

Нейтрофилы при АНЦА-ассоциированном системном васкулите: патогенетическое значение и возможные терапевтические стратегии

Т.В. Бекетова^{1,2,3}, Е.Л. Насонов¹, И.Ю. Попов¹, А.А. Соколов⁴, А.М. Лила^{1,5}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации 121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15
³ФГАОВ ВО «Московский политехнический университет» 107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Семеновская, 38
⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Central State Medical Academy of the Administrative Directorate

Обзор посвящен современным представлениям о значении нейтрофилов в патогенезе ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) системного васкулита (СВ). Обсуждаются многочисленные сигнальные пути регуляции функции нейтрофилов в ходе развития АНЦА-СВ, включая роль нейтрофильных протеаз, внеклеточных ловушек нейтрофилов, компонентов комплемента, особенностей межклеточного взаимодействия. Анализируется влияние экстракорпоральных методов лечения. Рассматриваются перспективные цели терапевтических стратегий.

Ключевые слова: нейтрофилы, АНЦА-ассоциированный системный васкулит, гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, внеклеточные ловушки нейтрофилов, нейтрофильные протеазы, С5а компонент комплемента, фармакотерапия, авакопан, экстракорпоральные методы лечения

Для цитирования: Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ, Попов ИЮ, Соколов АА, Лила АМ. Нейтрофилы при АНЦА-ассоциированном системном васкулите: патогенетическое значение и возможные терапевтические стратегии. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(4):338–347.

NEUTROPHILS IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS: THE ROLE IN THE PATHOGENESIS AND PROMISING THERAPEUTIC STRATEGIES

Tatiana V. Beketova^{1,2,3}, Evgeny L. Nasonov¹, Ivan Yu. Popov¹, Alexey A. Sokolov⁴, Aleksander M. Lila^{1,5}

The review focuses on the latest data on the role of neutrophils in the pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis (AAV). Numerous signaling pathways for the regulation of neutrophil function during AAV development are discussed, including the role of neutrophil proteases, neutrophil extracellular traps, the influence of complement components and intercellular interactions. The impact of extracorporeal treatments is discussed. The perspective goals of therapy are considered.

Key words: neutrophils, ANCA-associated systemic vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, neutrophil extracellular traps, neutrophil proteases, C5a complement component, pharmacotherapy, avacopan, extracorporeal treatments

For citation: Beketova TV, Nasonov EL, Popov IYu, Sokolov AA, Lila AM. Neutrophils in ANCA-associated vasculitis: The role in the pathogenesis and promising therapeutic strategies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(4):338–347 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-338-347

Системные васкулиты (СВ), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), представляют собой группу тяжелых полиорганных заболеваний, включающую гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1], объединенные общими патогенетическими механизмами некротизирующего васкулита преимущественно сосудов мелкого калибра, среди которых центральное место занимают гиперпродукция АНЦА и патология нейтрофильных гранулоцитов. Несмотря на достигнутый в последние десятилетия прогресс в лечении АНЦА-СВ, вопрос безрецидивного течения заболевания до настоящего времени окончательно не решен [2]. Остается актуальным поиск потенциально эффективных стратегий фармакотерапии, многообещающей целью представляется воздействие на реакции нейтрофилов.

При АНЦА-СВ эпитопной мишенью для аутоантител в первую очередь являются основные компоненты первичных (азурофильных) гранул цитоплазмы нейтрофилов — миелопероксидаза (МПО) и протеиназа 3 (ПР3). Наблюдается взаимосвязь специфичности АНЦА с принадлежностью к одной из трех нозологических форм АНЦА-СВ. Так, при ГПА в большинстве случаев присутствуют антитела к ПР3; примерно у половины пациентов с МПА выявляют антитела к МПО (в остальных случаях — к ПР3); среди больных ЭГПА АНЦА определяют примерно у 30–45% и всегда со специфичностью к МПО [1]. У пациентов с АНЦА-СВ и антителами к ПР3 выявлено повышение уровня домена 17 металлопептидазы ADAM (ADAM17, a disintegrin and metalloproteinase 17) и полимеров α1-трипсина [3]. Стоит отметить, что, помимо МПО и ПР3, АНЦА могут связываться и с некоторыми другими компонентами

of the President
of the Russian Federation
121359, Russian
Federation, Moscow,
Marshala Timoshenko str.,
19, building 1A
³Moscow Polytechnic
University
107023, Russian
Federation, Moscow,
Bolshaya
Semyonovskaya str., 38
⁴North-Western State
Medical University
named after I.I. Mechnikov
191015, Russian
Federation,
Saint-Petersburg,
Kirochnaya str., 41
⁵Russian Medical
Academy of Continuous
Professional Education
of the Ministry
of Healthcare
of the Russian Federation
125993, Russian
Federation, Moscow,
Barrikadnaya str., 2/1,
building 1

Контакты: Бекетова
Татьяна Валентиновна,
doc@tvbek.ru
Contacts:
Tatiana Beketova,
doc@tvbek.ru

Поступила 04.06.2025
Принята 17.06.2025

цитоплазмы нейтрофилов, включая лактоферрин, α -енолазу, азуроцидин, бактерицидный белок, повышающий проницаемость, катепсин G, эластазу, дефенсин, моэсин и мембранный гликопротеин, связанный с лизосомами 2 (LAMP2, lysosomal-associated membrane protein 2). Диагностическая ценность АНЦА, специфичных к этим эпитолам, низкая; тем не менее, продолжается изучение их патогенетического значения [4, 5]. Так, антитела к LAMP2 обнаруживают у 73–95% больных с активным АНЦА-СВ с поражением почек [6, 7]. Показано, что антитела к LAMP2 могут индуцировать апоптоз эндотелиоцитов *in vitro*, способствовать активации нейтрофилов, подавляя их апоптоз и стимулируя нетоз (NETosis) [6, 8] с высвобождением «сетевых» структур, внеклеточных ловушек нейтрофилов (ВЛН или NETs (neutrophil extracellular traps) [9, 10].

Ключевым стартовым этапом патогенеза АНЦА-СВ является премирование нейтрофилов, в свою очередь, приводящее к экспрессии на клеточной мембране протеаз PR3 и МПО, где с ними могут связываться АНЦА, индуцируя активацию и дегрануляцию нейтрофилов [11, 12], что запускает цепь патологических реакций. Премирование нейтрофилов может индуцироваться различными стимулами, прежде всего интерлейкином (ИЛ) 1 β [13] и фактором некроза опухоли α (ФНО- α) [11, 14–16], липополисахаридом [16, 17]; возможно влияние C5a компонента комплемента или передачи сигналов Toll-подобного рецептора (TLR, Toll-like receptor) [18, 19], ИЛ-6 [20], ИЛ-8 [21], ИЛ-18 [22], амфотерины, фактора ингибирования миграции макрофагов, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) [16, 23] содержание которых у пациентов с АНЦА-СВ повышено по сравнению с контролем [24]. Ряд этих стимулов также способствует экспрессии эндотелиальных селектинов и адгезии нейтрофилов, их последующему движению вдоль сосудистой стенки, трансэндотелиальной миграции и воспалительному повреждению эндотелия [25]. ГМ-КСФ может стимулировать пролиферацию и активацию нейтрофилов [26].

Связывание Fc-фрагмента антитела с Fc γ R, помимо активации нейтрофилов, способствует их плотной адгезии к эндотелию и воспалительному повреждению последнего. Кроме того, АНЦА напрямую стимулируют высвобождение из моноцитов и нейтрофилов ИЛ-8 [27], повышающего экспрессию адгезивных молекул и адгезию нейтрофилов [28], способствующего привлечению нейтрофилов в ткань легких [29]. При повреждении эндотелия происходят дальнейшее рекрутирование и активация нейтрофилов через альтернативный путь активации комплемента.

