

Н. И. Артишевская¹, Э. А. Михневич¹, М. А. Савченко¹,
Т. Г. Раевнева¹, Т. Г. Головко², Н. А. Кручина²

ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ (Часть I)

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «11 городская клиническая больница»²

Согласно последнему пересмотру классификации системных васкулитов Вегенера получил официальное название «Гранулематоз с полиангиитом» (ГПА). В статье освещены данные литературы по этиопатогенезу, диагностике, а также приведены современные данные о возможностях лечения. Особое внимание уделено вопросам дифференциальной диагностики ГПА, значению серологического исследования. Представлен спектр клинических особенностей, отличающих ГПА от заболеваний из группы ANCA-ассоциированных васкулитов, а также других нозологических форм. Приведены собственные клинические наблюдения гранулематоза с полиангиитом.

Ключевые слова: системные васкулиты, ANCA-ассоциированные васкулиты, гранулематоз с полиангиитом, лечение системных васкулитов.

N. I. Artishevskaja, E. A. Michnevitch, M. A. Savtshenko, T. G. Rayeuneva, T. G. Golovko, N. A. Krutshina

GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS: LITERATURE REVIEW. SERIES OF CLINICAL CASES

According to the latest revision of the systemic vasculitis classification Wegener's granulomatosis received the official name of «granulomatosis with polyangiitis» (GwP). The article highlights the information on etiology and pathogenesis, diagnosis, treatment of the disease. It also shows some up-to-date therapeutical approaches. Particular attention is paid to the differential diagnosis of GwP and its serological features, which can be measured and evaluated in each patient. Clinical characteristics that distinguish GwP from ANCA-associated vasculitis and other systemic connective tissue disorders are shown. Our own clinical data on granulomatosis with polyangiitis cases are also observed in this article.

Key words: systemic vasculitis, ANCA-associated vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, treatment of the systemic vasculitis.

Системные васкулиты являются редкими заболеваниями. Однако с середины 20 века их распространенность неуклонно растет. С другой стороны закономерен интерес ученых к изучению данной патологии: таинственной, трудно поддающейся лечению, имеющей очень серьезный прогноз. Со второй половины прошлого столетия и до настоящего времени ревматология, сформировавшись в отдельную научную и практическую отрасль, продемонстрировала выдающиеся достижения в фундаментальных и прикладных направлениях: уточнение патогенеза отдельных заболеваний, идентификация триггеров, в ряде случаев расшифровка этиологических факторов. Безусловным достижением являются и успехи в лечении системных васкулитов, что отражается в увеличении продолжительности жизни и улучшении ее качества у этих пациентов.

Этапы изучения системных васкулитов нашли свое отражение в терминологии, предлагаемых классификациях, совершенствовании диагностических критериев, базирующихся на принципах доказательной медицины. Первая международная согласительная конференция в Чапел Хилле по номенклатуре васкулитов и характеристике каждого из них состоялась в 1994 году [1]. В 2011 и 2012 года в Чапел Хилле прошли международные конференции, на которых были обсуждены и приняты классификация, унифицированные названия наиболее частых форм системных васкулитов и их определения. После согласования с экспертами в данной области из разных стран в 2013 году опубликована новая номенклатура системных васкулитов [2].

Самым распространенным системным васкулитом является гранулематоз Вегенера – гранулематоз с полиангиитом (ГПА). Согласно определению международной конференции в Чапел Хилле, гранулематоз с полиангиитом представляет собой некротизирующий васкулит с преимущественным поражением мелких сосудов, ассоциированный с антинуклеарными цитоплазматическими антителами (ANCA) к миелопероксидазе (MPO) или протеиназе 3 (PR3). При этом депозиты иммунных комплексов определяются в небольшом количестве или отсутствуют [2, 3, 4].

В группу васкулитов с преимущественным поражением мелких сосудов входят так же эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чарга – Стросс) и микроскопический полиангиит.

