

# ANCA-ассоциированные и криоглобулинемические васкулиты: диагностика и лечение

(Обзор литературы)

**Е.В. Захарова**

**Московская городская клиническая больница им. С.П. Боткина, г. Москва**

## ANCA-associated and cryoglobulinemic vasculitis: diagnostics and treatment

*Review*

**E.V. Zakharova**

*Ключевые слова: криоглобулинемия, васкулиты, кортикостероиды, цитостатики.*

### Классификация васкулитов

Системные васкулиты – гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а

клинические проявления определяются типом, размерами и локализацией пораженных сосудов и тяжестью иммуновоспалительных изменений [8]. До настоящего времени многие авторы указывают на неадекватность существующих схем классификации и диагностики васкулитов [25]. Наиболее часто применяется классификация Американской Коллегии Ревматологии (АКР), которая выделяет семь синдромов, позволяющих проводить дифференциальный диагноз васкулитов [131]. Согласно Конференция (Чэппел Хилл, 1993) разработала определения и номенклатуру наиболее часто встречающихся форм системных васкулитов [141]. Рекомендуемая классификация [25] основана на калибре вовлеченных в патологический процесс сосудов и считается в настоящее время предпочтительной (табл. 1).

Таблица 1

**Классификация васкулитов на основании калибра пораженных сосудов**  
(из G.V. Ball and L. Bridges Jr., VASCULITIS, 2002)

Крупные сосуды	
<i>Часто встречается</i> – Гигантоклеточный артериит – Артериит Тэкасу	<i>Редко встречается</i> – Тропический аортит – Саркоидоз – Синдром Когана – Синдром Вискотта–Олдриша
Средние сосуды	
<i>Часто встречается</i> – Узелковый полиартериит – Ассоциированный с вирусом гепатита В – Семейная средиземноморская лихорадка – Кожный узелковый полиартериит – Болезнь Кавасаки	<i>Редко встречается</i> – Алергический артериит
Средние и мелкие сосуды	
<i>Часто встречается</i> – Гранулематоз Вегенера – Синдром Чарга–Стросс – Микроскопический полиангиит (полиартериит) – Васкулиты при заболеваниях соединительной ткани – Синдром Бехчета	<i>Редко встречается</i> – Первичный ангиит ЦНС – Облитерирующий тромбоангиит
Мелкие сосуды	
<i>Часто встречается</i> – Кожный лейкоцитокластический ангиит – Пурпура Шенляйн–Геноха – Криоглобулинемический васкулит	<i>Редко встречается</i> – Паранеопластический васкулит – Уртикарный васкулит – Болезнь Дегоса – Миелодиспластические синдромы – Эритема с элементами дерматомы – Гиперимунноглобулин D васкулит

Адрес для переписки: 125101, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5. ГКБ им. Боткина  
Телефон: 252-93-10  
E-mail: zakharoval@mtu-net.ru

Таблица 2  
Классификация васкулитов по патогенезу  
(по В.Ф. Наупес, 1992)

Васкулиты, ассоциированные с иммунными комплексами	– Пурпура Шенляйн–Геноха – Васкулит при СКВ и РА – Инфекционные васкулиты – Болезнь Бехчета – Криоглобулинемический васкулит – Сывороточная болезнь – Паранеопластический васкулит
Васкулиты, ассоциированные с органспецифическими антителами	– Синдром Гудпасчера – Болезнь Kawasaki
Васкулиты, ассоциированные с ANCA	– Гранулематоз Вегенера – Микроскопический полиартериит – Синдром Чарга–Стросса – Узелковый полиартериит – Лекарственные васкулиты
Клеточно-опосредованные	– Болезнь Хортона – Болезнь Takayasu – Гранулематоз Вегенера

низмов, часто сходных или перекрестных, широкого распространения такая классификация не получила [8]. Тем не менее классификация, основанная на иммунных механизмах развития системных васкулитов [123] (табл. 2), имеет большое клиническое значение.

### Этиология и патогенез

Этиология большинства системных васкулитов неизвестна. Предполагается, что практически любые инфекционные агенты (вирусы гепатита А, В и С, ЦМВ, ВИЧ, вирус Эпштейна–Барра, парвовирус В19, стрептококки, стафилококки, боррелии, клебсиелла, хламидии, иерсинии, сальмонеллы, микобактерии) способны вызвать воспалительные реакции в сосудах различного калибра [9]. В настоящее время большинство исследователей полагает, что при васкулитах в развитии повреждения сосудов одновременно играют роль несколько иммунных, а возможно и неиммунных, патогенетических механизмов [24]. Предполагается, что эти механизмы включают [25]:

1) образование патогенных иммунных комплексов и их отложение в стенках сосудов;

2) образование аутоантител, таких, как антитела к цитоплазме нейтрофилов и антитела к клеткам эндотелия;

3) клеточный и молекулярный иммунный ответ, включающий образование цитокинов и молекул адгезии;

4) образование гранулем;

5) повреждение и нарушение функций эндотелиальных клеток микроорганизмами, опухолевыми клетками или токсинами.

Иммунные комплексы, по-видимому, инициируют воспаление при лейкоцитокластических васкулитах, связанных с инфекциями и применением медикаментов, при пурпуре Шенляйн–Геноха и некоторых криоглобулинемиях. Антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), вероятно, принимают участие в патогенезе так называемых «малоиммунных» васкулитов [25].

Криоглобулинемические васкулиты (КГВ) клиниче-

ски гетерогенны, для них характерно наличие иммунно-комплексных депозитов и потребление комплемента, серологически они ANCA-негативны. ANCA считаются ассоциированными с такими первичными системными васкулитами, как гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит и синдром Чарга–Стросса, имеющими сходную клиническую симптоматику и являющимися «малоиммунными» по иммуногистологическим проявлениям. Эта группа определяется как «ANCA-ассоциированные васкулиты» (ААВ). ААВ клинически характеризуются гранулематозным или негранулематозным воспалением, обычно с вовлечением дыхательных путей, включая верхние дыхательные пути, и некротизирующим «малоиммунным» васкулитом с типичным поражением мелких и средних сосудов [140].

Дифференциальный диагноз васкулитов базируется на клинике, серологических исследованиях, включающих определение компонентов комплемента, криоглобулинов, аутоантител и маркеров гепатита, гистологических и иммуногистологических исследованиях.

### Криоглобулинемический васкулит: патогенез и клиника

Иммунокомплексный механизм повреждения наблюдается как при первичных (болезнь Шенляйн–Геноха, эссенциальный криоглобулинемический васкулит – КГВ), так и при вторичных васкулитах, протекающих в рамках аутоиммунных, таких, как системная красная волчанка (СКВ), либо инфекционных заболеваний, в частности при вирусном гепатите С (HCV) [15]. В определенных условиях преципитация циркулирующих иммунных комплексов или образование иммунных комплексов *in situ* могут вызывать активацию комплемента и лейкоцитов с последующим повреждением эндотелиальных клеток и развитием васкулита.

