

Гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит: патогенез и клинические проявления

Решетняк Т.М.^{1,2}, Воркель Е.Н.¹, Нурбаева К.С.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Представлен обзор литературы, посвященной эпидемиологии, генетическим маркерам, патогенезу, клиническим проявлениям, диагностике гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита, которые ассоциированы с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Обсуждается роль активации нейтрофилов и альтернативного пути активации комплемента в механизме развития этих заболеваний. Приведена информация о препарате авакопан, назначаемом перорально, селективно ингибирующем рецептор C5aR1, который блокирует сигнальный путь компонента комплемента C5a.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом; микроскопический полиангиит; активация нейтрофилов; альтернативный путь комплемента; авакопан.

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк; t_reshetnyak@yahoo.com

Для цитирования: Решетняк ТМ, Воркель ЕН, Нурбаева КС, Ли́ла АМ. Гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит: патогенез и клинические проявления. Современная ревматология. 2025;19(4):86–95.

<https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-86-95>

Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: pathogenesis and clinical manifestations

Reshetnyak T.M.^{1,2}, Vorkel E.N.¹, Nurbayeva K.S.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

This literature review addresses the epidemiology, genetic markers, pathogenesis, clinical features, and diagnostic approaches of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis – both antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. Particular attention is paid to the role of neutrophil activation and the alternative complement pathway in disease development. The review also includes information on avacopan, an orally administered, selective C5a receptor (C5aR1) inhibitor that blocks the C5a complement component signaling pathway.

Keywords: granulomatosis with polyangiitis; microscopic polyangiitis; neutrophil activation; alternative complement pathway; avacopan.

Contact: Tatyana Magomedaliyeva Reshetnyak; t_reshetnyak@yahoo.com

For citation: Reshetnyak TM, Vorkel EN, Nurbayeva KS, Lila AM. Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: pathogenesis and clinical manifestations. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(4):86–95. (In Russ.).

<https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-86-95>

Ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) системные васкулиты (АНЦА-СВ) – группа заболеваний, среди которых наиболее распространены два основных типа: гранулематоз с полиангиитом (ГПА) и микроскопический полиангиит (МПА), имеющие частичное сходство патогенетических механизмов и клинико-лабораторных проявлений [1]. Эозинофильный ГПА, хотя и относится к этой группе васкулитов, традиционно рассматривается отдельно из-за его уникальных патогенетических особенностей и иных терапевтических подходов. Обнаружение АНЦА, специфичных к протеиназе 3 (ПР3-АНЦА) или миелопероксидазе (МПО-АНЦА), в сочетании с соответствующими клиническими проявлениями подтверждает диагноз АНЦА-СВ.

Эпидемиология АНЦА-СВ

При АНЦА-СВ отмечается равное гендерное распределение [2], хотя, по данным опубликованных отечественных работ, среди российских пациентов незначительно преобладают женщины (соотношение – 1,5:1) [3–5]. Средний возраст манифестации заболевания приходится на 50–70 лет [2], однако в последние десятилетия наблюдается тенденция к увеличению возраста дебюта АНЦА-СВ. Вместе с тем в клинической практике регистрируются случаи АНЦА-СВ как у детей, так и у молодых лиц [2].

АНЦА-СВ – редкое заболевание. Согласно метаанализу 2022 г., глобальная заболеваемость составляет 17,2 случая на 1 млн пациенто-лет (95% доверительный интервал, ДИ 13,3–21,6), а распространенность – 198,0 случаев на 1 млн

(95% ДИ 187,0–210,0) [2, 6]. Что касается подтипов АНЦА-СВ, то заболеваемость и распространенность ГПА выше по сравнению с МПА. Распространенность ГПА колеблется от 2,3 до 146,0 случаев на 1 млн, а заболеваемость — от 0,4 до 11,9 случая на 1 млн пациенто-лет [7]. Распространенность МПА составляет от 9,0 до 94,0 случаев на 1 млн при заболеваемости от 0,5 до 24,0 случаев на 1 млн пациенто-лет [6, 7].

Общие показатели заболеваемости АНЦА-СВ неуклонно росли в 1980-х и 1990-х годах, но, по-видимому, стабилизировались с начала 2000-х годов [8] в связи с улучшением диагностики АНЦА-СВ и повышением доступности исследования АНЦА.

Генетические особенности АНЦА-СВ

АНЦА-СВ не рассматривается как наследственное заболевание, случаи семейного анамнеза встречаются относительно редко. Полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association study, GWAS) позволил идентифицировать ряд генов, связанных с предрасположенностью к АНЦА-СВ (табл. 1) [9–11].

В европейской популяции ГПА, ассоциированный с ПР3-АНЦА, демонстрирует тесную связь с человеческим лейкоцитарным антигеном II класса — HLA-DP, в то время как МПА, ассоциированный с МПО-АНЦА, связан с HLA-DQ [9, 10]. Выявленные геномные сигнатуры HLA ассоциировались преимущественно со специфичностью АНЦА, а не с клиническими фенотипами, что подтверждает необходимость переклассификации АНЦА-СВ в соответствии со специфичностью АНЦА. Исследование, проведенное в популяции Северной Америки, подтвердило значимость локуса HLA-DP в развитии ГПА, выявив аллель HLA-DPB1*04 в качестве потенциального генетического маркера риска заболевания [11], тогда как в Японии МПА с МПО-АНЦА связан с аллелем HLA-DRB1*09:01, который практически отсутствует у европейцев [12].

Помимо генов главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС), в патогенез АНЦА-СВ вовлечены и другие генетические факторы, включая полиморфизмы в генах *PTPN22* (кодирует тирозинфосфатазу нерецепторного типа 22), *SERPINA1* (кодирует α_1 -ингибитор, эндогенный ингибитор ПР3), *PRTN3* (кодирует ПР3) и *SEMA6A* (кодирует белок семафорин 6A) [9]. Однонуклеотидный полиморфизм (single-nucleotide polymorphism, SNP) в гене, кодирующем белок тирозинфосфатазу (*PTPN22*), связан с повышенным риском развития АНЦА-СВ у лиц европейского происхождения, что, вероятно, обусловлено снижением продукции иммуносупрессивного цитокина интерлейкина (ИЛ) 10 и гиперреактивностью иммунной системы [13, 14]. Генетические варианты *SERPINA1* повышают риск развития ГПА, нарушая баланс между ПР3 и его ингибитором [9, 14]. Это приводит к избыточной активности ПР3, провоцируя аутоиммунный ответ и повреждение сосудов. Определенные SNP в гене *PRTN3* могут изменять структуру и функцию ПР3 при ГПА [9, 14]. У многих пациентов наблюдаются более высокая экспрессия *PRTN3* во время рецидива АНЦА-СВ и более низкая во время ремиссии. SNP в *SEMA6A* может нарушать сигнальные пути, контролируемые активацию Т-клеток, снижать толерантность к аутоантигенам (например, к ПР3) [11]. Эти данные демонстрируют генетические факторы, влияющие на различные биологические параметры, такие как регуляция иммунного ответа (*PTPN22*), система

протеаз-антипротеаз (*SERPINA1*), структура аутоантигена (*PRTN3*) и иммунная сигнализация (*SEMA6A*), и совместно определяют как предрасположенность к АНЦА-СВ, так и особенности его клинического течения.

