

# Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами

Т.В. БЕКЕТОВА

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

## Аннотация

Ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системные васкулиты (АНЦА-СВ), включающие гранулематоз с полиангиитом Вегенера (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа–Стросса (ЭГПА), относятся к редким аутоиммунным заболеваниям с тяжелым полиорганным поражением и фатальным прогнозом при отсутствии адекватного лечения. Первоочередное значение для успешной терапии имеет ранняя диагностика, до развития необратимого повреждения органов и систем. Тем не менее, в реальной клинической практике диагностика АНЦА-СВ остается субоптимальной, что дополнительно осложняется отсутствием до настоящего времени классификационных критериев (КК) МПА, ключевым отличием которого является отсутствие гранулематозного воспаления.

На основании анализа 251 больного АНЦА-СВ с доказанной гиперпродукцией АНЦА (средний возраст 43,1 ± 15,9 года, мужчины 40%) и длительностью наблюдения от начала заболевания 3 (0,2–28,5) года, разработан диагностический алгоритм определения нозологической принадлежности АНЦА-СВ, в котором использована последовательная оценка соответствия КК-ЭГПА, альтернативным суррогатным критериям (СК) гранулематозного воспаления и СК некротизирующего васкулита. Диагноз МПА соответствовал общепринятому определению МПА, подтверждался отсутствием КК-ЭГПА, наличием СК васкулита и отсутствием СК гранулематоза. При диагностике ГПА и ЭГПА дополнительно учитывались соответствующие КК.

Применение СК в качестве базового принципа диагностики позволило классифицировать 99% случаев АНЦА-СВ. Наиболее распространенными формами были ГПА (53%) и МПА (37%), значительно реже встречался ЭГПА (9%). МПА характеризовался наиболее агрессивным течением и высокой общей летальностью (18%), при ЭГПА и ГПА показатели выживаемости оказались более благоприятны, общая летальность составила 5–7% ( $p=0,003$ ). При этом у больных МПА со специфичностью АНЦА к протеиназе-3 выживаемость в первые два года заболевания оказалась ниже, чем в группе МПА с антителами к миелопероксидазе ( $p=0,04$ ), что в первую очередь обусловлено более высокой частотой легочного кровотечения и быстропрогрессирующего гломерулонефрита. Рецидивы чаще развивались при ЭГПА (80%) и ГПА (64%), чем при МПА (49%). Выявленные различия в группах ГПА, МПА и ЭГПА подтверждают диагностическую ценность алгоритма.

Дальнейшее внедрение предложенного алгоритма в клиническую практику позволит совершенствовать диагностику АНЦА-СВ с уточнением конкретной нозологической формы, во многом определяющей прогноз, и оптимизировать лечение. Решающее значение в диагностике АНЦА-СВ принадлежит целенаправленному и планомерному клиническому обследованию пациентов.

*Ключевые слова:* антинейтрофильные цитоплазматические антитела, системный васкулит, АНЦА-ассоциированный системный васкулит, гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом.

## Diagnostic algorithm for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis

T.V. BEKETOVA

V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Antineutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) are rare autoimmune disorders and characterized by severe multiple organ lesions with a potential fatal outcome. AAV comprises granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA) and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). Early diagnosis and treatment can significantly improve the AAV prognosis, but there are can be difficult, largely due to the lack of criteria for the classification MPA, whose main difference is the absence of granulomatous inflammation.

The presented paper deals with the results of the analysis of 251 patients with AAV (mean age 43.1 ± 15.9 years, men 40%, disease duration 3 (0,2-28,5) years, ANCA 100%), based on which the diagnostic algorithm was developed. The algorithm steps include classification criteria of EGPA as well as surrogate markers for granulomatous inflammation (SG) and vasculitis (SV). MPA confirmed by the absence of criteria for EGPA, the presence of SV and the absence of SG.

Due to the algorithm usage, nosological affiliation of AAV was determined in 99% patients. Both GPA and MPA were the most common (53% and 37%), while EGPA was rare (9%). In MPA group the overall mortality was higher (18%) than GPA and EGPA (7-5%),  $p=0.003$ . In MPA with anti- proteinase 3 antibody the two-year survival rate was lower than those with anti-myeloperoxidase antibody ( $p=0.04$ ), mainly because of the high risk for alveolar hemorrhage and rapidly progressive glomerulonephritis. Relapses occurred more frequently in EGPA (80%) and in GPA (64%) and less frequently in MPA (49%). The group differences confirm diagnostic value of the algorithm.

In conclusion, the proposed algorithm will help to improve the diagnosis of AAV. It is important that crucial in the AAV diagnosis belongs focused and systematic clinical examination of patients.

*Keywords:* antineutrophil cytoplasmic antibody, systemic vasculitis, ANCA-associated systemic vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.

АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела  
 СВ – системные васкулиты  
 БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит  
 ВИЧ – вирус иммунодефицита человека  
 ГК – глюкокортикоиды  
 ГН – гломерулонефрит  
 ГПА – гранулематоз с полиангиитом Вегенера  
 ИФА – иммуноферментный анализ  
 КК – классификационные критерии  
 МКБ-10 – международная классификация болезней  
 МПА – микроскопический полиангиит  
 МПО – миелопероксидаза

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
 ПР-3 – протеиназа-3  
 РНИФ – реакция непрямой иммунофлюоресценции  
 СК – суррогатные критерии  
 СК-В – СК васкулита  
 СК-Г – СК гранулематоза  
 ЦФ – циклофосфан  
 ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа–Стросса  
 BVAS – индекс клинической активности

Системные васкулиты (СВ), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), включают гранулематоз с полиангиитом Вегенера (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа–Стросса (ЭГПА) [1]. Объединение этих заболеваний в одну группу обосновано ключевой патогенетической ролью АНЦА, преимущественным поражением сосудов мелкого калибра, общностью патоморфологии поражения почек в виде *pauci-*иммунного гломерулонефрита (ГН) с высокой частотой быстро прогрессирующего ГН (БПГН), полиорганным поражением и фатальным прогнозом при отсутствии своевременного адекватного лечения. Первоочередное значение для успешного прогноза имеет ранняя диагностика и неотложное назначение индукционной терапии с применением всего современного арсенала средств до развития необратимого повреждения органов и систем. Тем не менее, в реальной клинической практике диагностика этих редких и недостаточно известных широкому кругу практикующих врачей заболеваний остается субоптимальной, что осложняется отсутствием до настоящего времени классификационных критериев (КК) МПА, а также терминов АНЦА-СВ и МПА в международной классификации болезней (МКБ-10). Несовершенные и во многом устаревшие КК ГПА [2] и КК ЭГПА [3], предложенные в 1990 г., не учитывают АНЦА и существование МПА. В то же время в 2013 г. МПА включен в перечень заболеваний, при которых в России разрешено применение ритуксимаба, химерных моноклональных антител к CD20+ антигену В-лимфоцитов, и тем самым официально закреплена его нозологическая самостоятельность.

