

К проблеме дифференциальной диагностики при выявлении антинейтрофильных цитоплазматических антител

Егорова О.Н.¹, Тарасова Г.М.¹, Исаева Б.Г.², Дацина А.В.¹, Дильманова Д.С.²,
Исаева С.М.², Ногаева М.Г.², Исаева А.Г.², Аманжолова А.С.², Сапарбаева М.М.²,
Аташева А.А.², Канапина А.Б.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Республика Казахстан, 050012, Алматы, ул. Толе би, 94

Васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), представляют собой группу системных аутоиммунных заболеваний, характеризующихся некротизирующим поражением стенок преимущественно мелких сосудов и наличием АНЦА к протеиназе 3 или миелопероксидазе. Однако повышение уровня АНЦА может наблюдаться и при других заболеваниях, в том числе аутоиммунных, злокачественных, инфекционных, что затрудняет интерпретацию клинических и лабораторных данных и требует проведения дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: антинейтрофильные цитоплазматические антитела; диагностика; ревматические заболевания; идиопатические заболевания легких; онкологические заболевания; аутоиммунная патология печени; лекарственные средства.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Тарасова ГМ, Исаева БГ, Дацина АВ, Дильманова ДС, Исаева СМ, Ногаева МГ, Исаева АГ, Аманжолова АС, Сапарбаева ММ, Аташева АА, Канапина АБ. К проблеме дифференциальной диагностики при выявлении антинейтрофильных цитоплазматических антител. Современная ревматология. 2024;18(2):7–15. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-7-15

On the problem of differential diagnosis in the detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies

Egorova O.N.¹, Tarasova G.M.¹, Issaeva B.G.², Datsina A.V.¹, Dilmanova D.S.²,
Issayeva S.M.², Nogaeva M.G.², Issaeva A.G.², Amanzholova A.S.², Saparbayeva M.M.²,
Atasheva A.A.², Kanapina A.B.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

²S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²94, Tole Bi Street, Almaty 050012, Kazakhstan

Vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) are a group of systemic autoimmune diseases characterized by necrotizing lesions of the walls of predominantly small vessels and the presence of ANCA against proteinase 3 or myeloperoxidase. However, an increase in ANCA levels can also be observed in other diseases, including autoimmune, malignant and infectious diseases, which complicates the interpretation of clinical and laboratory data and requires a differential diagnosis.

Keywords: antineutrophil cytoplasmic antibodies; diagnostics; rheumatic diseases; idiopathic lung diseases; malignant diseases; autoimmune liver pathology; drugs.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Tarasova GM, Issaeva BG, Datsina AV, Dilmanova DS, Issayeva SM, Nogaeva MG, Issaeva AG, Amanzholova AS, Saparbayeva MM, Atasheva AA, Kanapina AB. On the problem of differential diagnosis in the detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):7–15. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-7-15

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) — гетерогенная группа аутоантител, реагирующих с ферментами цитоплазмы нейтрофилов, включая протеиназу 3 (ПР3), миелопероксидазу (МПО), эластазу, лактоферрин (ЛФ), лактопероксидазу, лизоцим, азуроцидин и катепсин G. В зависимости от типа свечения в непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) на фиксированных этанолом

нейтрофилах человека различают две основные разновидности АНЦА — цитоплазматические (цАНЦА) и перинуклеарные (пАНЦА) [1, 2]. Обнаружение цАНЦА и пАНЦА в сыворотке крови наиболее характерно для системных некротизирующих васкулитов сосудов среднего и мелкого калибра — АНЦА-ассоциированных системных васкулитов (ААВ) [3]. Для цАНЦА типичен диффузный цитоплазматический грану-

лярный тип свечения с большей интенсивностью по направлению к ядру нейтрофилов, чем к периферии, они взаимодействуют с ПРЗ и являются высокоспецифичным диагностическим маркером гранулематоза с полиангиитом (ГПА). В свою очередь, пАНЦА присуще гомогенное свечение цитоплазмы по периферии ядра нейтрофилов, они реагируют с МПО и служат важным диагностическим маркером микроскопического полиангиита (МПА) и эозинофильного ГПА (ЭГПА); их также можно обнаружить у пациентов с антителами к другим антигенам, таким как эластаза, катепсин G, ЛФ, лизоцим [1]. Нередко цАНЦА или пАНЦА присутствуют при АНЦА-ассоциированном гломерулонефрите (ГН). Это малоиммунный фокальный и сегментарный некротизирующий ГН, который часто развивается одновременно с другими системными проявлениями ААВ, но встречается и в изолированной форме (см. таблицу). Антигены (ПРЗ или МПО) могут быть иммобилизованы на поверхности твердых носителей напрямую или опосредованно через моноклональное захватывающее антитело либо через якорную молекулу меньшего размера (например, биотин), образуя комплекс с детектирующим антителом. Установлено, что АНЦА могут иметь клиническое, патогенетическое и/или диагностическое значение не только при ААВ, но и при других заболеваниях, включая ревматические (РЗ), онкологические и инфекционные (см. таблицу) [4, 5].

Часто выявление АНЦА при РЗ вызывает диагностические трудности. *Геморрагический васкулит связанный с IgA, или IgA-васкулит* (IgA-V), характеризуется поражением главным образом мелких сосудов кожи, брыжейки и почек, чаще наблюдается в детском возрасте. К числу возможных инициирующих антигенов заболевания относятся вирусы, вызывающие инфекции верхних дыхательных путей, стрептококковая инфекция, лекарства, пищевые продукты, укусы насекомых и иммунизация. Обычно заболевание имеет доброкачественное течение, проявляется пальпируемой пурпурой и артралгиями, но в редких случаях могут отмечаться тяжелые желудочно-кишечные проявления, нефрит и развитие терминальной почечной недостаточности [6]. При IgA-V иногда выявляется повышение уровня АНЦА, которое может ассоциироваться с развитием IgA-нефропатии (IgA-N, см. таблицу). Так, Q. Xiong и соавт. [7] с помощью НРИФ и хемилюминесцентного иммуноанализа протестировали на АНЦА 2864 пациента с IgA-N и только в 2,87% случаев обнаружили эти антитела. Клинические, лабораторные показатели и прогноз у позитивных и негативных по АНЦА пациентов с IgA-N существенно не различались, за исключением более высокой частоты выявления антинуклеарных антител (АНА, иммуноблот) при наличии АНЦА. Позитивность по АНА являлась независимым фактором риска неблагоприятных почечных исходов у АНЦА-позитивных пациентов с IgA-N [6]. У таких больных отмечались более высокие СОЭ ($p=0,032$), уровень СРБ ($p=0,031$) и чаще выявлялись гистологические признаки поражения клубочков почек с фиброзными полумесцами по сравнению с АНЦА-негативными больными ($p=0,038$).

