

УДК 616.155.294-002.151-097:616.155.34]-076
DOI: 10.26435/UC.V014(37).539

А.Э. Багрий, К.А. Ступакова, Л.И. Ткаченко, О.Е. Супрун, Е.Р. Цирковская

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ВАСКУЛИТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АНТИТЕЛАМИ К ЦИТОПЛАЗМЕ НЕЙТРОФИЛОВ (АНЦА): СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) – это группа системных заболеваний, поражающих сосуды мелкого и, реже, среднего калибра. ААВ характеризуются малоизученным патогенезом, полиморфизмом клинических проявлений, агрессивностью течения, а также участием в патогенезе антинейтрофильных цитоплазматических антител (anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody - ANCA). В данную группу входят 3 нозологии: гранулематоз с полиангиитом (ГПА), или гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) - синдром Чарджа-Стросса [1].

ААВ являются заболеваниями с высокой частотой осложнений и нередко неблагоприятным прогнозом. Последний зависит от правильно подобранной тактики лечения и своевременной диагностики, поэтому информированность врачей об ААВ на всех уровнях медицинской помощи должна оставаться высокой.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Представить обзор литературы с рекомендациями по диагностике, лечению и ведению пациентов с ААВ. Продемонстрировать особенности клиники и диагностики данной нозологической группы, полиморфизм клинических проявлений и схожесть течения гранулематоза с полиангиитом (ГПА), микроскопического полиангиита (МПА) и эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА). Выявить связь между тяжестью течения и профилем антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы современные отечественные и зарубежные источники литературы. Проведен ретроспективный анализ данных на основе выписных эпикризов 54 пациентов с ААВ, проходивших лечение в нефрологическом и ревматологическом отделениях До-

нецкого клинического территориального медицинского объединения за период с января 2014 по февраль 2020 года. Среди больных: мужчин - 21 (38,8%), женщин – 33 (61,1%), средний возраст пациентов на момент исследования - $52,05 \pm 1,85$. Во всех случаях диагноз был установлен на основании международно-принятых клинических критериев, обнаружения IgG к миелопероксидазе (МРО) и протеинкиназе-3 (PR-3) в сыворотке крови, а также у 22 пациентов (40,7%) – на основании патогистологического исследования. Все пациенты были разделены на 3 группы: больные с ГПА, МПА и ЭГПА. Также пациенты были разделены на подгруппы «а» (с положительным профилем АНЦА) и «б» (с отрицательным результатом), как в общей совокупности, так и в каждой группе в отдельности. С целью определения степени тяжести повреждения внутренних органов был рассчитан индекс поражения внутренних органов (Vasculitis Damage Index – VDI). При оценке достоверности различий использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая заболеваемость ААВ в мире колеблется от 4 до 250 случаев на 100 000 человек. В структуре ААВ чаще всего встречается ГПА (8,5 случаев на 1 000 000), на втором месте - МПА, распространённость которого в мире составляет 6,8 случаев на 1 000 000 человек. Наиболее редкая патология этой группы - ЭГПА (2,4 случая на 1 000 000). ААВ диагностируют у лиц любого возраста, но большей частью – в диапазоне 45-60 лет; женщины болеют несколько реже.

5-летняя выживаемость при ААВ напрямую зависит от степени активности системного васкулита, своевременности постановки диагно-

за и адекватно подобранной терапевтической тактики, так что для ГПА она колеблется от 74 до 91%, для МПА – от 45 до 76%, а для ЭГПА – от 60 до 97% [2]. Основными причинами смерти являются быстро прогрессирующая почечная недостаточность, лёгочная недостаточность, развивающаяся на фоне интерстициального поражения лёгких, и острое лёгочное кровотечение [3].

Этиология ААВ неизвестна. В качестве пусковых факторов рассматривается роль инфекционных агентов (*Staphylococcus aureus*, цитомегаловирус, вирус гепатит С и т.д.), однако подтверждения данной гипотезы пока нет.

В патогенезе ведущую роль уделяют продукции АНЦА–аутоантител к компонентам цитоплазмы нейтрофилов – миелопероксидазе (МРО) и протеиназе-3 (PR3). Анализ профиля АНЦА осуществляется методом непрямой иммунофлуоресцентной микроскопии, при которой определяются с-АНЦА (цитоплазматические, PR3-АНЦА) и р-АНЦА (перинуклеарные, МРО-АНЦА). Р.А. Lyons с соавторами отмечают, что серопозитивность по PR3 либо по МРО обусловлена генетическими аномалиями в определённых генах. Так, гиперпродукция PR3-АНЦА возникает при нарушениях в гене HLA-DP и SERPINA1 (последний кодирует ингибитор PR3 - α 1-антитрипсин) [4], а повышенное образование аутоантител к МРО – в HLA-DQ. Таким образом, образование АНЦА обусловлено поломками в генетической последовательности главного комплекса гистосовместимости, а именно в HLA-DPB1*040 [5].