Значение нейтрофильных протеаз

При стимуляции нейтрофилов происходит высвобождение из них цитоплазматических гранул, содержащих сериновые протеазы, включая PR3, МПО, нейтрофильную эластазу, кальпротектин (S100A8/A9), катепсин G, которые проявляют широкий спектр эффектов, таких как расщепление белков внеклеточного матрикса, участие в стимуляции ВЛН и тромбообразовании, взаимодействие с медиаторами воспаления, хемотаксическая активность [30, 31]. Дефензины, составляющие 30–50% белкового содержимого азурофильных гранул, обладают выраженной цитотоксичностью в отношении легочных эпителиальных клеток и фибробластов, способствуют повреждению легких [32]. Показано, что кальпротектин, высвобождаемый нейтрофилами и макрофагами при их активации, повышен у больных активным АНЦА-СВ [33, 34]. Кроме того, даже в стадии ремиссии АНЦА-СВ уровень сывороточного кальпротектина остается высоким, что может отражать персистенцию активации нейтрофилов в бессимптомную фазу заболевания, повышающую риск рецидива [34]. При АНЦА-СВ увеличен уровень липокалина, связанного с желатиназой нейтрофилов (NGAL, neutrophil gelatinase associated lipocalin), высвобождаемого различными типами клеток, включая нейтрофилы [35]. Интересно, что у пациентов с АНЦА-СВ NGAL может проявлять защитные свойства в отношении повреждения почки, подавляя Т-хелперы (Th, T helper) 17-го типа [36].

Значение системы комплемента

При АНЦА-СВ доказано участие в процессе активации нейтрофилов альтернативного пути системы комплемента. Так, исследования на моделях АНЦА-СВ у животных и *in vitro* продемонстрировали важную роль C5a и нейтрофильного рецептора C5aR (CD88) [37]. Связывание C5a с C5aR1 запускает воспалительный каскад, который приводит к прогрессированию заболевания за счет самоподдерживающейся петли амплификации [38, 39]. В активную стадию АНЦА-СВ отмечаются более высокие уровни продукции компонентов комплемента C3a, C5a, мембраноатакующего комплекса C5b-9 и Bb, чем в фазу ремиссии [40]. Показано увеличение фрагмента Ba в плазме и моче пациентов с АНЦА-СВ, что ассоциировалось с рецидивом [41]. Нейтрофилы высвобождают белок пропердин, способствующий усилению альтернативного пути комплемента и тем самым — активации нейтрофилов [42]. Важное значение патологии комплемента получило подтверждение в ходе рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (РПКИ) [43–45] низкомолекулярного

перорального антагониста C5aR авакопана, продемонстрировавших его высокую эффективность для лечения АНЦА-СВ.

Роль внеклеточных ловушек нейтрофилов

При АНЦА-СВ выраженность образования ВЛН ассоциируется с активностью и тяжестью заболевания [46]. Следует отметить, что презентация цитоплазматических антигенов может происходить как при экспрессии их на поверхности клеточной мембраны, так и в процессе высвобождения при образовании ВЛН [10]. В свою очередь, АНЦА способны индуцировать экспрессию молекулы адгезии ($\beta 2$ -интегрин) на мембране нейтрофилов, что является необходимым условием для формирования ВЛН [47].

В составе ВЛН выявляют более 300 белков, в том числе подвергнутых посттрансляционной модификации, при этом ДНК и гистоны являются основными компонентами всех типов ВЛН [10, 48]. Для образования ВЛН необходима пептидил-аргинин деаминаза 4-го типа (PAD4, *peptidyl arginine deaminase 4*) — фермент, участвующий в цитруллинировании гистонов, а также МПО и нейтрофильная эластаза, способствующие деконденсации и высвобождению хроматина. На ранней стадии АНЦА-СВ в почке в зоне фибриноидного некроза обнаруживают отложения цитруллинированного гистона, МПО и PAD4 [49], а также усиленное образование ВЛН, содержащих LAMP-2 [8].

При АНЦА-СВ ВЛН присутствуют в пораженных клубочках почек [8, 49], коже [50], в структуре тромба [51]. Показано, что активированные тромбоциты способствуют формированию ВЛН [52]. Так, тромбоцитарный фактор 4 (CXCL4, *chemokine (C-X-C motif) ligand 4*), высвобождаемый тромбоцитами после стимуляции агонистом TLR9, увеличивает образование ВЛН у пациентов с АНЦА-СВ [53]. ВЛН способны активировать аутореактивные В-клетки при помощи TLR9, что, в свою очередь, вызывает продукцию АНЦА [54].

Вместе с тем высказывается гипотеза двоякой роли АНЦА, которые, помимо индукции ВЛН, также могут способствовать их удалению, в частности посредством опсонизации и образования иммунных комплексов. Это предположение поддерживает выявленная у пациентов с ремиссией АНЦА-СВ отрицательная корреляция между содержанием в циркуляции антител к ПРЗ и остатками ВЛН [55].

Взаимодействие нейтрофилов с Т- и В-клетками

Цитокины, продуцируемые Т-клетками (ФНО- α , ГМ-КСФ, интерферон γ), могут премировать нейтрофилы [11, 14–16], запуская каскад патологических реакций, связанных с АНЦА. В свою очередь, нейтрофилы являются источником ИЛ-17. Отмечено, что сывороточный уровень ИЛ-17 и число циркулирующих аутоантиген-специфичных Th17-клеток у больных АНЦА-СВ повышены по сравнению со здоровыми донорами [56, 57]. В дебюте АНЦА-СВ с поражением почек уровень сывороточного креатинина коррелирует с числом клеток в ткани почки, экспрессирующих ИЛ-17 (нейтрофилов и Т-клеток) [58]. Интересно, что у пациентов с АНЦА-СВ наблюдается повышение в периферической крови уровней цитокинов, продуцируемых Th1, Th2 и Th17 (ИЛ-17+) клетками [59].

Показано, что α -токсин *Staphylococcus aureus*, носительство которого ассоциируется с рецидивом ГПА [60, 61],

способствует секреции CD4 Т-лимфоцитами ИЛ-17А [62]. Активация нейтрофилов и высвобождение ВЛН, направленных на захват и инактивацию бактерий, может приводить к экспансии АНЦА-реактивных В-клеток [54, 63].

В-клетки играют ключевую роль в патогенезе АНЦА-СВ [4, 5, 24, 64]. В свою очередь, нейтрофилы способны оказывать влияние на функции В-клеток, поскольку потенциально являются источником В-лимфоцитарного стимулятора (BAFF, *B cell activating factor*) и лиганда, индуцирующего пролиферацию (APRIL, *a proliferation-inducing ligand*), способствующих дифференцировке, пролиферации и выживанию В-клеток [65, 66]. Показано *in vitro*, что нейтрофилы после стимуляции АНЦА выделяют BAFF и APRIL [67]. В крови пациентов с АНЦА-СВ выявляют повышение уровня BAFF, отмечают корреляцию между BAFF и титром АНЦА, активностью заболевания [68–70]. Высокий уровень BAFF может смещать функции В-клеток в сторону аутореактивного репертуара [68]. Таким образом, активированные нейтрофилы могут усиливать АНЦА-индуцированное повреждение, повышая выживание В-клеток и дифференцировку плазматических клеток, что, в свою очередь, способствует усилению синтеза аутоантител [67].

АНЦА-СВ, нейтрофилы и экстракорпоральные методы лечения

У пациентов с АНЦА-СВ, нуждающихся в заместительной почечной терапии, отмечаются наиболее низкие показатели выживаемости [71]. Следует отметить, что перфузия крови через экстракорпоральный диализный контур может способствовать активации нейтрофилов, образованию ВЛН. Повышение уровня внеклеточной ДНК под влиянием ГД является предиктором смертности от всех причин в течение 1–3 лет [72].

Свидетельства активации нейтрофилов во время ГД представили S. Biebig и соавт. [73], показавшие, что через 2–4 часа после начала сеанса ГД повышаются уровни маркеров активации нейтрофилов, включая ВЛН, внеклеточной ДНК, кальпротектина, активности пероксидазы плазмы ($p < 0,05$). При этом изменение уровней ВЛН коррелировало с изменением активности пероксидазы и кальпротектина ($p < 0,05$ и $p = 0,02$ соответственно). После ГД отмечается значительное повышение в плазме уровней МПО и пентраксина 3 [74]. В период ГД уровень маркера активации эндотелия растворимой межклеточной молекулы адгезии коррелировал с образованием ВЛН ($p = 0,01$) [73]. При этом иммуносупрессанты (глюкокортикоиды (ГК), антимагнетолиты, ингибиторы кальциневрина) и антикоагулянтная терапия не влияли на активацию нейтрофилов под действием ГД. Интересно, что на фоне перитонеального диализа активация нейтрофилов была статистически значимо ниже ($p < 0,05$). В отличие от перитонеального диализа, при ГД большие объемы крови быстро и напрямую подвергаются воздействию чужеродных компонентов диализного контура.