Заболевание, ассоциированное с образованием антител к базальной мембране клубочков (аБМК; анти-БМК-заболевание), является типичным примером быстро прогрессирующего ГН (БПГН) [5, 8, 9]. За годы или десятилетия до диагностики анти-БМК-заболевания может обнаруживаться низкий уровень АНЦА. Позднее выявляется низкая концентрация аБМК, сохраняющаяся в течение многих лет, а затем резко

возрастающая за несколько недель или месяцев до появления клинических признаков заболевания [10, 11]. Эти данные указывают на то, что АНЦА или их целевые антигены могут стать причиной развития заболеваний, связанных с аБМК, возможно, в результате изменения домена $\alpha 3(IV)$ NC1 коллагена IV типа, что, в свою очередь, вызывает аутоиммунный ответ [12]. Рядом исследователей показано, что до 5–9% АНЦА-позитивных пациентов с ААВ имели аБМК [13]. В то же время у 13–47% пациентов с анти-БМК-заболеванием выявлялись АНЦА [14], в основном к МПО [15, 16]. Эта двойная положительная ассоциация наблюдалась в 21–47% случаев [17]. Пациенты, у которых определяется эта комбинация, имеют более тяжелый клинический фенотип и худший исход заболевания, чем больные с наличием только аБМК [18, 19]. Гистологические изменения почек у пациентов с двойной позитивностью и с позитивностью только по аБМК существенно различаются [20]. Так, у больных с наличием аБМК и АНЦА к МПО при иммуногистохимическом исследовании был обнаружен очаговый некротизирующий серповидный ГН, но без линейного отложения аБМК [20, 21]. Таким образом, биопсия имеет решающее значение для верификации диагноза БПГН. Пациенты, позитивные по аБМК и АНЦА, могут иметь общие клинические особенности, такие как пожилой возраст, внепочечные проявления, низкая предрасположенность к восстановлению функции почек, риск рецидивов, требующий тщательного длительного наблюдения (см. таблицу) [5, 19].

У пациентов с *системной красной волчанкой* (СКВ) иногда выявляются АНЦА, особенно пАНЦА (см. таблицу) [22], которые впервые были зарегистрированы при этом заболевании в начале 1990-х годов [23]. Однако распространенность данного показателя у пациентов с СКВ пока не изучена. Значимо чаще пАНЦА встречаются при волчаночном нефрите (ВН) IV класса [24, 25]. У некоторых пациентов уровень пАНЦА может ассоциироваться с отсутствием поражения внутренних органов [26]. Однако в недавно проведенном исследовании 120 пациентов с СКВ позитивность по пАНЦА определена в 37,5% случаев, в которых значимо чаще имелись ВН ($p=0,046$), высокие значения антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), β_2 -микроглобулина в сыворотке крови, СОЭ и индекса активности СКВ (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI) [27]. F. Yu и соавт. [28] выявили АНЦА к МПО у 21,2% пациентов с СКВ, чаще с ВН. В ретроспективном исследовании случай-контроль АНЦА к МПО были обнаружены до развития клинических признаков ВН и ассоциировались с его прогрессированием [29]. Вместе с тем A. Schnabel и соавт. [30] не наблюдали корреляции АНЦА с каким-либо клиническим проявлением СКВ и уровнем анти-дсДНК. Аналогичные результаты получили и другие исследователи. Так, из 566 пациентов с СКВ АНЦА к МПО и ПРЗ с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) были обнаружены только у 9,3 и 1,7% соответственно [31]. Сходные данные получили D. Sen и D.A. Isenberg [26]: при СКВ частота выявления пАНЦА составляла от 14,0 до 31,4%, АНЦА к ПРЗ — от 0 до 12,7% и АНЦА к МПО — от 0 до 23,8%, причем наличие АНЦА к МПО ассоциировалось с лекарственно-индуцированной волчанкой. У пациентов с СКВ, помимо АНЦА к ПРЗ и МПО, могут присутствовать и АНЦА к другим антигенам, например к ЛФ, их частота достигает 14,3% [31]. A. Schnabel и соавт. [30] у 16 из 40 пациентов с СКВ выявили АНЦА к ЛФ, у 8 — к эластазе и у 4 —

к лизоциму. М. Gajic-Veljcic и соавт. [32] показали, что только уровень АНЦА к ЛФ коррелирует с активностью, поражением почек и серологическими маркерами СКВ.

СКВ и ААВ — аутоиммунные заболевания, при которых нередко развивается БПГН, что обусловлено участием в их патогенезе В-клеток, нейтрофилов, нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs), нетоза и комплемента [33–35]. Сочетание у больного двух и более самостоятельных заболеваний, удовлетворяющих существующим критериям диагностики, следует рассматривать в рамках перекрестного синдрома (overlap-синдром). В 2016 г. Р.А. Jagot и соавт. [36] при исследовании 3300 случаев системных васкулитов впервые описали 8 пациентов с перекрестным синдромом СКВ-ААВ. Данный синдром чаще наблюдается у женщин с БПГН, поражением суставов, кожи и легких, при этом в крови выявляются как АНЦА к МРО, так и высокий уровень анти-дсДНК, антинуклеарного фактора (определявшегося методом НРИФ на Her2), а также гипокомплементемия [35]. Наличие АНЦА при СКВ следует интерпретировать с осторожностью, принимая во внимание возраст, клинические, лабораторные данные и др. (см. таблицу).

Тестирование на аутоантитела не только улучшает диагностику аутоиммунных заболеваний, но и позволяет стратифицировать риск будущих осложнений. Немногие заболевания демонстрируют это лучше, чем *системная склеродермия* (ССД) и ААВ (см. таблицу). В 22% случаев при ССД выявляются пАНЦА к МПО, в то время как цАНЦА встречаются редко [37–41]. Исследование австралийских авторов [39, 40] показало, что у пациентов с ССД АНЦА к ПРЗ обнаруживались несколько чаще (в 13,8% случаев), чем АНЦА к МРО (в 11,2%). Клиническая симптоматика и прогноз ААВ при ССД зависят от поражения органов, которое проявляется быстропрогрессирующей острой почечной недостаточностью без злокачественной гипертензии, а в некоторых случаях — развитием язвенных дефектов кистей и стоп и кожным васкулитом. При этом только у 1,6% пациентов ССД ассоциируется с ААВ [37, 38]. Перекрестный синдром более характерен для женщин [41] с лимитированной формой ССД, позитивных по АНЦА к МРО [37, 40]. Е.С. Derrett-Smith и соавт. [37] проанализировали 2200 пациентов с ССД, и только у 8 (0,4%) из них имелся ААВ, который был связан с ГН и фиброзом легких. Исследование осадка мочи может помочь дифференцировать поражение почек при ААВ и ССД, однако для подтверждения диагноза малоиммунного серповидного ГН необходима биопсия почки. Наличие АНЦА к ПРЗ чаще ассоциируется с интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ) и легочной эмболией, а АНЦА к МПО, — как правило, только с ИЗЛ. Интересно выявление медикаментозно-индуцированных АНЦА или даже развитие перекрестного синдрома ССД-ААВ. Так, на фоне приема D-пенициллина у 6 (19,4%) из 31 пациента с ССД были обнаружены АНЦА к ПРЗ или МПО, что, вероятно, могло способствовать развитию ААВ [38, 40]. У. Arad и соавт. [41] у трети больных ССД с ААВ наблюдали артериальную гипертензию, но ни у одного из них не было признаков злокачественной гипертензии, приводящей к повреждению органов. Микроангиопатическая гемолитическая анемия определялась у 50% больных ССД с ААВ со склеродермическим почечным кризом. Неврологические нарушения в виде множественного мононеврита и периферических невропатий редко регистрируются при ССД,

но встречаются в 15% случаев при перекрестном синдроме [42]. У больных ССД с ААВ значимо чаще выявляются высокие титры антител к негистоновому хромосомному белку Scl-70 [40]. В обсервационных исследованиях отмечалось повышение в 1,6 раза риска смерти у пациентов с сочетанной патологией по сравнению с больными только ССД. Точная причина такого повышения неясна, оно может быть связано с более частым развитием ишемической болезни сердца, тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) или поражением других органов. Однако достоверные сравнительные данные о частоте поражения сердца или желудочно-кишечного тракта при ССД и при перекрестном синдроме отсутствуют [40].