В последнее десятилетие обнаружены различия в клинических проявлениях и генетические связи между позитивностью по ПР3-АНЦА или МПО-АНЦА. Это позволяет предположить, что АНЦА-СВ, ассоциированные с МПО и с ПР3, являются двумя разными, но пересекающимися заболеваниями [10–15].

Патогенез АНЦА-СВ

Патогенез АНЦА-СВ представляет собой сложный многофакторный процесс, обусловленный нарушением иммунной регуляции на фоне генетической предрасположенности и воздействия факторов окружающей среды. Гипотеза о наличии инфекционного агента, такого как *Staphylococcus aureus*, индуцирующего избыточную активацию иммунной системы, не может объяснить весь спектр клинических проявлений заболевания [16]. Для понимания патогенеза АНЦА-СВ имеют значение исследования, описывающие особенность быстро прогрессирующего некротизирующего гломеруло-нефрита (ГН) с полунуниями с отсутствием или минимальными отложениями иммуноглобулинов и компонентов компонента в клубочках, что противоречит концепции иммунокомплексного ГН или ГН, связанного с антителами к базальной мембране клубочков (анти-БМК). Последующее выявление ассоциации данной аутоиммунной (малоиммунной) формы ГН с системными признаками васкулита мелких сосудов и циркулирующими АНЦА привело к идентификации основных мишеней аутоиммунного ответа — лизосомальных ферментов нейтрофилов: МПО и ПР3 [17, 18].

Таблица 1. Гены, ассоциированные с АНЦА-СВ [9]

Table 1. Genes associated with ANCA-associated vasculitis (ANCA-AAV) [9]

Ген	Связь с заболеваниями/антителами	ОШ
<i>HLA-DP</i>	ГПА	5,39
	ПР3-АНЦА	7,03
<i>HLA-DQ</i>	МПА	0,67
	МПО-АНЦА	0,65
<i>HLA-DR</i>	МПА	1,56
	МПО-АНЦА	1,57
<i>PTPN22</i>	ПР3-АНЦА	1,63
<i>SERPINA 1</i>	ГПА	0,54
	ПР3-АНЦА	0,53
<i>PRTN3</i>	ГПА	0,78
	ПР3-АНЦА	0,73
<i>SEMA6A</i>	ГПА	0,74

Примечание. *HLA* (human leucocyte antigens) — человеческие лейкоцитарные антигены; *PTPN22* (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2) — тирозиновая протеинфосфатаза нерецепторного типа 22; *SERPINA1* (protease inhibitor gene) — синоним ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (семейство серпинов); *PRTN3* (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 3) — фермент сериновой протеазы, экспрессирующийся главным образом в нейтрофильных гранулоцитах; *SEMA6A* — кодирует белок Semaforin 6A; ОШ — отношение шансов.

Нейтрофилы и антитела к цитоплазме нейтрофилов при АНЦА-СВ

В развитии АНЦА-СВ участвуют различные звенья иммунной системы, такие как Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы, эндотелиальные и дендритные клетки. Нейтрофилы имеют важнейшее значение, являясь мишенью для АНЦА, а также выступают в роли эффекторных клеток, опосредующих повреждение сосудистой стенки [9, 19, 20]. Инфекции и другие триггеры воспаления, в частности фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ1 β , приводят к праймингу нейтрофилов с переносом МПО и ПРЗ из первичных гранул нейтрофилов на поверхность клеток. АНЦА связываются с этими аутоантигенами, усиливая активацию нейтрофилов за счет экспрессии молекул адгезии и последующего связывания с эндотелием сосудов. Нейтрофилы дегранулируют, высвобождая активные формы кислорода (АФК), протеазы и нейтрофильные внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular traps, NETs), которые в совокупности вызывают повреждение эндотелия сосудов [9, 19, 20].

Система комплемента

Ключевая роль в развитии АНЦА-СВ принадлежит активации альтернативного пути комплемента [21–23]. Система комплемента включает три основных пути активации: классический, альтернативный и лектиновый, объединяющиеся на этапе образования С3-конвертазы, приводящей к протеолитическому расщеплению компонента С3 на анафилатоксин С3а и опсонизирующий белок С3b [9] (рис. 1). Присоединение С3b к С3-конвертазе преобразует ее в С5-конвертазу, которая осуществляет протеолиз компонента С5 на анафилатоксин С5а и субкомпонент С5b, инициирующий сборку мембраноатакующего комплекса С5b-9 (МАК). С5а создает петлю положительной обратной связи, формируется порочный круг: АНЦА-индуцированная активация нейтрофилов вызывает образование С5а, который потенцирует привлечение и прайминг новых нейтрофилов. АНЦА активируют их, вызывая дегрануляцию и выделение факторов, стимулирующих альтернативный путь комплемента и дополнительную выработку С5а, замыкая тем самым цикл взаимного усиления воспалительного процесса. У пациентов с активной формой АНЦА-СВ наблюдается повышение уровней терминальных компонентов комплемента (С5а и МАК) по сравнению с таковыми в контрольной группе [22, 23]. Метаанализ показал, что индукционная терапия ремиссии заболевания также приводит к снижению уровней С3а, С5а и МАК у пациентов с АНЦА-СВ [22]. Активация системы комплемента может проявляться на ранних стадиях заболевания, о чем свидетельствует повышенный уровень циркулирующих С5 и С5а у пациентов с пресимптомным МПО-ассоциированным АНЦА-СВ [24]. Активация альтернативного пути системы комплемента усугубляет повреждение почек. Были выявлены отложение компонентов комплемента в канальцах, способствующее тубулоинтерстициальному повреждению, а также корреляция с выраженностью протеинурии и интерстициального фиброза [25].