J. Vamvakopoulos немаловажную роль в развитии ААВ уделяет фактору некроза опухолей α (TNF α): под действием TNF α происходит перемещение PR3 и МРО из цитоплазматических гранул на поверхность мембраны нейтрофилов, что позволяет АНЦА создать с ними комплекс антиген-антитело, это приводит к увеличению адгезивности и цитотоксичности нейтрофилов. Далее активируется система комплемента по альтернативному пути, результатом чего является дегрануляция нейтрофилов с выделением в месте воспаления большого количества протеолитических ферментов [6].

В патогенезе ГПА, помимо указанных механизмов, определённую роль отводят полиморфно-клеточной гранулематозной воспалительной реакции, в результате которой образуется гранулёма, содержащая нейтрофилы, макрофаги, гигантские клетки Лангерганса, Т-лимфоциты, а также фокусы аутоантиген-специфичных CD-20 В-лимфоцитов, способных продуцировать ANCA.

При ЭГПА эозинофилы аккумулируются в тканях, выделяют большое количество биологи-

чески активных веществ, среди которых кардиотоксичные и нейротоксичные пептиды, и свободные кислородные радикалы, которые повреждают стенки сосудов.

При любом виде ААВ такая массивная воспалительная реакция вызывает деструкцию эндотелиоцитов и развитие некротизирующего васкулита с многообразной клиникой и мультисистемным поражением.

Для группы ААВ наиболее характерно поражение верхних дыхательных путей (ВДП), лёгких и почек.

Самая разнообразная патология верхних отделов респираторного тракта наблюдается при ГПА. Чаще всего пациенты предъявляют жалобы на заложенность носа, серозно-гнойные и гнойно-кровянистые выделения, образование язв и корочек на слизистой, рецидивирующие носовые кровотечения. У 25% больных данное состояние осложняется перфорацией носовой перегородки, в более редких случаях – седловидной деформацией спинки носа. У 90% пациентов с ГПА формируется клиника синуситов [7]. Для МПА не менее характерно развитие некротического ринита, но поражение околоносовых пазух наблюдается значительно реже. В раннюю фазу ЭГПА свойственно возникновение аллергического ринита и полипозного риносинусита.

При вовлечении бронхо-лёгочной системы для всех ААВ характерно появление кашля, одышки, кровохарканья. Поражение лёгких при ГПА может протекать в виде бессимптомного лёгочного капиллярита, единственным проявлением которого будут изменения на компьютерной томограмме (КТ) органов грудной полости – очаговые и инфильтративные тени, склонные к распаду. При МПА лёгкие вовлекаются в патологический процесс у 25-70% пациентов, при этом развивается некротизирующий геморрагический альвеолит. Основными жалобами являются кашель и кровохарканье, нередко со значительной кровопотерей. Другим возможным исходом заболевания – формирование интерстициального пульмонального фиброза. Обнаружена следующая закономерность: чем выше продукция МРО-АНЦА, тем агрессивнее протекает геморрагический альвеолит, если же преобладают PR3-АНЦА, то больше вероятность формирования интерстициального фиброза лёгких [8]. При ЭГПА поражение лёгких протекает в виде развития эозинофильной пневмонии. На КТ при этом визуализируются мигрирующие инфильтраты или узлы без полостей распада, часто – в сочетании с увеличением внутригрудных лимфатических узлов [9].

При любом из вариантов ААВ поражение почек протекает с развитием малоиммунного

(pauci-immune) быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПГН), который характеризуется отсутствием свечения при иммунофлюоресцентной микроскопии образцов биопсии почек. Наиболее часто малоиммунный гломерулонефрит развивается при МПА (более 90%), кроме того, при этом типе васкулита течение БПГН самое злокачественное, особенно если определяется высокий титр АТ к PR3 и базальной мембране клубочков почек [10].

Помимо патологических изменений в вышеописанных системах, при ААВ могут наблюдаться поражения глаз, кожи, слизистых оболочек, нервной, сердечно-сосудистой систем, а также желудочно-кишечного тракта.

Разнообразная клиника поражения структур глаза наиболее характерна для ГПА. При этом виде васкулита в 25% случаев встречается псевдотумор орбиты как следствие разрастания гранулематозной ткани. Последняя сдавливает зрительный нерв, что может привести к потере зрения.

Геморрагическая сыпь чаще наблюдается при МПА (70%). Возможно появление сетчатого ливеда, развитие уртикарной сыпи или образование подкожных узелков.

Поражение нервной системы, как правило, протекает по типу множественных сенсорно-моторных мононевритов, значительно реже – в виде симметричной полинейропатии. Патология периферической нервной системы наиболее характерна для ЭГПА (75% больных) [11].

