

Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения

Т.В. Бекетова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова
tvbek@rambler.ru

Contact: Tatiana Valentinovna Beketova
tvbek@rambler.ru

Поступила 31.05.12

На примере собственного опыта наблюдения 70 больных гранулематозом с полиангиитом (Вегенера) подробно изучены особенности течения клинических проявлений, отражающих гранулематозную воспалительную реакцию и некротизирующий полиангиит, проанализированы ранняя симптоматика, преморбидный фон, возможные провоцирующие факторы. Продемонстрировано, что гранулематозное воспаление и связанные с ним клинические проявления (в первую очередь псевдотумор орбиты и подскладочная гранулема гортани) с течением времени имеют тенденцию занимать доминирующее место в клинической картине заболевания, в то время как доля симптомов, условно относящихся к некротизирующему васкулиту, как правило, снижается. Расшифровка закономерностей развития гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) может представлять ценность для дальнейшей разработки оптимальной лечебной стратегии.

Ключевые слова: васкулит, полиангиит, гранулематоз Вегенера, антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS, WHICH IS PATHOGENETICALLY ASSOCIATED WITH ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODIES: CLINICAL FEATURES

T.V. Beketova

The author studied in detail the specific features of the clinical manifestations reflecting a granulomatous inflammatory response and necrotizing polyangiitis, by using her experience in following up 70 patients with granulomatosis and polyangiitis (Wegener's), and analyzed their early symptoms, premorbid background, and possible predictors. Granulomatous inflammation and its related clinical manifestations (primarily orbital pseudotumor and subfold granuloma of the larynx) was demonstrated to tend over time to occupy a dominant place in the clinical picture of the disease while the proportion of the symptoms apparently related to necrotizing vasculitis was generally decreased. Interpretation of mechanisms for the development of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) may be of value for the further elaboration of an optimal treatment strategy.

Key words: vasculitis, polyangiitis, Wegener's granulomatosis, antineutrophil cytoplasmic antibodies.

Недавно принятое переименование гранулематоза Вегенера в гранулематоз с полиангиитом (ГПА) [1] было вызвано назревшей необходимостью пересмотра имеющейся классификации системных васкулитов (СВ) и совершенствования терминологии, которая могла бы наиболее полно отражать патоморфологические особенности заболеваний.

Болезнь, долгие годы носившая имя Фридриха Вегенера, представляет собой особую модель аутоиммунной патологии человека, для которой характерна двойственность воспалительных реакций, патогенетически связанных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА). Некротизирующее воспаление преимущественно сосудов мелкого калибра, с одной стороны, и своеобразная гранулематозная воспалительная реакция — с другой — не развиваются параллельно, проявляя различную степень выраженности в разных органах и системах организма и своеобразие у каждого пациента.

В то время как формирование гигантоклеточных некротизирующих гранул преимущественно наблюдается в органах респираторного тракта, некротизирующий васкулит, распространенность которого может варьиро-

вать, наиболее «драматично» протекает в почках, характеризуясь развитием фокального сегментарного малоиммунного гломерулонефрита (ГН) с «полунуниями». ГПА может развиваться как генерализованное заболевание с тяжелой полиорганной патологией или как локальный процесс с изолированным поражением верхних дыхательных путей (ВДП) [2, 3]. После дебюта локальной формы заболевания, в дальнейшем, возможна генерализация процесса.

Клиническими эквивалентами гранулематозного воспаления являются: стойкие инфильтраты и узлы в легких с участками деструкции и образованием полостей, стенозирующий эндобронхит; подскладочная гранулема гортани и трахеи, язвенно-некротический ринит с формированием перфорации носовой перегородки, деструктивный синусит или пансинусит с полиповидным утолщением слизистой оболочки придаточных пазух носа, длительно текущий мастоидит, псевдотумор орбиты [4].

В свою очередь, с развитием некротизирующего васкулита связывают кожные геморрагические или язвенно-геморрагические высыпания, эписклерит, множественный моно-

неврит, ГН, протекающий с гематурией, чаще в сочетании с умеренной протеинурией и нередко с нарушением азот-выделительной функции почек, вплоть до развития быстропрогрессирующего ГН (БПГН).

В каждом отдельном случае на протяжении болезни могут наблюдаться периоды с различной выраженностью клинических проявлений этих двух взаимосвязанных процессов, что способно значительно затруднять диагностику, прежде всего дифференциальную диагностику сопутствующих осложнений [5]. Изучение особенностей течения клинических проявлений, отражающих гранулематозную воспалительную реакцию или некротизирующий полиангиит, имеет большое значение для расшифровки закономерностей развития заболевания, необходимой для определения прогноза и выработки оптимальной лечебной стратегии.

Материал и методы

Нами было проанализировано клиническое течение ГПА у 70 больных с доказанной гиперпродукцией АНЦА и длительностью наблюдения свыше 1 года (от 1 года до 25 лет, в среднем 8 лет). Стационарное обследование и лечение осуществлялось в клинике им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и в ФГБУ «НИИР» РАМН.

В исследованной группе преобладали женщины (соотношение мужчины/ женщины 1:1,96) со средним возрастом начала заболевания 36,84 года (14–70 лет). Во всех случаях диагноз соответствовал классификационным критериям Американской коллегии ревматологов 1990 г. [6]. У 39 из 70 больных (56 %) диагноз был подтвержден при морфологическом исследовании (у 22 — слизистой оболочки носа, у 6 — среднего уха и сосцевидного отростка, у 2 — под-

складочного пространства гортани, у 9 — легких и бронхов). Длительность заболевания до установления диагноза ГПА варьировала от 1 мес до 9,5 года. В течение всего периода наблюдения признаки поражения почек отсутствовали у 25 из 70 (35,7%) больных и заболевание было классифицировано как локальная форма ГПА.

Более 2 лет наблюдались 61 из 70 пациентов (87,1%).

Для оценки тяжести клинических проявлений заболевания использовали Бирмингемский индекс клинической активности (ИКА) [7]. Клиническую выраженность васкулита и гранулематоза характеризовали при помощи так называемых тройных критериев (ТК) [8] и суррогатных критериев (СК) [4]. Максимальная выраженность ТК достигала 3 баллов. При расчете СК нами не учитывались морфологические признаки, максимальное количество баллов составляло 2 (табл. 1, 2).

У всех пациентов в сыворотке крови были выявлены АНЦА, которые определяли методом непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) и ELISA. При ELISA у 54 из 57 обследованных больных (94,7%) определялись антитела со специфичностью к протеиназе 3 (ПР3), в 4 (7%) случаях присутствовали антитела к миелопероксидазе (МПО).

Всем больным проводили патогенетическое лечение, на индукционном этапе включавшее назначение глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков. В большинстве случаев применяли циклофосфан (ЦФ) перорально или внутривенно, в 7 случаях в качестве первого препарата был назначен азатиоприн, в одном случае — хлорбутин и в двух — метотрексат с последующим присоединением ЦФ, еще двум больным проводилась монотерапия азатиоприном.

Изучая анамнез, мы проанализировали состояние больных более чем за 6 мес до дебюта ГПА, а также обстоятельства, непосредственно предшествовавшие появлению симптомов ГПА и способные провоцировать его развитие. Исследуя особенности клинического течения ГПА, анализировали симптомы первого месяца заболевания, клинические проявления, развившиеся в течение первого года и в более отдаленные сроки болезни.