Роль С5а и рецептора С5а (С5аR) при АНЦА-СВ

Эффекты С5а опосредуются двумя трансмембранными рецепторами: С5аR1 и С5аR2 [26]. С5аR1 экспрессируется на циркулирующих нейтрофилах и опосредует большинство эффектов С5а: активацию нейтрофилов, их миграцию и про-

дукцию ими АФК, индуцируемую АНЦА [27]. Активация С5аR1-опосредованных сигнальных путей вызывает развитие аутоиммунных реакций за счет нарушения регуляции Т-клеточного ответа и непосредственно участвует в механизмах повреждения клубочков при ГН [27]. Генетическая абляция или фармакологическое ингибирование С5аR1 приводят к снижению Th1-ответа, связанного с повреждением клубочков, что снижает риск развития почечной недостаточности и обеспечивает индукцию регуляторного Т-клеточного ответа, который уменьшает повреждение клубочков [9]. Данные исследований привели к разработке методов терапии АНЦА-СВ, нацеленных на ингибирование компонентов комплемента, прежде всего конечного этапа альтернативного пути активации комплемента — С5аR.

Антагонист С5аR1 (авакопан)

Авакопан — небольшая молекула, вводимая перорально, селективно ингибирующая рецептор С5аR1 и блокирующая сигнальный путь компонента комплемента С5а. Эффективность и безопасность авакопана при АНЦА-СВ подтверждены в серии работ. Результаты клинического исследования фазы II CLEAR [28] продемонстрировали более высокую частоту достижения ремиссии через 12 нед на фоне индукционной терапии циклофосфамидом (ЦФ) или ритуксимабом (РТМ) в группах пациентов, получавших авакопан как в комбинации с низкими дозами глюкокортикоидов (ГК), так и в режиме без ГК (86 и 81% соответственно) по сравнению с контрольной группой, в которой применялась стандартная схема с высокими дозами ГК и плацебо (70%), $p < 0,01$. Авакопан способствовал стойкому снижению альбуминурии. Был показан удовлетворительный профиль его безопасности. В исследовании фазы II CLASSIC [29] установлены безопасность и эффективность авакопана (10/30 мг 2 раза/сут) в комбинации со стандартной терапией даже при коротком сроке приема (3 мес).

В рандомизированном контролируемом исследовании фазы III ADVOCATE [30] у пациентов с АНЦА-СВ (ГПА и МПА), получавших фоновую иммуносупрессивную терапию (РТМ или ЦФ/азатиоприн), авакопан не уступал ГК в достижении ремиссии на 26-й неделе (72% против 70%) и превосходил их в поддержании ремиссии на 52-й неделе (66 и 55% соответственно; $p < 0,001$) при сопоставимой безопасности. На основании этих данных в октябре 2021 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило авакопан в качестве дополнительной терапии для индукции ремиссии АНЦА-СВ, отметив его стероидсберегающий и нефропротективный эффект. Описаны случаи успешного применения моноклональных антител к компоненту комплемента С5 (экулизумаб, павилизумаб) у отдельных пациентов с АНЦА-СВ с агрессивным течением, осложненным тромботической микроангиопатией [31].

Классификация ГПА и МПА

ГПА впервые был описан в 1936 г., а термин «гранулематоз Вегенера» предложен G.C. Godman и J.Churg в 1954 г. [32]. В 2011 г. рекомендован переход от почетных эпонимов к этиологической описательной номенклатуре, поэтому был принят современный термин «гранулематоз с полиангиитом» [33]. МПА первоначально рассматривался как микроскопическая форма узелкового полиартериита, но в 1948 г. был выделен в