Отложение иммунных комплексов в кровеносных сосудах длительное время рассматривалось как пусковой механизм сосудистого воспаления. Повреждение сосудов развивается при формировании комплексов антиген–антитело, содержащих антиген, иммуноглобулин и комплемент [84]. Играют роль и другие факторы, такие, как количественный и качественный иммунный ответ организма хозяина. Цитокины и молекулы адгезии, экспрессируемые нейтрофилами и эндотелиальными клетками, несомненно, необходимы для формирования воспалительного ответа, играющего роль в патогенезе иммунного васкулита. Само по себе наличие циркулирующих иммунных комплексов еще не приводит к развитию васкулита [171]. Большую роль играет способность иммунных комплексов активировать комплемент, а также структурные и гемодинамические различия между кровеносными сосудами [123]. Так, тенденция к отложению иммунных комплексов в местах разветвления сосудов и на клапанах сердца частично объясняется гемодинамическими причинами.

Подтверждением роли иммунных комплексов как медиаторов заболевания служит обнаружение при васкулитах депозитов иммуноглобулинов и комплемента иммунофлюоресцентным методом. Подтвердить патогенетическую роль иммунных комплексов могло бы обнаружение антигенов и специфических антител одновременно в циркуляции и в поврежденных тканях, но

в большинстве случаев антиген остается неизвестным и не удается получить достаточное количество необходимого материала для выделения специфических антител [171]. Тем не менее имеются доказательства отложения иммунных комплексов как первичного патогенетического механизма при васкулитах, повреждающих сосуды мелкого и среднего калибра, таких, как пурпура Шенляйн–Геноха и васкулиты, ассоциированные с гепатитами В и С и криоглобулинемиями [125].

Криопреципитация впервые была обнаружена в 1933 г. у пациента с множественной миеломой [243], а термин «криоглобулины» был введен в 1947 г. [159]. «Эссенциальная», не связанная с лимфопролиферативным заболеванием криоглобулинемия была впервые обнаружена в 1954 г. В 1966 г. описана классическая триада: пурпура, астения и артралгии, и появилось первое сообщение о возможности поражения почек при криоглобулинемии [179]. В 1974 г. была предложена классификация криоглобулинемий по типам криоглобулинов [38] (табл. 3).

Первый тип состоит из моноклональных иммуноглобулинов или моноклональных легких цепей и встречается, как правило, при лимфопролиферативных заболеваниях. Смешанная криоглобулинемия II и III типов встречается при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях и «эссенциальной» криоглобулинемии.

Таблица 3  
Классификация криоглобулинов  
(по J.-C. Brouet et al., 1974)

Тип криоглобулинемии	Компоненты	Иммуноглобулины
I	Моноклональный криоглобулин	IgM, IgG, IgA или Бен-Джонга
II	Смешанные криоглобулины с моноклональным компонентом и поликлональным IgG	IgM – IgG IgG – IgG IgA – IgG
III	Смешанный поликлональный криоглобулин	IgM – IgG IgM – IgG – IgA

Далее была выявлена связь активности ревматоидного фактора (РФ) с моноклональным IgM при II типе криоглобулинемии и с поликлональным IgM или IgA при III типе и ее связь с низкими температурами [244]. Криоглобулинемия выявлялась при различных заболеваниях, особенно при вирусных и бактериальных инфекциях, аутоиммунных болезнях, таких, как СКВ, синдром Шегрена, ревматоидный артрит (РА), и гематологических заболеваниях (множественная миелома, хронический лимфолейкоз, неходжкинская лимфома, болезнь Вальденстрема). Описан случай развития иммунокомплексного криоглобулинемического васкулита с поражением почек и кожи после операции по формированию тонкокишечного анастомоза [85].

Предполагалось, что в отсутствие основного заболевания сочетание системного васкулита и криопреципитирующих иммуноглобулинов должно обозначаться как «эссенциальная» смешанная криоглобулинемия (ЭСК) [29, 56].

В 1977 г. было высказано предположение, впоследствии не подтвердившееся, что вирус гепатита В

является этиологическим фактором «эссенциальной» смешанной криоглобулинемии [66]. В начале 90-х годов была обнаружена высокая частота HCV-инфекции у больных с «эссенциальной» смешанной криоглобулинемией, что позволило предположить патогенетическую роль HCV при этом заболевании [195, 244]. HCV-РНК определялась методом полимеразной цепной реакции в сыворотке и в высококонцентрированной форме в криоглобулинах. Оказалось, что HCV – не только гепатотропный вирус, но и лимфотропный, способный инфицировать до 80% мононуклеаров периферической крови. Была обнаружена связь лимфотропизма вируса с пролиферацией В-клеток, продукцией криоглобулинов и образованием аутоантител [68, 244]. HCV чаще, чем этого можно было ожидать, выявляется у больных с В-клеточными неходжкинскими лимфомами и моноклональными гаммапатиями [218]. Более того, В-клеточные неходжкинские лимфомы в некоторых случаях осложняли течение HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита [95]. В последнее время обсуждается роль HCV при широком спектре иммунолимфолиферативных заболеваний: кожной порфирии, диабете, полиартрите, легочном фиброзе, полидерматомиозите, тиреоидитах, раке щитовидной железы и др. [95].

Несмотря на очевидную активацию Т-клеток и возможный лимфотропизм HCV, точный механизм, ведущий к выработке криоглобулинов и/или аутоантител, до настоящего времени не установлен. Рассматриваются такие механизмы, как пролонгированная антигенная В-клеточная стимуляция, удлинение срока жизни В-лимфоцитов, суперантигенные и/или поликлональные свойства HCV, активирующие В-клетки, хроническая стимуляция мононуклеаров, нарушение клиренса иммунных комплексов, антигенная перекрестная реактивность и онкогенная активация [77, 244]. В настоящее время считается, что HCV является пусковым механизмом более чем у 90% больных со смешанной криоглобулинемией [95] и может быть ассоциирован не только с криоглобулинемией, но и с антифосфолипидным синдромом, ревматоидным артритом, СКВ и заболеваниями щитовидной железы [173].

Как следствие поликлональной В-клеточной активации, отложение циркулирующих криопреципитирующих комплексов ведет к развитию васкулита посредством активации системы комплемента через IgG1- и IgG3-компоненты криоглобулинов. IgG1 и IgG3 являются основными подклассами IgG в криоглобулинах и наиболее эффективными активаторами классического пути активации комплемента, ведущего к гипокомплементемии [244].

Смешанная криоглобулинемия при хроническом вирусном гепатите С может выявляться с частотой до 34–54% [7], а выявляемость маркеров HCV при криоглобулинемии достигает 75–90% [95]. Иммунокомплексные васкулиты с поражением мелких и средних сосудов могут развиваться у 20–30% больных с HCV-ассоциированной криоглобулинемией [198], спектр клинических внепеченочных проявлений HCV весьма широк [202].

В части случаев смешанной криоглобулинемии, по некоторым данным до 30% [56], остается правомочным термин «эссенциальная» (ЭСК), так как не удается выявить ни признаков HCV-инфекции, ни лимфо-



пролиферативного либо системного заболевания.

Классическим клиническим проявлением криоглобулинемического синдрома считается триада: пурпура, астения, артралгии, которая в части случаев – до 27% – выявляется в дебюте заболевания [184]. Пурпура у пациентов со смешанной криоглобулинемией описана в 80–100% случаев. Причиной развития пурпуры является преципитация иммунных комплексов в мелких сосудах кожи и реже подкожной клетчатки. Кожные изменения полиморфны, носят инфильтративный характер, выступают над поверхностью кожи и локализуются преимущественно на нижних конечностях, хотя могут располагаться и на туловище [84]. Часто встречаются язвы кожи, наличие которых указывает на активность заболевания, требующую агрессивного лечения с применением цитостатиков и плазмафереза. Язвы обычно располагаются в области лодыжек, а также на пальцах рук и ног. Заболевание в некоторых случаях манифестирует синдромом Рейно. В целом синдром Рейно встречается примерно у 20% больных. Еще более характерен синдром Рейно для вторичных криоглобулинемий, ассоциированных с системными заболеваниями соединительной ткани. В этих случаях частота его достигает 37% [184]. Описан случай самоампутации пальцев ног вследствие гангрены у больной с ЭСК [72].