Результаты

Провоцирующие факторы и преморбидный фон

Возможные провоцирующие факторы развития ГПА были выявлены у 40% (28 из 70) больных, с одинаковой частотой при локальной и генерализованной формах заболевания (43,5 и 38,3% соответственно). В половине случаев (14 из 28) они были связаны с патологией ВДП: острые респираторные инфекции или ангина, острый отит, операции на ЛОР-органах (операция на носовой перегородке у одного, гайморотомия у двоих, иссечение паратонзиллярного абсцесса у одного) или экстракция зубов (у двоих). У 8 из 28 началу заболевания предшествовало переохлаждение.

У 50% (35 из 70) больных преморбидный фон был отягощен более чем за 6 мес до дебюта ГПА, с одинаковой частотой при локальной и генерализованной формах (48 и 51,1% соответственно).

У 47,2% (33 из 70) пациентов развитию ГПА предшествовала хроническая патология органов респираторного тракта. Наиболее часто симптоматика ГПА развивалась на фоне хронических заболеваний ЛОР-органов, что отмечено у 38,6% (27 из 70) больных (у 16 — хронический ринит, у 3 — хронический полипозный ринит, у 7 — хронический гайморит, у 6 — хронический или рецидивирующий отит). Их длительность варьировала от 6 мес до 20 лет (в среднем

Таблица 1 ТК гранулематоза и васкулита

ТК гранулематоза	ТК васкулита
Поражение ВДП	Уровень сывороточного креатинина >125 ммоль/л
Узлы в легких	Гематурия или протеинурия
Периорбитальная гранулема	Альвеолярное кровотечение
Максимально 3 балла	Максимально 3 балла

Таблица 2 СК гранулематоза и васкулита

СК гранулематоза	СК васкулита
Гранулематозное воспаление при биопсии* ГН:	
Стойкие (свыше 1 мес) инфильтраты/узлы в легких с распадом, образованием полостей и/или стенозирующий эндобронхит	– гематурия или гематурия в сочетании с протеинурией, – гистологическая картина
Поражение ЛОР-органов, глаз:	– фокального сегментарного малоиммунного ГН с «полупульсами»*
– полиповидное утолщение слизистой оболочки придаточных пазух носа, мастоидит (длительностью не менее 3 мес);	Экстраренальный васкулит:
– перфорация носовой перегородки, деструктивный синусит;	– кожный васкулит,
– подскладочный стеноз гортани, трахеи;	– эписклерит,
– псевдотумор орбиты	– множественный мононеврит
Максимально 3 балла	Максимально 2 балла

Примечание. * – в данном исследовании не учитывалось.

3,7 года), а частота была одинакова при локальной и генерализованной формах ГПА. Заболевания легких и бронхов в анамнезе присутствовали лишь у 4 больных генерализованной формой ГПА.

Разнообразная патология почек выявлена в анамнезе у 15,7% (11 из 70) больных: хронический ГН у одного, хронический пиелонефрит у двоих, мочекаменная болезнь у четырех, единичные кисты почек у четырех, нефропатия беременных у одной, врожденная единственная почка у одного. Разнообразные кожные высыпания встречались в анамнезе у пяти больных и включали псориаз, панникулит, геморрагические высыпания, лекарственный дерматит и алопецию. Преморбидное поражение суставов у двоих пациентов характеризовалось развитием хронического или рецидивирующего неэрозивного артрита; еще в одном случае были выявлены умеренно выраженные эрозивные изменения в суставах и проводилось лечение метотрексатом по поводу предполагаемого ревматоидного артрита (РА).

В общей сложности острое или хроническое воспалительное респираторное заболевание предшествовало появлению признаков ГПА у 62% (44 из 70) больных ГПА, в том числе поражение ЛОР-органов присутствовало у 56% (39 из 70), со средней продолжительностью хронической патологии 3,7 года.

Проявления гранулематоза с полиангиитом в первый месяц болезни

Первыми симптомами заболевания наиболее часто становились повышение температуры тела (67,1%) до фебрильных (38,6%) или субфебрильных (28,6%) значений и признаки поражения ВДП (78,6% – ринит, 31,4% – синусит) или органа слуха (28,2%), в том числе заложенность носа, кровянистые корки в носу (71,4%), рецидивирующие носовые кровотечения (17,1%), снижение слуха (22,9%). У 41,5% (17 из 41) больных с вовлечением суставов артралгии (редко артрит) преимущественно крупных суставов наблюдались уже в первые недели заболевания.

В то же время клинические или рентгенологические признаки поражения легких в первый месяц ГПА наблюдались лишь у одного из трех таких пациентов (27,1%). Крайне редко в дебюте заболевания развивался нефрит (5,7% – гематурия). Другие типичные проявления ГПА, такие как поражение глаз, гортани, в течение первого месяца встречались у 4,3–8,6% больных. Поражение кожи в виде пурпуры также отмечено в единичных случаях (4,3%).

ИКА в первый месяц болезни в среднем составил 5,6 балла (1–15 баллов) и существенно не различался у больных локальной или генерализованной формами заболевания: 5,0 (2–10) и 5,9 (1–15) балла соответственно.

Таким образом, спектр дебютных клинических проявлений ГПА в первую очередь характеризовался симптомами поражения ЛОР-органов, реже легких, в сочетании с повышением температуры тела и артралгиями.

Клинические проявления гранулематоза с полиангиитом в развернутую фазу болезни

Период от начала заболевания до фазы максимально выраженных клинических проявлений в среднем составил 5,5 (1–72) мес. ИКА первого года болезни в среднем достигал 15,8 (4–36) балла и был закономерно выше при генерализованной, чем при локальной форме заболевания: 18,5 (10–36) и 10,7 (4–22) балла соответственно.

Среди больных, прослеженных на протяжении более 2 лет (61 человек), рецидивы ГПА были зафиксированы

у 55 (90,2%). В периоды обострений уровни АНЦА могли превосходить значения, выявленные в дебюте заболевания. Нередко высокая клиническая активность сопровождалась низкой концентрацией АНЦА, в то же время наблюдались случаи персистирующей гиперпродукции АНЦА в период клинической ремиссии.

В первый год заболевания признаки поражения почек отсутствовали у 42,9% (30 из 70) больных и была диагностирована локальная форма ГПА, однако впоследствии у пяти таких больных рецидивы сопровождались присоединением почечных симптомов, в том числе у одного из них – с развитием БПГН (табл. 3).

У одного пациента в первый год ГПА отсутствовали проявления гранулематозного воспаления: в возрасте 19 лет заболевание дебютировало геморрагическим альвеолитом с кровохарканьем и снижением уровня гемоглобина до 71 г/л, изолированным мочевым синдромом, лихорадкой, миалгиями, геморрагическими высыпаниями на коже. Поражение ВДП в дебюте болезни ограничивалось атрофическим ринитом. Проявления гранулематозного воспаления в виде псевдотумора орбиты присоединились через 3 года, во время рецидива, спровоцированного отменой лечения, что сопровождалось прогрессированием поражения почек с развитием терминальной ХПН. Таким образом, формирование АНЦА-ассоциированной гранулемы может быть значительно отсрочено.

При анализе динамики значений ТК и СК (рис. 1) исчезновение проявлений васкулита (0 баллов) наблюдалось чаще (14,8–18%), чем гранулематоза (1,4–6,6%). В свою очередь, увеличение выраженности гранулематоза (18,5–29,5%) при длительном наблюдении отмечалось чаще, чем васкулита (11,1–13,1%).