Все ААВ повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, но, ввиду гиперпродукции эозинофилами кардиотоксичных полипептидов, специфическое поражение чаще всего встречается при ЭГПА. Одним из таких заболеваний является фибропластический парietальный эндокардит (эндокардит Леффлера).

10% пациентов жалуются на боли в животе, связанные с образованием язв слизистой оболочки желудка и кишечника. При ЭГПА эти жалобы могут быть вызваны развитием эозинофильной гастроэнтеропатии.

Таблица.

Диагностические критерии АНЦА-ассоциированных васкулитов

Критерий	Характеристика
Гранулематоз с полиангиитом*	
Воспаление в полости носа	Язвы слизистой полости носа; гнойные, кровянистые выделения из носа.
Изменения в лёгких при рентгенологическом исследовании	Узелки, инфильтраты со склонностью к распаду, полости на рентгенограммах
Изменения осадка мочи	Гематурия: более 5 эритроцитов в поле зрения или эритроцитарные цилиндры
Данные биопсии	Гранулематозное, некротизирующее воспаление в стенке артериол или в пери/экстравакcuлярном пространстве
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом**	
Бронхиальная астма	Затруднение дыхания или диффузные хрипы при вдохе
Эозинофилия	Более 10% эозинофилов от общего количества лейкоцитов
Моно- или полинейропатия	Мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу перчаток, чулок
Патология придаточных пазух носа	Боль или рентгенологические изменения
Экстравакcuлярная эозинофилия по данным биопсии	Эозинофильные инфильтраты
Микроскопический полиангиит	
Лихорадка, недомогание, потеря массы тела	
Артрит, миалгии	
Лёгочные инфильтраты, часто – с кровотечением	
Быстро прогрессирующий гломерулонефрит	
Кожные проявления (некротизирующий васкулит)	
Моно- и полинейропатия	
Серологически: обнаружение рАНЦА, антимиелопероксидазы	

Примечание: * – для постановки диагноза необходимо 2 и более критериев, ** – для постановки диагноза необходимо 4 и более критериев.

Для подтверждения диагноза ААВ необходим тщательный подход, начиная со сбора жалоб и анамнеза заболевания, заканчивая его патологоанатомической верификацией.

Ещё в 1990 г. Американской коллегией ревматологов были приняты классификационные критерии для диагностики ГПА и ЭГПА, которые позволяют установить эти диагнозы с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью: 88% и 92% для ГПА и 85% и 99% - для ЭГПА. С целью диагностики МПА можно использовать клинические характеристики, предложенные Zashin в 1990 г. (см. табл.).

Лабораторная диагностика ААВ должна обязательно включать общеклинические анализы и иммунологическое исследование. Общий анализ крови (ОАК) особенно важен в диагностике ЭГПА, т.к. он позволяет обнаружить эозинофилию. Для ЭГПА характерно несколько периодов заболевания: начальный, когда в ОАК ещё не определяется повышенный уровень эозинофилов, манифестный – эозинофилия появляется, но её уровень не превышает 10%, и развёрнутый – наблюдается картина гиперэозинофилии. Обширное иммунологическое обследование антинуклеарных антител, антител к базальной мембране клубочков почек и, непосредственно, профиль АНЦА необходимы для дифференциальной диагностики между системной красной волчанкой, синдромом Гудпасчера и ААВ. Стоит отметить, что отсутствие IgG к АНЦА не исключает диагноза. В структуре ЭГПА, например, выделяют 2 варианта заболевания: АНЦА-позитивный и АНЦА-негативный [12].

Золотым стандартом диагностики системных васкулитов является патоморфологическое исследование. Для всех нозологических форм ААВ типичным будет обнаружение в препарате участков воспаления в сосудах малого калибра с выраженным альтеративным компонентом и минимальным количеством или полным отсутствием иммунных депозитов. При ГПА в биоптате обнаруживаются многоклеточные некротизирующие гранулёмы. Характерной особенностью ЭГПА является массивная эозинофильная инфильтрация тканей. Особого внимания заслуживает патоморфология почек. Для всех форм ААВ типичным является развитие фокально-сегментарного малоиммунного гломерулонефрита с полулуниями [13].

Из инструментальных исследований всем пациентам с подозрением на ААВ должны проводиться:

- рентгенография или компьютерная томография органов грудной полости и придаточных пазух носа;

- эхокардиография для исключения коморбидной патологии;

- фиброэзофагогастродуоденоскопия, особенно у пациентов с подозрением на эозинофильную гастропатию;

- исследование функции внешнего дыхания для диагностики бронхиальной астмы.

