрагическим содержимым. Микропрепарат ткани легкого, полученной в результате исследования секционного материала от умершего пациента с диагнозом ААВ. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x40. Из Pinckard J.K. *Acad Forensic Pathol*, 2017 [96]

Патогномоничные патогистологические признаки ГПА включают нейтрофильные микроабсцессы, гигантские многоядерные клетки, формирующие гранулемы, и так называемые «географические некрозы». В участках легкого, вовлеченных в патологический процесс при ГПА, обнаруживаются также и фокальные некрозы стенок сосудов мелкого размера, локальное

микротормбообразование и фибропластические изменения с окклюзией просвета микрососудов. Гранулематозное воспаление с формированием зон некроза в центре гранулем может приводить к образованию полостей различного размера. Эти полости обнаруживаются как при макроскопическом исследовании, так и по данным рентгеновских методов исследования [91]. Другие менее специфические особенности также иногда описывают при ГПА. К таким признакам относят изменения по типу организующейся пневмонии, бронхоцентрическое воспаление, изредка наличие эозинофилов в незначительном количестве [92,93].

В значительной части случаев могут наблюдаться фиброзные и интерстициальные изменения. Морфологически данные процессы могут быть представлены признаками хронической воспалительной инфильтрации альвеолярных перегородок с формированием полей фиброза. Такая картина может быть связана с рецидивированием легочного альвеолярного кровотечения. Кроме того, более редко при ААВ может наблюдаться утолщение и фиброз интерстиция без каких-либо признаков геморрагического компонента в препарате или ДАК в анамнезе. В таком случае речь может идти о истинно интерстициальном поражении в виде интерстициальной пневмонии.

Биопсия легкого может быть проведена как с использованием трансбронхиальной методики при выполнении фибробронхоскопии, так и при помощи торакоскопии или открытой хирургии. Однако, хотя трансбронхиальная биопсия легкого и является менее инвазивной методикой, ценность этого исследования при ААВ не следует переоценивать. Так по данным одного исследования трансбронхиальная биопсия, позволяет подтвердить диагноз примерно в 50% случаев при наличии согласующихся с ее результатами других клинических проявлений, и лишь в примерно четверти случаев обладает самостоятельной диагностической значимостью [94]. Дифференциальный диагноз гранулематозных изменений в легких остается непростым даже при применении биопсийного исследования [95].

Кровотечение в альвеолярные пространства легких характеризует морфологию синдрома ДАК и обусловлено нарушением альвеолярно-капиллярной

базальной мембраны. Это нарушение вызвано повреждением или воспалением артериол, венул или капилляров альвеолярной перегородки (альвеолярной стенки или интерстиция). Кровохарканье является обычным симптомом, однако оно не всегда присутствует, даже при сильном кровотечении [97].

ДАК может развиваться по нескольким механизмам. При морфологическом исследовании у пациентов с ДАК могут наблюдаться три основных паттерна: явления капиллярита (то есть васкулита капилляров), так называемое «мягкое» (англ. «bland») кровоизлияние в альвеолярные пространства без выраженного воспаления и деструкции капилляров, и диффузное альвеолярное повреждение. Наиболее часто при ААВ в качестве основного варианта поражения наблюдается именно капиллярит.

Патологическая картина легочного капиллярита характеризуется нейтрофильной инфильтрацией альвеолярных перикапиллярных пространств, что приводит к некрозу эпителиоцитов, потере структурной целостности капилляров и транслокации эритроцитов в альвеолярное пространство и интерстиций [98].

Описано патологическое состояние, которое носит название идиопатический легочный капиллярит, также известный как «малоиммунный» легочный капиллярит. Гистопатологические признаки идиопатического легочного капиллярита неотличимы от таковых при ААВ, но при этом состоянии не обнаруживаются других клинических или серологических признаков системного заболевания [99].

Диффузное альвеолярное повреждение есть морфологическая основа острого респираторного дистресс-синдрома. Это состояние характеризуется отеком альвеолярных перегородок с образованием так называемых «гиалиновых мембран» на поверхности альвеоцитов. Данное состояние может наблюдаться при крайне тяжелом течении ААВ с поражением легких, однако встречается нечасто [100].

Клинически ДАК обычно манифестирует остро в виде неспецифичных респираторных симптомов, таких как сухой кашель и одышка, затем может наблюдаться кровохарканье, хотя у трети пациентов оно может отсутствовать. У

некоторых пациентов наблюдается острый тяжелый респираторный дистресс-синдром, требующий немедленной респираторной поддержки с помощью механической вентиляции [100]. При обследовании могут наблюдаться тахипноэ, крепитация или мелкопузырчатые хрипы.

При выполнении общего анализа крови отмечается анемия, нередко лейкоцитоз и небольшая тромбоцитопения. При исследовании коагулограммы значительные изменения обычно не обнаруживаются.

При выполнении рентгенографии грудной клетки обнаруживаются очаговые или диффузные затемнения легочных полей. По результатам проведения КТ грудной клетки характерными являются затемнения по типу «матового стекла» или консолидации, которые обычно имеют диффузное двустороннее распределение с преимущественным перибронховаскулярным, чем с периферическим расположением. Также характерно утолщение междолькового интерстиция с образованием паттерна, образно называемого «булыжная мостовая» [101].

1.4. Принципы диагностики поражения легких при ГПА и МПА

Диагностика ААВ и дифференциальная диагностика их различных нозологических вариантов основывается в первую очередь на всестороннем анализе клинической картины. Определение АНЦА, с одной стороны, играет ключевую роль в установлении диагноза. С другой стороны, следует иметь в виду существование АНЦА-негативных вариантов ААВ, при которых уровни АНЦА остаются в нормальных пределах. Доля таких АНЦА-негативных пациентов существенно больше в группе без наличия тяжелых системных проявлений – преимущественно локальных форм заболевания.

В плане установления более точного нозологического диагноза в реальной клинической практике нередко используют классификационные критерии ACR 1990 года, которые разработаны только для ГПА и ЭГПА. Кроме того, в 2022 году EULAR совместно с ACR разработали и опубликовали набор новых

классификационных критериев для ГПА, МПА и ЭГПА. Значительной особенностью и отличием этих новых критериев от предыдущего варианта является существенное влияние обнаружения повышенного уровня циркулирующих АНЦА и их специфичность к МПО или ПР-3 для установления диагноза ААВ и его классификации как ГПА, МПА или ЭГПА. Критерии EULAR/ACR 2022 года для всех трех нозологических вариантов ААВ суммированы в таблице 1.

Таблица 1 - Классификационные критерии ААВ (ACR/EULAR, 2022.)

Обязательные условия:			
Установлен диагноз васкулита мелких или средних сосудов, Исключены другие причины, которые могут имитировать васкулит			
	ГПА	МПА	ЭГПА
Клинические критерии			
Кровянистые выделения из полости носа, выделение корочек, заложенность носа	+3	-3	
Поражение хрящей носа	+2		
Полипоз полости носа			+3
Кондуктивная или нейро-сенсорная тугоухость	+1		
Множественный мононеврит/моторная нейропатия			+1
Обструктивная болезнь легких			+3
Лабораторные критерии			
цАНЦА или АНЦА к протеиназе-3	+5	-1	-3
пАНЦА или АНЦА к миелопероксидазе	-1	+6	
Гематурия			-1
Эозинофилия крови $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$	-4	-4	+5
Гистологические критерии			
Гранулемы или наличие гигантских клеток в биоптате	+2		
Малоиммунный экстракапиллярный гломерулонефрит	+1	+3	
Эозинофильное воспаление			+2
Рентгенологические критерии			
Узлы, полости распада в легких	+2		
Воспаление придаточных пазух носа по данным визуализации	+1		
Легочный фиброз или интерстициальное поражение легких		+3	

Примечание: Классифицировать АНЦА-ассоциированный васкулит как ГПА или МПА возможно при наличии не менее 5 баллов, а как ЭГПА при наличии не менее 6 баллов. По J. Рyo et al., 2023, с изменениями [102].

Все же следует еще раз подчеркнуть, что диагностика ААВ в первую очередь выстраивается исходя из клинических проявлений и основывается на мнении врача-ревматолога, а классификационные критерии не предназначены для использования в широкой клинической практике.

Клинические и рентгенологические проявления поражения легких при ААВ в первую очередь зависят от нозологической формы. Так, например, для ЭГПА характерно развитие эозинофильной пневмонии и бронхиальной астмы. Данные варианты поражения легких характеризуются достаточно сильно отличающимся от ГПА и МПА набором клинических и лабораторных проявлений, например, таких как экспираторная одышка с удлинением времени выдоха, обнаружение эозинофилов при исследовании мокроты и другие. Клиническая картина при ЭГПА составляет отдельную проблему и не находится в фокусе данной работы.

В свою очередь преобладание механизмов, ответственных за гранулематозное некротизирующее воспаление при ГПА в определенной степени обуславливает более широкий спектр возможных клинических и рентгенологических проявлений при данной форме ААВ. Исключительно для ГПА характерны следующие варианты легочной манифестации:

1. Единичные или множественные легочные узелки и узлы (так называемые псевдообразования). Такой вариант поражения может длительно протекать бессимптомно, однако в ряде случаев отмечается кашель, который может быть как сухим, так и продуктивным, иногда с прожилками крови по типу гемофтиза, а также боли в грудной клетке и одышка, обычно умеренной интенсивности.
2. Нередко на месте узлов и псевдообразований в результате прогрессирования некротизирующего воспаления образуются полости распада (кавитации).

При выполнении рентгенографии очаги гранулематозного воспаления описываются как узелки или округлые тени, крупные полости могут соответствовать кольцевидной тени, иногда с уровнем жидкости. Однако следует заметить, что классическая рентгенография не всегда обладает достаточной

чувствительностью в отношении небольших полостей распада. В таких случаях только КТ легких может выявить данные полости. Поскольку поражение легких в большинстве случаев сопровождается системными симптомами, такими как лихорадка или субфебрилитет, общая слабость, немотивированное снижение массы тела, обнаружение округлых затемнений или участков кавитации при рентгенологическом обследовании требует проведения дифференциального диагноза широкого спектра инфекционных и неинфекционных заболеваний таких как микозы (аспергиллез, гистоплазмоз, кокцидиомикоз, бластомикоз), нокардиоз, криптогенная организуемая пневмония, первичные опухоли легкого, метастатическое поражение, лимфопролиферативные заболевания.[103]

Некоторые авторы рассматривали возможность применения ультразвукового исследования легких при ААВ как альтернативу КТ грудной клетки. Хотя и было продемонстрировано соответствие инфильтративных изменений, выявляемых по данным КТ и ультразвукового исследования, первое все еще считается методом выбора при обследовании таких пациентов [104,105].

Разработаны методики, позволяющие количественно оценить особенности течения ААВ. Выделяют два ключевых аспекта: активность заболевания и количество накопленного необратимого повреждения.

Под активностью ААВ подразумеваются обратимые проявления заболевания, которые требуют иммуносупрессивной терапии и являются потенциально обратимыми. Накопленное повреждение – это необратимые проявления ААВ, которые могут относиться как к поражениям органа, возникшим в период активности и не разрешившимся после ее стихания, так и к долгосрочным последствиям лечения. Концепция повреждения важна для принятия решения о тактике лечения пациентов с ААВ, поскольку различение ее от активного поражения позволяет врачу определить, потребность в проведении иммуносупрессивной терапии. Таким образом удастся избежать избыточного лечения, которое является важной причиной развития побочных эффектов и дополнительного накопления необратимого повреждения. Концепция повреждения также важна для клинических исследований, поскольку она отражает

общее долгосрочное бремя болезни, которое переносит пациент в результате длительного течения ААВ. Предполагается, что повреждение коррелирует с другими важными исходами заболевания, такими как смертность и качество жизни [106].

Для оценки степени активности болезни используется Бирмингемская шкала активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS). К признакам активности относят новые, персистирующие или ухудшающиеся клинические проявления, связанные с ААВ, которые не связаны с предыдущим повреждением [107]. Согласно методологии применения шкалы BVAS, проявления болезни, сохраняющиеся более 4 недель следует рассматривать как персистирующие. Если какое-либо проявление заболевания сохраняется более 3х месяцев без прогрессирования, то такое проявление не относят к проявлениям активности. Структура BVAS представлена на рисунке 3. Как видно из приведенной формы, оценка активности осуществляется по следующим доменам: общие симптомы, кожные проявления, поражение слизистых оболочек и глаз, ЛОР-органов, органов грудной клетки, сердечно-сосудистой системы, органов брюшной полости, почек, нервной системы. Чем выше балл по BVAS, тем выше активность заболевания, однако общепринятого деления по степеням активности не разработано [108].

Для количественной оценки накопленного повреждения в клинических исследованиях и иногда в практической медицине применяют индекс повреждения при васкулите (Vasculitis Damage Index, VDI) [109]. Структура VDI представлена на рисунке 4.

Birmingham Vasculitis Activity Score (v 3) (weighting with major items are highlighted)

Patient ID:

Date of birth:

Total score:

Assessor:

Date of assessment

Tick an item only if attributable to active vasculitis. If there are no abnormalities in a section, please tick 'None' for that organ-system.				If all abnormalities are due to persistent disease (active vasculitis which is not new/worse in the prior 4 weeks), tick the PERSISTENT box at the bottom right corner			
Is this the patient's first assessment?				Yes ☐ No ☐			
		P	N/W			P	N/W
1. General	Max	2	3	6. Cardiovascular	Max	3	6
Myalgia		1	1	Loss of pulses		1	4
Arthralgia / arthritis		1	1	Valvular heart disease		2	4
Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$		2	2	Pericarditis		1	3
Weight loss $\geq 2\text{ kg}$		2	2	♦ Ischaemic cardiac pain		2	4
2. Cutaneous	Max	3	6	♦ Cardiomyopathy		3	6
Infarct		1	2	♦ Congestive cardiac failure		3	6
Purpura		1	2	7. Abdominal	Max	4	9
Ulcer		1	4	Peritonitis		3	9
♦ Gangrene		2	6	Bloody diarrhoea		3	9
Other skin vasculitis		1	2	♦ Ischaemic abdominal pain		2	6
3. Muc membranes/ eyes	Max	3	6	8. Renal	Max	6	12
Mouth ulcers		1	2	Hypertension		1	4
Genital ulcers		1	1	Proteinuria $>1+$		2	4
Adnexal inflammation		2	4	♦ Haematuria $\geq 10\text{ RBCs/hpf}$		3	6
Significant proptosis		2	4	Creatinine $125\text{--}249\mu\text{mol/L}$ ($1.41\text{--}2.82\text{mg/dl}$)*	❖	4	4
Scleritis / Episcleritis		1	2	Creatinine $250\text{--}499\mu\text{mol/L}$ ($2.83\text{--}5.64\text{mg/dl}$)*	❖	6	6
Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis		1	1	♦ Creatinine $\geq 500\mu\text{mol/L}$ ($\geq 5.66\text{mg/dl}$)*	❖	8	8
Blurred vision		2	3	♦ Rise in serum creatinine $>30\%$ or fall in creatinine clearance $>25\%$	❖	6	6
Sudden visual loss	❖	6	6	*Can only be scored on the first assessment			
Uveitis		2	6	9. Nervous system	Max	6	9
♦ Retinal changes (vasculitis / thrombosis / exudate / haemorrhage)		2	6	Headache		1	1
4. ENT	Max	3	6	Meningitis		1	3
Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata		2	4	Organic confusion		1	3
Paranasal sinus involvement		1	2	Seizures (not hypertensive)		3	9
Subglottic stenosis		3	6	♦ Cerebrovascular accident		3	9
Conductive hearing loss		1	3	♦ Spinal cord lesion		3	9
♦ Sensorineural hearing loss		2	6	♦ Cranial nerve palsy		3	6
5. Chest	Max	3	6	Sensory peripheral neuropathy		3	6
Wheeze		1	2	♦ Mononeuritis multiplex		3	9
Nodules or cavities	❖	3	3	10. Other	Max	❖	❖
Pleural effusion / pleurisy		2	4	a.		❖	❖
Infiltrate		2	4	b.		❖	❖
Endobronchial involvement		2	4	c.		❖	❖
♦ Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage		4	6	d.		❖	❖
♦ Respiratory failure		4	6	PERSISTENT DISEASE ONLY:			
				(Tick here if all the abnormalities are due to persistent disease) ☐			

♦ Indicates major item ❖ These items are not scored P=Persistent N/W=New or Worse

Max indicates the maximum score for each section

Maximum persistent score = 33 Maximum new/worse score = 63

Please note, only score for persistent if all items are persistent; if any items are new/worse score all items as new/worse

References: Luqmani, RA, et al. (1994). "Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis." QJM 87(11):671-8.

Luqmani, RA, et al. (1997). "Disease assessment and management of the vasculitides." Baillieres Clin Rheumatol 11(2): 423-46. Mukhtyar C.

et al (2009). "Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) ARD 68:1827

Рисунок 3 - Оригинальная форма Бирмингемской шкалы активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) в третьей редакции.

This is for recording organ damage that has occurred in patients <u>since onset of vasculitis</u> . Patients often have co-morbidity before they develop vasculitis, which <u>must not</u> be scored. Record features of active disease using the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS). A new patient should <u>usually have a VDI score of zero</u> , unless: a. they have had vasculitis for more than three months of onset of disease, <u>and</u> b. the damage has developed or become worse since the onset of vasculitis. Events marked as permanent "damage" on the VDI at one visit should NOT be carried over to all subsequent evaluations if the events (e.g., alopecia) have resolved. Complete at baseline and every six months thereafter (F03, F05, F07, etc.).		1. Clinic ID: 2. Patient ID: 3. Patient name code: 4. Date of visit: / / day month year 5. Visit ID: 6. Form & revision:																																																																																																																																																																																																																																												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 80%;"></th> <th style="width: 10%; text-align: center;">Yes</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">None</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>7. Musculoskeletal</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>a. Significant muscle atrophy or weakness</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>b. Deforming/erosive arthritis</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>c. Osteoporosis/vertebral collapse</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>d. Avascular necrosis</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>e. Osteomyelitis</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>8. Skin / Mucous membranes</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>a. Alopecia</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>b. Cutaneous ulcers</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>c. Mouth ulcers</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>9. Ocular</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>a. Cataract</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>b. Retinal change</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>c. Optic atrophy</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>d. Visual impairment/diplopia</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>e. Blindness in one eye</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>f. Blindness in second eye</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>g. Orbital wall destruction</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>10. ENT</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>a. Hearing loss</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>b. Nasal blockade/chronic discharge/crusting</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>c. Nasal bridge collapse/septal perforation</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>d. Chronic sinusitis/radiological damage</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>e. Subglottic stenosis (no surgery)</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>f. Subglottic stenosis (with surgery)</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>11. Pulmonary</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>a. Pulmonary hypertension</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>b. Pulmonary fibrosis</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>c. Pulmonary infarction</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>d. Pleural fibrosis</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>e. Chronic asthma</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>f. Chronic breathlessness</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>g. Impaired lung function</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>12. Cardiovascular</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>a. Angina/angioplasty</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>b. Myocardial infarction</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>c. Subsequent myocardial infarction</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>d. Cardiomyopathy</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>e. Valvular disease</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>f. Pericarditis >=3mths or pericardectomy</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>g. Diastolic BP>=95 or requiring antihypertensives</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Yes	None	7. Musculoskeletal			a. Significant muscle atrophy or weakness	☐	☐	b. Deforming/erosive arthritis	☐		c. Osteoporosis/vertebral collapse	☐		d. Avascular necrosis	☐		e. Osteomyelitis	☐		8. Skin / Mucous membranes			a. Alopecia	☐	☐	b. Cutaneous ulcers	☐		c. Mouth ulcers	☐		9. Ocular			a. Cataract	☐	☐	b. Retinal change	☐		c. Optic atrophy	☐		d. Visual impairment/diplopia	☐		e. Blindness in one eye	☐		f. Blindness in second eye	☐		g. Orbital wall destruction	☐		10. ENT			a. Hearing loss	☐	☐	b. Nasal blockade/chronic discharge/crusting	☐		c. Nasal bridge collapse/septal perforation	☐		d. Chronic sinusitis/radiological damage	☐		e. Subglottic stenosis (no surgery)	☐		f. Subglottic stenosis (with surgery)	☐		11. Pulmonary			a. Pulmonary hypertension	☐	☐	b. Pulmonary fibrosis	☐		c. Pulmonary infarction	☐		d. Pleural fibrosis	☐		e. Chronic asthma	☐		f. Chronic breathlessness	☐		g. Impaired lung function	☐		12. Cardiovascular			a. Angina/angioplasty	☐	☐	b. Myocardial infarction	☐		c. Subsequent myocardial infarction	☐		d. Cardiomyopathy	☐		e. Valvular disease	☐		f. Pericarditis >=3mths or pericardectomy	☐		g. Diastolic BP>=95 or requiring antihypertensives	☐		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 80%;"></th> <th style="width: 10%; text-align: center;">Yes</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">None</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>13. Peripheral vascular disease</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>a. Absent pulses in one limb</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>b. 2nd episode of absent pulses in one limb</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>c. Major vessel stenosis</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>d. Claudication > 3mths</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>e. Minor tissue loss</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>f. Major tissue loss</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>g. Subsequent major tissue loss</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>h. Complicated venous thrombosis</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>14. Gastrointestinal</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>a. Gut infarction/resection</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>b. Mesenteric insufficiency/pancreatitis</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>c. Chronic peritonitis</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>d. Oesophageal stricture/surgery</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>15. Renal</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>a. Estimated/measured GFR<=50%</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>b. Proteinuria >=0.5g/24hr</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>c. End stage renal disease</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>16. Neuropsychiatric</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>a. Cognitive impairment</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>b. Major psychosis</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>c. Seizures</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>d. Cerebrovascular accident</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>e. 2nd cerebrovascular accident</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>f. Cranial nerve lesion</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>g. Peripheral neuropathy</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>h. Transverse myelitis</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>17. Other</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>a. Gonadal failure</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>b. Marrow failure</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>c. Diabetes</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>d. Chemical cystitis</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>e. Malignancy</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>f. Other</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="height: 40px; border: 1px solid black;"></td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> 18. Total VDI Score Record the number of positive items (1point for each). </td> </tr> </tbody> </table>		Yes	None	13. Peripheral vascular disease			a. Absent pulses in one limb	☐	☐	b. 2nd episode of absent pulses in one limb	☐		c. Major vessel stenosis	☐		d. Claudication > 3mths	☐		e. Minor tissue loss	☐		f. Major tissue loss	☐		g. Subsequent major tissue loss	☐		h. Complicated venous thrombosis	☐		14. Gastrointestinal			a. Gut infarction/resection	☐	☐	b. Mesenteric insufficiency/pancreatitis	☐		c. Chronic peritonitis	☐		d. Oesophageal stricture/surgery	☐		15. Renal			a. Estimated/measured GFR<=50%	☐	☐	b. Proteinuria >=0.5g/24hr	☐		c. End stage renal disease	☐		16. Neuropsychiatric			a. Cognitive impairment	☐	☐	b. Major psychosis	☐		c. Seizures	☐		d. Cerebrovascular accident	☐		e. 2nd cerebrovascular accident	☐		f. Cranial nerve lesion	☐		g. Peripheral neuropathy	☐		h. Transverse myelitis	☐		17. Other			a. Gonadal failure	☐	☐	b. Marrow failure	☐		c. Diabetes	☐		d. Chemical cystitis	☐		e. Malignancy	☐		f. Other	☐					18. Total VDI Score Record the number of positive items (1point for each).		
	Yes	None																																																																																																																																																																																																																																												
7. Musculoskeletal																																																																																																																																																																																																																																														
a. Significant muscle atrophy or weakness	☐	☐																																																																																																																																																																																																																																												
b. Deforming/erosive arthritis	☐																																																																																																																																																																																																																																													
c. Osteoporosis/vertebral collapse	☐																																																																																																																																																																																																																																													
d. Avascular necrosis	☐																																																																																																																																																																																																																																													
e. Osteomyelitis	☐																																																																																																																																																																																																																																													
8. Skin / Mucous membranes																																																																																																																																																																																																																																														
a. Alopecia	☐	☐																																																																																																																																																																																																																																												
b. Cutaneous ulcers	☐																																																																																																																																																																																																																																													
c. Mouth ulcers	☐																																																																																																																																																																																																																																													
9. Ocular																																																																																																																																																																																																																																														
a. Cataract	☐	☐																																																																																																																																																																																																																																												
b. Retinal change	☐																																																																																																																																																																																																																																													
c. Optic atrophy	☐																																																																																																																																																																																																																																													
d. Visual impairment/diplopia	☐																																																																																																																																																																																																																																													
e. Blindness in one eye	☐																																																																																																																																																																																																																																													
f. Blindness in second eye	☐																																																																																																																																																																																																																																													
g. Orbital wall destruction	☐																																																																																																																																																																																																																																													
10. ENT																																																																																																																																																																																																																																														
a. Hearing loss	☐	☐																																																																																																																																																																																																																																												
b. Nasal blockade/chronic discharge/crusting	☐																																																																																																																																																																																																																																													
c. Nasal bridge collapse/septal perforation	☐																																																																																																																																																																																																																																													
d. Chronic sinusitis/radiological damage	☐																																																																																																																																																																																																																																													
e. Subglottic stenosis (no surgery)	☐																																																																																																																																																																																																																																													
f. Subglottic stenosis (with surgery)	☐																																																																																																																																																																																																																																													
11. Pulmonary																																																																																																																																																																																																																																														
a. Pulmonary hypertension	☐	☐																																																																																																																																																																																																																																												
b. Pulmonary fibrosis	☐																																																																																																																																																																																																																																													
c. Pulmonary infarction	☐																																																																																																																																																																																																																																													
d. Pleural fibrosis	☐																																																																																																																																																																																																																																													
e. Chronic asthma	☐																																																																																																																																																																																																																																													
f. Chronic breathlessness	☐																																																																																																																																																																																																																																													
g. Impaired lung function	☐																																																																																																																																																																																																																																													
12. Cardiovascular																																																																																																																																																																																																																																														
a. Angina/angioplasty	☐	☐																																																																																																																																																																																																																																												
b. Myocardial infarction	☐																																																																																																																																																																																																																																													
c. Subsequent myocardial infarction	☐																																																																																																																																																																																																																																													
d. Cardiomyopathy	☐																																																																																																																																																																																																																																													
e. Valvular disease	☐																																																																																																																																																																																																																																													
f. Pericarditis >=3mths or pericardectomy	☐																																																																																																																																																																																																																																													
g. Diastolic BP>=95 or requiring antihypertensives	☐																																																																																																																																																																																																																																													
	Yes	None																																																																																																																																																																																																																																												
13. Peripheral vascular disease																																																																																																																																																																																																																																														
a. Absent pulses in one limb	☐	☐																																																																																																																																																																																																																																												
b. 2nd episode of absent pulses in one limb	☐																																																																																																																																																																																																																																													
c. Major vessel stenosis	☐																																																																																																																																																																																																																																													
d. Claudication > 3mths	☐																																																																																																																																																																																																																																													
e. Minor tissue loss	☐																																																																																																																																																																																																																																													
f. Major tissue loss	☐																																																																																																																																																																																																																																													
g. Subsequent major tissue loss	☐																																																																																																																																																																																																																																													
h. Complicated venous thrombosis	☐																																																																																																																																																																																																																																													
14. Gastrointestinal																																																																																																																																																																																																																																														
a. Gut infarction/resection	☐	☐																																																																																																																																																																																																																																												
b. Mesenteric insufficiency/pancreatitis	☐																																																																																																																																																																																																																																													
c. Chronic peritonitis	☐																																																																																																																																																																																																																																													
d. Oesophageal stricture/surgery	☐																																																																																																																																																																																																																																													
15. Renal																																																																																																																																																																																																																																														
a. Estimated/measured GFR<=50%	☐	☐																																																																																																																																																																																																																																												
b. Proteinuria >=0.5g/24hr	☐																																																																																																																																																																																																																																													
c. End stage renal disease	☐																																																																																																																																																																																																																																													
16. Neuropsychiatric																																																																																																																																																																																																																																														
a. Cognitive impairment	☐	☐																																																																																																																																																																																																																																												
b. Major psychosis	☐																																																																																																																																																																																																																																													
c. Seizures	☐																																																																																																																																																																																																																																													
d. Cerebrovascular accident	☐																																																																																																																																																																																																																																													
e. 2nd cerebrovascular accident	☐																																																																																																																																																																																																																																													
f. Cranial nerve lesion	☐																																																																																																																																																																																																																																													
g. Peripheral neuropathy	☐																																																																																																																																																																																																																																													
h. Transverse myelitis	☐																																																																																																																																																																																																																																													
17. Other																																																																																																																																																																																																																																														
a. Gonadal failure	☐	☐																																																																																																																																																																																																																																												
b. Marrow failure	☐																																																																																																																																																																																																																																													
c. Diabetes	☐																																																																																																																																																																																																																																													
d. Chemical cystitis	☐																																																																																																																																																																																																																																													
e. Malignancy	☐																																																																																																																																																																																																																																													
f. Other	☐																																																																																																																																																																																																																																													
18. Total VDI Score Record the number of positive items (1point for each).																																																																																																																																																																																																																																														
19. Date Form Reviewed / / day month year		22. Clinic Coordinator ID																																																																																																																																																																																																																																												
20. Study Physician ID		23. Clinic Coordinator Signature																																																																																																																																																																																																																																												
21. Study Physician Signature																																																																																																																																																																																																																																														

Рисунок 4 - Оригинальная форма индекса повреждения при васкулите (Vasculitis Damage Index, VDI).

