

## Легочные васкулиты: диагностика и лечение

Э.Х. АНАЕВ, И.А. БАРАНОВА, А.С. БЕЛЕВСКИЙ

ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

### Аннотация

Легочные васкулиты составляют группу быстро прогрессирующих тяжелых заболеваний, характеризующихся воспалением сосудов, деструкцией и некрозом легочной ткани. Патологический процесс в легких варьирует от диффузного альвеолярного кровоизлияния до воспаления паренхимы, плеврального выпота, тромботических и тромбэмболических осложнений. В зависимости от размера пораженных сосудов васкулиты подразделяются на васкулиты крупных, средних и мелких сосудов. Наиболее часто поражение легких встречается при васкулитах мелких сосудов, включая ANCA-ассоциированные васкулиты [гранулематоз с полиангиитом (ГПА), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) и микроскопический полиангиит (МПА)] и болезнь гломерулярной базальной мембраны (синдром Гудпасчера). Клиническое обследование других систем и органов, вовлеченных в патологический процесс, в том числе кожи и почек, а также выявление аутоантител позволяет улучшить подходы к ранней диагностике и лечению васкулитов. Лечение жизнеугрожающих легочных кровотечений и необратимого повреждения органов, прежде всего почек, требует быстрой диагностики этих состояний. Васкулиты – редкие заболевания с поражением многих органов, и методы их лечения, включая биологические, быстро развиваются, что требует сотрудничества врачей различных специальностей и специализированных центров для достижения лучшего контроля заболевания.

*Ключевые слова:* легочные васкулиты, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, синдром Гудпасчера (легочно-почечный), диагностика, лечение, обзор.

## Pulmonary vasculitis: diagnosis and treatment

E.Kh. ANAEV, I.A. BARANOVA, A.S. BELEVSKY

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Pulmonary vasculitis is a group of rapidly progressing severe diseases characterized by vascular inflammation, destruction and necrosis of the pulmonary tissue. The pathological process in the lungs varies from diffuse alveolar hemorrhage to inflammation of the parenchyma, pleural effusion, thrombotic and thromboembolic complications. Depending on the size of the affected vessels, vasculites are divided into vasculites of large, medium and small vessels. Most frequently the lung is found in the small vessels vasculitis, including ANCA-associated vasculitis [granulomatosis with polyangiitis (GP), eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) and microscopic polyangiitis (MPA)] and the disease is glomerular basement membrane (goodpasture syndrome). Clinical examination of other systems and organs involved in the pathological process, including the skin and kidneys, as well as the detection of autoantibodies can improve approaches to early diagnosis and treatment of vasculitis. Treatment of life-threatening pulmonary bleeding and irreversible damage to organs, especially the kidneys, requires rapid diagnosis of these conditions. Vasculitis is a rare disease with lesions of many organs, and methods of their treatment, including biological, are rapidly developing, which requires the cooperation of doctors of various specialties and specialized centers to achieve better control of the disease.

*Keywords:* pulmonary vasculitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, with polyangiitis granulomatosis, microscopic polyangiitis, goodpasture's syndrome (pulmonary and renal), diagnosis, treatment, review.

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж  
БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит  
ГБМ – гломерулярная базальная мембрана  
ГКС – глюкокортикостероиды  
ГПА – гранулематоз с полиангиитом  
ДАК – диффузное альвеолярное кровоизлияние  
ИГЭС – идиопатический гиперэозинофильный синдром  
ИФА – иммуноферментный анализ  
МПА – микроскопический полиангиит  
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
СКВ – системная красная волчанка  
ЦНС – центральная нервная система

ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭхоКГ – эхокардиография  
А-АВ – ANCA-ассоциированные васкулиты  
ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела  
a-ANCA – атипичная ANCA  
c-ANCA – цитоплазматическая ANCA  
СРБ – С-реактивный белок  
IgE – иммуноглобулин E  
МРО – миелопероксидаза  
p-ANCA – перинуклеарная ANCA  
PR3 – протеиназа-3

Термин «легочный васкулит» включает различные заболевания, характеризующиеся способностью вызывать воспаление сосудов, деструкцию и некроз легочной ткани. Клинические особенности конкретного расстройства определяются местом, размером и типом вовлеченных в процесс сосудов, а также степенью выраженности сосудистого воспаления, деструкции и некроза ткани.

Несмотря на простое определение заболевания, его распознавание, диагностика и лечение остаются одной из наиболее сложных задач клинической медицины. Для васкули-

та характерны неоднородные начальные проявления, варибельная клиническая картина, схожесть признаков и симптомов с инфекцией, нежелательными реакциями на лекарственные препараты, системными заболеваниями соединительной ткани, злокачественными новообразованиями. Проблема также осложняется тем, что васкулиты часто приводят к смертельному исходу [1].

Классификация васкулитов, утвержденная на международной согласительной конференции в Чапел-Хилле в 2012 г., основана на клинико-патологических проявлениях [2].

Эта классификация не может использоваться для постановки диагноза или определения тактики ведения пациента.

Для проведения диагностики лучше пользоваться классификацией легочных васкулитов по размеру поражаемых сосудов (крупные, средние, мелкие) и с использованием антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) (рис. 1). Их идентификация привела к революции в диагностике и понимании патогенеза васкулитов.