Крайне важным является определение степени активности васкулита. Для этого используются Бирмингемский индекс (Birmingham Vasculitis Activity Score – BVAS) и «индекс повреждения при васкулитах» - Vasculitis Damage Index – VDI. BVAS используется для оценки активности патологического процесса в начале заболевания и при его рецидивах. VDI отображает далеко зашедшие повреждения органов, в связи с чем этот индекс не используется для оценки активности при первом обращении пациента. Количество набранных баллов по шкале BVAS позволяет решить вопрос о фазе клинического течения ААВ. Определение степени активности течения СВ и тяжести обострения крайне важно для определения оптимальной лечебной тактики.

Современные подходы к лечению ААВ построены в соответствии с концепцией «*treat to target*», т.е. лечение до достижения цели. Целью является стойкая ремиссия, контроль коморбидной патологии, сведение к минимуму нежелательных эффектов препаратов и обеспечение для пациента приемлемого уровня жизни [14].

Терапия ААВ состоит из индукционного и поддерживающего этапа. Индукционный этап представляет собой относительно короткий (около 6 месяцев) курс массивной цитостатической терапии для перевода течения заболевания из активной фазы в ремиссию. Поддерживающий этап длится в течение 2-х лет, и его целью является контроль заболевания с постепенным снижением дозы и, в части случаев, с последующей отменой препаратов [15].

Неотъемлемой частью любой фазы лечения остаются глюкокортикоиды (ГК), нередко в сверхвысоких дозах. ГК, благодаря своему быстрому и мощному противовоспалительному действию, используются в качестве «моста» между началом терапии и появлением первых эффектов цитостатиков, которые реализуются постепенно. Однако монотерапия ГК не влияет на прогноз заболевания, а также именно с ГК связано большинство нежелательных эффектов терапии, среди которых глюкокортикоид-индуцированный сахарный диабет, остеопороз, катаракта, инфекционные осложнения и многие другие.

Следующей составляющей терапии ААВ являются препараты цитотоксического действия – циклофосфан (ЦФ), азатиоприн (АЗА), метотрекс-

сат (МТ) и микофенолата мофетил (ММФ). Особое место занимает препарат, созданный при помощи методов генной инженерии, – ритуксимаб (РТМ). РТМ – это моноклональные АТ к CD-20 В-лимфоцитам, которые продуцируют АНЦА. По силе действия РТМ не уступает ЦФ, поэтому может применяться в качестве препарата первой линии для индукции ремиссии. Другими показаниями к назначению РТМ являются:

Индукция ремиссии в дебюте заболевания, когда назначение ЦФ нежелательно (опухоли мочевого пузыря в анамнезе, носительство вируса гепатита С, у женщин репродуктивного возраста и т.д.)

Индукция ремиссии при неэффективности ЦФ в течение 3-6 месяцев или развития рецидива на фоне терапии ЦФ

Поддержание ремиссии у пациентов при плохом ответе или непереносимости терапии АЗА, МТ или ММФ.

Представленные выше рекомендации касаются пациентов с МПА и ГПА. В связи с отсутствием крупных РКИ по применению РТМ при ЭГПА, а также наличием серонегативного варианта течения заболевания РТМ рекомендуют в качестве индукционной терапии в дебюте и ЭГПА.

Основным побочным действием РТМ является поздняя отсроченная нейтропения, которая часто приводит к развитию тяжёлых инфекционных осложнений, включая сепсис. При РТМ-индуцированной нейтропении наблюдается дефицит иммуноглобулинов, в связи с чем EULAR рекомендуют исследовать их уровень перед каждым курсом РТМ/ЦФ у пациентов с рецидивирующими инфекциями [16].

ЦФ обладает высокой токсичностью к слизистой оболочке мочевого пузыря, что может проявляться развитием геморрагического цистита и даже рака мочевого пузыря. В связи с этим рекомендуется обследование больных со стойкой гематурией, ранее получавших ЦФ. Для профилактики активации *Pneumocystis jirovecii* EULAR одобрило применение триметоприма/сульфаметоксазола по 800/160 мг через день или 400/80 мг/сут.

Последовательная схема лечения ААВ выглядит следующим образом:

1) Индукция ремиссии в дебюте заболевания при тяжелом течении ААВ с поражением жизненно важных органов: ГК в дозе 1мг/кг в сутки в преднизолоновом эквиваленте (суточная доза не должна превышать 80 мг) в сочетании с ЦФ или РТМ – 6 месяцев.

2) Индукция ремиссии в дебюте заболевания без поражения жизненно важных органов – ГК в той же дозе в сочетании с МТ или ММФ.

3) Переход к поддерживающей фазе лечения: ГК в низких дозах (7-10 мг/сут) в сочетании с АЗА, РТМ, МТ, ММФ – не менее 24 месяцев. (В РКИ MAINRITSAN было доказано преимущество РТМ над АЗА в контроле рецидивов ААВ: частота рецидивов в течение 28 месяцев в группе РТМ составляла 5 % по сравнению с 28% в группе АЗА).