При сравнении пациентов, получающих ГД и имеющих повышение С-реактивного белка (СРБ) более 10 мг/дл, с контролем (СРБ < 5 мг/дл), в группе воспаления в просвете мембраны полых волокон диализатора выявлено повышение уровня внеклеточной ДНК, амфотерина, МПО, ВЛН, фибриновых волокон и тромбоцитарных тромбов [75]. При этом молекулярные паттерны

повреждения ассоциировались с тяжестью диссеминированного внутрисосудистого свертывания, что свидетельствует о связи между воспалением, активацией коагуляции и тромбообразованием в диализаторе.

Обсуждается, что образование ВЛН во время ГД и их биологическая активность в период между сеансами ГД поддерживают системное воспаление [76]. Таким образом, активация нейтрофилов, комплемента и воспаление на фоне ГД выходят за рамки традиционных последствий бионесовместимости диализных мембран. Несомненно, у пациентов с АНЦА-СВ, получающих лечение ГД или другими экстракорпоральными методами, эти обстоятельства могут пролонгировать патологические реакции.

Опубликованный М. Walsh и соавт. в 2022 г. метаанализ девяти рандомизированных клинических исследований (РКИ) плазмообмена (ПО) у пациентов с АНЦА-СВ свидетельствовал о том, что процедура не оказывала позитивного влияния на смертность от всех причин [77], в том числе не выявлено доказательств клинически значимой пользы ПО при диффузном альвеолярном кровотечении. Кроме того, ПО на 8,5–13,5% повышал риск серьезных инфекций через 12 месяцев, и отсутствовало положительное влияние на показатели качества жизни [77].

На протяжении десятилетий ПО используют в качестве дополнительного метода лечения АНЦА-СВ, принимая во внимание прямую цитотоксическую роль АНЦА. В 1991 г. впервые описано применение ПО в схеме индукционной терапии у 48 пациентов с АНЦА-СВ и быстро прогрессирующим гломерулонефритом, что способствовало улучшению функции почек, в том числе с отменой ГД [78]. Позже эффективность ПО была подтверждена в РКИ МЕРЕХ [79]. С 2018 г. в Японии у пациентов с АНЦА-СВ и гломерулонефритом ПО (а также каскадная плазмодифiltrация) [80] покрывается системой страхования Японии.

Вместе с тем при анализе 427 случаев АНЦА-СВ с тяжелым поражением почек, подтвержденным биопсией [81], в общей когорте существенных преимуществ ПО не было обнаружено, но в группу с более вероятной пользой от ПО вошли пациенты с МПА, антителами к МПО, высоким уровнем креатинина, наличием в клубочках полулуний и гломерулосклероза, высоким индексом Брикса (учитывающим процент неизмененных клубочков, атрофии канальцев и интерстициального фиброза).

В последние годы появились исследования, ставящие под сомнение целесообразность применения ПО при АНЦА-СВ [77, 82, 83]. В частности, в опубликованном в 2020 г. крупном РКИ REXIVAS, включившем 704 пациента с АНЦА-СВ, не удалось продемонстрировать преимуществ ПО в отношении общего первичного исхода (терминальной стадии заболевания почек) и смертности через 12 месяцев [82]. В 2024 г. исследователи РКИ REXIVAS высказали мнение о том, что при АНЦА-СВ тяжелого течения ни ПО, ни ГК не оказывают влияние на риск рецидива [83].

В Японии с начала 1990-х гг. активно внедряются в клиническую практику методы сорбционного лейкоцитафереза (сЛЦА) для лечения аутоиммунных заболеваний, в первую очередь ревматоидного артрита (РА). Механизм удаления лейкоцитов при использовании сорбционного фильтра Cellsorba (Asahi Medical Co., Ltd., Япония) состоит в эффекте адгезии клеток к тонкому волокну (диаметром от 1,7 до 3,0 мкм) и механическом просеивании, при этом удаляется больше гранулоцитов и моноцитов, чем лимфоцитов [84]. У пациентов с РА после сЛЦА

в сыворотке крови статистически значимо уменьшаются концентрации ФНО- α , ИЛ-15, RANTES (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted), ГМКСФ [85], ИЛ-6 [86] и наблюдается снижение экспрессии на поверхности гранулоцитов CD11a, CD11b и CD18 [85]. При этом увеличение ИЛ-10 коррелировало с клиническим эффектом сЛЦА.

Сорбционная колонка Adacolumn (Japan Immuno Research Laboratories Co., Ltd., Япония), содержащая гранулы ацетилцеллюлозы диаметром 2 мм, связывает комплемент и, возможно, абсорбирует клетки, экспрессирующие рецепторы комплемента, включая CD11b [87]. Около 90% абсорбированных клеток составляют гранулоциты (преимущественно нейтрофилы), а также моноциты. Клиническая эффективность с уменьшением воспалительной активности после процедур могут быть объяснены как снижением выработки провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6 и ИЛ-8, так и изменением экспрессии молекул адгезии на нейтрофилах и других клетках [87, 88]. Степень снижения ФНО- α и ИЛ-1 после использования Adacolumn пропорциональна длительности лечения.

М. Hasegawa и соавт. опубликовали опыт применения сЛЦА с использованием Cellsorba и Adacolumn для лечения пациентов с АНЦА-СВ [89, 90]. Так, при сравнительном исследовании двух групп (комбинация сЛЦА и ГК внутри у 10 пациентов и ГК внутривенно и ГК внутри у 12 пациентов) статистически значимые различия в восстановлении функции почек отсутствовали, но отмечены лучшие показатели выживаемости через 1 год у пациентов с АНЦА-СВ, получавших сЛЦА (90% и 30% соответственно) [89]. После сЛЦА в плазме крови статистически значимо повышались концентрации растворимых рецепторов ФНО- α ($p < 0,001$) и ИЛ-10, снижалась экспрессия на гранулоцитах CD63 ($p < 0,05$) [90].

В качестве перспективного направления лечения активного АНЦА-СВ с потребностью в ГД можно рассматривать селективную плазмсорбцию внеклеточной ДНК с применением сорбционной колонки «НуклеоКор®», предназначенной для удаления внеклеточной ДНК и ВЛН в экстракорпоральных процедурах с обработкой 2–3 объемов плазмы. Уменьшение избыточного образования ВЛН в крови и ткани почек позволяет предотвратить вторичное повреждение нефронов плазменной внеклеточной ДНК. Показаны эффективность и безопасность колонки у пациентов с сепсисом [91]. Клинический опыт применения селективной плазмсорбции ДНК с использованием сорбционной колонки «НуклеоКор®», зарегистрированной в Российской Федерации (РЗН 2022/18982, 26.12.2024), получен при лечении системной красной волчанки [92].

Возможные стратегии терапии АНЦА-СВ, воздействующие на реакции нейтрофилов

Проведенные за последние годы исследования, во многом изменившие взгляды на механизмы АНЦА-СВ, подтвердили ключевую роль системы комплемента и поместили на одну из важных позиций блокаду C5aR с использованием его низкомолекулярного антагониста авакопана. Проведенные РПКИ стали основанием для разрешения к применению при АНЦА-СВ авакопана в октябре 2021 г. в США, в январе 2022 г. в Европе и в 2025 г. в России [43–45].

В РПКИ II фазы CLEAR (C5aR inhibitor on Leukocytes Exploratory ANCA-associated Renal Vasculitis) вошли 67 пациентов с АНЦА-СВ, получавших лечение циклофосфаном (ЦФ) и/или ритуксимабом (РТМ) [43]. Из них 23 пациента в течение 12 недель принимали преднизолон 60 мг/сут. и плацебо (контрольная группа), 22 — авакопан 60 мг/сут. и преднизолон 20 мг/сут., 22 — авакопан 60 мг/сут. без преднизолона. Первичным показателем эффективности была доля пациентов, достигших к 12-й неделе снижения Бирмингемского индекса активности васкулита (BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score) на $\geq 50\%$ от исходного. В результате клинический ответ на 12-й неделе был достигнут у 14 (70,0%) из 20 пациентов контрольной группы, у 19 (86,4%) из 22 пациентов в группе авакопан с преднизолоном (различия с контролем — 16,4%; $p=0,002$) и у 17 (81,0%) из 21 пациентов в группе авакопан без преднизолона (различия с контролем — 11,0%; $p=0,01$). Серьезные НР наблюдались у 4 (17%) из 23 пациентов контрольной группы и у 11 (25%) из 44 пациентов в группах, получавших авакопан.