Различия при расчете ТК и СК прежде всего обусловлены выделением в ТК отдельным критерием псевдотумора орбиты, развитие которого было диагностировано у 15 из 70 (21,4%) больных, в подавляющем большинстве случаев (13 из 15) в отдаленные сроки, от 2 до 18 лет от начала заболевания. Формирование подскладочной гранулемы гортани у 28 больных также чаще диагностировали при последующих рецидивах (16 из 55, или 29,1%), чем в первый год болезни (12 из 70, или 17,1%). Носовые кровотечения развивались с одинаковой частотой в начале заболевания и при его рецидивах (27,1 и 21,8% соответственно). Поражение ВДП в ряде случаев протекало асимптомно и было диагностировано только благодаря рентгенологическому обследованию (рис. 2, а, б).

Инфильтраты или очаги в легких в первый год ГПА выявляли у 61,4% (43 из 70 больных), при рецидивах – у 40% (22 из 55), в том числе у 9 из них поражение легких было впервые диагностировано через 2 года и более после начала заболевания. Кровохарканье чаще развивалось в дебюте поражения легких (у 18 из 43 больных, или 41,9%), чем при обострении (у 4 из 22, или 18,2%). В то же время формирование в легочной ткани участков распада и полостей определялось одинаково часто как в первый год ГПА (у 21 из 43, или 48,8%), так и при последующих рецидивах (у 10 из 22, или 45,5%). В каждом случае образования полостей распада в легких приходилось проводить сложную дифференциальную диагностику, прежде всего с инфекционными заболеваниями, включая септическую эмболизацию, абсцесс, пневмоцистную инфекцию, туберкулез, микозы. Поскольку АНЦА в сыворотке крови у пациентов, получавших патогенетическое

Таблица 3 Частота клинических проявлений ГПА на протяжении всего периода наблюдения (n=70)

Клинические проявления	Число больных	
	абс.	%
<i>Общие симптомы</i>		
Повышение температуры тела (лихорадка – 50, субфебрилитет – 15)	65	92,9
Потеря массы тела	17	24,3
Общая слабость	36	51,4
Миалгии	17	24,3
Поражение суставов (изолированные артралгии – 32, артриты – 9)	41	58,6
<i>Кожа, слизистые оболочки, глаза</i>		
Поражение кожи (пурпура – 27, изъязвления – 7)	27	38,6
Алопеция	1	1,4
Поражение слизистых оболочек (стоматит – 10, гингивит – 5, глоссит – 5, хейлит – 2)	15	21,4
Поражение глаз (периорбитальная гранулема – 17, конъюнктивит – 9, эписклерит – 12, склерит – 5)	36	51,4
Слепота (энуклеация глаза – 3)	7	10,0
Вторичный дакриоцистит	6	8,6
<i>ЛОР-органы</i>		
Поражение слизистой оболочки носа (язвенно-некротический ринит – 59, атрофический ринит – 9, перфорация носовой перегородки – 35, носовое кровотечение – 24)	69	98,6
Седловидная деформация носа	21	30,0
Поражение придаточных пазух (деструктивный пансинусит – 18)	48	68,6
Поражение органа слуха (средний отит – 26, мастоидит – 8, хондрит ушной раковины – 1)	44	62,9
Снижение слуха (глухота – 5)	37	52,9
Поражение гортани и глотки (подскладочная гранулема гортани – 27, стеноз гортани – 14)	35	50,0
<i>Легкие/бронхи</i>		
Присутствие клинических признаков поражения легких и бронхов (одышка – 8, кашель – 42, кровохарканье – 18, легочное кровотечение – 3)	53	75,7
Асимптомное течение поражения легких	10	14,3
Инфильтраты и узлы при рентгенографии или КТ (полости распада – 25)	52	74,3
Геморрагический альвеолит	2	2,8
Фиброз легких при КТ (очаговый – 7, диффузный интерстициальный – 1)	8	11,4
Бронхит	22	31,4
Поражение плевры (плевральный выпот – 2, утолщение плевры и спайки – 19)	20	28,6
Увеличение внутригрудных лимфатических узлов	3	4,3
<i>Сердечно-сосудистая система</i>		
Поражение сердца и крупных сосудов (острый инфаркт миокарда – 4, поражение крупных артерий – 2, венозные тромбозы – 3)	9	12,9
Диастолическое АД >90 мм рт. ст.	8	11,4
<i>Органы пищеварения</i>		
Абдоминалгии	4	5,7
Паротит	2	2,8
Гепатомегалия без повышения уровней АСТ и АЛТ	25	35,7
Повышение уровней АСТ и АЛТ	6	8,6
<i>Почки</i>		
ГН (БПГН – 3)	46	65,7
Протеинурия >1 г или > 0,2 г/с	28	40,0
Гематурия	45	64,3
Повышение содержания сывороточного креатинина (125–249 мкмоль/л – 14; 250–499 мкмоль/л – 2; > 500 мкмоль/л – 3)	19	27,1
Снижение СКФ: ср. 40,2 мл/мин, 8–61 мл/мин (терминальная ХПН – 2)	22	31,4
<i>Нервная система</i>		
Поражение периферической нервной системы (периферическая нейропатия – 16, вторичный (отогенный) неврит V–VII пар черепных нервов – 10)	25	35,7
Поражение ЦНС (инсульт – 2, судороги – 1)	2	2,8

Примечание. КТ – компьютерная томография, АД – артериальное давление, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХПН – хроническая почечная недостаточность, ЦНС – центральная нервная система.

лечение, нередко отсутствуют, это создавало дополнительные диагностические затруднения.

Частота поражения легких при рецидивах ГПА может недооцениваться, поскольку в 14,3% случаев наблюдалось

асимптомное поражение легких, которое было диагностировано только при рентгенологическом исследовании (рис. 2, в).

В то время как частота гранулематозных проявлений ГПА с течением времени возрастала, явления некротизи-

рующего васкулита в результате проводимого лечения стихали (рис. 3). Так, среди 45 больных с поражением почек гематурия в течение первого года заболевания отмечалась у 58,6%, при рецидивах — у 41,8%. БПГН развился у двух больных в первый год болезни, а в одном случае — при рецидиве через 13 лет после начала болезни.

Поражение кожи в виде геморрагических или язвенно-геморрагических высыпаний на конечностях чаще наблюдалось в первый год заболевания (у 23 из 70 больных, или 32,9%), чем при рецидиве (у 6 из 55, или 10,9%). Эписклерит и склерит также чаще развивались в дебюте, чем при последующих обострениях (15,7 и 9,1% соответственно). Поражение периферической нервной системы в виде множественного мононеврита отмечено у 16 больных, в том числе у 8 в первый год заболевания и у 7 — более чем через 2 года после начала ГПА. Вторичный (отогенный) неврит V–VII пар черепных нервов чаще диагностировали в первый год болезни (в 7 из 10 случаев).

Таким образом, симптоматика, обусловленная гранулематозным воспалением, с течением времени может занимать доминирующее место в клинической картине заболевания: значительно возрастает, несмотря на проводимое лечение, частота таких проявлений ГПА, как псевдотумор орбиты и подскладочная гранулема гортани. В то же время доля симптомов, условно относящихся к некротизирующему васкулиту, на фоне проводимого патогенетического лечения, как правило, снижается.

Влияние лечения на особенности клинического течения гранулематоза с полиангиитом

Лечение ГК начинали в среднем через 6,8 (1–48) мес от возникновения первых проявлений болезни как при локальной (6,7 мес), так и при генерализованной (6,8 мес) форме ГПА. Цитостатики назначали в среднем через 12,7 (1–153) мес, значительно раньше больным локальной, чем генерализованной формой, соответственно в среднем через 8,9 (1–60) и 14,6 (1–153) мес.