1.5. Принципы лечения ААВ

Терапия ГПА и МПА состоит из двух основных компонентов: индукция ремиссии и поддержание ремиссии в течение определенного периода времени для предотвращения рецидива. Данные этапы лечения называют индукционной и поддерживающей терапией соответственно.

Наиболее актуальными рекомендациями по лечению ААВ в настоящее время являются рекомендации KDIGO 2024 года [110], а также соответствующие публикации EULAR 2022 года [111] и ACR 2021 года [107]. Подходы к индукционной терапии несколько различаются.

По текущим представлениям выбор режима индукционной терапии должен определяться тяжестью течения болезни и может зависеть от некоторых конкретных вариантов поражения внутренних органов. Согласно определениям, принятым экспертами ACR, тяжелое течение заболевания устанавливается при наличии жизнеугрожающих и/или органотрожающих проявлений активности васкулита. К таким проявлениям предлагается относить ДАК, гломерулонефрит, васкулит центральной нервной системы, множественный мононеврит, поражение сердца, ишемию кишечника при поражении сосудов брыжейки, ишемическое поражение конечностей (в том числе пальцев кистей и стоп).

Начиная с 1970х годов циклофосфамид с успехом применялся в лечении ААВ (преимущественно ГПА). Циклофосфамид был исследован в крупных рандомизированных клинических испытаниях и показал свою высокую эффективность в индукции ремиссии у пациентов с активным ААВ. В том числе в исследовании WEGENET 2005 года циклофосфамид продемонстрировал превосходство над метотрексатом в виде более быстрого достижения ремиссии и меньшей частоты рецидивов [112]. До начала 1990-х гг. большинство больных ААВ получали ЦФА на протяжении, как минимум 1 года. ЦФА назначали перорально на длительный срок после каждого обострения заболевания, в связи с чем его кумулятивная доза обычно была крайне высока, что существенно повышало риск развития онкологических заболеваний и миелодисплазии, а также нарушений репродуктивной функции. Парадигма изменилась, когда в

исследованиях по протоколу CYCLOPS при сравнении двух режимов терапии циклофосфамидом (пероральный прием сопоставляли с цикловым внутривенным введением) оба режима показали сравнимую эффективность, однако применение схем в внутривенным капельным введением сопровождалось меньшей частотой побочных эффектов [113]. С тех пор циклофосфамид применяется преимущественно в по схемам циклического внутривенного введения в соответствии с режимом, применявшимся в CYCLOPS: введение из расчета 15 мг препарата на 1 кг массы тела пациента каждые 14 дней трижды и затем каждые 3 недели на протяжении от трех до шести месяцев. В течение десятилетий циклофосфамид оставался препаратом выбора для индукции ремиссии активного ААВ, особенно при тяжелом течении. Все же токсичность циклофосфамида и его отдаленные нежелательные эффекты обусловили необходимость поиска новых более безопасных и эффективных препаратов для индукции ремиссии. Первой альтернативной циклофосфамиду стал генно-инженерный биологический препарат ритуксимаб. Он представляет собой моноклональное химерное антитело Fab-фрагменты которого связываются с CD20 на поверхности В-клеток, индуцируя их апоптоз. Препарат применяется по одной из двух возможных схем введения: либо проводится 4 последовательных введения 1 раз в неделю по 375 мг на 1 м² стандартной площади поверхности тела, либо по 1000 мг 2 раза с интервалом в две недели. Эффективность ритуксимаба оказалась по крайней мере сопоставимой с эффективностью циклофосфамида, что было доказано в ряде крупных рандомизированных клинических испытаний. Данные исследований RAVE [81] и RITUXVAS [114] обеспечили ритуксимабу прочные позиции в качестве эффективного средства индукционной терапии. В актуальных рекомендациях при обнаружении признаков тяжелого течения ААВ EULAR рекомендует выбирать схемы индукционной терапии, включающие высокие дозы ГКС и циклофосфамид или ритуксимаб, отдавая предпочтение ритуксимабу у пациентов с рецидивирующим течением болезни [111]. Эксперты ACR в этом отношении условно отдают предпочтение ритуксимабу, а не циклофосфамиду при любых условиях, вне зависимости от наличия рецидивов в анамнезе [107]. Такой выбор

обусловлен меньшей токсичностью и лучшей переносимостью ритуксимаба пациентами.

В ряде случаев при недостаточном клиническом ответе на индукционную терапию (снижение индекса активности менее чем на 50%) обсуждается назначение комбинированной терапии циклофосфамидом и ритуксимабом, однако эффективность и безопасность такого режима терапии изучена недостаточно. В настоящее время проводится исследование ENDURRANCE, разрабатывающее данную проблему, однако его результаты пока еще не опубликованы (идентификатор исследования NCT03942887) [115].

Большие дискуссии вызывает вопрос эффективности плазмообмена при ААВ. Эффективность данного метода оценивалась в нескольких относительно крупных исследованиях. Изначально исследование D. Jayne и соавт. 2007 года показало преимущество плазмообмена в сравнении с пульс-терапией при тяжелом поражении почек. В исследовании MEREX у пациентов с БПГН в рамках ААВ, получавших лечение плазмообменом удавалось чаще отказаться от проведения диализа через 3 месяца после индукционного курса терапии (не зависимыми от диализа оказались 49% пациентов в группе плазмообмена против 69% в контрольной группе, 95%ДИ 18; 35%; $p=0,02$), но выживаемость и частота побочных явлений не различалась в двух группах [116]. Метаанализ 9 исследований (387 пациентов), проведенный M. Walsh и соавторами, показал, что применение плазмообмена снижает риск наступления комбинированной конечной точки: терминальная почечная недостаточность или смерть [117].

В наиболее крупном международном исследовании PEXIVAS проводилась оценка эффективности добавления плазмообмена к стандартной терапии у пациентов с ГПА или МПА с позитивностью по АТ к ПР-3 или к МПО и развитием быстропрогрессирующего гломерулонефрита или ДАК [118]. Исследование не продемонстрировало преимущества в отношении общей выживаемости или снижения частоты исхода в терминальную хроническую почечную недостаточность. Следует отметить, что в исследование MEREX включали пациентов с повышением уровня креатинина крови до 5,8 мг/дл (около 513

мкмоль/л) и более, а критерием включения в исследовании PEXIVAS считалось активное поражение почек со снижением расчетной СКФ менее 50 мл/мин/1,73 м². Такие более «мягкие» критерии для активного поражения почек, возможно, отчасти и обуславливают отрицательный результат в исследовании.

Проведенный позднее метаанализ 9 исследований все же продемонстрировал снижение риска развития терминальной почечной недостаточности в течение 12 месяцев от момента индукции у пациентов, которые получали лечение плазмообменом, однако риск смерти от любых причин не различался, а риск развития серьезных инфекций наоборот был выше в группе плазмообмена [119]. Эффект плазмообмена по результатам данного метаанализа также не показал преимущества и в подгруппе пациентов с ДАК.

Принимая во внимание изложенные выше данные ряд авторов рассматривает плазмообмен как дополнительный метод лечения при развитии тяжелого диффузного альвеолярного кровотечения в рамках ААВ. Тем не менее, плазмообмен, в соответствии с текущими положениями клинических рекомендаций ACR, не рекомендовано рутинно использовать при ААВ. Более поздние рекомендации EULAR учитывают результаты и исследования PEXIVAS, и последующих метаанализов и допускают рассмотрение плазмообмена в лечении пациентов с БПГН с повышением уровня креатинина крови более 300 мкмоль/л [107,111]. Рекомендации KDIGO придерживаются аналогичной позиции, но дополнительно рекомендуют рассмотреть возможность проведения плазмообмена у пациентов с ДАК [110]. В связи с эффективностью плазмообмена при анти-БМК болезни, данный метод может применяться при синдроме перекреста с ААВ.

Следует подчеркнуть, что при обсуждении плазмообмена подразумевается проведение неоднократных высокообъемных процедур. Так в протоколе PEXIVAS выполнялось 7 процедур плазмообмена в течение 14 дней индукционного курса, каждая процедура состояла из забора не менее 60 мл плазмы на каждый 1 кг массы тела пациента обычно с возмещением раствором альбумина [118].

Роль плазмообмена в лечении ДАК у пациентов с ААВ является несколько спорным вопросом. В исследовании PEXIVAS не удалось продемонстрировать

улучшение исходов в подгруппе пациентов с ДАК, получавших лечение плазмообменом [118], хотя количество таких пациентов было небольшим. Результаты ранее проведенных ретроспективных исследований по плазмообмену при ДАК также оказались противоречивыми [97,120,121]. В исследовании PEXIVAS не удалось зарегистрировать необходимый эффект плазмообмена по влиянию на прогноз пациентов с ДАК, что, вероятно, было обусловлено недостаточным размером когорты таких пациентов [122].

В последнее время появились новые данные об эффективности препарата Авакопан, который блокирует рецептор C5a компонента комплемента и тем самым ингибирует активацию системы комплемента по альтернативному пути. Авакопан показал свою эффективность в составе комбинированной индукционной терапии совместно с ритуксимабом или схемой с применением циклофосфамида. Первые данные в пользу авакопана были получены группой D. Jayne в исследовании CLEAR в 2017 году на небольшой группе пациентов (исследование включало 67 пациентов, 23 из которых получали стандартное лечение преднизолоном, 22 авакопан по 30 мг 2 раза в сутки внутрь в сочетании со сниженной дозой преднизолона и еще 22 получали авакопан в дозе 30 мг 2 раза в сутки внутрь без преднизолона). Схемы с применением авакопана не уступали стандартному режиму терапии ($p=0,002$ для группы со сниженной дозой преднизолона, $p=0,01$ для группы без преднизолона) [123]. В дальнейшем эффективность препарата была подтверждена. В еще одном небольшом исследовании CLASSIC проводилось сравнение стандартной терапии и авакопана, применявшегося в двух различных режимах дозирования: по 30 мг 2 раза в сутки внутрь или по 10 мг 2 раза в сутки внутрь. Уменьшенная доза авакопана оказалась менее эффективна по сравнению с большей [124]. В другом более крупном исследовании ADVOCATE, включавшем 331 пациента, авакопана без преднизолона не уступал редуцированной схеме приема преднизолона (обе группы пациентов получали лечение циклофосфамидом, а затем азатиоприном или лечение ритуксимабом), однако и не превосходил его по эффективности ($p<0,001$). Интересно, что в этом же исследовании продемонстрирована и большая частота стабильной ремиссии у пациентов,

получавших авакопан (65,7% против 54,9%, $p=0,007$) [78]. Сходные результаты продемонстрированы и в исследованиях, изучавших применение авакопана в реальной клинической практике [125]. В исследование ADVOCATE не были включены пациенты с ДАК, получавшие искусственную вентиляцию легких. В серии наблюдений 2024 года авторов из Англии были продемонстрированы многообещающие результаты по эффективности авакопана в комплексном лечении ДАК. К такому же результату пришли исследователи из клиник Mayo в США в том же 2024 году, проанализировав небольшую когорту из 15 пациентов с ДАК. Всё же для получения более достоверных данных требуется проведение крупного когортного исследования [126,127]. Субанализ пациентов с поражением верхних дыхательных путей или легких из исследования ADVOCATE подтверждает эффективность и в этой отдельно взятой подгруппе [128]. Рядом авторов высказаны оптимистичные мысли в отношении того, что Авакопан может в перспективе стать заменой глюкокортикостероидам в режимах как индукционной, так и поддерживающей терапии. Следует отметить, что в популяции пациентов из Японии применение авакопана ассоциировано с достаточно частым (в 40,9% случаев) развитием нежелательной реакции в виде лекарственно-индуцированного поражения печени, которое в большей части случаев было обратимым (88,9%) [129]. Распространенность данного нежелательного явления в европейской популяции, по всей видимости гораздо меньше.

Был показан умеренный эффект применения абатацепта (ингибитор костимуляции Т-клеток) при нетяжелом течении ГПА, однако исследования в данном направлении не получили продолжения [130]. Абатацепт обычно не применяется в реальной клинической практике. Продолжается обсуждение потенциальной эффективности воздействия на контрольные иммунные точки для терапии ААВ, но данных клинических исследований к настоящему моменту не получено [131,132].

После достижения ремиссии в результате индукционной иммуносупрессивной терапии пациентов переводят на поддерживающую терапию. Полная ремиссия наступает при применении схем с циклофосфамидом или с

ритуксимабом к 3-6 месяцу после начала индукционной терапии. Таким образом, поддерживающая терапия обычно начинается в данном временном отрезке. Для поддерживающей терапии в настоящее время наиболее часто применяются ритуксимаб, азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат. Выбор препарата основан на оценке эффективности и потенциальных ограничений к применению в отдельных ситуациях.

Было проведено несколько рандомизированных клинических исследований, в которых изучали эффективность различных препаратов, потенциально пригодных для поддерживающей терапии при ААВ.

В ставшем уже классическим исследовании CYCAZAREM, проводившемся под эгидой Европейской группы по изучению васкулитов (EUVAS), осуществлялось сравнение поддерживающей терапии циклофосфамидом в режиме 1,5 мг на 1 кг массы тела в сутки с терапией азатиоприном в режиме 2 мг на 1 кг массы тела в сутки. Исследование показало, что азатиоприн не уступает в эффективности профилактики рецидивов циклофосфамиду и позволяет значительно уменьшить кумулятивную дозу циклофосфамида [133]. В результате азатиоприн длительно оставался «золотым стандартом» для проведения поддерживающей терапии.

Позднее в исследовании 2008 года, проводимом специалистами из Французской группы по изучению васкулитов, WEGENET 126 пациентов с впервые установленным диагнозом ГПА или МПА, достигших ремиссии в результате стандартной индукционной терапии циклофосфамидом и глюкокортикоидами, были рандомизированы для получения поддерживающей терапии азатиоприном (2 мг на 1 кг веса в сутки) или метотрексатом (0,3 мг на 1 кг веса в неделю с максимальной дозой 25 мг в неделю). По результатам исследования через 12 месяцев терапии как обострения, так и нежелательные явления отмечались в сходной части наблюдений. Таким образом была продемонстрирована сопоставимая эффективность и безопасность данных препаратов [134]. Следует упомянуть, что в исследование не включали пациентов со значительным снижением фильтрационной функции почек, поскольку токсичность метотрексата

значительно повышается при продвинутых стадиях хронической болезни почек. Таким образом, в группе пациентов с необратимым снижением функции почек метотрексат однозначно уступает азатиоприну в безопасности.

В связи началом широкого применения ритуксимаба для индукции ремиссии ААВ возникла необходимость оценки его эффективности и в поддержании ремиссии. В исследование MAINRITSAN было включено 115 пациентов с ГПА, МПА или ограниченным почками ААВ, у которых в результате терапии циклофосфамидом по стандартной схеме была достигнута ремиссия. Пациенты были рандомизированы в группу ритуксимаба (по 500 мг на 0 и 14 дни с повторным введением двух доз по 500 мг каждые 6 месяцев) или азатиоприна в стандартной дозе. Пациенты получали поддерживающую терапию в течении 22 месяцев. Через 26 месяцев от начала исследования обострения наблюдались у 29% пациентов в группе азатиоприна и у 5% в группе ритуксимаба ($p=0,002$), а частота нежелательных явлений не различалась между группами [135]. Таким образом, ритуксимаб продемонстрировал большую эффективность в поддержании стойкой ремиссии, чем азатиоприн. Данное преимущество ритуксимаба сохранялось и в долгосрочной перспективе – через 60 месяцев [136].

Заслуживает внимания также исследование RITAZAREM 2023 года, в котором участвовало 188 пациентов с обострением ААВ. Все они получили повторную индукционную терапию ритуксимабом и глюкокортикостероидами по стандартной схеме и затем были рандомизированы в одну из двух групп для получения поддерживающей терапии ритуксимабом (по 1000 мг каждые 4 месяца) или азатиоприном в стандартном режиме. Лечение и наблюдение продолжалось в течение 36 месяцев. По завершении наблюдения пациенты в группе ритуксимаба имели меньшие шансы на развитие обострения (ОШ 0,41; $p<0,001$). Группы не различались по частоте инфекционных осложнений и гипогаммаглобулинемии [137]. Ритуксимаб может рассматриваться в качестве препарата выбора для поддерживающей терапии у пациентов с рецидивирующим течением ААВ. Следует, однако, иметь в виду, что такая большая эффективность ритуксимаба

могла быть обусловлена более интенсифицированной схемой лечения (введение по 1000 мг препарата каждые 4 месяца, а не каждые 6 месяцев).

Изучалась эффективность препарата белимумаб, который оказывает свой эффект через механизмы, сходные с таковыми ритуксимаба. Белимумаб связывается с молекулой BAFF/BLyS на поверхности В-клеток и индуцирует их апоптоз. Несмотря на сходные механизмы действия попытки применения препарата белимумаб в поддерживающей терапии ААВ не увенчались успехом [138].

Одним из потенциально эффективных при ААВ препаратов может быть обинутузумаб. Препарат представляет еще один вариант терапии. Направленной на подавление В-клеточного звена аутоиммунитета. В отдельных наблюдениях продемонстрирована безопасность и эффективность применения данного препарата у пациентов с рефрактерным течением ААВ [139].

В качестве варианта поддерживающей терапии при достигнутой ремиссии ААВ некоторое время назад рассматривался и микофенолата мофетил, применяемый в дозе 2000 мг в сутки. Так предварительные данные о его эффективности в сочетании с низкими дозами ГКС были получены в пилотных исследованиях на рубеже XX и XXI веков [140,141], и затем подтверждены в несколько более крупных ретроспективных исследованиях [142]. В 2010 году были опубликованы результаты открытого контролируемого исследования по протоколу IMPROVE, в котором проводилось сравнение частоты рецидивов ААВ на фоне проводимой поддерживающей терапии микофенолата мофетилем или азатиоприном в стандартных дозах. Результаты свидетельствовали в пользу значимо большего риска обострений среди пациентов, получавших микофенолата мофетил (отношение рисков 1,69, 95% ДИ, 1,06-2,70; $p=0,03$), хотя частота серьезных побочных эффектов значимо не различалась в двух группах [143]. Показано также, что микофенолата мофетил может быть использован как альтернатива циклофосфамиду для индукции ремиссии [144].

Интересен тот факт, что в первой половине 2000-х, на основе знания роли ФНО-альфа в патогенезе ААВ была предпринята попытка лечения пациентов с

ГПА этанерцептом, препаратом, который представляет собой растворимые рецепторы к ФНО-альфа и тем самым ингибирует данный мессенджер. К сожалению, результаты довольно крупного исследования не показали его эффективности в добавление к стандартной терапии [145].

В настоящее время активно обсуждается вопрос о необходимости разработки персонафицированного подхода к назначению терапии в зависимости от типа антител (ПРЗ-АНЦА или МПО-АНЦА), а также преобладания проявлений гранулематозного воспаления или васкулита.

Пациенты с локальными проявлениями со стороны верхних дыхательных путей за исключением стенозирующего поражения гортани и узловыми псевдообразованиями в легких традиционно рассматриваются как не имеющие высокого риска смерти или утраты функции жизненноважных органов. У таких пациентов как индукционная, так и поддерживающая терапия может осуществляться в менее агрессивном режиме. Возможно применение метотрексата вместо циклофосфамида или ритуксимаба. Всё же следует отметить, что в ряде исследований даже при нетяжелом течении заболевания пациенты, получавшие терапию метотрексатом чаще были подвержены обострениям заболевания, чем те пациенты, которые получали терапию циклофосфамидом [112,145].

Большую проблему составляет лечение тяжелых вариантов поражения легких таких как ДАК. Дифференциальный диагноз ДАК труден и в первую очередь встает вопрос об исключении инфекционного процесса, поскольку диффузные инфильтративные изменения, вызванные инфекцией, могут быть рентгенологически трудноотличимы от ДАК.

При подтверждении диагноза ААВ, как причины ДАК незамедлительно начинается соответствующая иммуносупрессивная терапия. Обычно иммуносупрессивная терапия назначается в том же режиме, что и при других тяжелых жизнеугрожающих вариантах ААВ. Наилучших результатов удастся добиться при использовании ГКС в высоких дозах в сочетании с циклофосфамидом или ритуксимабом [81]. Применение плазмообмена обсуждается, однако его эффективности при ДАК остается недоказанной [97,118].

Поддерживающей мерой лечения первого порядка является респираторная поддержка, направленная на коррекцию гипоксемии. Помимо банальной кислородотерапии может потребоваться неинвазивная вентиляция легких, искусственная вентиляция легких, а в особенно тяжелых случаях описано применение и методов экстракорпоральной мембранной оксигенации [146]. У пациентов с ДАК в независимости от этиологии стараются избегать назначения антикоагулянтов. Кроме того, описаны попытки применения аминокaproновой кислоты, хотя не во всех исследованиях подтверждается ее эффективность [147,148].

Еще одним важным аспектом в ведении пациентов с ААВ является профилактика инфекционных осложнений. В частности, значимо повышается риск тяжелой инфекции *Pneumocystis jirovecii* - пневмоцистной пневмонии [149]. Наиболее значимо возрастает риск данной инфекции при проведении индукционной терапии циклофосфамидом или ритуксимабом в сочетании с глюкокортикостероидами в дозе 20 мг в сутки и более в пересчете на преднизолоновый эквивалент. Обычно для профилактики применяется ко-тримоксазол (триметоприм-сульфаметоксазол) в дозе 80 мг + 400 мг в сутки. Кроме оппортунистических инфекций на фоне активного иммуносупрессивного лечения отмечается повышенная заболеваемость и другими инфекционными болезнями, в особенности респираторными инфекциями [150]. В связи с данным обстоятельством рекомендуется включать в спектр профилактических мероприятий и вакцинацию против пневмококковой инфекции, против гриппа и против *herpes zoster*.

Таким образом, лечение ААВ представляет собой сложную многокомпонентную задачу. Выбор режимов индукционной и затем поддерживающей терапии основывается на особенностях клинического течения заболевания, в частности на степени активности и тяжести проявлений, а кроме того, на доступности препаратов и наличии ограничений к применению определенных из них.

1.6. Прогноз у пациентов с ААВ.

ГПА и МПА ассоциированы со значительным увеличением риска неблагоприятного прогноза, который обусловлен как повреждением органов (в ряде случаев необратимом) в результате активного воспаления, так и последствиями проводимой терапии с применением глюкокортикостероидов и иммуносупрессантов. При естественном течении ААВ без адекватной иммуносупрессивной терапии смертность могла достигать 90% в первые 1-2 года болезни. С широким внедрением в клиническую практику индукционной терапии циклофосфида и ритуксимаба ситуация драматическим образом переменилась. Положительная тенденция в этом отношении сохраняется и в настоящее время. Так при анализе данных системы здравоохранения США с 1993 по 2011 было отмечено значительное снижение смертности среди госпитализированных больных на 73%, то есть с 9,1% до 2,5%, хотя ежегодная частота госпитализаций пациентов с ГПА наоборот несколько возросла – с 5,1 до 6,3 случаев на 1 миллион населения. [151]. Данные разнонаправленные тенденции, вероятно, обусловлены возросшей продолжительностью жизни пациентов с ААВ, что приводит к повышению распространенности заболевания в популяции.

Продолжительность жизни пациентов с ААВ все же остается короче в сравнении с общей популяцией. В одном популяционном исследовании, изучавшем данные статистики за периоды с 1997 по 2004 год и с 2005 по 2012 год, сравнивалась смертность от любых причин у пациентов с впервые установленным ГПА. Было показано, что риск смерти был выше в группе ГПА по сравнению с контрольной группой, отношение рисков составило 3,12 (95% ДИ 2,35-4,14) [152]. В том же исследовании авторы выявили, что при коррекции на пол, возраст и момент включения в исследование основной причиной повышения риска смерти у пациентов с ГПА оказались преимущественно сердечно-сосудистые осложнения, но не онкологические заболевания, как того можно было бы ожидать, учитывая экспозицию цитостатических препаратов. Авторы не смогли достоверно оценить вклад инфекционных заболеваний и почечной недостаточности в структуру причин

смертности, поскольку было зарегистрировано ничтожно мало случаев смерти от данных причин, что может быть обусловлено особенностями дизайна исследования. В результате проведенного метаанализа более ранних наблюдательных исследований (периоды с 1980 по 1993 год, с 1994 по 1999 и с 2000 по 2005 год) были продемонстрированы сопоставимые стандартизированные отношения смертности в 2,71 (95% ДИ 2,26-3,24) [153]. Популяционных данных по смертности среди пациентов с ААВ в России нет.

Одной из важнейших проблем в части лечения ААВ является повышенный риск инфекционных осложнений иммуносупрессии. В достаточно крупном наблюдательном исследовании в Китае среди 398 пациентов, страдающих ААВ, за время наблюдения средней продолжительностью 25,5 месяцев летальные исходы были отмечены в 33,9%, причем 83 пациента (20,9%) умерли в течение первых 12 месяцев после установления диагноза ААВ. Предикторами смертности от всех причин были возраст ($p < 0,001$), вторичные инфекции ($p < 0,001$), поражение легких ($p = 0,012$) и исходная функция почек ($p = 0,001$). Вторичная инфекция была основной причиной смерти в 53 наблюдениях (39,3% от всех летальных исходов) в течение первого года после постановки диагноза, а сердечно-сосудистые события оказались основной причиной смерти в период первых 12 месяцев от момента постановки диагноза. Независимыми предикторами вторичной инфекции были возраст ($p = 0,002$), исходно сниженная функция почек ($p = 0,041$), снижение уровня лимфоцитов в периферической крови ($p = 0,03$) и поражение легких ($p = 0,001$) [154]. Вероятно, наиболее подвержены инфекционным осложнениям пациенты, получающие терапию циклофосфамидом и глюкокортикостероидами [155]. Кроме того, к факторам риска инфекционных осложнений можно отнести выраженную лимфопению менее 0,3 тысяч клеток в 1 мкл (чаще, чем нейтропению) и гипогаммаглобулинемию менее 3 г в 1 л плазмы [156,157]. Около 25-30% пациентов с ГПА и МПА переносят серьезные инфекции (те, которые требуют госпитализации), наиболее часто среди таких инфекций наблюдаются заболевания верхних дыхательных путей. Кроме того, встречается повышенный риск заболевания инфекциями мочевыводящих путей, сепсисом, инфекцией, вызванной

Clostridium difficile, инфекционными заболеваниями кожных покровов [157,158]. В крупных проспективных исследованиях, сопоставлявших протоколы терапии на основе циклофосфида и на основе ритуксимаба, не выявлено принципиальных различий в частоте инфекционных осложнений [81,114].

Более высокие показатели смертности отмечаются в группе пациентов старшего возраста. По некоторым данным в группах людей старше 80 лет смертность в первый год после установления диагноза ААВ может достигать 46% даже при адекватном лечении [159]. В другом ретроспективном исследовании, включавшем пациентов 75 лет и старше, однолетняя выживаемость составила 71,5%, а двухлетняя - 64,6%. В данном исследовании возраст был значимым предиктором худшего прогноза [160].

Рядом авторов высказаны предположения о повышенном риске развития злокачественных опухолей у пациентов с ГПА и МПА. Риск оценивается от 10 до 26% [161]. По данным метаанализа 2015 года наиболее часто встречались (расположены по убыванию) опухоли кожи немеланомного типа, рак мочевого пузыря, рак легкого, лейкоз, лимфома, рак печени [162]. По сравнению с ритуксимабом циклофосфид ассоциирован с большим повышением риска злокачественных опухолей, особенно при его применении в течение 1 года и дольше [163,164].