Наиболее часто встречаются в практической пульмонологии васкулиты, которые являются первичными, идиопатическими, с поражением мелких сосудов, а также ANCA-позитивными. К ним относятся гранулематоз с полиангиитом (ГПА; ранее известный как гранулематоз Вегенера), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА; ранее известный как синдром Черджа–Стросса) и микроскопический полиангиит (МПА).

## Диагностика

Постановка диагноза «васкулит» основывается на распознавании клинических паттернов заболевания, состоящих из специфических клинических, лабораторных, инструментальных и патологических особенностей. Выявление конкретных клинических сценариев может указывать на наличие системного васкулита [4].

Подозрение на васкулит может вызвать хронический рефрактерный синусит, при котором обнаруживаются деструкция мягких тканей или костей, хронические язвенные повреждения и исключены первичные инфекционные, аллергические и анатомические причины.

К диффузному альвеолярному кровоизлиянию (ДАК) относится диффузное внутриальвеолярное кровотечение, обычно из альвеолярных капилляров и реже из прекапиллярных артериол и посткапиллярных венул. Независимо от наличия у пациента таких «классических» симптомов, как кровохарканье, диффузные альвеолярные затемнения и низкий гематокрит, вероятность ДАК должна рассматриваться у всех пациентов с не диагностированным заболеванием органов дыхания. Кровохарканье сложно поддается идентификации, поскольку оно часто носит прерывистый характер и наблюдается только у 1/3 пациентов. Поэтому возможность ДАК следует рассматривать у пациентов с необъяснимыми альвеолярными затемнениями, особенно когда эти изменения возникают на фоне симптомов заболеваний соединительной ткани или впервые выявленной почечной недостаточности.

ДАК диагностируется при помощи бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Однако ДАК может быть вызвано как заболеваниями, в основе которых лежит капиллярит (в том числе первичным идиопатическим и вторичным васкулитом), так и заболеваниями с диффузным альвеолярным повреждением и вторичным умеренным кровоизлиянием. У всех пациентов с ANCA-ассоциированными васкулитами (А-АВ), осложненными ДАК, выявляется капиллярит.

При выявлении быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПГН) следует проводить дифференциальный диагноз между такими заболеваниями, как А-АВ, идиопатический слабоиммунный гломерулонефрит (изолированный васкулит мелких сосудов почек), системная красная волчанка (СКВ), синдром Гудпасчера, постинфекционный гломерулонефрит, IgA-нефропатия, пурпура Шенлейна–Геноха, эссенциальный криоглобулинемический васкулит и мембранопротрофирующий гломерулонефрит [5].

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

Наличие пальпируемой пурпуры при физикальном обследовании указывает на существование васкулита мелких сосудов кожи [6]. При этом распространенным объяснением является наличие кожного васкулита, возникшего в результате реакции гиперчувствительности на лекарственный препарат. Также следует исключать А-АВ, криоглобулинемию, болезни соединительной ткани, инфекции и злокачественные новообразования. Могут наблюдаться разнообразные симптомы поражения периферической или центральной нервной системы (ЦНС), включая боль, онемение, парестезии, слабость или потерю функции (например, внезапно наступившее онемение стопы или кисти). Множественный мононеврит также должен вызвать подозрение на васкулит [7].

Необычные комбинации признаков и симптомов, когда в патологический процесс вовлечены несколько систем и органов либо одновременно, либо в течение длительного времени, требуют исключения васкулита. Распространенные симптомы, например лихорадка неясного генеза, «необычные» высыпания, мигрирующий полиартрит или «хронический синусит», могут быть проявлением васкулита, особенно при наличии таких клинических признаков, как одышка, почечная недостаточность или патологические изменения на рентгенограммах органов грудной клетки.

## Антинейтрофильные цитоплазматические антитела

ANCA впервые обнаружили D.J. Davies и соавт. в 1982 г. [8]. В настоящее время описаны три конкретные модели непрямого иммунофлюоресцентного окрашивания: цитоплазматическая (c-ANCA), перинуклеарная (p-ANCA) и атипичная (a-ANCA). Антитела c-ANCA в основном направлены против протеиназы-3 (PR3, в азурофильных гранулах), в то время как p-ANCA чаще всего направлены против миелопероксидазы (MPO, также в азурофильных гранулах). Тестирование на PR3 и MPO методом иммуноферментного анализа (ИФА) является коммерчески доступным и имеет важное клиническое значение. Эти антитела тесно связаны с васкулитом мелких сосудов легких. Положительный результат ИФА на ANCA при этих заболеваниях определяется не всегда. Поэтому для первоначального скрининга целесообразно определять ANCA двумя методами (непрямой иммунофлюоресценции и ИФА-тестированием), что позволяет улучшить диагностику [9, 10].

