

Микроскопический полиангиит: современные представления и возможности терапии

И.Т. Муркамилов¹, К.А. Айтбаев², В.В. Фомин³, И.О. Кудайбергенова¹, Ф.А. Юсупов⁴,
Ж.А. Муркамилова⁵, Т.В. Бекетова⁶

¹Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева
720020, Кыргызстан, Бишкек,

ул. Ахунбаева, 92

²Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины
720040, Кыргызстан, Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет)

119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

⁴Ошский государственный университет

723500, Кыргызстан, Ош, ул. Ленина, 331

⁵ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б.Н. Ельцина

720000, Кыргызстан, Бишкек, ул. Киевская, 44

⁶ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

¹I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy
720020, Kyrgyzstan, Bishkek,

Akhunbaev str., 92
²Scientific and Research Institute of Molecular Biology and Medicine
720040, Kyrgyzstan, Bishkek, Togolok Moldo str., 3

В статье обобщены современные представления о микроскопическом полиангиите (МПА), заболевании из группы системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА). В основе МПА лежит некротизирующий АНЦА-ассоциированный васкулит без иммунных депозитов, с преимущественным поражением мелких сосудов и без гранулематозного воспаления. Для МПА типичны развитие некротизирующего гломерулонефрита и частое присоединение геморрагического альвеолита, а также нередко отмечается быстро прогрессирующее течение. Обсуждаются современные возможности терапии МПА, прежде всего анти-В-клеточная терапия ритуксимабом.

Ключевые слова: системные васкулиты, АНЦА, микроскопический полиангиит, гломерулонефрит, альвеолит, миелопероксидаза, протеиназа 3, глюкокортикоиды, ритуксимаб, цитостатики

Для цитирования: Муркамилов ИТ, Айтбаев КА, Фомин ВВ, Кудайбергенова ИО, Юсупов ФА, Муркамилова ЖА, Бекетова ТВ. Микроскопический полиангиит: современные представления и возможности терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):608–614.

MICROSCOPIC POLYANGIITIS: MODERN CONCEPTS AND TREATMENT OPTIONS

Ikhtom T. Murkamilov¹, Kubanych A. Aitbaev², Viktor V. Fomin³, Indira O. Kudaibergenova¹, Furkat A. Yusupov⁴,
Zhamila A. Murkamilova⁵, Tatiana V. Beketova⁶

The article summarizes the modern concepts of microscopic polyangiitis (MPA), a primary ANCA-associated systemic necrotizing vasculitis without immune globulin deposition (pauci-immune) that affects mainly small vessels, while granulomatous inflammation is absent. Necrotizing glomerulonephritis is very common and pulmonary capillaritis often occurs. MPA can cause rapidly progressive damage to organ systems. The modern possibilities of MPA treatment, primarily anti-B cell therapy with rituximab, are discussed.

Key words: systemic vasculitis, ANCA, microscopic polyangiitis, glomerulonephritis, alveolitis, myeloperoxidase, proteinase 3, glucocorticosteroids, rituximab, cytostatics

For citation: Murkamilov IT, Aitbaev KA, Fomin VV, Kudaibergenova IO, Yusupov FA, Murkamilova Zha, Beketova TV. Microscopic polyangiitis: Modern concepts and treatment options. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):608–614 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2021-608-614

Системные васкулиты (СВ) рассматриваются как гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления определяются типом, калибром, локализацией пораженных сосудов и тяжестью иммуновоспалительных изменений [1]. Среди СВ с преимущественным поражением мелких сосудов выделяют группу заболеваний, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), объединяющую микроскопический полиангиит (МПА), гранулематоз с полиангиитом (ГПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА). В рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR, European League Against Rheumatism) и Европейской почечной ассоциации – Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA, European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) подчеркнута сложность диагностики и лечения АНЦА-ассоциированного СВ (АНЦА-СВ) [2]. Связано это прежде всего с разнообразием клинико-иммунологических вариантов, полиорганным поражением и вариабельностью клинических проявлений.

В основе МПА лежит некротизирующий васкулит с отсутствием (или небольшим количеством) иммунных депозитов, с преимущественным вовлечением мелких сосудов (капилляров, венул, артериол), при котором могут поражаться артерии мелкого и среднего калибров и отсутствует гранулематозное воспаление, типичным является развитие некротизирующего гломерулонефрита (ГН), часто присоединяется геморрагический альвеолит [1]. В отличие от ГПА, при котором преимущественно определяют антитела к протеиназе 3 (ПР3), при МПА выявляются АНЦА к ПР3 или миелопероксидазе (МП). МПА нередко имеет быстро прогрессирующее течение с поражением жизненно важных органов, в связи с чем исключительно важное значение приобретают ранняя диагностика и своевременное назначение адекватной терапии. Вместе с тем, несмотря на проводимое лечение, у 35–52% пациентов с МПА могут развиваться рецидивы [3, 4]; пятилетняя безрецидивная выживаемость, по наблюдению Y. Nguyen и соавт., не превышала 61% [4], что подчеркивает необходимость длительной поддерживающей терапии и тщательного мониторинга пациентов.