4) При возникновении тяжелого рецидива терапия возвращается к индукционной схеме.

Плазмаферез рекомендован при развитии БПГН в дебюте или рецидиве заболевания с уровнем креатинина сыворотки крови более 500 мкмоль/л или при возникновении тяжелого легочного кровотечения.

О рефрактерном течении ААВ можно говорить при отсутствии обратного развития клинических проявлений или увеличении активности, несмотря на проводимую стандартную патогенетическую терапию в течение 6 недель. В таком случае считается обоснованной замена ЦФ на РТМ и наоборот.

К перспективным методам лечения ААВ относится применение перорального ингибитора рецептора C5a компонента комплемента – авакопана. В РКИ CLEAR использование авакопана у больных ГПА и МПА позволило в большом числе случаев достичь полной клинической ремиссии через 12 недель лечения как в сочетании с низкими дозами ГК (86%), так и без ГК (81%), что превосходило результаты контрольной группы, в которой назначали высокие дозы ГК и плацебо (70%; $p < 0,01$) [17].

Далее представлены результаты собственного ретроспективного анализа выписных эпикризов 54 пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами. Среди исследуемых диагнозов ГПА был установлен в 13 случаях (24%), МПА – в 25 (46,2%), ЭГПА – в 16 (29,6%). При этом положительный результат при исследовании профиля АНЦА у больных с ГПА был получен у 8 пациентов (61,5%), из них в 87,5% случаев определялись IgG к PR3. В группе пациентов с МПА АНЦА обнаруживались у 44% пациентов, из них 20% – к MPO, 12% - к PR3 и 12% - к MPO+PR3. У больных ЭГПА АНЦА-негативный вариант заболевания наблюдался у 9 пациентов, что составило 56,25%, у 3 пациентов профиль АНЦА не был исследован, в 4 случаях АНЦА были обнаружены, при этом в 75% - MPO-АНЦА.

У пациентов наблюдались проявления общесистемного синдрома: на общую слабость жаловался 21 пациент (38,8%); артралгии беспокоили 37 пациентов (68,5%), при этом чаще данная жалоба встречалась в группе больных с МПА – 19 (76%), на втором месте ГПА – 69%, реже всех артралгии беспокоили пациенты из группы ЭГПА - 56,25%; на повышение

температуры тела жаловались 26 (48%) больных: 9 (69,2%) – с ГПА, 7 (43,75%) – с ЭГПА, 10 – (40%) с МПА.

У 37 больных (68%) в патологический процесс были вовлечены почки 20 пациентов (80%) с МПА, 10 (76,9%) – с ГПА, 7 (43,75%) – с ЭГПА). Клинически БПН наблюдался у 20 больных (37%), гломерулонефрит с нефротическим синдромом – у 7 пациентов (13%), ГН без нефротического синдрома – у 13 (24%). В 35% случаев вовлечение в патологический процесс почек было подтверждено гистологически.

Поражение ЛОР-органов наблюдалось у 100% пациентов с диагностированным ГПА, при этом на заложенность носа и гнойно-кровянистые выделения жаловались 11 (84,6%) пациентов, клиника пансинусита наблюдалась у 7 (53,8%) обследуемых, поражение слухового анализатора было обнаружено у 6 (46%) пациентов, у 5 (38,4%) были выявлены деструктивные осложнения, в части случаев – деформация спинки носа, перфорация носовой перегородки и твёрдого нёба. При МПА и ЭГПА ЛОР-симптоматика наблюдалась значительно реже: в 12 из 25 случаев при МПА (48%), при этом наиболее частой патологией оказался ларингофарингит – 7 случаев из 12 (58,3%), и в 9 из 16 случаев – ЭГПА (56,25%). Патология лёгких была диагностирована у 100% пациентов с ЭГПА: в 75% случаев (у 12 из 16 пациентов) была диагностирована бронхиальная астма, у 50% пациентов при помощи КТ ОГК были обнаружены инфильтративные тени по типу эозинофильной пневмонии, при этом ни у одного пациента не наблюдались деструктивные изменения паренхимы лёгких, в отличие от группы пациентов с вовлечением лёгочной ткани с ГПА. У больных ГПА патология лёгких составила 76,92% (10 из 13 больных), из них у 30% обследуемых были выявлены абсцессы и очаги деструкции легочной ткани, что подтверждает данные литературы о различиях рентгенологической диагностики легочных инфильтратов при ЭГПА и ГПА. У 25% больных ЭГПА, по данным ЭхоКГ, была выявлена легочная гипертензия (ЛГ). Однако в группе пациентов с МПА ЛГ встречалась чаще (у 64% больных с МПА было обнаружено вовлечение легких, из них у 43,75% отмечено повышено давление в легочной артерии). В группе МПА из патологии легких чаще всего встречался диффузный интерстициальный процесс с исходом в пневмосклероз (у 8 пациентов – 50%).