Еще в одном РПКИ II фазы CLASSIC (Clinical ANCA Vasculitis Safety and Efficacy Study of Inhibitor of C5aR) у 42 пациентов с АНЦА-СВ в течение 12 недель оценивали эффективность и безопасность авакопана в комбинации со стандартной терапией (РТМ или ЦФ и преднизолон 60 мг/сут. с последующим его снижением до 10 мг/сут.) [44]. Пациенты были разделены на три группы: 13 пациентов принимали только стандартную терапию и плацебо, 13 пациентов — стандартную терапию и авакопан 10 мг/сут., 16 пациентов — стандартную терапию и авакопан 30 мг/сут. В результате снижение BVAS было значимым во всех трех группах, при этом по достижению ранней ремиссии авакопан 30 мг/сут. превосходил плацебо и авакопан 10 мг/сут. (20%, 8% и 15% соответственно). Серьезные НР возникли у 15% пациентов в группе плацебо и у 17% пациентов, получавших авакопан. Таким образом, авакопан в дополнение к стандартной терапии АНЦА-СВ продемонстрировал удовлетворительный профиль безопасности, в дозе 30 мг/сут. ускорял время достижения ремиссии.

В РПКИ III фазы ADVOCATE принял участие 331 пациент с АНЦА-СВ. Помимо ЦФ или РТМ, 116 из них получали авакопан, 165 — ГК [45]. Ремиссия на 26-й неделе (первая конечная точка) наблюдалась у 72,3% пациентов в группе авакопана и у 70,1% — в группе ГК ($p<0,001$). Устойчивая ремиссия на 52-й неделе (вторая конечная точка) достигнута у 65,7% в группе авакопана и у 54,9% — в группе ГК ($p<0,001$). В результате терапии авакопаном через 52 недели наблюдалось снижение относительного риска рецидива АНЦА-СВ на 54%. Результаты апостериорного анализа пациентов с исходным значением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 20 мл/мин продемонстрировали более выраженное повышение СКФ в интервале между 26-й и 52-й неделями на фоне авакопана в сравнении с группой ГК (33,9 и 26,7 мл/мин соответственно), при этом различия между значениями СКФ в двух группах сохранялись через 60 недель ($p=0,053$) [93]. Скорость снижения альбумино-креатининового соотношения была в 3 раза выше на фоне терапии авакопаном в сравнении с ГК. Применение авакопана позволило снизить среднюю кумулятивную дозу ГК на 56% в сравнении со стандартной схемой терапии, что способствовало уменьшению частоты любых НР, потенциально связанных с ГК (66,3% и 80,5% соответственно) [45]. Серьезные НР отмечены у 42,2% пациентов, получавших авакопан, и у 45,1% пациентов, получавших ГК;

серьезные инфекции — у 25% и 31% соответственно. Летальные исходы произошли в двух случаях в группе авакопана (прогрессирование АНЦА-СВ, пневмония) и в 4 случаях в группе ГК (генерализованный микоз, острый коронарный синдром, инфекционный плеврит, неизвестная причина) [45]. Таким образом, в РПКИ ADVOCATE у пациентов с АНЦА-СВ авакопан продемонстрировал сопоставимую эффективность через 26 недель и более высокие результаты в достижении и поддержании ремиссии через 52 недели в сравнении со стандартной терапией с применением высоких доз ГК. Применение авакопана позволяет значительно снизить дозу или заменить ГК в схеме индукционной терапии АНЦА-СВ при удовлетворительном профиле безопасности лечения.

При АНЦА-СВ в двух исследованиях II фазы (IXCHANGE — NCT03895801, US IXPLORE — NCT03712345) получены предварительные свидетельства безопасности и эффективности вилобелимаба, антител к C5a [94].

Опубликованы сообщения эффективного применения при АНЦА-СВ гуманизированного моноклонального антитела экулизумаба, ингибирующего расщепление компонента комплемента C5 и предотвращающего продукцию анафилатоксина C5a, который стимулирует хемотаксис нейтрофилов и нетоз [95]. Экулизумаб подавляет сборку мембраноатакующего комплекса, который может способствовать высвобождению ВЛН [96]. В настоящее время проходит клиническое исследование применения при АНЦА-СВ иптакопана, перорального ингибитора фактора В (NCT06388941).

Как обсуждалось, важную роль в патогенезе АНЦА-СВ играют ВЛН [10, 49, 97], при этом нейтрофилы можно стимулировать к высвобождению ВЛН несколькими путями, включая участие активированных тромбоцитов [53]. В связи с этим рассматривают возможность снижения высвобождения ВЛН за счет блокады активации тромбоцитов с использованием аспирина (необратимо ингибирующего циклооксигеназу и предотвращающего выработку тромбоксана A2), клопидогрела и тикагрелора (блокирующих рецептор тромбоцитов P2Y12) или дипиридамола (предотвращающего активацию как тромбоцитов, так и нейтрофилов) [98–100]. Моноклональное антитело к Р-селектину кризанлизумаб также ингибирует взаимодействие нейтрофилов с тромбоцитами и подавляет трансмиграцию лейкоцитов в зоне повреждения [101].

Предполагается, что моноклональные антитела-антагонисты ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб), ИЛ-6 (тоцилизумаб) и ФНО- α (инфликсимаб) снижают высвобождение ВЛН при аутоиммунных заболеваниях [102–105]. Хлорохин и гидроксихлорохин также могут препятствовать активации нейтрофилов и высвобождению ВЛН, потенциально предотвращая аутофагию и ингибируя TLR9 [106–108].

Ингибиторы хемокинового рецептора (CXCR, C-X-C chemokine receptor) 2-го типа данириксин и навариксин и ингибиторы CXCR1/2 ладариксин и репариксин способны предотвращать активацию нейтрофилов, уменьшать рекрутирование нейтрофилов и нетоз в легких [109–111].

Нейтрализующие антитела против хемокина CXCL4 значительно ингибировали образование ВЛН, стимулированное тромбоцитами, у пациентов с АНЦА-СВ [53]. На мышиных моделях сепсиса продемонстрировано, что применение моноклональных антител против CXCL4 (PF4) ограничивало высвобождение продуктов деградации ВЛН и снижало повреждение тканей [112].

Для подавления нетоза и нейтрализации токсичности продуктов деградации ВЛН было разработано множество агентов, направленных на внутриклеточные процессы. Так, CI-амидин, GSK484-166, GSK199-168 и BMS-P5-169 ингибируют активность PAD4, предотвращая деконденсацию хроматина, что предшествует высвобождению ВЛН [113–117].

Высвобождение из ВЛН цитруллинированных белков нарушает собственную толерантность организма, что приводит к синтезу антител против цитруллинированных белков [118], которые связываются с ВЛН, образуя с ними иммунные комплексы, что приводит к взаимодействию с Fc-рецепторами на поверхности нейтрофилов и дальнейшей стимуляции избыточного образования ВЛН [119]. Интересно, что в исследовании на мышах продемонстрировано существование подкласса противовоспалительных антител к цитруллинированному белку, предотвращающих развитие нетоза. Данные антитела опсонизируют высвобожденные ВЛН, увеличивая скорость их очищения макрофагами [118]. Планируются клинические исследования моноклонального антитела (CIT-013) к цитруллинированным гистонам H2A и H4, которое ингибирует нетоз и оказывает противовоспалительный эффект [120].

Препараты LDC7559 и дисульфидам препятствуют активности порообразующего белка гасдермина D, который способствует развитию нетоза путем пироптоза, позволяя МПО и нейтрофильной эластазе проникать в ядро и вызывать деконденсацию хроматина [121, 122]. Показано, что селективный пероральный ингибитор МПО PF-1355 снижает в плазме крови активность МПО, в экспериментальной модели болезни Гудпасчера у животных PF-1355 полностью устранял альбуминурию и восстанавливал функцию почек [123]. Имеются данные о том, что ингибитор норадреналина сивелестат и ингибитор альфа1-протеиназы проластин способны подавлять активность нейтрофильной эластазы [124].

Предполагается, что N-ацетилцистеин, метформин и колхицин оказывают влияние на уменьшение синтеза активных форм кислорода (АФК), тем самым подавляя нетоз, опосредованный АФК [125, 126].

Обсуждая терапевтические эффекты подавления ферроптоза, варианта регулируемого некроза нейтрофилов, для предотвращения повреждения тканей рассматриваются ингибиторы длинноцепочечной КоА-лигазы жирных кислот 4 росиглитазон, PD146176 и дефероксамин, а также небольшие молекулы ферростатинов и липрокс-статинов, которые ингибируют перекисное окисление липидов, возможно, действуя как улавливающие радикалы антиоксиданты [127]. Однако перспективы их использования в клинической практике при АНЦА-СВ ограничены низкой эффективностью.