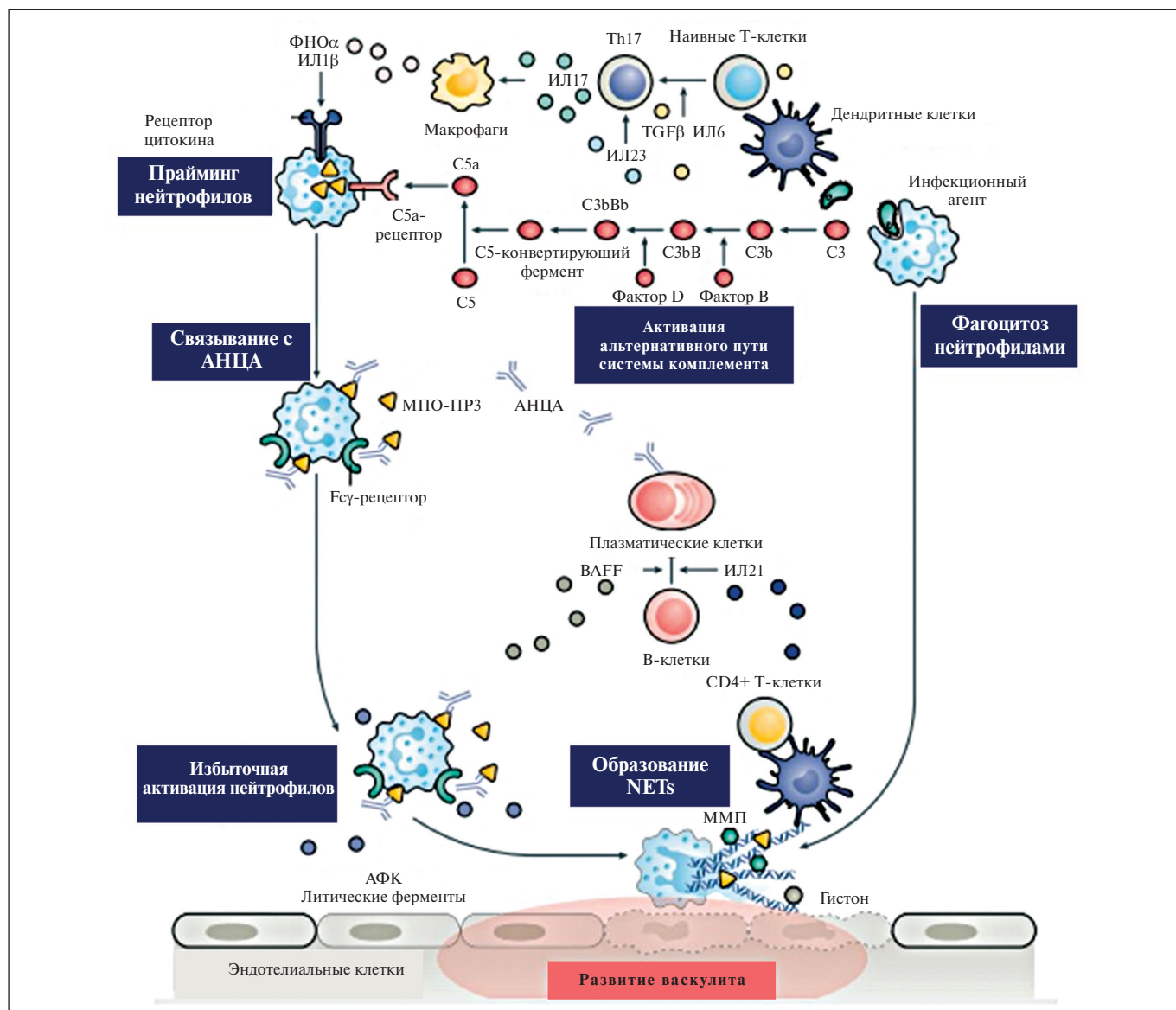


Рис. 1. Общие пути в патогенезе АНЦА-СВ ([9] в модификации). Дендритные клетки представляют антигены наивным Т-клеткам, которые дифференцируются в Т-хелперные клетки 17 (ТН17) и продуцируют ИЛ17а. Макрофаги, стимулируемые ИЛ17а, продуцируют провоспалительные цитокины, такие как ФНО α и ИЛ1 β , активируют нейтрофилы. C5a связывается с рецептором C5aR на поверхности нейтрофилов, который также активирует нейтрофилы. Нейтрофилы, стимулированные бактериями, образуют внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs). Эти антигены передаются CD4 $^{+}$ Т-клеткам дендритными клетками, что приводит к выработке АНЦА. Праймированные нейтрофилы экспрессируют МПО и PR3 на своей плазматической мембране, с которой связываются PR3-АНЦА и МПО-АНЦА. АНЦА связываются с рецепторами Fc γ на нейтрофилах, активируют их, приводя к аномальной выработке цитокинов, высвобождению АФК и литических ферментов. Молекулярные структуры, отвечающие за повреждение (DAMPs), участвуют в формировании NETs. Основными ангиопатогенными молекулами в NETs являются гистоны, отделенные от ДНК, и матриксные металлопротеиназы (ММП), такие как ММП2 и ММП9. Активирующий В-клетки фактор (BAFF), также известный как стимулятор В-лимфоцитов (BLyS), который продуцируется как активированными нейтрофилами, так и CD4 $^{+}$ Т-клетками, стимулирует В-клетки. Этот процесс обеспечивает непрерывное производство АНЦА

Fig. 1. Shared pathogenic pathways in ANCA-AAV (adapted from [9]).

Dendritic cells present antigens to naive T cells, which differentiate into T helper 17 (Th17) cells and produce IL-17a. Macrophages activated by IL-17a release pro-inflammatory cytokines such as TNF- α and IL-1 β , which in turn activate neutrophils. C5a binds to its receptor (C5aR) on the surface of neutrophils, also contributing to their activation. Neutrophils stimulated by bacterial triggers generate neutrophil extracellular traps (NETs). These antigens are processed by dendritic cells and presented to CD4 $^{+}$ T cells, leading to the production of ANCA. Primed neutrophils express MPO and PR3 on their surface, which bind PR3-ANCA and MPO-ANCA. ANCA interact with Fc receptors on neutrophils, activating them and resulting in excessive cytokine production, release of reactive oxygen species, and lytic enzymes. Damage-associated molecular patterns (DAMPs) contribute to NET formation. Key vasculopathic components of NETs include histones detached from DNA and matrix metalloproteinases (MMPs), such as MMP-2 and MMP-9. B-cell activating factor (BAFF), also known as B-lymphocyte stimulator (BLyS), produced by both activated neutrophils and CD4 $^{+}$ T cells, stimulates B cells and supports sustained ANCA production

Таблица. 2. Наиболее распространенные клинические проявления и различия между ГПА и МПА

Table 2. Most common clinical manifestations and distinctions between granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA)

Поражение органов	ГПА	МПА
Общие проявления	Общая слабость, лихорадка, артралгии, неэрозивный артрит, миалгии, снижение массы тела	
ЛОР-органы	Хронический синусит, язвенно-некротический ринит, кровавые корки в носу, перфорация перегородки носа, седловидная деформация носа, средний отит, мастоидит, кондуктивная и/или нейросенсорная тугоухость, подскладочный стеноз	Поражения минимальны или отсутствуют. Редко наблюдаются легкий ринит, носовые кровотечения, возможен средний отит, деструктивные изменения нехарактерны
Легкие и нижние дыхательные пути (у трети пациентов клинические симптомы могут отсутствовать)	Узлы или инфильтраты, склонные к распаду и формированию полостей, реже — альвеолярное кровоизлияние, гранулематозный эндобронхит, редко — плеврит	Альвеолярное кровоизлияние (до 50% случаев), инфильтраты и/или зоны по типу «матового стекла» без признаков деструкции паренхимы, возможно формирование интерстициального фиброза
Почки	Малоиммунный (рауси-иммунный) ГН с полулуниями (50–80% случаев). От бессимптомной протеинурии и микрогематурии (редко с макрогематурией) до БПГН	Малоиммунный (рауси-иммунный) ГН с полулуниями (80–100% случаев), более агрессивное течение, у трети больных выявляется БПГН
Кожа	Геморрагические или язвенно-геморрагические высыпания, реже — подкожные узелки, уртикарные высыпания, сетчатое ливедо, ишемия/гангрена пальцев, панникулит	В основном геморрагические или язвенно-геморрагические высыпания
Глаза	Конъюнктивит, эписклерит/склерит, увеит, псевдотумор орбиты (периорбитальная гранулема), реже — дакриоцистит (+ дакриоденит), неврит зрительного нерва, окклюзия центральной артерии сетчатки	Редкие проявления (менее 10% случаев), которые обычно ограничиваются легким конъюнктивитом
Нервная система	Ассиметричный множественный мононеврит, дистальная симметричная полиневропатия, реже — поражение черепных нервов (V, VII пары). Вовлечение ЦНС крайне редко (пахименингит, эписиндром, гипопитуитаризм)	Ассиметричный множественный мононеврит, периферическая невропатия. Вовлечение ЦНС крайне редко
Сердце и сосуды	Перикардит, миокардит, ВТЭ, повышение риска ССЗ (ИБС, инсульт и др.)	Перикардит, повышение риска ССЗ, ВТЭ (реже, чем при ГПА)
ЖКТ	Очень редко (5%). Боль в животе ишемического типа, язвы желудка, кишечника, осложняющиеся кровотечением	До 10% случаев. Боль в животе ишемического типа, диарея
Серологические маркеры	В 80–90% случаев — ПРЗ-АНЦА (цАНЦА), в 5–20% — МПО-АНЦА (пАНЦА), в 10–30% — АНЦА не выявляются (особенно при локализованных формах)	В 40–80% случаев — МПО-АНЦА (пАНЦА), в 30% — ПРЗ-АНЦА (цАНЦА), в 5% — АНЦА не выявляются

Примечание. БПГН — быстропрогрессирующий гломерулонефрит; ЦНС — центральная нервная система; ВТЭ — венозные тромбозы; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; цАНЦА — цитоплазматические антитела к цитоплазме нейтрофилов; пАНЦА — перинуклеарные антитела к цитоплазме нейтрофилов.