МПА характеризуется вариабельностью эпитопной специфичности АНЦА с возможным присутствием антител к протеиназе-3 (ПР-3) или миелопероксидазе (МПО) [4] и разнообразием клинических проявлений, обуславливающих трудности диагностики и дифференциального диагноза с другими нозологическими формами АНЦА-СВ. В соответствии с общепринятым определением, которое согласовано международными экспертами в 2012 г. на конференции в Chapel Hill (США) [1], МПА характеризуют как некротизирующий васкулит с отсутствием (или небольшим количеством) иммунных депозитов, с преимущественным поражением мелких сосудов (капилляров, венул, артериол), при котором могут поражаться артерии мелкого и среднего калибра и отсутствует гранулематозное воспаление, при этом типично развитие некротизирующего ГН, часто присоединяется геморрагический альвеолит.

Поскольку существуют объективные проблемы лабораторного выявления АНЦА [5] и недостаточной диагно-

стической ценности биопсии различных локализаций [6], становится актуальным выделение альтернативных клинических эквивалентов гранулематозного воспаления и некротизирующего васкулита, к которым относятся так называемые суррогатные критерии (СК), предложенные в 2007 г. R. Watts и соавт. [7]. Следует подчеркнуть, что в 2016 г. европейскими экспертами EULAR/ERA-EDTA [8] среди наиболее перспективных направлений дальнейших исследований различных аспектов АНЦА-СВ названы совершенствование критериев АНЦА-СВ и изучение отдаленного прогноза АНЦА-СВ.

**Целью** данного исследования являлась разработка диагностического алгоритма определения нозологической принадлежности АНЦА-СВ на основании подробного клинического анализа случаев АНЦА-СВ.

## Материалы и методы

Группу исследования составил 251 пациент с признаками АНЦА-СВ и подтвержденной гиперпродукцией АНЦА. Критериями исключения являлись наличие хронических инфекций [вирусов гепатита В и С, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), туберкулеза], других СВ, системных заболеваний соединительной ткани, злокачественных новообразований, гематологических болезней, присутствие гиперпродукции антител к базальной мембране клубочков. Для диагностики патологии легких, придаточных пазух носа и орбит использовали мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ). БПГН диагностировали при снижении скорости клубочковой фильтрации более чем на 50% в течение 3 мес. Тяжесть клинических проявлений заболевания оценивали при помощи индекса клинической активности BVAS [9].

В группе 251 пациента (мужчины 40%) со средним возрастом начала заболевания 43,1±15,9 года медиана длительности заболевания до установления диагноза АНЦА-СВ составляла 6 мес (от 1 мес до 14,5 года), медиана длительности наблюдения от начала заболевания 3 (0,2–28,5) года. Во всех случаях в сыворотке крови обнаружены АНЦА при помощи реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) и/или методом иммуноферментного анализа (ИФА). Эпитопная специфичность АНЦА (аПР-3 или аМПО) изучена с помощью ИФА у 198 больных. Гиперпродукция аПР-3 встречалась чаще, чем аМПО (69 и 29% соответственно), у 4 (2%) пациентов отмечено одновременное присутствие аПР-3 и аМПО. Прижизненное морфологическое исследование выполняли у 125 (50%) из 251 пациента, включая биопсию почки (24), слизистой оболочки носа (57), гортани (4), трахеи (5), бронхов (5), тканей среднего уха/сосцевидного отростка (7), легкого (14), орбиты (1), головного мозга (1), кожи (8), мышцы (2), печени (2), кишечника (1), матки и придатков (1). Получены данные 10 (4%) аутопсий.

Сведения об авторе и контактная информация:

Бекетова Татьяна Валентиновна – в.н.с., ORCID: 0000-0003-2641-9785; тел.: 8(916)320-58-55; e-mail: tvbek@rambler.ru

Таблица 1. Суррогатные критерии гранулематоза и васкулита [8]

Критерии гранулематоза	Критерии васкулита
Гранулематозное воспаление при биопсии	Гломерулонефрит: гематурия или гематурия в сочетании с протеинурией; гистологическая картина <i>pauci</i> -иммунного ГН с полулуниями
Стойкие (более 1 мес) инфильтраты/узлы в легких с распадом, образованием полостей и/или стенозирующий эндобронхит	Экстраренальный васкулит: кожный васкулит; эписклерит; множественный мононеврит
Поражение ЛОР-органов, глаз: полиповидное утолщение слизистой придаточных пазух носа, мастоидит (длительностью не менее 3 мес); перфорация носовой перегородки, деструктивный синусит; подскладочный стеноз гортани, трахеи; псевдотумор орбиты	

Все пациенты получали индукционную терапию, которая, как правило, включала глюкокортикоиды (ГК) и цитостатики. Монотерапию ГК назначали 2% пациентам, в большинстве случаев (88%) применяли циклофосфан (ЦФ), 31% пациентов получали лечение азатиоприном, 21% – микофенолата мофетилом, редко использовали лефлуномид или хлорбутин (2%). У 38% пациентов лечение включало ритуксимаб, в 2% случаев назначали другие генно-инженерные биологические препараты, включая белимумаб, инфликсимаб, омализумаб (лечение инфликсимабом и омализумабом оказалось не эффективно). Сеансы плазмафереза проводили в 7% случаев. Для определения нозологической принадлежности АНЦА-СВ использовали КК ГПА, КК ЭГПА, СК гранулематоза (СК-Г) и СК васкулита (СК-В; табл. 1). Соответствие КК ГПА требует наличия не менее 2 из 4 следующих критериев [2]: воспаление слизистой полости носа, рта (гнойные, кровянистые выделения из носа, язвы в полости рта); изменения в легких при рентгенологическом исследовании в виде узелков, инфильтратов, полостей распада; изменения мочи (эритроцитурия, эритроцитарные цилиндры); гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном/экстравааскулярном пространстве по данным биопсии. КК ЭГПА требуют присутствия не менее 4 из 6 критериев [3]: астмы; эозинофилии >10% (или >1,5 × 10<sup>9</sup>/л); моно/полинейропатии; мигрирующих легочных инфильтратов при рентгенологическом исследовании; патологии гайморовых пазух; периваскулярной инфильтрацией эозинофилами по данным биопсии. СК-Г включают 3 критерия [8]: гранулематозное воспаление при биопсии; стойкие (длительностью более 1 мес) инфильтраты/узлы в легких с распадом, образованием полостей и/или стенозирующий эндобронхит; поражение ЛОР-органов и/или глаз в виде полиповидного утолщения слизистой оболочки придаточных пазух носа, мастоидита (длительностью не менее 3 мес), перфорации носовой перегородки, деструктивного синусита, подскладочного стеноза гортани/трахеи, псевдотумора орбиты. СК-В включают 2 критерия [8]: признаки ГН, клинические (гематурия, гематурия в сочетании с протеинурией) или морфологические (картина *pauci*-иммунного ГН с полулуниями); проявления экстраренального васкулита в виде кожного васкулита, эписклерита, множественного мононеврита.