Заключение

Таким образом, в результате углубления представлений о патологии нейтрофилов за последние годы арсенал терапии АНЦА-СВ пополнился новыми перспективными терапевтическими стратегиями, прежде всего нацеленными на систему компонентов комплемента. Внедрение авакопана, одобренного для применения при АНЦА-СВ, открывает новую парадигму лечения без использования ГК. Несомненно, необходимо продолжение углубленных исследований роли нейтрофилов в патогенезе АНЦА-СВ, что будет способствовать дальнейшему прогрессу в ревматологии.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциально-го конфликта интересов, требующего раскрытия, в данной статье.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и иных взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили 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
- Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1366–1383. doi: 10.1002/art.41773
- Bertram A, Lovric S, Engel A, Beese M, Wyss K, Hertel B, et al. Circulating ADAM17 level reflects disease activity in proteinase-3 ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(11):2860–2870. doi: 10.1681/ASN.2014050477
- Borregaard N, Cowland JB. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood.* 1997;89:3503–3521. doi: 10.1182/blood.V89.10.3503
- McKinney EF, Willcocks LC, Broecker V. The immunopathology of ANCA-associated vasculitis. *Semin Immunopathol.* 2014;36:461–478. doi: 10.1007/s00281-014-0436-6
- Kain R, Matsui K, Exner M, Binder S, Schaffner G, Sommer EM, et al. A novel class of autoantigens of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis: The lysosomal membrane glycoprotein h-lamp-2 in neutrophil granulocytes and a related membrane protein in glomerular endothelial cells. *J Exp Med.* 1995;181(2):585–597. doi: 10.1084/jem.181.2.585
- Peschel A, Basu N, Benharkou A, Brandes R, Brown M, Rees AJ, et al. Autoantibodies to hLAMP-2 in ANCA-negative pauci-immune focal necrotizing GN. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(3):455–463. doi: 10.1681/ASN.2013030320
- Tang S, Zhang Y, Yin SW, Gao XJ, Shi WW, Wang Y, et al. Neutrophil extracellular trap formation is associated with autophagy-related signalling in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Immunol.* 2015;180(3):408–418. doi: 10.1111/cei.12589
- Sorensen OE, Borregaard N. Neutrophil extracellular traps – the dark side of neutrophils. *J Clin Invest.* 2016;126:1612–1620. doi: 10.1172/JCI184538
- Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Решетняк ТМ, Алексанкин АП, Рубцов ЮП. Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(5):513–530. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Reshetnyak TM, Aleksankin AP, Rubtsov YuP. The role of NETosis in the pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science*

- and Practice*. 2023;61(5):513-530 (In Russ.)). doi: 10.47360/1995-4484-2023-513-530
11. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:4115-4119. doi: 10.1073/pnas.87.11.4115
12. Csernok E, Ernst M, Schmitt W, Bainton DF, Gross WL. Activated neutrophils express proteinase 3 on their plasma membrane *in vitro* and *in vivo*. *Clin Exp Immunol*. 1994;95(2):244-250. doi: 10.1111/j.1365-2249.1994.tb06518.x
13. Noronha IL, Krüger C, Andrassy K, Ritz E, Waldherr R. *In situ* production of TNF-alpha, IL-1 beta and IL-2R in ANCA-positive glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1993;43(3):682-692. doi: 10.1038/ki.1993.98
14. Charles LA, Caldas ML, Falk RJ, Terrell RS, Jennette JC. Antibodies against granule proteins activate neutrophils *in vitro*. *J Leukoc Biol*. 1991;50(6):539-546. doi: 10.1002/jlb.50.6.539
15. Little MA, Smyth CL, Yadav R, Ambrose L, Cook HT, Nourshargh S, et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies directed against myeloperoxidase augment leukocyte-microvascular interactions *in vivo*. *Blood*. 2005;106(6):2050-2058. doi: 10.1182/blood-2005-03-0921
16. Condliffe AM, Kitchen E, Chilvers ER. Neutrophil priming: Pathophysiological consequences and underlying mechanisms. *Clin Sci (Lond)*. 1998;94(5):461-471. doi: 10.1042/cs0940461
17. Huugen D, Xiao H, van Esch A, Falk RJ, Peutz-Kootstra CJ, Buurman WA, et al. Aggravation of anti-myeloperoxidase antibody-induced glomerulonephritis by bacterial lipopolysaccharide: Role of tumor necrosis factor-alpha. *Am J Pathol*. 2005;167(1):47-58. doi: 10.1016/s0002-9440(10)62952-5
18. 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
19. Yuan J, Gou SJ, Huang J, Hao J, Chen M, Zhao MH. C5a and its receptors in human anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):R140. doi: 10.1186/ar3873
20. Berti A, Cavalli G, Campochiaro C, Guglielmi B, Baldissera E, Cappio S, et al. Interleukin-6 in ANCA-associated vasculitis: Rationale for successful treatment with tocilizumab. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(1):48-54. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.002
21. Cockwell P, Brooks CJ, Adu D. Interleukin-8: A pathogenetic role in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1999;55(3):852-863. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.055003852.x
22. Hewins P, Morgan MD, Holden N, Neil D, Williams JM, Savage CO, et al. IL-18 is upregulated in the kidney and primes neutrophil responsiveness in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int*. 2006;69(3):605-615. doi: 10.1038/sj.ki.5000167
23. Hellmich B, Csernok E, Trabandt A. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) but not granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) induces plasma membrane expression of proteinase 3 (PR3) on neutrophils *in vitro*. *Clin Exp Immunol*. 2000;120:392-398. doi: 10.1046/j.1365-2249.2000.01205.x
24. Mukae H, Matsumoto N, Ashtani J, Mashimoto H, Kadota J, Nakazato M, et al. Neutrophil-related cytokines and neutrophil products in bronchoalveolar lavage fluid of a patient with ANCA negative Wegener's granulomatosis. *Eur Respir J*. 1996;9(9):1950-1954. doi: 10.1183/09031936.96.09091950
25. Halbach L, Lesavre P. Endothelium-neutrophil interactions in ANCA-associated diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1449-1461. doi: 10.1681/ASN.2012020119
26. Nomura H, Imazeki I, Oheda M, Kubota N, Tamura M, Ono M, et al. Purification and characterization of human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *EMBO J*. 1986;5(5):871-876. doi: 10.1002/j.1460-2075.1986.tb04297.x
27. Kettritz R, Jennette JC, Falk RJ. Crosslinking of ANCA-antigens stimulates superoxide release by human neutrophils. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8(3):386-394. doi: 10.1681/asn.V83386
28. Ohta N, Fukase S, Aoyagi M. Serum levels of soluble adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin in patients with Wegener's granulomatosis. *Auris Nasus Larynx*. 2001;28(4):311-314. doi: 10.1016/s0385-8146(01)00097-9
29. Kunkel SL, Standiford T, Kasahara K, Strieter RM. Interleukin-8 (IL-8): The major neutrophil chemotactic factor in the lung. *Exp Lung Res*. 1991;17(1):17-23. doi: 10.3109/01902149109063278
30. Korkmaz B, Horwitz MS, Jenne DE, Gauthier F. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. *Pharmacol Rev*. 2010;62(4):726-759. doi: 10.1124/pr.110.002733
31. Perera NC, Wiesmüller KH, Larsen MT, Schacher B, Eickholz P, Borregaard N, et al. NSP4 is stored in azurophilic granules and released by activated neutrophils as active endoprotease with restricted specificity. *J Immunol*. 2013;191(5):2700-2707. doi: 10.4049/jimmunol.1301293
32. Okrent DG, Lichtenstein AK, Ganz T. Direct cytotoxicity of polymorphonuclear leukocyte granule proteins to human lung-derived cells and endothelial cells. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(1):179-185. doi: 10.1164/ajrccm/141.1.179
33. Pepper RJ, Hamour S, Chavele KM, Todd SK, Rasmussen N, Flint S, et al. Leukocyte and serum S100A8/S100A9 expression reflects disease activity in ANCA-associated vasculitis and glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2013;83(6):1150-1158. doi: 10.1038/ki.2013.2
34. Pepper RJ, Draibe JB, Caplin B, Fervenza FC, Hoffman GS, Kallenberg CG, et al.; RAVE-Immune Tolerance Network Research Group. Association of serum calprotectin (S100A8/A9) level with disease relapse in proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(1):185-193. doi: 10.1002/art.39814
35. Moschen AR, Adolph TE, Gerner RR, Wieser V, Tilg H. Lipocalin-2: A master mediator of intestinal and metabolic inflammation. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(5):388-397. doi: 10.1016/j.tem.2017.01.003
36. Schreiber A, Rousselle A, Klocke J, Bachmann S, Popovic S, Bontscho J, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin protects from ANCA-induced GN by inhibiting T_H17 immunity. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(7):1569-1584. doi: 10.1681/ASN.2019090879
37. Chen M, Jayne D, Zhao MH. Complement in ANCA-associated vasculitis: Mechanisms and implications for management. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:359-367. doi: 10.1038/nrneph.2017.37
38. Camous L, Roumenina L, Bigot S, Brachemi S, Frémeaux-Bacchi V, Lesavre P, et al. Complement alternative pathway acts as a positive feedback amplification of neutrophil activation. *Blood*. 2011;117(4):1340-1349. doi: 10.1182/blood-2010-05-283564
39. Bekker P, Dairaghi D, Seitz L, Leleti M, Wang Y, Ertl L, et al. Characterization of pharmacologic and pharmacokinetic properties of CCX168, a potent and selective orally administered complement 5a receptor inhibitor, based on preclinical evaluation and randomized phase 1 clinical study. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164646. doi: 10.1371/journal.pone.0164646
40. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, Ertl LS, Baumgart T, Wang Y, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(2):225-231. doi: 10.1681/ASN.2013020143
41. Almaani S, Song H, Suthanthira M, Toy C, Fussner LA, Meara A, et al. Urine and plasma complement Ba levels during disease flares in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Kidney Int Rep*. 2023;8(11):2421-2427. doi: 10.1016/j.ekir.2023.08.017
42. Wirthmueller U, Dewald B, Thelen M, Schäfer MK, Stover C, Whaley K, et al. Properdin, a positive regulator of complement activation, is released from secondary granules of stimulated peripheral blood neutrophils. *J Immunol*. 1997;158(9):4444-4451.
43. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, et al.; CLEAR Study Group. 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
44. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, Spiera RF, Rovin BH, Bombardieri A, et al.; CLASSIC Investigators. Adjunctive treatment