Гранулематоз с полиангиитом впервые был описан в далеком 1931 году Н. Klinger как вариант узелкового полиартериита. Затем F. Wegener в 1936 и 1939 годах представил заболевание как самостоятельную нозологическую форму, относящуюся к группе гранулематозов. F. Wegener описал трех пациентов (мужчину 38 лет, и двух женщин, 33 и 36 лет) с 4–7-месячным анамнезом лихорадки, с повышенной скоростью оседания эритроцитов, анемией, ринитом в дебюте заболевания, с последующим развитием стоматита, ларингита, фарингита и трахеита. В клинической картине заболевания преобладало поражение полости носа, а в гистологической картине у двух пациентов доминировали гранулематозные изменения с васкулитом многих сосудов и органов, в том числе с гломерулонефритом и формированием перигломерулярных гранулем. Хотя заболевание сопровождалось генерализованным артериитом, подобным таковому при узелковом полиартериите, F. Wegener в обеих своих работах рассматривал приведенные им случаи как уникальные на основании клинического течения и отличающихся патологоанатомических изменений [5].

С 1954 года заболевание называлось «гранулематоз Вегенера» в честь первого автора, выделившего его в отдельную нозологическую форму на основании типичных гистологических изменений и особенностей клинической картины [8]. На конференции 2011 г. Американской коллегией ревматологов (ACR), Европейской противоревматической лигой (EULAR) и Американским обществом нефрологов (ASN) предложено

альтернативное название системному васкулиту, носящему имя Ф. Вегенера, — «гранулематоз с полиангиитом» [6].

К настоящему времени опубликовано достаточно много работ, посвященных анализу вариантов течения васкулитов, эффективности различных схем лечения в зависимости от активности процесса, срокам начала терапии и другим вопросам. Выводы авторов базируются на большом клиническом материале: до 50–70 пациентов с отдельными нозологическими формами. Вместе с тем, в литературе недостаточно внимания уделяется вопросам дифференциальной диагностики не только васкулитов между собой или с отдельными системными заболеваниями соединительной ткани, но и общности клинических проявлений отдельных васкулитов с другими соматическими заболеваниями. Публикации научных материалов отечественных авторов касаются общих принципов диагностики и лечения васкулитов без описания собственного клинического опыта [7, 8, 9].

В то же время диагностика системных васкулитов в целом, и гранулематоза с полиангиитом в частности, процесс сложный, требующий выделения определенных клинических синдромов, позволяющих заподозрить данную группу заболеваний. Выполнение рутинных лабораторных и инструментальных методов обследования на первом этапе диагностики позволяет исключить инфекционную патологию верхних дыхательных путей, неопластические процессы и др. И, наконец, выполнение специальных иммунологических тестов делает диагноз системного васкулита, как правило, достоверным. Важным этапом диагностики при системных васкулитах является морфологическое исследование биоптатов различных органов. В то же время не при всех васкулитах морфологическое исследование обязательно, т. к. в ряде случаев морфологическая картина может носить неспецифический характер.

Распространенность. В целом, гранулематоз с полиангиитом редкое заболевание. Чаще встречается среди жителей Северной Европы, где отношение заболевших мужчин и женщин составляет 1,5/1. В США ГПА встречается с частотой 3 случая на 100 000 населения. Начало заболевания приходится на возрастной период 40–50 лет, редко встречается в детском возрасте [10].

Этиология гранулематоза с полиангиитом изучена недостаточно. Как возможные этиологические факторы рассматриваются бактериальные (*Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium ovium*, *Chlamydia*, *Helicobacter pylori* и др.) и вирусные (вирусы гепатита В и С, *Herpes zoster*, цитомегаловирус, Эпштейн-Барр вирус) агенты [11]. Развитию заболевания часто предшествует бактериальная инфекция верхних и нижних дыхательных путей. Триггерную роль играет гиперчувствительность к антибактериальным, туберкулостатическим и противовирусным препаратам.