Результаты исследования обрабатывали с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (Statsoft, США), Biostat. Выживаемость анализировали с помощью метода Каплана — Мейера. Разницу считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Для определения нозологической принадлежности АНЦА-СВ разработан диагностический алгоритм (рис. 1), основанный на последовательной оценке следующих пара-

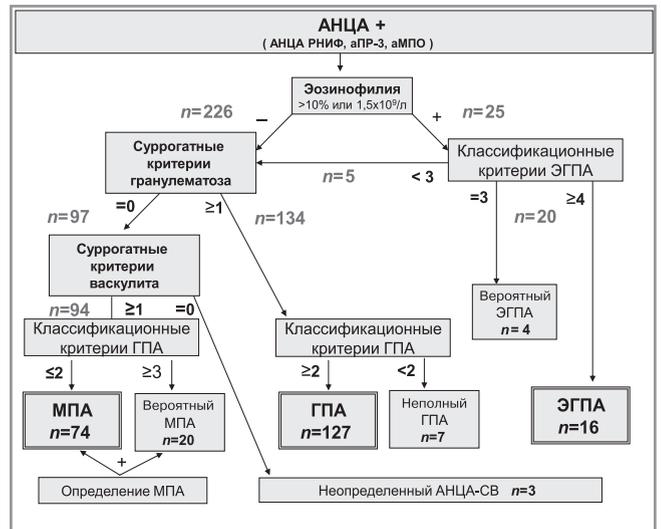


Рис. 1. Дифференциальная диагностика различных нозологических форм АНЦА-СВ в соответствии с предложенным алгоритмом (n=251).

метров: наличия эозинофилии более 10%, соответствия КК ЭГПА, СК-Г, СК-В, КК ГПА и определению МПА. В ходе такого анализа пациенты с эозинофилией >10% и КК ЭГПА ≥ 4 классифицированы как классический ЭГПА, с КК ЭГПА = 3 рассматривались как вероятный ЭГПА, немногочисленные пациенты с КК ЭГПА <3 включены в дальнейший диагностический алгоритм. При наличии хотя бы одного СК-Г и КК ГПА ≥ 2 диагностирован классический ГПА, случаи с СК-Г ≥ 1 при отсутствии соответствия КК ГПА (<2) рассматривались как неполный ГПА. При отсутствии СК-Г, КК ГПА, наличии СК-В и соответствии заболевания определению МПА случаи классифицировали как определенный МПА. Для ужесточения условий исследования сочетание наличия СК-В с отсутствием СК-Г, но при соответствии устаревшим КК ГПА (≥2) рассматривалось как вероятный МПА при обязательном соответствии определению МПА. Оставшиеся пациенты классифицированы как неопределенный АНЦА-СВ, что характеризовалось СК-Г = 0, СК-В = 0 и КК ГПА <2, КК ЭГПА <3.

Частота различных нозологических форм АНЦА-СВ, классифицированных при помощи использованного алгоритма, представлена в табл. 2. Эозинофилия >10% присутствовала у 25 (9,9%) из 251 пациента. У 20 (7,9%) больных диагностирован ЭГПА, в том числе у 4 (1,6%) – вероятный ЭГПА. Среди 5 случаев с эозинофилией >10%, не вошедших в группу ЭГПА, один случай в дальнейшем соответствовал классическому ГПА, два – определенному МПА, еще два классифицированы как вероятный МПА. В этих 5 случаях эозинофилия была транзиторной и не столь вы-

**Таблица 2. Частота различных нозологических форм АНЦА-СВ, классифицированных в соответствии с предложенным алгоритмом, и эпитопная специфичность АНЦА (ИФА) в выделенных группах**

Вариант АНЦА-СВ	Число пациентов (%)	АНЦА (ИФА), n	Специфичность АНЦА, n (%)						
			аПР-3		аМПО		аПР-3+ аМПО		
ЭГПА классический	16 (6,4)	Всего ЭГПА 20 (7,9)	14	15	–	–	14 (100)	15 (100)	–
ЭГПА вероятный	4 (1,6)		1		–		1 (100)		–
ГПА классический	127* (50,1)	Всего ГПА 134 (53,4)	101	108	91* (90)	97 (90)	8 (8)	9 (8)	2 (2)
ГПА неполный	7 (2,8)		7		6 (86)		1 (14)		–
МПА определенный	74** (29,5)	Всего МПА 94 (37,5)	59	73	29** (49)	38 (52)	28 (48)	33 (45)	2 (3)
МПА вероятный	20** (7,9)		14		9 (64)		5* (36)		–
Неопределенный вариант АНЦА-СВ	3 (1,2)		2		2 (100)		–		–
Всего	251		198		137 (69)		57 (29)		4 (2)

Примечание. \*У одного пациента эозинофилия > 10%; \*\* у двух пациентов эозинофилия > 10%.

сокой (медиана 23%, *min-max* 16–48%), как при классическом ЭГПА (медиана 31%, *min-max* 11–62%). При вероятном ЭГПА эозинофилия оказалась также менее выражена (медиана 17%, *min-max* 11–30%) в сравнении с классическим ЭГПА.

У 127 (50,1%) пациентов диагностирован классический ГПА и лишь у 7 (2,8%) неполный ГПА. В течение всего периода наблюдения локальная форма ГПА с изолированным поражением ЛОР-органов и/или глаз отмечена в 13 (9,7%) случаях (10 – классический ГПА, 3 – неполный ГПА), еще у 7 больных с картиной локального ГПА в дебюте заболевания при последующих обострениях присоединился ГН (у 6) и/или поражение легких (у 5). У 94 (37,5%) пациентов из 253 случаев АНЦА-СВ классифицированы как МПА, включая 74 (29,5%) пациентов с определенным МПА и 20 (7,9%) с вероятным МПА.

Таким образом, у 217 (86,5%) пациентов из 251 больного АНЦА-СВ констатировали так называемый классический АНЦА-СВ (классический ЭГПА, ГПА или определенный МПА), в 31 (12,4%) случае в соответствии с принятыми условиями нозологическая принадлежность АНЦА-СВ менее определена (вероятный ЭГПА, вероятный МПА или неполный ГПА), и лишь у 1,2% больных АНЦА-СВ не представлялось возможным ее определить.

При сравнении эпитопной специфичности АНЦА (ИФА) в выделенных группах отмечено, что у больных ЭГПА присутствовали исключительно аМПО (100%), в то время как пациенты с ГПА в подавляющем большинстве случаев характеризовались наличием аПР-3 (90% при классическом ГПА, 86% при неполном ГПА; **табл. 2**). В группе определенного МПА одинаково часто присутствовали аПР-3 и аМПО (49–48%), при вероятном МПА – у 64% аПР-3. Одновременная гиперпродукция аПР-3 и аМПО присутствовала у двух больных ГПА и двух МПА.

При последующем сравнительном клиническом анализе выделенных групп рассматривались пациенты с классическим ЭГПА, классическим ГПА и определенным МПА. При всех нозологических формах АНЦА-СВ преобладали женщины (ЭГПА – 70%, ГПА – 57,5%, МПА – 59,6%), особенно в случаях ГПА и МПА с гиперпродукцией аМПО (соответственно 89 и 82%). Средний возраст начала заболевания у больных ЭГПА составил 45,3±14,8 года, ГПА – 39,6±15,5 года, МПА – 47,5±15,4 года, различия статистически незначимы ( $p>0,05$ ). Средний возраст больных МПА-аМПО оказался достоверно выше, чем больных

МПА-аПР-3 (53,5 ± 15,7 и 42,1 ± 14,9 года соответственно,  $p<0,01$ ).