- with avacopan, an oral C5a receptor inhibitor, in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2(11):662-671. doi: 10.1002/acr2.11185
45. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384(7):599-609. doi: 10.1056/NEJMoa2023386
46. Renson T, Kelly MM, Benediktsson H, Grundhoefer N, Luca N, Miettinen P, et al. Non-invasive biomarkers of disease activity and organ damage in ANCA-associated vasculitis: A systematic review. *RMD Open.* 2024;10(1):e003579. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003579
47. Lelliott PM, Nishide M, Pavillon N, Okita Y, Shibahara T, Mizuno Y, et al. Cellular adhesion is a controlling factor in neutrophil extracellular trap formation induced by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Immunohorizons.* 2022;6(2):170-183. doi: 10.4049/immunohorizons.2200012
48. Petretto A, Bruschi M, Pratesi F, Croia C, Candiano G, Ghigeri G, et al. Neutrophil extracellular traps (NET) induced by different stimuli: A comparative proteomic analysis. *PLoS One.* 2019;14(7):e0218946. doi: 10.1371/journal.pone.0218946
49. Yoshida M, Sasaki M, Sugisaki K, Yamaguchi Y, Yamada M. Neutrophil extracellular trap components in fibrinoid necrosis of the kidney with myeloperoxidase-ANCA-associated vasculitis. *Clin Kidney J.* 2013;6(3):308-312. doi: 10.1093/ckj/sft048
50. Abreu-Velez AM, Smith JG Jr, Howard MS. Presence of neutrophil extracellular traps and antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with vasculitides. *N Am J Med Sci.* 2009;1(6):309-313.
51. Imamoto T, Nakazawa D, Shida H, Suzuki A, Otsuka N, Tomaru U, et al. Possible linkage between microscopic polyangiitis and thrombosis via neutrophil extracellular traps. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(1):149-150.
52. Von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, Chandraratne S, Konrad I, Lorenz M, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice *in vivo*. *J Exp Med.* 2012;209(4):819-835. doi: 10.1084/jem.20112322
53. Matsumoto K, Yasuoka H, Yoshimoto K, Suzuki K, Takeuchi T. Platelet CXCL4 mediates neutrophil extracellular traps formation in ANCA-associated vasculitis. *Sci Rep.* 2021;11(1):222. doi: 10.1038/s41598-020-80685-4
54. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönermarck U, Back W, Gross WL, Werb Z, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med.* 2009;15(6):623-625. doi: 10.1038/nm.1959
55. Söderberg D, Kurz T, Motamedi A, Hellmark T, Eriksson P, Segelmark M. Increased levels of neutrophil extracellular trap remnants in the circulation of patients with small vessel vasculitis, but an inverse correlation to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies during remission. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(11):2085-2094. doi: 10.1093/rheumatology/kev217
56. Abdulhadi WH, Stegeman CA, Limburg PC, Kallenberg CG. Skewed distribution of Th17 lymphocytes in patients with Wegener's granulomatosis in remission. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):2196-2205. doi: 10.1002/art.23557
57. Hemdan NY, Birkenmeier G, Wichmann G, Abu El-Saad AM, Krieger T, Conrad K, et al. Interleukin-17-producing T helper cells in autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2010;9(11):785-792. doi: 10.1016/j.autrev.2010.07.003
58. Velden J, Paust HJ, Hoxha E, Turner JE, Steinmetz OM, Wolf G, et al. Renal IL-17 expression in human ANCA-associated glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;302(12):F1663-F1673. doi: 10.1152/ajprenal.00683.2011
59. Мазуров ВИ, Долгих СВ. Диагностическая значимость биологических маркеров при первичных системных некротизирующих васкулитах. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова.* 2010;1(2):4-8. [Mazurov VI, Dolgikh SV. The significance of the biologic markers in primary necrotizing vasculitis diagnosis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2010;1(2):4-8 (In Russ.).]
60. Niebuhr M, Gathmann M, Scharonow H, Mamerow D, Mommer S, Balaji H, et al. Staphylococcal alpha-toxin is a strong inducer of interleukin-17 in humans. *Infect Immun.* 2011;79(4):1615-1622. doi: 10.1128/IAI.00958-10
61. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1994;120(1):12-17. doi: 10.7326/0003-4819-120-1-199401010-00003
62. Laudien M, Gadola SD, Podschun R, Hedderich J, Paulsen J, Reinhold-Keller E, et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and endonasal activity in Wegener's granulomatosis as compared to rheumatoid arthritis and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(1 Suppl 57):51-55.
63. Hurtado PR, Jeffs L, Nitschke J, Patel M, Sarvestani G, Cassidy J, et al. CpG oligodeoxynucleotide stimulates production of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ANCA associated vasculitis. *BMC Immunol.* 2008;9:34. doi: 10.1186/1471-2172-9-34
64. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57:1-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solov'yev SK, Avdeeva AS, et al. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(Suppl 1):3-40 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
65. Huard B, McKee T, Bosshard C, Durual S, Matthes T, Myit S, et al. APRIL secreted by neutrophils binds to heparan sulfate proteoglycans to create plasma cell niches in human mucosa. *J Clin Invest.* 2008;118(8):2887-2895. doi: 10.1172/JCI33760
66. Scapini P, Nardelli B, Nadali G, Calzetti F, Pizzolo G, Montecucco C, et al. G-CSF-stimulated neutrophils are a prominent source of functional BlyS. *J Exp Med.* 2003;197(3):297-302. doi: 10.1084/jem.20021343
67. Holden NJ, Williams JM, Morgan MD, Challa A, Gordon J, Pepper RJ, et al. ANCA-stimulated neutrophils release BlyS and promote B cell survival: A clinically relevant cellular process. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(12):2229-2233. doi: 10.1136/ard.2011.153890
68. Schneeweis C, Rafalowicz M, Feist E, Buttgerit F, Rudolph PE, Burmester GR, et al. Increased levels of BlyS and sVCAM-1 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides (AAV). *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(1 Suppl 57):62-66.
69. Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG, Stegeman CA. Plasma levels of soluble interleukin 2 receptor, soluble CD30, interleukin 10 and B cell activator of the tumour necrosis factor family during follow-up in vasculitis associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies: Associations with disease activity and relapse. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(11):1484-1489. doi: 10.1136/ard.2005.046219
70. Nagai M, Hirayama K, Ebihara I, Shimohata H, Kobayashi M, Koyama A. Serum levels of BAFF and APRIL in myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis: Association with disease activity. *Nephron Clin Pract.* 2011;118(4):c339-c345. doi: 10.1159/000323393
71. Saez-Alamo B, Moi L, Bajema I, Berden A, Flossmann O, Hruskova Z, et al. Long-term outcome of kidney function in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(9):1483-1493. doi: 10.1093/ndt/gfae018
72. Goligorsky MS. NET formation in dialysis: A valuable, albeit mysterious and enticing predictor of mortality. *Am J Nephrol.* 2020;51(11):849-851. doi: 10.1159/000510772
73. Bieber S, Muczynski KA, Lood C. Neutrophil activation and neutrophil extracellular trap formation in dialysis patients. *Kidney Med.* 2020;2(6):692-698.e1. doi: 10.1016/j.xkme.2020.06.014
74. Fukushi T, Yamamoto T, Yoshida M, Fujikura E, Miyazaki M, Nakayama M. Enhanced neutrophil apoptosis accompanying myeloperoxidase release during hemodialysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):21747. doi: 10.1038/s41598-020-78742-z