Историю изучения МПА можно считать с 1923 г., когда F. Wohlwill [5] описал двух пациентов с «микроскопической формой» узелкового полиартериита (УП), которые погибли от заболевания, протекавшего с миалгиями, парезом и поражением почек. При аутопсии изменения характеризовались трансмуральным артериитом без образования аневризм, характерным для классического УП, а также воспалением венозного русла, что, по современным представлениям, в первую очередь свойственно МПА, а не УП. Термин «микроскопический полиангиит» был впервые использован в 1950 г. J. Wainwright и J. Davson [6], обсуждавшими сочетание генерализованного поражения мелких и средних сосудов с быстро прогрессирующим ГН. В 1954 г. G.C. Godman и J. Chung [7], рассматривая гранулематоз Вегенера, эозинофильный васкулит и «микроскопическую форму периартериита», подчеркивают их патогенетическую взаимосвязь. В 1985 г. С.О. Savage и соавт. [8], детально изучив клинические, морфологические и иммунологические признаки МПА на примере 34 больных, обосновали его нозологическую самостоятельность. Использование термина «полиангиит» вместо «полиартериит» подчеркнуло распространенность сосудистого повреждения при этом заболевании, охватывающем сосуды как артериального, так и венозного русла.

В 1985 г. группа исследователей из Европы во главе с F.J. Van der Woude [9] выявила отчетливую связь между продукцией АНЦА и ГПА; вскоре было установлено, что гиперпродукция АНЦА характерна для МПА и ЭГПА, а также определяется более чем у 80% больных раусі-иммунным (малоиммунным) быстро прогрессирующим ГН с полулуниями [10]. Последующее подтверждение ключевого значения АНЦА в патогенезе некротизирующего СВ позволило модифицировать классификацию СВ и выделить группу АНЦА-СВ, что было зафиксировано в 1994 г. на согласительной конференции в Чепел-Хилл, США [11]. С этого времени в широкую клиническую практику входит понятие АНЦА-СВ, объединяющее МПА, ГПА и ЭГПА. МПА включен в международную классификацию болезней X пересмотра (МКБ-10) под кодом М31.7. В русскоязычной литературе первое описание случая МПА опубликовано Е.Н. Семенковой и соавт. в 1995 г. [12]. В 2013 г. МПА вошел в перечень заболеваний, при которых в Российской Федерации разрешено применение химерных моноклональных антител к антигену CD20⁺-В-лимфоцитов, и тем самым нозологическая самостоятельность МПА была дополнительно официально закреплена.

АНЦА-СВ относятся к редким заболеваниям, распространенность которых

в Российской Федерации не изучена. По данным международных исследований, заболеваемость МПА в среднем составляет 6–6,8 новых случая на 1 млн населения в год [13] и может значительно варьировать в разных странах. Так, в Норвегии и Испании ежегодная заболеваемость МПА составляет соответственно 2,7 и 11,6 случая на 1 млн населения [14]. Лидируют по распространенности МПА азиатские страны и Австралия, где его частота достигает соответственно 18,2 [15] и 39 случаев [16] на 1 млн населения. По некоторым данным, в европейских странах МПА несколько чаще встречается среди мужчин (соотношение мужчин и женщин варьирует от 1,08:1 до 1,4:1) [17]. В Китае [18] и Японии [19], напротив, среди заболевших преобладают женщины (в соотношении соответственно 0,72:1 и 0,75:1). Средний возраст пациентов с МПА – около 40 лет [20], вместе с тем особый клинико-иммунологический вариант МПА с антителами к МП и интерстициальным фиброзом легких встречается преимущественно в пожилом возрасте [21].

Этиология МПА не установлена, неопровержимых доказательств участия в его развитии бактериальной или вирусной инфекции (цитомегаловируса А, вирусов гепатитов В, С, D, вируса иммунодефицита человека, парвовирусов, вируса Эпштейна – Барр, и т. д.) не получено. МПА характеризуется сложными многофакторными патогенетическими механизмами, вариабельностью эпитопной специфичности АНЦА и разнообразием клинических фенотипов заболевания [22].

Получены свидетельства влияния генетических факторов на гетерогенность группы АНЦА-СВ. Описана ассоциация МПА с антигеном HLA-DQ [23], среди японцев установлена статистически значимая связь между гаплотипом HLA-DRB1*0901 – DQB1*0303 – и риском развития МПА [24]. К гиперпродукции антител к ПРЗ предрасполагают наличие антигена HLA-DP, гены, кодирующие ПРЗ (PRTN3), и аллель P1*Z гена, кодирующего основной ингибитор ПРЗ α1-антирипсин (SERPINA1) [23, 25, 26]. В свою очередь антитела к МП ассоциируются с антигеном HLA-DQ [23].