В случаях, когда лечение ЦФ начинали в первые 4 мес заболевания, ИКА в первый год болезни в среднем составлял 15,9 балла, а при назначении ЦФ через 5–9 мес — 20,1 балла.

Раннее назначение цитостатиков (менее чем через 5 мес от дебюта ГПА) у больных локальной формой отмечалось чаще, чем у больных генерализованным ГПА (соответственно 60,9 и 35,6%). В группе пациентов, у которых в дальнейшем полностью исчезали признаки гранулематозного воспаления, ЦФ назначали рано, в среднем через

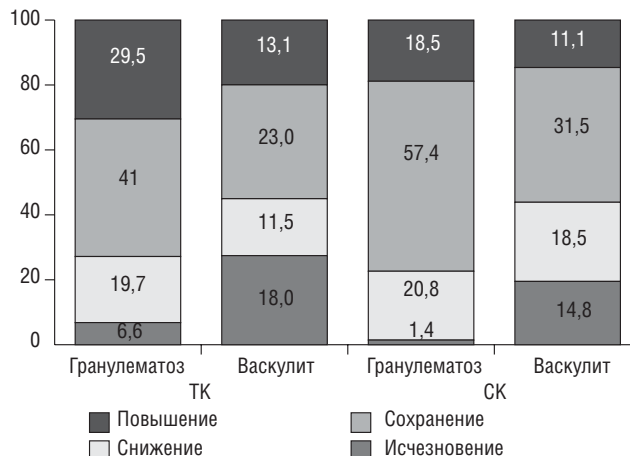


Рис. 1. Динамика значений ТК и СК гранулематоза и васкулита (%) при длительном наблюдении больных ГПА (n=61)

2,6 (1–4) мес, а в тех случаях, когда полностью исчезали проявления васкулита, — через 6,2 (1–18) мес (табл. 4). В то же время у больных с прогрессированием ГПА и нарастанием симптоматики гранулематоза лечение ЦФ начинали в среднем через 26,2 (1,5–156) мес, а при увеличении выраженности проявлений васкулита — через 21,8 (6–48) мес.

Таким образом, клиническое течение ГПА зависит от времени начала патогенетического лечения: поздняя диагностика и позднее назначение ЦФ способствуют прогрессированию заболевания с присоединением поражения почек, а также развитию тяжелой, рецидивирующей формы болезни с персистирующей гранулематозной воспалительной реакцией.

Приводим клиническое наблюдение.

У пациента 26 лет, с 10-летним анамнезом хронического вазомоторного ринита, весной 2006 г. отмечен эпизод неврита тройничного нерва. Через год, в апреле 2007 г., после рецидива тригеминита присоединились артриты крупных суставов, субфебрильная температура тела, макрогематурия. В мае 2007 г. при обследовании в МГНЦ ГКБ №52: Нб 69 г/л, л. $6 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 80 мм/ч, суточная протеинурия 1,2–3 г, гематурия (все поля зрения), повышение уровней сывороточного креатинина (0,26 ммоль/л), С-реактивного белка (СРБ) 23 мг/л. При рентгенографии легких патологические изменения не выявлены. При иммунологическом исследовании: антитела к ДНК, антинуклеарный фактор, криоглобулины не обнаружены, при НИФ выявлены АНЦА



Рис. 2. Примеры асимптомного поражения респираторного тракта при ГПА по данным КТ
 а — утолщение слизистой оболочки левой гайморовой пазухи и носового хода в отсутствие клинической симптоматики у пациента 20 лет с дебютом ГПА; б — асимптомно протекающий деструктивный синусит у пациента 56 лет, страдающего рефрактерной формой ГПА с тяжелым поражением легких; в — множественные очаги с деструкцией в легких, выявленные при динамическом обследовании в период клинко-лабораторной ремиссии у пациентки 45 лет

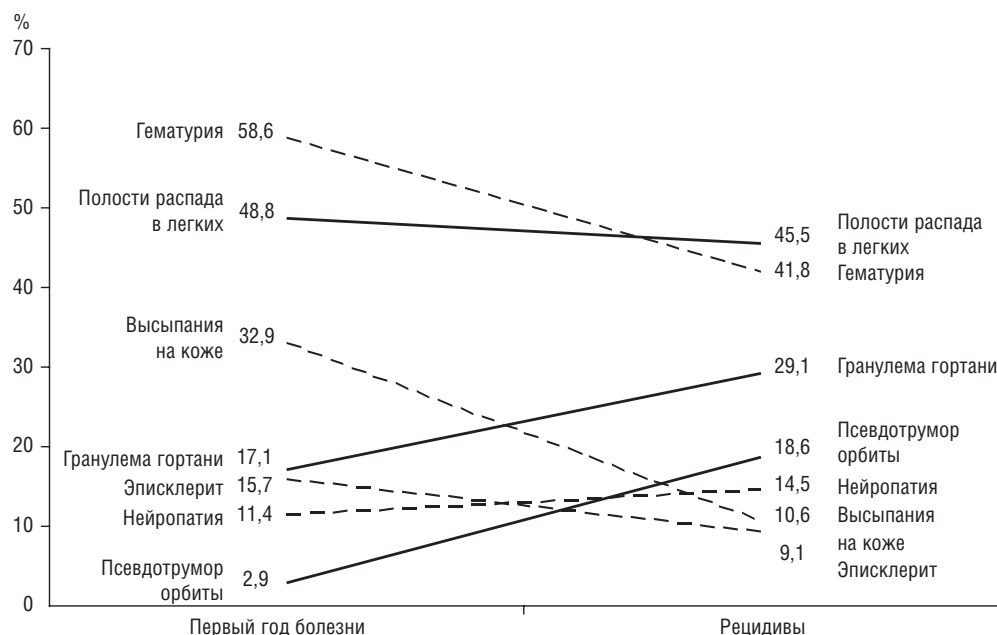


Рис. 3. Частота клинических проявлений гранулематоза (сплошная линия) и васкулита (пунктирная линия) у больных ГПА в первый год заболевания (n=77) и при последующих рецидивах (n=55)

с цитоплазматическим типом свечения. При пункционной биопсии почки: в 22% клубочков выявлена картина некротизирующего иммунонегативного ГН с «полудуниями». Диагностирован АНЦА-ассоциированный СВ.

С июня 2007 г. назначено патогенетическое лечение, включавшее внутривенное введение метилпреднизолона 1000 мг трижды, преднизолон перорально 60 мг/сут, повторные внутривенные введения ЦФ 800 мг трижды, с сентября 2007 г. микофенолата мофетил (ММФ) 2 г/сут. В результате лечения нормализовался уровень сывороточного креатинина (0,09 ммоль/л), исчезла протеинурия, уменьшилась гематурия (до 4 в поле зрения).

В дальнейшем доза преднизолона была постепенно снижена, лечение ММФ проводилось нерегулярно из-за частых обострений ринита, которые расценивались как рецидивирующие респираторные инфекции.

Через год сохранялся изолированный мочевого синдром (протеинурия до 0,18 г/сут, гематурия 10–15 в поле зрения), гиперпродукция цитоплазматических АНЦА (сАНЦА; 1/40). Возобновлены внутривенные инфузии ЦФ 800 мг трижды с исчезновением протеинурии, но персистировала умеренная гематурия (8–12 в поле зрения). Нб 165 г/л, СОЭ 2 мм/ч. Через не-

сколько месяцев, в январе 2009 г., отмечено нарастание гематурии (эритроциты сплошь в поле зрения), увеличение титра сАНЦА (1/160). Дважды внутривенно вводили ЦФ 800 мг.