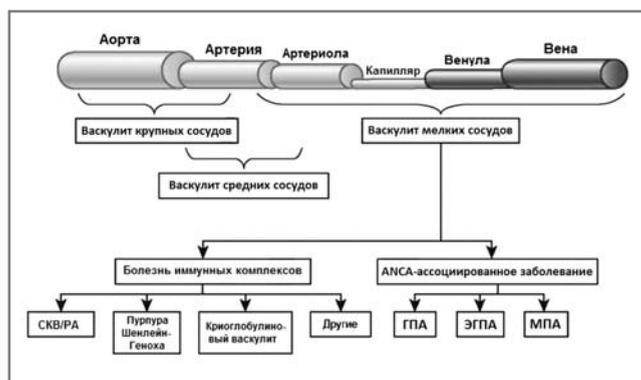
Диагностическая польза тестирования на ANCA зависит от его чувствительности, специфичности и положительной прогностической ценности по отношению к разным типам васкулитов: исследование c-ANCA (или анти-

*Сведения об авторах и контактная информация:*

*Анаев Эльдар Хусеевич* – д.м.н., проф. каф. пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования; ORCID iD 0000-0003-3672-9242; e-mail: el\_anaev@hotmail.com; тел.: +7 (910)434-76-92

*Баранова Ирина Александровна* – д.м.н., проф., проф. кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета, ORCID iD 0000-0002-2469-7346; тел.: +7(495)965-45-20

*Белевский Андрей Станиславович* – д.м.н., проф., зав. каф. пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, ORCID iD 0000-0001-6050-724X; тел.: +7: (495)965-09-27



**Рис. 1.** Взаимосвязь между размером сосудов и механизмом развития васкулита.

PR3) более информативно для диагностики ГПА, а р-ANCA (или анти-MPO) – для МПА и ЭГПА.

При ГПА анализ на с-ANCA характеризуется высокой чувствительностью (90–95%) при активном системном заболевании, несколько меньшей чувствительностью (65–85%) при поражении одного органа, и еще меньше – в стадии ремиссии. Специфичность составляет примерно 90%, поэтому в клинических ситуациях с очень высокой вероятностью наличия заболевания положительный результат на с-ANCA имеет достаточную прогностическую ценность и позволяет обойтись без биопсии [11].

Напротив, р-ANCA не обладают достаточной чувствительностью и лишь косвенно указывают на наличие ЭГПА, МПА или слабоиммунного БПГН, поскольку они могут быть выявлены также при ревматоидном артрите, синдроме Гудпасчера, аутоиммунном гепатите и воспалительных заболеваниях кишечника [9]. Не выявлено четкой взаимосвязи между титрами антител и активностью заболевания. Следует также признать, что отсутствие положительного теста не исключает А-АВ [12].

## Другие лабораторные исследования

Для исключения инфекции нужно проводить посев культуры крови и проб из других потенциально пораженных органов. Результаты клинического и биохимического анализов крови неспецифичны, часто выявляется повышение СОЭ и С-реактивного белка (СРБ).

Общий анализ мочи с микроскопией осадка должен быть выполнен у всех пациентов, так как протеинурия и микроскопическая гематурия являются частыми ранними находками при ГПА и МПА. У всех пациентов с легочным кровотечением или легочно-почечным синдромом необходимо исследовать антитела к гломерулярной базальной мембране (ГБМ). Антинуклеарные антитела и ревматоидный фактор также могут быть положительными при легочных васкулитах. Уровень общего иммуноглобулина Е (IgE) и циркулирующих эозинофилов должны использоваться для дифференциальной диагностики ЭГПА.

## Инструментальные исследования

Рентгенография и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудной клетки часто выявляют патологические изменения даже при отсутствии симптомов, так как более чем у 80% пациентов с ГПА и ЭГПА имеются рентгенологические отклонения. Специфические изменения лучше всего описаны для ГПА и включают солитарные округлые тени в легких и сливные очаги, особенно с кави-

тациями, диффузные затемнения по типу «матового стекла» (особенно при ДАК) и консолидацию, а также стеноз бронхов и изъязвления верхних дыхательных путей (рис. 2). У пациентов с ЭГПА обычно наблюдаются инфильтраты, гетерогенные затемнения по типу «матового стекла» или консолидации, а также признаки патологии бронхов. Лимфаденопатия при легочных васкулитах встречается редко, она более характерна для инфекционных болезней и злокачественных новообразований [13].

МСКТ придаточных пазух носа выявляет патологические изменения у большинства (70–90%) пациентов с ГПА и ЭГПА и может помочь выявить деструкцию или изъязвления у пациентов с ГПА.

Патологию сердца при обследовании больных с доказанным или предполагаемым А-АВ позволяют выявить электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ). Поражение сердца встречается у 5–15% пациентов с ГПА и у 30–50% пациентов с ЭГПА и является основной причиной смерти при этих заболеваниях.

Бронхоскопия в основном используется для диагностики злокачественных новообразований, инфекций, стенотических или язвенных поражений верхних дыхательных путей или бронхов, выявления легочной эозинофилии и альвеолярного кровотечения. БАЛ следует оценить на предмет наличия альвеолярного кровотечения, затем материал отправить на микробиологическое и цитологическое исследование. Трансбронхиальная биопсия позволяет исключить инфекцию или новообразование, но малоинформативна для диагностики васкулита.