Поражение сердечно-сосудистой системы наблюдалось у одной пациентки с ЭГПА – эозинофильный миокардит, эозинофильный тромбоэндокардит, с наличием пристеночного тромба в полости левого желудочка.

По результатам опросника VDI, среднее значение степени повреждения органов во всех

группах больных ААВ составило $8,0 \pm 0,39$, при этом в группе ГПА этот показатель был равен $9,15 \pm 0,83$, МПА – $8,0 \pm 0,68$, ЭГПА – $7,0 \pm 0,4$, $p > 0,05$. Также данный показатель исследовался в подгруппах с положительным («а») и отрицательным («б») результатом исследования профиля АНЦА, как в группах отдельных вариантов ААВ, так и для всех 54 больных. При этом достоверных различий между средними величинами индекса VDI не было выявлено ни для каждой из форм ААВ, ни для всех ААВ в совокупности. В группе ГПА – среднее значение VDI в подгруппе «а» составило $9,375 \pm 1,06$, в подгруппе «б» – $8,28 \pm 1,06$, U-критерий – 21,0; в группе МПА – среднее значение VDI в подгруппе «а» – $8,72 \pm 1,23$, в подгруппе «б» – $7,88 \pm 1,08$, U-критерий – 33,5; в группе ЭГПА – среднее значение VDI в подгруппе «а» – $6,5 \pm 0,5$, в подгруппе «б» – $7,11 \pm 0,67$, U-критерий – 11,5. При исследовании общей совокупности больных среднее значение VDI в подгруппе «а» составило $8,86 \pm 0,67$, в подгруппе «б» – $7,72 \pm 0,53$, U-критерий – 154,5, все $p > 0,05$.

Приведённые данные иллюстрируют полиморфизм и сходство клинических проявлений всех видов ААВ, что подтверждается данными литературы. При помощи опросника VDI была проанализирована степень поражения органов всех пациентов в группах ГПА, МПА и ЭГПА. Проведённый статистический анализ при помощи критерия Манна-Уитни показал отсутствие достоверных отличий тяжести течения заболевания среди пациентов с различными видами ААВ – это говорит о сходстве их течения и сравнимо серьёзном прогнозе.

Выводы

АНЦА-ассоциированные васкулиты – сложная патология, требующая тщательной дифференциальной диагностики как между нозологиями внутри группы, так и с другими васкулитами и прочими системными заболеваниями. В связи с этим информированность врачей на всех уровнях медицинской помощи должна оставаться высокой, чтобы диагностический поиск занимал как можно меньше времени и не возникало пролонгации начала терапии. Также приведённые данные демонстрируют важность, но не категоричность роли обнаружения антинейтрофильных антител в сыворотке крови больных при диагностике данной группы васкулитов. Несмотря на данные литературы о положительной корреляционной связи между уровнем АНЦА и тяжестью течения заболевания, наш анализ не подтвердил данное утверждение. Такой результат может быть связан с недостаточным объёмом выборки, что требует дальнейших исследований в данном направлении.

А.Э. Багрий, К.А. Ступакова, Л.И. Ткаченко, О.Е. Супрун, Е.Р. Цирковская

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ВАСКУЛИТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АНТИТЕЛАМИ К ЦИТОПЛАЗМЕ НЕЙТРОФИЛОВ (АНЦА): СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ

АНЦА-ассоциированные васкулиты – это группа системных заболеваний, поражающих сосуды мелко и, реже, среднего калибра, характеризующаяся малоизученным патогенезом, полиморфизмом клинических проявлений, агрессивностью течения, а также участием в патогенезе антинейтрофильных цитоплазматических антител. Прогноз при данной нозологической группе во многом зависит от тактики лечения и своевременности диагностики.

Цель исследования: представить обзор литературы с рекомендациями по диагностике, лечению и ведению пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами. Продемонстрировать особенности клиники и диагностики данной нозологической группы, полиморфизм клинических проявлений и схожесть течения гранулематоза с полиангиитом, микроскопического полиангиита и эозинофильного гранулематоза с полиангиитом. Выявить связь между тяжестью течения и профилем антинейтрофильных цитоплазматических антител.

Материалы и методы: проанализированы современные отечественные и зарубежные источники литературы. Проведен ретроспективный анализ данных на основе выписных эпикризов 54 пациентов, проходивших лечение в нефрологическом и ревматологическом отделении Донецкого клинического территориального медицинского объединения за период с января 2014 по февраль 2020 года. Все пациенты были разделены на 3 группы: большие гранулематозом с полиангиитом, микроскопическим полиангиитом и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом. Также все пациенты были разделены на подгруппы «а» (с положительным профилем АНЦА) и «б» (с отрицательным результатом). Для всех больных с целью определения степени тяжести повреждения внутренних органов был рассчитан индекс поражения вну-

тренних органов (Vasculitis Damage Index). При оценке достоверности различий использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Результаты: полученные данные демонстрируют полиморфизм клинических проявлений и схожесть течения всех васкулитов из группы АНЦА-ассоциированных, за исключением некоторых особенностей в каждом из них. Статистический анализ, проведенный при помощи критерия Манна-Уитни, показал отсутствие достоверных отличий тяжести течения заболевания среди пациентов с различными видами АНЦА-ассоциированных васкулитов и в подгруппах пациентов с положительным и отрицательным результатом исследования профиля АНЦА.