На протяжении последующего года лечение ЦФ не проводилось, поскольку отмечались повторные непродолжительные эпизоды лихорадки, при рентгенографии легких выявляли инфильтраты, что расценивалось как рецидивирующая правосторонняя пневмония. На фоне поддерживающих доз преднизолона неоднократно проводилось лечение антибиотиками (амоксиклавин+клавуланат, левофлоксацин). Сохранялся умеренный изолированный мочевого синдром (протеинурия 0,2–0,6 г/л, гематурия 5–20 в поле зрения), сАНЦА 1/80–1/160.

В течение следующего, 2010 г. принимал поддерживающие дозы преднизолона (10 мг/сут), короткими курсами возобновлялось лечение ММФ, дважды внутривенно вводили ЦФ 600 мг.

С начала января 2011 г. отмечено значительное ухудшение состояния с появлением лихорадки, артралгий, кашля с кровавистой мокротой, геморрагических высыпаний на коже голеней, бедер и ягодиц, темного цвета мочи. Самостоятельно лечился антибиотиками без эффекта. Через 2 нед госпитализирован в состоянии средней тяжести. При обследовании: Нб 111 г/л, л. $9 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 57 мм/ч, протеинурия 2 г/л, макрогематурия, азотвывделительная функция почек сохранена (креатинин 0,09 ммоль/л). АНЦА со специфичностью к ПРЗ превышали норму в 3,5 раза. При КТ легких определялись множественные двусторонние инфильтраты.

Не вызвала сомнения высокая активность АНЦА-ассоциированного СВ. Возобновлена активная патогенетическая терапия: внутривенное введение метилпреднизолона 1000 мг трижды, увеличение дозы преднизолона перорально до 60 мг/сут, внутривенно ЦФ 800 мг 4 раза. Назначались антибактериальные препараты (ампициллин, ко-тримоксазол). В результате лечения нормализовалась температура тела, регрессировали геморрагические высыпания, зарегистрирована положительная рентгенологическая динамика в легких. Сохранялась протеинурия 2,5 г/сут, гематурия (все поля зрения), СОЭ 28 мм/ч.

Таблица 4 Сроки назначения ЦФ больным ГПА с различными вариантами клинического течения

Вариант течения	Сроки назначения ЦФ, мес
Полное исчезновение клинических признаков гранулематоза после индукционного курса лечения	2,6 (1–4)
Полное исчезновение клинических признаков васкулита после индукционного курса лечения	6,2 (1–18)
Последующее рецидивирование с прогрессированием гранулематоза	26,2 (1,5–156)
Локальная форма ГПА	8,9 (1–60)
Генерализованная форма ГПА	14,6 (1–153)

В апреле 2011 г. на фоне постепенного снижения дозы преднизолона остро развились тромбозы артерий левой голени и правого предплечья. Выполнена тромбэктомия, впоследствии с образованием длительно незаживающей раны левой голени. Назначен варфарин, лечение ЦФ было прервано.

Через несколько месяцев, в июле 2011 г., диагностирована резкая отрицательная рентгенологическая динамика поражения легких в виде формирования множественных двусторонних очагов с деструкцией. Проводилась дифференциальная диагностика с туберкулезом, бактериальной пневмонией, микозами, пневмоцистной инфекцией. Лечение преднизолоном 20 мг/сут, ЦФ внутривенно 600 мг трижды на фоне превентивного назначения ко-тримоксазола, флуконазола, изониазида.

С середины октября 2011 г. возобновилась лихорадка, присоединились заложенность носа, образование кровянистых корок в носу, одышка, сухой кашель, язвенно-геморрагические высыпания на коже конечностей, артралгии, нестойкий артрит крупных суставов, онемение в руках. Лечение азитромицином, цефтриаксоном без эффекта.

В октябре 2011 г. при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) легких выявлена значительная отрицательная динамика с увеличением количества и размеров очагов с распадом и формированием полостей (рис. 4, а). Hb 98 г/л, $л. 6,5 \cdot 10^9/л$, тромбоциты $557,0 \cdot 10^9/л$, $СОЭ$ 64 мм/ч, протеинурия 2,2 г/сут, гематурия (все поля зрения), креатинин 0,11 ммоль/л, антитела к ПРЗ превышали норму в 4 раза. Проводилась терапия противогрибковыми препаратами (флуконазол, вориконазол), ко-тримоксазолом, внутривенно ЦФ 600 мг.

Консультирован в ФГБУ «НИИР» РАМН: не вызывал сомнения диагноз ГПА с поражением ВДП (язвенно-некротический ринит), легких (множественные инфильтраты с распадом), почек (морфологически — иммунонегативный ГН с «полудуниями»), кожи (язвенно-геморрагические высыпания), периферической нервной системы (множественный мононеврит), артерий конечностей, суставов, гиперпродукцией АНЦА со специфичностью к ПРЗ. Наблюдалось развитие медикаментозного синдрома Иценко—Кушинга. Тяжелое течение

поражения легких, рефрактерного к ЦФ (суммарная доза 13,2 г), обосновывало присоединение биологической анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ).

В конце ноября 2011 г. проведена внутривенная инфузия РТМ 500 мг в сочетании с внутривенным введением метилпреднизолона 500 мг трижды, ЦФ 800 мг, доза преднизолона, принимаемого перорально, увеличена до 40 мг/сут. Для продолжения активной терапии вскоре был госпитализирован в ФГБУ «НИИР» РАМН. Лечение: РТМ 500 мг 4 раза с интервалом в 1 нед (с премедикацией метилпреднизолоном 500 мг) в сочетании с повторными внутривенными введениями ЦФ 1000 мг каждые 3 нед.

В результате лечения достигнута деpleция $CD3-CD19+$ В-клеток. Через 1 мес отмечена положительная динамика с уменьшением количества и размеров очагов и полостей распада в легких по данным МСКТ. Hb 111 г/л, $СОЭ$ по Вестергрену 38 мм/ч, в анализе мочи протеинурия 0,55 г/л, эритроциты 1–2 в поле зрения, СРБ 4 мг/л, АНЦА отсутствуют. Продолжено лечение ЦФ с постепенным снижением дозы метилпреднизолона. Через 3 мес сохранялась положительная рентгенологическая динамика в легких (рис 4, б), Hb 116 г/л, $СОЭ$ по Вестергрену 20 мм/ч, протеинурия 0,49 г/л.

Таким образом, в представленном клиническом наблюдении ГПА манифестировал проявлениями некротизирующего васкулита с развитием тяжелого ГН с явлениями почечной недостаточности при отсутствии признаков поражения органов респираторного тракта. В первые годы поражения ВДП проявлялось умеренно выраженными явлениями ринита, клиническая картина заболевания не удовлетворяла классификационным критериям гранулематоза Вегенера (два из трех необходимых критериев) и состояние можно было классифицировать как микроскопический полиангиит.