Для постановки точного диагноза необходимо проведение биопсии тканей. Биопсия кожи или верхних дыхательных путей безопасна и легко выполнима, но имеет меньшую диагностическую ценность по сравнению с биопсией почки или хирургической биопсией легкого. Диагностические признаки васкулита мелких сосудов выявлены при трансторакальной биопсии легкого у 90% больных [14]. Биопсия почки часто проводится для морфологической верификации острого гломерулонефрита. Наличие фокального сегментарного некротизирующего гломерулонефрита без иммунных отложений (слабоиммунный гломерулонефрит) указывает на наличие системного васкулита [14, 15].

## Специфические клинические проявления А-АВ

Будучи системными заболеваниями, практически все васкулиты могут поражать легкие. Патологический процесс варьирует от диффузного альвеолярного кровоизлияния до воспаления паренхимы, плеврального выпота, сосудистых аневризм и тромботических и тромбоэмболических осложнений. Дифференциальная диагностика ANCA-ассоциированных васкулитов представлена в табл. 1.

## Гранулематоз с полиангиитом

ГПА является самым распространенным из ANCA-ассоциированных васкулитов мелких сосудов, возникает в любом возрасте (в основном от 40 до 60 лет) и в равной степени поражает оба пола. В патологический процесс при ГПА вовлекаются как верхние (например, хронический синусит и/или отит, язвы верхних дыхательных путей и/или структурные деформации, подсвязочный или эндобронхиальный стеноз), так и нижние дыхательные пути (например, кашель, боль в грудной клетке, одышка, кровохарканье и/или патологические изменения при рентгенографии и МСКТ органов грудной клетки), а также почки (на-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика ANCA-ассоциированных васкулитов [5, 14, 16, 18, 22–24, 26–29]

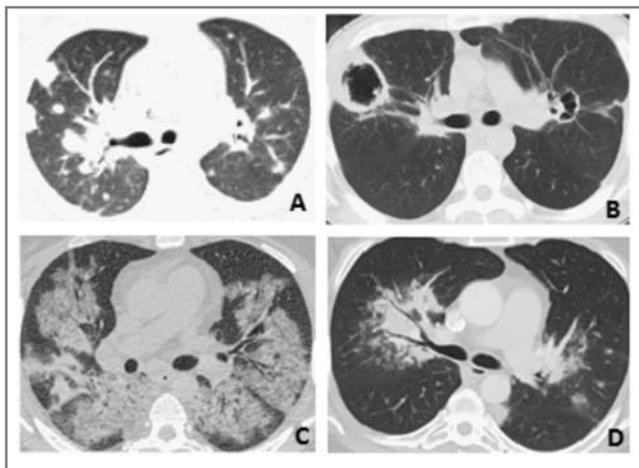
Проявления	ГПА	ЭГПА	МПА
Легочные	Респираторные симптомы и рентгенологические изменения у 70–95% пациентов, трахеобронхиальная и эндобронхиальная патология у 10–50%	Бронхиальная астма у большинства пациентов. Гетерогенные инфильтраты легких на рентгенограмме более чем у 70% пациентов	ДАК у 10–30% пациентов
Почечные	50–90% пациентов	20–50% пациентов	БПГН у большинства пациентов
Верхние дыхательные пути	Деструктивные или язвенные поражения у 70–95% пациентов	Недеструктивные поражения (синусит, полипоз, ринит) у 70% пациентов	Заболевания околоносовых пазух у 5–30% пациентов
Артралгии и миалгии	До 80% пациентов	До 50% пациентов	У 50% пациентов
Глазные	25–60% пациентов. Заболевания, угрожающие потерей зрения, включая увеит, язвы	<5% пациентов	До 30% пациентов. Явных клинических проявлений может не быть
Сердечные	У 5–25% пациентов	У 30–50% пациентов	У 10–20% пациентов
Желудочно-кишечные	<10%	Основная причина заболеваемости и смертности у 30–50% пациентов	35–55% пациентов имеют признаки, схожие с узелковым периартериитом
Кожные	Около 60% пациентов имеют пальпируемую пурпуру, язвы, узелки или пузырьки	У 50–70% пациентов пурпура, узелки, лейкоцитокластический васкулит, папулы	35–60% пациентов имеют пурпуру
Неврологические	Вовлечение центральной и периферической нервной системы	Множественный мононеврит у 50–75% пациентов. Вовлечение ЦНС у 5–40%	Множественный мононеврит у 10–50% пациентов
Рентгенография / МСКТ органов грудной клетки	Отклонения более чем у 80%. Альвеолярные, интерстициальные или смешанные затемнения, часто с узелками и/или полостными образованиями	Затемнения более чем у 70%. Часто заболевания дыхательных путей (утолщение бронхиальных стенок, гиперинфляция)	Затемнения у 10–30% пациентов. Плевральный выпот у 5–20% пациентов
ANCA	ANCA (+) у более 90% и с-ANCA ИФА (+) у более 85% при генерализованном активном заболевании	ANCA (+) у 30–70% пациентов, большинство р-ANCA (+)	ANCA (+) у 50–75% пациентов, большинство р-ANCA (+)

пример, гломерулонефрит). В конечном счете, заболевания почек развиваются у 80–90% пациентов, при первом обращении к врачу патология почек выявляется лишь у 40% [16, 17]. Часто встречаются конституциональные симптомы, а также болезни кожи, глаз, опорно-двигательного аппарата, периферической и центральной нервной системы [5, 16, 17].