Центральное место в патогенезе МПА занимает гиперпродукция АНЦА с эпитопной специфичностью к компонентам первичных гранул нейтрофилов и моноцитов, прежде всего ПРЗ и МП. Патогенетический потенциал АНЦА в первую очередь связан с их способностью напрямую воздействовать на клетки-мишени (нейтрофилы, моноциты) за счет связывания посредством Fab2- и Fc-рецепторов с антигенами (ПРЗ, МП), экспрессированными на поверхности клеточной мембраны, что вызывает активацию нейтрофилов в пределах сосудистого эндотелия с секреторной дегрануляцией лизосомальных

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University)

119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

⁴Osh State University 723500, Kyrgyzstan, Osh, Lenin str. 331

⁵B.N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University 720000, Kyrgyzstan, Bishkek, Kiev str. 44

⁶V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Муркамилов Илхом Торобекович, murkamilov.i@mail.ru

Contacts: Ilkhom Murkamilov, murkamilov.i@mail.ru

Поступила 28.06.2020
Принята 31.08.2021

ферментов, высвобождением оксида азота, протеолитических ферментов, хемокинов [27, 28]. Активированные нейтрофилы являются источником интерлейкина (ИЛ) 17, фактора некроза опухоли (ФНО) α , ИЛ-8, стимулятора В-лимфоцитов (BLyS, В lymphocyte stimulator). Последний играет фундаментальную роль в В-клеточной патологии, включая дифференциацию, пролиферацию, продукцию иммуноглобулинов, и может присутствовать в высокой концентрации в крови больных АНЦА-СВ [29, 30]. Установлено, что АНЦА повышают экспрессию молекул адгезии клетками сосудистого эндотелия и продукцию эндотелиального моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (МХП-1) [31] и способны непосредственно проявлять клеточную цитоксичность в отношении эндотелиальных клеток [32]. В результате формируются условия для адгезии нейтрофилов и моноцитов к эндотелиальным клеткам и создаются предпосылки для последующей миграции этих клеток в зону воспаления. В эксперименте на животных показано, что внутрисосудистая перфузия лизосомальных ферментов вызывает васкулит, ГН с полулуниями и поражение легких [33], в то время как деплеция нейтрофилов предотвращает развитие у мышей ГН, индуцированного антителами к МП [34].

В настоящее время накоплены данные, свидетельствующие об участии в патогенезе АНЦА-СВ активации комплемента, в частности С5а, который проявляет себя как мощный медиатор воспаления, хемоаттрактант, активатор нейтрофилов и способствует повышению экспрессии на клеточной мембране PR3 и МП. В результате взаимодействия АНЦА с соответствующим антигеном наблюдается активация альтернативного пути комплемента, что приводит к расщеплению С5 и повышению уровня С5а [35]. В экспериментальных моделях на животных показано, что блокада С5а и нейтрофильного рецептора С5а предотвращает развитие АНЦА-ассоциированного ГН [36]. У пациентов с АНЦА-СВ выявлено значительное повышение экспрессии компонентов комплемента С3а и С5а на циркулирующей МП по сравнению с группой контроля ($p < 0,0001$), что было наиболее выражено в случаях с поражением почек [37]. Важное доказательство роли патологии системы комплемента получено в клиническом исследовании антагониста С5а рецептора комплемента авакопана, продемонстрировавшем его высокую эффективность у пациентов с АНЦА-СВ [38].

Дополнительно обсуждается участие кининовой системы, регулирующей расширение и проницаемость сосудов, а также модулирующей адгезию и миграцию лейкоцитов. В эксперименте на животных показано, что генетический дефицит или фармакологическая блокада брадикининового рецептора 1 (БР1) способны предотвращать или значительно уменьшать проявления ГН с полулуниями, индуцированного антителами к МП [39]. Таким образом, при АНЦА-СВ блокада БР1 может рассматриваться в качестве потенциальной терапевтической стратегии.

Поскольку до настоящего времени не разработаны критерии МПА, прижизненная диагностика и дифференциальный диагноз МПА с другими нозологическими формами АНЦА-СВ, прежде всего с ГПА, относятся к непростым задачам. В процессе совершенствования клинической диагностики был предложен ряд инструментов, позволяющих выделять клинические эквиваленты патологических процессов, обусловленных некротизирующим васкулитом или гранулематозным воспалением; отсутствие последнего

является ключевым отличием МПА от других форм АНЦА-СВ, ГПА и ЭГПА. К таким инструментам относятся так называемые «суррогатные» критерии гранулематоза и васкулита [13]. Суррогатные критерии гранулематоза включают: гранулематозное воспаление по данным биопсии; стойкие (длительностью более 1 месяца) инфильтраты/узлы в легких с распадом, образованием полостей и/или стенозирующий эндобронхит; поражение ЛОР-органов и/или глаз в виде полиповидного утолщения слизистой придаточных пазух носа, мастоидита (длительностью не менее 3 месяцев), перфорации носовой перегородки, деструктивного синусита, подскладочного стеноза гортани/трахеи, псевдотумора орбиты. В свою очередь к суррогатным критериям васкулита относят: признаки ГН – клинические (гематурия или гематурия в сочетании с протеинурией) или морфологические (гистологическая картина раус-иммунного ГН с полулуниями); проявления экстраренального васкулита в виде кожного васкулита, эписклерита, множественного мононеврита. При этом МПА характеризуется отсутствием суррогатных критериев гранулематоза и наличием хотя бы одного из критериев васкулита [13]. К суррогатным эквивалентам васкулита также можно отнести геморрагический альвеолит, характерный для МПА. Поскольку поражение легких при МПА может протекать асимптомно, следует подчеркнуть необходимость планомерного обследования всех пациентов с подозрением на МПА, включая выполнение компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. По данным многоцентрового исследования, включившего 150 пациентов с МПА, изменения в легких при КТ выявлены в 97% случаев, в том числе у пациентов с отсутствием клинических признаков легочного поражения [40].