Артралгии и/или артриты носят интермиттирующий и мигрирующий характер и встречаются примерно у 10% больных, изредка отмечаются миалгии [184].

Поражения нервной системы составляют от 2 до 69% [200]. Хроническая или рецидивирующая периферическая полинейропатия может наблюдаться как в дебюте заболевания, так и на любой стадии его течения, часто отмечаются парестезии, снижение сухожильных рефлексов. Могут отмечаться интенсивные боли и двигательные расстройства, что также является показанием к применению плазмафереза [84]. Мононейропатия встречается редко – как следствие ишемии из-за поражения эпинеуральных сосудов [75].

Вовлечение почек имеет огромное клиническое значение при любой форме иммунокомплексного васкулита [79]. При криоглобулинемических васкулитах процент пациентов с поражением почек на момент установления диагноза колеблется от 8 до 54%, что, возможно, зависит от критериев отбора больных [183]. Поражение почек обычно проявляется спустя несколько месяцев или даже лет после начала заболевания, однако может выявляться и в дебюте заболевания и даже быть первым его проявлением [4].

Часто поражение почек встречается при криоглобулинемии II типа, ассоциированной с HCV [180]. Спектр клинических проявлений колеблется от остронефритического синдрома с нарушением почечной функции до минимального мочевого синдрома без тенденции к прогрессированию в направлении почечной недостаточности [2]. Остронефритический или нефротический синдром в дебюте заболевания может сопровождаться острой почечной недостаточностью и явиться причиной смерти больных [6]. Частичные или полные ремиссии наблюдаются лишь у 30% больных, у 20% отмечаются рецидивы, что значительно ухудшает прогноз [230].

Морфологически чаще всего встречается мембранопротекторный гломерулонефрит (МППН)

I типа; некоторыми авторами он определяется как «криоглобулинемический нефрит» [56], поскольку гломерулярные повреждения отличаются от тех, которые можно видеть при идиопатическом мембранопротекторном ГН и при диффузном пролиферативном ГН, ассоциированном с СКВ. Отмечается распространенная эндокапиллярная пролиферация с выраженной инфильтрацией, в основном моноцитами, которые, как предполагается, выполняют роль клеток-«мусорщиков», и «интрагломерулярные тромбы» из аморфного, эозинофильного, PAS-позитивного вещества, содержащие IgG или IgM [80]. Последние обнаруживаются, как показывают иммуногистологические исследования, более чем у трети всех больных. Было показано, что депозиты идентичны циркулирующему криоглобулину [79].

Также более чем у трети больных по данным биопсии или аутопсии обнаруживались васкулиты мелких и средних артерий с фибриноидным некрозом и моноцитарной инфильтрацией [84]. Типичным по морфологическим проявлениям криоглобулинемический нефрит при незначительном мочевого синдроме, также как и в хронической фазе заболевания, встречается достаточно редко. Картина умеренной сегментарной мезангиальной пролиферации нехарактерна для криоглобулинемического ГН, она выявляется лишь в 10% случаев, но также может встречаться у отдельных больных со смешанной криоглобулинемией при доказанном HCV [79].

До сих пор не достигнуто согласие по вопросу о возможности развития и распространенности HCV-ассоциированного некриоглобулинемического ГН [56]. Некоторые авторы отмечают, что МППН при HCV может наблюдаться и в отсутствие криоглобулинемии [27, 95]. Моноклональный IgM-ревматоидный фактор (IgM-РФ), возможно, играет существенную роль в возникновении гломерулярного заболевания. Этот процесс может быть опосредован связыванием с фибронектином, как было показано для IgM-РФ, но не для других моноклональных и поликлональных IgM. IgG-антитела могут иметь перекрестную реактивность с гломерулярными антигенами [56].

Взаимоотношения между поражением печени и смешанной криоглобулинемией до настоящего времени остаются предметом дискуссии. В большинстве случаев имеются клинические или функциональные признаки печеночного повреждения при «эссенциальной» криоглобулинемии. Поражение печени объясняется как проявление васкулита [30], но вместе с тем печень играет роль в продукции криоглобулинов. Лимфоцитарные инфильтраты в печени содержат В-лимфоциты, продуцирующие IgMк-РФ [182]. В настоящее время считается, что печень является основным органом, продуцирующим IgMк-РФ, но не в результате паренхиматозного повреждения, а вследствие образования под воздействием HCV, играющего роль зародышевого центра, микросреды вокруг лимфоидной ткани. Роль криоглобулинов в повреждении печени противоречива, может отмечаться более тяжелое поражение печени у больных HCV с криоглобулинемией, нежели без нее [169]. Вместе с тем отмечается, что смешанная криоглобулинемия II типа при HCV является гепатопротектором [15]. Известно, что активный и тяжелый HCV-ассоциированный криоглобулинемический васкулит может

развиваться у больных без клинических проявлений поражения печени. Более того, уровень печеночных ферментов не всегда коррелирует с тяжестью гистологических изменений в печени [244].

При смешанной криоглобулинемии отмечается поражение легких, по некоторым данным до 60% случаев [31], но в части случаев остается неясным, в какой мере легочная патология связана с васкулитом. Другие органы и системы при криоглобулинемическом васкулите поражаются редко.

Хронический вирусный гепатит С ассоциирован с множественными иммунными и аутоиммунными изменениями. Иммунный ответ на HCV, помимо развития криоглобулинемии, может проявляться образованием аутоантител, правда обычно в невысоком титре [55]. Имеются данные о высокой частоте выявления аутоантител к эндотелиальным клеткам при HCV-ассоциированном КГВ [50]. Выявляется ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, антитела к кардиолипину, антитела к тиреоидной ткани, антипочечные и антипеченочные микросомальные антитела, антинуклеарные антитела и антитела к гладкомышечной мускулатуре, а также ANCA [194]. Имеются сообщения о том, что инфицирование HCV может предшествовать развитию или выявляться одновременно с РА, СКВ, полимиозитом/дерматомиозитом, рецидивирующим полихондритом. У пациентов, инфицированных HCV, часто развивается также сиалоаденит и синдром Шегрена [173], с высокой частотой HCV выявляется у больных с заболеваниями щитовидной железы, плоским лишаем [194]. Тем не менее HCV не может считаться причинным фактором развития для упомянутых аутоиммунных заболеваний, нельзя исключить, что сочетание вирусной инфекции и аутоиммунного заболевания является случайным [55, 173, 194]. Вместе с тем некоторые аутоантитела обнаруживаются и при других формах вирусных гепатитов, в особенности при гепатите В [202].

Различия в гуморальном иммунном ответе на HCV могут вести к различиям в клинических проявлениях [83]. Уровень криоглобулинов может коррелировать с появлением пурпуры и с клинической активностью заболевания [68]. Криоглобулинемия II типа может отличаться от криоглобулинемии III типа более высокой частотой почечного вовлечения, так же как и более высокими уровнями криоглобулинов и низким содержанием компонента в сыворотке крови [4]. Повышение креатинина плазмы и снижение уровня С3 являются независимыми факторами риска развития почечной недостаточности, хотя ХПН развивается менее чем в 10% случаев [230]. В целом течение криоглобулинемического нефрита относительно доброкачественное, хотя в некоторых случаях отмечается быстрое прогрессирование ХПН [4, 230]. Причиной смерти больных чаще служат сердечно-сосудистые и церебральные осложнения.