отдельную нозологию. Современные определения АНЦА-СВ, включая ГПА и МПА, разработаны на Конференции по номенклатуре васкулитов в Чепел-Хилле в 1994 г. и пересмотрены в 2012 г. [1]. Согласно этим критериям, ГПА характеризуется некротизирующим гранулематозным воспалением преимущественно мелких и средних сосудов с частым вовлечением верхних и нижних дыхательных путей и развитием некротизирующего ГН. МПА определяется как некротизирующий васкулит без иммунных депозитов и гранулематозного воспаления, в типичных случаях проявляющийся легочным капилляритом и некротизирующим ГН.

В 2022 г. ACR (American College of Rheumatology) и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) совместно разработали новые классификационные критерии для ГПА и МПА [34–36]. Данные критерии создавались преимущественно для стандартизации отбора пациентов в клинические исследования и не рассчитаны на рутинное ис-

пользование в клинической практике. Они могут быть недостаточно чувствительными для диагностики АНЦА-СВ на ранних стадиях, в случае изолированного поражения отдельных органов, а также при серонегативном варианте заболевания.

Клинические проявления ГПА и МПА

Клиническая картина АНЦА-СВ варьируется от локального повреждения отдельных органов до тяжелых полиорганных поражений. В табл. 2 представлены наиболее распространенные клинические проявления и различия между ГПА и МПА [7, 9, 37–39]. Поражение кожи, суставов и периферических нервов при ГПА и МПА обычно имеет схожие черты. Однако некоторые патологические изменения встречаются практически исключительно либо при МПО-АНЦА-, либо при ПРЗ-АНЦА-ассоциированных формах. Воспалительно-деструктивные изменения ЛОР-органов характерны

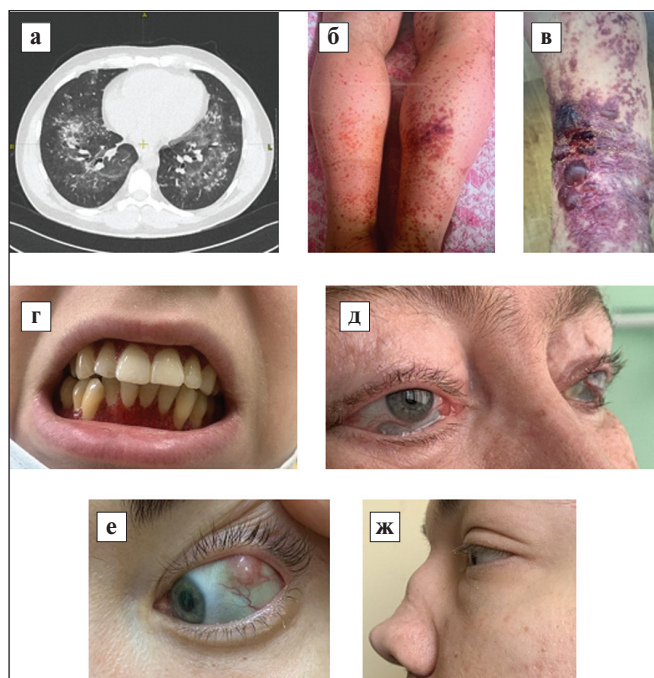


Рис. 2. Клинические проявления АНЦА-СВ: а — компьютерная томограмма органов грудной клетки. Определяются признаки диффузного альвеолярного кровоизлияния; б — геморрагические высыпания; в — язвенно-геморрагические высыпания; г — «клубничная» гиперплазия десен; д — некротизирующий склерит; е — узелковый передний глубокий склерит; ж — седловидная деформация носа¹.

Представлены фото из архива авторов. Фото публикуются с письменного согласия пациентов

Fig. 2. Clinical manifestations of ANCA-AAV:

a — chest computed tomography showing signs of diffuse alveolar hemorrhage; b — hemorrhagic skin rash; c — ulcerative-hemorrhagic skin lesions; d — “strawberry” gingival hyperplasia; e — necrotizing scleritis; f — nodular anterior deep scleritis; g — saddle-nose deformity.

Images from the authors’ personal archive. All photos published with written patient consent.

для ГПА (см. табл. 2). При МПА патология ЛОР-органов встречается реже и проявляется преимущественно легким ринитом без деструкции, эпизодическими носовыми кровотечениями при отсутствии характерных гранулематозных изменений. Интерстициальная пневмония наблюдается преимущественно при МПА, а легочные узлы или полости — типичный признак ГПА [40]. При МПА возможно формирование интерстициального фиброза [41]. В поражении почек также отмечаются различия: хотя гистологическая картина не позволяет достоверно дифференцировать подтипы, МПА отличается более широким спектром клинических проявлений. Поражение почек при МПА варьируется от медленно прогрессирующей формы, с выраженным склерозом к моменту диагностики, до молниеносного течения с БПГН [42]. Терминальная почечная недостаточность чаще развивается у пациентов, позитивных по МПО-АНЦА. Важной особенностью активного АНЦА-СВ считается склонность к гиперкоагуляции, проявляющейся высокой частотой венозных тромбозов в дебюте заболевания и на начальных этапах

терапии [43]. У пациентов с АНЦА-ПРЗ наблюдается значительно более высокая склонность к рецидивированию по сравнению с больными, позитивными по АНЦА-МПО, причем рецидивы могут развиваться даже после многолетней устойчивой ремиссии [44]. На рис. 2 представлены клинические проявления АНЦА-СВ.

Диагностика АНЦА-СВ

Диагностика АНЦА-СВ основана на клинической картине, данных лабораторных исследований и инструментальной визуализации, результатах гистологического исследования, подтверждающего наличие некротизирующего васкулита и/или гранулематозного воспаления [45, 46]. Во многих случаях наблюдается продолжительный продромальный период (до нескольких месяцев), что требует тщательной дифференциальной диагностики с другими ревматическими болезнями, а также инфекциями и онкологической патологией. С момента появления первых симптомов до установления диагноза в среднем проходит 6 мес. Сроки диагностики зависят от пораженных органов. Быстрое прогрессирование (легочно-почечный синдром) упрощает диагностику, тогда как вялотекущие формы с вовлечением верхних дыхательных путей вызывают сложности.