С развитием более эффективных методов лечения ААВ увеличивается и количество пациентов, длительно получающих поддерживающую терапию. С возрастом у таких пациентов отмечается нарастание сердечно-сосудистого риска. По результатам недавно проведенного популяционного исследования в Дании, включавшего 2306 пациентов с ААВ, было показано, что такие пациенты подвержены по меньшей мере в два раза более высокому риску развития сердечной недостаточности, наджелудочковых и желудочковых аритмий, венозных тромботических событий, ишемического инсульта и инфаркта миокарда, - по сравнению с контрольной группой. Кроме того, пациентам с ААВ чаще приходится выполнять коронарные вмешательства, в том числе реваскуляризации коронарных артерий [165]. В британском исследовании 2021 года показана довольно высокая

частота тромбоэмболических событий при ААВ: данное осложнение было зарегистрировано у 18% пациентов. Чаще всего среди тромбоэмболических осложнений наблюдался тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии [166]. Причины повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с ААВ не выяснены до конца. Некоторые исследователи предполагают, что данный феномен может быть обусловлен вкладом хронического воспаления, эффектами терапии глюкокортикостероидами и развитием хронической болезни почек. Так, например, в ретроспективном международном исследовании 2286 пациентов с ААВ помимо таких традиционных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений как возраст и курение дополнительными факторами риска были поражение легких и почек (отношение рисков 1,5 и 3,0, соответственно) [167].

Краткосрочный прогноз при ДАК, по всей видимости остается наиболее серьезным. Достаточно давно показано, что повторные эпизоды ДАК могут приводить к легочному фиброзу, особенно при ААВ [168]. Кроме того, у пациентов с рецидивирующим ДАК при МПА описано осложнение в виде прогрессирующей хронической обструктивной болезни легких [169]. Изучалась смертность в группе пациентов с ДАК. Выживаемость в значительной степени зависит от основной причины ДАК. Так у пациентов с иммуноопосредованным ДАК при системной красной волчанке, ААВ и анти-БМК болезни ранняя (в первые 3 месяца) смертность оказывается крайне высокой и составляет порядка 15% [170].

Таким образом, к неблагоприятным последствиям ААВ можно отнести не только обострения болезни и риски связанные с возобновлением активности васкулита, но кроме того такие значимые потенциальные осложнения терапии как инфекции, риски сердечно-сосудистых заболеваний, риски опухолевых заболеваний. Группу особого риска составляют пациенты пожилого и старческого возраста.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования.

Было проведено двунаправленное (с ретроспективной и проспективной частью) когортное наблюдательное исследование. В исследование включались пациенты в возрасте 18 лет и старше с установленным диагнозом ГПА или МПА, которые проходили обследование и получали лечение в амбулаторных условиях или в условиях стационара в Клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета) с 2022 по 2024 г.

Критериям включения в исследование были следующие:

1. Возраст 18 лет и старше,
2. Установленный диагноз ГПА или МПА,
3. Согласие пациента на участие в исследовании,
4. Наличие достаточной информации по результатам обследования, в том числе обязательное выполнение КТ органов грудной клетки.

В исследование не включались пациенты с диагнозом эозинофильного гранулематоз с полиангиитом не включались в исследование, не включались пациенты с иными установленными ранее заболеваниями, которые могли быть возможной причиной поражения легких или дыхательных путей, в том числе пациенты с тяжелой или неконтролируемой бронхиальной астмой, тяжелой хронической обструктивной болезнью легких, а также при наличии других иммуновоспалительных ревматических или инфекционных заболеваний, с опухолями легкого. Пациенты исключались из исследования в случае отзыва информированного согласия и отказа от дальнейшего участия в исследовании.

Исследование носило наблюдательный характер. Все пациенты получали терапию согласно действующим на момент включения стандартам лечения.

Диагноз ААВ устанавливали в соответствии с определениями, принятыми на согласительной конференции в Чепел-Хилле в 2012 г. [2], классификационными критериями ГПА Американской коллегии ревматологов (ACR) 1990 г. [171] и

классификационными критериями ГПА и МПА Американской коллегии ревматологов и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR) 2022 г. (рисунок 3) [13,172,173].

При включении пациента в исследование проводился анализ демографических и анамнестических данных, в том числе данные о времени и возрасте дебюта и установления диагноза, о клинических проявлениях в дебюте заболевания и результатах проводимых ранее исследований. Мы собирали информацию о проводимом лечении, его эффективности (достижение или не достижение ремиссии), о наличии обострений за период, предшествующий моменту первичного контакта ревматолога клиники с пациентом. Учитывались данные общеклинических лабораторных исследований и результаты тестирования на наличие циркулирующих АНЦА, а также их специфичность к ПР-3 или МПО. АНЦА определялись методом иммуноферментного анализа.

В соответствии с принятой стандартной практикой клинической базы, на которой проводилось исследование, всем пациентам, включенным в исследование, выполнялась КТ легких. Исследования выполнялись на аппарате Toshiba Aquilion Prime (160 срезов). Поражение легких устанавливалось на основании изменений, выявленных по результатам КТ в момент активности заболевания. Диагноз ДАК устанавливали при наличии диффузных инфильтративных изменений в легких по данным КТ в сочетании с кровохарканьем и анемией. При наличии признаков ИЗЛ его описывали в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества и Европейского респираторного общества ATS/ERS 2013 г. [174]. Субклиническое ИЗЛ (subclinical interstitial lung disease) устанавливали при наличии интерстициальных изменений менее 5% от общей площади легких и отсутствии симптомов и нарушения функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ >80%).

Активность заболевания определяли как появление новых или ухудшение имеющихся проявлений васкулита, не связанных с более ранним повреждением. Активность оценивали с помощью Бирмингемского индекса активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) – рисунок 4 [108].

Ремиссия определялась как отсутствие клинических признаков или симптомов, связанных с активностью ААВ, на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии или без нее. Обострением (рецидивом) считали возникновение признаков активности после периода ремиссии. Под «легочным» обострением понимали такой вариант обострения

Тяжесть необратимого повреждения органов, не связанного с активностью заболевания, оценивали с помощью индекса повреждения при васкулите (Vasculitis Damage Index, VDI) – рисунок 5 [175].

Диагноз ДАК устанавливался при наличии диффузных инфильтративных изменений в легких по данным КТ в сочетании с кровохарканьем и анемией. Дополнительно выполнялся анализ различий вариантов патологии легких в зависимости от типа АНЦА. В анализ включали пациентов с известным типом АНЦА: к ПРЗ или к МПО. Пациентов, у которых определялись оба типа антител, в анализ по данным подгруппам не включали.

Оценивались следующие исходы: поражение легких на любой момент времени, обострение заболевания, обострение заболевания с ухудшением со стороны легких («легочное обострение»), смерть от любых причин.

2.2 Этические аспекты исследования

Исследование проводилось с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» и установленных ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» и действующих нормативных правовых актах.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета) (протокол №23-22 от 17.11.2022 г.). Все пациенты предоставили добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

2.3 Статистическая обработка результатов

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием лицензионных пакетов статистических программ Jamovi версия 2.6 (The jamovi project, Австралия) и SPSS Statistics версия 23 (IBM, США). Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался в связи с ретроспективным характером исследования и орфанным характером изучаемого заболевания. Нормальность распределения количественных данных проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Все переменные представлены как среднее $\pm$ среднеквадратическое отклонение или медиана (интерквартильный размах) для непрерывных переменных в зависимости от нормального или не нормального типа распределения соответственно. Данные для категориальных переменных представлены в виде абсолютных значений и доли в процентах. Сравнение количественных переменных в двух группах производилось при помощи t-критерия Стьюдента (при отсутствии значимых отклонений от нормального распределения) или U-критерия Манна-Уитни (при отклонении распределения от нормального) для независимых групп. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью точного критерия Фишера. Расчет отношений шансов (ОШ) для факторов, потенциально ассоциированных с развитием регистрируемых исходов, осуществлялся при помощи регрессионного анализа. В связи с преимущественно категориальным типом данных в большинстве случаев применялась логистическая регрессионная модель. В случае анализа множественных переменных многофакторная логистическая регрессионная модель строилась по принципу обратного пошагового исключения методом Вальда. Данные о времени до события оценивали с использованием метода Каплана-Майера. Различия в подгруппах при построении моделей Каплана-Майера были проверены при помощи лог-рангового метода. Расчет отношения рисков проводился с использованием регрессии по методу пропорциональных рисков Кокса. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Общая характеристика пациентов

В исследование было включено 235 пациентов с установленным диагнозом ГПА или МПА, в том числе 69,8% женщины. Характеристики пациентов представлены в Таблице 2.

Таблица 2 - Общие характеристики когорты и пациентов с ГПА и МПА

	Всего (n=235)	ГПА (n=171)	МПА (n=64)	p
Возраст дебюта, лет	49,0 [35,0; 59,0]	48,0 [32,0; 59,0]	51,0 [37,0; 60,0]	0,895
Возраст на момент включения, лет	55,0 [41,0; 66,0]	54,0 [40,0; 66,0]	57,0 [43,0; 67,0]	0,039*
Женщины, n (%)	164 (69,8)	112 (65,5)	52 (81,3)	0,025*
Активность на момент включения, n (%)	69 (29,4)	47 (27,8)	22 (34,4)	0,336
Продолжительность болезни, лет	6,02 [2,62; 11,15]	7,0 [3,0; 13,0]	5,0 [2,0; 7,0]	<0,001
АНЦА-позитивные, n (%)	207 (88,1)	146 (85,9)	61 (95,3)	0,064
ПР-3, n (%)	137 (58,3)	116 (71,6)	21 (32,8)	<0,001*
МПО, n (%)	70 (29,8)	26 (16,6)	44 (68,8)	<0,001*
Активность и повреждение				
BVAS в дебюте	8,0 [6,0; 12,0]	7,0 [5,0; 11,0]	12,0 [6,0; 17,0]	0,002*
BVAS на момент включения	0,0 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 5,0]	0,538
VDI	4,0 [3,0; 5,0]	4,0 [3,0; 6,0]	3,0 [2,0; 4,0]	<0,001*

Примечание: АНЦА - антитела к цитоплазме нейтрофилов, ПР-3 – антитела к протеиназе-3, МПО – антитела к миелопероксидазе, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита, VDI – индекс повреждения при васкулите.

Медиана возраста дебюта составила 49 [35; 59] лет, длительность болезни от момента установления диагноза к моменту включения - 6,02 [2,62; 11,15] года. Подавляющее большинство пациентов были позитивны по АНЦА – 207 (88,1%). Признаки активности заболевания на момент включения в исследование имели

69 (29,4%) пациентов. Диагноз ГПА был установлен у 171 (72,8%) пациента, а МПА – у 64 (27,2%) пациентов. Медиана значение индекса активности васкулита BVAS на момент включения составляла 0 [0; 3,0] баллов. Медиана значения индекса накопленного повреждения VDI на момент включения составляла 4,0 [3,0; 5,0] баллов. Основные характеристики пациентов, в том числе по подгруппам ГПА и МПА, представлены в таблице 2. Возраст дебюта был несколько выше в группе МПА: 57,0 [43,0; 67,0] лет против 54,0 [40,0; 66,0] лет при ГПА ($p=0,039$). В группе МПА также было больше женщин по сравнению с группой ГПА: 52 (81,3%) против 112 (65,5%) пациентов ($p=0,025$). Продолжительность болезни к моменту включения в исследование была больше у пациентов, страдающих ГПА – 7,0 [3,0; 13,0] лет против 5,0 [2,0; 7,0] лет при МПА ($p<0,001$). Антитела к ПР-3 закономерно чаще обнаруживались в группе ГПА, а антитела к МПО в группе МПА. У 9 из 235 (3,8%) пациентов наблюдалось повышение в анализах крови уровня обоих типов антител – и к ПР-3, и к МПО. У 4 из этих пациентов был установлен диагноз ГПА, а у 5 – МПА.

В общей когорте среди всего спектра поражения органов-мишеней чаще всего выявлялось поражение легких – у 169 (71,9%) пациентов, верхних дыхательных путей – у 177 (75,3%) пациентов и почек – у 139 (59,1%) пациентов. Поражение легких различной степени тяжести наблюдалось в группе ГПА у 120 из 171 (70,2%) пациентов, в группе МПА – у 49 из 64 (76,6%) пациентов. Около половины пациентов в каждой группе отмечали системные неспецифические проявления, такие как лихорадка, миалгии, непреднамеренное снижение массы тела более 2 кг за 3 месяца. Поражение органа зрения чаще встречалось при ГПА: у 67 (39,2%) пациентов против 5 (7,8%) при МПА ($p<0,001$); при этом образование орбиты закономерно не было описано ни у одного пациента с МПА. Различные варианты поражения верхних дыхательных путей выявлялись у пациентов с ГПА в 160 (93,6%) случаях, при МПА – только у 17 (26,6%) пациентов ($p<0,001$); при этом деструкция стенок придаточных пазух носа или орбиты выявлялась только при ГПА, также только при ГПА встречался подскладковый стеноз гортани. Поражение почек, в особенности по типу БПГН, наблюдалось в группе МПА более чем в 2 раза

чаще, чем в группе ГПА: в 61 (95,3%) случае против 78 (45,6) случаев ($P<0,001$). Данные о вариантах поражения органов и систем в зависимости от диагноза ГПА или МПА представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Варианты поражения органов-мишеней при ГПА и МПА

Поражения органов				
	Всего (n=235)	ГПА (n=171)	МПА (n=64)	p
Поражение легких, n (%)	169(71,9)	120 (70,2)	49 (76,6)	0,412
Лихорадка и/или потеря массы тела, n (%)	133 (56,6)	95 (55,9)	38 (59,4)	0,659
Суставной синдром, n (%)	120 (51,0)	81 (47,4)	39 (60,9)	0,079
Кожная сыпь, n (%)	58 (24,7)	42 (24,7)	16 (25,0)	1,00
Поражение органа зрения, n (%)	72 (30,6)	67 (39,2)	5 (7,8)	<0,001*
образование орбиты, n (%)	36 (15,3)	36 (21,1)	0	<0,001*
Поражение ВДП, n (%)	177 (75,3)	160 (93,6)	17 (26,6)	<0,001*
поражение ППН, n (%)	140 (59,6)	132 (77,2)	8 (12,5)	<0,001*
деструкция перегородки носа или стенок ППН, n (%)	79 (33,6)	79 (46,5)	0	<0,001*
Стеноз подскладочного пространства, n (%)	32 (13,6)	32 (18,7)	0	<0,001*
Поражение органа слуха, n (%)	82 (34,9)	79 (46,2)	3 (4,7)	<0,001*
Поражение сердечно-сосудистой системы, n (%)	11 (4,7)	9 (5,3)	2 (3,1)	0,732
Поражение ЖКТ, n (%)	4 (2,9)	5 (2,9)	2 (3,1)	1,00
Поражение почек, n (%)	139 (59,1)	78 (45,6)	61 (95,3)	<0,001*
БПГН, n (%)	68 (28,9)	25 (14,6)	43 (67,2)	<0,001*
Поражение ПНС, n (%)	44 (18,7)	32 (18,7)	12 (18,8)	1,00
Поражение ЦНС, n (%)	9 (3,8)	7 (4,1)	2 (3,1)	1,00

Примечание: ВДП – верхние дыхательные пути, ППН – придаточные пазухи носа, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит, ПНС – периферическая нервная система, ЦНС – центральная нервная система.

На момент включения в исследования 61 (25,9%) пациент получал индукционную терапию, поддерживающую терапию получали 143 (60,9%) пациента, 31 (13,2%) пациент не получал какую-либо иммуносупрессивную терапию. Данные о проводившемся лечении представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Данные о проводимом лечении у пациентов с ГПА и МПА

Лечение				
	Всего (n=235)	ГПА (n=171)	МПА (n=64)	p
ГКС в анамнезе	241 (99,2%)	169 (98,8)	72 (100,0)	1,00
ГКС на момент включения	176 (72,4%)	120 (70,2)	56 (77,8)	0,206
доза ГКС на момент включения, мг/сут	5,0 [0,0; 20,0]	5,0 [0,0; 10,0]	5,0 [0,0; 30,0]	0,089
ЦФА, в анамнезе	172 (70,8)	109 (63,7)	63 (87,5)	<0,001*
РТ, в анамнезе	122 (50,2)	96 (56,1)	26 (36,1)	0,005*
ММФ, в анамнезе	51 (21,0)	28 (16,4)	23 (31,9)	0,010*
МТ, в анамнезе	84 (34,6)	77 (45,0)	7 (9,7)	<0,001*
АЗА, в анамнезе	100 (41,2)	62 (36,3)	38 (52,8)	0,022*

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды, ЦФА – циклофосфамид, РТ – ритуксимаб, ММФ – микофенолата мофетил, МТ – метотрексат, АЗА – азатиоприн.

3.2 Частота и варианты поражения легких у пациентов с ГПА и МПА

Спектр выявленных вариантов изменений по данным КТ легких составляли следующие: инфильтративное поражение паренхимы от степени «матового стекла» до консолидации, участки уплотнения паренхимы, описанные как узловые образования, в том числе с образованием полостей распада легочной ткани на их месте, интерстициальные поражения, среди которых были как неклассифицируемые субклинические варианты, так и 4 случая ОИП и 4 случая НСИП, кроме того выявлялись локальные фиброзные изменения по типу очагового или линейного (пластинчатого) пневмофиброза, а также бронхоэктазы и плевральное поражение.

У 81 из 169 (47,9%) пациентов с установленным поражением лёгких оно обнаруживалось уже в дебюте заболевания. Различные варианты поражения легких в подгруппах в зависимости от нозологической формы ААВ представлены в Таблице 5. Встречаемость вариантов поражения легких у пациентов с АНЦА к ПР-3 или к МПО представлены в Таблице 6. Распределение по группам антител к ПР-3 и МПО осуществлено только для тех пациентов, у которых не наблюдалось двойной позитивности по АНЦА.

Таблица 5 - Варианты поражения легких в зависимости от установленного диагноза

Пациенты с поражением легких	Общая когорта N=235	Пациенты с поражением легких			
		ГПА или МПА n=169	ГПА n=171	МПА n=64	p
Поражение легких в дебюте, n (%)	81 (34,5)	81 (47,9)	55 (32,2)	26 (40,6)	0,280
ДАК, n (%)	30 (12,8)	30 (17,8)	12 (7,0)	18 (28,1)	<0,001*
Инфильтраты, n (%)	91 (38,7)	91 (53,8)	74 (43,3)	17 (26,6)	0,729
Узловые образования, n (%)	55 (23,4)	55 (32,5)	43 (25,1)	12 (18,8)	0,018*
Очаги распада, полости, n (%)	28 (11,9)	28 (16,6)	28 (16,4)	0 (0)	<0,001*
Субклиническое ИЗЛ, n (%)	42 (17,87)	42 (24,9)	25 (14,6)	17 (26,6)	0,083
Определенное ИЗЛ, n (%)	8 (3,4)	8 (4,7)	5 (2,9)	3 (4,7)	0,139
ОИП, n (%)	4 (1,7)	4 (2,4)	2 (1,2)	2 (3,1)	0,714
НСИП, n (%)	4 (1,7)	4 (2,4)	3 (1,8)	1 (1,6)	0,827
Очаговый фиброз, n (%)	76 (32,3)	76 (45,0)	58 (33,9)	18 (28,1)	0,497
Линейный фиброз, n (%)	57 (24,3)	57 (33,7)	39 (22,8)	18 (28,1)	0,465
Бронхоэктазы, n (%)	21 (8,9)	21 (12,4)	13 (7,6)	8 (12,5)	0,300
Плевральный выпот, n (%)	3 (1,3)	3 (1,8)	1 (0,6)	2 (3,1)	0,189

Примечание: доли в процентах представлены по столбцам; ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение, ИЗЛ – интерстициальное поражение легких, ОИП – обычная интерстициальная пневмония, НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония.

Таблица 6 - Варианты поражения легких в зависимости от типа АНЦА

Пациенты с поражением легких	ПР3-АНЦА n=120	МПО-АНЦА n=42	p
Поражение легких в дебюте, n (%)	59 (49,2)	20 (47,6)	1,00
ДАК, n (%)	19 (15,8)	8 (19,0)	0,635
Инфильтраты, n (%)	76 (63,9)	28 (66,7)	0,852
Узловые образования, n (%)	40 (33,3)	14 (33,3)	1,00
Очаги распада, полости, n (%)	26 (21,7)	1 (2,4)	<0,001*
Субклиническое ИЗЛ, n (%)	27 (22,9)	15 (36,6)	0,144
Определенное ИЗЛ, n (%)	4 (3,3)	2 (4,8)	1,00
ОИП, n (%)	1 (0,8)	1 (2,4)	1,00
НСИП, n (%)	3 (2,5)	1 (2,4)	1,00
Очаговый фиброз, n (%)	58 (49,6)	13 (34,2)	0,241
Линейный фиброз, n (%)	35 (30,2)	19 (50,0)	0,032*
Бронхоэктазы, n (%)	11 (9,5)	10 (26,3)	0,014*
Плевральный выпот, n (%)	3 (2,6)	0	1,00

Примечание: доли в процентах представлены по столбцам; ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение, ИЗЛ – интерстициальное поражение легких, ОИП – обычная интерстициальная пневмония, НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония.

Из 169 пациентов с поражением легких мало значимые изменения, не связанные с активностью васкулита, за весь период заболевания к моменту обследования были выявлены у 24 (14,1%). Поражение по типу очагового пневмофиброза было отмечено в 15 случаях, из которых в 13 был установлен диагноз ГПА и в 2 случаях установлен диагноз МПА. Участки линейного (пластинчатого) фиброза выявлены у 5 пациентов: у 4 пациентов с диагнозом ГПА и у 1 с диагнозом МПА. Сочетание очагового и линейного пневмофиброза выявлено у 3 пациентов: у двоих из них установлен диагноз МПА (с АТ к МПО) и у 1 пациента установлен диагноз ГПА (с АТ к ПР-3). У 1 пациентки отмечено

сочетание бронхоэктазов и участков линейного пневмофиброза. Данная пациентка страдала ГПА и была позитивна по АТ к ПР-3. Описанные выше изменения могли быть не связаны с активностью ААВ, однако, с учетом отсутствия у таких пациентов анамнестических данных о перенесенном другом воспалительном легочном заболевании (таких как, пневмония), они трактованы в рамках резидуальных изменений (то есть необратимого повреждения) после перенесенного активного поражения легких в рамках ААВ.

У 23 пациентов наблюдалось сочетание быстро прогрессирующего гломерулонефрита, очагов кавитации в легких и/или ДАК, чаще – в форме «классического» легочно-почечного синдрома. На Рисунке 5 представлена диаграмма Виенна, иллюстрирующая сочетание различных вариантов поражения легких с БПГН.

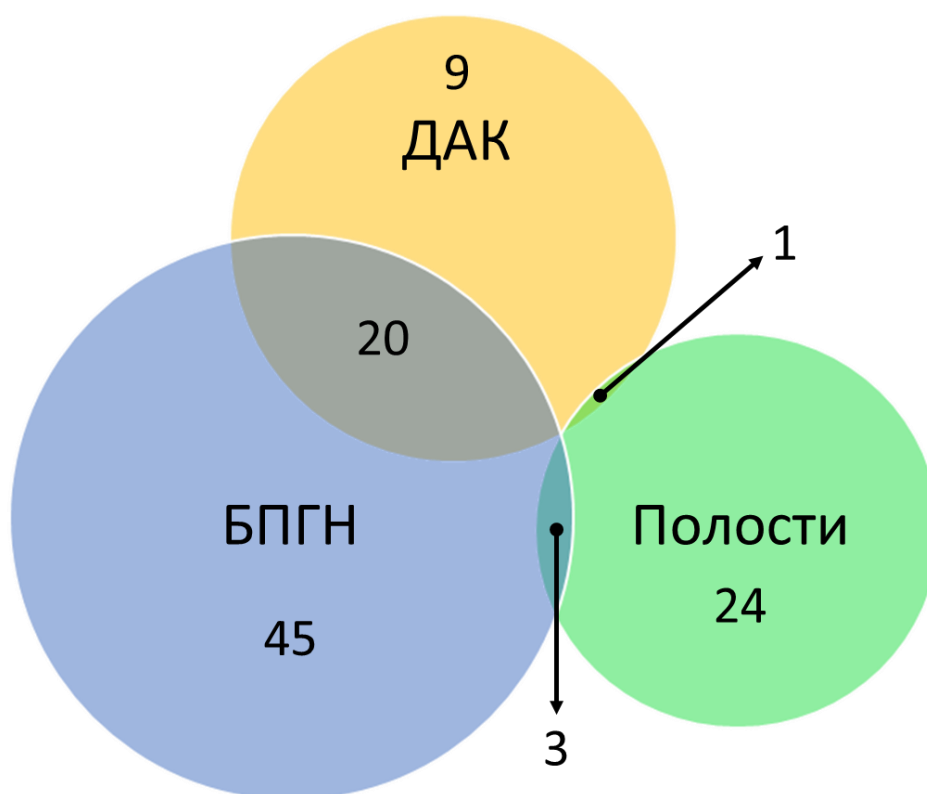


Рисунок 5 - Диаграмма Виенна: сочетание полостей в паренхиме легких, ДАК и БПГН.

Примечание: БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит, ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение.

Наличие полостей распада, ДАК или ИЗЛ рассматривалось как потенциально тяжелые варианты поражения. Инфильтративные изменения по типу «матового стекла» или консолидации, а также узловые образования рассматривались как значимые, но не тяжелые варианты. Из 169 пациентов с установленным поражением легких полости, распада, ДАК или ИЗЛ были выявлены у 61 (36,1%) пациентов.

Полости распада на различных этапах заболевания были обнаружены у 28 пациентов, что составило 43,8% от всех пациентов с тяжелым вариантом поражения легких. Рисунок 6 демонстрирует пример консолидации с образованием полости по центру.

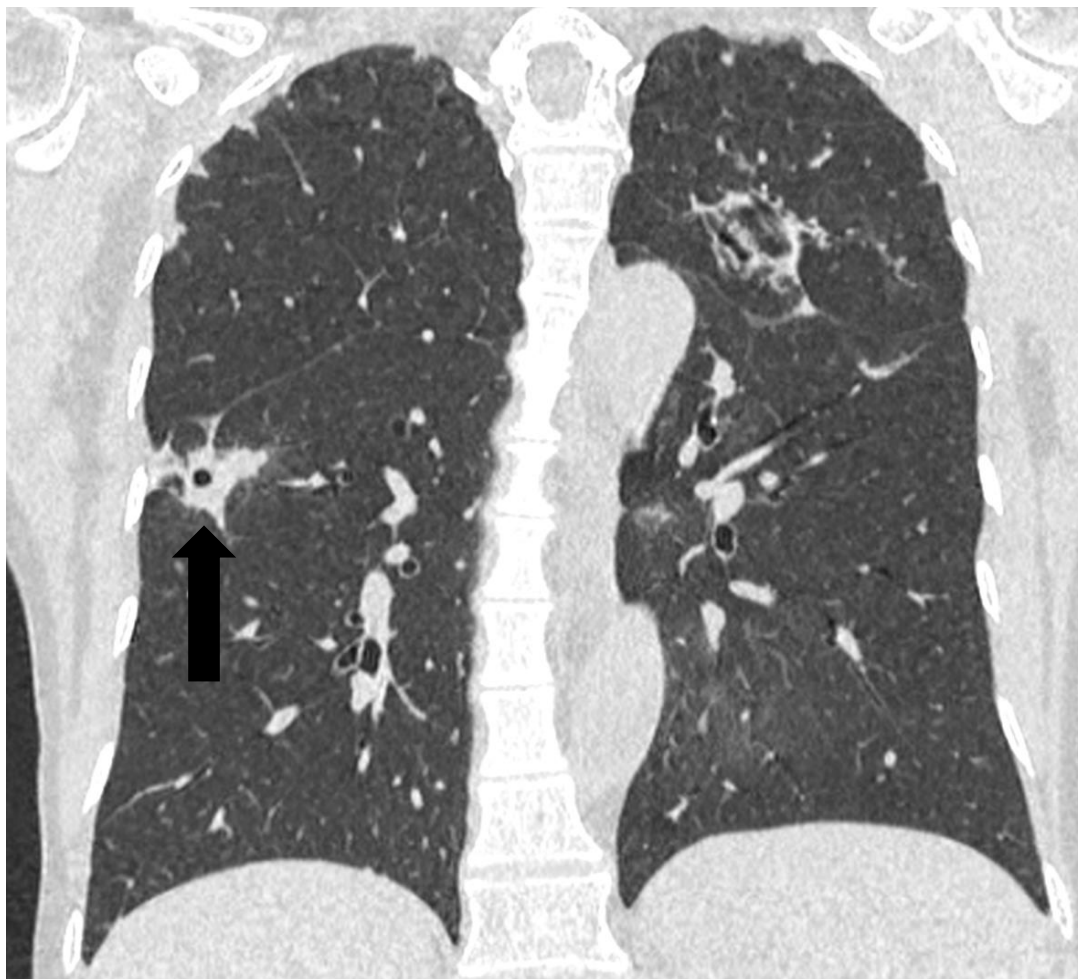


Рисунок 5 Узловое образование (очаг консолидации) с полостью распада в центре у пациентки 58 лет с установленным диагнозом ГПА с позитивностью по антителам к ПР-3. Изображение фронтального среза органов грудной клетки, полученное методом мультиплановой реконструкции по результатам КТ. Стрелкой указано расположение очага поражения. Собственное наблюдение.