### Лечение криоглобулинемических васкулитов

Оптимальное лечение криоглобулинемического синдрома до настоящего времени является предметом дискуссии. Сложный патогенез, недостаточно очерченные параметры активности заболевания и неопределенность прогноза создают основные трудности.

В случаях вторичных криоглобулинемий на фоне заболеваний соединительной ткани, хронических инфекций или лимфопролиферативных заболеваний терапия направлена на подавление основного заболевания. При HCV-ассоциированных криоглобулинемиях должны решаться три основные задачи: каузальная терапия, предупреждение прогрессирования заболевания и оказание экстренной помощи при обострениях. Обобщенная схема терапии может быть представлена следующим образом (табл. 4) [183].

До того как роль HCV в развитии криоглобулинемических васкулитов была установлена, методом выбора в лечении являлась иммуносупрессия, т. е. стероиды, цитостатики и/или плазмаферез, а в отсутствие таких серьезных проявлений заболевания, как ГН и нейропатия, применялись лишь профилактика ортостаза и охлаждений, общеукрепляющие средства, гипоаллергенная диета, нестероидные противовоспалительные препараты [76]. Последние требуют особой осторожности в связи с нефро- и гепатотоксичностью. В настоящее время, когда HCV выявляется в 80–90% случаев при «эссенциальной» смешанной криоглобулинемии, представляется возможность проводить

Таблица 4

#### Подходы к лечению криоглобулинемического синдрома (по А. Monteverde et al., 1996)

Поддерживающая терапия	– Исключение охлаждений – Исключение длительного ортостаза – Исключение переутомления – Антигипертензивная терапия – Нестероидные противовоспалительные препараты
Противовирусная терапия	– Интерфероны – Другие противовирусные препараты
Иммуносупрессанты и иммуномодуляторы	– Интерфероны – Циклоспорин – Цитостатики – Глюкокортикоиды – Колхицин – Внутривенный иммуноглобулин
Элиминация циркулирующих иммунных комплексов	– Плазмаферез – Гипоаллергенная диета
Противовоспалительная терапия	– Нестероидные противовоспалительные препараты – Глюкокортикоиды – Колхицин

этиотропную терапию многим из этих больных [18].

Интерферон (IFN) стали применять с 1987 г. [32] для лечения пациентов, не ответивших на терапию глюкокортикоидами и цитостатиками, что позволило достичь положительного эффекта в отношении клинических симптомов и лабораторных показателей. IFN первоначально применялся в связи с его антипролиферативным воздействием на моноклональные В-лимфоциты, ответственные за продукцию криоглобулинов [177]. Возможно, играет роль его иммуномодулирующий эффект, хотя до настоящего времени не вполне ясно, до какой степени и по какому механизму он может снижать уровень циркулирующих криоглобулинов. В обычно

применяемых дозах препарат обладает главным образом противовирусным действием [84].

Обычно IFN применяется в дозе 3–6 млн единиц подкожно три раза в неделю в течение 6–12 месяцев. Препарат эффективен у больных с HCV-ассоциированными криоглобулинемиями [19]. Однако после прекращения лечения нередко развиваются обострения, даже после первоначальной сероконверсии [67]. Возникает необходимость в длительном лечении [190].

Терапия может осложняться образованием нейтрализующих антител к IFN, что приводит к возникновению рецидивов уже в ходе лечения [23]. У таких больных может быть оправдана замена препарата на интерферон другого типа [78]. Но до настоящего времени нет данных о том, что один подтип IFN имеет преимущества по сравнению с другими при лечении HCV-ассоциированных гломерулонефритов и васкулитов. Другой подход к снижению частоты обострений при терапии низкими дозами IFN – повышение дозы до 10 млн единиц ежедневно в течение 2 недель с последующим переходом на введение 10 млн единиц через день в течение 6 недель – был предложен для лечения МПГН [27].

Следует иметь в виду побочные эффекты лечения, в ряде случаев применение IFN приводит к обострению васкулита [180] или даже индуцирует его [196]. Имеются данные многоцентрового контролируемого исследования, которое не выявило различий в эффективности дефлазакорта и IFN при криоглобулинемическом синдроме, но токсические эффекты IFN отмечены были в 25% случаев [200].

Другие подходы к более эффективному лечению криоглобулинемического синдрома при вирусном гепатите С, в том числе и при МПГН, включают в себя добавление к IFN рибаверина [3, 39, 87, 169]. Недавно было показано, что комбинация IFN с рибаверином снижает частоту обострений и увеличивает количество длительных ремиссий (40–70%) по сравнению с монотерапией IFN (0–23%) у больных с хроническим гепатитом С. Возможно также применять комбинацию IFN с индометацином или кетопрофеном [217].

Имеются сообщения об успешном применении ритуксимаба (препарата моноклональных химерических антител, связывающих поверхностный антиген CD20 В-клеток) при КГВ, в том числе в случаях, рефрактерных к терапии IFN, а также к комбинации преднизолона, циклофосфамида и плазмафереза [93, 94]. Имеется также описание случая успешного применения кладрибина у больного с «эссенциальной» смешанной криоглобулинемией и полиорганным поражением, ранее безуспешно леченного кортикостероидами и алкилирующими агентами [158], и флударбина у больных с криоглобулинемическим ГН [208].

Однако большинство авторов полагают, что при быстро прогрессирующем гломерулонефрите (БПГН) и других тяжелых вариантах поражения почек, сенсо-моторной нейропатии, а также при генерализованных активных васкулитах иммуносупрессия остается по-прежнему методом выбора [40, 95], причем после курса стероидов и цитостатиков могут применяться затем противовирусные препараты [87].

По мнению некоторых авторов, практика применения глюкокортикоидов до последнего времени

была избыточна. Они эффективны в отношении купирования пурпуры и артралгий, однако не влияют на прогрессирование заболевания [84]. Вместе с тем имеются данные об эффективности дефлазакорта и преднизона, которые снижают криокрит и позволяют контролировать большинство симптомов криоглобулинемического синдрома [236]. Низкие и средние дозы (0,1–0,3 мг/кг/сут) применяются для лечения пурпуры и артралгий, более высокие дозы (0,5–1,5 мг/кг/сут) – при поражении почек, нейропатии, язвах кожи, серозитах. Внутривенные пульсы метилпреднизолона в дозе 1 г/сут в течение 3 дней с последующим применением низких доз преднизолона с успехом применяются в экстренных ситуациях при обострении ГН и васкулита [84]. Необходимо помнить о побочных эффектах и возможности увеличения вирусной нагрузки у пациентов с HCV.

Колхицин применялся для лечения аутоиммунных заболеваний и лейкоцитокластических васкулитов [201]. Имеются сообщения об эффективном применении этого препарата при криоглобулинемическом синдроме, лечение колхицином в дозе 1 мг/кг/сут позволило улучшить клинические и лабораторные показатели [132, 185].