Таким образом, АНЦА редко выявляются при ССД, но, вероятно, могут быть признаком неблагоприятного исхода, что требует более тщательного обследования и последующего наблюдения за пациентами.

В 1992 г. Е.Р. Böttinger и соавт. [43] впервые сообщили о выявлении АНЦА у 63-летней женщины с первичным синдромом Шегрена, или, согласно российской терминологии, *болезнью Шегрена* (БШ) [43]. С тех пор было зарегистрировано 46 случаев сочетания БШ и ААВ преимущественно у женщин (80,4%), средний возраст которых на момент дебюта ААВ составлял $63,5 \pm 4,3$ года [44–46]. У всех больных, кроме двух, БШ была диагностирована одновременно с ААВ или до него, средний интервал между диагнозами — 12 мес. При ААВ преимущественно поражались почки ($n=36$, 79,5%), наиболее часто встречались АНЦА к МПО ($n=37$) [44–46]. С. Coustal и соавт. [44] отметили, что при БШ с ААВ в 79,5% случаев вовлекались почки и выявлялись АНЦА к МПО, а у 41% пациентов имелся синдром Рейно. Ранее была продемонстрирована значимая связь между наличием АНЦА, синдромом Рейно, кожным васкулитом и периферической невропатией у пациентов с БШ [47]. Таким образом, АНЦА к МРО редко обнаруживаются у пациентов с БШ, а их наличие может объясняться более высокой распространенностью внежелезистых проявлений (см. таблицу).

Заболевание, связанное с IgG4, или IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3), впервые было признано уникальным в начале 2000-х годов. Оно обусловлено хроническим воспалением и характеризуется лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, содержащей IgG4-позитивные плазматические клетки. К числу его типичных проявлений относятся забрюшинный фиброз, периаортит или заболевание почек, связанное с IgG4 [48]. Последнее обычно проявляется как тубулоинтерстициальный нефрит [49]. В 2019 г. ACR (American College of Rheumatology) и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) опубликовали классификационные критерии IgG4-C3, позволяющие отличать его от сходных заболеваний, причем одним из критериев исключения является наличие АНЦА [50]. Однако позже появились данные о том, что в 10–30% случаев возможно сочетание IgG4-C3 с ААВ [51, 52]. Е. Martin-Nares и G. Hernandez-Molina [53] обнаружили еще более высокую частоту позитивности по АНЦА в клинически гетерогенной когорте из 69 пациентов с IgG4-C3, у которых в 56% случаев были обнаружены АНЦА по данным НРИФ, а в 22% случаев — АНЦА к МПО или ПРЗ при использовании ELISA. Высокая распространенность АНЦА при IgG4-C3 может быть неспецифическим маркером активности В-клеток [54]. Однако наличие АНЦА к МПО или ПРЗ, определенное с помощью ELISA, может указывать на развитие ААВ при IgG4-C3 [55]. F. Danlos и соавт. [51]

провели ретроспективное многоцентровое обсервационное исследование 18 пациентов, соответствовавших диагностическим критериям ААВ и IgG4-СЗ. В большинстве случаев выявлялись АНЦА к PR3 (n=9), реже — к МПО (n=5). Кроме того, у 78% пациентов был диагностирован ГПА. Эти результаты позволили сделать вывод, что ассоциация IgG4-СЗ с ААВ касается в основном случаев ГПА, которые обычно обусловлены АНЦА к PR3. Исследователи предположили, что фолликулярные Т-хелперные клетки могут быть патогенетическим связующим звеном между ААВ и IgG4-СЗ [51]. Н.Н.Л. Wu и соавт. [56] недавно опубликовали наблюдение тубулоинтерстициального нефрита, связанного с IgG4, и позитивного по АНЦА к МРО ГН. Авторы обсуждают существование перекрестного синдрома ААВ и IgG4-СЗ, преимущественно у пациентов с ГПА [51]. Однако, по мнению других исследователей, выделение данного сочетания является ошибочным — все описанные признаки можно объяснить наличием ААВ без IgG4-СЗ [57], поскольку инфильтраты IgG4-позитивных плазматических клеток и высокий уровень IgG4 в сыворотке наблюдаются при различных состояниях, таких как ЭГПА, другие эозинофильные нарушения, болезнь Розаи–Дорфмана и мультицентрическая болезнь Кастлемана [58]. Таким образом, если при IgG4-СЗ получен положительный результат определения АНЦА с помощью ELISA, следует учитывать в первую очередь клинические и лабораторные признаки ААВ и проводить соответствующее лечение (см. таблицу).

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется главным образом наличием суставной патологии, тогда как ААВ — системное аутоиммунное заболевание, обычно с полиорганными деструктивными процессами и неблагоприятным исходом. Описано сочетание ААВ с РА (см. таблицу) [59, 60]. J. Draibe и A.D. Salama [60] сообщили о 29 пациентах с перекрестным синдромом РА и ААВ, у 6 из которых ААВ развился через 10,5 года после верификации диагноза РА. По данным A. Mustila и соавт. [61], у 20% пациентов с РА имеются АНЦА, что чаще ассоциируется с быстрым прогрессированием поражения суставов на ранних стадиях РА [61]. Впервые АНЦА к PR3 были описаны у пациентов с синдромом Фелти [62], позже они были обнаружены у 20–40% больных РА, осложненным ревматоидным васкулитом [63]. Некоторые авторы предположили, что уровень АНЦА к PR3 при РА может коррелировать с активностью и тяжестью заболевания [61, 64]. Однако такая корреляция не была подтверждена в других исследованиях [65]. I. Kida и соавт. [66] выявили при РА АНЦА к катепсину, эластазе и ЛФ, однако эти результаты не имели клинического значения. Поражение почек является основным признаком ААВ и иногда встречается у пациентов с РА, у которых почечная дисфункция наблюдалась чаще, чем при первичном ГН [59, 67]. Н. Wu и соавт. [68] при обследовании 47 пациентов с РА в 78,7% случаев выявили АНЦА к МПО и в 21,3% — к PR3. Поражение почек у этих больных проявлялось в виде гематурии, умеренной протеинурии и/или почечной недостаточности (в 74,5% случаев), сочеталось с патологией легких (в 51,1%) и кожи (в 8,5%). Наличие АНЦА к МРО — относительно редкая находка при РА. Их определение может быть оправданно у пациентов с РА, имеющих заболевание почек и нефритический осадок в анализе мочи, особенно при выявлении некротизирующего малоиммунного ГН по данным биопсии почки, а также других признаков ААВ (некротизирующий склерит или множественный мононеврит) [4, 5, 56].