18 (62,3%) из 28 пациентов с образованием полостей были женщинами, 10 (35,7%) мужчинами, достоверного различия по признаку пола не наблюдалось ($P=0,12$). У всех 28 пациентов был диагностирован ГПА, а у 26 (96,3%) из них были обнаружены АТ к ПР-3, только у 1 (3,6%) АТ к МПО, а 1 (3,6%) пациент имел двойную позитивность по обоим типам АНЦА. В 19 (67,9%) из 28 случаев образование полостей распада было зарегистрировано в дебюте заболевания, при этом медиана значения BVAS в дебюте у данных пациентов составляла 8 (6; 12) баллов, что было несколько ниже, чем у пациентов с ДАК 12 (8; 19), различие было статистически значимо ($P=0,011$). Количество полостей варьировало от 1 до 3х. Размеры полостей варьировали от небольших - нескольких миллиметров в диаметре до гигантских, занимающих долю легкого практически полностью. В 6 случаях проводилась биопсия легкого (атипичная резекция или лобэктомия) для подтверждения диагноза. У 20 (71,4%) пациентов с полостями распада проводилась индукционная терапия циклофосфамидом, 3 (10,7%) получали индукционную терапию ритуксимабом. 18 (62,3%) пациентов перенесли обострения, во всех случаях с рецидивом поражения легких. Из них в 2 случаях проводилась повторная индукционная терапия циклофосфамидом, в 17 случаях – ритуксимабом. У 17 из 28 пациентов после достижения ремиссии на месте очагов распада регистрировались резидуальные изменения по типу очагового фиброза, а у 11 никаких изменений не осталось.

По результатам исследования ФВД при включении в исследование медиана ФЖЕЛ в группе пациентов с полостями распада в анамнезе составила 91 [86,0; 108,0], а медиана ОФВ1 составляла 95 [92,0; 110,0].

Был проведен регрессионный анализ различных факторов, потенциально ассоциированных с образованием полостей. В однофакторной логистической регрессионной модели (Таблица 7) вероятность образования полостей была связана со старшим возрастом дебюта заболевания, наличием АТ к ПР-3, наличием конституциональных проявлений в дебюте заболевания, с наличием поражения легких в дебюте. Вероятность была меньше при наличии АТ к МПО, при поражении почек в дебюте и БПГН. Наличие АНЦА любого типа имело тенденцию

к повышению вероятности образования полостей в значительной степени, однако данная тенденция не была статистически значимой. Наибольшее значение имело наличие АТ к ПР-3 (ОШ=16,07, 95% ДИ 2,12; 122,07).

Таблица 7 - Факторы, ассоциированные с образованием полостей распада у пациентов с ААВ, однофакторная логистическая регрессия

Показатель	ОШ	ДИ 95%	p
Возраст дебюта	1,038	(1,01; 1,07)	0,008*
Мужской пол	1,19	(0,51; 2,77)	0,695
Позитивность по АНЦА	9,16e+6	(0; ∞)	0,989
ПР-3	16,07	(2,12; 122,07)	0,007*
МПО	0,156	(0,035; 0,69)	0,014*
ПР-3 против МПО	11,34	(1,49; 86,41)	0,019*
Конституциональные проявления в дебюте	3,61	(1,52; 8,57)	0,004*
Поражение ВДП в дебюте	2,15	(0,94; 4,92)	0,071
Поражение легких в дебюте	2,69	(1,14; 6,36)	0,024*
Поражение почек в дебюте	0,311	(0,11; 0,87)	0,025*
БПГН	0,199	(0,06; 0,69)	0,011*

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, АНЦА - антитела к цитоплазме нейтрофилов, ПР-3 – антитела к протеиназе-3, МПО – антитела к миелопероксидазе, ВДП – верхние дыхательные пути, БПГН – быстропрогрессирующий гломерулонефрит.

Факторы, показавшие свою значимость по результатам однофакторного логистического регрессионного анализа, были включены в многофакторную логистическую регрессионную модель (Таблица 8). По результатам многофакторного анализа свое влияние сохранили возраст дебюта болезни, наличие АТ к ПР-3 против АТ к МПО, наличие конституциональных проявлений в дебюте болезни, поражение легких в дебюте болезни ($R^2=0,228$). Наибольшее влияние оказывало наличие АТ к ПР-3 против наличия АТ к МПО (ОШ=10,667, 95% ДИ 1,3159; 86,47).

Таблица 8 - Факторы, ассоциированные с образованием полостей распада у пациентов с ААВ, многофакторная логистическая регрессия.

Показатель	ОШ	ДИ 95%	p
Пересечение	0,246	(0,045; 1,32)	0,101
Мужской пол	1,015	(0,389; 2,65)	0,976
Возраст дебюта	1,039	(1,0074; 1,07)	0,015*
ПР-3 против МПО	10,667	(1,3159; 86,47)	0,027*
Конституциональные проявления в дебюте	3,132	(1,1777; 8,33)	0,022*
Поражение легких в дебюте	2,845	(1,0410; 7,78)	0,042*
AIC=122, R ² =0,228, p<0,001			

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ПР-3 – антитела к протеиназе-3, МПО – антитела к миелопероксидазе.

Клиническое наблюдение №1.

Пациентка Д. в возрасте 21 года отметила появление уплотнения на голени с последующей трансформацией в язвенный дефект. Проводилось хирургическое лечение в объеме иссечения дефекта. Спустя 4 месяца на фоне удовлетворительного самочувствия при выполнении рентгенографии грудной клетки в рамках профилактического осмотра в нижней доле правого легкого выявлена округлая тень с ровными контурами размером до 10 мм. Дополнительные обследования не выполнялись. По прошествии еще 1 месяца пациентка начала отмечать чувство жара и повышение температуры тела до субфебрильных значений, рецидив язвенного поражения голени, полиартралгии. По результатам лабораторных исследований отмечено повышение уровня С-реактивного белка в крови до 120 мг/л, нормохромная нормоцитарная анемия со снижением уровня гемоглобина до 108 г/л, лейкоцитоз $11,23 \times 10^9$ клеток в 1 мл – без изменения лейкоцитарной формулы. При выполнении КТ легких с контрастным усилением выявлено несколько округлых образований различного размера в обоих легких с формированием полостей распада. Проводилась антибактериальная терапия без значимого эффекта. Исключен туберкулез легких. В динамике через 2 месяца лечения по результатам выполненной повторно КТ легких отмечено формирование обширной зоны распада на месте одного из образований размерами 43x32 мм. Сохранялось повышение уровня маркеров острофазового воспаления.

Состояние трактовалось как грибковая пневмония, проводилась терапия антимикотиками. Состояние продолжало ухудшаться: было отмечено появление кожной пурпуры на голенях, температура тела повышалась до уровня фебрильных значений. Еще через 1 месяц по данным КТ отмечено формирование новых полостей деструкции в другом легком. Была инициирована терапия преднизолоном в дозе 60 мг в сутки внутрь. Одновременно выполнены иммунологические исследования крови – выявлены АНЦА с цитоплазматическим типом свечения в титре 1:1280 (методом непрямой реакции иммунофлуоресценции). Установлен диагноз «гранулематоз Вегенера». В результате лечения отмечалась положительная динамика в виде купирования артралгий, стихания кожного васкулита, нормализации температуры тела. Инициирована терапия циклофосфамидом в дозе 800 мг внутривенно капельно, затем повторно 600 мг через 3 недели. Продолжение терапии циклофосфамидом было прерывно по немедицинским причинам. Рентгенологически отмечалось накопление жидкостного содержимого в просвете полостей. Торакальными хирургами была проведена установка дренажа в наиболее крупные полости. Пациентка была госпитализирована в ревматологическое отделение клиники имени Е.М. Тареева для принятия решения о дальнейшей тактике лечения. При выполнении контрольного обследования отмечалось выраженная астенизация пациентки, одышка 3 функционального класса по шкале mMRC, продуктивный кашель с мокротой гнойного характера. При лабораторном исследовании крови С-реактивный белок сохранялся на уровне 85 мг/л, гемоглобин составлял 103 г/л, методом иммуноферментного анализа обнаружены АНЦА к ПР-3 более 200 Ед/мл. По данным КТ сохранялись крупные очаги кавитации (Рисунок 6). Трудности определения дальнейшей тактики лечения были обусловлены сочетанием активного ГПА и очага хронической гнойной инфекции в полостях распада – в сущности хроническими абсцессами легкого. Было принято решение продолжить иммуносупрессивную терапию с применением циклофосфамида в соответствии с протоколом CYCLOPS и проведение одновременной антибактериальной терапии левофлоксацином (в соответствии с результатами антибиотикограммы).

Пациентка была осмотрена торакальными хирургами, выполнена установка дренажа в область наиболее крупного абсцесса с выполнением пассивной аспирации по Бюлау. В результате терапии состояние стабилизировалось, отмечалось снижение уровня С-реактивного белка, повышение толерантности к физическим нагрузкам. Было рекомендовано продолжить проводимое лечение в прежнем объеме в амбулаторных условиях. К несчастью, в течение нескольких месяцев, несмотря на достижение эффективного контроля активности васкулита, было отмечено нарастание активности инфекционного процесса, был выявлен рост полирезистентного штамма *Acinetobacter baumannii*. Наступил летальный исход в результате генерализации бактериальной инфекции.

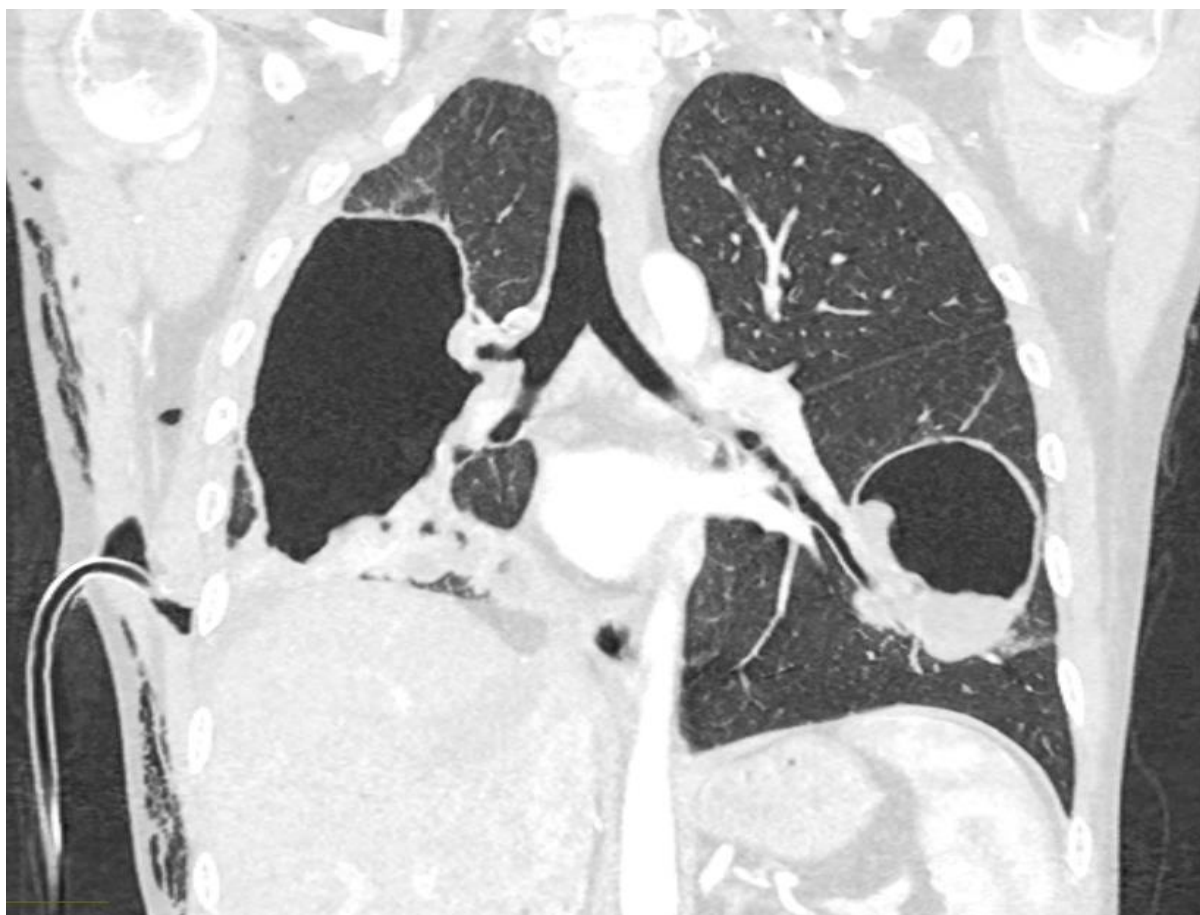


Рисунок 7 - Компьютерная томограмма (фронтальная мультиплановая реконструкция) пациентки Д. с диагнозом гранулематоз с полиангиитом с образованием гигантских полостей распада. Собственное наблюдение.

ДАК (или «геморрагический альвеолит») на различных этапах течения болезни было диагностировано у 30 пациентов, что составило 46,9% от всех пациентов с тяжелым вариантом поражения легких. Во всех случаях ДАК наблюдалось снижение гемоглобина в крови, кровохарканье, дыхательная недостаточность различной степени выраженности. Из них 18 (60,0%) были женщинами, достоверного различия по признаку пола не было ($p=0,391$). Из 30 пациентов, перенесших ДАК, у 12 (40,0 %) диагноз был классифицирован как ГПА, а у 18 (60,0%) - как МПА ($p<0,001$). При этом в 29 случаях обнаруживалась позитивность по АНЦА: АТ к ПР-3 были у 19 (63,3%) пациентов, а АТ к МПО – у 8 (26,7%) пациентов, у 2 пациентов отмечалось повышение уровня АТ как к ПР-3, так и к МПО, 1 пациент был негативен по АНЦА. Различие в группах по выявленным АТ к ПР-3 или к МПО было достоверным ($p=0,034$). В 21 (70,0%) из 30 случаев развитие ДАК было зарегистрировано в дебюте заболевания. У всех пациентов, перенесших ДАК, наблюдалось снижение уровня гемоглобина менее 100 г/л, признаки двусторонних инфильтратов в легочной ткани по данным КТ легких. У 20 (66,7%) пациентов с ДАК проводилась индукционная терапия циклофосфамидом, 2 (6,7%) получали индукционную терапию ритуксимабом, у всех терапия сочеталась с приемом глюкокортикостероидов.

14 (46,7%) пациентов из данной подгруппы перенесли обострения, в 12 случаях наблюдался рецидив поражения легких. Из них в 1 случае проводилась повторная индукционная терапия циклофосфамидом, в 12 случаях – ритуксимабом, в 1 случае микофенолата мофетилем. В большинстве случаев рецидивы ДАК не наблюдались, лишь у 1 пациента из 30 случилось повторное ДАК за весь период болезни, пациент получал реиндукционную и поддерживающую терапию ритуксимабом.

У 6 (20,0%) из 30 пациентов после достижения ремиссии на месте инфильтратов регистрировались резидуальные изменения по типу очагового фиброза, у 7 (23,3%) пациентов обнаруживались участки линейного фиброза.

Только у 1 пациента, перенесшего ДАК, из 30 для уточнения диагноза проводилась биопсия легкого в связи с серонегативным статусом по АНЦА.

Вмешательство было осуществлено после купирования ДАК. Рисунок 8 демонстрирует пример двусторонних инфильтратов по типу «матового стекла» и участков консолидации с утолщением междолькового интерстиция, характерные для ДАК (данные КТ легких).

Был проведен регрессионный анализ различных факторов, потенциально ассоциированных с развитием ДАК. В однофакторной логистической регрессионной модели (Таблица 9) вероятность развития ДАК была ассоциирована с диагнозом МПА, с наличием инфильтратов в легких, с поражением легких в дебюте, с поражением почек в дебюте и с развитием БПГН. Серопозитивность по АНЦА в целом, а также по АТ к ПР-3 или к МПО не влияли значимо на вероятность ДАК. Наибольшее значение имело наличие поражения легких в дебюте заболевания (ОШ=8,81, 95% ДИ 1,46; 9,3).

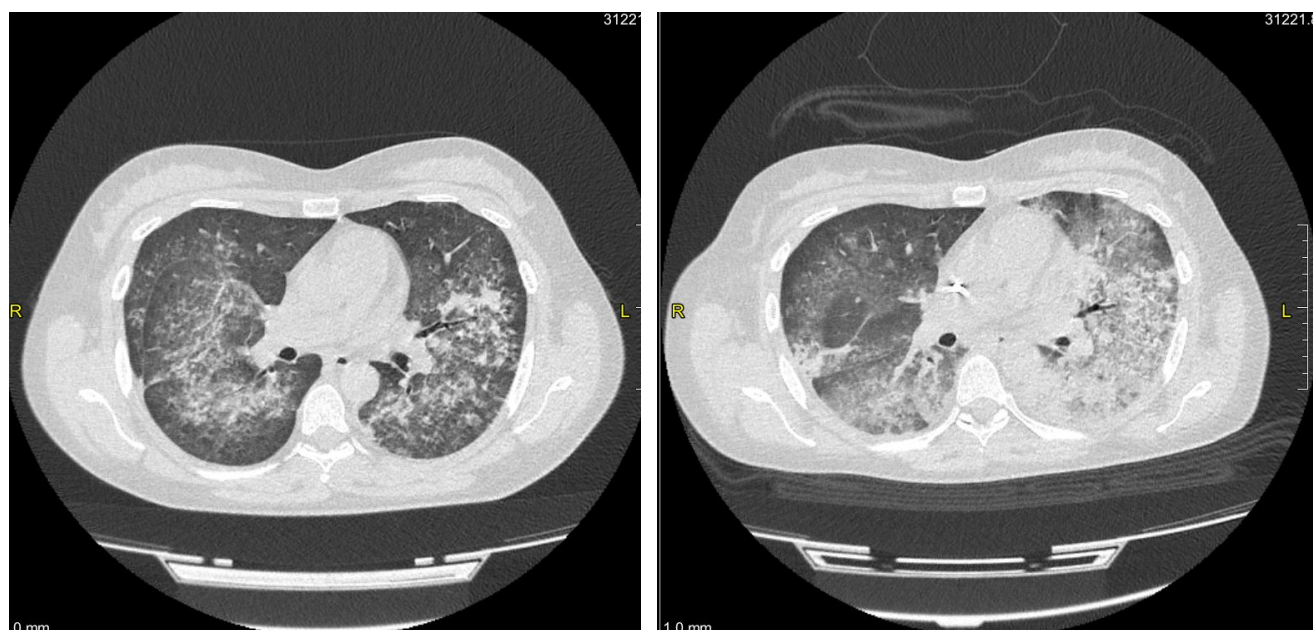


Рисунок 8 - КТ изображение легких пациентки 54 лет с ДАК. Отмечаются характерные изменения в виде симметричных двусторонних инфильтративных изменений по типу «матового стекла», участков консолидации и утолщения междольковых перегородок. На левом изображении – изменения, выявляемые в дебюте заболевания, на правом – динамика через 7 дней. Собственное наблюдение.

Таблица 9 - Факторы, ассоциированные с развитием ДАК у пациентов с ААВ, однофакторная логистическая регрессия.

Показатель	ОШ	ДИ 95%	p
Возраст дебюта	1,00	(0,979; 1,03)	0,712
Мужской пол	1,44	(0,615; 3,36)	0,401
Диагноз МПА	4,29	(1,81; 10,15)	<0,001*
Позитивность по АНЦА	1,23	(0,492; 3,06)	0,662
ПР-3	0,891	(0,370; 2,14)	0,797
МПО	0,894	(0,359; 2,23)	0,810
МПО против ПР-3	1,23	(0,492; 3,06)	0,662
Инфильтративные изменения в легких в дебюте	2,15	(2,00; 38,76)	0,004*
Поражение легких в дебюте	8,81	(1,46; 9,33)	0,006*
Поражение почек в дебюте	2,44	(1,06; 5,66)	0,037*
БПГН	5,60	(2,30; 13,61)	<0,001*

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, МПА – микроскопический полиангиит, ПР-3 – антитела к протеиназе-3, МПО – антитела к миелопероксидазе, БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит.

По результатам однофакторного анализа факторы, показавшие свою значимость, были отобраны для включения в многофакторную логистическую регрессионную модель (Таблица 10). По результатам многофакторного регрессионного анализа свое влияние сохранили диагноз МПА, наличие инфильтративных изменений в легких в дебюте заболевания, развитие БПГН ($R^2=0,270$). Наибольшее влияние оказывало наличие инфильтративных изменений в легких (ОШ=7,097, 95% ДИ 1,4954; 33,68).

Таблица 10 - Факторы, ассоциированные с развитием ДАК у пациентов с ААВ, многофакторная логистическая регрессия.

Показатель	ОШ	ДИ 95%	p
Пересечение	0,132	(0,0133; 1,32)	0,085
Мужской пол	2,104	(0,7165; 6,18)	0,176

Продолжение таблицы 10

Показатель	ОШ	ДИ 95%	p
Возраст дебюта	1,027	(1,0074; 1,07)	0,120
Диагноз МПА	4,404	(1,1798; 16,44)	0,027*
МПО против PR-3	0,461	(0,1328; 1,60)	0,224
Инфильтративные изменения в легких в дебюте	7,097	(1,4954; 33,68)	0,014*
Поражение легких в дебюте	2,881	(0,9819; 8,45)	0,054
БПГН	3,334	(1,0360; 10,73)	0,043*
AIC=121, R ² =0,270, p<0,001			

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, МПА – микроскопический полиангиит, PR-3 – антитела к протеиназе-3, МПО – антитела к миелопероксидазе, БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит.

Клиническое наблюдение №2.

Пациент С. летом 2021 года в возрасте 53 лет отметил артралгии и деформацию в голеностопных и коленных суставах, пурпуру на коже голеней, лихорадку до 38,8° С. При обследовании выявлено повышение ревматоидного фактора до 114 Ед/мл, С-реактивного белка до 36 мг/л, был обнаружен фенотип HLA B27, отмечалась небольшая протеинурия до 0,24 г/л. При выполнении МРТ крестцово-подвздошных сочленений были выявлены признаки сакроилиита, коксита. Предположен диагноз спондилоартрита. Назначался метотрексат в дозе 15 мг 1 раз в неделю подкожно, однако в связи с отсутствием эффекта и повышением уровня креатинина крови с 61 до 140 мкмоль/л, которое было расценено как нежелательная реакция на метотрексат, препарат был отменен. В динамике сохранялись признаки системного воспаления, отмечалось нарастание протеинурии до 0,9 г/л, появление лейкоцитурии. Специфическое лечение не проводилось, изменения трактовались в рамках пиелонефрита. Состояние ухудшилось весной 2022 года: отмечены тошнота, многократная рвота, рецидив пурпуры и лихорадки до 39,0 С, кровохарканье. При лабораторном обследовании выявлено снижение уровня гемоглобина до 92г/л, повышение уровня креатинина

крови до 1125 мкмоль/л, мочевины – до 35 ммоль/л. При выполнении КТ легких отмечались двусторонние инфильтраты по типу «матового стекла», ретикулярные изменения (согласно описанию). Состояние трактовано в рамках ДАК. Проводилась заместительная почечная терапия гемодиализом в стационаре по месту жительства. В связи с выявлением легочно-почечного синдрома заподозрен системный васкулит. При исследовании антител к базальной мембране клубочков повышения их уровня выявлено не было, однако выявлено повышение уровня АНЦА к МПО до 62,6 Ед/л (более, чем в три раза выше верхней границы нормы), АНЦА к ПР-3 - не повышены. Установлен диагноз МПА, инициирована терапия системными глюкокортикостероидами из расчета 1 мг/кг в эквиваленте преднизолона в сутки, терапия циклофосфамидом внутривенно капельно по протоколу CYCLOPS. Терапия оказала положительный эффект в виде разрешения кровохарканья, разрешения азотемии. Отмечалась положительная динамика по данным КТ легких. От выполнения биопсии почки было решено воздержаться в связи с анемией. Впервые госпитализирован в клинику имени Е.М. Тареева для обследования и лечения осенью 2022 года. При обследовании не отмечалось высокой активности системного васкулита, однако обращало внимание сохранение почечной недостаточности, требовавшее проведения программного гемодиализа, сохранялась анемия, вероятно, преимущественно ренального генеза, повышение уровня паратиреоидного гормона до 6 раз, протеинурия до 1,1 г/сут. Продолжалась терапия циклофосфамидом, дозу глюкокортикостероида постепенно снижали. Суммарно было введено 3200 мг циклофосфамида. После завершения индукционного курса начата поддерживающая терапия азатиоприном с коррекцией на почечную функцию. В связи с неудовлетворительной переносимостью азатиоприна в виде выраженной тошноты, препарат был заменен на микофенолата мофетил. Поддерживающая терапия проводилась суммарно в течение года: сохранялась клинко-лабораторная ремиссия. В декабре 2023 года на фоне продолжающегося лечения микофенолата мофетилом при лабораторном контроле выявлено повышение АНЦА к ПР-3 более 200 Ед/л, повышение уровня С-реактивного белка до 26 мг/л,

анемия до 86 г/л. В течение нескольких дней после выполнения анализов крови развилось кровохарканье. Пациент был повторно госпитализирован в клинику имени Е.М. Тареева для обследования и лечения. При объективном обследовании отмечалось тахипное до 24 дыхательных движений в минуту, снижение сатурации O_2 до 93%. При выполнении КТ легких выявлены признаки двусторонней инфильтрации паренхимы, характерные для ДАК (Рисунок 9). Пациент был переведен в отделение интенсивной терапии. Проводилась респираторная поддержка в объеме кислородотерапии, антибактериальная терапия, гемотрансфузии, продолжалось проведение гемодиализа. В связи с нетипичным вариантом течения в виде рецидива ДАК, выявлением АНЦА к ПР-3 в высоком титре, принято решение о проведении реиндукционной терапии ритуксимабом в суммарной дозе 2000 мг со стандартной премедикацией, в сочетании с терапией сверхвысокими дозами глюкокортикостероидов. В результате терапии отмечена стабилизация состояния и положительная динамика в виде разрешения кровохарканья, регресса инфильтративных изменений по данным КТ легких, снижение уровней маркеров системного воспаления. В стабильном состоянии пациент был выписан с рекомендацией продолжать поддерживающую терапию ритуксимабом в дозе 1000 мг 1 раз в 6 месяцев. При контроле в динамике через 15 месяцев сохранялась ремиссия болезни, однако сохранялось необратимое повреждение в первую очередь в виде потребности в проведении программного гемодиализа в связи с почечной недостаточностью.



Рисунок 9 - КТ изображение легких пациента 55 лет с диагнозом МПА с АНЦА к МПО и к ПР-3. Отмечаются двусторонние инфильтраты плотностью от «матового стекла» до консолидации, утолщение междолькового интерстиция. Картина, характерна для ДАК. Собственное наблюдение.

Интерстициальные изменения были выявлены у 50 (21,3% в общей когорте или 29,6% от тех, у кого выявлено поражение легких) пациентов, из них у 8 (3,4% в общей когорте или 4,7% от тех, у кого выявлено поражение легких) наблюдалось значимое поражение по типу интерстициальной пневмонии. У 4 из этих 8 интерстициальная пневмония была классифицирована как возможная ОИП, у других 4 – классифицирована как НСИП. На Рисунке 11 представлена картина интерстициального поражения легких при МПА по типу ОИП.