Через 3,5 года от начала заболевания, на фоне лечения короткими курсами редуцированных доз ЦФ (600–800 мг, масса тела пациента более 70 кг), болезнь приняла неук-

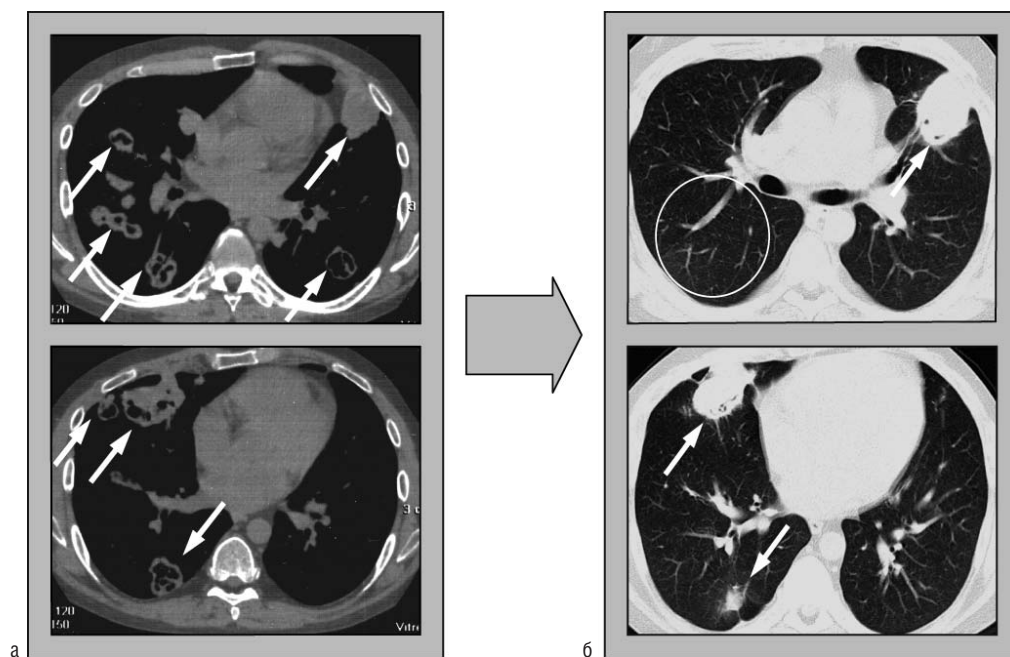


Рис. 4. Изменения в легких при МСКТ до и после лечения РТМ у больного ГПА рефрактерного течения. а — до лечения; б — через 3 мес

лонно прогрессирующее течение. Клиническая картина в первую очередь стала определяться тяжелым поражением легких с формированием множественных некротизирующих гранул с образованием полостей, что не сопровождалось значительным прогрессированием ГН. Необходимость сложной дифференциальной диагностики с инфекциями, протекающими с деструкцией легочной ткани, заставляла начало активной терапии заболевания.

В этих обстоятельствах диагноз основывался на совокупности данных: особенностях анамнеза, несомненном наличии текущего АНЦА-ассоциированного васкулита с поражением почек, кожи, периферической нервной системы, присутствии язвенно-некротического ринита, неэффективности предшествовавшего лечения антибактериальными и противогрибковыми препаратами, что свидетельствовало о тяжелом рецидиве ГПА, приобретающего черты рефрактерного течения. Назначение адекватной патогенетической терапии с присоединением РТМ способствовало улучшению состояния пациента.

Обсуждение

В основе ГПА лежат два взаимообусловленных процесса, патогенетически связанных с АНЦА: некротизирующий васкулит с преимущественным поражением сосудов мелкого калибра различной локализации и своеобразное гранулематозное воспаление, которое сопровождается некротизирующим полиангиит, прежде всего в органах респираторного тракта [9]. Хорошо известно, что ключевое значение в некротизирующем повреждении сосудистой стенки имеют АНЦА [10, 11], напрямую воздействующие на нейтрофилы и моноциты посредством связывания с антигенами (ПРЗ, МПО), экспрессированными на поверхности клеточной мембраны. АНЦА вызывают активацию нейтрофилов в пределах сосудистого эндотелия с высвобождением кислородных радикалов, протеолитических ферментов, хемокинов, увеличивают цитотоксичность нейтрофилов в отношении эндотелиальных клеток и повышают экспрессию молекул адгезии, способствуя трансэндотелиальной миграции активированных нейтрофилов, вызывают нарушения апоптоза нейтрофилов, стимулируют пролиферацию Т-лимфоцитов [12].

В отличие от АНЦА-ассоциированного полиангиита, механизмы взаимосвязанного с ним гранулематозного компонента ГПА расшифрованы значительно меньше. На раннем этапе гранулематозного воспаления в центральной зоне некроза наблюдается массивная инфильтрация нейтрофилами. Своеобразной реакцией на острое некротическое поражение становится аккумуляция многоядерных гигантских клеток, в цитоплазме которых обнаруживают фагоцитированные нейтрофилы и продукты их распада [13]. Прогрессирование патологического процесса сопровождается нарушением дифференцировки Т-клеток с увеличением числа эффекторных Т-клеток памяти CD4+CD28-, клеточными реакциями Th1-типа, участием эффекторных Т-клеток, экспрессирующих рецепторы NKG2D [14, 15], индуцирующих хронизацию аутоиммунных воспалительных реакций, образование гранулемы и тканевой деструкции.

Следует отметить, что, в то время как иммунные нарушения с участием Т-хелперов 1-го типа, секрецией интерферона γ и фактора некроза опухоли α , в первую очередь, свойственны локальной форме ГПА, при генерализованном полиангиите может преобладать Th2-тип иммунного ответа [16, 17].

Полиморфно-клеточная гранулематозная ткань ВДП помимо скоплений нейтрофилов, окруженных антиген-презентирующими клетками (CD208+ дендритные клетки), макрофагов CD68, многоядерных гигантских клеток, CD4+CD28- эффекторных Т-клеток памяти Th1-типа, Т-клеток, секретирующих интерлейкин (ИЛ) 17, гистиоцитов, эозинофилов, содержит CD20 В-лимфоциты и плазматические клетки [17, 18]. Наличие в грануле аутореактивных В-клеток, продуцирующих антитела к ПРЗ, доказано при иммуногенетическом исследовании слизистой оболочки носа [19], а также косвенно подтверждается обнаружением АНЦА в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных ГПА с поражением легких [20].

Присутствие фокусов CD20 В-лимфоцитов и плазматических клеток, способных продуцировать антитела к ПРЗ, дает основания рассматривать гранулеу при ГПА как эктопическую (третичную) лимфоидную структуру [21, 22], что приближает это заболевание к РА [23].

Поскольку формированию третичных лимфоидных структур могут способствовать инфекционные факторы [24], образование гранулемы при ГПА, возможно, первоначально направлено на ликвидацию неизвестного инфекционного возбудителя. Th17-клетки, участвующие в патогенезе ГПА, играют важную роль в защите от бактериальных инфекций, способствуя инфильтрации нейтрофилами слизистой оболочки респираторного тракта, формированию герминативного центра, продукции антител [19]. Показано, что бактериальные молекулярные лиганды, такие как CpG-олигонуклеотиды, индуцируют продукцию аутореактивными В-клетками антител к ПРЗ и МПО [25, 26].

Давно широко обсуждается участие *Staphylococcus aureus* в инициации гранулематозного воспаления, ассоциированного с антителами к ПРЗ. Было установлено, что рецидивы ГПА провоцирует носительство в полости носа *Staph. aureus* [27], и особенно его суперантиген-токсина синдрома токсического шока 1 (toxic shock syndrome toxin 1, TSST-1) [28]. Представлены свидетельства возможной связи продукции АНЦА с другими инфекциями; в частности, АНЦА с различной специфичностью обнаруживали у больных бактериальным эндокардитом (антитела к МПО и ПРЗ) [29, 30], лепрой [31], туберкулезом (антитела к ПРЗ) [32], эхинококкозом (антитела к МПО и лактоферрину) [33], гепатитом С (антитела к катепсину G) [34], парвовирусом В19 (антитела к МПО и ПРЗ) [35].