Медиана BVAS в развернутую стадию АНЦА-СВ достигала при ЭГПА 20 (5–41) баллов, при МПА 19 (7–40), в том числе при МПА-аМПО 17 (9–34), при МПА-аПР-3 19 (11–28) баллов. При ГПА медиана BVAS оказалась закономерно ниже при локальной форме болезни, чем при генерализованной [6 (4–17) и 17 (4–39) баллов соответственно]. Низкие первоначальные значения BVAS в некоторых случаях генерализованного ГПА объяснялись манифестацией заболевания патологией ЛОР-органов с присоединением ГН и поражения других органов только при рецидиве. При расчете BVAS среднее число пораженных органов и систем в развернутую фазу болезни у больных ЭГПА, генерализованным ГПА, МПА-аПР-3 или МПА-аМПО было сходно (медиана 5–4,5). Следует отметить, что подсчет истинного значения BVAS может быть затруднен, поскольку возможно асимптомное течение поражения придаточных пазух носа или легких [10], в то время как МСКТ этих органов выполняли не во всех случаях.

Различные нозологические формы АНЦА-СВ в развернутую фазу имели сходную клиническую активность и общность спектра полиорганного поражения с развитием на фоне повышения температуры тела (53–75%) и артрита/артралгий (44–64%) патологии ЛОР-органов (69–98%), легких (65–72%) и почек (44–89%; **рис 2**). ГН в первую очередь характерен для МПА (89%) и реже развивался при ГПА и ЭГПА (62–44%),  $p<0,05$ . МПА и ЭГПА чаще сопровождалась кожными высыпаниями (57–75%), чем ГПА (32%),  $p<0,05$ . ЭГПА более свойственно вовлечение периферической нервной системы (69%), чем МПА или ГПА (27–17%),  $p<0,05$ . Кроме того, у больных ЭГПА чаще, чем при ГПА или МПА, встречалось поражение сердца (25 и 9–15% соответственно) и абдоминалии (19 и 4–5% соответственно),  $p>0,05$ .

Отмечено, что поражение легких и почек при МПА характеризовалось более тяжелым течением, чем у больных ГПА. Так, несмотря на то что в каждом втором случае поражение легких при ГПА сопровождалось деструкцией легочной ткани, несвойственной МПА, а кровохарканье осложняло поражение легких одинаково часто (39–42%), легочное кровотечение развивалось в 5 раз чаще у больных МПА (17 и 3% соответственно,  $p=0,02$ ) и только при МПА становилось фатальным (в 3 случаях). БПГН чаще развивался при МПА (33%), чем при ГПА (15%) или ЭГПА

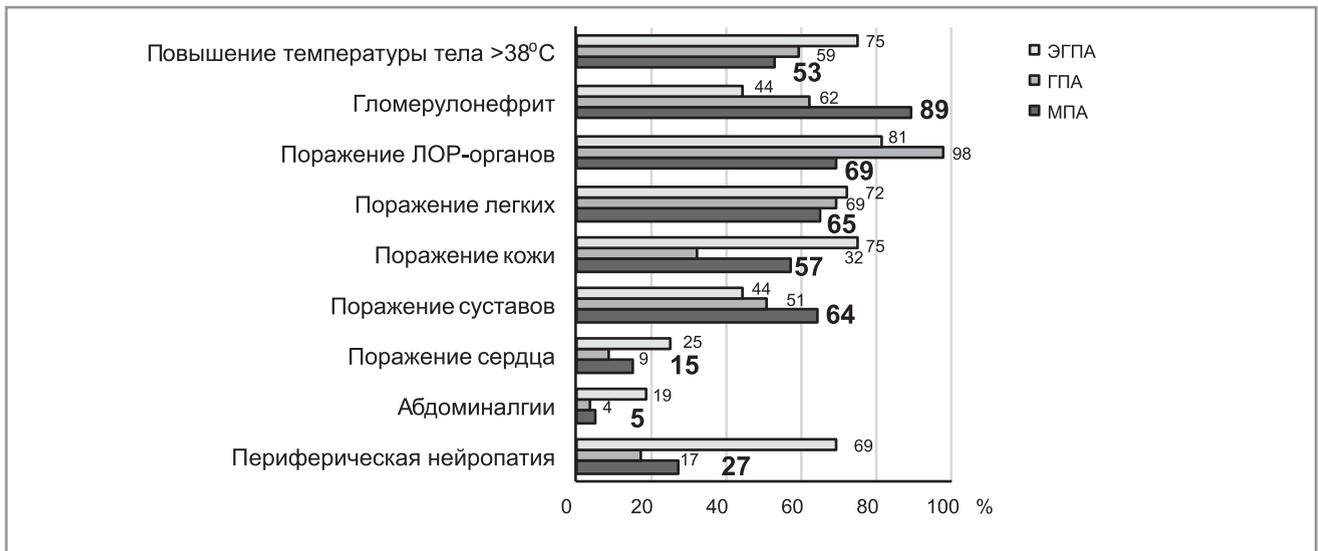


Рис. 2. Частота клинических проявлений в развернутую фазу классического ЭГПА (n=16), классического ГПА (n=127) и определенного МПА (n=74).

(14%),  $p < 0,05$ . Лечение гемодиализом получали 20% больных МПА, единичные пациенты с ГПА (7%) и не требовались в случаях ЭГПА.

При сравнении больных МПА с различной эпитопной специфичностью отмечено, что развернутая фаза МПА-аПР-3 протекала агрессивнее МПА-аМПО, с более частым поражением кожи ( $p=0,020$ ), глаз ( $p=0,065$ ), суставов ( $p=0,079$ ), присутствием тромбоза ( $p=0,018$ ), более высоким уровнем сывороточного креатинина и повышенной склонностью к БПГН (37 и 18% соответственно,  $p=0,076$ ), но необходимость лечения гемодиализом в двух группах оказалась сопоставима (у 13% больных с поражением почек,  $p=0,483$ ), как и частота сочетания БПГН с геморрагическим альвеолитом (13–12%). Отсутствовали существенные различия в частоте поражения легких (38 и 57% соответственно,  $p=0,151$ ) или легочного кровотечения (12 и 14%,  $p=0,573$ ), особенностью МПА-аМПО являлась возможность развития диффузного интерстициального фиброза легких в исходе альвеолита, что отмечено в 15% случаев МПА-аМПО и отсутствовало при МПА-аПР-3.

Рецидивы проанализированы у 155 больных (10 – с ЭГПА, 47 – с МПА, 98 – с ГПА), прослеженных на протяжении более трех лет от начала заболевания. Рецидивы чаще развивались при ЭГПА (80%) и ГПА (64,3%), чем при МПА (48,9%), при этом МПА-аПР-3 рецидивировал реже, чем ГПА-аПР-3 или МПА-аМПО (38,1 и 66,7–57,9% соответственно,  $p < 0,05$ ). Рецидивы ЭГПА протекали с меньшей клинической активностью, не сопровождалась патологией легких или бронхов, фебрильной лихорадкой и успешно контролировались эскалацией терапии.