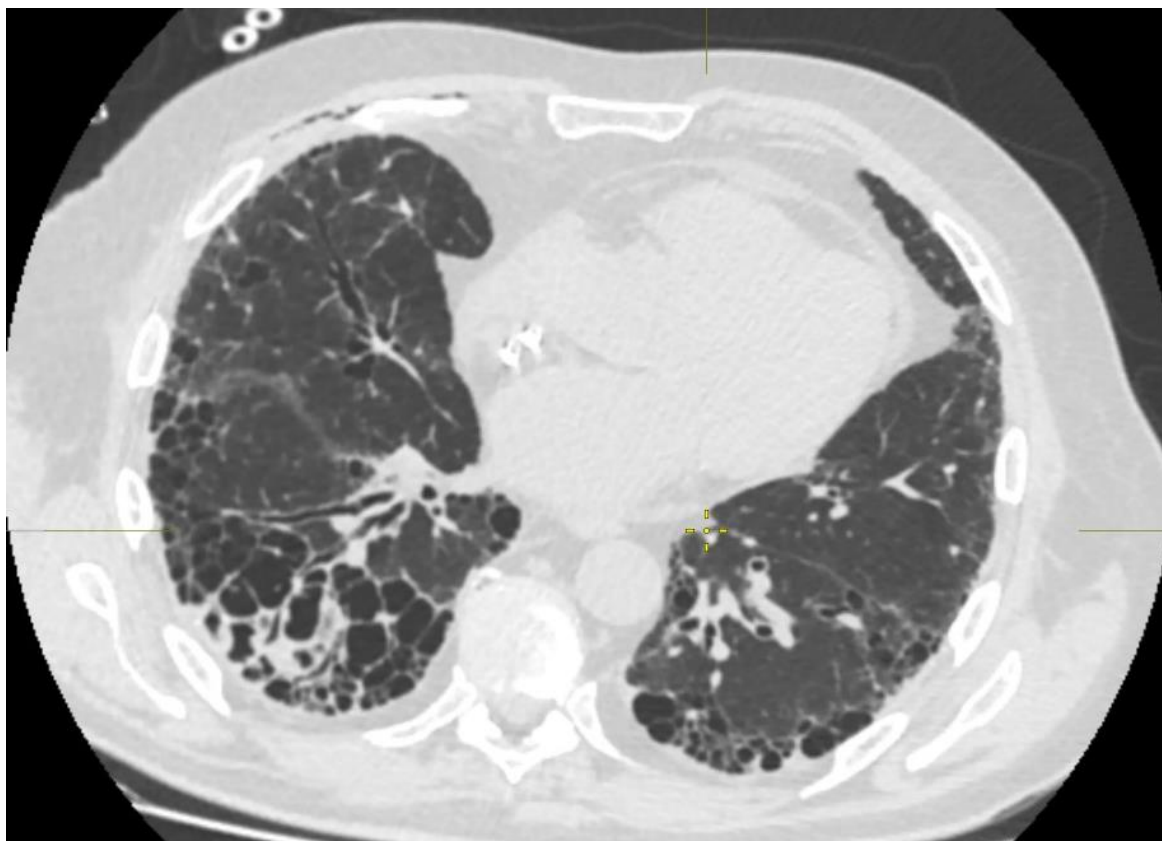


Рисунок 10 - КТ изображение легких пациента 63 лет, страдающего МПА, с характерными интерстициальными изменениями, которые были классифицированы как ОИП. Собственные данные.

Среди пациентов с интерстициальными изменениями, которые обнаруживались в какой-либо период на протяжении всей болезни, поражение легких в дебюте наблюдалось у 22 (52,4%) с субклиническим поражением, и у 5 (62,5%) с ИЗЛ, однако не было возможно установить наличие или отсутствие именно интерстициального поражения в дебюте. Субклинические интерстициальные изменения и ИЗЛ обнаружены при ГПА у 25 и 5 пациентов, а при МПА – у 17 и 3 пациентов соответственно. У пациентов с МПА чаще обнаруживались интерстициальные изменения по сравнению с теми, кому был установлен диагноз ГПА ($P=0,038$). Среди пациентов, позитивных по АТ к ПР-3 у 21 пациента были выявлены субклинические интерстициальные изменения, а у 4 ИЗЛ. В группе позитивных по АТ к МПО пациентов субклинические изменения выявлены у 15, а ИЗЛ – у 2. Еще 2 пациента с ИЗЛ оказались позитивны как по АТ к ПР-3, так и по АТ к МПО. Пациенты, у которых обнаруживались

интерстициальные изменения в дебюте заболевания были несколько старше, чем те, у которых таких изменений не было. Значения индекса BVAS в дебюте и на момент включения, а также значение количество накопленного повреждения по индексу VDI не различалось в группе пациентов без и с интерстициальными изменениями ($p=0,062$ и $p=0,992$, соответственно). В таблице 11 приводится сравнение характеристик пациентов с интерстициальными изменениями и без них. Достоверно реже интерстициальные изменения встречались у пациентов с признаками деструкции стенок придаточных пазух носа или стенок орбиты ($p=0,035$). Бронхоэктазы чаще наблюдались в группе пациентов с интерстициальными изменениями ($p<0,001$). Группы пациентов с наличием интерстициальных изменений и без них не различались по частоте проведения индукционной терапии циклофосфамидом ($p=1,0$) и ритуксимабом ($p=0,178$). Частота обострений также не различалась ($p=0,322$). Ни в одном случае не было отмечено прогрессирования легочного фиброза, которое могло бы потребовать назначения антифибротической терапии.

Таблица 11 - Сравнение характеристик пациентов с интерстициальными изменениями и без таких изменений

	Всего (n=169)	Без интерстициальных изменений (n=119)	Интерстициальные изменения (n=50)	p
Диагноз МПА, n (%)	49 (28,9)	27 (22,7)	20 (40,0%)	0,038*
Женщины, n (%)	114 (67,4)	81 (68,1)	33 (66,0%)	1,0
Возраст дебюта, лет	49,1 [35,9; 59,1]	47,0 [0,3; 58,5]	55,0 [45,3; 59,9]	0,008*
ПРЗ, n (%)	109 (64,5)	82 (68,9)	27 (54,0)	0,048*
МПО, n (%)	50 (29,6)	31 (26,1)	19 (38,0)	0,140
Поражение легких в дебюте, n (%)	81 (47,9)	54 (45,4)	27 (54,0)	0,242
Инфильтраты, n (%)	91 (53,8)	31 (26,1)	30 (60,0)	0,855
ДАК, n (%)	30 (17,8)	21 (17,6)	9 (18,0)	0,646

Продолжение Таблицы 11

Полости, n (%)	28 (16,6)	22 (18,5)	6 (12,0)	0,367
Бронхоэктазы, n (%)	21 (12,4)	5 (4,2)	16 (32,0)	<0,001*
Поражение почек по типу БПГН, n (%)	56 (33,1)	41 (42,0)	15 (30,0)	0,720
Деструктивное поражение ВДП, n (%)	44 (26,0)	36 (30,3)	8 (16,0)	0,035*
Лечение ЦФА, n (%)	130 (76,9)	92 (77,3)	38 (76,0)	1,0
Лечение РТ, n (%)	91 (53,8)	68 (57,1)	23 (46,0)	0,178
Обострение, n (%)	128 (75,7)	87 (73,1)	41 82	0,322
BVAS в дебюте, балл	8 [6,0; 14,0]	7 [6; 12,0]	10 [7; 14,8]	0,062
VDI на момент включения, балл	4 [3,0; 6,0]	4 [3,0; 6,0]	4 [3,0; 6,0]	0,992

Примечание: доли указаны внутри столбцов, БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит, ВДП – верхние дыхательные пути, ЦФА – циклофосфамид, РТ – ритуксимаб, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита, VDI – индекс повреждения при васкулите.

Среди всех обследованных пациентов с подозрением на ААВ с поражением легких у 4 было выявлено ИЗЛ и повышение уровня АНЦА в циркуляции, однако не было обнаружено убедительных признаков системного васкулита. Характеристика этих 4 пациентов с ИЗЛ и АНЦА представлены в Таблице 12. Все они получали глюкокортикостероиды и/или различные иммуносупрессивные препараты. В динамике на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии уровни АНЦА пришли в норму у всех 4 пациентов. Один пациент из данной подгруппы умер от дыхательной недостаточности в результате обострения ИЗЛ. Случаев развития АНЦА-ассоциированного васкулита среди пациентов данной группы зарегистрировано не было.

Таблица 12 - Характеристика пациентов с ИЗЛ и АНЦА без достоверных признаков ААВ.

	Пациент №1	Пациент №2	Пациент №3	Пациент №4
Возраст дебюта, пол	67, жен.	67, жен.	42, муж.	67, жен.
Титр и тип АНЦА	ПР-3, 47,5 Ед/мл	МПО, 17 Ед/мл	ПР-3, 2N	ПР-3, 50,5 Ед/мл
Другие серологические проявления	нет	РФ, 68,3 Ед/мл	АНФ 1:320 (АС-4), Эозинофилия 1,0 тыс.	нет
Паттерн КТ	НСИП	Недиф. интерстициальная пневмония	НСИП	Вероятная ОИП
Гистологическое исследование	Не проводилось	Недиф. ИЗЛ	ГП	Не проводилось
Показатели ФВД	ФЖЕЛ 60%, ОФВ1 64%,	ФЖЕЛ 56%, ОФВ1 50%, DLco 62%	ФЖЕЛ 40%, ОФВ1 44%, DLco 35%	ФЖЕЛ 72%, ОФВ1 75%, DLco 59%
Лечение	ГКС, ЦФА, АЗА, MT	ГКС, ММФ, ГХХ, РТ	ГКС, АЗА, ММФ, MT	ММФ
Исход	Стабилизация	Стабилизация	Обострение ИЗЛ, Летальный исход	Стабилизация

Примечание: АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов, АЗА – азатиоприн, АНФ – антинуклеарный фактор, ГКС – глюкокортикостероиды, ГХХ – гидроксихлорохин, ИЗЛ – интерстициальное поражение легких, ММФ – микофенолата мофетил, МПО – антитела к миелопероксидазе, MT – метотрексат, НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония, ОИП – обычная интерстициальная пневмония, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 с, ПР-3 – антитела к протеиназе-3, РТ – ритуксимаб, РФ – ревматоидный фактор, ЦФА – циклофосфамид, DLco – диффузионная способность легких по СО.

3.3 Факторы, ассоциированные с вероятностью поражения легких

Для выявления факторов, ассоциированных с поражением легких, была выполнена проверка различия распределения переменных в группе с поражением легких и без такового. Данные представлены в Таблице 13. Были отмечены следующие различия: в группе с поражением легких чаще выявлялась позитивность по АНЦА вообще и в частности по АТ к ПР-3 (но не по АТ к МПО). Демографические характеристики не различались в зависимости от поражения легких или его отсутствия. Среди поражения других органов и клинических проявлений группе с поражением легких чаще наблюдались общие симптомы (лихорадка, потеря массы тела), кожные проявления, поражение сердечно-сосудистой системы и поражение почек, в особенности БПГН. Напротив, поражение органа зрения, в том числе по типу псевдообразования орбиты, а также деструктивное поражение придаточных пазух носа и стенок орбиты, - наблюдались чаще в группе пациентов без поражения легких.

Таблица 13 - Распределение переменных по группам пациентов в зависимости от наличия поражения легких.

	Без поражения легких (n=66)	С поражением легких (n=169)	p
ГПА	51 (77,3)	120 (71,0)	0,415
МПА	15 (22,7)	49 (29,0)	
Женщины, n (%)	50 (75,8)	114 (67,5)	0,269
Возраст дебюта, лет	46,5 [33,0; 57,8]	49,1 [35,9; 59,1]	0,259
Возраст на момент включения, лет	53,8 [37,5; 65,3]	55,4 [42,7; 67,2]	0,234
АНЦА-позитивные, n (%)	49 (75,4)	158 (93,5%)	<0,001*
ПР3, n (%)	28 (20,4)	109 (79,6)	0,006*
МПО, n (%)	20 (32,3)	50 (30,5)	0,872
Клинические проявления			
Лихорадка и/или потеря массы тела, n (%)	26 (40,0)	107 (63,3)	0,002*
Суставной синдром, n (%)	27 (40,9)	93 (55,0)	0,060
Кожная сыпь, n (%)	10 (15,4)	48 (28,4)	0,043*

Продолжение Таблицы 13.

Поражение органа зрения, n (%)	27 (49,9)	45 (26,6)	0,041*
Псевдообразование орбиты, n (%)	18 (27,3)	18 (10,7)	0,002*
Поражение ВДП, n (%)	55 (83,3)	122 (72,2)	0,092
Деструкция перегородки носа или стенок ППН, n (%)	31 (40,7)	48 (28,6)	0,009*
Поражение сердечно-сосудистой системы, n (%)	0	11 (6,5)	0,037*
Поражение ЖКТ, n (%)	0	7 (4,1)	0,195
Поражение почек, n (%)	28 (42,4)	111 (65,7)	0,002*
БПГН, n (%)	12 (18,2)	56 (33,1)	0,025*
Поражение ПНС, n (%)	7 (10,6)	37 (21,9)	0,062
Поражение ЦНС, n (%)	1 (1,5)	8 (4,8)	0,451

Примечание: АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов, ВДП – верхние дыхательные пути, ГПА – гранулематоз с полиангиитом, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, МПА – микроскопический полиангиит, МПО – антитела к миелопероксидазе, ПНС – периферическая нервная система, ППН – придаточные пазухи носа, ПР-3 – антитела к протеиназе-3, ЦНС – центральная нервная система.

Данные переменные были использованы при построении однофакторных логистических регрессионных моделей (Таблица 14). Все факторы, кроме поражения сердечно-сосудистой системы, показали значимую статистически ассоциацию с вероятностью поражения легких.

Таблица 14 - Модели однофакторной логистической регрессии вероятности поражения легких в зависимости от различных факторов.

Показатель	Exp (В)	95% ДИ	p
Позитивность по АНЦА	4,690	2,041; 10,776	< 0,001*
Позитивность по АТ к ПР-3	2,406	1,326; 4,368	0,004*
Лихорадка и/или потеря массы тела	2,589	1,440; 4,654	0,001*
Кожная сыпь	2,182	1,028; 4,629	0,042*
Поражение органа зрения	0,524	0,288; 0,953	0,034*
Псевдообразование орбиты	0,318	0,153; 0,659	0,002*

Продолжение Таблицы 14.

Деструкция перегородки носа или стенок ППН	0,452	0,251; 0,813	0,008*
Поражение сердечно-сосудистой системы	6,54e+6	0,00; ∞	0,983
Поражение почек	2,60	1,45; 4,65	0,001*
БПГН	2,23	1,10; 4,50	0,025*

Примечания: АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов, БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит, ППН – придаточные пазухи носа, АТ к ПР-3 – антитела к протеиназе-3.

Все переменные, показавшие влияние, были включены в многофакторную логистическую регрессионную модель. В результате пошагового исключения переменных получена модель, отраженная в таблице 15. Позитивность по АНЦА (вне зависимости от типа), поражение кожи и общие симптомы (лихорадка, потеря массы тела) сохранили статистическую значимость в многофакторной модели. При этом позитивность по АНЦА обладала наибольшим эффектом (ОШ 3,325 95% ДИ 1,328; 8,33, $p=0,010$).

Таблица 15 - Многофакторная логистическая регрессия: вероятность поражения легких в зависимости от факторов, имевших эффект при однофакторном регрессионном анализе

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Пересечение	0,522	0,201; 1,36	0,183
Позитивность по АНЦА	3,325	1,328; 8,33	0,010*
Лихорадка и/или потеря массы тела	1,993	1,030; 3,85	0,040*
Кожная сыпь	2,404	1,021; 5,66	0,045*
Поражение органа зрения	0,711	0,351; 1,44	0,342
БПГН	1,815	0,861; 3,82	0,117
AIC=247, $R^2=0,120$			

Примечания: АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов, БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит.

3.4 Факторы, ассоциированные с прогнозом при поражении легких

К моменту включения в исследование у 173 (73,6%) из 235 пациентов были зарегистрированы обострения заболевания в анамнезе. У одного пациента достоверно установить наличие или отсутствие обострений в анамнезе не представлялось возможным. Среди пациентов с поражением легких обострения наблюдались у 128 (75,7%) из 169, при этом среди пациентов без поражения легких обострения были зарегистрированы у 45 (69,2%), однако данное различие в частоте обострений не было значимым статистически ($p=0,322$).

Для выявления потенциальных факторов, связанных с рецидивирующим или безрецидивным вариантами течения ААВ, характеристики пациентов сравнивались в группах с обострениями в анамнезе и без. Результаты сравнения представлены в Таблице 16

Таблица 16 - Характеристики пациентов в зависимости от наличия обострений ААВ в анамнезе.

	Без обострений в анамнезе (n=61)	С обострениями в анамнезе (n=173)	p
ГПА	37 (60,7)	133 (76,9)	0,019*
МПА	24 (39,3)	40 (21,3)	
Женщины, n (%)	42 (68,9)	121 (69,9)	0,873
Возраст дебюта, лет	50,2 [43,8; 61,0]	48,0 [32,8; 58,7]	0,041*
АНЦА-позитивные, n (%)	56 (91,8)	151 (87,3)	0,485
АТ к ПРЗ, n (%)	33 (55,0)	104 (62,7)	0,355
АТ к МПО, n (%)	23 (38,3)	47 (28,3)	0,192
Клинические проявления			
Поражение легких в дебюте, n (%)	28 (45,9)	53 (30,6)	0,041*
ДАК, n (%)	8 (19,5)	22 (17,2)	0,815
Полости распада, n (%)	5 (12,2)	23 (18,0)	0,457
Интерстициальные изменения, n (%)	9 (22,5)	41 (32,5)	0,322
Очаговый фиброз, n (%)	11 (29,7)	61 (51,2)	0,009*
Линейный фиброз, n (%)	9 (24,3)	48 (38,7)	0,121
Лихорадка и/или потеря массы тела, n (%)	35 (57,4)	98 (56,6)	1,0
Суставной синдром, n (%)	31 (50,8)	88 (50,9)	1,0

Продолжение Таблицы 16.

Кожная сыпь, n (%)	13 (21,3)	45 (26,0)	0,496
Поражение органа зрения, n (%)	10 (16,4)	61 (35,3)	0,006*
Псевдообразование орбиты, n (%)	5 (8,2)	30 (17,3)	0,097
Поражение ВДП, n (%)	36 (59,0)	140 (80,9)	0,001*
Поражение ППН, n (%)	24 (39,3)	115 (66,5)	<0,001*
Деструктивное поражение ППН или стенок орбиты, n (%)	14 (23,3)	64 (37,0)	0,058
Стеноз гортани, n (%)	3 (4,9)	29 (16,8)	0,018*
Поражение почек, n (%)	44 (72,1)	95 (54,9)	0,023*
БПГН, n (%)	28 (45,9)	40 (23,1)	0,001*
Лечение ЦФА в анамнезе, n (%)	41 (67,2)	123 (71,1)	0,626
Лечение РТ в анамнезе, n (%)	23 (34,4)	99 (57,2)	0,011*
Доза ГКС на момент включения, мг	7,5 [0; 30,0]	5,0 [0; 10,0]	0,014*
BVAS в дебюте, балл	9,0 [6,0; 17,0]	7,0 (5,0; 12,0]	0,023*
VDI на момент включения, балл	2,0 [1,0; 4,0]	4,0 [3,0; 6,0]	<0.001*
ФЖЕЛ, %	91,0 [82,0; 114,0]	93,0 [86,0; 105,0]	0,860
ОФВ ₁ , %	105,0 [79,0; 110,0]	94,0 [82,0; 107,0]	0,522

Примечание: АТ к МПО – антитела к миелопероксидазе, АТ к ПР-3 – антитела к протеиназе-3, БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит, ВДП – верхние дыхательные пути, ГКС – глюкокортикостероиды, ГПА – гранулематоз с полиангиитом, ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение, МПА – микроскопический полиангиит, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 с, ППН – придаточные пазухи носа, РТ – ритуксимаб, ЦФА – циклофосфамид, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита, VDI – индекс повреждения при васкулите.

В группе пациентов с обострениями в анамнезе несколько чаще устанавливался диагноз ГПА, чаще обнаруживались признаки очагового фиброза по данным КТ легких, чаще наблюдалось поражение органа зрения, верхних дыхательных путей (в частности, придаточных пазух носа и стеноз гортани). В группе без обострений чаще наблюдалось поражение легких в дебюте заболевания и поражение почек (в том числе по типу БПГН). Лечение ритуксимабом чаще

получали те пациенты, у которых наблюдались обострения. Пациенты без обострений в анамнезе также получали более высокую дозу ГКС на момент включения в исследование.

Переменные, различавшиеся по группам с обострениями и без обострений были использованы при построении однофакторных логистических регрессионных моделей (Таблица 17). Факторы, показавшие статистическую ассоциацию с вероятностью обострения, были включены в многофакторную логистическую регрессионную модель.

Таблица 17 - Однофакторная логистическая регрессия: вероятность обострения в зависимости от факторов, имевших различия в группах с обострениями и без.

Показатель	ОШ	ДИ 95%	p
Диагноз ГПА	2,157	1,1561; 4,023	0,016
Позитивность по ПР-3	2,009	0,934; 4,321	0,074
Возраст дебюта	0,976	0,957; 0,995	0,015
Поражение легких в дебюте	0,521	0,286; 0,947	0,032
Очаговый фиброз	2,13	0,991; 4,57	0,053
Поражение органа зрения	2,78	1,32; 5,86	0,007
Поражение ВДП	2,95	1,560; 5,56	< 0,001
Поражение ППН	3,06	1,67; 5,59	<0,001
Стеноз гортани	3,89	1,14; 13,28	0,030
Поражение почек	0,471	0,249; 0,888	0,020
БПГН	0,354	0,192; 0,656	<0,001
Лечение ритуксимабом в анамнезе	2,21	1,21; 4,02	0,009
Доза ГКС на момент включения	0,963	0,943; 0,984	<0,001
BVAS в дебюте	0,938	0,895; 0,983	0,008
VDI на момент включения	1,893	1,537; 2,333	<0,001

Примечание: БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит, ВДП – верхние дыхательные пути, ГКС -глюкокортикостероиды, ГПА – гранулематоз с полиангиитом, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, ППН – придаточные пазухи носа, ПР-3 – антитела к протеиназе-3, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита, VDI – индекс повреждения при васкулите.

В результате пошагового исключения переменных получена модель, отраженная в Таблице 18. Независимость ассоциации была показана для возраста дебюта, поражения органа зрения и поражение придаточных пазух носа ($AIC=249$, $R^2=0,110$).

Таблица 18 - Многофакторная логистическая регрессия: вероятность обострения в зависимости от факторов, имевших эффект при однофакторном регрессионном анализе

Показатель	ОШ	ДИ 95%	p
Пересечение	3,578	1,170; 10,936	0,025
Возраст дебюта	0,979	0,959; 1,000	0,048*
Поражение органа зрения	2,292	1,037; 5,064	0,040*
Поражение ППН	2,368	1,249; 4,491	0,008*
Стеноз гортани	3,074	0,862; 10,959	0,083
$AIC=249$, $R^2=0,110$			

Примечание: ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, ППН – придаточные пазухи носа.

Все пациенты с зарегистрированным поражением легких по типу ДАК, полостей или интерстициального поражения, которые были включены в исследование в результате инициальной иммуносупрессивной терапии достигли клинико-лабораторной ремиссии ($n=61$). Документация данных пациентов была исследована от момента установления диагноза до момента включения в исследование и до момента окончания исследования в динамике для уточнения частоты рецидивов и длительности периода ремиссии. Обострения после момента установления диагноза и достижения ремиссии в динамике были отмечены - у 35 (57,4%) пациентов. Обострения с ухудшением поражения легких были отмечены у 30 (49,2%) пациентов. Медиана времени до первого обострения составила 32,0 [16,0; 64,0] месяцев. График длительности сохранения ремиссии в зависимости от времени представлен на Рисунке 11.

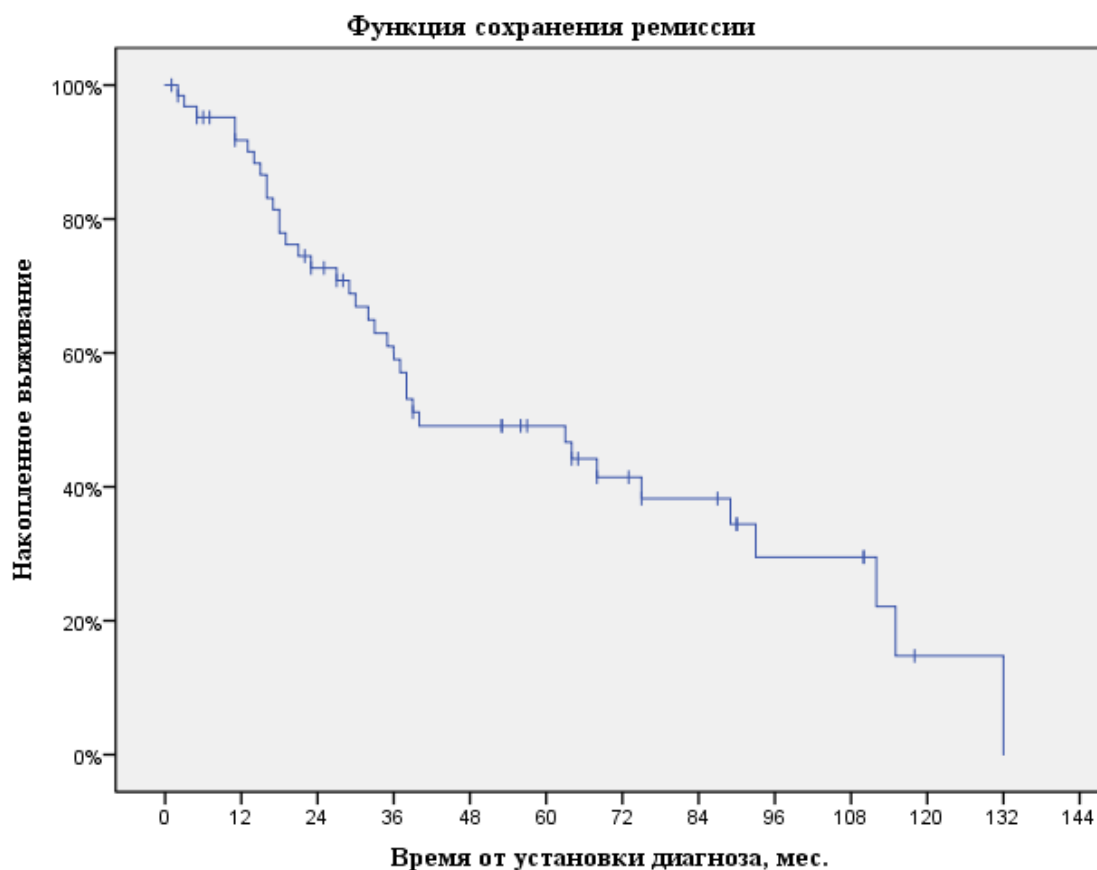


Рисунок 11 - Зависимость длительности сохранения ремиссии у пациентов с ААВ в зависимости от времени

Риск обострений был выше в группе пациентов с диагнозом ГПА (лог-ранговый тест $\chi^2=5,98$, $p=0,014$) – Рисунок 12. Также риск обострений был выше у мужчин (лог-ранговый тест $\chi^2=4,20$, $p=0,04$). Риск обострений не различался в группе пациентов, получавших индукционную терапию ритуксимабом и традиционными синтетическими препаратами – преимущественно циклофосфамидом (лог-ранговый тест $\chi^2=0,485$, $p=0,486$), также риск не различался в зависимости от проводимой поддерживающей терапии ритуксимабом или традиционными синтетическими препаратами – преимущественно азатиоприном (лог-ранговый тест $\chi^2=2,01$, $p=0,156$). Риск обострений был ниже среди пациентов с поражением легких в дебюте заболевания (лог-ранговый тест $\chi^2=5,58$, $p=0,018$) – Рисунок 13. Имелась статистическая тенденция того, что риск выше у пациентов,

имевших АТ к ПР-3, однако статистическая значимость не достигнута (лог-ранговый тест $\chi^2=3,59$, $p=0,058$) – Рисунок 14.