Цитостатики ингибируют продукцию иммуноглобулинов благодаря воздействию на В-лимфоциты. Ранее также имелась тенденция к их избыточному применению вместе с глюкокортикоидами. Обычно используется циклофосфамид (1–3 мг/кг/сут внутрь), хлорамбуцил и азатиоприн [193]. Выявление связи между HCV-инфекцией и криоглобулинемическим синдромом требует переоценки потребности в применении цитостатиков, поскольку их иммуносупрессивное действие теоретически может способствовать развитию осложнений и прогрессированию основного заболевания. Цитостатики показаны в особо тяжелых случаях, возможно в комбинации с плазмаферезом [84], в том числе при МПГН [92].

Циклоспорин в дозе 2,5 мг/кг/сут благоприятно воздействует на пурпуру, нейропатию, криокрит, функцию печени и уменьшает В-клеточную инфильтрацию костного мозга в некоторых случаях HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемии II типа, нечувствительных к стандартной терапии IFN [26].

Плазмаферез успешно применялся как самостоятельно, так и в комбинации с цитостатиками и глюкокортикоидами [80], в том числе и у пациентов, не чувствительных к кортикостероидной терапии [112]. Механизмы действия плазмафереза не вполне ясны, однако постулируется, что плазмаферез приводит к быстрой редукции уровня циркулирующих иммунных комплексов и медиаторов воспаления, качественно модифицирует иммунные комплексы и влияет на их растворимость, восстанавливает функцию ретикулоэндотелиальной системы [232]. Основными показаниями к применению плазмафереза являются гипервискозный синдром, БПГН и выраженность сенсомоторной нейропатии. Иммуносупрессанты, как правило циклофосфамид, добавляются для предупреждения постаферезного синдрома «рикошета». Имеются данные об успешном применении комбинации высоких доз внутривенного иммуноглобулина и плазмафереза при язвах кожи и криоглобулинемической нейропатии [199].



### ANCA-ассоциированные васкулиты: патогенез и клиника

ANCA являются специфичными антителами к антигенам цитоплазмы, содержащимся в гранулах нейтрофилов и лизосомах моноцитов. ANCA представляют собой гетерогенную группу аутоантител, которые могут быть определены непрямым иммунофлюоресцентным тестом и энзим-связанным иммуносорбентным методом [25]. При исследовании иммунофлюоресцентным методом в гранулоцитах различают два типа флюоресценции: классический – cANCA, считающийся высокоспецифичным для ГВ, и перинуклеарный – pANCA, который обычно наблюдается при МПА, но может также определяться при различных других, в основном аутоиммунных состояниях, таких, как СКВ, РА, пурпура Шенляйн–Геноха, синдром Фелти и хронические воспалительные заболевания кишечника. Можно обнаружить ANCA в сыворотке больных некоторыми инфекционными болезнями (ВИЧ, эндокардит, пневмония, гепатит, амебиаз), а также при ряде онкологических заболеваний (гипернефрома, неходжкинская лимфома, миелодисплазия) [74].

Энзим-связанный метод используется для дальнейшего определения специфичности антигенов-мишеней ANCA, например протеиназы 3 (PR-3), миелопероксидазы (МПО) и таких менее значимых антигенов-мишеней, как катепсин, лактоферрин, лизоцим, эластаза лейкоцитов человека и бактерицидный, повышающий проницаемость протеин [213]. Было бы ошибкой ставить знак равенства между положительным тестом на ANCA и диагнозом ААВ, не производя дальнейших серологических и гистологических исследований [216]. Специфичность энзим-связанного метода определения для системных некротизирующих васкулитов составляет 97% [117], а иммунофлюоресцентного метода – 90%. В настоящее время рекомендуется использовать обе методики для уменьшения количества ложноположительных результатов [221].

Существует две основные гипотезы, объясняющие роль ANCA в развитии васкулитов. Предполагается, что антитела имеют патогенетическое значение, хотя это до настоящего времени не доказано. Согласно первой гипотезе, высвобождение антигенных мишеней ANCA – PR-3 и МПО – из гранул нейтрофилов или лизосом моноцитов ведет к связыванию этих антигенов с сосудистой стенкой и образованию иммунных комплексов *in situ*. Подтверждением этой гипотезы служит малое количество депозитов иммуноглобулинов и комплемента при ANCA-ассоциированных васкулитах. Имеются также сообщения об экспрессии PR-3 клетками эндотелия, тубулярного и легочного эпителия [145] и о повышении уровня PR-3 в циркуляции у больных ААВ [192]. Остается неясным, почему ANCA не определяются в поврежденных участках. Что касается иммунных комплексов, то, возможно, иммуноглобулины и комплемент присутствуют на ранних, но не на поздних стадиях воспаления и на стадии гистологических изменений уже не определяются.

Другая гипотеза основана на том, что ANCA вовлечены в патогенез васкулитов, непосредственно взаимодействуя с нейтрофилами, которые затем начинают

повреждать клетки эндотелия [25]. Мощный хемоаттрактант нейтрофилов, интерлейкин-8, индуцируется при инкубации эндотелиальных клеток с антителами к PR-3 [176]. Было показано также, что циркулирующие ANCA, также как и антитела к эндотелиальным клеткам, могут непосредственно активировать эндотелиальные клетки, что приводит к экспрессии селектина-Е и интерлейкина-6 [189]. По некоторым данным ANCA могут усиливать апоптоз нейтрофилов, что может вести к вторичному некрозу клеток [145]. Кроме того, было обнаружено повышение экспрессии маркеров активации Т-клеток у больных с ААВ вне зависимости от фазы заболевания и проводимой иммуносупрессии, что требует дальнейшего изучения [45].

Дженнетт и Фальк, впервые описавшие pANCA у пациентов с некротизирующим гломерулонефритом и микроскопическим полиангиитом и идентифицировавшие антиген как миелопероксидазу, суммировали свои взгляды на роль ANCA в патогенезе и на доказательства их патогенности. Доказательствами являются частое обнаружение ANCA в сыворотке больных с васкулитами и некротизирующим полулунным гломерулонефритом, эффективность лечения иммуносупрессантами при этих заболеваниях, их «малоиммунная» природа, а также индукция ANCA и васкулитов некоторыми лекарственными препаратами, такими, как пропильтиоурацил и гидралазин (симптомы болезни и ANCA могут исчезать после отмены препарата). Таким образом, имеются значительные свидетельства в пользу роли ANCA в патогенезе заболевания [139, 140].

Как уже упоминалось выше, ANCA могут выявляться не только при васкулитах. Их обнаруживали в сыворотке больных с язвенным колитом и болезнью Крона, а также у здоровых родственников этих больных [175] и в сыворотке больных с бактериальным эндокардитом [44], рецидивирующим полихондритом, РА и СКВ [90]. Определенную роль в индукции образования ANCA и патогенезе васкулитов могут играть лекарства: помимо вышеупомянутых пропильтиоурацила и гидралазина, указывают на возможное воздействие пенициллина, аллопуринола и сульфасалазина, антибиотиков, антиконвульсантов, наркотиков и др. [43]. Описано несколько случаев выявления ANCA при холестеринемии [64], постстрептококковом гломерулонефрите и тромбозах легочной артерии [37].