75. Okamoto K, Ito T, Sato S, Yamamoto M, Takahashi M, Takahashi Y, et al. Damage-associated molecular patterns as mediators of thrombus formation on dialyzer membrane in critically ill patients. *ASAIO J.* 2024;70(10):898-903. doi: 10.1097/MAT.0000000000002200
76. Canaud B, Stenvinkel P, Scheiwe R, Stepan S, Bowry S, Castellano G. The Janus-faced nature of complement in hemodialysis: Interplay between complement, inflammation, and bioincompatibility unveiling a self-amplifying loop contributing to organ damage. *Front Nephrol.* 2024;4:1455321. doi: 10.3389/fneph.2024.1455321
77. Walsh M, Collister D, Zeng L, Merkel PA, Pusey CD, Guyatt G, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: An updated systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;376:e064604. doi: 10.1136/bmj-2021-064604
78. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lockwood CM. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int.* 1991;40(4):757-763. doi: 10.1038/ki.1991.272
79. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al.; European Vasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(7):2180-2188. doi: 10.1681/ASN.2007010090
80. Abe T, Matsuo H, Abe R, Abe S, Asada H, Ashida A, et al. The Japanese Society for Apheresis clinical practice guideline for therapeutic apheresis. *Ther Apher Dial.* 2021;25(6):728-766. doi: 10.1111/1744-9987.13749
81. Nezam D, Porcher R, Grolleau F, Morel P, Titeca-Beauport D, Faguer S, et al. Kidney histopathology can predict kidney function in ANCA-associated vasculitides with acute kidney injury treated with plasma exchanges. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(3):628-637. doi: 10.1681/ASN.2021060771
82. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al.; PEXIVAS Investigators. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622-631. doi: 10.1056/NEJMoa1803537
83. Junek ML, Merkel PA, Vilayur E, Wald R, Khalidi N, Jayne D, et al.; PEXIVAS Investigators. Risk of relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a randomized controlled trial of plasma exchange and glucocorticoids. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(9):1431-1438. doi: 10.1002/art.42843
84. Ueki Y, Yamasaki S, Kanamoto Y, Kawazu T, Yano M, Matsumoto K, et al. Evaluation of filtration leukocytapheresis for use in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(2):165-171. doi: 10.1093/rheumatology/39.2.165
85. Hidaka T, Suzuki K, Kawakami M, Okada M, Kataharada K, Shinohara T, et al. Dynamic changes in cytokine levels in serum and synovial fluid following filtration leukocytapheresis therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Apher.* 2001;16(2):74-81. doi: 10.1002/jca.1016
86. Kempe K, Tsuda H, Yang K, Yamaji K, Kanai Y, Hashimoto H. Filtration leukocytapheresis therapy in the treatment of rheumatoid arthritis patients resistant to or failed with methotrexate. *Ther Apher Dial.* 2004;8(3):197-205. doi: 10.1111/j.1526-0968.2004.00132.x
87. Kyogoku M, Kasukawa R. Clinical and basic studies on the G-1 column, a new extracorporeal therapeutic device effective in controlling rheumatoid arthritis. *Inflamm Res.* 1998;47(Suppl 3):S166-S176. doi: 10.1007/s000110050311
88. Fujimori J, Yoshino S, Koiwa M, Hirai H, Shiga H, Hayama N, et al. Improvement in rheumatoid arthritis following application of an extracorporeal granulotrap column, G-1. *Rheumatol Int.* 1996;15(5):175-180. doi: 10.1007/BF00290518
89. Hasegawa M, Watanabe A, Takahashi H, Takahashi K, Kasugai M, Kawamura N, et al. Treatment with cytapheresis for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis and its effect on anti-inflammatory factors. *Ther Apher Dial.* 2005;9(4):297-302. doi: 10.1111/j.1744-9987.2005.00285.x
90. Hasegawa M, Nishii C, Kabutan N, Kato M, Ohashi A, Nakai S, et al. Effects of cytapheresis on tumor necrosis factor receptor and on expression of CD63 in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Ther Apher Dial.* 2007;11(5):337-340. doi: 10.1111/j.1744-9987.2007.00496.x
91. Aswani A, Abramovsky S, Afanasieva M, Pokrovsky NS, Sokolov AA, Adamova I, et al. Safety and performance of the nucleo-capture column for selective cfDNA/NETs apheresis in patients with sepsis (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04749238). *ISFA – E-ISFA 2023 Program & Abstract Booklet*; 2023.
92. Асеева ЕА, Покровский НС, Соловьев СК, Николаева ЕВ, Никишина НЮ, Абдуллин ЕТ, и др. Первый клинический опыт применения селективной плазмасорбции ДНК с использованием сорбционной колонки «НуклеоКор®» при лечении системной красной волчанки. *Современная ревматология.* 2024;18(2):75-80. [Aseeva EA, Pokrovsky NS, Soloviev SK, Nikolaeva EV, Nikishina NY, Abdullin ET, et al. The first clinical experience with selective DNA plasmadsorption using the NucleoCapture Device in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology Journal.* 2024;18(2):75-80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-2-75-80
93. Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW, Merkel PA, Bruchfeld A, Yue H, et al.; ADVOCATE Study Group. Renal recovery for patients with ANCA-associated vasculitis and low eGFR in the ADVOCATE trial of avacopan. *Kidney Int Rep.* 2023;8(4):860-870. doi: 10.1016/j.ekir.2023.01.039
94. Merkel P, Hellmich B, Pfaff A, Müller C, Startseva E, Jayne D. A randomized, double-blind, phase II study of glucocorticoid replacement by vilobelimab, an anti-C5a monoclonal antibody, in ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74 (Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/a-randomized-double-blind-phase-ii-study-of-glucocorticoid-replacement-by-vilobelimab-an-anti-c5a-monoclonal-antibody-in-anca-associated-vasculitis> (Accessed: 29th April 2025).
95. Фролова НФ, Томила НА, Котенко ОН, Подкорытова ОЛ, Исхаков РТ, Усатюк СС, и др. Экулизумаб в лечении АНЦА-ассоциированного васкулита, осложненного Covid-19. Клинические наблюдения. *Нефрология и диализ.* 2020;22:33-45. [Frolova NF, Tomilina NA, Kotenko ON, Podkorytova OL, Ishakov RT, Usatyuk SS, et al. Eculizumab in treatment of ANCA-associated vasculitis complicated with Covid-19. Clinical observations. *Nephrology and Dialysis.* 2020;22:33-45 (In Russ.)]. doi: 10.28996/2618-9801-2020-Special_Issue-33-45
96. van Bijnen ST, Wouters D, van Mierlo GJ, Muus P, Zeerleder S. Neutrophil activation and nucleosomes as markers of systemic inflammation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Effects of eculizumab. *J Thromb Haemost.* 2015;13(11):2004-2011. doi: 10.1111/jth.13125
97. Negreros M, Flores-Suárez LF. A proposed role of neutrophil extracellular traps and their interplay with fibroblasts in ANCA-associated vasculitis lung fibrosis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102781. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102781
98. Wood AJJ, Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med.* 1994;330:1287-1294. doi: 10.1056/NEJM199405053301808
99. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001;345(25):1809-1817. doi: 10.1056/NEJMoa003199
100. Leon C, Ravanat C, Freund M, Cazenave JP, Gachet C. Differential involvement of the P2Y1 and P2Y12 receptors in platelet procoagulant activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(10):1941-1947. doi: 10.1161/01.ATV.0000092127.16125.E6
101. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, et al. Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2017;376(5):429-439. doi: 10.1056/NEJMoa1611770
102. Liberale L, Holy EW, Akhmedov A, Bonetti NR, Nietlispach F, Matter CM, et al. Interleukin-1 β mediates arterial thrombus formation via NET-associated tissue factor. *J Clin Med.* 2019;8(12):2072. doi: 10.3390/jcm8122072