Выводы: АНЦА-ассоциированные васкулиты – сложная патология, требующая тщательной дифференциальной диагностики как между нозологиями внутри группы, так и с другими васкулитами и прочими системными заболеваниями. В связи с этим информированность врачей на всех уровнях медицинской помощи должна оставаться высокой, чтобы диагностический поиск занимал как можно меньше времени и не возникало пролонгации начала терапии. Также приведенные данные демонстрируют важность, но не категоричность роли обнаружения антинейтрофильных антител в сыворотке крови больных при диагностике данной группы васкулитов. Несмотря на данные литературы о положительной корреляционной связи между уровнем АНЦА и тяжестью течения заболевания, наш анализ не подтвердил данное утверждение. Такой результат может быть связан с недостаточным объемом выборки, что требует дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: васкулиты, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ревматология.

A.E. Bagrii, K.A. Stupakova, L.I. Tkachenko, O.E. Suprun, E.R. Tsirkovskaya

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

VASCULITIS ASSOCIATED WITH ANTIBODIES TO NEUTROPHIL CYTOPLASM (ANCA): STATE OF THE PROBLEM AND CLINICAL AND LABORATORY COMPARISONS

Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) is a group of disorders characterized by inflammation and destruction of small- and medium-sized blood vessels and the presence of circulating ANCA. Clinical disease phenotypes include granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Serologic classification of AAV into proteinase 3-ANCA disease and myeloperoxidase-ANCA disease correlates with a number of disease characteristics. AAV has a predilection for the kidney, with >75% of patients having renal involvement characterized by rapidly progressive glomerulonephritis. The cause and pathogenesis of AAV are multifactorial and in-

fluenced by genetics, environmental factors, and responses of the innate and adaptive immune system. Retrospective analysis of 54 AAV patients treated in rheumatology / nephrology departments was performed, clinical / serologic profile and Vasculitis Damage Index (VDI) were compared between different AAV patterns. There was no any significant differences in VDI levels according to AAV phenotype and serologic profile in studied patients. Further research is needed to improve our understanding of pathophysiology and clinical presentation in AAV different clinical entities.

Key words: vasculitis, antineutrophilic cytoplasmic antibodies, rheumatology.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казачкина Е.О., Люгай А.В. ANCA-ассоциированные васкулиты. Здоровье и образ жизни в 21 веке. 2018; 20 (9): 92-95.
2. Berti A., Dejaco C. Update on the epidemiology, risk factors, and outcomes of systemic vasculitides. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. 2018; 32 (2): 271-294.
3. Yates M., Watts R. ANCA-associated vasculitis. *Clinical Medicine Journal*. 2017; 17 (1): 60-64.
4. Первакова М.Ю., Чудинов А.Л. Диагностическая и клиническая значимость определения фенотипа альфа-1-антитрепсина при системных васкулитах. *Научно-практическая ревматология*. 2017; 55 (2): 164-168.
5. Alberici F., Martorana D., Vaglio A. Genetic aspects of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015; 30 (1): 37-45.
6. Noone D., Hebert D., Licht C. Pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitis-a role for complement. *Pediatric nephrology*. 2018; 33 (1): 1-11.
7. Абдурахманова Э.К., Трунина Т.П. Особенности клинического течения и трудности диагностики гранулематоза с полиангиитом. *Наука молодых*. 2018; 6(2): 285-297.
8. Thompson G.E., Specks U. Update on the management of respiratory manifestations of the antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitides. *Clinics in chest medicine*. 2019; 40 (3): 573-582.
9. Kroegel C., Foerster M., Quickert S., Slevogt H., Neumann T. Vasculitides and eosinophilic pulmonary diseases. *Internist*. 2018; 59 (9): 898-910.
10. Бекетова Т.В., Арсеньев Е.В., Кокосадзе Н.В. Клинико-иммунологические варианты ANCA-ассоциированного системного васкулита: взгляд на феномен гиперпродукции IgG4. Обзор литературы и собственное наблюдение. *Научно-практическая ревматология*. 2019;
11. Imboden J.B. Involvement of the peripheral nervous system in polyarteritis nodosa and antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2017; 43 (4): 633-639.
12. Бекетова Т.В., Волков М.Ю. Международные рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом - 2015. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54 (2): 129-137.
13. Binda V., Moroni G., Messa P. ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *Journal of Nephrology*. 2018; 31 (2): 197-208.
14. Бекетова Т.В. Значение национального регистра больных ANCA-ассоциированными системными васкулитами как инновационного инструмента персонализированной индукционной и поддерживающей терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54 (5): 499-507.
15. Бекетова Т.В. Международные рекомендации по лечению ANCA-ассоциированных системных васкулитов. *Современная ревматология*. 2019; 13 (1): 19-25.
16. Sattui S.E., Spiera R.F. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: is there still a role for cyclophosphamide? *Rheumatic disease clinics of North America*. 2019; 45 (3): 379-398.
17. Misra D.P., Naidu GRSRNSK, Agarwal V., Sharma A. Vasculitis research: Current trends and future perspectives. *International journal of rheumatic diseases*. 2019; 22 (1): 10-20.