В последние три десятилетия накапливается все больше данных об **ИЗЛ**, которое включает в себя множество редких и часто плохо изученных гетерогенных болезней, вызывающих фиброз и/или воспаление легких, и нередко ассоциируется с АНЦА или ААВ (см. таблицу). Впервые об этом сообщили в 1990 г. А.К. Nada и соавт. [69], в 1995 г. в японском ретроспективном исследовании была описана клиническая картина у 46 пациентов, позитивных по АНЦА к МПО, у которых в 43% случаев было диагностировано ИЗЛ [70]. Наличие АНЦА у пациентов с ИЗЛ может быть связано с повышением риска развития ААВ, что требует иного терапевтического подхода. ИЗЛ при ААВ чаще встречается в странах Азии (где его частота при МПА достигает 50%), чем в странах Запада [71, 72]. В когортных исследованиях пациентов с ИЗЛ распространенность АНЦА варьировалась от 7,2 до 15,9% при МПА и от 0 до 3,0% при ГПА [71–73]. М. Sebastiani и соавт. [74] предположили, что легочный фиброз сам по себе может индуцировать выработку АНЦА к МПО в результате разрушения нейтрофилов на фоне хронического воспалительного процесса, и это может обуславливать появление АНЦА после начала ИЗЛ. Легочные симптомы ИЗЛ с АНЦА обычно неспецифичны и включают прогрессирующую одышку и кашель, хотя иногда наблюдаются более явные легочные или внелегочные признаки системного васкулита, такие как кровохарканье и конституциональные симптомы (лихорадка или потеря веса, артралгии, гематурия, поражение кожи или периферическая невропатия) [71–73]. Интересно, что у пациентов с перекрестным синдромом (чаще всего с МПА) нередко встречается повышение СОЭ и уровня СРБ, что нехарактерно для легочного фиброза с изолированным положительным результатом теста на АНЦА [71]. В недавно опубликованном метаанализе продемонстрировано увеличение в 2,9 раза риска смерти при ААВ с ИЗЛ по сравнению с контрольной группой больных с ААВ без ИЗЛ, причем относительный риск смерти при наличии интерстициальной пневмонии был выше, чем при ее отсутствии (соответственно 4,36 и 2,90) [75].

Воспалительные заболевания кишечника — ВЗК (болезнь Крона — БК — и язвенный колит — ЯК) — иммуноопосредованные болезни пищеварительного тракта неизвестной этиологии, характеризующиеся воспалительно-деструктивным поражением стенки кишки и хроническим рецидивирующим течением с развитием системных и внекишечных осложнений [76]. Известно, что нейтрофилы играют важную роль в воспалении кишечника при ВЗК, и появляется все больше доказательств того, что АНЦА могут участвовать в патогенезе ВЗК опосредованно, через NETs [4, 77]. В 1961 г. P. Calabresi и соавт. [78] при исследовании 24 сывороток пациентов с ЯК в 75% случаев обнаружили пАНЦА. Позже было подтверждено, что у пациентов с ВЗК часто выявляются атипичные пАНЦА, антигликановые антитела, например антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA как IgG, так и IgA), и другие антитела, в основном к микробным или дрожжевым пептидам [79]. Наличие и уровень большинства антител, как правило, не связаны с активностью заболевания, однако отражают различные клинические фенотипы БК и ЯК, а также ассоциируются с риском ускоренного прогрессирования, развития осложнений и необходимостью хирургического лечения ВЗК [4, 80, 81]. По данным систематического обзора, ASCA и атипичные пАНЦА обнаруживались соответственно у 29–69% и 6–38% больных БК, 0–29% и 41–73% больных ЯК, 0–23% и 8% пациентов с другими желудочно-кишечными

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Заболевания с позитивностью по АНЦА, не связанные с ААВ [4–6, 20, 31, 35, 38, 44, 51, 68, 71, 79, 83, 87]
 ANCA-positive diseases not associated with ANCA-associated vasculitides [4–6, 20, 31, 35, 38, 44, 51, 68, 71, 79, 83, 87]

Заболевание	Особенности выявления АНЦА
ААВ	АНЦА-тест обязателен для любого пациента с клиническими признаками ААВ
IgA-V	АНЦА встречаются редко (в 2,87% случаев) и могут ассоциироваться со слабоиммунным ГН (IgA-H), повышением СОЭ, уровня СРБ и АНА (иммуноблот). Определение АНЦА является обязательным при выявлении IgA-H
Анти-БМК-заболевание	АНЦА к МПО (чаще) и ПРЗ выявляются в 13–47% случаев. Они позволяют идентифицировать пациентов, которые лучше реагируют на начальную иммуносупрессивную терапию и отличаются большей склонностью к восстановлению функции почек, но могут иметь рецидив и требуют тщательного длительного наблюдения. АНЦА-тестирование является обязательным для любого пациента с анти-БМК-заболеванием
СКВ	АНЦА присутствуют очень редко, преимущественно к МРО, что может быть связано с тяжестью ВН и активностью заболевания. Однако клиническое значение АНЦА при СКВ четко не установлено. Рутинное тестирование на АНЦА не рекомендуется, оно проводится только при выявлении по данным биопсии почки выраженных некротизирующих и серповидных изменений или пролиферативного ВН
ССД	Преобладает позитивность по АНЦА к МРО (0–9,1%), что связано с более высокой распространенностью ИЗЛ, ТЭЛА и смертностью. БПГН у позитивных по АНЦА пациентов с ССД следует дифференцировать от CREST-синдрома. Рутинное тестирование на АНЦА не рекомендуется. Оно показано пациентам с заболеваниями почек при наличии нефритического осадка в моче
БШ	Частота выявления АНЦА к МПО составляет 3%, что связано с более высокой распространенностью внежелудочных проявлений. Тестирование на АНЦА может быть оправданно при наличии заболевания почек или других признаков, указывающих на ААВ
IgG4-C3	При выявлении АНЦА (чаще к ПРЗ) с помощью ELISA следует учитывать клинические и лабораторные признаки ААВ и проводить соответствующее лечение. Рутинное тестирование на АНЦА не рекомендуется
РА	АНЦА выявляются очень редко. Клиническая значимость наличия пАНЦА у значительной части больных РА (16–50%) точно не установлена. Тестирование на АНЦА к МПО (0–4%) может быть оправданно у больных РА при наличии нефритического осадка в моче
ИЗЛ	АНЦА к МПО встречаются в 4–36% случаев, к ПРЗ — в 2–4%. Развитие ИЗЛ может предшествовать выявлению ААВ, но наличие АНЦА не может влиять на выбор терапии. Определение АНЦА обязательно для любого пациента с идиопатической интерстициальной пневмонией
ВЗК	Выявление АНЦА к ПРЗ и ASCA может помочь отличить ЯК (у 41–73% больных) от БК (у 6–38%) в случае диагностической неопределенности. Рутинное тестирование не рекомендуется
АИЗП	АНЦА к ПРЗ часто обнаруживаются при АИГ I типа (в 65–81% случаев), при ПБХ (в 26–67%) и при ПСХ (в 26–94%), но их клиническое или прогностическое значение не установлено. Рутинное тестирование не рекомендуется
ЗНО	Данные, указывающие на причинную связь между ЗНО и ААВ, неубедительны. Однако у некоторых пациентов ее нельзя исключить. Рутинное тестирование не проводится
Терапевтические средства, вакцины	Определение АНЦА может быть полезно у пациентов с некротическим васкулитом кожи, органным поражением и почечной недостаточностью. Рутинное тестирование не рекомендуется

заболеваниями, 0–16% и 0–8% здоровых лиц (см. таблицу). ASCA были более чувствительны и специфичны для БК, а пАНЦА — для ЯК [79]. Примечательно, что гранулематозное воспаление слизистой оболочки кишечника, которое иногда развивается при ГПА и ЭГПА, может имитировать гистологическую картину ВЗК [82].