Патогенез заболевания ясен не до конца. Большинство исследователей полагают, что при системных васкулитах в механизме повреждения сосудистой стенки присутствуют иммунные, а возможно и неиммунные патогенетические механизмы [12]. Эти механизмы включают: образование патогенных иммунных комплексов и их фиксация в сосудистой стенке; образование антител к цитоплазме собственных нейтрофилов и клеткам эндотелия; клеточный и молекулярный иммунный ответ, включающий образование цитокинов и молекул адгезии; образование гранулем; повреждение и нарушение функции эндотелиальных клеток микроорганизмами, опухолевыми клетками или токсинами.

Гранулематоз с полиангиитом относится к ANCA-ассоциированным васкулитам. ANCA – гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с ферментами цитоплазмы нейтрофилов. Различают несколько типов ANCA. Цитоплазматические ANCA (cANCA) взаимодействуют с PR3. Перинуклеарные ANCA (pANCA) специфичны в отношении MPO. В некоторых случаях

выявляют атипичные ANCA (aANCA), направленные на известные цитоплазматические белки и ламины [13].

Существуют две основные гипотезы, объясняющие роль ANCA в развитии васкулитов. Согласно одной теории высвобождение anti-PR3 и anti-MPO из гранул нейтрофилов или лизосом моноцитов ведет к связыванию этих антигенов с сосудистой стенкой и образованию иммунных комплексов *in situ*. Другая гипотеза основана на том, что ANCA непосредственно взаимодействуют с нейтрофилами, которые затем начинают повреждать клетки эндотелия. Т. е. имеют место различные механизмы, ведущие к адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, пенетрации сосудистой стенки, высвобождению повреждающих факторов (цитокинов и хемокинов). При гранулематозе с полиангиитом описаны как количественные, так и качественные нарушения продукции цитокинов. Но механизмы, лежащие в основе продукции ANCA, в частности, факторы, ответственные за образование этих антител, остаются неясными [14, 15].

Недавние исследования показали способность ANCA, в частности, к anti-MPO anti-PR3, вызывать некротизирующий васкулит и гломерулонефрит в эксперименте. Причем ANCA к MPO высокоспецифичны для гранулематоза с полиангиитом. ANCA к PR3 ассоциированы с эозинофильным гранулематозом, микроскопическим полиангиитом и могут определяться при других аутоиммунных состояниях: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, хронические воспалительные заболевания кишечника, онкологические заболевания [16]. Anti-MPO и anti-PR3 могут активировать нейтрофилы *in vitro*. В естественных условиях доказана патогенность anti-MPO и оспаривается это свойство для anti-PR3 [12].

В последние годы предложен патогенетический механизм ANCA-ассоциированных васкулитов мелких сосудов, который объясняется взаимодействием праймированных нейтрофилов с ANCA и эндотелиальными клетками, что подтверждено экспериментальными данными [17]. Доказана связь между васкулитами и такими новыми маркерами поражения эндотелия, как циркулирующие эндотелиальные клетки и эндотелиальные микрочастицы. Эти маркеры коррелируют с активностью болезни [17].

Недавнее исследование всего генома пациентов с ANCA-ассоциированными васкулитами подтвердило наличие генетически обусловленной связи между PR3-ANCA и генетических дефектов синтеза $\alpha 1$ -антитрипсина. Для MPO-ANCA установлена взаимосвязь с системой HLA: лейкоцитарным DQ-антигеном [18].

Дополнительным повреждающим механизмом в эксперименте и при наблюдении за пациентами с ГПА признаются Т-лимфоциты, которые, по-видимому, и участвуют в формировании гранулемы [19].

По мнению ряда авторов, прогноз при ГПА в меньшей степени определяется выраженностью клинических проявлений, а коррелирует с уровнем anti-PR3. Именно эта категория пациентов нуждается в продолжении иммуносупрессивной терапии после достижения ремиссии [20, 21].

94% пациентов с высоким титром anti-PR3 имеют поражение верхних дыхательных путей. А при высоких титрах anti-MPO у 81% констатирована патология почек [22, 23, 24]. Число пациентов с anti-PR3 выше в Северной Европе, а с anti-MPO в Японии и Китае [25, 26, 27].