К васкулитам, при диагностике которых ANCA имеют решающее значение, относятся гранулематоз Вегенера (ГВ), микроскопический полиангиит (МПА) и синдром Чарга–Стросс (ЧСС), все они являются васкулитами мелких сосудов. Их характеризует тяжелое течение, высокая вероятность летальных исходов, частое вовлечение легких, верхних дыхательных путей и почек [70]. Для них характерно отсутствие иммунных депозитов и потребления комплемента, что и породило термин «малоиммунные», хотя это не означает отсутствия иммунологических расстройств в патогенезе. При диагностике важно иметь в виду, что ANCA могут присутствовать при этих заболеваниях не постоянно и при любом из них могут обнаруживаться как cANCA, так и pANCA. Дифференциальная диагностика с другими васкулитами и заболеваниями не васкулитной природы (в первую очередь инфекциями) нередко представляет значительные трудности [71]. Клини-

ческое и патогенетическое сходство между МПА и ГВ таково, что внепочечное гранулематозное воспаление может быть единственным признаком, позволяющим их различить. Гранулемы могут быть не обнаружены при биопсии, так как биопсийное исследование может ограничиваться только почками, что ведет к неадекватной диагностике микроскопического полиангиита [25]. Сходство клинических проявлений отражается и в перекрестных результатах исследований ANCA. Так, например, у большой группы больных с гистологически доказанным микроскопическим полиангиитом выявлялись как антитела к МРО, так и антитела к PR-3 [81].

### ***Гранулематоз Вегенера (ГВ)***

ГВ характеризуется одновременным присутствием васкулита и гранулем. В период развернутой клинической картины отмечаются клиничко-патологические черты гранулематозного воспаления респираторного тракта, гломерулонефрита и некротизирующего васкулита мелких и средних сосудов (ГВ-триада) [97]. Как самостоятельную нозологическую единицу это заболевание выделил Вегенер [239], хотя впервые оно описано в 1933 г. Клингером как атипичная форма узелкового периартериита [25, 97]. Имеется тесная связь между ГВ и PR-3 ANCA [124]. Патогенез заболевания ясен не до конца, но ведущей является концепция аберрации иммунного ответа [101]. Роль генетических факторов при ГВ не доказана [126].

Причина развития ГВ неизвестна, но, безусловно, важную роль играют механизмы гиперчувствительности. Вероятно, патологический агент проникает через респираторный тракт и вызывает воспалительный ответ, который впоследствии распространяется на другие ткани. Факторы внешней среды, ассоциированные с аутоиммунными состояниями вообще и с ГВ в частности, разнообразны – от дыма и паров различных веществ до инфекционных агентов и лекарств [101]. Косвенным подтверждением инфекционной этиологии заболевания является образование гранулем. Давно известно, что обострения заболевания могут быть вызваны конкомиантными инфекциями и что ГВ отвечает на лечение триметопримом/сульфаметоксазолом [225, 226]. Нельзя исключить, что ГВ индуцируется бактериальными и вирусными инфекциями, в том числе хантавирусами [225], хотя вопрос о такой возможности остается открытым [93].

Имеются сообщения о роли золотистого стафилококка – хроническая стафилококковая инфекция рассматривается как фактор риска развития ГВ. Суперантигены, производные золотистого стафилококка, могут активировать популяции Т-клеток, включая аутореактивные клоны. Кроме того, катионные протеины стафилококка, такие, как кислая фосфатаза, могут действовать как имплантированные антигены на гломерулярном эпителии, индуцируя развитие гломерулонефрита [145]. Описан также случай развития ГВ у больного с паракокцидиомикозом [224] и нескольких больных аспергиллезом [181]. Обнаружено было, что профессии, связанные с контактом с дымом и мелкими частицами, в частности, с кремниевой пылью, у больных ГВ более часты, чем среди здоровых лиц или пациентов, страдающих ревматическими заболеваниями [150]. ГВ

наблюдался также у больных, получавших терапию пропилтиоурацилом в связи с болезнью Грейвса [245], и у лечившихся аллопуринолом [43].

Васкулит и гломерулонефрит при ГВ характеризуются сегментарным фибриноидным некрозом сосудистой стенки, нейтрофильной и моноцитарной инфильтрацией и лейкоцитоклазией. Иммуногистологических доказательств локализации иммунных комплексов в сосудистой стенке или антител к гломерулярной базальной мембране нет. Патогенез включает в себя различные механизмы, ведущие к адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, пенетрации сосудистой стенки и высвобождению повреждающих факторов (цитокинов и хемокинов). При ГВ описаны как количественные, так и качественные нарушения продукции цитокинов [42]. Что касается роли ANCA, то предполагается наличие нескольких механизмов. В условиях воспаления лейкоциты мигрируют через сосудистую стенку к очагу воспаления. Этот процесс не сопровождается некрозом. Если ANCA вызывают васкулит, то аутоантитела должны взаимодействовать с нейтрофилами и моноцитами в циркуляции, приводя к активации, микроваскулярной адгезии лейкоцитов и последующему сосудистому воспалению и некрозу [101]. ANCA в сочетании с экзогенными факторами могут усиливать воспалительные процессы, приводя к развитию васкулита и ГН, но механизмы, лежащие в основе продукции ANCA, в частности, факторы, ответственные за образование и этих аутоантител, остаются неясными [101].

В последнее время значительное внимание уделяется роли апоптоза в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Так, описано присутствие антигенов-мишеней ANCA на поверхности подвергающихся апоптозу полиморфно-ядерных нейтрофилов [96]. Было также показано, что фагоцитоз макрофагами опсонизированных PR-3-ANCA и подвергающихся апоптозу нейтрофилов ведет к дисрегуляции продукции провоспалительных медиаторов [186].

Диагноз ГВ базируется на наличии признаков васкулита в присутствии хотя бы двух из четырех нижеперечисленных критериев:

- 1) язвы полости рта или кровянисто-гнойные выделения из носа;
- 2) наличие полостей или нодулярных и инфильтративных образований при рентгенографии грудной клетки;
- 3) микрогематурия свыше 5 эритроцитов в поле зрения или эритроцитарные цилиндры;
- 4) гистологические признаки гранулематозного воспаления сосудистой стенки либо периваскулярной и экстраваскулярной зоны [152].

Дифференциальный диагноз проводится с грибковыми, бактериальными и микобактериальными инфекциями и другими васкулитами, такими, как пурпура Шенляйн–Геноха, саркоидоз, синдром Бехчета, и злокачественными новообразованиями [214].

Заболевание может развиваться в любом возрасте, средний возраст больных – 40 лет, мужчины и женщины болеют одинаково часто. Во многих случаях гранулематозное повреждение верхних дыхательных путей предшествует генерализованному васкулиту. Клиническая картина варьирует от незначительной ЛОР-патологии



в сочетании с бессимптомными рентгенологическими изменениями органов грудной клетки до прогрессирующей полиорганной недостаточности. Клинические черты выходят за рамки одной дисциплины, что требует междисциплинарного подхода к диагностике и лечению – необходимо участие ревматологов, ЛОР-хирургов, офтальмологов, пульмонологов, неврологов, дерматологов [115].