В результате проведенного Т.В. Бекетовой [3, 22] анализа клинических особенностей ранней развернутой стадии и исходов у 94 больных МПА с достоверной гиперпродукцией АНЦА, классифицированных с использованием суррогатных критериев, продемонстрировано, что МПА является агрессивным, полисиндромным, склонным к рецидивам (в 52% случаев) заболеванием, типичным проявлением которого является ГН (94%), который выявляется в каждом четвертом случае быстро прогрессирующего течения, что сопровождается геморрагическим альвеолитом (69%) и поражением других органов [3]. Отмечена частая заинтересованность ЛОР-органов и легких на ранней стадии МПА, что у 63% больных стало первым проявлением заболевания, в сочетании с повышением температуры тела (64%), артралгиями или артритом (41%) [3]. У позитивных по антителам к PR3 пациентов МПА манифестирует более агрессивно и в течение первых двух лет характеризуется менее благоприятным прогнозом, чем у больных МПА, позитивных по антителам к МП (выживаемость – 82% и 94% соответственно; $p = 0,04$). Особенности МПА с антителами к МП являются наиболее высокая частота поражения легких (88%) и возможность формирования в исходе геморрагического альвеолита диффузного интерстициального фиброза легких (15%) [3], что отмечено и другими авторами [41, 42]. В ранних публикациях описано развитие легочного фиброза у пациентов с антителами к МП при отсутствии других клинических проявлений СВ [43].

Е.М. Щеголева и соавт. [41] наблюдали 97 больных МПА с гиперпродукцией АНЦА и 5 АНЦА-негативных случаев. МПА диагностировали с учетом

определения, принятого на конференции в Чапел-Хилле в 2012 г. [1]. В этой группе наиболее частым клиническим проявлением было поражение почек (93%), в 53% случаев протекавшее с развитием быстро прогрессирующего ГН, и легких (78%). Отмечено, что развитие диффузного альвеолярного кровотечения (30%) ассоциировалось с повышенным риском быстро прогрессирующего ГН, инфекционных осложнений и летального исхода ($p=0,014$) [41]. Высокая частота поражения легких описана и другими исследователями. Так, Т. Kida и соавт. среди 113 пациентов с МПА диагностировали альвеолярное кровотечение и интерстициальные изменения в легких – в 24% и 40% случаев соответственно [44].

В ретроспективное исследование Н.Ф. Фроловой и соавт. [45] были включены 115 больных АНЦА-СВ с морфологически подтвержденным рауси-иммунным быстро прогрессирующим ГН с полулуниями (в том числе 104 больных с подтвержденной гиперпродукцией АНЦА, в 36% случаев – антител к ПРЗ, в 64% – антител к МП). В этой группе отмечена высокая летальность (30%), прежде всего в первый год наблюдения (23 из 31 случая). Показано, что на общую выживаемость пациентов не влиял морфологический вариант ГН, в то время как почечная выживаемость оказалась более высокой при очаговом и смешанном типах (у 78% в течение 5–10 лет функция почек оставалась сохранной) и существенно снижалась при экстракапиллярном и склерозирующем вариантах ГН (прогрессирование хронической почечной недостаточности в 60–65% случаев). При этом почечная выживаемость в большей степени зависела от морфологического варианта ГН, чем от стартового уровня сывороточного креатинина [45], что свидетельствует о важности морфологической верификации поражения почек при АНЦА-СВ, включая МПА.

Ж. Shi и соавт. [18], изучив прогностические факторы неблагоприятного исхода у 124 пациентов с МПА и поражением почек, установили, что независимыми предикторами смертности были возраст ≥ 65 лет ($p=0,021$), креатинин сыворотки ≥ 500 мкмоль/л в момент установления диагноза ($p=0,009$) и интерстициальное поражение легких ($p=0,013$). Ж.К. Ahn и соавт. [46] продемонстрировали, что риск летального исхода ассоциируется с интерстициальным поражением легких, кардиомиопатией, возрастом старше 60 лет и оценкой по Бирмингемской шкале активности васкулита (BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score) выше 9 баллов в момент диагностики МПА. В исследовании Т.В. Бекетовой [3] среди больных, умерших в течение первого года, оценка по BVAS в развернутую фазу МПА в среднем была выше, чем у выживших пациентов, но в первый месяц заболевания различия в оценках по BVAS отсутствовали, что подчеркивает важность ранней диагностики и неотложного назначения адекватной индукционной терапии для улучшения прогноза МПА.