Клиника. ГПА – некротизирующий гранулематоз, поражающий верхние и нижние дыхательные пути и некротизирующий васкулит с вовлечением преимущественно мелких сосудов (капилляры, вены, артериолы, артерии и вены).

Классификационные критерии, сформулированные в 1990 году ACR, включают [28]:

- Воспаление носа и полости рта: язвы в полости рта; гнойные или кровянистые выделения из полости носа.

- Изменения при рентгенографическом исследовании лёгких: узелки, инфильтраты или полости.

- Изменения мочи: микрогематурия (>5 эритроцитов в поле зрения) или скопления эритроцитов в осадке мочи.

- Биопсия: гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространствах.

Наличие у больного двух и более критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92%.

Условно выделяют следующие клинические формы ГПА:

- Локальная, когда имеют место патология ЛОР-органов или глаз. Возможны лихорадка, миалгии, артриты.

- Ограниченная форма характеризуется поражением ЛОР-органов и легких. Изменения в других органах (кожа, нервная система, почки) в дебюте заболевания отсутствуют.

- Генерализованная форма помимо поражений ЛОР-органов предполагает патологию в легких и почках [29, 30].

В последние годы появляются сообщения не только о диагностических критериях данного васкулита, но и особенностях клинических проявлений васкулита в зависимости от сроков его развития, преобладающих морфологических изменений (гранулематозная воспалительная реакция или некротизирующий васкулит), что имеет большое значение для определения прогноза и индивидуальной тактики лечения [31, 32].

Первыми клиническими проявлениями ГПА, как правило, являются лихорадка и поражения верхних дыхательных путей (язвенно-некротический ринит, синусит, заложенность носа, кровянистые корки в носу), сопровождающиеся артралгиями, миалгиями и кожными проявлениями [33].

На поздних стадиях заболевания, протекающих с деструкцией тканей, может сформироваться седловидная деформация носа, вызванная потерей хряща носовой перегородки и образованием эрозий и полостей. Воспаление полости рта и носоглотки приводит к образованию язв, гингивиту, охриплости голоса и стридору за счет поражения гортани. Возможно вовлечение наружного и среднего уха, хондрит ушной раковины с вторичной атрофией. При развитии васкулита сосудов улитки может возникнуть нейро-сенсорная тугоухость. Большое значение имеет биопсия слизистой верхних дыхательных путей, особенно в ANCA-негативных случаях, т.е. в начале заболевания [34].

Вовлечение легких отмечается у 45% пациентов в дебюте заболевания и достигает 87% при дальнейшем течении. Характерными клиническими симптомами являются упорный кашель, нарастающая одышка, нередко кровохарканье. В дебюте заболевания поражение легких наблюдается редко, а развивается с течением времени при трансформации в генерализованную форму. Клиническими и рентгенологическими проявлениями гранулематозного воспаления в легких являются стойкие инфильтраты и узлы с участками деструкции и формированием полостей, а так же стенозирующий эндобронхит.

Переход в генерализованное заболевание проявляется развитием альвеолярного капиллярита, кровохарканьем, появлением инфильтратов в легких. При рентгенологическом исследовании типична картина альвеолярного или альвеолярно-интерстициального отека легких [35, 36, 37].

На втором месте по частоте находятся поражения глаз и орбиты, такие как конъюнктивит, кератит, склерит, увеит, обструкция назо-лакримального тракта, протрузия глазного яблока, псевдотуморозные изменения. Распространение гнойного синусита и развитие вторичной бактериальной инфекции приводит к генерализованному воспалению глазницы. Признаками генерализованной стадии являются эписклерит, васкулит зрительного нерва и окклюзия артерий сетчатки. Воспалительные изменения глаз, как изолированные, так и сопровождающиеся впоследствии системными проявлениями, могут быть первыми признаками заболевания [38, 39].