Аутоиммунные заболевания печени (АИЗП) включают в себя аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и первичный билиарный холангит, которые характеризуются хроническим воспалением печени, наличием типичных аутоантител, повышением уровня γ -глобулинов и хорошим ответом на иммуносупрессивную терапию. ПАНЦА могут быть единственными аутоантителами, присутствующим при АИГ, преимущественно I типа, при котором определяются гипергаммаглобулинемия, АНА и/или антитела к гладкой мускулатуре [4, 5, 83]. Прогностическая ценность пАНЦА при АИГ остается спорной, но в двух исследованиях высказано предположение, что они могут быть

связаны с рецидивами гепатита или более тяжелой некротической воспалительной активностью [84]. ЦАНЦА редко встречаются при АИГ I типа, а при АИГ II типа (идиопатическое хроническое воспалительное поражение паренхимы печени) АНЦА практически отсутствует [67]. Обнаружение пАНЦА может иметь значение для подтверждения диагноза ювенильного АИГ и исключения заболеваний желчных протоков и кишечника (см. таблицу) [5, 83].

Связь между ААВ и **злокачественными новообразованиями** (ЗНО) остается неясной (см. таблицу). Частота васкулита, ассоциированного со ЗНО, составляет 0,4–4,2% [85]. В ряде исследований показано, что при некоторых солидных опухолях, а также лимфопролиферативных заболеваниях и остром миелоидном лейкозе могут выявляться циркулирующие АНЦА, чаще к ПРЗ [85, 86]. Более высокий уровень АНЦА и множественное поражение органов позволяют отличить первичный ААВ от васкулита в рамках ЗНО [87]. Иммуносупрессивная терапия ААВ иногда провоцирует ЗНО и в то же

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

время химиотерапия у пациентов со ЗНО может привести к развитию ААВ [88, 89].

АНЦА к ПРЗ или МПО встречаются и при *рецидивирующем полихондрите* [90], а среди неревматических заболеваний — при *муковисцидозе* [91] и *синдроме холестерина атерозмобили* [92], что может привести к диагностическим ошибкам.

Различные вирусные, бактериальные, грибковые или протозойные *инфекции* могут имитировать ААВ или развиваться как осложнение на фоне иммуносупрессивного лечения системного васкулита. В то же время инфекции считаются триггером продукции АНЦА, развития ААВ или их рецидивов [93, 94]. Более того, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* или SARS-CoV-2 могут индуцировать возникновение ААВ [94, 95]. Несколько исследований показали, что АНЦА, в основном к ПРЗ, могут присутствовать при инфекционном эндокардите [96], а АНЦА к МПО — при туберкулезе и инфекции SARS-CoV-2 [94, 97].

Применение некоторых *терапевтических средств* ассоциировано с васкулитом мелких сосудов, включая антигипертензивные препараты (пропилтиоурацил, метимазол), антибиотик (цефотаксим, миноциклин, рифампицин), ингибиторы фактора некроза опухоли α (адалимуаб, этанерцепт, инфликсимаб), психоактивные вещества (клозапин, тиори-

дазин), гидралазин, аллопуринол, D-пеницилламин, сульфасалазин [4, 5, 31, 38, 40, 98–100]. Медикаментозно-индуцированный васкулит часто характеризуется высоким уровнем АНЦА к МПО и наличием других аутоантител, таких как АНА. Васкулит, связанный с приемом гидралазина, отличается тяжелым поражением почек [4, 5, 99, 100]. Кокаин, фальсифицированный левамизолом, вызывает особый тип АНЦА-васкулита с двойной позитивностью по АНЦА к ПРЗ и МПО, выраженным некротическим васкулитом кожи и органным поражением [5, 99, 100]. В отдельных публикациях сообщается о выявлении АНЦА с последующим развитием или рецидивом ААВ после вакцинации против гриппа [101] или SARS-CoV-2 [102], а также после терапии препаратами гиалуроновой кислоты [103].

Таким образом, позитивность по АНЦА может наблюдаться при многих заболеваниях и применении некоторых лекарств, что нередко ассоциируется с риском прогрессирования и/или развития осложнений основного заболевания. Очевидна необходимость расширения знаний врачей разных специальностей о многообразии имитаторов АНЦА-васкулита, а также проведения дальнейших исследований с целью совершенствования диагностики и поиска наиболее эффективных методов лечения основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Beers JJBC, Vanderlocht J, Roozendaal C, Damoiseaux J. Detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) by indirect immunofluorescence. *Methods Mol Biol*. 2019;1901:47-62. doi: 10.1007/978-1-4939-8949-2_4.
2. Csernok EJ, Damoiseaux N, Hellmich RB, et al. Evaluation of automated multi-parametric indirect immunofluorescence assays to detect anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA). *Autoimmun Rev*. 2016 Jul;15(7):736-41. doi: 10.1016/j.autrev.2016.03.010. Epub 2016 Mar 9.
3. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul;67(7):1004-10. doi: 10.1136/ard.2007.071936. Epub 2007 Oct 2.
4. Ou CC, Wu YC, Chen JP, et al. Association of atypical anti-neutrophil cytoplasmic antibody with comorbidities and outcome in a hospital-based population. *Heliyon*. 2024 Jan 6;10(1):e24105. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e24105.
5. Moiseev S, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. 2020 international consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2020 Sep;19(9):102618. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102618. Epub 2020 Jul 12.
6. Li W, Chen R, Chen W, et al. Clinicopathological Features and Outcomes of IgA Nephropathy with Serum Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody Positivity. *Am J Nephrol*. 2023; 54(9-10):416-424. doi: 10.1159/000533982. Epub 2023 Sep 19.
7. Xiong Q, Lin W, Shen C, et al. Coexistence of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) and IgA nephropathy. *Immunol Res*. 2023 Feb; 71(1):1-14. doi: 10.1007/s12026-022-09322-8.
8. Sato N, Yokoi H, Imamaki H, et al. Renal-limited vasculitis with elevated levels of multiple antibodies. *CEN Case Rep*. 2017 May; 6(1):79-84. doi: 10.1007/s13730-017-0248-3. Epub 2017 Mar 3.
9. Palha V, Sa A, Pimentel T, et al. A rare case of pulmonary-renal syndrome with triple-seropositive for myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasm antibody (MPO-ANCA), proteinase 3 (PR3)-ANCA and anti-glomerular basement membrane (GBM) antibodies. *J Med Cases*. 2021 Oct;12(10):405-410. doi: 10.14740/jmc3742.
10. Olson SW, Arbogast CB, Baker TP, et al. Asymptomatic autoantibodies associate with future anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct;22(10):1946-52. doi: 10.1681/ASN.2010090928. Epub 2011 Aug 25.
11. Matsuno S, Itabashi M, Komatsu A, et al. Anti-glomerular basement membrane disease developing 3 years after the development of Sweet syndrome and 1 year after the development of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a case report. *CEN Case Rep*. 2023 Aug;12(3):259-264. doi: 10.1007/s13730-022-00758-3.
12. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. AJKD Atlas of Renal Pathology: Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody-Mediated Glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2016 Nov;68(5):e29-e30. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.09.003.
13. Zhao J, Yang R, Cui Z, et al. Characteristics and outcome of Chinese patients with both antineutrophil cytoplasmic antibody and anti-glomerular basement membrane antibodies. *Nephron Clin Pract*. 2007;107(2):c56-62. doi: 10.1159/000107803.
14. McAdoo SP, Pusey CD. Antiglomerular basement membrane disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018 Aug;39(4):494-503. doi: 10.1055/s-0038-1669413.
15. McAdoo SP, Tanna A, Hruskova Z, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney Int*. 2017 Sep;92(3):693-702. doi: 10.1016/j.kint.2017.03.014.
16. Van Daalen EE, Jennette JC, McAdoo SP, et al. Predicting outcome in patients with anti-GBM glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Jan 6;13(1):63-72. doi: 10.2215/CJN.04290417.
17. Segelmark M, Hellmark T. Anti-glomerular basement membrane disease: an update on subgroups, pathogenesis and therapies. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Nov 1;34(11):1826-1832. doi: 10.1093/ndt/gfy327.
18. Levy JB, Hammad T, Couthart A, et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int*. 2004 Oct;66(4):1535-40. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00917.x.
19. Gluhovschi C, Gadalean F, Velciov S, et al. Three Diseases Mediated by Different Immunopathologic Mechanisms-ANCA-Associated Vasculitis, Anti-Glomerular Basement Membrane Disease, and Immune Com-