В исследовании французской группы, включившем 378 пациентов с МПА, отмечено, что в момент установления диагноза основные клинические проявления заболевания включали поражение почек (74%), суставов (45%), кожи (41%), легких (40%, в том числе у 16% – с легочным кровотечением), нервной системы (32%) [4]. Сенсорная нейропатия, по данным разных авторов, наблюдается у 27–62% пациентов с МПА [4, 22, 47, 48] и обусловлена некротизирующим поражением мелких сосудов, питающих нервы. При поражении центральной нервной системы возможны

очаговая неврологическая симптоматика, менингеальные симптомы, неврит зрительного нерва, психомоторное возбуждение [47], при тяжелом течении МПА – эпилептические припадки, парезы и афазия [48]. Поражение кожи при МПА наблюдается в 35–62% случаев [3, 49], в том числе у 26% оно отмечается в первый месяц заболевания [3], как правило, характеризуется геморрагическими высыпаниями и чаще встречается у пациентов с антителами к ПРЗ, чем к МП (36% и 13% соответственно). Поражение суставов, по разным данным, встречается у 38–65% пациентов с МПА и нередко становится начальным проявлением заболевания [3, 8, 50]. Поскольку у 37–50% пациентов с МПА в сыворотке крови может определяться ревматоидный фактор [50, 51], МПА следует включать в круг диагностического поиска при раннем артрите. МПА сопровождается высокой лабораторной воспалительной активностью с высоким уровнем С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов, тромбоцитозом. Важным диагностическим маркером МПА является присутствие АНЦА со специфичностью к ПРЗ или МП, вместе с тем в некоторых случаях АНЦА могут не определяться в дебюте заболевания, особенно после назначения глюкокортикоидов, цитостатиков. Таким образом, иммунологическое обследование пациентов следует проводить до назначения иммуносупрессантов.

В последние годы расширение представлений о МПА и совершенствование методов лечения способствовало улучшению прогноза. В то время как по результатам исследований, опубликованных до 2000 г., однолетняя выживаемость больных МПА не превышала 50–70% [8, 52, 53], после 2005 г. наблюдается повышение однолетней выживаемости: по зарубежным источникам – до 83–94% [46, 54], по отечественным данным – до 82–96% [22, 41, 55], – что обусловлено улучшением диагностики (медиана длительности заболевания до установления диагноза АНЦА-СВ – 6 месяцев) и совершенствованием методов лечения с применением анти-В-клеточного препарата ритуксимаба [22].

Лечение МПА по-прежнему остается актуальной и до конца не решенной проблемой ревматологии. В дебюте МПА или при развитии рецидива заболевания в качестве индукционной терапии применяют глюкокортикоиды в сочетании с циклофосфамидом в виде пульс-терапии и/или ритуксимабом [2], для поддержания ремиссии назначают азатиоприн. В качестве альтернативного препарата используют микофенолата мофетил в дозе 2 г/сут. Недавно проведенное исследование показало, что применение плазмафереза у пациентов с АНЦА-СВ тяжелого течения не снижало частоту летального исхода или развития терминальной почечной недостаточности [56].

Своевременное назначение иммуносупрессантов способствует статистически значимому улучшению почечного прогноза ($p=0,001$) [18]. Анти-В-клеточная терапия ритуксимабом имеет большое значение в обеспечении оптимальных долгосрочных результатов, позволяя улучшить контроль АНЦА-СВ и минимизировать кумулятивную дозу глюкокортикоидов [2, 57]. Применение повторных курсов ритуксимаба, в том числе в уменьшенной дозе 500 мг, способствует повышению эффективности лечения и снижению риска рецидива АНЦА-СВ [57]. Целесообразно длительное, в течение двух и более лет, проведение повторных курсов ритуксимаба под контролем параметров клинико-иммунологической активности, уровня

циркулирующих CD20⁺-В-клеток и сывороточных иммуноглобулинов, дефицит которых потенциально может способствовать повышению риска инфекционных нежелательных реакций. Поскольку у пациентов с АНЦА-СВ наблюдаются раннее развитие атеросклероза и увеличение риска развития сердечно-сосудистых и церебральных заболеваний [58], в качестве дополнительной терапии применяют блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторы и антиагреганты [59].

К перспективным направлениям лечения АНЦА-СВ относится применение перорального селективного ингибитора С5а рецептора авакопана [38, 60]. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании [38] убедительно продемонстрировано, что у пациентов с АНЦА-СВ, получавших циклофосфамид и/или ритуксимаб, применение авакопана в сочетании с небольшими дозами глюкокортикоидов или плацебо способствовало достижению через 12 недель ремиссии при хорошем профиле безопасности лечения.