При рецидивах ГПА клиническая активность оказалась сопоставима с манифестной фазой заболевания, но с течением времени возрастала частота и тяжесть проявлений гранулематозного воспаления, таких как псевдотумор орбиты и подскладочная гранулема гортани ( $p < 0,05$ ), что во многом определялось скоростью начала индукционного лечения циклофосфаном (ЦФ). Так, в случаях ГПА, при которых впоследствии полностью исчезали признаки гранулематозного воспаления, ЦФ назначали рано, через 2,6 (1–4) мес, а больным с прогрессированием ГПА и нарастанием симптоматики гранулематозного воспаления лечение ЦФ назначали значительно позже [через 26,2 (1,5–156) мес]. В то же время при рецидивах ГПА наблюдалось сни-

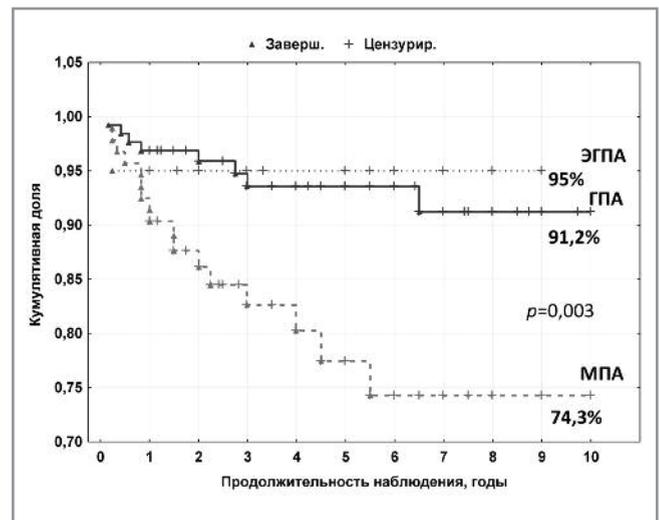


Рис. 3. Кумулятивная доля выживших (кривые Каплана–Мейера) в группах больных определенным МПА, классическими ГПА и ЭГПА за 10 лет наблюдения.

жение частоты общих симптомов (лихорадка, поражение суставов), поражения кожи ( $p < 0,05$ ), БПГН ( $p=0,059$ ).

Рецидивы МПА могли протекать не менее тяжело, чем манифестные фазы болезни, сопровождаясь прогрессирующей почечной недостаточностью, кровохарканьем, поражением периферической нервной системы. В отличие от развернутой фазы, при которой МПА-аПР-3 протекал агрессивнее МПА-аМПО, рецидивы при двух вариантах МПА развивались по сходному клиническому сценарию, кумулятивная почечная выживаемость при МПА-аПР-3 и МПА-аМПО сопоставима (89,5 и 93,9%,  $p > 0,05$ ).

При сравнении выживаемости, рассчитанной методом Каплана–Мейера, установлено, что выживаемость больных МПА за 1 год, 2 года и 10 лет соответственно составила 90,4, 86,2 и 74,3% и оказалась достоверно ниже, чем при ГПА и ЭГПА (10-летняя выживаемость 91 и 95% соответственно),  $p=0,003$  (рис. 3). При локальном ГПА и среди случаев неклассифицированного АНЦА-СВ летальные исходы отсутствовали. При сравнении вероятного и определенного МПА в течение первых 5 лет заболевания кумуля-

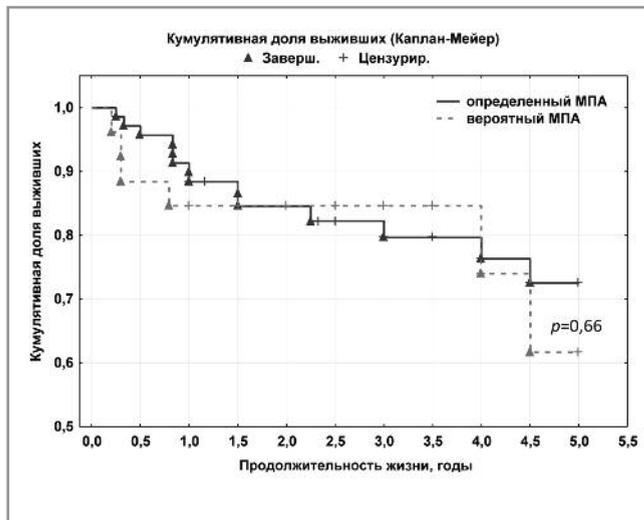


Рис. 4. Кумулятивная доля выживших (кривые Каплана–Мейера) в группах больных определенным и вероятным МПА за 5 лет наблюдения.

тивная доля выживших в двух группах оказалась идентична (рис. 4).

Среди причин летального исхода пациентов с ГПА преобладали серьезные инфекции (40%), в то время как активность ГПА стала непосредственной причиной смерти лишь в 10% случаев. Напротив, причиной смерти МПА в 65% случаев явилось прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии и/или легочное кровотечение вследствие геморрагического альвеолита, в то время как серьезные инфекции при МПА относительно редко становились причиной смерти (18%). Причиной единственного летального исхода при ЭГПА стала высокая активность эозинофильного васкулита с поражением кишечника.

На рис. 5 представлено сравнение прогноза заболевания в зависимости от эпитопной специфичности АНЦА. При ГПА однолетняя выживаемость пациентов с аМПО (87,5%) оказалась ниже, чем аПР-3 (96,6%), в дальнейшем значения кумулятивной доли выживших сближались, различия не были статистически достоверны ( $p=0,57$ ). При МПА выживаемость больных с аПР-3 в первые 2 года болезни оказа-

лась ниже, чем с аМПО (89,4 и 95,9% соответственно), через 3 года значения выживаемости двух вариантов МПА сближались, после 6 лет от начала болезни кумулятивная доля выживших больных МПА-аПР-3 вновь становилась ниже, чем при МПА-аМПО (72,1 и 87,2% соответственно), но различия не были статистически достоверны ( $p=0,23$ ). Следует учитывать тот факт, что больные МПА-аМПО оказались старше, чем МПА-аПР-3 ( $53,5 \pm 15,7$  и  $42,1 \pm 14,9$  года соответственно,  $p < 0,01$ ). При МПА-аПР-3 прогноз хуже в сравнении с ГПА-аПР-3, выше общее число летальных исходов (18,4 и 8,2% соответственно), ниже 10-летняя выживаемость (72,1 и 88,8%) и кумулятивная почечная выживаемость (89,5 и 95,9%), различия в этих группах по полу и возрасту пациентов отсутствовали ( $42,1 \pm 14,9$  и  $39,5 \pm 15,8$  года,  $p > 0,05$ ). Таким образом, в случаях с гиперпродукцией аПР-3 прогноз больных достоверно хуже при отсутствии гранулематозной воспалительной реакции ( $p < 0,01$ ).