- plex-Mediated Glomerulonephritis-A Common Clinical and Histopathologic Picture: Rapidly Progressive Crescentic Glomerulonephritis. *Biomedicines*. 2023 Nov 6;11(11):2978. doi: 10.3390/biomedicines11112978.
20. Rutgers A, Slot M, van Passen P, et al. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. *Am. Kidney Dis*. 2005 Aug;46(2):253-62. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.05.003.
21. Sadeghi-Alavijeh O, Henderson S, Bass P, et al. Crescentic glomerulonephritis with anti-GBM antibody but no glomerular deposition. *BMC Nephrol*. 2018 Sep 12;19(1):228. doi: 10.1186/s12882-018-1027-x.
22. Petri M, Orbai AM, Alarcyn GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
23. Tervaert JW, Mulder AH, Kallenberg CG. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA): clinical significance and relation to antibodies against myeloid lysosomal enzymes. *Adv Exp Med Biol*. 1993;336:253-6. doi: 10.1007/978-1-4757-9182-2_37.
24. Chin HJ, Ahn C, Lim CS, et al. Clinical implications of antineutrophil cytoplasmic antibody test in lupus nephritis. *Am. J. Nephrol*. 2000 Jan-Feb;20(1):57-63. doi: 10.1159/000013557.
25. Wang Y, Yu X, Xie X, et al. Clinical features and outcomes of patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-positive systemic lupus erythematosus. *Ren Fail*. 2023 Dec;45(1):2235431. doi: 10.1080/0886022X.2023.2235431.
26. Sen D, Isenberg DA. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12(9):651-8. doi: 10.1191/0961203303lu456rr.
27. Pan Y, He L. Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody in systemic lupus erythematosus indicates more severe condition. *Clin Biochem*. 2021 Mar; 89:38-43. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.12.004
28. Yu F, Tan Y, Liu G, et al. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. *Kidney Int*. 2009 Aug;76(3):307-17. doi: 10.1038/ki.2009.136. Epub 2009 Apr 29.
29. Olson SW, Lee JJ, Poirier M, et al. Anti-myeloperoxidase antibodies associate with future proliferative lupus nephritis. *Autoimmune Dis*. 2017;2017:1872846. doi: 10.1155/2017/1872846. Epub 2017 Dec 24.
30. Schnabel A, Csernok E, Isenberg DA, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1995 May;38(5):633-7. doi: 10.1002/art.1780380509.
31. Galeazzi M, Morozzi G, Sebastiani GD, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in 566 European patients with systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical associations and correlation with other autoantibodies. European Concerted Action on the Immunogenetics of SLE. *Clin Exp Rheumatol*. 1998 Sep-Oct;16(5):541-6.
32. Gajic-Veljcic M, Lekic B, Nikolic M. Level and avidity of antineutrophil cytoplasmic antibodies specific to lactoferrin are useful biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2022 Mar;41(3):709-720. doi: 10.1007/s10067-021-05926-x. Epub 2021 Oct 7.
33. Frangou E, Vassilopoulos D, Boletis J, Boumpas DT. An emerging role of neutrophils and NETosis in chronic inflammation and fibrosis in systemic lupus erythematosus (SLE) and ANCA-associated vasculitides (AAV): Implications for the pathogenesis and treatment. *Autoimmun Rev*. 2019 Aug;18(8):751-760. doi: 10.1016/j.autrev.2019.06.011.
34. Brilland B, Garnier AS, Chevailler A, et al. Complement alternative pathway in ANCA-associated vasculitis: Two decades from bench to bedside. *Autoimmun Rev*. 2020 Jan;19(1):102424. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102424.
35. Senda A, Sasai R, Kato K, et al. Involvement of neutrophil extracellular traps in the pathogenesis of glomerulonephritis in a case of systemic lupus erythematosus and antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis overlap syndrome. *CEN Case Rep*. 2022 Aug;11(3):339-346. doi: 10.1007/s13730-021-00682-y. Epub 2022 Jan 13
36. Jarrot PA, Chiche L, Hervier B, et al. Systemic lupus erythematosus and antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis overlap syndrome in patients with biopsy-proven glomerulonephritis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(22):e3748. doi: 10.1097/MD.0000000000003748.
37. Derrett-Smith EC, Nihtyanova SI, Harvey J, et al. Revisiting ANCA-associated vasculitis in systemic sclerosis: clinical, serological and immunogenetic factors. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Oct;52(10):1824-31. doi: 10.1093/rheumatology/ket213. Epub 2013 Jul 5.
38. Clark KE. Review of systemic sclerosis and antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis overlap: Using autoantibodies for a personalised medicine approach. *J Scleroderma Relat Disord*. 2023 Feb;8(1):7-13. doi: 10.1177/23971983221126850.
39. Ruffatti A, Sinico RA, Radice A, et al. Autoantibodies to proteinase 3 and myeloperoxidase in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2002 May;29(5):918-23.
40. Moxey J, Huq M, Proudman S, et al. Significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2019 Feb 14;21(1):57. doi: 10.1186/s13075-019-1839-5.
41. Arad U, Balbir-Gurman A, Doenya-Barak K, et al. Anti-neutrophil antibody associated vasculitis in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Oct;41(2):223-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.11.001. Epub 2011 Feb 1.
42. Quemeneur T, Mouthon L, Cacoub P, et al. Systemic vasculitis during the course of systemic sclerosis: report of 12 cases and review of the literature. *Medicine*. 2013 Jan;92(1):1-9. doi: 10.1097/MD.0b013e31827781fd.
43. Böttinger EP, Niles JL, Collins AB, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis presenting as Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1992 Nov;35(11):1373-6. doi: 10.1002/art.1780351120.
44. Coustal C, Guillope B, Serrand C, et al. Sjögren syndrome overlapping with ANCA-associated vasculitis: Four additional cases and systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2022 Jun;21(6):103099. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103099. Epub 2022 Apr 19.
45. Pillay SS, Nune A, Manzo C, et al. A case of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis masquerading as Sjögren syndrome. *Int J Rheum Dis*. 2023 Dec;26(12):2555-2558. doi: 10.1111/1756-185X.14823.
46. Kaynar K, Güvercin B, Sengör A, Mungan S. A case of Sjögren syndrome and antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Reumatismo*. 2023 Jul 17;75(2). doi: 10.4081/reumatismo.2023.1564
47. Font J, Ramos-Casals M, Cervera R, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance. *Br J Rheumatol*. 1998 Dec;37(12):1287-91. doi: 10.1093/rheumatology/37.12.1287.
48. Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol*. 2019 Sep;1(1):e55-e65. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30017-7. Epub 2019 Aug 28.
49. Mbengue M, Goumri N, Niang A. IgG4-related kidney disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Clin Nephrol*. 2021 Jun;95(6):292-302. doi: 10.5414/CN110492.
50. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European league against rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jan;72(1):7-19. doi: 10.1002/art.41120. Epub 2019 Dec 2.
51. Danlos F, Rossi GM, Blockmans D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and IgG4-related disease: a new overlap syndrome. *Autoimmun Rev*. 2017 Oct;16(10):1036-1043. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.020. Epub 2017 Aug 2.
52. Sekiguchi H, Horie R, Kanai M, et al. IgG4-related disease: retrospective analysis of one hundred sixty-six patients. *Arthritis Rheumatology*. 2016 Sep;68(9):2290-9. doi: 10.1002/art.39686.
53. Martin-Nares E, Hernandez-Molina G. What is the meaning of ANCA positivity in IgG4-related disease? *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2;60(8):3845-3850. doi: 10.1093/rheumatology/keab124.
54. Bello F. The uncertain meaning of ANCA positivity in IgG4-related disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2;60(8):3492-3493. doi: 10.1093/rheumatology/keab368.
55. Kuske L, Khalifa A, Wibisono A, et al.