Вовлечение почек (протеинурия, изменения мочевого осадка, нарушение почечной функции) отмечается у 50% больных с впервые установленным ГПА. В последующем эта цифра увеличивается до 80%. Характерно развитие быстро прогрессирующего гломерулонефрита с микрогематурией. Протеинурия обычно не достигает нефротического уровня. Поражение почек протекает без повышения артериального давления. При гистологическом исследовании биоптата почки обнаруживают признаки некротизирующего гломерулонефрита. Биопсия почки дает важную информацию для оценки активности васкулита и определения тактики ведения пациента [40, 41, 42].

Изменения со стороны кожи в виде пальпируемой пурпуры, папул, везикул, гангренозной пиодермии, подкожных некротизированных узелков в области бедер, ягодиц и крупных суставов отмечается у 50% пациентов. Эти проявления сочетаются с лихорадкой, артралгиями, артритами.

Возможно возникновение гранулематозного миокардита, коронарита, вальвулита с формированием недостаточности аортального и митрального клапанов. У части пациентов развивается язвенное поражение кишечника с болями в животе, диареей, кровотечением [10].

Поражение головного мозга сопровождается формированием гранулем. В развернутую стадию заболевания наблюдается полинейропатия, энцефалопатия, центральные параличи, кровоизлияния в мозг [43].

Период от начала заболевания до развития максимально выраженной клинической картины составляет по данным Бекетовой Т. В. в среднем 5,5 месяцев и завершается формированием генерализованной формы заболевания [33]. Генерализованная форма ГПА характеризуется не только полиорганностью поражения, но и развитием urgentных состояний. Со стороны ЛОР-органов могут наблюдаться носовые кровотечения, перфорация носовой перегородки, стеноз гортани.

Поражение легких и бронхов в этот период может сопровождаться кровохарканьем, легочным кровотечением, формированием полостей распада. Одним из самых тяжелых осложнений ГПА является синдром диффузного альвеолярного кровоизлияния (СДАК). СДАК характерен для ряда заболеваний, но наиболее часто встречается при системных васкулитах: ГПА, микроскопическом полиангите, криоглобулинемии, пурпуре Шенляйн-Геноха, синдроме Гудпасчера и болезни Бехчета. Системные заболевания соединительной ткани, такие как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полимиозит так же могут осложниться СДАК. В трансплантологии (стволовые клетки, легкие) описаны случаи развития СДАК. Тяжело протекает СДАК на фоне диффузных повреждений легочной паренхимы, развитии капиллярита. Синдром развивается остро. Основными жалобами являются кровохарканье, кашель и одышка, которые появляются на фоне повышенной температуры тела. Первые предположения причины этих симптомов относятся к ТЭЛА, осложнениям банальной пневмонии. При физикальном исследовании больных с СДАК специфических симптомов не выявляется. Так же отсутствуют патогномоничные рентгенологические признаки осложнения. При компьютерной томографии легких у пациентов описывают симптом «матового стекла», очаговые инфильтративные тени с тенденцией к слиянию. Вовлечение в процесс почек приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности.

Учитывая большое разнообразие клинических проявлений, вариантов течения, для стандартизации научных, исследовательских, диагностических и лечебных подходов различными авторами предложены и применяются на практике и в научных исследованиях различные схемы.

Для оценки тяжести клинических проявлений ГПА предложен Бирмингемский индекс клинической активности [44].

Лабораторные изменения. Изменения общего анализа крови заключаются в нейтрофильном лейкоцитозе, тромбоцитозе, нормохромной анемии, увеличении СОЭ. Серологическим маркером ГПА является обнаружение ANCA к PR3 и MPO. Их определение имеет основное значение для диагностики, оценки активности, уточнения прогноза. Почти у всех больных определяют цитоплазматические ANCA и только у некоторых перинуклеарные. 10% пациентов с ГПА имеют отрицательные титры ANCA, что находит свое отражение в клиническом диагнозе [45]. Обнаружение ANCA характерно не только для системных васкулитов. Перинуклеарные ANCA и атипичные ANCA встречаются при многих заболеваниях: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Крона, первичный склерозирующий холангит [46]. ANCA определяются и при таких заболеваниях как ревматоидный артрит [47], туберкулез [48], различных инфекционных заболеваниях, склерозирующем холангите, септическом шоке [49], у наркотики потребителей (кокаин) [50], при ВИЧ инфекции [51].