## Обсуждение

Совершенствование диагностики АНЦА-СВ относится к актуальным проблемам современной ревматологии. За последние десятилетия в отдельных странах наблюдается существенное увеличение распространенности АНЦА-СВ, в частности в Норвегии с 30,4 на 1 млн населения в 1988 г. до 95,1 на 1 млн в 1998 г. [11], в Италии с 1,7 на 1 млн населения в год в 1995–1999 гг. до 3,4 на 1 млн в год в 2000–2005 гг. [12], в Великобритании с 62,9 на 1 млн населения в 1997 г. до 148 на 1 млн в 2010 г. [13]. Отмеченный рост распространенности МПА [14, 15] может объясняться улучшением диагностики этого заболевания, что в свою очередь способствует повышению эффективности лечения и улучшению прогноза больных. В результате исследований, опубликованных до 2000 г., однолетняя выживаемость больных МПА не превышала 50–70% [16, 17], после 2005 г. на фоне расширения представлений о МПА отмечено повышение однолетней выживаемости – по зарубежным источникам до 74–94% [18–20], по данным Е.В. Захаровой и соавт., наблюдавших 11 больных МПА, – до 82% [21]. В собственном исследовании однолетняя выживаемость при МПА достигала 90,4%, что прежде всего обусловлено ранней диагностикой и своевременным назначе-

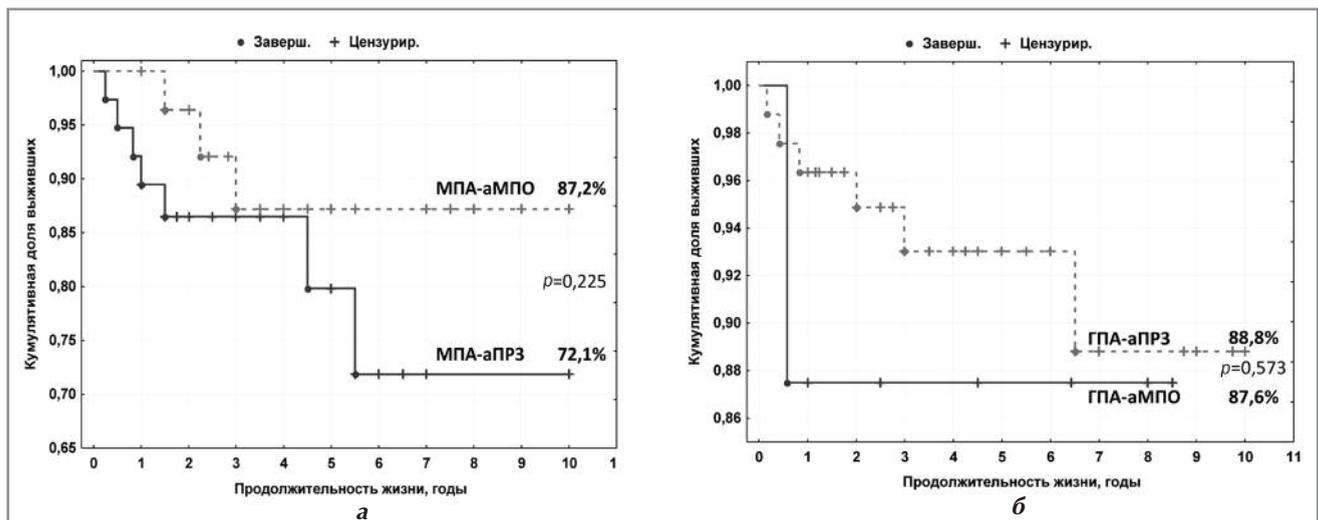


Рис. 5. Кумулятивная доля выживших (кривые Каплана–Мейера) в группах пациентов с МПА и ГПА в зависимости от эпитопной специфичности за 10 лет наблюдения. а – в группах пациентов с МПА-аМПО и МПА-аПР-3; б – в группах пациентов с ГПА-аПР-3 и ГПА-аМПО.

нием индукционной терапии (медиана длительности заболевания до начала лечения – 3 мес).

Репрезентативность группы, включенной в исследование, обоснована высокой клинической активностью АНЦА-СВ со средним индексом BVAS 17–20 баллов, что соответствует данным крупных международных когорт пациентов с АНЦА-СВ, в которых BVAS варьировал от 16,9±7,4 до 19,5±9,1 балла [22]. Подтверждением диагностической ценности предложенного алгоритма можно считать отсутствие различий выживаемости между группами больных с вероятным и несомненным диагнозом АНЦА-СВ, соответствие установленному нами соотношения МПА и ГПА (1:1,35) с частотой диагностики МПА и ГПА, основанной на экспертном мнении в европейских когортах. Так, по данным 15-летнего исследования диагностировано 218 случаев МПА и 311 ГПА, при этом соотношение МПА и ГПА составило 1:1,4 [23]. Наиболее редким вариантом является АНЦА-ассоциированный ЭГПА (8%), что согласуется с результатами французских исследователей, которые за 50 лет наблюдения диагностировали 383 случая ЭГПА, из них лишь 108 (31%) АНЦА-позитивны [24]. Еще в одном исследовании соотношение ГПА, МПА и ЭГПА составило 10,9:11,2:1 [25].

В соответствии с недавно опубликованными результатами сравнительного анализа двух крупных международных когорт пациентов с АНЦА-СВ [22], включивших 368 и 441 больного с доказанной гиперпродукцией АНЦА и отметивших преобладание ГПА (65–91%), соотношение частоты аПР-3 и аМПО варьировало в пределах 1:3,7 – 1:1,7, что, по собственным данным, составило 1:2,4. В собственной когорте в большинстве случаев ГПА присутствовали аПР-3 (90%), при МПА одинаково часто аПР-3 и аМПО (52–45%), при ЭГПА исключительно аМПО (100%). При ГПА гиперпродукция аМПО отмечена в 8% случаев, что соответствует результатам других исследователей (5–9%) [26, 27].

Выявленные различия тяжести течения, прогноза и частоты рецидивов в группах пациентов, классифицированных как ГПА, МПА и ЭГПА, соответствие результатам международных исследований подтверждают диагностическую ценность предложенного алгоритма и ключевое значение СК. Следует отметить, что установление признаков, патогномных для гранулематозного воспаления респираторных органов, требует целенаправленного клинического обследования с обязательным проведением риноскопии, ларингоскопии, МСКТ придаточных пазух и легких, поскольку даже выраженные изменения в придаточных пазухах при МСКТ и тяжелое поражение легких с образованием множественных инфильтратов с деструкцией, свойственное ГПА, могут протекать бессимптомно или сопровождаться скудной клинической симптоматикой, что наблюдалось в нашей когорте [10], а также другими авторами [28].

По результатам наиболее крупных международных когорт общая частота летальных исходов при МПА (9,8–15,8%) оказалась выше, чем при ГПА (3–14,7%) [22], как и в представленном исследовании (18 и 7% соответственно). По данным различных авторов, смертность за первые 5 лет после установления диагноза при ГПА составляет 3–20%, при МПА варьирует от 26 до 55% [16, 18, 22, 23], при ЭГПА в отсутствии нефропатии – 3% [29]. В собственном исследовании смертность за первые 5 лет от начала заболевания при ГПА, МПА и ЭГПА составила соответственно 6, 20 и 5%, такие относительно благоприятные показатели прогноза следует связывать как с ранней диагностикой (медиана длительности заболевания до установления диагноза АНЦА-СВ – 6 мес), так и с совершен-

ствованием методов лечения (терапия ритуксимабом у 38% пациентов).