Рентгенография органов грудной клетки выявляет патологические изменения у большинства пациентов, прежде всего альвеолярные, смешанные или интерстициальные затемнения, а также узловые или полостные образования (рис. 2) [18].

Гистологическое заключение при трансторакальной биопсии легкого зависит от стадии заболевания и предшествующего лечения иммуносупрессантами. Характерно по-

ражение мелких и средних сосудов некротическим васкулитом с гранулематозным воспалением и некрозом паренхимы, часто географической формы [19]. Хотя воспаление при ГПА, как правило, описывается как гранулематозное, оно часто носит смешанный характер и включает в себя гранулемы, гигантские клетки, нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки, гистиоциты и эозинофилы. Малые гистологические критерии включают организующую пневмонию (70% случаев) и ДАК (10%) [19]. При выполнении биопсии в начальной стадии заболевания характерные классические изменения могут отсутствовать. У пациентов, получавших лечение, явные воспалительные инфильтраты часто не обнаруживаются, и единственным неспецифическим признаком могут быть рубцы в артериях и/или дыхательных путях [20]. При своевременном и правильном лече-



**Рис. 2.** МСКТ органов грудной клетки при ГПА: А – узелки; В – полости; С – легочные затемнения, обусловленные ДАК; D – консолидация.

нии заболевания 5-летняя выживаемость составляет 75%. Основной причиной смерти пациентов с ГПА является инфекция, а не неконтролируемое течение заболевания [21].

### Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

ЭГПА является специфическим ANCA-ассоциированным васкулитом мелких сосудов, который клинически отличается от ГПА и МПА. Заболевают взрослые всех возрастов и обоих полов в равной степени. Его проявления часто имеют сходство с эозинофильными заболеваниями легких [идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония, аллергические бронхолегочные микозы, реакции на лекарственные препараты, идиопатический гиперэозинофильный синдром (ИГЭС), паразитарная инвазия, аллергические заболевания] и тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой. ЭГПА характеризуется триадой синдромов: неконтролируемая бронхиальная астма, гиперэозинофилия, некротический васкулит. В классическом варианте течение ЭГПА можно разделить на три фазы. Первоначально появляются атопия/ринит/синусит/бронхиальная астма, затем эозинофилия и, наконец, васкулит [21]. Со стороны верхних дыхательных путей обычно наблюдаются хронический ринит и синусит (с полипозом носа или без него), как правило, без деструктивных изменений.

Рентгенологическая диагностика органов грудной клетки выявляет патологические изменения более чем у 2/3 пациентов [22]. Чаще всего на МСКТ органов грудной клетки наблюдаются переходящие и уменьшающиеся со временем паренхиматозные затемнения (по типу «матового стекла» и консолидации) и реже – узелки. В отличие от ГПА и МПА легочное кровоизлияние и гломерулонефрит при ЭГПА встречаются крайне редко [22, 23]. Патология сердца (нарушения проводимости, систолическая или диастолическая дисфункция, внутрисполостной тромб, перикардит) или желудочно-кишечные заболевания (перфорация, ишемия, кровотечение) являются известными и серьезными осложнениями. Р-ANCA обнаруживают в 30–70% случаев, эозинофилия периферической крови более 1500 клеток/мкл наблюдается практически на всех этапах заболевания.

Недавно выявлено, что пациенты с ЭГПА подразделяются на два клинических фенотипа. Одна подгруппа характеризуется большей частотой неврологических расстройств, заболеваний почек, желудочно-кишечного трак-

та и поражением кожи; пациенты этой подгруппы чаще являются р-ANCA-положительными. Другая подгруппа пациентов имеет общие признаки с ИГЭС, а именно сердечные проявления, мигрирующие затемнения легких (эозинофильная пневмония) и р-ANCA-негативный серологический профиль [24].

Морфологически у пациентов с ЭГПА определяется как некротический васкулит мелких сосудов, так и богатый эозинофилами клеточный инфильтрат. Диагностические признаки ЭГПА по биопсии легкого включают эозинофильную пневмонию, некротический васкулит и гранулематозное воспаление [25]. Наиболее частыми причинами летального исхода являются осложнения со стороны сердца, желудочно-кишечного тракта, астматический статус и дыхательная недостаточность [22]. Если в 70-х годах XX века уровень смертности достигал 40%, то более поздние данные показывают, что при адекватном лечении пациенты могут иметь нормальную продолжительность жизни [26].