Тестирование на ANCA не может быть использовано в качестве скрининга. Обнаружение ANCA при соответствующих клинических данных, вероятнее всего, будет свидетельствовать в пользу васкулита [52].

Таким образом, не существует «золотого стандарта» для диагностики ГПА.

Инструментальные исследования выполняются с целью верификации органных поражений. Так, для выявления назальных, синусоидальных, орбитальных (ретробульбарных) и мастоидальных изменений, а так же для диагностики цереброваскулита необходимо выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) черепа [53]. Субглоточный стеноз трахеи, характерный для гранулематоза с полиангитом, диагностируется при помощи ларингоскопии, рентгенографии, а также спиральной компьютерной томографии [54].

Морфологическое исследование является необходимым методом подтверждения диагноза ГПА. Биопсия проводится из пораженных участков слизистой оболочки назофарингеальной области. При гистологическом исследовании описывают признаки васкулита, паренхиматозного некроза, гранулематозного воспаления. Вместе с тем, биопсия глаза, трахеи, транзбронхиальная биопсия имеют низкую информативность (от 0 до 42%) [55].

Суммируя итоги многочисленных исследований по диагностике васкулитов, ассоциированных с ANCA, авторы предлагают следующий алгоритм для постановки клинического диагноза: клинические данные в сочетании с результатами морфологического исследования и/или титрами ANCA [56].

Литература

1. Jennette, J., Falk R., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference // *Arthritis Rheum.* 1994. – V. 37: 187–192.
2. Jennette, J., Falk R., Bacon P. et al. 2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides // *Arthritis Rheum.* 2013. – V.65: 1–11.
3. Новиков, Н. И., Семенкова Е. Н., Моисеев С. В. Современная номенклатура системных васкулитов // *Клиническая фармакология и терапия.* 2013. – Т. 22(1): 70–74.
4. Шилкина, Н. П., Дряженкова Н. А. О номенклатуре системных васкулитов // *Врач.* 2013. – № 5: 2–4.
5. Wegener, F. Über generaliserte, septische Getässerkrankungen // *Verh. Deut. Pathol. Ges.* 1936. – V. 29: 202–210.
6. Falk, R. J., Gross W. L., Guillevin L. et al. American College of Rheumatology; American Society of Nephrology; European League Against Rheumatism. (2011) Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. // *Arthritis Rheum.* 2011. – V. 63(4): 863–864.
7. Бова, А. А., Королева А. А. Системные васкулиты: клиника, диагностика, лечение. // *Методические рекомендации.* 2009. 48 с.