- MPO-ANCA-positive granulomatosis with polyangiitis and concurrent IgG4-related disease with periaortitis and tubulointerstitial nephritis: A case report of a new overlap syndrome? *Int J Rheum Dis.* 2023 Sep;26(9):1821-1825. doi: 10.1111/1756-185X.14680
56. Wu HHL, Wang CCY, Woywodt A, Pon-nusamy A. Concurrent presentation of IgG4-related tubulointerstitial nephritis and ANCA MPO crescentic glomerulonephritis. *Clin Nephrol Case Stud.* 2022 Jul 4;10:47-53. doi: 10.5414/CNCS110852. eCollection 2022.
57. Gilani SI, Alexander MP, Nasr SH, et al. Clinicopathologic findings in mass forming ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2022 Sep 29;7(12):2709-2713. doi: 10.1016/j.ekir.2022.09.019. eCollection 2022 Dec.
58. Ferry JA, Klepeis V, Sohani AR, et al. IgG4-related orbital disease and its mimics in a Western population. *Am J Surg Pathol.* 2015 Dec;39(12):1688-700. doi: 10.1097/PAS.0000000000000497.
59. Kurita N, Mise N, Fujii A, et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated crescentic glomerulonephritis with rheumatoid arthritis: a comparison of patients without rheumatoid arthritis. *Clin Exp Nephrol.* 2010 Aug;14(4):325-32. doi: 10.1007/s10157-010-0278-z. Epub 2010 Mar 26.
60. Draibe J, Salama AD. Association of ANCA associated vasculitis and rheumatoid arthritis: a lesser recognized overlap syndrome. *Springerplus.* 2015 Feb 1;4:50. doi: 10.1186/s40064-015-0835-8. eCollection 2015.
61. Mustila A, Korpela M, Mstoen J, et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody in rheumatoid arthritis: a marker of severe disease with associated nephropathy. *Arthritis Rheum.* 1997 Apr;40(4):710-7. doi: 10.1002/art.1780400417.
62. Calabresi P, Edwards EA, Schilling RF. Fluorescent antiglobulin studies in leukopenic and related disorders. *J Clin Invest.* 1959 Nov;38(11):2091-100. doi: 10.1172/JCI103987.
63. Kallenberg CG, Mulder AH, Tervaert JW. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: a still-growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. *Am J Med.* 1992 Dec;93(6):675-82. doi: 10.1016/0002-9343(92)90202-m.
64. Vasiliauskiene L, Wiik A, Høier-Madsen M. Prevalence and clinical significance of antikeratin antibodies and other serological markers in Lithuanian patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001 May;60(5):459-66. doi: 10.1136/ard.60.5.459.
65. Vittecoq O, Jouen-Beades F, Krzanowska K et al. Prospective evaluation of the frequency and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic and anticardiolipin antibodies in community cases of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000 May;39(5):481-9. doi: 10.1093/rheumatology/39.5.481.
66. Kida I, Kobayashi S, Takeuchi K, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies against myeloperoxidase, proteinase 3, elastase, cathepsin G and lactoferrin in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2011 Feb;21(1):43-50. doi: 10.1007/s10165-010-0356-9. Epub 2010 Sep 28.
67. Gyis M, Messias A, Carvalho D et al. MPO-ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis in rheumatoid arthritis; a case report and review of literature. *J Nephropathol.* 2017 Mar;6(2):58-62. doi: 10.15171/jnp.2017.10. Epub 2016 Oct 27.
68. Wu H, Lu Y, Hu R, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis in patients with rheumatoid arthritis. *BMC Nephrol.* 2022 Apr 22;23(1):155. doi: 10.1186/s12882-022-02788-6.
69. Nada AK, Torres VE, Ryu JH, et al. Pulmonary fibrosis as an unusual clinical manifestation of a pulmonary-renal vasculitis in elderly patients. *Mayo Clin Proc.* 1990 Jun;65(6):847-56. doi: 10.1016/s0025-6196(12)62575-0.
70. Arimura Y, Minoshima S, Tanaka U, et al. Pulmonary involvement in patients with myeloperoxidase specific-antineutrophil cytoplasmic antibody. *Ryumachi Rheum.* 1995 Feb;35(1):46-55.
71. Pella E, Iatridi F, Sgouropoulou V, et al. Pulmonary involvement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Int J Rheum Dis.* 2024 Jan;27(1):e14933. doi: 10.1111/1756-185X.14933.
72. Yamaguchi K, Yamaguchi A, Ito M, et al. Clinical differences among patients with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-positive interstitial lung disease. *Clin Rheumatol.* 2023 Feb;42(2):479-488. doi: 10.1007/s10067-022-06388-5.
73. Steward M, Thould H, Myat Noe Khin A, Gibbons MA. Interstitial Lung Disease and Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Review. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2023 May;43(2):379-388. doi: 10.1016/j.jiac.2023.01.001.
74. Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, et al. Epidemiology and management of interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 Mar-Apr;38 Suppl 124(2):221-231.
75. Matsuda S, Kotani T, Suzuka T, et al. Evaluation of poor prognostic factors of respiratory related death in microscopic polyangiitis complicated by interstitial lung disease. *Sci Rep.* 2021 Jan 15;11(1):1490. doi: 10.1038/s41598-021-81311-7.
76. Шельгин ЮА, Ивашкин ВТ, Ачкасов СИ и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. Колопроктология. 2023;22(3):10-49. [Shelygin YuA, Ivashkin VT, Achkasov SI, et al. Clinical recommendations. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologiya.* 2023;22(3):10-49. (In Russ.)].
77. Drury B, Hardisty G, Gray RD, Ho GT. Neutrophil Extracellular Traps in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Mechanisms and Clinical Translation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2021;12(1):321-333. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.03.002. Epub 2021 Mar 6.
78. Calabresi P, Thayer WR Jr, Spiro HM. Demonstration of circulating antinuclear globulins in ulcerative colitis. *J Clin Invest.* 1961 Dec;40(12):2126-33. doi: 10.1172/JCI104438.
79. Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: A systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Jul;18(7):1340-55. doi: 10.1002/ibd.21903.
80. Andalucia C, Martinez-Prat L, Bentow C, et al. Clinical Validity of Anti-Proteinase 3 Antibodies in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Short Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2023 Dec 16;13(24):3682. doi: 10.3390/diagnostics13243682.
81. Александрова ЕН, Новиков АА, Лукина ГВ, Парфенов АИ. Клиническое значение антител при воспалительных заболеваниях кишечника. Терапевтический архив. 2021;93(2):228-235. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Lukina GV, Parfenov AI. The clinical significance of antibodies in inflammatory bowel diseases. *Tерапевтический архив.* 2021;93(2):228-235. (In Russ.)].
82. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillemin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg–Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore).* 2005 Mar;84(2):115-128. doi: 10.1097/01.md.0000158825.87055.0b.
83. Beretta-Piccoli BT, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune Hepatitis: Serum Autoantibodies in Clinical Practice. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022 Oct;63(2):124-137. doi: 10.1007/s12016-021-08888-9.
84. De Riva V, Celadin M, Pittoni M, et al. What is behind the presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in chronic liver disease? *Liver Int.* 2009 Jul;29(6):865-70. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.01989.x.
85. Hutson TE, Hoffman GS. Temporal concurrence of vasculitis and cancer: a report of 12 cases. *Arthritis Care Res.* 2000 Dec;13(6):417-23. doi:10.1002/1529-0131(200012)13:6<417::aid-art13>3.0.co;2-t.
86. Chiao-Chi Ou, Yen-Ching Wu, Jun-Peng, et al. Chen Association of atypical antineutrophil cytoplasmic antibody with comorbidities and outcome in a hospital-based population. *Heliyon.* 2024 Jan 6;10(1):e24105. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e24105.
87. Houben E, Bax WA, van Dam B, et al. Diagnosing ANCA-associated vasculitis in ANCA positive patients: A retrospective analysis on the role of clinical symptoms and the ANCA titre. *Medicine (Baltimore).* 2016 Oct;95(40):e5096. doi:10.1097/MD.00000000000005096.
88. Zhang CY, Miao R, Li W, et al. Lung adenocarcinoma and sequential antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a case report. *J Int Med Res.* 2021 Feb;49(2):