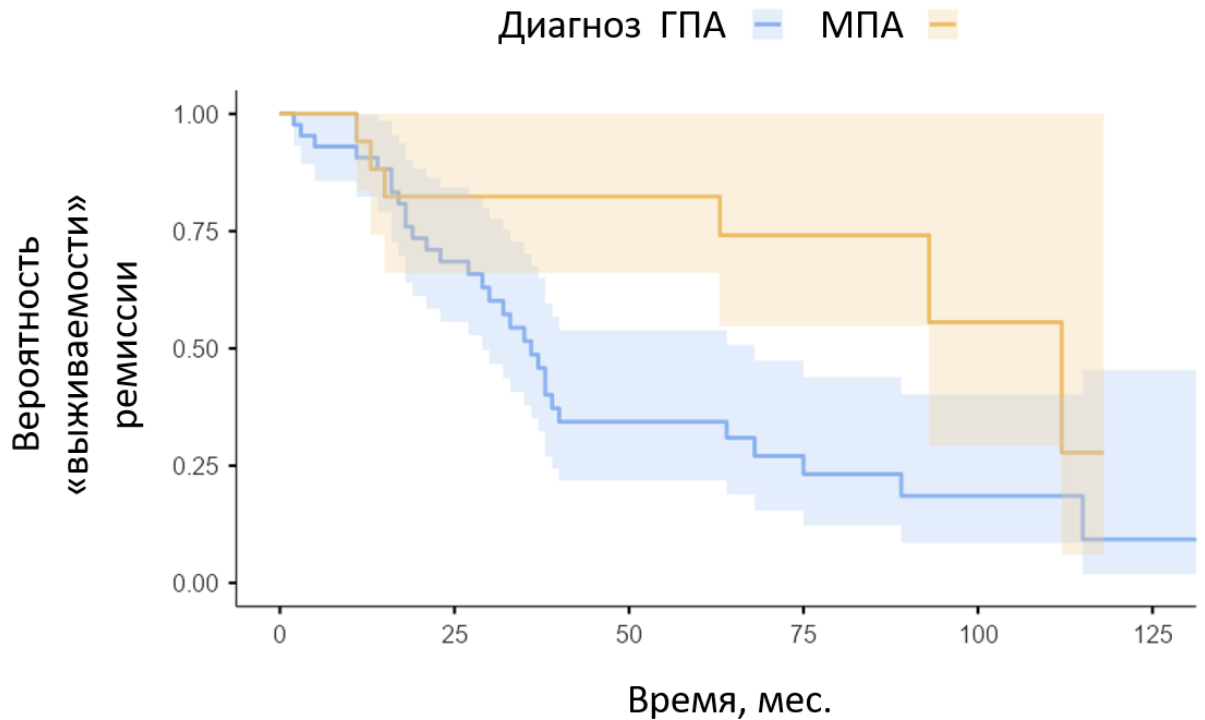


Рисунок 12 - Зависимость сохранения ремиссии у пациентов с ААВ в зависимости от времени в группах с диагнозом ГПА и МПА.

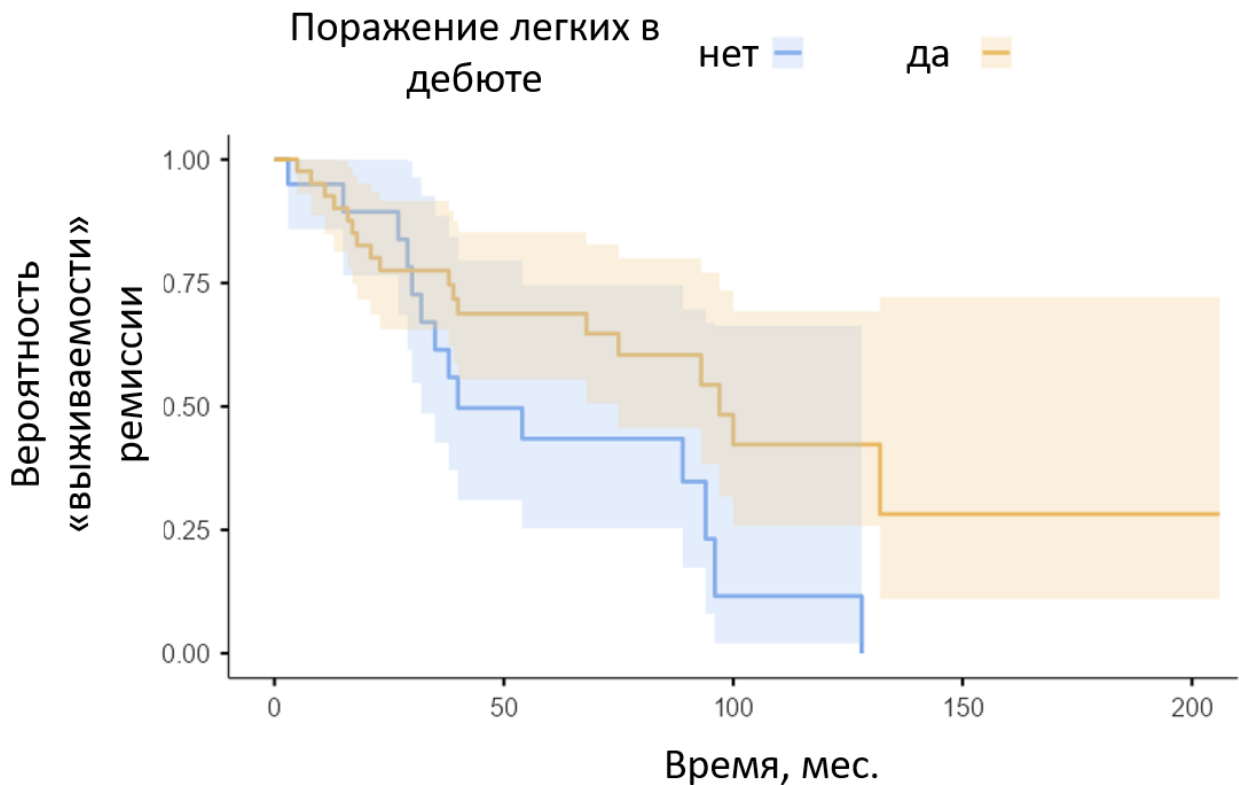


Рисунок 13 - Зависимость сохранения ремиссии у пациентов с ААВ в зависимости от времени в группе с поражением легких в дебюте и без

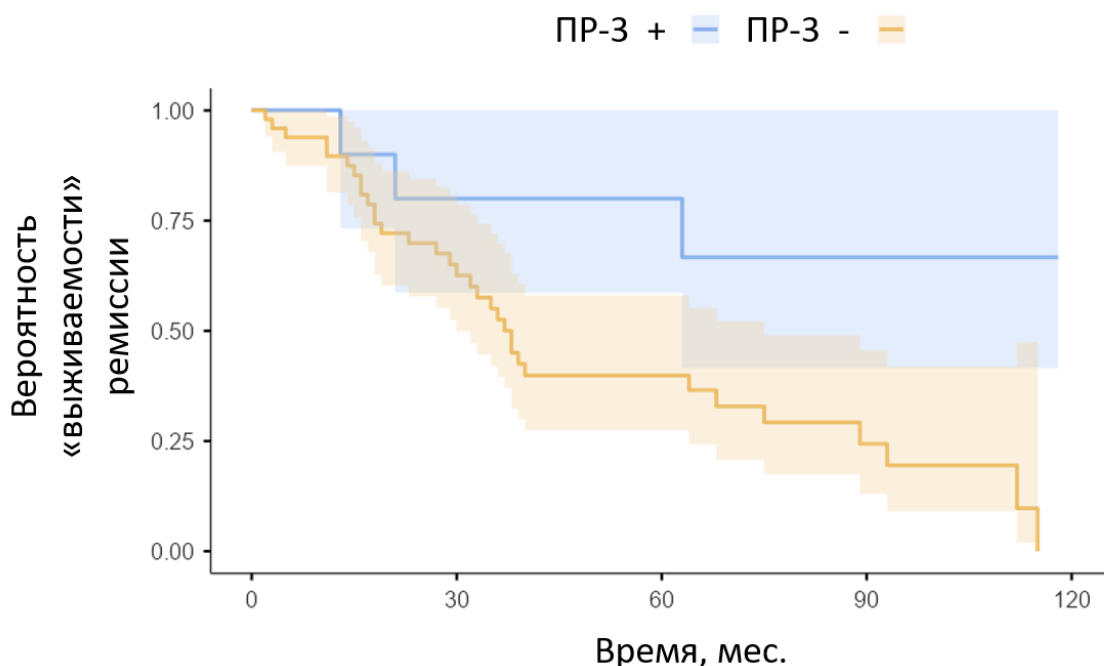


Рисунок 14 - Зависимость сохранения ремиссии у пациентов с ААВ в зависимости от времени в группе с позитивностью по АТ к ПР-3 и в группе без АТ к ПР-3.

При использовании многофакторной модели пропорциональных рисков по методу Кокса значимую ассоциацию с риском обострений имел диагноз ГПА (отношение рисков 3,067, ДИ 95% 1,249; 7,528, $p=0,014$). Поражение легких в дебюте болезни имело обратную ассоциацию (отношение рисков 0,407, ДИ 95% 0,198; 0,835, $p=0,014$) (значимость модели $p=0,033$).

Медиана времени до легочного обострения составила 40,0 [21,0; 87,0] месяцев. Риск легочных обострений не различался в зависимости от диагноза (лог-ранговый тест $\chi^2=0,220$, $p=0,639$), пола (лог-ранговый тест $\chi^2=0,228$, $p=0,633$), типа АНЦА (лог-ранговый тест $\chi^2=0,105$, $p=0,746$) проводимой индукционной (лог-ранговый тест $\chi^2=0,136$, $p=0,712$) и поддерживающей (лог-ранговый тест $\chi^2=0,688$, $p=0,407$) терапии. Риск был выше пациентов без поражения легких в дебюте (лог-ранговый тест $\chi^2=3,314$, $p=0,069$), но без достижения статистической значимости.

При составлении многофакторной модели пропорциональных рисков по методу Кокса для оценки ассоциации различных факторов с риском легочного обострения значимое ни один из факторов, показавших значимость в однофакторном анализе не сохранил ее (значимость модели $p=0,078$).

Медиана времени от первичного контакта до окончания наблюдения у пациентов без обострений составила 54,5 (23,5; 74,5) месяцев. За время ретроспективной оценки и динамического проспективного наблюдения, медиана которого составила 66,0 [29,0; 108,0] месяцев, в группе пациентов с тяжелым поражением легких было отмечено 7 летальных исходов. График выживаемости представлен на Рисунке 15. Причины летальных исходов и характеристики пациентов суммированы в Таблице 19. Различие в количестве летальных исходов в группах пациентов, развивших ДАК, и пациентов с полостями распада не было статистически достоверным ($P=0,102$).

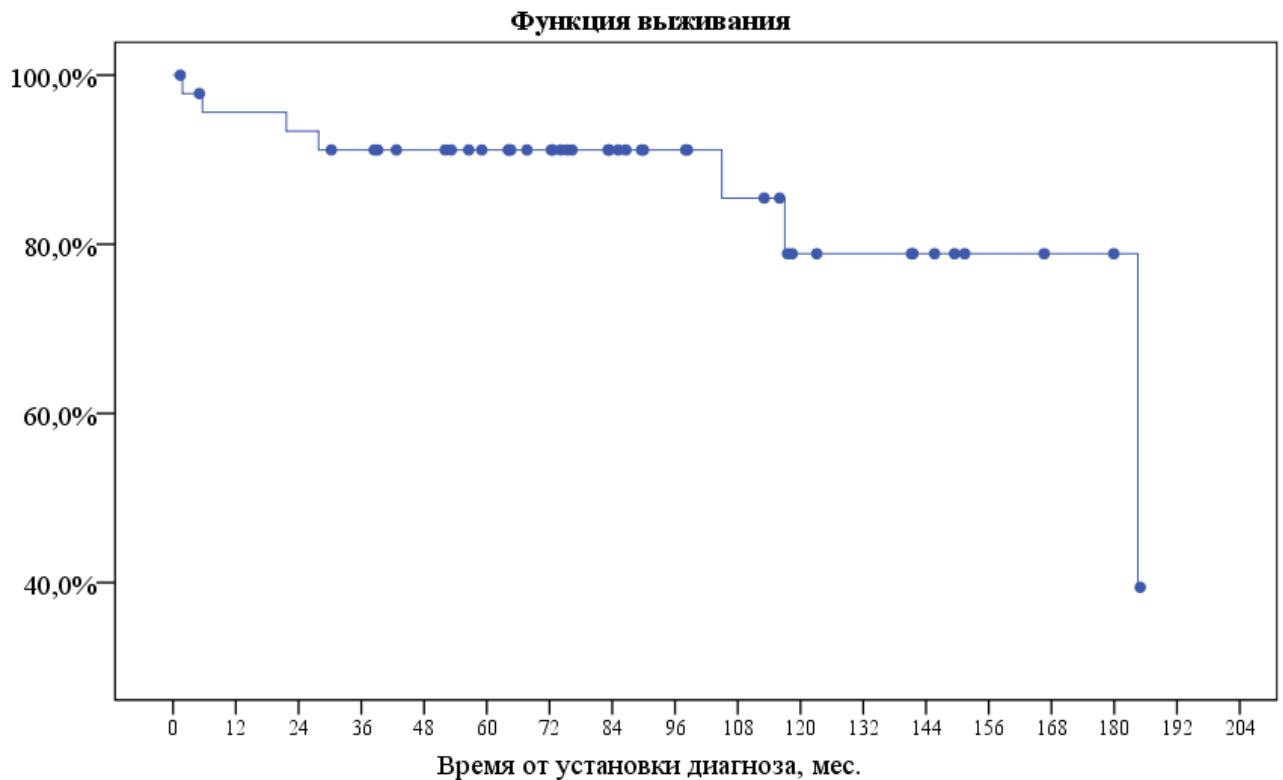


Рисунок 15 - Зависимость выживаемости пациентов с ААВ в зависимости от времени.

Таблица 20 - Информация по летальным исходам среди пациентов с образованием полостей распада, диффузным альвеолярным кровотечением или интерстициальным поражением.

Пациент	Возраст исхода	Диагноз, тип АНЦА	Вариант поражения легких	Терапия	Причина смерти
№1	23 года	ГПА АТ к ПР-3	Инфильтраты, очаги распада, полости	ЦФА в/в	Бактериальная инфекция
№2	65 лет	ГПА АТ к ПР-3	Инфильтраты, очаги распада, полости	ЦФА в/в, затем РТ	Сердечно- сосудистое осложнение
№3	38 лет	МПА АТ к МПО	Инфильтраты, ДАК, интерстициальные изменения	ЦФА в/в, затем ММФ	COVID-19, полиорганная недостаточность
№4	88 лет	ГПА АТ к ПР-3	Инфильтраты, ДАК, плевральный выпот	ЦФА в/в	Сепсис
№5	46 лет	МПА АТ к МПО	Инфильтраты, ДАК	ЦФА в/в	Сепсис, ОНМК
№6	46 лет	ГПА АТ к ПР-3	Инфильтраты, полости	ЦФА в/в, затем РТ	Неизвестно
№7	69 лет	МПА АТ к МПО	Инфильтраты, ДАК	ЦФА в/в, затем ММФ	Сепсис

Примечание: все пациенты получали лечение глюкокортикостероидами в составе комбинированной терапии. АТ к МПО – антитела к миелопероксидазе, АТ к ПР-3 – антитела к протеиназе-3, ГПА – гранулематоз с полиангиитом, ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение, ММФ – микофенолата мофетил, МПА – микроскопический полиангиит, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, РТ – ритуксимаб, ЦФА – циклофосфамид, COVID-19 – новая коронавирусная инфекция.

Среди пациентов, у которых было проведено динамическое наблюдение (n=61), на одном из этапов болезни были выявлены следующие осложнения: дыхательная недостаточность – 9,4%, терминальная хроническая почечная недостаточность – 6,25%, тромбозы и тромбоэмболии – 7,8%, катаракта – 15,6%, экзогенный кушингоидный синдром – 10,1%, гипогаммаглобулинемия – 23,4%, стероидный сахарный диабет – 1,6%, остеопороз – 21,9%, лейкопения - 6,3%

злокачественные солидные опухоли 3,1%, лекарственный гепатит - 1,6%, асептический некроз головки бедренной кости – 4,7%, сепсис 4,7%. Таким образом, наиболее часто встречалась гипогаммаглобулинемия, остеопороз и катаракта.

У 68 пациентов с поражением легких в анамнезе или на момент включения при первичном контакте было оценено качество жизни. По результатам данной оценки медиана уровня одышки по шкале mMRC составила 1,0 (0; 1,0) балл. Медиана суммарного результата по опроснику K-BILD составила 84,4 (60,7; 94,2) балла, медиана психологического компонента качества жизни составила 85,7 (67,9; 97,6), медиана компонента одышки и активности составила 79,2 (54,2; 91,7), медиана компонента, относящийся к симптомам со стороны грудной клетки, составила 88,9 (66,7; 100,0).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе представлены результаты обследования 235 пациентов с установленным диагнозом ГПА или МПА. Более подробно была рассмотрена группа из 169 пациентов, имевших признаки поражения легких по данным КТ органов грудной клетки высокого разрешения. В рассмотренной группе были оценены варианты, тяжесть и отдаленные исходы поражения легких, а также характер и эффективность проводимого лечения.

По полученным нами данным выявлена высокая частота изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки у пациентов с ААВ. Их распространённость в группе пациентов с ААВ (ГПА или МПА) составила 71,9%. У пациентов, позитивных по АНЦА к ПР-3, поражение легких обнаруживалось почти на 40% чаще, чем у позитивных по АНЦА к МПО, что могло бы указывать на более частую ассоциацию с диагнозом ГПА. Данную потенциальную ассоциацию подтвердить не удалось: вероятность поражения легких не различалась значимо у пациентов в зависимости от нозологического варианта ААВ. Известно, что поражение легких при ААВ является одним из наиболее частых вариантов манифестации болезни. Так, по данным наиболее крупных самостоятельных когорт прошлых лет частота его составляла от 42 до 66% от всех пациентов с ААВ [7,118,135]. Выявленная в проведенном нами исследовании частота поражения легких при ГПА или МПА, которая составляет примерно $\frac{3}{4}$ от всех пациентов нашей когорты, в целом согласуется с таковой в ранее опубликованных работах зарубежных авторов, хотя и несколько выше ее. В российской популяции по результатам предшествующих публикаций также как и в нашем настоящем исследовании отмечалась большая частота поражения легких по сравнению с западноевропейскими и американскими источниками. Так, у больных ГПА признаки поражения легких обнаруживались в 75-78% наблюдений по данным Бекетовой Т.В. [176], а у больных МПА – в 36-78,4% [11,177,178]. В более ранних работах частота поражения легких при МПА практически вдвое меньше той, которая получена в более поздних когортах. Данные различия могут быть обусловлены несколькими факторами. Возможно, описанные различия свидетельствуют о разнородности описанных когорт, в том

числе в зависимости от этнической принадлежности. Альтернативным объяснением может быть различие в частоте выполнения КТ органов грудной клетки высокого разрешения по сравнению с обычной рентгенографией, которая более доступна в странах с отличными от российской моделями здравоохранения и все еще выполняется достаточно широко при первичном обследовании. В нашем же исследовании всем пациентам было выполнено именно КТ высокого разрешения. Кроме того, определенный вклад в различия частоты фиксируемого поражения легких в зависимости от нозологической формы ААВ может вносить то, что подходы к классификации ААВ претерпели значительные изменения, в том числе в связи с разработкой новых классификационных критериев ГПА и МПА экспертами ACR и EULAR в 2022 г. [172,173].

Без сомнения можно утверждать, что результаты многолетних исследований ААВ позволили накопить определенный фактический материал и сформировать понимание наиболее частых вариантов патологических и рентгенологических изменений, характеризующих поражение легких при ГПА и МПА. Однако как большинство зарубежных работ, так и ряд работ российских авторов концентрировались именно на классических изменениях, таких как гранулематозные узлы и полости деструкции при ГПА. В нашем исследовании при ГПА узловые образования обнаруживались только у 25,1% пациентов, у большей части таких пациентов (более, чем в половине случаев) на месте узлов формировались полости распада, которые частично или полностью замещали собой объем самого узла. По данным одного британского исследования узлы в паренхиме легких обнаруживались при выполнении КТ у 30% пациентов с ААВ, а узлы с полостью – у 16% пациентов [179], что в целом согласуется с полученными нами результатами. У 18,8% пациентов с МПА из нашей когорты также были описаны узловые образования, не характерные для МПА с точки зрения патогенеза. Учитывая в части случаев ретроспективный характер оценки, такие изменения трудно однозначно атрибутировать активности МПА, но можно трактовать, как проявления очагового фиброза – признака перенесенного повреждения. Однако нами было принято решение классифицировать данные изменения именно как

узлы, поскольку так они были описаны врачами-специалистами при анализе КТ-изображений.

Наличие полостей распада является своего рода «визитной карточкой» ГПА еще со времен классических описаний, но следует подчеркнуть, что обнаруживаются такие изменения только у небольшой доли пациентов, страдающих данной нозологической формой ААВ [180]. Таким образом можно считать, что очаги гранулематозного воспаления по типу узлов или полостей распада, хоть и являются высокоспецифичными именно для ГПА, встречаются далеко не у всех пациентов даже с поражением легких и поэтому их нельзя рассматривать как необходимый критерий диагностики. Поэтому, вероятно, не следует придавать полостям распада излишней значимости при диагностике ГПА ввиду небольшой их распространенности у пациентов с ААВ. Хотя, безусловно, обнаружение полостей распада являются крайне важным фактором риска развития инфекционных осложнений и летального исхода, как было продемонстрировано в первом из приведенных клинических примеров. Следует отметить, что при таком поражении возникают трудности именно в лечении, а диагностика не составляет большого труда. С другой стороны, наличие полости распада в легком у пациента без однозначных признаков системного васкулита в других органах требует проведения широкого дифференциального диагноза, в том числе с инфекционным процессом и опухолью. В целом, обнаружение участков кавитации следует рассматривать как признак потенциально тяжелого течения болезни и серьезного прогноза.

Инфильтративное поражение (очаги по типу «матового стекла» и консолидации) обусловлены явлениями васкулита в большей степени, чем гранулематозным воспалением. Таким образом они могут обнаруживаться как при ГПА, так и при МПА. Именно инфильтративное поражение является наиболее часто встречаемым вариантом поражения легких при ААВ и обнаруживаются более чем в половине наблюдений. В нашем исследовании частота данных изменений не зависела от типа АНЦА и не была более

ассоциирована с диагнозом ГПА или МПА. Аналогичные результаты были получены и по результатам европейских исследователей [179].

ДАК с точки зрения интерпретации изображений, получаемых при выполнении КТ легких, можно рассматривать как особый вариант инфильтративного поражения легких. По результатам анализа данных КТ при ДАК как правило обнаруживаются обширные зоны инфильтрации паренхимы легких по типу «матового стекла» нередко с сохранением интактными субплевральных отделов и периваскулярной (периброхиальной) аккумуляцией изменений, кроме того, возможно наличие участков консолидации. Характерным считается появление признаков утолщения междолькового интерстиция в сочетании и признаками «матового стекла», что описывается обычно как симптом «булыжной мостовой» [181]. ДАК встречается при различных ревматических заболеваниях и множестве других состояний, но наиболее характерно для ААВ (ОШ по сравнению другими причинами составляет 72,56) [182]. В нашем исследовании ДАК было зарегистрировано у 12,8% пациентов, однако следует учитывать, что этими пациентами преимущественно оказывались те, кто пережил ДАК в анамнезе и был включен в исследование после разрешения этого проявления болезни. ДАК в изученной нами когорте в 4 раза чаще встречался при МПА, чем при ГПА. В то же время тип АНЦА, по всей видимости, не оказывают влияния на риск развития ДАК, хотя при позитивности по АНЦА любой специфичности вероятность развития ДАК оказывается значительно больше, чем у АНЦА-негативных пациентов. По данным зарубежных авторов трудно судить о зависимости частоты развития ДАК от типа АНЦА или нозологической принадлежности ААВ [170,183,184], вероятно, риски более или менее сопоставимы. Следует отметить, что большая ассоциация ДАК с МПА обусловлена в том числе особенностями современной нозологической классификации ААВ, поскольку ДАК является в большей степени проявлением васкулита, а не гранулематоза. ДАК часто сопряжено с развитием острой дыхательной недостаточности в активный период. Данный вариант поражения легких по сведениям, полученным из литературы, ассоциирован с достаточно высокой летальностью (до 15%) [170]. Дизайн нашего исследования не позволял в

достаточном количестве включать пациентов, умерших от ДАК в дебюте ААВ. Таким образом достоверно изучить краткосрочный прогноз при развитии ДАК оказалось затруднительно. Хотя, на основании полученных нами данных можно сделать вывод о том, что ДАК практически никогда не рецидивирует (при условии адекватного лечения). И не ассоциирован с плохим долговременным прогнозом при успешном лечении в острый период. Редкий пример рецидива ДАК описан выше во втором клиническом примере.

ИЗЛ в последние годы вызывает особый интерес у исследователей ААВ. Распространенность ИЗЛ при ААВ варьирует по данным авторов из разных стран и, вероятно, различается в зависимости от этничности пациентов. В одном из ранних описаний ИЗЛ в рамках ААВ у пациентов из Японии с диагнозом, трактованном как ААВ признаки ИЗЛ были описаны в 58,7% наблюдений [185]. В дальнейшем была установлена взаимосвязь между развитием ИЗЛ при ААВ и повышением уровня АНЦА именно к МПО [186–188]. Ряд исследователей полагают, что АНЦА к МПО обуславливают патогенез ИЗЛ путем активации нейтрофилов и выделения ими различных молекул-мессенджеров, вызывающих активацию фибробластов и отложение внеклеточного матрикса в интерстиции легких без выраженного интерстициального воспаления, по аналогии с развитием идиопатического легочного фиброза [189]. Частота ИЗЛ при ААВ, по результатам сопоставления эпидемиологических данных, значительно выше у пациентов азиатского происхождения, что до настоящего времени не находит убедительного теоретического объяснения [188].

При проведении нашего исследования был изучен вопрос о значении выявления АНЦА у пациентов с идиопатическими ИЗЛ. Проблема позитивности по АНЦА среди пациентов с ИЗЛ и ранее освещалась в литературе, однако данные исследований противоречивы по нескольким направлениям. В течение недавнего времени стало известно, что у небольшой части пациентов с ИЗЛ, позитивных по АНЦА, изменения в легких могут длительно сохраняться единственным проявлением заболевания еще до развития генерализованного ААВ с последующей постепенной генерализацией в течение нескольких лет. Так С. Liu и соавт. описали

небольшую когорту пациентов с картиной ОИП по данным КТ ОГК и повышением уровня циркулирующих АНЦА (как к ПР-3, так и к МПО). В течение более года от начала наблюдения практически у каждого третьего пациента развился генерализованный ААВ. Во всех таких наблюдениях обнаруживалось повышение именно антител к МПО [190]. Такие пациенты были обнаружены и при проведении нашего исследования. Они не были включены в основную когорту и не включались в статистический анализ в связи с отсутствием генерализованной формы ААВ. Не вполне ясна распространенность феномена позитивности по АНЦА при идиопатическом ИЗЛ. Liu et al. сообщают о количестве отобранных в когорту пациентов с ИЗЛ и положительным тестом на АНЦА, в то же время информация о частоте обнаружения АНЦА среди пациентов с ИЗЛ публикуется нечасто. Однако в нескольких исследованиях авторы из Азии приводят данную информацию: так частота позитивности по АНЦА среди пациентов с ИЗЛ в нескольких когортах варьировала от 6% до 35% [191–194]. В европейских когортах частота обнаружения АНЦА при ИЗЛ до настоящего времени специально не оценивалась. Среди пациентов с ИЗЛ, имевших АНЦА, диагноз ААВ устанавливается в несколько раз чаще, чем феномен позитивности по АНЦА [191,195]. Также в литературе европейскими авторами описаны редкие случаи трансформации (эволюции) заболевания из ИЗЛ с АНЦА в полноценный системный ААВ. В исследовании Sun et al. 2021 г., в котором период наблюдения составил 40 (27;58) мес., из 34 пациентов с ИЗЛ и АНЦА лишь 1 заболел МПА. В нашем исследовании распространенность позитивности по АНЦА среди пациентов с ИЗЛ не оценивалась в силу клинико-экономических причин. Ни один пациент с ИЗЛ и АНЦА из описанных нами не развил ААВ. Редкость феномена эволюции или трансформации ИЗЛ в собственно ААВ, с нашей точки зрения, позволяет рассматривать данную форму патологии скорее в сопоставлении с интерстициальными пневмониями с аутоиммунными признаками, чем в континууме развития ААВ.

В литературе описаны различные морфологические варианты или паттерны ИЗЛ с АНЦА: обычная и неспецифическая интерстициальные пневмонии,

организуемая пневмония, диффузное альвеолярное повреждение [196–198]. Имеется единственное описание сочетания легочного фиброза и эмфиземы с позитивностью по АНЦА у пациента 57 лет с индексом курильщика 80 пачка-лет [199]. Однозначно говорить о преобладании какого-либо паттерна в когортах пациентов с ИЗЛ и АНЦА не представляется возможным, данные относительно вариантов ИЗЛ существенно отличаются. Так по данным нескольких небольших исследований при ИЗЛ с АНЦА чаще встречается ОИП, а паттерны, отличные от ОИП - существенно реже [191,196,197]. Однако в относительно крупном исследовании Sun et al. 2021, включавшем 49 пациентов, частота ОИП напротив составляла всего 6,12%, НСИП - 67,35%, а неклассифицируемых ИЗЛ - 26,53% [192]. У пациентов нашей небольшой когорты не удастся выделить преобладающий паттерн поражения: встречались как ОИП, так и не ОИП в одинаковой пропорции. Можно предполагать, что низкая частота выявления НСИП в проведенном нами исследовании обусловлена тем, что признаки активности при включении в исследование выявлялись только у трети пациентов. Таким образом нефиброзирующий вариант НСИП, являющийся по сути одним из признаков активного легочного поражения, мог быть перенесен в анамнезе без специфических остаточных признаков.