### Микроскопический полиангиит

Началу МПА обычно предшествует наличие в течение нескольких недель-месяцев выраженных системных симптомов (лихорадка, астения, утомляемость, недомогание, миалгия, артралгии) с последующим развитием почечной недостаточности, как правило, в форме БПГН. Это заболевание начинается после 50 лет, чаще встречается у мужчин. Его клинические проявления напоминают симптомы узелкового полиартериита, что в течение десятилетий приводило к путанице в диагностике. Гломерулонефрит проявляется практически всегда, тогда как легкие поражаются лишь у 10–30% больных [27]. У пациентов с патологией легких ДАК и капиллярит являются наиболее распространенными проявлениями. Легочный фиброз встречается редко и сопровождается высокой смертностью [21]. Кожа вовлекается в процесс более чем у половины пациентов, чаще всего в виде пурпуры. Периферическая нервная система поражается чаще, чем ЦНС. Патология желудочно-кишечного тракта сопровождается кровотечением и ишемией [28]. ANCA обнаруживаются в 50–75% случаев.

Морфологически наблюдаются очаговые, сегментарный некротизирующий васкулит и смешанный воспалительный инфильтрат без гранулем. Нейтрофильный капиллярит с кровоизлиянием в легочные альвеолы и нагруженными гемосидерином макрофагами является классическим гистологическим признаком МПА. По мере того как повреждения заживают, грануляционная ткань может заполнять альвеолы, приводя к схожей с организующейся пневмонией рентгенологической картине. Пятилетняя выживаемость варьирует от 45 до 75% [21]. Рецидивы после успешной индукционной терапии наблюдаются в 25–33% случаев [27], но обычно носят менее тяжелый характер и поддаются терапии.

### Лечение: общие принципы

Терапия васкулитов включает агрессивную иммуносупрессию с применением цитостатических препаратов и глюкокортикостероидов (ГКС). Интенсивность иммуносупрессивной терапии определяется не нозологической формой, а тяжестью заболевания. Цель лечения – достижение контроля над течением заболевания при минимизации риска развития неблагоприятных явлений, связанных с лечением. Европейская группа исследования васкулита (EU-VAS) разработала клинически полезную систему оценки, которая классифицирует активность заболевания по одно-

**Таблица 2. Варианты терапии первой линии для индукционной терапии и поддержание ремиссии в зависимости от тяжести заболевания (адаптировано из [29–37])**

Активность заболевания	Системные симптомы	Креатинин сыворотки	Нарушение функции органов-мишеней	Варианты терапии
Ограниченная	Нет	<120 мкмоль/л	Нет	ГКС или метотрексат, или азатиоприн
Генерализованная на ранней стадии	Да	<120 мкмоль/л	Нет	Циклофосфамид + ГКС или Метотрексат + ГКС
Активная генерализованная	Да	<500 мкмоль/л	Да	Циклофосфамид + ГКС или Ритуксимаб + ГКС
Тяжелая	Да	>500 мкмоль/л	Да	ГКС + плазмаферез + циклофосфамид (или ритуксимаб)
Рефрактерная	Да	Любой уровень	Да	Рассмотреть возможность назначения препаратов, используемых для исследовательских целей  Если пациенту было начато лечение циклофосфамидом: азатиоприн ± низкие дозы пероральных ГКС или Метотрексат ± низкие дозы пероральных ГКС. Если пациенту было начато лечение ритуксимабом: ритуксимаб по фиксированной схеме ± низкие дозы пероральных ГКС
Поддержание ремиссии	Нет	Нет данных	Нет	

му из пяти уровней тяжести: 1) ограниченная (локальное поражение верхних дыхательных путей); 2) генерализованная на ранней стадии; 3) активная генерализованная; 4) тяжелая; 5) рефрактерная (не поддающаяся лечению) [29]. Критерии тяжести А-АВ и рекомендации по терапии первой линии представлены в **табл. 2**.

Подобно терапии злокачественных новообразований лечение делится на 2 фазы: начальная фаза – «индукция ремиссии», позволяющая контролировать активность болезни, и «поддерживающая» фаза для поддержания ремиссии заболевания. Следует помнить о лечении сопутствующих заболеваний, кислородотерапии (при необходимости), вакцинациях, профилактике *Pneumocystis jirovecii*, физической реабилитации, правильном питании и психологической поддержке. Данные меры уменьшают риск рецидива заболевания и развития побочных эффектов от лекарственной терапии.

### Индукция ремиссии

При ограниченном заболевании назначают терапию одним препаратом (ГКС или азатиоприн, или метотрексат). При более агрессивной ограниченной форме заболевания может потребоваться терапия, описанная для генерализованной на ранней стадии или активной генерализованной формы заболевания.

Генерализованное на ранней стадии заболевание отличается от активного генерализованного заболевания отсутствием непосредственной угрозы для конкретной функции органов, но рекомендации по лечению одинаковые (циклофосфамид + ГКС). Циклофосфамид позволяет достичь более эффективного контроля над течением заболевания по сравнению с метотрексатом, в качестве альтернативы предложены микофенолат мофетил и азатиоприн [38]. Од-

нако данных относительно применения этих препаратов пока недостаточно.

При активном генерализованном заболевании комбинация перорального приема циклофосфамида с ГКС позволяет достичь ремиссии более чем у 90% больных [17]. До появления этой схемы 5-летняя летальность достигала 85%. Терапия ритуксимабом (анти-CD20 моноклональными антителами) приводит к достижению ремиссии заболевания и успешному снижению дозы ГКС через 6 мес, не уступая по эффективности пероральному циклофосфамиду [32, 39].