Первичная оценка пациента с подозрением на АНЦА-СВ требует системного подхода. Соответствующие лабораторные и инструментальные исследования представлены в табл. 3. Иммунологические исследования играют ключевую роль в диагностике АНЦА-СВ. Иммуноферментный анализ (ИФА) для определения специфических антител (ПРЗ-АНЦА и МПО-АНЦА) обладает большей диагностической ценностью по сравнению с методом непрямой иммунофлюоресценции, выявляющим характерные паттерны свечения: цитоплазматический (цАНЦА), перинуклеарный (пАНЦА) или атипичный [47]. Современные рекомендации по диагностике АНЦА-СВ предлагают первичный скрининг АНЦА методом ИФА, исключая необходимость непрямой иммунофлюоресценции. Особое значение имеет выявление соответствия между результатами этих методов: цАНЦА обычно ассоциированы с ПРЗ-АНЦА и характерны для ГПА, а пАНЦА — с МПО-АНЦА и чаще встречаются при МПА. Отсутствие данной ассоциации требует исключения вторичных причин: лекарственно-индуцированного васкулита (гидралазин, пропилтиоурацил, кокаин с левамизолом), инфекции (эндокардит, туберкулез), воспалительных заболеваний кишечника [47, 48].

Клиническая значимость повторного определения АНЦА остается предметом дискуссий. Отсутствует четкая связь между уровнем антител и активностью заболевания, антитела могут персистировать в сыворотке крови даже при полной клинико-лабораторной ремиссии. В крупном метаанализе продемонстрирована ограниченность диагностической ценности изменений титров АНЦА: повышение титров обладает чувствительностью 56% и специфичностью 82% в прогнозе рецидива АНЦА-СВ, тогда как стойко положительные результаты еще менее информативны (38 и 78% соответственно) [48]. Терапия ГК может вызывать быстрое снижение титров, что затрудняет диагностику рецидивов. Таким образом, повторное тестирование АНЦА не должно влиять на тактику лечения, но значительный рост титров требует усиленного мониторинга.

¹Цветные рисунки представлены на сайте журнала: mrj.ima-press.net

Таблица 3. Лабораторные и инструментальные исследования при АНЦА-СВ [46]

Table 3. Laboratory and instrumental investigations in ANCA-AAV [46]

Исследование	Основные показатели	Клиническое значение
Общий анализ крови	Гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты	Анемия хронического воспаления или анемия вследствие резкого снижения концентрации гемоглобина из-за активного кровотечения (альвеолярное кровотечение, осложнение биопсии, желудочно-кишечная кровопотеря или разрыв аневризм); активация тромбоцитов (через альтернативный путь комплемента); нейтрофильный лейкоцитоз
Острофазовые показатели	СРБ, СОЭ, фибриноген	Повышены при активном заболевании
Инфекционный скрининг	Прокальцитонин	Повышен только при бактериальных/грибковых инфекциях (как правило, при АНЦА-СВ – в норме)
	Гепатит В (HBsAg, anti-HBs), гепатит С, ВИЧ	Риск реактивации HBV при лечении. Необходимость эрадикации HCV/терапии ВИЧ
Почечная функция	Креатинин, цистатин С, мочевины, СКФ	Цистатин С более надежен при заболеваниях печени/кахексии; уровень креатинина зависит от мышечной массы
Иммунология	ПРЗ-АНЦА, МПО-АНЦА (ИФА), анти-БМК, РФ, С3/С4, АФЛ, IgG	Первичный скрининг на АНЦА-СВ рекомендуется проводить с помощью ИФА на АНЦА к ПРЗ и МПО. Отрицательный результат теста на ПРЗ-АНЦА или МПО-АНЦА не исключает наличия АНЦА-СВ. Анти-БМК выявляются у 6% пациентов с АНЦА-СВ. При РФ+ чаще наблюдаются артрит/артралгии, а терминальная стадия заболевания почек встречается реже. Низкий уровень С3 указывает на худший прогноз. АФЛ связаны с тромботическими событиями. Низкая концентрация IgG увеличивает риск гипогаммаглобулинемии после начала лечения
Анализ мочи	Протеинурия/альбуминурия (разовая порция и суточный анализ)	В идеале разовый анализ мочи следует проводить утром; ожидается умеренная корреляция между протеинурией в разовой порции и в суточном анализе
	Микроскопия осадка (гематурия, цилиндрурия)	Макроскопическая гематурия встречается редко; у большинства пациентов с заболеваниями почек выявляются дисморфные эритроциты или эритроцитарные цилиндры
Визуализация	КТ грудной клетки	Узелки, полостные образования, инфильтраты
	КТ придаточных пазух носа и сосцевидных отростков	Изменения придаточных пазух носа (синусит, деструкция), мастоидит
	КТ прицельно глотки и гортани	Изменения в области носо- и ротоглотки, щитовидной железы, верхних третей трахеи и пищевода
	УЗИ брюшной полости	Эхогенные/увеличенные почки при ОПП
	ЭхоКГ/МРТ сердца	Исключение эндокардита/перикардита/поражения клапанов
Дополнительные исследования	ЭНМГ	Оценка периферической невропатии
	Биопсия органов	При уверенности в диагнозе диагностическая биопсия не требуется; биопсия почек имеет значение для прогнозирования почечного исхода

Примечание. HBV – гепатит В; HCV – гепатит С; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; анти-БМК – антитела к поверхностному антигену гепатита В; РФ – ревматоидный фактор; АФЛ – антифосфолипидные антитела; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ОПП – острое повреждение почек; ЭхоКГ – эхокардиография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЭНМГ – электронейромиография.

У 6% пациентов с АНЦА-СВ могут обнаруживаться анти-БМК, что требует особого внимания, так как двойная позитивность характеризуется крайне тяжелым течением с развитием БПГН и диффузного альвеолярного кровотечения.

Инструментальная диагностика АНЦА-СВ включает комплекс методов визуализации (см. табл. 3). Показано проведение компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, поскольку у трети пациентов, несмотря на наличие поражения органов дыхания, клинические симптомы могут отсутствовать [49]. КТ более чувствительна, чем обычная рентгенография,

и часто выявляет узелки, полостные образования, инфильтраты и поражение дыхательных путей. Важно отметить, что альвеолярное кровоизлияние не обязательно сопровождается кровохарканьем. Бронхоскопическое исследование с бронхоальвеолярным лаважем и трансбронхиальной биопсией легкого позволяет исключить инфекционные и опухолевые процессы, внутрилегочное кровотечение.