300060521993319. doi: 10.1177/0300060521993319.
89. Quack H, Erpenbeck L, Wolff HA, et al. Oxaliplatin-induced leukocytoclastic vasculitis under adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: two cases of a rare adverse event. *Case Rep Oncol*. 2013 Dec 11;6(3):609-15. doi: 10.1159/000357166.
90. Mattiassich G, Egger M, Semlitsch G, Rainer F. Occurrence of relapsing polychondritis with a rising cANCA titre in a cANCA-positive systemic and cerebral vasculitis patient. *BMJ Case Rep*. 2013 Feb 15;2013:bcr2013008717. doi: 10.1136/bcr-2013-008717.
91. Iwuiji K, Kanu A, Stroeve S, et al. Clinical significance of BPI-ANCA in patients with cystic fibrosis: a single center prospective study. *Sci Rep*. 2023 Oct 24;13(1):18138. doi: 10.1038/s41598-023-45273-2.
92. Alqurashi AS, Aly MH, Mohammed A, et al. Dermatological Lesions of Cholesterol Syndrome and Kaposi Sarcoma Mimic Primary Systemic Vasculitis: Case report study. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2023 May;23(2):256-258. doi: 10.18295/squmj.2.2022.018.
93. Konstantinov KN, Ulff-Møller CJ, Tzamaloukas AH. Infections and antineutrophil cytoplasmic antibodies: triggering mechanisms. *Autoimmun Rev*. 2015 Mar;14(3):201-3. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.020.
94. Banjongjit A, Thammathiwat T, Townamchai N, Kanjanabuch T. SARS-CoV-2 infection associated with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis (ANCA-GN): a systematic review and two case reports. *J Nephrol*. 2024 Jan;37(1):53-63. doi: 10.1007/s40620-023-01777-8. Epub 2023 Nov 6.
95. Schaap CM, Krol RM, Remmelts HHH, et al. The effect of nasal *Staphylococcus aureus* colonization and antibiotic treatment on disease activity in ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study in the Netherlands. *Rheumatol Int*. 2023 Mar;43(3):467-475. doi: 10.1007/s00296-022-05228-8.
96. Van Gool IC, Kers J, Bakker JA, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis: a case report and systematic review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2022 Oct;41(10):2949-2960. doi: 10.1007/s10067-022-06240-w.
97. Huan G, Yang G, Xiao-Yu Q, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in Chinese patients with tuberculosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018 Jul-Aug;51(4):475-478. doi: 10.1590/0037-8682-0400-2017.
98. Culerrier J, Nguyen Y, Karadag O, Bilge SY. Characteristics and outcome of ANCA-associated vasculitides induced by anti-thyroid drugs: a multicenter retrospective case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Jun 24;kead319. doi: 10.1093/rheumatology/kead319.
99. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020 Jan;75(1):124-137. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031.
100. Yaseen K, Nevares A, Tamaki H. A Spotlight on Drug-Induced Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2022 Nov;24(11):323-336. doi: 10.1007/s11926-022-01088-0.
101. Seida I, Seida R, Elsalti A, Mahroum N. Vaccines and Autoimmunity-From Side Effects to ASIA Syndrome. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Feb 14;59(2):364. doi: 10.3390/medicina59020364.
102. Nune A, Durkowski V, Pillay SS, et al. New-Onset Rheumatic Immune-Mediated Inflammatory Diseases Following SARS-CoV-2 Vaccinations until May 2023: A Systematic Review. *Vaccines (Basel)*. 2023 Oct 8;11(10):1571. doi: 10.3390/vaccines11101571.
103. Watad A, Quaresma M, Bragazzi NL, et al. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. *Clin Rheumatol*. 2018 Feb;37(2):483-493. doi: 10.1007/s10067-017-3748-9.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.02.2024/15.03.2024/17.03.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы (№/№ государственных заданий РК 122040400024-7) и международного научного сотрудничества ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Россия) с Казахским Национальным Медицинским Университетом им. С.Д. Асфендиярова (Казахстан).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of research work (№/№ of state assignments of the Republic of Kazakhstan 122040400024-7) and international scientific collaboration of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology and S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

Тарасова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>

Исаева Б.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4630-3985>

Дацина А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3051-219X>

Дильманова Д.С. <https://orcid.org/0000-0001-9482-1878>

Исаева С.М. <https://orcid.org/0000-0002-0020-8464>

Нораева М.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1182-5967>

Исаева А.Г. <https://orcid.org/0000-0002-6105-7559>

Аманжолова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-7539-9736>

Сапарбаева М.М. <https://orcid.org/0000-0002-6105-7559>

Аташева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-9825-9461>

Канапина А.Б. <https://orcid.org/0009-0009-9244-6731>