Наиболее часто встречающиеся симптомы связаны с поражением верхних дыхательных путей (обструкция носовых ходов, серозно-кровянистые выделения, деформация седловины носа, синусит), полости рта (язвенный стоматит, гиперпластический гингивит), трахеи (субглоточный стеноз), наружного и среднего уха (хондрит, средний отит, мастоидит). На втором месте по частоте находятся поражения глаз и орбиты, такие, как конъюнктивит, кератит, склерит, увеит, обструкция назолакримального тракта, окклюзия сосудов глазного дна, протрузия глазного яблока, псевдотуморозные изменения [20, 146]. Воспалительные изменения глаз, как изолированные, так и сопровождающиеся впоследствии системными проявлениями, могут быть первым признаком заболевания [116]. До трети больных могут терять зрение вследствие тяжелого поражения глаз [227]. Респираторный тракт поражается почти у всех больных. Лишь самые ограниченные формы протекают без вовлечения дыхательных путей [73]. Симптомы поражения дыхательных путей могут первоначально не сопровождаться симптомами системного воспалительного заболевания, такими, как лихорадка, слабость, артралгии, потеря веса, или признаками системного васкулита. Поражения глаз отмечаются, по некоторым данным, в 28–58% случаев [73]. В некоторых случаях могут также развиваться нейросенсорная тугоухость, поражение слюнных желез, желудочно-кишечного тракта, головокружения, пери- и миокардиты [73, 99, 165].

Артралгии обычно отмечаются при генерализованной фазе ГВ одновременно со слабостью и потерей веса. Лихорадка встречается часто и может быть связана как с самим заболеванием, так и с вторичным бактериальным воспалением при вовлечении в патологический процесс гайморовых пазух. Переход начальной фазы заболевания в генерализованную нередко носит фульминантный характер, о чем свидетельствуют косвенные, но угрожающие симптомы системного васкулита. Их сочетание с лабораторными признаками (ускорение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка, лейкоцитоз, тромбоцитоз) требует тщательного обследования пациента. Раннее распознавание осложнений (быстро прогрессирующего ГН, легочных кровотечений) очень важно, так как при отсутствии лечения эти осложнения представляют угрозу для жизни пациентов. Признаком васкулита мелких сосудов является симптом «красных глаз» вследствие эписклерита или склерита, кожный васкулит проявляется пурпурой или некротическими узелками, обычно располагающимися на нижних конечностях, и периферической нейропатией. Вовлечение ЦНС встречается при исследовании больших когорт с частотой до 10% случаев, у отдельных больных могут наблюдаться тяжелые поражения в виде церебрального и спинального васкулита, гранулематоза твердой мозговой оболочки и менингита [205]. Крайне

редким является поражение слизистых половых путей [161] и мезентериальных сосудов [151].

Наиболее угрожающим проявлением поражения мелких сосудов считается вовлечение почек и легких. Пациенты с поражением почек в целом имеют худший прогноз по сравнению с теми, у кого имеется поражение только дыхательных путей [13, 170]. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) в сочетании с легочным капилляритом приводит к развитию легочно-почечного синдрома, который клинически может быть неотличим от такового при других заболеваниях (например, при синдроме Гудпасчера) и требует быстрой постановки диагноза и немедленного проведения иммуносупрессивной терапии.

Вовлечение легких отмечается у 45% больных в дебюте заболевания и достигает 87% при его дальнейшем течении. Характерными клиническими симптомами являются кашель, кровохарканье и плевриты [125]. Описаны случаи возникновения легочных гранулем, предшествовавших гранулематозному поражению верхних дыхательных путей и выявлению ANCA [148].

Какого-либо одного лабораторного признака, диагностически значимого для ГВ, нет. Помимо клинической картины, активность заболевания должна оцениваться с помощью острофазовых признаков (СОЭ, СРБ). Часто отмечается лейкоцитоз с умеренной эозинофилией, тромбоцитоз и нормохромная нормоцитарная анемия. При фульминантном течении заболевания может встречаться лейкомоидная реакция. В противоположность коллагеновым сосудистым заболеваниям, таким, как СКВ, при ГВ не бывает значительной гипергаммаглобулинемии, высоких титров антинуклеарных антител, криоглобулинемии и снижения уровня комплемента. Примерно у половины больных может присутствовать ревматоидный фактор [99].

Серомаркером ГВ являются сANCA к PR-3. сANCA выявляются у 90% больных генерализованной формой ГВ и у 55–75% в начальной фазе заболевания. В периоды ремиссии процент их выявления значительно ниже [90]. Отмечается, что у ряда больных, ANCA-негативных в дебюте заболевания, в последующем титры ANCA становятся положительными [41], в то же время ANCA могут быть положительными у больных с ограниченными формами ГВ [174]. Отмечено также, что повышение титров ANCA предшествует обострению и может определяться в среднем за 49 дней до клинических проявлений обострения. Повышение титров ANCA может помочь в дифференциальной диагностике обострений и инфекционных осложнений иммуносупрессивной терапии [114], но вместе с тем нередко встречается и несоответствие между активностью заболевания и титрами ANCA [191].

Для выявления назальных, синусоидальных, орбитальных (ретробульбарных) и мастоидальных изменений, а также для диагностики цереброваскулита с успехом применяется МРТ черепа [188]. Для выявления инфилтративных изменений в легких достаточно обычной рентгенографии [52], однако для обнаружения мелких узелков, линейных затемнений и изменений по типу «матового стекла» предпочтительна компьютерная томография [5]. Субглоточный стеноз трахеи, характерный для ГВ, может быть подтвержден при ларингоскопии, обычной рентгенографии, а также

спиральной КТ [57]. При бронхоскопических исследованиях выявляются язвенный бронхит, воспалительный псевдотуморозный, воспалительный и рубцовый стеноз бронхов, диффузное воспаление и фокальные кровотечения [57, 212]. Бронхоальвеолярный лаваж важен главным образом для исключения вторичных инфекций [212]. Большое значение имеет биопсия слизистой верхних дыхательных путей, особенно в ANCA-негативных случаях [143].

Вовлечение почек (протеинурия, изменения мочевого осадка, снижение почечной функции) отмечается у половины больных с впервые установленным диагнозом. В последующем у 50% больных без почечных проявлений также развиваются клинические симптомы почечного повреждения [205], в целом клинические и гистологические признаки вовлечения почек имеются примерно у 80–90% пациентов с ГВ [36, 73, 113]. Поражение почек характеризуется развитием БПГН, причем протеинурия обычно не достигает нефротического уровня, отмечается микрогематурия и быстрое снижение функции почек [73, 125]. Терминальная стадия ХПН развивается у 11–32% больных [12, 36, 125, 240].

Гистологически характерным для поражения почек при ГВ является некротизирующий гломерулонефрит с экстракапиллярной пролиферацией. Начальная фаза процесса характеризуется отеком эндотелия с инфильтрацией полиморфно-ядерными гранулоцитами, затем развивается фибриноидный некроз капиллярной стенки и интракапиллярные тромбозы. Формируются полулуния, что ведет к деструкции Боуеновой капсулы и развитию перигломерулярного воспаления. Нередко образуются гранулемы (псевдогранулемы). Во многих случаях происходит инфильтрация интерстиция лимфоцитами, моноцитами, плазматическими клетками и полиморфно-ядерными лейкоцитами. Гранулемы чаще образуются в интерстиции. Иногда в мелких артериях интерстиция имеется некротизирующий васкулит, а в далеко зашедших стадиях – склероз мелких артерий. Полулуния приобретают глобальный фиброзный характер, или развивается диффузный нефросклероз. Иммунофлюоресцентные исследования, как правило, не выявляют наличия иммунных депозитов вдоль капиллярной стенки. Иногда видны депозиты IgM и C3, в основном в Боуеновом пространстве, но типичного гранулярного или линейного свечения не отмечается. Такие гистологические изменения описываются как «малоиммунные» [90, 138]. Слабая иммунофлюоресценция может обнаруживаться у 14–18% больных в рамках «малоиммунного» гломерулонефрита [142, 209]. Лишь изредка выявляют диффузные гранулярные гломерулярные депозиты [238]. В некоторых случаях на поздних стадиях заболевания выявляется IgA-нефропатия [22]. Очень редко отмечается интерстициальное гранулематозное воспаление [138, 140], может обнаруживаться гломерулосклероз и интерстициальный фиброз [238].