8. Царев, В. П., Гончарик И. И., Антонович М. Н., Хвашевская Г. М. Системные васкулиты // Учебно-методическое пособие. Минск. БГМУ. 2010. – 18 с.
9. Титова, И. П. Современные подходы к диагностике системных васкулитов. Актуальные вопросы внутренних болезней // Материалы международной научно-практической конференции. Минск. 2013: 44–48.
10. Хаким, А. Справочник по ревматологии. Перевод с английского. Хаким А., Клуни Г., Хак И. // Гэотар-Медиа. 2010. – 560 с.
11. Семенкова, Е. Н. Системные васкулиты. // 1988. М. «Медицина». 116 с.
12. Ball, G. V., Bridges Jr. S. Ed Vasculitis. // New York: Oxford University Press. 2002. – V.1: 34–35.
13. Choi, H. K., Lamprecht R., Hiles T. L. et al. Subacute bacterial endocarditis with positive cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies and antiproteinase 3 antibodies // *Arthr Rheum*. 2000. – V. 43: 226–231.
14. Chernok, E., Szimkomviak C., Mistry N. et al. TGE-p expression and interactions with proteinase 3 in ANCA-positive vasculitis // *ClinEsplmmunol*. 1996. – V. 105: 104–111.
15. Gross, W. L., Chernok E., Trabanda I. Pathogenesis of Wegener's granulomatosis // *Ann Med Int*. 1998. – V. 149: 280–286.
16. Ferraz-Amaro, I., Herrero M. T., Turado R. et al. Dual positivity for cytoplasmic and perinuclear antibodies in patients with Henoch-Schönlein purpura // *Clin and Exp Rheum*. 2004. – V. 22: 233–234.
17. Dhayguda, A., Erdbrueger U., Haubitz M. et al. ANCA-associated vasculitis: pathogenesis, novel markers of the disease and emerging therapies // *Minerva urol-Nefrol*. 2009. – V. 61: 411–37.
18. Millet, A., Pederzoli-Ribeil M., Guillevin L. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: is it time to split up the group? // *Ann Rheum Dis*. 2013. – V. 72(8): 1273–1279.
19. Kallenberg, C. G., Stegeman C. A., Abdulahad W. H., Heeringa P. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: new possibilities for intervention // *Am J Kidney Dis*. 2013. – V. 62(6): 1176–1187.
20. De Groot, K., Adu D., Savage C. O. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and clinical review // *Nephrol Dial Transplant*. 2001. – V.16:2018–2027.
21. Pagnoux, C., Hogan S. L., Chin H. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts // *Arthritis Rheum*. 2008. – V. 58: 2908–2918.
22. Franssen, C. F., Stegeman C. A., Kallenberg C. et al. Antiproteinase 3 and antimyeloperoxidase – associated vasculitis // *Kidney Int*. 2000. – V. 57: 2195–2206.
23. Weidner, S., Geuss S., Hafezi-Rachti S. et al. ANCA associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis // *Nephrol Dial Transplant*. 2004. – V.19:1403–1411.
24. Kamali, S., Erer B., Artim-Essen B. et al. Predictors of damage and survival in patients with Wegener's granulomatosis: analyses of 50 patients. // *J Rheumatology*. 2010. – V. 37: 374–378.
25. Lionaki, S., Bluth E. B., Hogan S. L., Hu V., Senior B. A., Jennete C. E., Nachman P. N. et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides. // *Arthritis Rheumatism*. 2012. – V. 64: 3452–3462.
26. Watts, R. A., Scoth D. Y., Jayne D. R. et al. Renal vasculitis in Japan and the UK – are there differences in epidemiology and clinical phenotype? // *Nephrol Dial Transplant-Nephrol Dial Transplant*. 2008. – V. 23: 3928–3931.
27. Chen, M., Cui Z., Zhao M. N. et al. ANCA-associated vasculitis and anti GMB disease the experience in China. 2010. – V. 25: 2062–2065.
28. Leavitt, R. Y., Fauci A. S., Bloch D. A., et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis // *Arthritis Rheum*. 1990. – V. 33(8):1101–1107.
29. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Насонова Е. Л. // М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. – 740 с.
30. Казимирко, В. К., Коваленко В. Н. Ревматология. Учебное пособие для врачей в вопросах и ответах // Донецк. 2009. – 600 с.
31. Lutato, P. M., D'Cruz D. P. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis) // *J Autoimmune*. 2014. – V. 29: 246–258.
32. Jose, R., Dilworth J., Cleverley J. et al. Wegener's granulomatosis with multiple pulmonary nodules – diagnostic difficulties // *JR Soc. Med Short Rep*. 2010: 1–34.