В одном японском исследовании описываются биопсийные исследования ткани легкого 9 пациентов с ИЗЛ и повышением антител к МПО и/или к ПР-3. У 6 из 9 пациентов гистологическая картина соответствовала ОИП, а еще у 2 по результатам гистологического исследования диагноз был пересмотрен в пользу ОИП. При этом паттерны КТ соответствовали паттернам при исследовании биопсии. Признаков васкулита ни у одного из тех пациентов описано не было, однако у некоторых обнаруживались лимфоидные фолликулы и признаки бронхиолита, в двух случаях фолликулярный бронхиолит [196]. У одного из наших пациентов был также описан фолликулярный бронхиолит в сочетании с интерстициальной пневмонией.

По данным ряда авторов при ИЗЛ в рамках ААВ нет чёткого преобладания какого-либо типа АНЦА: антитела к МПО и ПР-3 обнаруживаются с сопоставимой

частотой [191,195]. Однако известно, что развитие ИЗЛ при ААВ скорее ассоциировано с наличием антител к МПО [200]. В связи с чем в части работ изначально отбирали пациентов, положительных по антителам к МПО, а в когорте Sun et al. антитела к МПО встречались почти в 10 раз чаще, чем антитела к ПР-3 [192]. Среди пациентов нашей когорты в группе АНЦА-ИЗЛ не было явного преобладания частоты обнаружения антител к МПО над антителами к ПР-3.

В одном японском исследовании проводилось сравнение группы ИЗЛ с АНЦА и картиной ОИП по КТ и биопсии с группой больных идиопатическим легочным фиброзом, представляющим собой самостоятельное заболевания с паттерном ОИП. У пациентов с ОИП при положительных АНЦА находили признаки умеренной инфильтрации по КТ и больше нейтрофилов 9.05 против 3,52 в смывах БАЛ. Данным фактом авторы объясняют лучший ответ на иммуносупрессивное лечение в данной подгруппе. Однако лабораторные маркеры системного воспаления, показатели ФВД, анамнестические данные в данных группах не отличались. В описанном исследовании в течение 150 мес. 3 из 12 пациентов с ИЗЛ с АНЦА заболели МПА, а медиана выживаемости в этой группе составила 132 мес. [201].

В нашей когорте субклинические признаки ИЗЛ выявлены практически у каждого пятого пациента, однако определенное ИЗЛ с конкретным паттерном – всего у нескольких пациентов: у 4 – ОИП и у 4 НСИП. В связи с малым количеством таких наблюдений не удалось оценить наличие статистического различия в частоте развития НСИП и ОИП в зависимости от типа АНЦА и диагноза ААВ. Помимо этого, интерстициальные субклинические изменения, вероятно, не зависят у наших пациентов от типа АНЦА, хотя и отмечалось некоторое статистически не значимое преобладание пациентов с АНЦА к МПО и с диагнозом МПА. Аналогичные данные по частоте ИЗЛ получены Е.М. Щеголевой и соавт., но только у пациентов с МПА [11].

Необходимо отметить, что субклинические интерстициальные изменения не сопровождаются какими-либо функциональными нарушениями, в том числе

снижением ЖЕЛ. Их значение для формирования лечебной тактики и прогноза требует критической оценки и дальнейшего изучения.

В нашей работе помимо описания частоты и структуры различных клинико-рентгенологических вариантов поражения легких, была предпринята попытка установить связь между нозологической формой и типом циркулирующих АНЦА.

Легочно-почечный синдром, описанный в классическом варианте Гудпасчером при болезни, ассоциированной с антителами к базальной мембране клубочков, может наблюдаться и при ААВ [202–204]. В нашей когорты у 20 (66,7%) пациентов с ДАК наблюдалось и поражение почек по типу быстропрогрессирующего гломерулонефрита. Аналогичные данные приводятся и другими авторами [205]. Интересно, что среди 28 пациентов с наличием полостей распада у 3 (10,7%) также был отмечен быстропрогрессирующий гломерулонефрит, что является менее характерным сочетанием. У 2 пациентов на разных этапах болезни отмечались признаки как образования полостей распада, так и ДАК. Такое сочетание еще раз указывает на возможность сочетания как признаков гранулематозного воспаления, так и признаков собственно васкулита у одного и того же пациента.

Известно, что с вероятностью поражения легких ассоциировано наличие АНЦА вообще. Некоторыми авторами приводится указание на большую значимость в оценке риска любого варианта поражения легких именно антител к ПР-3. Так в исследовании Mohammad et al., 2017 92% пациентов с поражением легких по данным КТ легких были позитивны по АНЦА, а соотношение ассоциации с АНЦА к ПР-3 и к МПО составило 63% и 37% [179]. В нашем исследовании, в том числе по результатам регрессионного анализа, подтверждается предиктивная роль позитивности по АНЦА в прогнозировании вероятности поражения легких, при схожем соотношении риска при наличии АНЦА против ПР-3 или МПО. Кроме того, была выявлена ассоциация с такими общими проявлениями активности как лихорадка и пурпура. По данным литературы, данные симптомы также выявляются достаточно часто (более чем в 80%), однако специальный анализ в этом отношении зарубежными авторами не проводился.

Прогноз у пациентов с ААВ за последние десятилетия изменился драматически благодаря внедрению новых классов препаратов, в том числе ритуксимаба взамен циклофосфида. Так в крупных исследованиях, проводимых в 2010х годах было показано, что ритуксимаб по крайней мере не уступает по эффективности циклофосфиду при индукции ремиссии [81,114], а в более поздних исследованиях была доказана его большая эффективность по сравнению с «золотым стандартом» поддерживающей терапии - азатиоприном [135,137]. Дизайн нашего исследования не был специально спланирован для сравнения эффективности различных протоколов индукционной и поддерживающей терапии, однако результаты анализа побочных данных согласуются с актуальными представлениями о преимуществах генно-инженерных препаратов.

В нашем исследовании оценивалась частота обострений ААВ в зависимости от различных потенциальных факторов риска. Так риск обострений был выше у пациентов с диагнозом ГПА и у мужчин. Ниже риск обострений был у пациентов с поражением легких в дебюте и при наличии поражения почек, что может объясняться более агрессивным подходом к лечению. Зависимость смертности от тех или иных факторов не оценивалась в связи с небольшим количеством наблюдаемых летальных исходов. По данным литературы смертность оказывается выше у пациентов с позитивностью по АНЦА к МПО [179]. По данным отечественных авторов, наиболее важными причинами неблагоприятных исходов являются поражение легких в 37,8%, осложнения иммуносупрессивной терапии в 35,1% и терминальная почечная недостаточность в 13,5%. Однако в проспективных когортах 2000х и 2010х годов замечено снижение влияния легочного поражения на смертность и напротив возрастание роли сердечно-сосудистых осложнений до 29,4% и осложнений иммуносупрессии до 47,1% [10,11]. По нашим данным среди причин летальных исходов были отмечены обострения основного заболевания, инфекционные осложнения и сердечно-сосудистые заболевания, что подтверждает современные тенденции.

В качестве значимого ограничения нашего исследования следует назвать его преимущественно ретроспективный дизайн. Учитывая редкость ААВ в общей

популяции, по нашему представлению объем полученной выборки в 235 пациентов можно считать преимуществом исследования, хотя он и уступает некоторым наиболее крупным международным исследованиям. К преимуществам можно отнести также и то, что нами проведен детальный анализ КТ изображений именно высокого разрешения, а не просто проанализированы имевшиеся письменные заключения, кроме того, удалось изучить прогноз пациентов с ААВ на достаточно продолжительном периоде времени после установки диагноза, впервые в российской популяции описан феномен позитивности по АНЦА при ИЗЛ в контексте ААВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинико-рентгенологическая картина ААВ многообразна. Она включает как общие признаки активного васкулита, так и признаки поражения отдельных органов и систем. Поражение легких при ГПА и МПА является частым вариантом вовлечения органов-мишеней и встречается в 71,9% случаев. Частота поражения легких различается в зависимости от типа циркулирующих АНЦА и нозологического варианта болезни. Наиболее частым вариантом поражения является инфильтративное поражение. Кроме того, нередко узловые образования и полости распада (исключительно при ГПА), интерстициальные изменения и легочный фиброз. ДАК наиболее характерно для МПА, хотя достоверно не связано наличием АНЦА к МПО, специфичных в большей степени для МПА. Риск поражения легких больше у пациентов, позитивных по АНЦА в независимости от их типа, и при наличии антител к ПР-3 по сравнению с антителами МПО. Риск обострений при ААВ достаточно высок, обострения наблюдаются у 59,4% пациентов. Риск обострений был выше у пациентов с ГПА и ниже у пациентов с поражением легких в дебюте. Медиана безрецидивной выживаемости составляет 40,0 месяцев при медиане общего времени наблюдения, включая ретроспективный и проспективный компоненты наблюдения, составившей 67 месяцев.

ВЫВОДЫ

1. Поражение легких выявлено у 169 из 235 (71,9%) пациентов с установленным диагнозом ГПА или МПА, в том числе в дебюте заболевания - у 81 (34,5%) пациента, и было одним из самых частых вариантов вовлечения органов-мишеней при ААВ.
2. Основными клинико-рентгенологическими вариантами поражения легких при ГПА и МПА были: инфильтраты – 38,7%, узловые образования – 23,4%, в том числе с образованием полостей распада – 11,9%, субклинические интерстициальные изменения и интерстициальные пневмонии – 17,9% и 3,4% соответственно. Кроме того, встречались фиброзные изменения по типу очагового (32,3%) или линейного пневмофиброза (24,3%), а также бронхоэктазы (8,9%) и плеврит (1,3%).
3. Диффузное альвеолярное кровотечение чаще встречалось при МПА, чем при ГПА (28,1% и 7,0% соответственно, $p < 0,001$), однако частота его не зависела от типа АНЦА. Узловые образования чаще обнаруживались при ГПА (25,1%), чем при МПА (18,8%) ($P = 0,018$), однако также не зависели от типа АНЦА. Полости распада обнаруживались исключительно при ГПА и были чаще ассоциированы с АНЦА к ПР-3, чем к МПО (21,7% против 2,4%, $p < 0,001$).
4. Вероятность поражения легких была ассоциирована с позитивностью по АНЦА ($p = 0,01$), а также с общими проявлениями активности (лихорадка или снижение массы тела, $p = 0,04$) и кожной сыпью ($p = 0,045$), что также подтверждается моделью многофакторной логистической регрессии.
5. В группе пациентов с полостями распада, ДАК или ИЗЛ в течение срока наблюдения с медианой 66,0 [29,0; 108,0] месяцев частота обострений составила 57,4%, а обострения с вовлечением легких наблюдались в 49,2%. Медиана времени безрецидивной выживаемости составила 32,0 [16,0; 64,0] месяца. При построении многофакторной регрессионной модели Кокса риск обострения был ассоциирован с диагнозом ГПА (отношение рисков 3,067, ДИ 95% [1,249; 7,528], $p = 0,014$) и имел обратную ассоциацию с поражением легких в дебюте болезни (отношение рисков 0,407, ДИ 95% [0,198; 0,835], $p = 0,014$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с установленным диагнозом АНЦА-ассоциированного васкулита рекомендуется выполнение КТ легких высокого разрешения для выявления поражения легких.
2. При признаках рецидива заболевания показано выполнять КТ легких даже в отсутствие клинических признаков поражения легких.
3. У пациентов, достигших ремиссии заболевания КТ легких следует выполнять не реже 1 раза в 12 месяцев.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит

ПР-3 – протеиназа-3

МПО – миелопероксидаза

МПА – микроскопический полиангиит

ГПА – гранулематоз с полиангиитом

КТ – компьютерная томография

ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение

BVAS - Birmingham Vasculitis Activity Score

VDI – Vasculitis Damage Index

ПР-3 – протеиназа-3

МПО – миелопероксидаза

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Watts, R. A. What is known about the epidemiology of the vasculitides? / R. A. Watts, S. Lane, D. G. I. Scott // Best practice & research. Clinical rheumatology. – 2005. – Т. 19. – № 2. – С. 191-207.
2. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides / J. C. Jennette, R. J. Falk, P. A. Bacon [et al.] // Arthritis and Rheumatism. – 2013. – Т. 65. – № 1. – С. 1-11.
3. Семенкова, Е.Н. Системные некротизирующие васкулиты // Е.Н. Семенкова. — Москва : Рус. врач, 2001. — 95 с.
4. Mortality in ANCA-associated vasculitis: ameta-analysis of observational studies / J. A. Tan, N. Dehghan, W. Chen [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2017. – Т. 76. – № 9. – С. 1566-1574.
5. Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort / J. H. Schirmer, M. N. Wright, R. Vonthein [et al.] // Rheumatology (Oxford, England). – 2016. – Т. 55. – № 1. – С. 71-79.
6. Long-Term Outcomes Among Participants in the WEGENT Trial of Remission-Maintenance Therapy for Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) or Microscopic Polyangiitis / X. Puéchal, C. Pagnoux, É. Perrodeau [et al.] // Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.). – 2016. – Т. 68. – № 3. – С. 690-701.
7. Clinical characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides: Impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity / R. Solans-Laqué, G. Fraile, M. Rodriguez-Carballeira [et al.] // Medicine. – 2017. – Т. 96. – № 8.
8. Zhou, P. Impact of interstitial lung disease on mortality in ANCA-associated vasculitis: A systematic literature review and meta-analysis / P. Zhou, J. Ma, G. Wang // Chronic respiratory disease. – 2021. – Т. 18.
9. Incidence and Patterns of Interstitial Lung Disease and Their Clinical Impact on Mortality in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis:

Korean Single-Centre Observational Study / J. W. Ha, J. Y. Pyo, S. S. Ahn [et al.] // Journal of Immunology Research. – 2022. – Т. 2022. – С. 1-7.

10. Изменение клинического течения и прогноза гранулематоза с полиангиитом (Вегенера): результаты 40-летнего наблюдения / П. И. Новиков, С. В. Моисеев, Е. И. Кузнецова [и др.] // Клиническая Фармакология И Терапия. – 2014. – Т. 23. – № 1. – С. 32-37.

11. Варианты течения и исходы микроскопического полиангиита / Е. М. Щеголева, Н. М. Буланов, Е. С. Виноградова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 23. – № 3. – С. 35-40.

12. 2020 international consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis / S. Moiseev, J. W. Cohen Tervaert, Y. Arimura [et al.] // Autoimmunity Reviews. – 2020. – Т. 19. – № 9. – С. 102618.

13. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis / P. C. Grayson, C. Ponte, R. Suppiah [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. – 2022. – Т. 81. – № 3. – С. 309-314.

14. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort / C. Comarmond, C. Pagnoux, M. Khellaf [et al.] // Arthritis and Rheumatism. – 2013. – Т. 65 – № 1. – С. 270-281.

15. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): A study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) / V. Cottin, E. Bel, P. Bottero [et al.] // Autoimmunity Reviews. – 2017. – Т. 16. – № 1. – С. 1-9.

16. Systemic vasculitis in the 1980s--is there an increasing incidence of Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis? / M. Andrews, M. Edmunds, A. Campbell [et al.] // Journal of the Royal College of Physicians of London. – 1990. – Т. 24. – № 4. – С. 284-288.

17. Prevalence and incidence of Wegener's granulomatosis in the UK general practice research database / R.A. Watts, A. Al-Taiar, D. Scott, A. Macgregor // *Arthritis Rheum.* – 2009. – T. 61. - № 10. – C. 1412-6.
18. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources / M. F. Cotch, G. S. Hoffman, D. E. Yerg [et al.] // *Arthritis and Rheumatism.* – 1996. – T. 39. – № 1. – C. 87-92.
19. The Epidemiology of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis in Olmsted County, Minnesota: A Twenty-Year US Population-Based Study / A. Berti, D. Cornec, C. S. Crowson [et al.] // *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, N.J.). – 2017. – T. 69. – № 12. – C. 2338-2350.
20. Renal vasculitis in Japan and the UK--are there differences in epidemiology and clinical phenotype? / R. A. Watts, D. G. I. Scott, D. R. W. Jayne [et al.] // *Nephrology, Dialysis.* – 2008. – T. 23. – № 12. – C. 3928-3931.
21. Evaluation of a new algorithm in classification of systemic vasculitis / L.-J. Liu, M. Chen, F. Yu [et al.] // *Rheumatology* (Oxford, England). – 2008. – T. 47. – № 5. – C. 708-712.
22. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate / A. Mahr, L. Guillevin, M. Poissonnet, S. Aymé // *Arthritis and Rheumatism.* – 2004. – T. 51. – № 1. – C. 92-99.
23. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis / P. A. Lyons, T. F. Rayner, S. Trivedi [et al.] // *The New England Journal of Medicine.* – 2012. – T. 367. – № 3. – C. 214-223.
24. Association Between HLA-DPB1 and Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis in Children / K. M. Gibson, B. I. Drögemöller, D. Foell [et al.] // *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, N.J.). – 2023. – T. 75. – № 6. – C. 1048-1057.
25. DRB1*15 allele is a risk factor for PR3-ANCA disease in African Americans / Y. Cao, J. L. Schmitz, J. Yang [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology: JASN.* – 2011. – T. 22. – № 6. – C. 1161-1167.

26. Identification and functional characterization of a novel susceptibility locus for small vessel vasculitis with MPO-ANCA / J. Dahlqvist, D. Ekman, B. Sennblad [et al.] // *Rheumatology* (Oxford, England). – 2022. – T. 61. – № 8. – C. 3461-3470.
27. Association of ATG7 gene polymorphisms with microscopic polyangiitis in Chinese individuals / L. Chu, H. Zhong, Y. Zhu [et al.] // *American Journal of Translational Research*. – 2022. – T. 14. – № 10. – C. 7239-7251.
28. Genetic variants in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis / C. Rahmattulla, A. L. Mooyaart, D. van Hooven [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2016. – T. 75. – № 9. – C. 1687-1692.
29. Histone modification signature at myeloperoxidase and proteinase 3 in patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis / J. Yang, H. Ge, C. J. Poulton [et al.] // *Clinical Epigenetics*. – 2016. – T. 8. – C. 85.
30. Epigenetic basis for aberrant upregulation of autoantigen genes in humans with ANCA vasculitis / D. J. Ciavatta, J. Yang, G. A. Preston [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2010. – T. 120. – № 9. – C. 3209-3219.
31. Gene-Specific DNA Methylation Changes Predict Remission in Patients with ANCA-Associated Vasculitis / B. E. Jones, J. Yang, A. Muthigi [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. – 2017. – T. 28. – № 4. – C. 1175-1187.
32. Dysregulation of autoantigen genes in ANCA-associated vasculitis involves alternative transcripts and new protein synthesis / E. A. McInnis, A. K. Badhwar, A. Muthigi [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. – 2015. – T. 26. – № 2. – C. 390-399.
33. Popa, E. R. The relation between *Staphylococcus aureus* and Wegener's granulomatosis: current knowledge and future directions / E. R. Popa, J. W. C. Tervaert // *Internal Medicine* (Tokyo, Japan). – 2003. – T. 42. – № 9. – C. 771-780.
34. Environmental factor and inflammation-driven alteration of the total peripheral T-cell compartment in granulomatosis with polyangiitis / A. Kerstein, S. Schöler, O. Cabral-Marques [et al.] // *Journal of Autoimmunity*. – 2017. – T. 78. – C. 79-91.
35. Bryant, M. C. A case of ANCA-associated vasculitis in a 16-year-old female following SARS-COV-2 infection and a systematic review of the literature / M. C.

- Bryant, L. T. Spencer, A. Yalcindag // *Pediatric Rheumatology Online Journal*. – 2022. – T. 20. – № 1. – C. 65.
36. Pendergraft, W. F. Trojan horses: drug culprits associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) vasculitis / W. F. Pendergraft, J. L. Niles // *Current Opinion in Rheumatology*. – 2014. – T. 26. – № 1. – C. 42-49.
37. Shochet, L. Animal Models of ANCA Associated Vasculitis / L. Shochet, S. Holdsworth, A. R. Kitching // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – T. 11. – C. 525.
38. Natural autoantibodies to myeloperoxidase, proteinase 3, and the glomerular basement membrane are present in normal individuals / Z. Cui, M. Zhao, M. Segelmark, T. Hellmark // *Kidney International*. – 2010. – T. 78. – № 6. – C. 590-597.
39. Comparison of characteristics of natural autoantibodies against myeloperoxidase and anti-myeloperoxidase autoantibodies from patients with microscopic polyangiitis / P.-C. Xu, Z. Cui, M. Chen [et al.] // *Rheumatology (Oxford, England)*. – 2011. – T. 50. – № 7. – C. 1236-1243.
40. Epitope analysis of myeloperoxidase (MPO) specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in MPO-ANCA-associated glomerulonephritis / A. Fujii, K. Tomizawa, Y. Arimura [et al.] // *Clinical Nephrology*. – 2000. – T. 53. – № 4. – C. 242-252.
41. Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis / A. J. Roth, J. D. Ooi, J. J. Hess [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2013. – T. 123. – № 4. – C. 1773-1783.
42. Preston, G. A. New insights that link microbes with the generation of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: the theory of autoantigen complementarity / G. A. Preston, W. F. Pendergraft, R. J. Falk // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2005. – T. 14. – № 3. – C. 217-222.
43. Autoimmunity is triggered by cPR-3(105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3 / W. F. Pendergraft, G. A. Preston, R. R. Shah [et al.] // *Nature Medicine*. – 2004. – T. 10. – № 1. – C. 72-79.

44. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis / R. Kain, M. Exner, R. Brandes [et al.] // *Nature Medicine*. – 2008. – Т. 14. – № 10. – С. 1088-1096.
45. Клиническое значение атипичных антинейтрофильных антител у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами / Зыкова А.С., Буланов Н.М., Гитель Е.П. [и др.] // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2019. – Т. 28. – № 3. – С. 34-38.
46. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with inflammatory bowel disease show no correlation with proteinase 3, lactoferrin, myeloperoxidase, elastase, cathepsin G and lysozyme: a Singapore study / C. J. Ooi, B. L. Lim, W. K. Cheong [et al.] // *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. – 2000. – Т. 29. – № 6. – С. 704-707.
47. PR3-ANCA: a promising biomarker for ulcerative colitis with extensive disease / M. Mahler, D. P. Bogdanos, P. Pavlidis [et al.] // *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. – 2013. – Т. 424. – С. 267-273.
48. Goodpasture syndrome and anti-glomerular basement membrane disease / F. Reggiani, V. L'Imperio, M. Calatroni [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2023. – Т. 41. – № 4. – С. 964-974.
49. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro / R. J. Falk, R. S. Terrell, L. A. Charles, J. C. Jennette // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1990. – Т. 87. – № 11. – С. 4115-4119.
50. Aggravation of anti-myeloperoxidase antibody-induced glomerulonephritis by bacterial lipopolysaccharide: role of tumor necrosis factor- α / D. Huugen, H. Xiao, A. van Esch [et al.] // *The American Journal of Pathology*. – 2005. – Т. 167. – № 1. – С. 47-58.
51. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis / A. Schreiber, H. Xiao, J. C. Jennette [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. – 2009. – Т. 20. – № 2. – С. 289-298.

52. Membrane proteinase 3 expression in patients with Wegener's granulomatosis and in human hematopoietic stem cell-derived neutrophils / A. Schreiber, B. Otto, X. Ju [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology: JASN. – 2005. – T. 16. – № 7. – C. 2216-2224.
53. Activation of Syk in neutrophils by antineutrophil cytoplasm antibodies occurs via Fcγ receptors and CD18 / P. Hewins, J. M. Williams, M. J. O. Wakelam, C. O. S. Savage // Journal of the American Society of Nephrology: JASN. – 2004. – T. 15. – № 3. – C. 796-808.
54. Kettritz, R. Crosslinking of ANCA-antigens stimulates superoxide release by human neutrophils / R. Kettritz, J. C. Jennette, R. J. Falk // Journal of the American Society of Nephrology: JASN. – 1997. – T. 8. – № 3. – C. 386-394.
55. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies engage and activate human neutrophils via Fc γ RIIa / A. J. Porges, P. B. Redecha, W. T. Kimberly [et al.] // Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950). – 1994. – T. 153. – № 3. – C. 1271-1280.
56. Antineutrophil cytoplasm antibodies directed against myeloperoxidase augment leukocyte-microvascular interactions in vivo / M. A. Little, C. L. Smyth, R. Yadav [et al.] // Blood. – 2005. – T. 106. – № 6. – C. 2050-2058.
57. Phosphatidylinositol 3-kinase controls antineutrophil cytoplasmic antibodies-induced respiratory burst in human neutrophils / R. Kettritz, M. Choi, W. Butt [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology: JASN. – 2002. – T. 13. – № 7. – C. 1740-1749.
58. Williams, J. M. Characterization of the regulation and functional consequences of p21ras activation in neutrophils by antineutrophil cytoplasm antibodies / J. M. Williams, C. O. S. Savage // Journal of the American Society of Nephrology: JASN. – 2005. – T. 16. – № 1. – C. 90-96.
59. Schreiber, A. Membrane proteinase 3 expression and ANCA-induced neutrophil activation / A. Schreiber, F. C. Luft, R. Kettritz // Kidney International. – 2004. – T. 65. – № 6. – C. 2172-2183.
60. Neutrophil membrane expression of proteinase 3 (PR3) is related to relapse in PR3-ANCA-associated vasculitis / A. A. Rarok, C. A. Stegeman, P. C. Limburg, C. G. M.

- Kallenberg // Journal of the American Society of Nephrology: JASN. – 2002. – T. 13. – № 9. – C. 2232-2238.
61. Papayannopoulos, V. NETs: a new strategy for using old weapons / V. Papayannopoulos, A. Zychlinsky // Trends in Immunology. – 2009. – T. 30. – NETs. – № 11. – C. 513-521.
62. Abnormal conformation and impaired degradation of propylthiouracil-induced neutrophil extracellular traps: implications of disordered neutrophil extracellular traps in a rat model of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis / D. Nakazawa, U. Tomaru, A. Suzuki [et al.] // Arthritis and Rheumatism. – 2012. – T. 64. – Abnormal conformation and impaired degradation of propylthiouracil-induced neutrophil extracellular traps / D. Nakazawa, U. Tomaru, A. Suzuki [et al.] // Arthritis Rheum. – № 11. – C. 3779-3787.
63. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis / K. Kessenbrock, M. Krumbholz, U. Schönermarck [et al.] // Nature Medicine. – 2009. – T. 15. – № 6. – C. 623-625.
64. Neutrophil extracellular traps mediate transfer of cytoplasmic neutrophil antigens to myeloid dendritic cells toward ANCA induction and associated autoimmunity / S. Sangaletti, C. Tripodo, C. Chiodoni [et al.] // Blood. – 2012. – T. 120. – № 15. – C. 3007-3018.
65. Gupta, S. The role of neutrophils and NETosis in autoimmune and renal diseases / S. Gupta, M. J. Kaplan // Nature Reviews. Nephrology. – 2016. – T. 12. – № 7. – C. 402-413.
66. Therapeutic Myeloperoxidase Inhibition Attenuates Neutrophil Activation, ANCA-Mediated Endothelial Damage, and Crescentic GN / M. Antonelou, E. Michaëlsson, R. D. R. Evans [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology: JASN. – 2020. – T. 31. – № 2. – C. 350-364.
67. Amanakis, G. Cyclophilin D: An Integrator of Mitochondrial Function / G. Amanakis, E. Murphy // Frontiers in Physiology. – 2020. – T. 11. – C. 595.
68. Regulation of NETosis and Inflammation by Cyclophilin D in Myeloperoxidase-Positive Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis / T. Kudo, D.

Nakazawa, K. Watanabe-Kusunoki [et al.] // *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, N.J.). – 2023. – T. 75. – № 1. – C. 71-83.

69. Proteinase 3, the major autoantigen of Wegener's granulomatosis, enhances IL-8 production by endothelial cells in vitro / S. P. Berger, M. A. Seelen, P. S. Hiemstra [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. – 1996. – T. 7. – № 5. – C. 694-701.