МПА представляет собой наиболее тяжелый вариант АНЦА-СВ, который в большинстве случаев за 1–2 мес прогрессирует от начальных симптомов до развернутой стадии с высокой активностью ГН и других клинических проявлений, при этом МПА-аПР-3 протекает агрессивнее МПА-аМПО, с большей мобилизацией воспалительных реакций в острую фазу. У больных МПА-аПР-3 в течение первых двух лет заболевания прогноз хуже, чем в группе МПА-аМПО ( $p=0,04$ ), что в первую очередь обусловлено тяжелым поражением легких и почек с высокой частотой легочного кровотечения и БПГН. В литературе также обращено внимание на более тяжелое течение ГН при гиперпродукции аПР-3 в отличие от аМПО [30, 31]. Особенностью МПА-аМПО является возможность формирования в исходе геморрагического альвеолита диффузного интерстициального фиброза легких (15%). О возможности такого варианта поражения легких при МПА-аМПО сообщалось и ранее [21, 32–34], отмечена ассоциация интерстициального легочного фиброза с пожилым возрастом больных АНЦА-СВ, аМПО и плохим прогнозом [33], показано, что легочный фиброз может предшествовать развитию других проявлений МПА [34].

Таким образом, тяжесть поражения легких и почек варьирует в зависимости от наличия или отсутствия гранулематозной воспалительной реакции, эозинофилии, специфичности АНЦА, при этом процесс гранулематоза можно рассматривать как своеобразную защитную, но недостаточную реакцию в ответ на повреждение, патогенетически связанное с аПР-3. При ЭГПА поражение нервной системы, сердца, желудочно-кишечного тракта, наряду с бронхиальной астмой, может отражать патологические эффекты эозинофилии.

Ценность применения в клинической практике СК-Г дополнительно подчеркивают выявленные различия риска рецидивов, чаще развивавшихся при протекающих с гранулематозной воспалительной реакцией ЭГПА и ГПА (80 и 64,3% соответственно), чем при МПА (48,9%), что согласуется с данными международных когорт [22], в которых частота рецидива также оказалась выше при ГПА (49–64%), чем при МПА (17–37%). В соответствии с данными рандомизированного клинического исследования WEGENT [35] на фоне стандартного поддерживающего лечения азатиоприном или метотрексатом безрецидивный период короче при ГПА, чем при МПА, в то же время многофакторный анализ продемонстрировал ассоциацию рецидивов с персистенцией аПР-3, а не диагнозом ГПА. Интересно, что, по данным европейских исследований, частота рецидивов АНЦА-СВ (38%) [36] выше, чем в Японии (23%) [37] или в Китае (32,7%) [38], что можно связывать с преобладанием аМПО и редкостью ГПА у больных АНЦА-СВ из Азии.

По данным крупных когорт пациентов с АНЦА-СВ, повышение риска рецидива связано со специфичностью АНЦА к ПР-3 и поражением легких [22], наличие почечной недостаточности не ассоциируется с развитием рецидивов [39, 40]. В соответствии с собственными результатами риск обострения повышается при сочетании гиперпродукции аПР-3 с присутствием признаков гранулематозного воспаления, у больных ГПА-аПР-3 частота рецидивов выше, чем при МПА-аПР-3 (66,7 и 38,1% соответственно,  $p<0,05$ ), вместе с тем достоверные различия с МПА-аМПО отсутствовали (66,7 и 57,9% соответственно,  $p>0,05$ ).

Высокая частота рецидивов при ЭГПА, по собственным данным, значительно превосходила результаты француз-

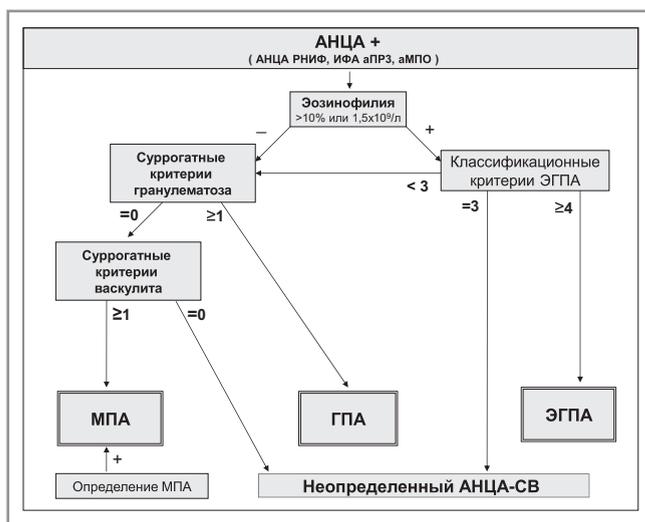


Рис. 6. Рекомендованный алгоритм диагностики ГПА, МПА, ЭГПА.

ских исследователей [24], наблюдавших рецидивирующее течение у 35,2% больных ЭГПА. Такие различия могут быть объяснены тем, что в собственном исследовании возобновление бронхиальной астмы и синусита учитывалось как признак рецидива ЭГПА в соответствии со шкалой BVAS, в то время как во французской когорте подобные

случаи, численность которых составила 20,4%, рассматривались отдельно, что соответствует современным рекомендациям по ведению ЭГПА [41].

## Заключение

Применение СК-Г и СК-В как ключевого инструмента диагностики позволяет классифицировать 99% случаев АНЦА-СВ, при этом первоочередное значение приобретает подробный анализ всех клинических данных, опирающийся на планомерное целенаправленное инструментальное обследование: бронхоскопию, ларингоскопию, МСКТ легких, придаточных пазух носа, сосцевидного отростка, орбит. Внедрение в клиническую практику рекомендованного алгоритма позволит совершенствовать диагностику с уточнением конкретной нозологической формы АНЦА-СВ, во многом определяющей прогноз, и оптимизировать лечение АНЦА-СВ (рис. 6).

**Прозрачность исследования:** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях:** Автор принимал участие в разработке концепции и дизайне исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. <https://doi.org/10.1002/art.37715>
- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, Calabrese LH, Fries JF, Lie JT, Lightfoot RW Jr, et al. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthr Rheum.* 1990;33:1101-7.
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990;33:1094-100.
- Jayne D. Challenges in the management of microscopic polyangiitis. *Current opinion in rheumatology.* 2008;20(1):3-9. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3282f370d1>
- Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suárez LF, Guillevin L, Hellmich B, Jayne D, Jennette JC, Kallenberg CGM, Moiseev S, Novikov P, Radice A, Savige JA, Sinico RA, Specks U, van Paassen P, Zhao MH, Rasmussen N, Damoiseaux J, Csernok E. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(11):683-692. <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2017.140>
- Devaney KO, Travis WD, Hoffman G, Leavitt R, Lebovics R, Fauci AS. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg Pathol.* 1990;14(6):555-64.
- Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, Mahr A, Segelmark M, Cohen-Tervaert JW, Scott D. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:222-7.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, Hellmich B, Holle JU, Laudien M, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mills J, Mooney J, Segelmark M, Tesar V, Westman K, Vaglio A, Yalçındağ N, Jayne DR, Mukhtyar C. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583-94. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209133>
- Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, Savage C, Adu D. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM.* 1994;87(11):671-678.
- Бекетова Т.В. Асимптомное течение поражения легких при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера). *Научно-практическая ревматология.* 2012;1:102-104. [Beketova TV. Asymptomatic course of lung damage in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):102-104. (In Russ.).] <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-102-104>
- Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. *Arthritis and rheumatism.* 2000;43(11):2481-2487.
- Catanoso M, Macchioni P, Boiardi L, Manenti L, Tumiatì B, Cavazza A, Luberto F, Pipitone N, Salvarani C. Epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in Northern Italy: a 15-year population-based study. *Seminars in arthritis and rheumatism.* 2014;44(2):202-207. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.005>
- Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis. A ten year study in the United Kingdom. *Arthritis and rheumatism.* 2000;43(2):414-419.
- Nesher G, Ben-Chetrit E, Mazal B, Breuer G. The Incidence of Primary Systemic Vasculitis in Jerusalem: A 20-year Hospital-based Retrospective Study. *J Rheumatol.* 2016;43(6):1072-7. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.150557>
- Andrews M, Edmunds M, Campbell A, Walls J, Feehally J. Systemic vasculitis in the 1980s- Is there an increasing incidence of Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis? *J Royal Coll Phys Lond.* 1990; 24:284-8.

16. Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *QJM*. 1985;56(220):467-483.
17. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, Amouroux J, Casassus P, Jarrousse B. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis rheum*. 1999;42(3):421-430.
18. Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DG. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM*. 2005;98(2):97-111.
19. Ahn JK, Hwang JW, Lee J, Jeon CH, Cha HS, Koh EM. Clinical features and outcome of microscopic polyangiitis under a new consensus algorithm of ANCA-associated vasculitides in Korea. *Rheumatol Int*. 2011;32(10):2979-2986.
20. Huang CK, Fang HC, Chou KJ, Wang JS, Lee PT, Chang TY, Hsu CY, Huang WC, Chung HM, Chen CL. Clinical features of microscopic polyangiitis: a cohort study in a southern Taiwan medical center. *Acta Nephrologica*. 2012;26(4):198-205. <http://dx.doi.org/10.6221/AN.2011028>
21. Захарова Е.В., Яковлев В.Н., Виноградова О.В., Шейх Ж.В., Жидкова Н.В., Алексеев В.Г. ANCA-ассоциированные васкулиты с поражением легких и почек: клинико-морфологическая характеристика, лечение, исходы. *Клиническая медицина*. 2013;91(7):38-43. [Zakharova EV, Iakovlev VN, Vinogradova OV, Sheikh ZhV, Zhidkova NV, Alekseev VG. ANCA-associated vasculitis affecting lungs and kidneys: clinical and morphological characteristic, treatment, outcomes. *Klinicheskaja medicina*. 2013;91(7):38-43 (In Russ.).]
22. Pagnoux C, Carette S, Khalidi NA, Walsh M, Hiemstra TF, Cuthbertson D, Langford C, Hoffman G, Koenig CL, Monach PA, Moreland L, Mouthon L, Seo P, Specks U, Ytterberg S, Westman K, Hoglund P, Harper L, Flossman O, Luqmani R, Savage CO, Rasmussen N, de Groot K, Tesar V, Jayne D, Merkel PA, Guillevin L. Comparability of patients with ANCA-associated vasculitis enrolled in clinical trials or in observational cohorts. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2 Suppl 89):77-83.
23. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(1):19-27. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e318205a4c6>
24. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, Maurier F, Jouneau S, Bienvenu B, Puéchal X, Aumaitre O, Le Guenno G, Le Quellec A, Cevallos R, Fain O, Godeau B, Seror R, Dunogué B, Mahr A, Guilpain P, Cohen P, Aouba A, Mouthon L, Guillevin L. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis rheum*. 2013;65(1):270-281. <http://dx.doi.org/10.1002/art.37721>
25. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Westman KW, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(12):1560-1565. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep304>
26. Miloslavsky EM, Lu N, Unizony S, Choi HK, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Tchao NK, Fervenza F, Monach PA, Specks U, Stone JH. Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Positive and ANCA-Negative Patients With Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): Distinct Patient Subsets. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(12):2945-2952. <http://dx.doi.org/10.1002/art.39812>
27. Schönemarck U, Lamprecht P, Csernok E, Gross WL. Prevalence and spectrum of rheumatic diseases associated with proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and myeloperoxidase-ANCA. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(2):178-184.
28. Zycinska K, Wardyn KA, Zycinski Z, Zielonka TM. Association between clinical activity and high-resolution tomography findings in pulmonary. *Physiol Pharmacol*. 2008;59(Suppl. 6):833-838.
29. Pagnoux C, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(1):21-28. <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e328333390b>
30. Stangou M, Asimaki A, Bamichas G, Christidou F, Zoumbardis N, Natsis T, Galanis N, Christaki P, Patakas D, Sombolos K. Factors influencing patient survival and renal function outcome in pulmonary-renal syndrome associated with ANCA (+) vasculitis: A single-center experience. *J Nephrol*. 2005;18(1):35-44.
31. Weidner S, Geuss S, Hafezi-Rachti S, Wonka A, Rupprecht HD. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(6):1403-1411.
32. Homma S, Matsushita H, Nakata K. Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology*. 2004;9(2):190-196.
33. Ando M, Miyazaki E, Ishii T, Mukai Y, Yamasue M, Fujisaki H, Ito T, Nureki S, Kumamoto T. Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangiitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2013;107(4):608-615. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.01.006>
34. Foulon G, Delaval P, Valeyre D, Wallaert B, Debray MP, Brauner M, Nicaise P, Cadranel J, Cottin V, Tazi A, Aubier M, Crestani B. ANCA-associated lung fibrosis: Analysis of 17 patients. *Respir Med*. 2008;102(10):1392-1398. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.04.023>
35. Puéchal X, Pagnoux C, Perrodeau É, Hamidou M, Boffa JJ, Kyndt X, Lifermann F, Papo T, Merrien D, Smail A, Delaval P, Hanrotel-Saliou C, Imbert B, Khouatra C, Lambert M, Leské C, Ly KH, Pertuiset E, Roblot P, Ruivard M, Subra JF, Viallard JF, Terrier B, Cohen P, Mouthon L, Le Jeune C, Ravaut P, Guillevin L. Long-term outcomes of the WEGENT trial on remission-maintenance for granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):690-701.
36. Walsh M, Flossmann O, Berden A, Westman K, Höglund P, Stegeman C, Jayne D. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2012;64(2):542-548. <http://dx.doi.org/10.1002/art.33361>
37. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Takasaki Y, Amano K, Fujimoto S, Muso E, Murakawa Y, Arimura Y, Makino H. Different responses to treatment across classified diseases and severities in Japanese patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: a nationwide prospective inception cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):305. <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-015-0815-y>
38. Li ZY, Chang DY, Zhao MH, Chen M. Predictors of treatment resistance and relapse in ANCA-associated vasculitis: a study of 439 cases in a single Chinese center. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(7):1920-1926. <http://dx.doi.org/10.1002/art.38621>
39. Pierrot-Deseilligny Despujol C, Pouchot J, Pagnoux C, Coste J, Guillevin L. Predictors at diagnosis of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(11):2181-2190. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq244>
40. Moiseev S, Novikov P, Jayne D, Mukhin N. End-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(2):248-253. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfw046>
41. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, Dalhoff K, Dunogué B, Gross W, Holle J, Humbert M, Jayne D, Jennette JC, Lazor R, Mahr A, Merkel PA, Mouthon L, Sinico RA, Specks U, Vaglio A, Wechsler ME, Cordier JF, Guillevin L. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Int Med*. 2015;26(7):545-553. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.04.022>

Поступила 29.01.18