33. Бекетова, Т. В. Гранулематоз с полиангиитом, генетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения // Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т. 50. (6): 19–28
34. Jennings, C. R., Jonas N. S., Dugar J. et al. Wegener's granulomatosis: a review of diagnosis and treatment in 53 subjects // *Rhinology*. 1999. – V. 36: 188–191.
35. Насонов, Е. Л., Баранов А. А., Шилкина Н. П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль. – «Верхняя Волга». – 1999.
36. Чучалин, А. Г. Первичные системные и легочные васкулиты. 2001.- Тер. Архив. -2002.-3.-11-17.
37. Шемьякина, Н. П. Дифференциальная диагностика легочных васкулитов. Тер. Архив. 2003. – Т. 3: 64–68.
38. Harper, S. L., Letko E., Samson S. M. et al. Wegener's granulomatosis. The relationship between ocular and systemic disease // *J J Rheum*. 2001. – V. 28: 1025–1032.
39. Kaufman, J., Schulze E., Voigt U. et al. Orbital inflammatory pseudotumor due to hypersensitivity vasculitis and mononeuritis multiplex in a patient with atypical c-ANCA-positive Wegener's granulomatosis // *Rheum Int*. 2003. – V. 23: 138–142.
40. Gupta, R. K., Pauci-иммунная crescentic glomerulonephritis // *Indian J PatholMicrobiol*. 2003. – V. 46: 357–366.
41. Нephрология. Национальное руководство. Под ред. Мухина Н. А. // М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009: 287–297.
42. Aasarod, K., Bostad L., Hammerstorn J. et al. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis // *Nephrol Dial Transplant*. 2001. – V. 16: 953–960.
43. Falk, R., Jannete J. ANCA disease where is this field going? // *Am Soc Nephrol J*. 2010. – V. 21: 745–752.
44. Luqmani, R., Bacon P., Moots R. et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis // *QJM*. 1994. – V. 87: p. 671–678.
45. Choi, H. K., Lin S., Merkel P. A. et al. Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopathic vasculitides: meta-analysis with a focus on antimyeloperoxidase antibodies // *J Rheumatol*. 2001. – V. 28: 1584–1590.
46. Halbwachs-Mecarelli, L., Nusbaum P., Noel L. N. et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) directed against cathepsin G in ulcerative colitis, Cron's disease and primary sclerosing cholangitis // *Clin Exp Immunol*. 1992. – V. 90: 79–84.
47. Charles, P. T., Maini R. N. Antibodies to neutrophil cytoplasmic antigens in rheumatoid arthritis // *Adv Exp Med Biol*. 1993. – V. 336: 367–370.
48. Flores-Suares, L. F., Cabiedes T., Villa A. R. et al. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with tuberculosis // *Rheumatology (Oxford)*. 2003. V. 42: 223–229.
49. Mege, T. L., Escalier J. C., Capo C. et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) and infection // *AdvExpMed Biol*. 1993. – V. 336: 353–356.
50. Olaf, W., Kimberly A. R., Augustine S. L. et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis // *Arth Rheum*. 2004. – V. 50: 2954–2965.
51. Savige, J. A., Chang L., Crove S. M. et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in HIV infection // *AdvExp Med Biol*. 1993. – V. 336: 349–352.
52. Mandl, L. A., Solomon D. N., Smith E. L. et al. Using antineutrophil cytoplasmic autoantibody testing to diagnose vasculitis: can test-ordering guidelines improve diagnostic accuracy? // *Arch Intern Med*. 2002. – V. 69: 1744–1750.
53. Muhle, C., Reinhold-Keller E., Schmitt W. N. et al. MRI of nasal cavity, the paranasal sinuses and orbits in Wegener's granulomatosis // *Eur.Radiol*. 1997. – V. 7: 566–570.
54. Daum, T. E., Specks U., Colby T. Y. et al. Transbronchial involvement in Wegener's granulomatosis // *Am J Respiratory and Critical Care Med*. – 1995. – V. 151: 742–750.
55. Maguchi, S., Fucuda S., Takisawa M. Histological findings in biopsies from patients with cytoplasmic – antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA)-positive Wegener's granulomatosis // *AurisNesus Larynx*. 2001. – V. 28. suppl: 53–58.
56. Pagnou, C., Hogan S. L., Chin H et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts // *Arth Rheum*. 2008. – V. 58: 2908–2918.

Поступила 28.05.2014 г.