Гистологическое подтверждение васкулита, хотя и считается «золотым стандартом» диагностики, сопряжено с рядом технических сложностей, что нередко приводит к неинформативным результатам. Наибольшей диагностической

Таблица 4. Диагностическая ценность биопсии у пациентов с АНЦА-СВ [46]
Table 4. Diagnostic value of biopsy in patients with ANCA-AAV [46]

Органы	Путь или метод доступа	Диагностическая эффективность	Характерная картина
Почка	Чрескожный	≥99%	ГН с полулуниями
Легкое	Открытый	90%	Признаки васкулита
Легкое	Трансбронхиально или под контролем КТ	≥50%	Смешанный воспалительный инфильтрат
ЛОР-органы	Носовой	>30%	Неспецифическое воспаление, гранулематозные изменения или признаки васкулита
ЛОР-органы	В области стеноза трахеи и подсвязочного пространства	90%	Смешанный воспалительный инфильтрат
Глаз	Аспирация тонкой иглой или открытая пункция орбиты	>60%	Смешанный воспалительный инфильтрат
Кожа	Пункционная биопсия	70–90%	Смешанный воспалительный инфильтрат
Мышцы	Открытый	55–60%	Смешанный воспалительный инфильтрат

ценностью для подтверждения диагноза АНЦА-СВ обладают биопсия почки и трансторакальная биопсия легкого — сложные инвазивные процедуры, которые требуют оценки рисков и показаний. При ГПА морфологическая картина характеризуется наличием некротизирующего гранулематозного воспаления с полиморфно-клеточной инфильтрацией, содержащей многоядерные гигантские клетки, и/или с признаками некротизирующего васкулита мелких сосудов. МПА гистологически проявляется только некротизирующим васкулитом в отсутствие гранулематозной воспалительной реакции [46] (табл. 4).

Заключение

В последние десятилетия прогресс в изучении АНЦА-СВ способствовал внедрению персонализированной терапии, поиску биомаркеров, предсказывающих тяжесть заболевания, реакцию организма на иммуносупрессию и риск рецидива. Примерами внедрения современных достижений являются успех РТМ в лечении АНЦА-СВ и исследование ADVOCATE, которое привело к одобрению авакана для терапии этих заболеваний. Выявление новых терапевтических мишеней и углубление понимания молекулярных основ АНЦА-СВ позволят улучшить качество жизни и снизить инвалидизацию пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715.
- Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 May 1;59(Suppl 3):iii42-iii50. doi: 10.1093/rheumatology/keaa089.
- Зыкова АС, Буланов НМ, Новиков ПИ и др. Активация системы комплемента при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Клиническая фармакология и терапия. 2020;29(3):55-60. [Zykova AS, Bulanov NM, Novikov PI, et al. Activation of the complement system in ANCA-associated vasculitis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020;29(3):55-60. (In Russ.)].
- Воркель ЕН, Решетняк ТМ, Нурбаева КС и др. Сывороточный кальпротектин при васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Современная ревматология. 2024;18(4):66-73. [Vorkel EN, Reshetnyak TM, Nurbaeva KS, et al. Serum calprotectin in vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(4):66-73. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-4-66-73
- Буланов НМ, Моисеев СВ, Новиков ПИ и др. Поражение почек при различных вариантах АНЦА-ассоциированного васкулита. Клиническая фармакология и терапия. 2016;25(5):23-29. [Bulanov NM, Moiseev SV, Novikov PI, et al. Kidney damage in various types of ANCA-associated vasculitis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2016;25(5):23-29. (In Russ.)].
- Redondo-Rodriguez R, Mena-Vazquez N, Cabezas-Lucena AM, et al. Systematic Review and Metaanalysis of Worldwide Incidence and Prevalence of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis. *J Clin Med*. 2022 May 4;11(9):2573. doi: 10.3390/jcm11092573.
- Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Aug 27;6(1):71. doi: 10.1038/s41572-020-0204-y.
- Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 May 1;59(Suppl 3):iii42-iii50. doi: 10.1093/rheumatology/keaa089.
- Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Feb;15(2):91-101. doi: 10.1038/s41584-018-0145-y 10.
- Chen DP, Aiello CP, McCoy D, et al. PRTN3 variant correlates with increased autoantigen levels and relapse risk in PR3-ANCA versus MPO-ANCA disease. *JCI Insight*. 2023 Feb 22;8(4):e166107. doi: 10.1172/jci.insight.166107.10.
- Xie G, Roshandel D, Sherva R, et al. Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA-DPB1*04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis. *Arthritis Rheum*. 2013 Sep;65(9):2457-68. doi: 10.1002/art.38036.
- Kawasaki A, Hasebe N, Hidaka M, et al. Protective Role of HLA-DRB1*13:02 against Microscopic Polyangiitis and MPO-ANCA-Positive Vasculitides in a Japanese Population: A Case-Control Study. *PLoS One*. 2016 May 11;11(5):e0154393. doi: 10.1371/journal.pone.0154393
- Cao Y, Yang J, Colby K, et al. High basal activity of the PTPN22 gain-of-function variant blunts leukocyte responsiveness negatively affecting IL-10 production in ANCA vasculitis. *PLoS One*. 2012;7(8):e42783. doi: 10.1371/