С клинических позиций представляется важным изучение у больных ГПА ранней симптоматики поражения респираторного тракта, чему уделяют недостаточно внимания, в отличие от другого варианта АНЦА-обусловленного СВ — синдрома Черджа—Строс, при котором широко известна выделенная Ланхамом [36] ранняя стадия, включающая аллергический полипозный синусит и бронхиальную астму. Среди проанализированных нами 70 больных у 62% дебюту ГПА предшествовало острое или хроническое воспалительное заболевание органов респираторного тракта, в первую очередь хроническое поражение ЛОР-органов, которое в среднем за 3,7 года до дебюта ГПА наблюдалось у 56% больных. Поражение ВДП (некротический ринит, синусит) и органа слуха в 90% случаев становилось первым проявлением ГПА, наиболее часто сочетаясь с гипертермией (67%), поражением легких (27%) и артралгиями (24%).

Следует отметить, что у половины больных ГПА с поражением суставов артралгии наблюдались уже в первые недели заболевания. У 3 пациентов в дебюте ГПА обсуж-

дался диагноз РА. G. Douglas и соавт. [37] наблюдали развитие ГПА у 6 пациентов, страдавших серопозитивным РА (в среднем длительностью $7,9 \pm 9,1$ года), с эрозивными изменениями в суставах у 4, при этом ГПА протекал с поражением ВДП (у 83%), легких (67%), почек (33%) и гиперпродукцией АНЦА (67%).

Таким образом, внимательное исследование состояния ЛОР-органов, наряду с определением АНЦА, может быть полезным для уточнения диагноза у больных с поражением суставов с неформальными диагностическими признаками, лихорадкой неясного генеза, хроническим воспалительным процессом в легких, ГН с гематурией при отсутствии четких признаков конкретной нозологической формы.

Необходим целенаправленный поиск поражения респираторного тракта с обязательным проведением риноскопии, ларингоскопии, КТ придаточных пазух и легких [38], поскольку даже выраженные изменения в придаточных пазухах при КТ и тяжелое поражение легких с образованием множественных инфильтратов с деструкцией могут протекать бессимптомно или сопровождаться скудной клинической симптоматикой. Рентгенография грудной клетки при ГПА обладает меньшей информативностью, чем КТ [39].

Даже при тяжелом поражении легких у больных могли отсутствовать кашель, одышка или аускультативные феномены: асимптомное течение мы наблюдали в 14% случаев. Согласно данным K. Zycinska и соавт. [40], у 7 из 14 больных без клинических признаков активности ГПА при КТ определялись инфильтраты или очаги в легких.

В то же время на протяжении первого года заболевания клинические признаки гранулематозного воспаления могут не определяться, что мы наблюдали в одном случае. По данным X. Bosch [41], у 6 из 64 (9,4%) больных, в дебюте АНЦА-ассоциированного СВ классифицированных как страдающие микроскопическим полиангиитом, развитие последующих рецидивов сопровождалось появлением клинических признаков гранулематозного воспаления в среднем через 42,3 (20–72) мес. Таким образом, возможна длительная экспозиция между манифестацией АНЦА-обусловленного СВ и формированием АНЦА-ассоциированной гранулемы.

Симптоматика, вызванная гранулематозным воспалением, с течением времени имеет тенденцию занимать доминирующее место в клинической картине ГПА. Значительно возрастает, несмотря на проводимое лечение, частота таких проявлений, как псевдотумор орбиты и подскладочная гранулема гортани. В то же время доля симптомов, условно относящихся к некротизирующему васкулиту, благодаря патогенетическому лечению, как правило, снижается.

Так, при анализе динамики ТК и СК исчезновение клинических признаков, свойственных васкулиту, наблюдалось нами в 3–10 раз чаще, чем регресс проявлений гранулематоза. В то же время нарастание выраженности гра-

нулематоза отмечено в 1,5–2 раза чаще, чем васкулита. Развитие такого серьезного проявления гранулематозного воспаления, как псевдотумор орбиты, у 87% пациентов наблюдалось в отдаленные сроки (от 2 до 18 лет от начала заболевания). Формирование подскладочной гранулемы гортани мы также чаще диагностировали при последующих рецидивах (29%), чем в первый год болезни (17%), при этом клиническое течение подскладочной гранулемы могло не зависеть от других проявлений ГПА.

Среди пациентов, прослеженных нами на протяжении более 2 лет, рецидивы различной степени выраженности были диагностированы у 90%. Столь высокую частоту рецидивов можно было связать с большой продолжительностью наблюдения (в среднем 8 лет), поздней диагностикой заболевания и поздним (в среднем через 12,7 мес) назначением ЦФ.

Согласно представленным данным, поздняя диагностика и запоздалое назначение ЦФ в 2 раза увеличивают риск генерализации ГПА, способствуют более тяжелому течению с высокой клинической активностью, последующему рецидивированию с персистирующим гранулематозным воспалением в органах респираторного тракта, поражению глаз.

Хорошо известно, что АНЦА, являясь важным диагностическим маркером АНЦА-ассоциированного СВ, имеют невысокую ценность для мониторинга активности заболевания [42, 43]. АНЦА могут присутствовать в сыворотке крови даже во время полной клинической ремиссии васкулита, что, видимо, свидетельствует в пользу субклинически протекающей хронической аутоиммунной патологии, ускользающей от воздействия стандартной иммунодепрессивной терапии.

Склонность больных ГПА к рецидивам [44, 45] и случаи гиперпродукции АНЦА, сохраняющейся несмотря на активно проводимое патогенетическое лечение, можно объяснять присутствием в гранулематозной ткани длительно живущих плазматических клеток [22, 46], которые способны существовать десятилетиями [47] и проявлять резистентность к традиционной иммуносупрессии и анти-CD20 В-клеточной терапии РТМ. Так, согласно результатам J. Nolle и соавт. [48], РТМ был эффективен у 89% больных рефрактерным ГПА с поражением почек и только у 44% больных с псевдотумором орбиты.

Полученные нами результаты подчеркивают важность раннего назначения активного продолжительного патогенетического лечения ГПА, в том числе с присоединением биологической терапии РТМ. В каждом конкретном случае требуются всесторонний клинический анализ имеющегося симптомокомплекса и длительное мониторингирование пациентов. Возможности обоснованного выбора той или иной терапевтической стратегии будут определяться дальнейшим изучением лабораторных патогенетических маркеров, в первую очередь с применением мультиплексного анализа показателей, отражающих различные стороны патологического процесса при ГПА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Falk R., Gross W., Guillevin L. et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. A joint proposal of the American College of Rheumatology, the American Society of Nephrology, and the European League against Rheumatism. *Arthr Rheum* 2011;63:863–4.
2. Семенкова Е.Н. Системные некротизирующие васкулиты. М.: Русский врач, 2001;96 с.
3. Hoffman G., Kerr G., Leavitt R. et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488–98.
4. Watts R., Lane S., Hanslik T. et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-asso-