У больных с тяжелым заболеванием добавление плазмафереза к стандартной терапии циклофосфамидом и ГКС признано более эффективным, чем проведение пульс-терапии ГКС [40, 41]. Дополнительные методы лечения у пациентов с рефрактерной гипоксемической дыхательной недостаточностью и неконтролируемым ДАК включают активированный человеческий фактор VII и экстракорпоральную мембранную оксигенацию [42, 43].

Резистентное заболевание характеризуется отсутствием ответа на введение высоких доз ГКС, цитостатиков и плазмафереза. Этим пациентам необходимо рассматривать возможность использования новых (или экспериментальных) препаратов. Предложены такие методы лечения, как внутривенный иммуноглобулин, деоксиспергуалин (противоопухолевый и иммуносупрессивный препарат) и антитимоцитарный глобулин [33].

### Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия предназначена для сохранения контроля заболевания, при этом снижая риск или тяжесть связанных с лекарственными средствами нежелательных явлений. Во время этой фазы лечения пациенты, получающие циклофосфамид для индукции ремиссии, как

правило, переводятся на терапию азатиоприном или метотрексатом (при непереносимости азатиоприна), часто в сочетании с низкими дозами ГКС [44]. Пациенты, получающие ритуксимаб, как правило, получают повторное лечение ритуксимабом и низкими дозами ГКС. Для поддерживающей терапии также использованы микофенолата мофетил, лефлуномид и циклоспорин [30, 34, 45, 46].

На сегодняшний день отсутствуют убедительные данные об оптимальной продолжительности поддерживающей терапии. Большинство экспертов рекомендуют период не менее 2 лет до рассмотрения возможности прекращения лечения [47].

## Заключение

Термин «легочный васкулит» включает различные заболевания, характеризующиеся способностью вызывать воспаление сосудов, деструкцию и некроз легочной тка-

ни. ANCA-ассоциированные васкулиты (ГПА, ЭГПА и МПА) являются наиболее часто встречающимися васкулитами в клинической практике. Проявления легочных васкулитов неспецифичны, что существенно затрудняет постановку диагноза и адекватную оценку активности заболевания. Хотя правильный диагноз иногда может быть установлен клинически, для окончательной диагностики требуется биопсия тканей.

Терапия васкулитов включает агрессивную иммуносупрессию, которая часто приводит к развитию серьезных нежелательных явлений. Осложнения, возникающие в ходе болезни, включают инфекции, рецидив заболевания, коморбидные состояния и венозную тромбоэмболию. Проведенные рандомизированные контролируемые исследования позволили существенно расширить рекомендации по лечению и улучшить прогноз.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, Höglund P, Jayne D, Luqmani R, Mahr A, Mukhtyar C, Pusey C, Rasmussen N, Stegeman C, Walsh M, Westman K. European Vasculitis Study Group. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(3): 488-494. <https://doi:10.1136/ard.2010.137778>
- 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:10.1002/art.37715>
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994; 37(2): 187-192.
- Mandl LA, Solomon DH, Smith EL, Lew RA, Katz JN, Shmerling RH. Using antineutrophil cytoplasmic antibody testing to diagnose vasculitis: can test-ordering guidelines improve diagnostic accuracy? *Arch Intern Med*. 2002; 162(13): 1509-1514.
- Frankel SK, Sullivan EJ, Brown KK. Vasculitis: Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa, and Takayasu arteritis. *Crit Care Clinics*. 2002; 18(4): 855-879.
- Swerlick RA, Lawley TJ. Cutaneous vasculitis: its relationship to systemic disease. *Med Clin North Am*. 1989; 73(5): 1221-1235.
- Guillevin L, Lhote F, Gherardi R. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: clinical aspects, neurologic manifestations, and treatment. *Neurol Clin*. 1997; 15(4): 865-886.
- Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982; 285(6342): 606.
- Choi HK, Liu S, Merkel PA, Colditz GA, Niles JL. Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopathic vasculitides: metaanalysis with a focus on myeloperoxidase antibodies. *J Rheumatol*. 2001; 28(7): 1584-1590.
- Savage J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, Hagen EC, Jayne D, Jennette JC, Paspaliaris B, Pollock W, Pusey C, Savage CO, Silvestrini R, van der Woude F, Wieslander J, Wiik A. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol*. 1999; 111(4): 507-513.
- Finkelstein JD, Lee AS, Hummel AM, Viss MA, Jacob GL, Homburger HA, Peikert T, Hoffman GS, Merkel PA, Spiera R, St Clair EW, Davis JC Jr, McCune WJ, Tibbs AK, Ytterberg SR, Stone JH, Specks U; WGET Research Group. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. *Am J Med*. 2007; 120(7): 643. e9-14. <https://doi:10.1016/j.amjmed.2006.08.016>
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG, Merkel PA, Raspe H, Salvarani C, Scott DG, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H, Luqmani R; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(3): 310-317. <https://doi:10.1136/ard.2008.088096>
- Ananthakrishnan L, Sharma N, Kanne JP. Wegener's granulomatosis in the chest: high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 192(3): 676-682. <https://doi:10.2214/AJR.08.1837>
- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992; 116(6): 488-498.
- Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël LH, Waldherr R, Jayne DR, Rasmussen N, Bruijn JA, Hagen EC; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int*. 2002; 61(1): 80-89. <https://doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00089>
- Anderson G, Coles ET, Crane M, Douglas AC, Gibbs AR, Geddes DM, Peel ET, Wood JB. Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. *Q J Med*. 1992; 83(302): 427-438.
- Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med*. 1983; 98(1): 76-85.
- Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot JM. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest*. 1990; 97: 906-912.
- Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, Pass HI, Fauci AS. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. *Am J Surg Pathol*. 1991; 15(4): 315-333.
- Mark EJ, Flieder DB, Matsubara O. Treated Wegener's granulomatosis: distinctive pathological findings in the lung of 20 patients and what they tell us about the natural history of the disease. *Hum Pathol*. 1997; 28: 450-458.
- Phillip R, Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26(Suppl 51): S94-104.
- Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine*. 1999; 78(1): 26-37.
- Lanham J, Elkon K, Pusey C, Hughes G. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine*. 1984; 63: 65-81.