103. Gomes T, Várady CBS, Lourenço AL, Mizurini DM, Rondon AMR, Leal AC, et al. IL-1 β blockade attenuates thrombosis in a neutrophil extracellular trap-dependent breast cancer model. *Front Immunol*. 2019;10:2088. doi: 10.3389/fimmu.2019.02088
104. Hudock KM, Collins MS, Imbrogno M, Snowball J, Kramer EL, Brewington JJ, et al. Neutrophil extracellular traps activate IL-8 and IL-1 expression in human bronchial epithelia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;319(1):L137-L147. doi: 10.1152/ajplung.00144.2019
105. Ohyama A, Osada A, Kawaguchi H, Kurata I, Nishiyama T, Iwai T, et al. Specific increase in joint neutrophil extracellular traps and its relation to interleukin 6 in autoimmune arthritis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7633. doi: 10.3390/ijms22147633
106. Zhang S, Zhang Q, Wang F, Guo X, Liu T, Zhao Y, et al. Hydroxychloroquine inhibiting neutrophil extracellular trap formation alleviates hepatic ischemia/reperfusion injury by blocking TLR9 in mice. *Clin Immunol*. 2020;216:108461. doi: 10.1016/j.clim.2020.108461
107. Boone BA, Murthy P, Miller-Ocuin J, Doerfler WR, Ellis JT, Liang X, et al. Chloroquine reduces hypercoagulability in pancreatic cancer through inhibition of neutrophil extracellular traps. *BMC Cancer*. 2018;18(1):678. doi: 10.1186/s12885-018-4584-2
108. Murthy P, Singhi AD, Ross MA, Loughran P, Paragomi P, Papachristou GI, et al. Enhanced neutrophil extracellular trap formation in acute pancreatitis contributes to disease severity and is reduced by chloroquine. *Front Immunol*. 2019;10:28. doi: 10.3389/fimmu.2019.00028
109. Madan A, Chen S, Yates P, Washburn ML, Roberts G, Peat AJ, et al. Efficacy and safety of danirixin (GSK1325756) co-administered with standard-of-care antiviral (oseltamivir): A phase 2b, global, randomized study of adults hospitalized with influenza. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(4):ofz163. doi: 10.1093/ofid/ofz163
110. Holz O, Khalilieh S, Ludwig-Sengpiel A, Watz H, Stryszak P, Soni P, et al. SCH527123, a novel CXCR2 antagonist, inhibits ozone-induced neutrophilia in healthy subjects. *Eur Respir J*. 2010;35(3):564-570. doi: 10.1183/09031936.00048509
111. Mattos MS, Ferrero MR, Kraemer L, Lopes GAO, Reis DC, Cassali GD, et al. CXCR1 and CXCR2 inhibition by ladarixin improves neutrophil-dependent airway inflammation in mice. *Front Immunol*. 2020;11:566953. doi: 10.3389/fimmu.2020.566953
112. Gollomp K, Sarkar A, Harikumar S, Seeholzer SH, Arepally GM, Hudock K, et al. Fc-modified HIT-like monoclonal antibody as a novel treatment for sepsis. *Blood*. 2020;135(10):743-754. doi: 10.1182/blood.2019002329
113. Knight JS, Subramanian V, O'Dell AA, Yalavarthi S, Zhao W, Smith CK, et al. Peptidylarginine deiminase inhibition disrupts NET formation and protects against kidney, skin and vascular disease in lupus-prone MRL/lpr mice. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2199-2206. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205365
114. Cedervall J, Dragomir A, Saupe F, Zhang Y, Ärnlov J, Larsson E, et al. Pharmacological targeting of peptidylarginine deiminase 4 prevents cancer-associated kidney injury in mice. *Oncimmunology*. 2017;6(8):e1320009. doi: 10.1080/2162402X.2017.1320009
115. Du M, Yang L, Gu J, Wu J, Ma Y, Wang T. Inhibition of peptidyl arginine deiminase-4 prevents renal ischemia-reperfusion-induced remote lung injury. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:1724206. doi: 10.1155/2020/1724206
116. Willis VC, Banda NK, Cordova KN, Chandra PE, Robinson WH, Cooper DC, et al. Protein arginine deiminase 4 inhibition is sufficient for the amelioration of collagen-induced arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2017;188(2):263-274. doi: 10.1111/cei.12932
117. Li M, Lin C, Deng H, Strnad J, Bernabei L, Vogl DT, et al. A novel peptidylarginine deiminase 4 (PAD4) inhibitor BMS-P5 blocks formation of neutrophil extracellular traps and delays progression of multiple myeloma. *Mol Cancer Ther*. 2020;19(7):1530-1538. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-19-1020
118. Chirivi RGS, van Rosmalen JWG, van der Linden M, Euler M, Schmets G, Bogatkevich G, et al. Therapeutic ACPA inhibits NET formation: A potential therapy for neutrophil-mediated inflammatory diseases. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(6):1528-1544. doi: 10.1038/s41423-020-0381-3
119. Liu J, Gao J, Wu Z, Mi L, Li N, Wang Y, et al. Anti-citrullinated protein antibody generation, pathogenesis, clinical application, and prospects. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:802934. doi: 10.3389/fmed.2021.802934
120. van der Linden M, Kumari S, Montizaan D, van Dalen S, Kip A, Foster M, et al. Anti-citrullinated histone monoclonal antibody CIT-013, a dual action therapeutic for neutrophil extracellular trap-associated autoimmune diseases. *MAbs*. 2023;15(1):2281763. doi: 10.1080/19420862.2023.2281763
121. Hu JJ, Liu X, Xia S, Zhang Z, Zhang Y, Zhao J, et al. FDA-approved disulfiram inhibits pyroptosis by blocking gasdermin D pore formation. *Nat Immunol*. 2020;21(7):736-745. doi: 10.1038/s41590-020-0669-6
122. Viola-Rhenals M, Patel KR, Jaimes-Santamaria L, Wu G, Liu J, Dou QP. Recent advances in antabuse (Disulfiram): The importance of its metal-binding ability to its anticancer activity. *Curr Med Chem*. 2018;25(4):506-524. doi: 10.2174/0929867324666171023161121
123. Zheng W, Warner R, Ruggeri R, Su C, Cortes C, Skoura A, et al. PF-1355, a mechanism-based myeloperoxidase inhibitor, prevents immune complex vasculitis and anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;353(2):288-298. doi: 10.1124/jpet.114.221788
124. Maki C, Inoue Y, Ishihara T, Hirano Y, Kondo Y, Sueyoshi K, et al. Evaluation of appropriate indications for the use of sivelestat sodium in acute respiratory distress syndrome: A retrospective cohort study. *Acute Med Surg*. 2019;7(1):e471. doi: 10.1002/ams.2471
125. Vaidya K, Tucker B, Kurup R, Khandkar C, Pandzic E, Barraclough J, et al. Colchicine inhibits neutrophil extracellular trap formation in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(1):e018993. doi: 10.1161/JAHA.120.018993
126. Menegazzo L, Scatolini V, Cappellari R, Bonora BM, Albie-ro M, Bortolozzi M, et al. The antidiabetic drug metformin blunts NETosis *in vitro* and reduces circulating NETosis biomarkers *in vivo*. *Acta Diabetol*. 2018;55(6):593-601. doi: 10.1007/s00592-018-1129-8
127. Distéfano AM, Martin MV, Córdoba JP, Bellido AM, D'Ippólito S, Colman SL, et al. Heat stress induces ferroptosis-like cell death in plants. *J Cell Biol*. 2017;216(2):463-476. doi: 10.1083/jcb.201605110

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

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Попов И.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6373-332X>

Соколов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7004-0903>

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