Таким образом, за последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в изучении МПА. Ранняя диагностика и своевременное лечение МПА с применением циклофосфана и/или ритуксимаба являются фундаментом для улучшения прогноза заболевания. В ближайшее время перспективным методом терапии МПА может стать применение перорального ингибитора С5а рецептора авакопана.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583-1594. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
- Бекетова ТВ. Микроскопический полиангиит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. *Терапевтический архив.* 2015;87(5):33-46. [Beketova TV. Microscopic polyangiitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: Clinical features. *Terapevticheskii arkhiv.* 2015;87(5):33-46 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587533-46
- Nguyen Y, Pagnoux C, Karras A, Quéménéur T, Maurier F, Hamidou M, et al. Microscopic polyangiitis: Clinical characteristics and long-term outcomes of 378 patients from the French Vasculitis Study Group Registry. *J. Autoimmun.* 2020;112:102467. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102467
- Wohlwill F. Über die nur mikroskopisch erkennbare Form der Periarteritis nodosa. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol.* 1923;246:36.
- Wainwright J, Davson J. The renal appearances in the microscopic form of periarteritis nodosa. *J Pathol Bacteriol.* 1950;62(2):189-196. doi: 10.1002/path.1700620206
- Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *AMA Arch Pathol.* 1954;58(6):533-553.
- Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis: Presentation, pathology and prognosis. *Q J Med.* 1985;56(220):467-483.
- van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, van Es LA, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet.* 1985;1(8426):425-429. doi: 10.1016/s0140-6736(85)91147-x
- Gross WL, Schmitt WH, Csernok E. ANCA and associated diseases: immunodiagnostic and pathogenetic aspects. *Clin Exp Immunol.* 1993;91(1):1-12. doi: 10.1111/j.1365-2249.1993.tb03345.x
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37(2):187-192. doi: 10.1002/art.1780370206
- Семенкова ЕН, Бекетова ТВ, Коган ЕА, Козловская ЛВ, Мухин НА. Современные представления о микроскопическом полиангиите. *Терапевтический архив.* 1995;67(5):39-41. [Semenkova EN, Beketova TV, Kogan EA, Kozlovskaya LV, Mukhin NA. Modern concepts of microscopic polyarteritis. *Terapevticheskii arkhiv.* 1995;67(5):39-41 (In Russ.)].
- Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):222-227. doi: 10.1136/ard.2006.054593
- Chung SA, Seo P. Microscopic polyangiitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36(3):545-558. doi: 10.1016/j.rdc.2010.04.003
- Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, Fukudome K, Kobayashi S, Suzuki K, et al. Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki Prefecture: The first population based, retrospective, epidemiologic survey in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(5):1016-1022. doi: 10.2215/CJN.01461005
- Ormerod AS, Cook MC. Epidemiology of primary systemic vasculitis in the Australian Capital Territory and south-eastern New South Wales. *Intern Med J.* 2008;38(11):816-823. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01672.x
- Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):488-494. doi: 10.1136/ard.2010.137778
- Shi J, Shen Q, Chen XM, Du XG. Clinical characteristics and outcomes in microscopic polyangiitis patients with renal involvement: a study of 124 Chinese patients. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):339. doi: 10.1186/s12882-019-1535-3
- Sugiyama K, Sada KE, Kurosawa M, Wada J, Makino H. Current status of the treatment of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(1):51-58. doi: 10.1007/s10157-012-0651-1
- Lane SE, Watts R, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2005;7(4):270-275. doi: 10.1007/s11926-005-0036-5
- Comarmond C, Crestani B, Tazi A, Hervier B, Adam-Marchand S, Nunes H, et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: A series of 49 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(24):340-349. doi: 10.1097/MD.0000000000000217
- Бекетова ТВ. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Терапевтический архив.* 2018;90(5):13-21. [Beketova TV. Diagnostic algorithm for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2018;90(5):13-21 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890513-21
- Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vascu-