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; French Vasculitis Study Group. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term follow up of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(1): 270-281. <https://doi.org/10.1002/art.37721>
25. Katzenstein AL. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg-Strauss syndrome in the lung. A review. *Am J Clin Pathol.* 2000; 114(5): 767-772. <https://doi.org/10.1309/F3FW-J8EB-X913-G1RJ>
26. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med.* 2003; 115(4): 284-290.
27. Guillevin L, Durand-Gasselino 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. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:3<421::AID-ANR5>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:3<421::AID-ANR5>3.0.CO;2-6)
28. Lhote F, Cohen P, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. *Lupus.* 1998; 7(4): 238-258. <https://doi.org/10.1191/096120398678920055>
29. Frankel SK, Cosgrove GP, Brown KK. Small vessel vasculitis of the lung. *Chron Respir Dis.* 2005; 2(2): 75-84. <https://doi.org/10.1191/1479972305cd070rs>
30. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener's granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(8): 1836-1840. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200008\)43:8<1836::AID-ANR20>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200008)43:8<1836::AID-ANR20>3.0.CO;2-R)
31. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, Tesar V, Vanhille P, de Groot K, Luqmani R, Flores-Suarez LF, Watts R, Pusey C, Bruchfeld A, Rasmussen N, Blockmans D, Savage CO, Jayne D; EUVAS investigators. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(6): 955-960. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200477>
32. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363(3): 221-232. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909905>
33. Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I, Nowack R, Flores-Suarez LF, van der Woude FJ; European Vasculitis Study Group. Treatment of refractory Wegeners granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int.* 2004; 65(4): 1440-1448. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00534.x>
34. Haubitz M, de Groot K. Tolerance of mycophenolate mofetil in end-stage renal disease patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin Nephrol.* 2002; 57(6): 421-424.
35. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, Laurino S, Catapano F, Chaudhry A, Smith KG, Jayne DR. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(11): 3760-3769. <https://doi.org/10.1002/art.34583>
36. Cohen Tervaert JW, Stegeman CA, Kallenberg CG. Novel therapies for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2001; 10(2): 211-217.
37. Langford CA, Sneller MC. Biologic therapies in the vasculitides. *Curr Opin Rheumatol.* 2003; 15: 3-10.
38. Fauschou M, Westman K, Rasmussen N, de Groot K, Flossmann O, Höglund P, Jayne DR; European Vasculitis Study Group. Brief report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(10): 3472-3477. <https://doi.org/10.1002/art.34547>
39. Seo P, Specks U, Keogh KA. Efficacy of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *J Rheumatol.* 2008; 35(10): 2017-2023.
40. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, Gènereau T, Léon A, Bussel A. Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum.* 1995; 38(11): 1638-1645.
41. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42(6): 1149-1153.
42. Henke D, Falk RJ, Gabriel DA. Successful treatment of diffuse alveolar hemorrhage with activated factor VII. *Ann Intern Med.* 2004; 140(6): 493-494.
43. Ahmed SH, Aziz T, Cochran J, Highland K. Use of extracorporeal membrane oxygenation in a patient with diffuse alveolar hemorrhage. *Chest.* 2004; 126(1): 305-309. <https://doi.org/10.1378/chest.126.1.305>
44. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, Kyndt X, Lifermann F, Papo T, Lambert M, Le Noach J, Khellaf M, Merrien D, Puéchal X, Vinzio S, Cohen P, Mouthon L, Cordier JF, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008; 359(26): 2790-2803. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802311>
45. Reinhold-Keller E, Fink CO, Herlyn K, Gross WL, De Groot K. High rate of renal relapse in 71 patients with Wegener's granulomatosis under maintenance remission with low-dose methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2002; 47(3): 326-332. <https://doi.org/10.1002/art.10459>
46. Metzler C, Fink C, Lamprecht P, Gross W, Reinhold-Keller E. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2004; 43(3): 315-320. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh009>
47. Molloy ES, Langford CA. Does the dose of methotrexate influence the rate of relapse in patients with Wegener's granulomatosis? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008; 4(1): 12-13. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0675>

Поступила 03.08.2017