- ciated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007;66:222–7.
5. Jose R., Dilworth J., Cleverley J. et al. Wegener's granulomatosis with multiple pulmonary nodules – diagnostic difficulties. *J R Soc Med Short Rep* 2010;1:34.
 6. Falk R., Jennette J. Thought about the classification of small vessel vasculitis. *J Nephrol* 2004;17:3–9.
 7. Luqmani R., Bacon P., Moots R. et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994;87:671–8.
 8. Pierrot-Deseilligny Despujol C., Pouchot J., Pagnoux C. et al. Predictors at diagnosis of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission. *Rheumatology* 2010;49:2181–90.
 9. Holl-Ulrich K., Reinhold-Keller E., Müller A., Feller A. Pathology of vasculitis: differential diagnosis and selected disorders. *Verh Dtsch Ges Path* 2002;86:83–90.
 10. Witko-Sarsat V., Daniel S., Noël L., Mouthon L. Neutrophils and B lymphocytes in ANCA associated vasculitis. *APMIS* 2009;117:27–33.
 11. Preston G., Yang J., Xiao H., Falk R. Understanding the pathogenesis of ANCA: Where are we today? *Cleve Clin J Med* 2002;69:51–4.
 12. Lamprecht P., Gross W. Current knowledge on cellular interactions in the WG-granuloma. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:49–51.
 13. Mark E., Matsubara O., Tan-Liu N., Fienberg R. The pulmonary biopsy in the early diagnosis of Wegener's (pathergic) granulomatosis: a study based on 35 open lung biopsies. *Hum Pathol* 1988;19:1065–71.
 14. Capraru D., Müller A., Csernok E. et al. Expansion of circulating NKG2D effector memory T cells and expression of NKG2D ligand MIC in granulomatous lesions in Wegener's granulomatosis. *Clin Immunol* 2008;127:144–50.
 15. Raulet D. Roles of the NKG2D immunoreceptor and its ligands. *Nat Rev Immunol* 2003;3:781–90.
 16. Hua F., Wilde B., Dolf S., Witzke O. T-lymphocytes and disease mechanisms in Wegener's granulomatosis. *Kidney Blood Press Res* 2009;32:389–98.
 17. Lamprecht P., Holle J., Gross W. Update on clinical, pathophysiological and therapeutic aspects in ANCA associated vasculitides. *Curr Drug Discovery Technol* 2009;6:241–51.
 18. Aries P., Lamprecht P., Gross W. Wegener's Granulomatosis: A view from the granulomatous side of the disease. *IMAJ* 2005;7:768–73.
 19. Voswinkel J., Mueller A., Kraemer J. et al. B lymphocyte maturation in Wegener's granulomatosis: a comparative analysis of VH genes from endonasal lesions. *Ann Rheum Dis* 2006;65:859–64.
 20. Baltaro R., Hoffman G., Sechler J. et al. Immunoglobulin G anti-neutrophil cytoplasmic antibodies are produced in the respiratory tract of patients with Wegener's granulomatosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:275–8.
 21. Krämer J., Müller A., Herlyn K. et al. B-Lymphozyten-Differenzierung in granulomatösen Geweben der Lunge und der Nasenschleimhäute beim Morbus Wegener Ursprungsort der ANCA-Bildung? *Z Rheumatol* 2007;66:421–9.
 22. Müller A., Holl-Ulrich K., Lamprecht P., Gross W.L. Germinal centre-like structures in Wegener's granulomatosis: The morphological basis for autoimmunity? *Rheumatology* 2008;47:1111–3.
 23. Weyand C., Seyler T., Goronzy J. B cells in rheumatoid synovitis. *Arthr Res* 2005;7:9–12.
 24. Drayton D., Liao S., Mounzer R., Ruddle N. Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis. *Nat Immunol* 2006;7:344–53.
 25. Hurtado P., Jeffs L., Nitschke J. et al. CpG oligodeoxynucleotide stimulates production of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ANCA associated vasculitis. *BMC Immunol* 2008;9:34.
 26. Tadema H., Abdulahad W., Lepse N. et al. CpG triggers ANCA production by blood-derived B-cells from ANCA-associated vasculitis patients in clinical remission. *APMIS* 2009;117:116.
 27. Stegeman C., Tervaert J., Sluiter W. et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994;120:12–7.
 28. Popa E., Stegeman C., Abdulahad W. et al. Staphylococcal toxic-shocksyndrome-toxin-1 as a risk factor for disease relapse in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2007;46:1029–33.
 29. Kobayashi O., Ohtami H., Hellmich B. Anti-MPO-ANCA-positive microscopic polyangiitis following subacute bacterial endocarditis. *J Infect Chem* 2001;7:228–38.
 30. Tiliakos A., Tiliakos N. Dual ANCA positivity in subacute bacterial endocarditis. *J Clin Rheumatol* 2008;14:38–40.
 31. Medina F., Camargo A., Moreno J., Zonana-Nacach A. et al. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in leprosy. *Br J Rheumatol* 1998;37:270–3.
 32. Flores-Suarez L., Cabiedes J., Villa A. et al. Prevalence of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with tuberculosis. *Rheumatology* 2003;42:223–9.
 33. De Rosa F., Amoroso A., Teggi A. et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in echinococcus granulosus hydatid disease. *Hum Immunol* 2001;62:1122–6.
 34. Lamprecht P., Gutzzeit O., Csernok E. et al. Prevalence of ANCA in mixed cryoglobulinemia and chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S89–S94.
 35. Hermann J., Demel U., Stunzner D. et al. Clinical interpretation of antineutrophil cytoplasmic antibodies: parvovirus B19 infection as a pitfall. *Ann Rheum Dis* 2005;64:641–3.
 36. Lanham J., Elkon K., Pusey C., Hughes G. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984;63:65–81.
 37. Douglas G., Bird K., Flume P. et al. Wegener's granulomatosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:2064–9.
 38. Allen S., Harvey C. Imaging of Wegener's granulomatosis. *Br J Radiol* 2007;80:757–65.
 39. Lohrmann C., Uhl M., Kotter E. et al. Pulmonary manifestations of Wegener granulomatosis: CT findings in 57 patients and review of the literature. *Eur J Radiol* 2005;53:471–7.
 40. Zycinska K., Wardyn K., Tyszkowski P., Otto M. Analysis of early death based on the prediction model in Wegener's granulomatosis with pulmonary and renal involvement. *J Physiol Pharmacol* 2007;58:829–37.
 41. Bosch X. Microscopic polyangiitis (microscopic polyarteritis) with late emergence of generalised Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:644–7.
 42. Wiik A. Clinical and pathophysiological significance of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in vasculitis syndromes. *Mod Rheumatol* 2009;19:590–9.
 43. Jayne D., Gaskin G., Pusey C., Lockwood C.M. ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. *Q J Med* 1995;88:127–33.
 44. Hogan S., Falk R., Chin H. et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005;143:621–31.
 45. Bacon P. The spectrum of Wegener's granulomatosis and disease relapse. *N Engl J Med* 2005;352:330–2.
 46. O'Connor B., Gleeson M., Noelle R., Erickson L. The rise and fall of long-lived humoral immunity: terminal differentiation of plasma cells in health and disease. *Immunol Rev* 2003;194:61–76.
 47. Hoyer B., Moser K., Hauser A. et al. Short-lived plasmablasts and long-lived plasma cells contribute to chronic humoral autoimmunity in NZB/W mice. *J Exp Med* 2004;199:1577–84.
 48. Holle J., Dubrau C., Herlyn K. et al. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis* 2012;71:327–33.
 49. Falk R., Gross W., Guillevin L. et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. A joint proposal of the American College of Rheumatology, the American Society of Nephrology, and the European League against Rheumatism. *Arthr Rheum* 2011;63:863–4.