70. Kurosawa, S. The soluble endothelial protein C receptor binds to activated neutrophils: involvement of proteinase-3 and CD11b/CD18 / S. Kurosawa, C. T. Esmon, D. J. Stearns-Kurosawa // *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950). – 2000. – T. 165. – № 8. – C. 4697-4703.

71. Plasma levels of soluble endothelial cell protein C receptor in patients with Wegener's granulomatosis / M. M. Boomsma, D. J. Stearns-Kurosawa, C. A. Stegeman [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2002. – T. 128. – № 1. – C. 187-194.

72. Antibodies to proteinase 3 mediate expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) / W. J. Mayet, A. Schwarting, T. Orth [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. – 1996. – T. 103. – № 2. – C. 259-267.

73. Renal expression of ICAM-1 and VCAM-1 in ANCA-associated glomerulonephritis--are there differences among serologic subgroups? / P. Arrizabalaga, M. Solé, C. Iglesias [et al.] // *Clinical Nephrology*. – 2006. – T. 65. – № 2. – C. 79-86.

74. Human endothelial cells express proteinase 3, the target antigen of anticytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis / W. J. Mayet, E. Csernok, C. Szymkowiak [et al.] // *Blood*. – 1993. – T. 82. – № 4. – C. 1221-1229.

75. ANCA antigens, proteinase 3 and myeloperoxidase, are not expressed in endothelial cells / W. F. Pendergraft, D. A. Alcorta, M. Segelmark [et al.] // *Kidney International*. – 2000. – T. 57. – № 5. – C. 1981-1990.

76. Anti-plasminogen antibodies compromise fibrinolysis and associate with renal histology in ANCA-associated vasculitis / A. E. Berden, S. L. Nolan, H. L. Morris [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. – 2010. – T. 21. – № 12. – C. 2169-2179.

77. Kallenberg, C. G. M. Complement system activation in ANCA vasculitis: A translational success story? / C. G. M. Kallenberg, P. Heeringa // *Molecular Immunology*. – 2015. – T. 68. – № 1. – C. 53-56.
78. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis / D. R. W. Jayne, P. A. Merkel, T. J. Schall [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – T. 384. – № 7. – C. 599-609.
79. Regulatory B cells in ANCA-associated vasculitis / B. Wilde, M. Thewissen, J. Damoiseaux [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2013. – T. 72. – № 8. – C. 1416-1419.
80. Cupps, T. R. Suppression of human B lymphocyte function by cyclophosphamide / T. R. Cupps, L. C. Edgar, A. S. Fauci // *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950). – 1982. – T. 128. – № 6. – C. 2453-2457.
81. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis / J. H. Stone, P. A. Merkel, R. Spiera [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – T. 363. – № 3. – C. 221-232.
82. Cellular immune regulation in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitides / A. von Borstel, J. S. Sanders, A. Rutgers [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2018. – T. 17. – № 4. – C. 413-421.
83. The frequency of Treg subsets distinguishes disease activity in ANCA vasculitis / C. Agosto-Burgos, E.Y. Wu, M.A. Iannone // *Clin Transl Immunology*. – 2022. – Т. 11. – № 11. – C. e1428.
84. Persistent T-cell activation and clinical correlations in patients with ANCA-associated systemic vasculitis / S. Marinaki, A.-I. Kälisch, P. Grimminger [et al.] // *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. – 2006. – T. 21. – № 7. – C. 1825-1832.
85. Persistent expansion of CD4⁺ effector memory T cells in Wegener's granulomatosis / W.H. Abdulahad, Y.M. van der Geld, C.A. Stegeman, C.G. Kallenberg // *Kidney Int*. – 2006. – T. 70. № 5. – C. 938-47.

86. An analysis of CTLA-4 and proinflammatory cytokine genes in Wegener's granulomatosis / Y. Zhou, D. Huang, P. L. Paris [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. – 2004. – T. 50. – № 8. – C. 2645-2650.
87. The immunodominant myeloperoxidase T-cell epitope induces local cell-mediated injury in antimyeloperoxidase glomerulonephritis / J. D. Ooi, J. Chang, M. J. Hickey [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2012. – T. 109. – № 39. – C. E2615-2624.
88. Myeloperoxidase Peptide-Based Nasal Tolerance in Experimental ANCA-Associated GN / P.-Y. Gan, D. S. Y. Tan, J. D. Ooi [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. – 2016. – T. 27. – № 2. – C. 385-391.
89. Restricted myeloperoxidase epitopes drive the adaptive immune response in MPO-ANCA vasculitis / M. E. Free, K. G. Stember, J. J. Hess [et al.] // *Journal of Autoimmunity*. – 2020. – T. 106. – C. 102306.
90. Pinckard, J. K. A Case of Granulomatosis with Polyangiitis Diagnosed at Autopsy / J. K. Pinckard // *Academic Forensic Pathology*. – 2017. – T. 7. – № 2. – C. 288-298.
91. Pulmonary pathology in vasculitis / E. Ambroggi, A. Cavazza, M. L. Smith, P. Graziano // *Pathologica - Journal of the Italian Society of Anatomic Pathology and Diagnostic Cytopathology*. – 2024. – Vol. 116. – P. 93-103.
92. Colby, T. V. Wegener's granulomatosis in the 1990s--a pulmonary pathologist's perspective / T. V. Colby, U. Specks // *Monographs in Pathology*. – 1993. – № 36. – C. 195-218.
93. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients / W. D. Travis, G. S. Hoffman, R. Y. Leavitt [et al.] // *The American Journal of Surgical Pathology*. – 1991. – T. 15. – № 4. – C. 315-333.
94. Travis, W. D. Common and uncommon manifestations of Wegener's granulomatosis / W. D. Travis // *Cardiovascular Pathology: The Official Journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. – 1994. – T. 3. – № 3. – C. 217-225.
95. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis / T. E. Daum, U. Specks, T. V. Colby [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1995. – T. 151. – № 2 Pt 1. – C. 522-526.

96. Non-Infectious Granulomatous Lung Disease: Imaging Findings with Pathologic Correlation / T. Franquet, T. J. Franks, J. R. Galvin [et al.] // Korean Journal of Radiology. – 2021. – Т. 22. – № 8. – С. 1416-1435.
97. Diffuse Alveolar Hemorrhage Secondary to Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Predictors of Respiratory Failure and Clinical Outcomes / R. Cartin-Ceba, L. Diaz-Caballero, M. O. Al-Qadi [et al.] // Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.). – 2016. – Т. 68. – № 6. – С. 1467-1476.
98. Самсонова, М. В. Альвеолярный геморрагический синдром и кровотечения в легких / М. В. Самсонова, А. Л. Черняев // Пульмонология и аллергология. – 2013. – № 3. – С. 66-69.
99. K. Brown. Pulmonary vasculitis / K. Brown // Proc Am Thorac Soc. – 2006. – Т. 3. - № 1. – С. 48-57.
100. Краева, В. В. Легочное кровотечение в практике ревматолога / В. В. Краева, Т. В. Бекетова // Терапевтический Архив. – 2019. – Т. 91. – № 5. – С. 76-83.
101. Clinical features, radiological findings and prognosis of microscopic polyangiitis with interstitial lung disease: a retrospective matched control study / Q. Song, Y. Liu, T. Wu [et al.] // BMC pulmonary medicine. – 2024. – Т. 24. – № 1. – С. 605.
102. Comparison of the 2022 ACR/EULAR Classification Criteria for Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis with Previous Criteria / J. Y. Pyo, L. E. Lee, Y.-B. Park, S.-W. Lee // Yonsei Medical Journal. – 2023. – Т. 64. – № 1. – С. 11-17.
103. Common and uncommon manifestations of Wegener granulomatosis at chest CT: radiologic-pathologic correlation / M. F, C. Jh, D. Sr [et al.]. // Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. – 2012. – Vol. 32. – С. 51-69.
104. Buda, N. Utility of lung ultrasound in ANCA-associated vasculitis with lung involvement / N. Buda, A. Masiak, Z. Zdrojewski // PloS One. – 2019. – Т. 14. – № 9. – С. e0222189.
105. A versatile role for lung ultrasound in systemic autoimmune rheumatic diseases related pulmonary involvement: a narrative review / Y. Wang, S. Chen, S. Zheng [et al.] // Arthritis Research & Therapy. – 2024. – Т. 26. – № 1. – С. 164.

106. The OMERACT core set of outcome measures for use in clinical trials of ANCA-associated vasculitis / P. A. Merkel, S. Z. Aydin, M. Boers [et al.] // The Journal of Rheumatology. – 2011. – T. 38. – № 7. – C. 1480-1486.
107. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. / S. A. Chung, C. A. Langford, M. Maz [et al.] // Arthritis care & research. – 2021. – T. 73. – № 8. – C. 1088-1105.
108. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) / C. Mukhtyar, R. Lee, D. Brown [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2009. – T. 68. – № 12. – C. 1827-1832.
109. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides / A. R. Exley, P. A. Bacon, R. A. Luqmani [et al.] // Arthritis and Rheumatism. – 1997. – T. 40. – № 2. – C. 371-380.
110. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)–Associated Vasculitis / J. Floege, D. R. W. Jayne, J.-S. F. Sanders [et al.] // Kidney International. – 2024. – Vol. 105. – № 3. – P. S71-S116.
111. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update / B. Hellmich, B. Sanchez-Alamo, J. H. Schirmer [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2024. – Vol. 83. – № 1. – P. 30-47.
112. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis / K. De Groot, N. Rasmussen, P. A. Bacon [et al.] // Arthritis and Rheumatism. – 2005. – T. 52. – № 8. – C. 2461-2469.
113. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial / K. de Groot, L. Harper, D. R. W. Jayne [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2009. – T. 150. – № 10. – C. 670-680.

114. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis / R. B. Jones, J. W. C. Tervaert, T. Hauser [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2010. – T. 363. – № 3. – C. 211-220.
115. ExploriNg DURable Remission with Rituximab in ANCA-associatEd vasculitis (ENDURRANCE trial): protocol for a randomised controlled trial / E. Dirikgil, J. R. van Leeuwen, O. W. Bredewold [et al.] // BMJ open. – 2022. – T. 12. – № 9. – C. e061339.
116. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis / D. R. W. Jayne, G. Gaskin, N. Rasmussen [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology: JASN. – 2007. – T. 18. – № 7. – C. 2180-2188.
117. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis / M. Walsh, F. Catapano, W. Szpirt [et al.] // American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation. – 2011. – T. 57. – № 4. – C. 566-574.
118. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis / M. Walsh, P. A. Merkel, C.-A. Peh [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2020. – T. 382. – № 7. – C. 622-631.
119. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis / M. Walsh, D. Collister, L. Zeng [et al.]. – BMJ. – 2022. – T. 25. - № 376. – C. e064604.
120. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis / P. J. Klemmer, W. Chalermkulrat, M. S. Reif [et al.] // American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation. – 2003. – T. 42. – № 6. – C. 1149-1153.
121. Plasma exchanges for the treatment of severe systemic necrotizing vasculitides in clinical daily practice: Data from the French Vasculitis Study Group / G. de Luna, D. Chauveau, J. Aniort [et al.] // Journal of Autoimmunity. – 2015. – T. 65. – C. 49-55.
122. Alveolar Hemorrhage in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Results of an International Randomized Controlled Trial (PEXIVAS) / L. A.

- Fussner, L. F. Flores-Suárez, R. Cartin-Ceba [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2024. – T. 209. – № 9. – C. 1141-1151.
123. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis / D. R. W. Jayne, A. N. Bruchfeld, L. Harper [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology: JASN. – 2017. – T. 28. – № 9. – C. 2756-2767.
124. Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis / P. A. Merkel, J. Niles, R. Jimenez [et al.] // ACR open rheumatology. – 2020. – T. 2. – № 11. – C. 662-671.
125. Real-World Experience With Avacopan in Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis / R. Zonozi, F. Aqeel, D. Le [et al.] // Kidney International Reports. – 2024. – T. 9. – № 6. – C. 1783-1791.
126. Avacopan for ANCA-associated vasculitis with hypoxic pulmonary haemorrhage / A. Chalkia, O. Flossmann, R. Jones [et al.] // Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. – 2024. – T. 39. – № 9. – C. 1473-1482.
127. Treatment of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis With Diffuse Alveolar Hemorrhage With Avacopan / S. D. Falde, A. Lal, R. Cartin-Ceba [et al.] // ACR open rheumatology. – 2024. – T. 6. – № 10. – C. 707-716.
128. Treatment With Avacopan in Patients With Respiratory Tract Manifestations of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis / U. Specks, R. F. Spiera, L. A. Fussner [et al.] // ACR open rheumatology. – 2025. – T. 7. – № 1. – C. e11795.
129. Drug-induced liver injury related to avacopan therapy / K. Mori, T. Shirai, T. Mutoh [et al.] // Rheumatology (Oxford, England). – 2024. – C. keae689.
130. An open-label trial of abatacept (CTLA4-IG) in non-severe relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) / C. A. Langford, P. A. Monach, U. Specks [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2014. – T. 73. – № 7. – C. 1376-1379.
131. Hakrroush, S. Association between Loss of Immune Checkpoint Programmed Cell Death Protein 1 and Active ANCA-Associated Renal Vasculitis / S. Hakrroush, B. Tampe // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – T. 24. – № 3. – C. 2975.

132. Targeting immune checkpoints in anti-neutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis: the potential therapeutic targets in the future / M. Pan, H. Zhao, R. Jin [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – T. 14. – C. 1156212.
133. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies / D. Jayne, N. Rasmussen, K. Andrassy [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2003. – T. 349. – № 1. – C. 36-44.
134. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis / C. Pagnoux, A. Mahr, M. A. Hamidou [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2008. – T. 359. – № 26. – C. 2790-2803.
135. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis / L. Guillevin, C. Pagnoux, A. Karras [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2014. – T. 371. – № 19. – C. 1771-1780.
136. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides / B. Terrier, C. Pagnoux, É. Perrodeau [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2018. – T. 77. – № 8. – C. 1150-1156.
137. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial / R. M. Smith, R. B. Jones, U. Specks [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2023. – T. 82. – № 7. – C. 937-944.
138. Efficacy and Safety of Belimumab and Azathioprine for Maintenance of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Controlled Study / D. Jayne, D. Blockmans, R. Luqmani [et al.] // *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*. – 2019. – T. 71. – № 6. – C. 952-963.
139. Obinutuzumab as treatment for ANCA-associated vasculitis / N. A. Amudala, S. Boukhlal, B. Sheridan [et al.] // *Rheumatology (Oxford, England)*. – 2022. – T. 61. – № 9. – C. 3814-3817.
140. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement / R. Nowack, U. Göbel, P. Klooker [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. – 1999. – T. 10. – № 9. – C. 1965-1971.

141. Langford, C. A. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis / C. A. Langford, C. Talar-Williams, M. C. Sneller // *Arthritis and Rheumatism*. – 2004. – T. 51. – № 2. – C. 278-283.
142. Koukoulaki, M. Mycophenolate mofetil in anti-neutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis / M. Koukoulaki, D. R. W. Jayne // *Nephron. Clinical Practice*. – 2006. – T. 102. – № 3-4. – C. c100-107.
143. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial / T. F. Hiemstra, M. Walsh, A. Mahr [et al.] // *JAMA*. – 2010. – T. 304. – № 21. – C. 2381-2388.
144. Stassen, P. M. Induction of remission in active anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide / P. M. Stassen, J. W. C. Tervaert, C. A. Stegeman // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2007. – T. 66. – № 6. – C. 798-802.
145. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis / Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group // *The New England Journal of Medicine*. – 2005. – T. 352. – № 4. – C. 351-361.
146. Extracorporeal membrane oxygenation in the management of diffuse alveolar hemorrhage / D. Abrams, C. L. Agerstrand, M. Biscotti [et al.] // *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*. – 2015. – T. 61. – № 2. – C. 216-218.
147. Diffuse alveolar hemorrhage: retrospective review of clinical outcome in allogeneic transplant recipients treated with aminocaproic acid / S. O. Wanko, G. Broadwater, R. J. Folz, N. J. Chao // *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. – 2006. – T. 12. – № 9. – C. 949-953.
148. Low-, medium- and high-dose steroids with or without aminocaproic acid in adult hematopoietic SCT patients with diffuse alveolar hemorrhage / N. K. Rathi, A. R. Tanner, A. Dinh [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2015. – T. 50. – № 3. – C. 420-426.

149. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis / F. P. Ognibene, J. H. Shelhamer, G. S. Hoffman [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1995. – T. 151. – № 3 Pt 1. – C. 795-799.
150. Adverse events and infectious burden, microbes and temporal outline from immunosuppressive therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with native renal function / J. G. McGregor, R. Negrete-Lopez, C. J. Poulton [et al.] // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. – 2015. – T. 30 Suppl 1. – № Suppl 1. – C. i171-181.
151. Nationwide Trends in Hospitalizations and In-Hospital Mortality in Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) / Z. S. Wallace, N. Lu, E. Miloslavsky [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2017. – T. 69. – № 6. – C. 915-921.
152. All-Cause and Cause-Specific Mortality in Patients With Granulomatosis With Polyangiitis: A Population-Based Study / J. A. Tan, H. K. Choi, H. Xie [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2019. – T. 71. – № 1. – C. 155-163.
153. Mortality in ANCA-associated vasculitis: ameta-analysis of observational studies / J. A. Tan, N. Dehghan, W. Chen [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2017. – T. 76. – № 9. – C. 1566-1574.
154. Predictors for mortality in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: a study of 398 Chinese patients / Q.-Y. Lai, T.-T. Ma, Z.-Y. Li [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2014. – T. 41. – № 9. – C. 1849-1855.
155. Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients / C. Charlier, C. Henegar, O. Launay [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2009. – T. 68. – № 5. – C. 658-663.
156. Lymphopenia and treatment-related infectious complications in ANCA-associated vasculitis / R. Goupil, S. Brachemi, A.-C. Nadeau-Fredette [et al.] // *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. – 2013. – T. 8. – № 3. – C. 416-423.
157. Prevalence and Risk Factors for Major Infections in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis: Influence on the Disease Outcome / E.

- Garcia-Vives, A. Segarra-Medrano, F. Martinez-Valle [et al.] // The Journal of Rheumatology. – 2020. – T. 47. – № 3. – C. 407-414.
158. Severe Infection in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis / A. J. Mohammad, M. Segelmark, R. Smith [et al.] // The Journal of Rheumatology. – 2017. – T. 44. – № 10. – C. 1468-1475.
159. ANCA-associated glomerulonephritis in the very elderly / A. S. Bomback, G. B. Appel, J. Radhakrishnan [et al.] // Kidney International. – 2011. – T. 79. – № 7. – C. 757-764.
160. Outcome and treatment of elderly patients with ANCA-associated vasculitis / M. Weiner, S. M. Goh, A. J. Mohammad [et al.] // Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN. – 2015. – T. 10. – № 7. – C. 1128-1135.
161. Cancer risks along the disease trajectory in antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis / Z. Thet, A. K. Lam, D. Ranganathan [et al.] // Clinical Rheumatology. – 2020. – T. 39. – № 9. – C. 2501-2513.
162. Incidence of Cancer in ANCA-Associated Vasculitis: A Meta-Analysis of Observational Studies / W. Shang, Y. Ning, X. Xu [et al.] // PloS One. – 2015. – T. 10. – № 5. – C. e0126016.
163. Incidence of Malignancies in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Diagnosed Between 1991 and 2013 / C. Rahmattulla, A. E. Berden, S.-C. Wakker [et al.] // Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.). – 2015. – T. 67. – № 12. – C. 3270-3278.
164. Wester Trejo, M. A. C. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and malignancy / M. A. C. Wester Trejo, I. M. Bajema, E. E. van Daalen // Current Opinion in Rheumatology. – 2018. – T. 30. – № 1. – C. 44-49.
165. Long-term cardiovascular outcomes and temporal trends in patients diagnosed with ANCA-associated vasculitis: a Danish nationwide registry study / L. Nygaard, C. Polcwiatek, K. E. Nelveg-Kristensen [et al.] // Rheumatology (Oxford, England). – 2023. – T. 62. – № 2. – C. 735-746.

166. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis: a population-based cohort study / M. Liapi, D. Jayne, P. A. Merkel [et al.] // *Rheumatology* (Oxford, England). – 2021. – T. 60. – № 10. – C. 4616-4623.
167. Traditional and Disease-Specific Risk Factors for Cardiovascular Events in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Multinational Retrospective Study / S. Moiseev, N. Bulanov, M. Crnogorac [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2023. – T. 50. – № 9. – C. 1145-1151.
168. Franks, T. J. Pulmonary capillaritis / T. J. Franks, M. N. Koss // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2000. – T. 6. – № 5. – C. 430-435.
169. Pulmonary capillaritis. The association with progressive irreversible airflow limitation and hyperinflation / M. I. Schwarz, R. L. Mortenson, T. V. Colby [et al.] // *The American Review of Respiratory Disease*. – 1993. – T. 148. – № 2. – C. 507-511.
170. Risk factors and outcomes of immune and non-immune causes of diffuse alveolar hemorrhage: a tertiary-care academic single-center experience / A. Bhushan, D. Choi, G. Maresh, A. Deodhar // *Rheumatology International*. – 2022. – Vol. 42. – № 3. – P. 485-492.
171. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis / R. Y. Leavitt, A. S. Fauci, D. A. Bloch [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. – 1990. – T. 33. – № 8. – C. 1101-1107.
172. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis / J. C. Robson, P. C. Grayson, C. Ponte [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2022. – T. 81. – № 3. – C. 315-320.
173. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis / R. Suppiah, J. C. Robson, P. C. Grayson [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2022. – T. 81. – № 3. – C. 321-326.
174. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial

- pneumonias / W. D. Travis, U. Costabel, D. M. Hansell [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2013. – Т. 188. – № 6. – С. 733-748.
175. Bhamra, K. Damage assessment in ANCA-associated vasculitis / K. Bhamra, R. Luqmani // Current Rheumatology Reports. – 2012. – Т. 14. – № 6. – С. 494-500.
176. Бекетова Т.В. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения / Бекетова Т.В. // Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т. 50. – № 6. – С. 19-28.
177. Бекетова Т.В. Микроскопический полиангиит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения / Бекетова Т.В. // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87. – № 5. – С. 33.
178. Захарова Е. В., Яковлев В. Н., Виноградова О. В. и соавт. ANCA-ассоциированные васкулиты с поражением легких и почек: клинικο-морфологическая характеристика, лечение, исходы / Захарова Е. В., Яковлев В. Н., Виноградова О. В. [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91. – № 7. – С. 38-42.
179. Pulmonary Involvement in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-associated Vasculitis: The Influence of ANCA Subtype / A. J. Mohammad, K. H. Mortensen, J. Babar [et al.] // The Journal of Rheumatology. – 2017. – Т. 44. – № 10. – С. 1458-1467.
180. Поражение легких при гранулематозе Вегенера / Е. Н. Семенкова, О. Г. Кривошеев, П. И. Новиков, В. И. Осипенко // Клиническая Медицина. – 2011. – Т. 89. – № 1. – С. 10-13.
181. Potential role of CT-textural features for differentiation between viral interstitial pneumonias, pneumocystis jirovecii pneumonia and diffuse alveolar hemorrhage in early stages of disease: a proof of principle / C. Kloth, W. M. Thaiss, R. Beck [et al.] // BMC Medical Imaging. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 39.

182. Kambhatla, S. Rheumatic diseases associated with alveolar hemorrhage: analysis of the national inpatient sample / S. Kambhatla, S. Vipparthy, A. M. Manadan // *Clinical Rheumatology*. – 2023. – T. 42. – № 4. – C. 1177-1183.
183. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type / S. Unizony, M. Villarreal, E. M. Miloslavsky [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2016. – Vol. 75. – № 6. – P. 1166-1169.
184. Diffuse Alveolar Haemorrhage in ANCA-associated Vasculitis / S. West, N. Arulkumaran, P. W. Ind, C. D. Pusey // *Internal Medicine*. – 2013. – Vol. 52. – № 1. – P. 5-13.
185. [Pulmonary involvement in patients with myeloperoxidase specific-antineutrophil cytoplasmic antibody] / Y. Arimura, S. Minoshima, U. Tanaka [et al.] // *Ryumachi. [Rheumatism]*. – 1995. – T. 35. – № 1. – C. 46-55.
186. The use of auto-antibody testing in the evaluation of interstitial lung disease (ILD) – A practical approach for the pulmonologist / T. Bahmer, M. Romagnoli, F. Girelli [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2016. – T. 113. – C. 80-92.
187. Borie, R. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Lung Fibrosis / R. Borie, B. Crestani // *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2018. – T. 39. – № 4. – C. 465-470.
188. Epidemiology and management of interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis / M. Sebastiani, A. Manfredi, C. Vacchi [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. – 2020. – T. 38. – № 2. – C. 221-231.
189. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis / M. A. Alba, L. F. Flores-Suárez, A. G. Henderson [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2017. – T. 16. – № 7. – C. 722-729.
190. Prevalence and Clinical Significance of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in North American Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis / G. Y. Liu, I. B. Ventura, N. Achta-Zadeh [et al.] // *Chest*. – 2019. – T. 156. – № 4. – C. 715-723.
191. Clinical significance of acute exacerbation in interstitial lung disease with antineutrophil cytoplasmic antibody: an indicator of poor prognosis / T. Wu, Y. Zhang, Z. Cen [et al.] // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. – 2022. – T. 16.

192. Clinical features and long-term outcomes of interstitial lung disease with anti-neutrophil cytoplasmic antibody / X. Sun, M. Peng, T. Zhang [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. – 2021. – T. 21. – № 1. – C. 1-10.
193. Sun, K. Interstitial Lung Disease in ANCA-Associated Vasculitis: Pathogenic Considerations and Impact for Patients' Outcomes / K. Sun, J. H. Fisher, C. Pagnoux // Current Rheumatology Reports. – 2022. – T. 24. – № 8. – C. 259-267.
194. Clinical Significance of Interstitial Lung Disease and Its Acute Exacerbation in Microscopic Polyangiitis / H. Hozumi, M. Kono, H. Hasegawa [et al.] // Chest. – 2021. – T. 159. – № 6. – C. 2334-2345.
195. Utility of anti-neutrophil cytoplasmic antibody screening in idiopathic interstitial lung disease / L. M. Fidler, S. Kandel, J. H. Fisher [et al.] // Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases. – 2021. – T. 38. – № 2.
196. Interstitial pneumonia associated with MPO-ANCA: Clinicopathological features of nine patients / T. Tanaka, K. Otani, R. Egashira [et al.] // Respiratory Medicine. – 2012. – T. 106. – № 12. – C. 1765-1770.
197. Interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis: another step forward / M. Sebastiani, A. Manfredi, P. Faverio [et al.] // Clinical and experimental rheumatology. – 2021. – T. 39 Suppl 129. – № 2. – C. S193.
198. Radiologic and pathologic characteristics of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated interstitial lung disease: a retrospective analysis / M. Baqir, E. E. Yi, T. V. Colby [et al.] // Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases. – 2019. – T. 36. – № 3. – C. 195.
199. Combined pulmonary fibrosis and emphysema with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody positivity that resolved upon smoking cessation / M. Nemoto, S. Noma, A. Otsuki [et al.] // Respiratory Medicine Case Reports. – 2018. – T. 25. – C. 165-169.
200. Kim, M. J. Interstitial Lung Disease and Diffuse Alveolar Hemorrhage, the Two Key Pulmonary Manifestations in Microscopic Polyangiitis. / M. J. Kim, K. Shin // Tuberculosis and respiratory diseases. – 2021. – T. 84. – № 4. – C. 255-262.

201. Clinical features of usual interstitial pneumonia with anti-neutrophil cytoplasmic antibody in comparison with idiopathic pulmonary fibrosis / C. Hosoda, T. Baba, E. Hagiwara [et al.] // *Respirology*. – 2016. – Т. 21. – № 5. – С. 920-926.
202. Stanton, M. C. Goodpasture's syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis) / M. C. Stanton, J. D. Tange // *Australasian Annals of Medicine*. – 1958. – Т. 7. – № 2. – С. 132-144.
203. Bosch, X. The pulmonary-renal syndrome: a poorly understood clinicopathologic condition / X. Bosch, J. Font // *Lupus*. – 1999. – Т. 8. – The pulmonary-renal syndrome. – № 4. – С. 258-262.
204. Мухин, Н. А. Синдром Гудпасчера: Патогенез, Диагностика, Лечение / Н.А. Мухин // *Фарматека*. – 2011. – Синдром Гудпасчера. – № 18 (231). – С. 8-14.
205. Pulmonary-renal syndrome: a life threatening but treatable condition / S. C. West, N. Arulkumaran, P. W. Ind, C. D. Pusey // *Postgraduate Medical Journal*. – 2013. – Vol. 89. – № 1051. – P. 274-283.