- litis. *N Engl J Med.* 2012;367(3):214-223. doi: 10.1056/NEJMoa1108735
24. Tsuchiya N, Kobayashi S, Hashimoto H, Ozaki S, Tokunaga K. Association of HLA-DRB1*0901-DQB1*0303 haplotype with microscopic polyangiitis in Japanese. *Genes Immun.* 2006;7(1):81-84. doi: 10.1038/sj.gene.6364262
 25. Rahmattulla C, Mooyaart AL, van Hooven D, Schoones JW, Bruijn JA, Dekkers OM, et al. Genetic variants in ANCA-associated vasculitis: A meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1687-1692. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207601
 26. Первакова МЮ, Чудинов АЛ, Лапин СВ, Беляева ИБ, Мазуров ВИ, Блинова ТВ, и др. Диагностическая и клиническая значимость определения фенотипа α -1-антитрипсина при системных васкулитах. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(2):164-168. [Pervakova MYu, Chudinov AL, Lapin SV, Belyaeva IB, Mazurov VI, Blinova TV, et al. The diagnostic and clinical value of determination of α 1-antitrypsin phenotype in systemic vasculitides. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(2):164-168 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-164-168
 27. Hagen EC, Ballieux BE, van Es LA, Daha MR, van der Woude FJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: A review of the antigens involved, the assays, and the clinical and possible pathogenic consequences. *Blood.* 1993;81(8):1996-2002.
 28. Kallenberg CG, Brouwer E, Weening JJ, Tervaert JW. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: Current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int.* 1994;46(1):1-15. doi: 10.1038/ki.1994.239
 29. Krumbholz M, Specks U, Wick M, Kalled SL, Jenne D, Meinl E. BAFF is elevated in serum of patients with Wegener's granulomatosis. *J Autoimmun.* 2005;25(4):298-302. doi: 10.1016/j.jaut.2005.08.004
 30. Witko-Sarsat V, Daniel S, Noël LH, Mouthon L. Neutrophils and B lymphocytes in ANCA-associated vasculitis. *APMIS Suppl.* 2009;127:27-31. doi: 10.1111/j.1600-0463.2009.02473.x
 31. Taekema-Roelvink MEJ, Kooten CV, Kooij SV, Heemskerk E, Daha MR. Proteinase 3 enhances endothelial monocyte chemoattractant protein-1 production and induces increased adhesion of neutrophils to endothelial cells by upregulating intercellular cell adhesion molecule-1. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(5):932-940. doi: 10.1681/ASN.V125932
 32. Mayet WJ, Schwarting A, Meyer zum Büschenfelde KH. Cytotoxic effects of antibodies to proteinase 3 (C-ANCA) on human endothelial cells. *Clin Exp Immunol.* 1994;97(3):458-465. doi: 10.1111/j.1365-2249.1994.tb06110.x
 33. Foucher P, Heeringa P, Petersen AH, Huitema MG, Brouwer E, Tervaert JW, et al. Antimyeloperoxidase-associated lung disease. An experimental model. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(3):987-994. doi: 10.1164/ajrccm.160.3.9807139
 34. Xiao H, Heeringa P, Liu Z, Huugen D, Hu P, Maeda N, et al. The role of neutrophils in the induction of glomerulonephritis by anti-myeloperoxidase antibodies. *Am J Pathol.* 2005;167(1):39-45. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62951-3
 35. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, Schneider W, Luft FC, Kettritz R. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(2):289-298. doi: 10.1681/ASN.2008050497
 36. Hao J, Meng LQ, Xu PC, Chen M, Zhao MH. p38MAPK, ERK and PI3K signaling pathways are involved in C5a-primed neutrophils for ANCA-mediated activation. *PLoS ONE.* 2012;7(5):e38317. doi: 10.1371/journal.pone.0038317
 37. Antovic A, Mobarrez F, Manojlovic M, Soutari N, De Porta Baggemar V, Nordin A, et al. Microparticles expressing myeloperoxidase and complement C3a and C5a as markers of renal involvement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Rheumatol.* 2020;47(5):714-721. doi: 10.3899/jrheum.181347
 38. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaefer M, Venning MC, Hamilton P, et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(9):2756-2767. doi: 10.1681/ASN.2016111179
 39. Hu P, Su H, Xiao H, Gou SJ, Herrera CA, Alba MA, et al. Kinin B1 receptor is important in the pathogenesis of myeloperoxidase-specific ANCA GN. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:297-307. doi: 10.1681/ASN.2019010032
 40. Yamagata M, Ikeda K, Tsushima K, Iesato K, Abe M, Ito T, et al. Prevalence and responsiveness to treatment of lung abnormalities on chest computed tomography in patients with microscopic polyangiitis: A multicenter, longitudinal, retrospective study of one hundred fifty consecutive hospital-based Japanese patients. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(3):713-723. doi: 10.1002/art.39475
 41. Шеголева ЕМ, Буланов НМ, Виноградова ЕС, Зыкова АС, Новиков ПИ, Моисеев СВ. Варианты течения и исходы микроскопического полиангиита. *Клиническая фармакология и терапия.* 2018;27(3):35-40. [Shchegoleva EM, Bulanov NM, Vinogradova ES, Zyкова AS, Novikov PI, Moiseev SV. Clinical variants and outcomes of microscopic polyangiitis. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2018;27(3):35-40 (In Russ.)].
 42. Hirayama K, Kobayashi M, Usui J, Arimura Y, Sugiyama H, Nitta K, et al. Pulmonary involvements of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(Suppl 1):i83-i93. doi: 10.1093/ndt/gfu385
 43. Nada AK, Torres VE, Ryu JH, Lie JT, Holley KE. Pulmonary fibrosis as an unusual clinical manifestation of a pulmonary-renal vasculitis in elderly patients. *Mayo Clin Proc.* 1990;65(6):847-856. doi: 10.1016/s0025-6196(12)62575-0
 44. Kida T, Tanaka T, Yokota I, Tamagaki K, Sagawa T, Kadoya M, et al. Association between preexisting lung involvements and the risk of diffuse alveolar hemorrhage in patients with microscopic polyangiitis: A multi-center retrospective cohort study. *Mod Rheumatol.* 2020;30(2):338-344. doi: 10.1080/14397595.2019.1601855
 45. Фролова НФ, Волгина ГВ, Бирюкова ЛС, Столяревич ЕС, Томилиа НА. Клинико-морфологические корреляции и прогноз при разных гистоморфологических вариантах быстропрогрессирующего ANCA-ассоциированного гломерулонефрита. *Лечебное дело.* 2016;4:68-77. [Frolova NF, Volgina GV, Biryukova LS, Stolyarevich ES, Tomilina NA. Clinical and morphological correlations and prognosis in patients with different histomorphological variants of rapidly progressive ANCA-associated glomerulonephritis. *Lechebnoe delo.* 2016;4:68-77 (In Russ.)].
 46. Ahn JK, Hwang JW, Lee J, Jeon CH, Cha HS, Koh EM. Clinical features and outcome of microscopic polyangiitis under a new consensus algorithm of ANCA-associated vasculitides in Korea. *Rheumatol Int.* 2012;32(10):2979-2986. doi: 10.1007/s00296-011-2079-4
 47. Arienti F, Franco G, Monfrini E, Santaniello A, Bresolin N, Saetti MC, et al. Microscopic polyangiitis with selective involvement of Central and Peripheral Nervous System: A case report. *Front Neurol.* 2020;11:269. doi: 10.3389/fneur.2020.00269
 48. Tauseef A, Asghar MS, Amir M, Zafar M, Anum A, Alvi H, et al. Microscopic polyangiitis: An incidental finding in a patient with stroke. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2020;10(1):50-54. doi: 10.1080/20009666.2020.1718479
 49. Шеголева ЕМ, Зыкова АС, Буланов НМ, Новиков ПИ, Моисеев СВ, Мухин НА. Современные подходы к диагностике и лечению микроскопического полиангиита. *Клиническая медицина.* 2018;96(1):66-72. [Shchegoleva EM, Zyкова AS, Bulanov NM, Novikov PI, Moiseev SV, Mukhin NA. Modern approaches to the diagnosis and treatment of microscopic polyangiitis. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2018;96(1):66-72 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-1-66-72
 50. Фролова НФ, Корсакова ЛВ, Столяревич ЕС, Никонорова НО, Бекетова ТВ. Дебют ANCA-ассоциированного системного васкулита под маской ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(6):653-656. [Frolova NF, Korsakova LV, Stolyarevich ES, Nikonorova NO, Beketova TV. The onset of ANCA-associated