REFERENCES

1. Kazachkina E.O., Lyugai A.V. ANCA-associated vasculitis [ANCA-associated vasculitis]. *Zdorov'e i obrazzhanie v 21 veke*. 2018; 20 (9): 92-95 (in Russian).
2. Berti A., Dejaco C. Update on the epidemiology, risk factors, and outcomes of systemic vasculitides. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. 2018; 32 (2): 271-294.
3. Yates M., Watts R. ANCA-associated vasculitis. *Clinical Medicine Journal*. 2017; 17 (1): 60-64.
4. Pervakova M.Yu., Chudinov A.L. Diagnosticheskaya i klinicheskaya znachimost' opredeleniya fenotipa al'fa-1-antitrepsina pri sistemnykh vaskulitakh [Diagnostic and clinical significance of determining the alpha-1-antitrypsin phenotype in systemic vasculitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*]. 2017; 55 (2): 164-168 (in Russian).
5. Alberici F., Martorana D., Vaglio A. Genetic aspects of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015; 30 (1): 37-45.
6. Noone D., Hebert D., Licht C. Pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitis-a role for complement. *Pediatric nephrology*. 2018; 33 (1): 1-11.
7. Abdurakhmanova E.K., Trunina T.P. Osobennosti klinicheskogo techeniya i trudnosti diagnostiki granulematoza s poliangiitom [Clinical features and difficulties in the diagnosis of granulomatosis with polyangiitis]. *Nauka molodykh*. 2018; 6(2): 285-297 (in Russian).
8. Thompson G.E., Specks U. Update on the management of respiratory manifestations of the antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitides. *Clinics in chest medicine*. 2019; 40 (3): 573-582.
9. Kroegel C., Foerster M., Quickert S., Slevogt H., Neumann T. Vasculitides and eosinophilic pulmonary diseases. *Internist*. 2018; 59 (9): 898-910.
10. Beketova T.V., Arsen'ev E.V., Kokosadze N.V. Kliniko-immunologicheskie varianty ANCA-associirovannogo sistemnogo vaskulita: vzglyad na fenomen giperprodukcii IgG4. Obzor literatury i sobstvennoe nablyudenie [Clinical and immunological variants of ANCA-associated systemic vasculitis: a look at the IgG4 overproduction phenomenon. Literature review and own observation]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019; (in Russian).
11. Imboden J.B. Involvement of the peripheral nervous system in polyarteritis nodosa and antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2017; 43 (4): 633-639.
12. Beketova T.V., Volkov M.Yu. Mezhdunarodnye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu eozinofil'nogo granulematoza s poliangiitom - 2015 [International recommendations for the diagnosis and treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis - 2015]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016; 54 (2): 129-137 (in Russian).
13. Binda V., Moroni G., Messa P. ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *Journal of Nephrology*. 2018; 31 (2): 197-208.
14. Beketova T.V. Znachenie nacional'nogo registra bol'nyh ANCA-associirovannyimi sistemnymi vaskulitami kak innovacionnogo instrumenta personificirovannoy indukcionnoj i podderzhivajushhej terapii [The value of the national registry of patients with ANCA-associated systemic vasculitis as an innovative tool for personalized induction and maintenance therapy]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016; 54 (5): 499-507 (in Russian).
15. Beketova T.V. Mezhdunarodnye rekomendacii po lecheniyu ANCA-associirovannykh sistemnykh vaskulitov [International guidelines for the treatment of ANCA-associated systemic vasculitis]. *Sovremennaja revmatologiya*. 2019; 13 (1): 19-25 (in Russian).
16. Sattui S.E., Spiera R.F. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: is there still a role for cyclophosphamide? *Rheumatic disease clinics of North America*. 2019; 45 (3): 379-398.
17. Misra D.P., Naidu GRSRNSK, Agarwal V., Sharma A. Vasculitis research: Current trends and future perspectives. *International journal of rheumatic diseases*. 2019; 22 (1): 10-20.