- journal.pone.0042783. Epub 2012 Aug 3.
14. Relle M, Föhr B, Fasola F, Schwarting A. Genetics and pathophysiology of granulomatosis with polyangiitis (GPA) and its main autoantigen proteinase 3. *Mol Cell Probes*. 2016 Dec;30(6):366-373. doi: 10.1016/j.mcp.2016.08
 15. Ekman D, Sennblad B, Knight A, et al. Stratified genetic analysis reveals sex differences in MPO-ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Sep 1;62(9):3213-3218. doi: 10.1093/rheumatology/kead152
 16. Ross C, Makhzoum JP, Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol*. 2022 Jul;9(3):153-166. doi: 10.5152/eurjrh.2022.20248
 17. Бекетова ТВ, Фролова НФ, Столяревич ЕС и др. Проблемы диагностики и лечения АНЦА-ассоциированных системных васкулитов: в фокусе АНЦА-негативный пауци-иммунный гломерулонефрит. Научно-практическая ревматология. 2016; 54(5):543-552.
 - [Beketova TV, Frolova NF, Stolyarevich ES, et al. Problems in the diagnosis and treatment of ANCA-associated systemic vasculitis: In the focus of ANCA-negative pauci-immune glomerulonephritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016;54(5):543-552. (In Russ.)].
 18. Juanet C, Hassi I, Koirala A. ANCA-Negative Pauci-Immune Glomerulonephritis: A Review. *Glomerular Dis*. 2024 Oct 11;4(1):189-199. doi: 10.1159/000541792
 19. Kronbichler A, Lee KH, Denicolo S, et al. Immunopathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 3;21(19):7319. doi: 10.3390/ijms21197319
 20. Walulik A, Lysak K, Blazkiewicz M, et al. The Role of Neutrophils in ANCA-Associated Vasculitis: The Pathogenic Role and Diagnostic Utility of Autoantibodies. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 7;24(24):17217. doi: 10.3390/ijms242417217
 21. 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
 22. Moiseev S, Lee JM, Zykova A, et al. The alternative complement pathway in ANCA-associated vasculitis: further evidence and a meta-analysis. *Clin Exp Immunol*. 2020 Dec;202(3):394-402. doi: 10.1111/cei.13498
 23. Wu EY, McInnis EA, Boyer-Suavet S, et al. Measuring Circulating Complement Activation Products in Myeloperoxidase- and Proteinase 3-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Nov;71(11):1894-1903. doi: 10.1002/art.41011
 24. Johansson L, Berglin E, Eriksson O, et al. Complement activation prior to symptom onset in myeloperoxidase ANCA-associated vasculitis but not proteinase 3 ANCA associated vasculitis - A Swedish biobank study. *Scand J Rheumatol*. 2022 May;51(3):214-219. doi: 10.1080/03009742.2021.1989814
 25. Boor P, Konieczny A, Villa L, et al. Complement C5 mediates experimental tubulointerstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2007 May;18(5):1508-15. doi: 10.1681/ASN.2006121343
 26. Hawsworth OA, Li XX, Coulthard LG, et al. New concepts on the therapeutic control of complement anaphylatoxin receptors. *Mol Immunol*. 2017 Sep;89:36-43. doi: 10.1016/j.molimm.2017.05.015
 27. Dick J, Gan PY, Ford SL, et al. C5a receptor 1 promotes autoimmunity, neutrophil dysfunction and injury in experimental anti-myeloperoxidase glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2018 Mar;93(3):615-625. doi: 10.1016/j.kint.2017.09.018
 28. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al. CLEAR Study Group. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Sep;28(9):2756-2767. doi: 10.1681/ASN.2016111179
 29. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, et al. CLASSIC Investigators. Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Nov;2(11):662-671. doi: 10.1002/acr2.11185
 30. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):599-609. doi: 10.1056/NEJMoa2023386
 31. Kitamura F, Yamaguchi M, Nishimura M, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis complicated by thrombotic microangiopathy with posterior reversible encephalopathy syndrome successfully treated with eculizumab: A case report. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2022 Jun 24;6(2):254-259. doi: 10.1093/mrcr/rxac029
 32. Fahey JL, Leonard E, Churg J, Godman G. Wegener's granulomatosis. *Am J Med*. 1954 Aug;17(2):168-79. doi: 10.1016/0002-9343(54)90255-7
 33. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Apr;22(4):587-8. doi: 10.1681/ASN.2011010081
 34. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Mar;74(3):393-399. doi: 10.1002/art.41986
 35. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Mar;74(3):400-406. doi: 10.1002/art.41983
 36. Бекетова ТВ. Новые классификационные критерии АНЦА-ассоциированных системных васкулитов ACR/EULAR 2022. Научно-практическая ревматология. 2023; 61(5):531-536. doi.org/10.47360/1995-4484-2023-531-536.
 - [Beketova TV. New ACR/EULAR 2022 classification criteria for ANCA-associated vasculitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2023;61(5):531-536. (In Russ.)].
 37. Kronbichler A, Shin JI, Lee KH, et al. Clinical associations of renal involvement in ANCA-associated vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2020 Apr;19(4):102495. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102495
 38. Arnold S, Kitching AR, Witko-Sarsat V, et al. Myeloperoxidase-specific antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Lancet Rheumatol*. 2024 May;6(5):e300-e313. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00025-0
 39. Falde SD, Fussner LA, Tazelaar HD, et al. Proteinase 3-specific antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Lancet Rheumatol*. 2024 May;6(5):e314-e327. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00035-3
 40. Mohammad AJ, Mortensen KH, Babar J, et al. Pulmonary Involvement in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-associated Vasculitis: The Influence of ANCA Subtype. *J Rheumatol*. 2017 Oct;44(10):1458-1467. doi: 10.3899/jrheum.161224
 41. Бекетова ТВ, Головина ОА, Авдеева АС. Клинико-иммунологические варианты АНЦА-ассоциированного системного васкулита: в фокусе интерстициальный фиброз легких при микроскопическом полиангиите с гиперпродукцией антител к миелопероксидазе и ревматоидного фактора. Собственное наблюдение и обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2023;61(1):62-69.
 - [Beketova TV, Golovina OA, Avdeeva AS. Clinical and immunological variants of ANCA-associated systemic vasculitis: a look at the pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis with anti-myeloperoxidase antibodies and rheumatoid factor. Literature review and own observation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2023;61(1):62-69. (In Russ.)].
 42. Trivioli G, Gopaluni S, Urban ML, et al. Slowly progressive anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis: clinical-pathological characterization and outcome. *Clin Kidney J*. 2020 Sep 6;14(1):332-340. doi: 10.1093/ckj/sfaa139
 43. Харламова ЕН, Решетняк ТМ, Тарасова ГМ. Факторы риска тромбозов при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Современная ревматология. 2023;17(2):93-99.
 - [Kharlamova EN, Reshetnyak TM, Tarasova GM. Thrombosis risk factors in ANCA-associated vasculitis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):93-99. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-2-93-99
 44. Charles P, Perrodeau E, Samson M, et al; French Vasculitis Study Group. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated

Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 4;173(3):179-187. doi: 10.7326/M19-3827.

45. Бекетова ТВ. АНЦА-ассоциированные системные васкулиты: вопросы диагностики. *Терапия.* 2024;10(1):126-136.

[Beketova TV. ANCA-associated systemic vasculitis: Aspects of diagnosis. *Terapiya.* 2024;10(1):126-136. (In Russ.)].

46. Kronbichler A, Bajema IM, Bruchfeld A,

et al. Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis. *Lancet.* 2024 Feb 17; 403(10427):683-698. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01736-1.

47. 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.

48. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD,

et al. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis-a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Jan;51(1):100-9. doi: 10.1093/rheumatology/ker280.

49. 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.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.04.2025/28.06.2025/30.06.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках гранта Российского научного фонда (РНФ) «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований малыми отдельными научными группами» № 25-25-00245, «Маркеры нетоза при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях».

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.

This article was prepared with support from the Russian Science Foundation (RSF) grant for “Basic and exploratory scientific research by small individual research groups,” project №25-25-00245: Markers of NETosis in immune-mediated rheumatic diseases.

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.

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Воркель Е.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8864-7623>

Нурбаева К.С. <https://orcid.org/0000-0001-6685-7670>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>