- systemic vasculitis masking rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):653-656 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2015-653-656
51. Pagnoux C, Seror R, Bérezné A, Rouabhia S, Goulvestre C, Guillevin L. Remittent non-destructive polysynovitis in P-ANCA-positive vasculitis patients with anti-CCP antibodies. *Joint Bone Spine*. 2010;77(6):604-607. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.02.013
 52. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: Clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum*. 1999;42(3):421-430. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:3<421::AID-ANR5>3.0.CO;2-6
 53. Rodgers H, Guthrie JA, Brownjohn AM, Turney JH. Microscopic polyarteritis: Clinical features and treatment. *Postgrad Med J*. 1989;65(766):515-518. doi: 10.1136/pgmj.65.766.515
 54. Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DG. Primary systemic vasculitis: Clinical features and mortality. *QJM*. 2005;98(2):97-111. doi: 10.1093/qjmed/hci015
 55. Захарова ЕВ, Яковлев ВН, Виноградова ОВ, Шейх ЖВ, Жидкова НВ, Алексеев ВГ. ANCA-ассоциированные васкулиты с поражением легких и почек: клинико-морфологическая характеристика, лечение, исходы. *Клиническая медицина*. 2013;91(7):38-42. [Zakharova EV, Yakovlev VN, Vinogradova OV, Sheikh ZhV, Zhidkova NV, Alekseev VG. ANCA-associated vasculitis affecting lungs and kidneys: Clinical and morphological characteristic, treatment, outcomes. *Clinical Medicine (Russian Journal)*, 2013;91(7):38-42 (In Russ.)].
 56. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382(7):622-631. doi: 10.1056/NEJMoa1803537
 57. Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Десятилетний опыт индукционной и поддерживающей терапии ритуксимабом у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами. *Современная ревматология*. 2020;14(1):12-19. [Beketova TV, Nasonov EL. Ten-year experience with rituximab for induction and maintenance therapy in patients with ANCA-associated systemic vasculitis. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):12-19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-12-19
 58. Moiseev S, Novikov P, Bulanov N, Zyкова А, Safonova E. Assessing cardiovascular risk in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Comment on the article by Wallace et al. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):200-201. doi: 10.1002/art.41080
 59. Муркамилов ИТ, Айтбаев КА, Кудайбергенова ИО, Фомин ВВ, Юсупов ФА. Микроскопический полиангиит: диагностические и терапевтические подходы к лечению (обзор литературы и описание клинического случая). *The Scientific Heritage*. 2020;48-2:26-34. [Murkamilov I, Aitbaev K, Kudaibergenova I, Fomin V, Yusupov F. Microscopic polyangiitis: diagnostic and therapeutic approaches to treatment (literature review and clinical case description). *The Scientific Heritage*. 2020;48-2:26-34 (In Russ.)].
 60. Бекетова ТВ. Перспективные направления терапии системных васкулитов: в фокусе авакопан, пероральный ингибитор C5a рецептора. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;28(1):75-79. [Beketova TV. New treatments for systemic vasculitis: Focus on avacopan, an oral selective C5a receptor inhibitor. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019;28(1):75-79 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2019-1-75-79

Муркамилов И.Т. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

Айтбаев К.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

Фомин В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Кудайбергенова И.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>

Юсупов Ф.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

Муркамилова Ж.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>

Бекетова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>