Биопсия почки важна для подтверждения БПГН, но прогностическая значимость ее противоречива. Наличие некроза клубочков, гломерулосклероза и количество полулуний не позволяют предсказать исход почечного процесса [103, 129]. Вместе с тем биопсия почки дает важную информацию для оценки активности васкулита и определения тактики лечения [12, 22].

Активность заболевания оценивается на основании

индекса DEI (Disease Extent Index), основанного на классификации ELK (аббревиатура англоязычных слов «уши–легкие–почки») [61]. Поражение каждого из органов оценивается по двухбалльной шкале, максимальное значение индекса активности составляет 21 балл.

Критерии классификации васкулитов АКР не предназначены для постановки диагноза отдельным пациентам и плохо пригодны для этой цели [203]. В повседневной практике ГВ должен быть заподозрен у больных с необъяснимыми симптомами системного воспалительного заболевания (лихорадка, слабость, артралгии, потеря веса), признаками васкулита (например, проявлениями кожного васкулита) и поражением дыхательных путей как при наличии симптомов гломерулонефрита, так и в их отсутствии. В случае подозрения на ГВ необходимо уточнить наличие симптомов поражения ЛОР-органов, которые присутствуют у 90% больных, а также легочных инфильтратов, узлов и изменений мочевого осадка, поскольку, по крайней мере, у трети пациентов может иметь место бессимптомное вовлечение легких и почек. Если тест на ANCA положительный, диагноз ГВ представляется весьма вероятным. Необходимо исследовать специфичность антител. Специфичность cANCA/PR-3-ANCA достигает при ГВ 98%. Диагноз должен быть подтвержден данными биопсии, и если ранее в большинстве случаев практиковалась биопсия легких, то в настоящее время в большинстве центров проводится биопсия ЛОР-органов [102].

### **Микроскопический полиангиит (МПА)**

МПА – системный некротизирующий васкулит, клинически и гистологически характеризующийся вовлечением мелких сосудов (капилляров, венул или артериол), протекающий без образования гранулем и ассоциированный с сегментарным некротизирующим гломерулонефритом. МПА ассоциирован с pANCA с антимиелопероксидазной (анти-MPO) специфичностью [142], эти антитела выявляются почти у 75% пациентов [107], хотя у некоторых пациентов могут выявляться и cANCA, направленные против PR-3. Патогенез заболевания сходен с патогенезом ГВ.

Заболевание было впервые описано как особая форма узелкового полиартериита, протекающая с некротизирующим гломерулонефритом, в 1948 г. [59]. В последующем детальное изучение клинических, морфологических и иммунологических признаков привело к выделению МПА в самостоятельную нозологическую единицу [10, 11, 13, 209]. Мужчины болеют чаще, чем женщины, средний возраст начала заболевания составляет 50 лет. Может наблюдаться вялотекущий процесс, в некоторых случаях артралгии или кровохарканье предшествуют развернутой картине заболевания в течение нескольких месяцев или лет [209]. Клиническая симптоматика сходна с симптоматикой узелкового полиартериита и включает миалгии, артралгии, артриты (65–72% больных), кожную пурпуру и контактную кровоточивость (44–58%), боли в животе (32–58%), желудочно-кишечные кровотечения (29%), периферическую ишемическую нейропатию (14–36%), поражения глаз и ЛОР-органов (2–30%) [13, 107, 209, 215].

Поражение почек является основной чертой МПА и характеризуется развитием БПГН и имеет место почти

у всех больных [113]. Появление микрогематурии и протеинурии предшествует повреждению почечной функции, к моменту постановки диагноза функция почек нарушена у большинства больных и в отсутствие лечения продолжает быстро ухудшаться, так что 25–50% больных требуют диализного лечения [13, 209]. Активность МПА со скудной клинической симптоматикой может иметь место до появления выраженных почечных симптомов, так что при биопсии обнаруживаются как активные гломерулярные повреждения, так и признаки сморщивания. Выявляется фокальный сегментарный тромбоз и некротизирующий гломерулонефрит. Экстракапиллярная пролиферация ведет к образованию полулуний, поражающих более 60% клубочков почти во всех случаях. Гистологические изменения в почках сходны с таковыми при ГВ, но образование гранулем нехарактерно, а гломерулосклероз и интерстициальный фиброз встречаются чаще [81].

У некоторых больных без внепочечных проявлений системного васкулита наблюдается «малоиммунный» БПГН, не отличающийся гистологически от наблюдаемого при развернутом МПА. У большинства из них обнаруживаются ANCA к МРО. Такие случаи могут рассматриваться как ограниченно почечная форма МПА. Характерные черты БПГН сочетаются с артралгиями, миалгиями и слабостью, признаки системного васкулита могут в части случаев присоединиться позднее [140, 142].

При МПА в некоторых случаях развивается васкулит сосудов стенки мочеточников или периуретеральной клетчатки, что приводит к стенозу мочеточников. Клинически эта патология характеризуется болями в животе и развитием анурии, в некоторых случаях возможно бессимптомное течение вплоть до «почечной смерти» [164].

К легочным проявлениям МПА относятся диффузное альвеолярное повреждение и интерстициальный легочный фиброз. Кровохарканье может быть первым симптомом тяжелого легочного кровотечения, которое проявляется одышкой и анемией и является следствием диффузного альвеолярного повреждения вследствие капиллярита [25]. Встречается также артериит бронхиальных артериол с утолщением интимы и очаговой деструкцией внутренней эластичной пластины и субинтимальными фиброзными рубцами медиа, интерстициальная пневмония и плеврит [228]. Таким образом, классический легочно-почечный синдром, сходный с синдромом Гудпасчера, может быть проявлением МПА [62, 111, 134].

Лабораторные данные, так же как и при ГВ, неспецифичны, антиген гепатита В, в отличие от узелкового полиартериита, как правило, не обнаруживается. Диагноз основывается на клинической картине, данных иммунологического и морфологического исследования. При наличии гломерулонефрита и легочных кровотечений дифференциальный диагноз с узелковым полиартериитом не представляет затруднений, в отсутствие тяжелых органических повреждений дифференциальный диагноз основывается на калибре пораженных сосудов и данных обследования на ANCA и маркеры гепатита В [107].

### **Синдром Чарга–Стросс (ЧСС)**

Так же как ГВ и МПА, ЧСС был выделен первоначально

как особая форма узелкового полиартериита [48, 242]. Заболевание представляет собой аллергический гранулематоз в сочетании с ангиитом. Чарг и Стросс в 1951 г. описали результаты аутопсии тринадцати пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. Течение заболевания сопровождалось лихорадкой, эозинофилией, сердечной и почечной недостаточностью и периферической нейропатией [48]. В настоящее время АКР выделяет 6 критериев этого заболевания:

- 1) астма;
- 2) эозинофилия свыше 10% от общего количества лейкоцитов;
- 3) моно- или полинейропатия;
- 4) рентгенологические признаки легочных инфильтратов;
- 5) патология гайморовых пазух;
- 6) экстравазкулярная эозинофилия по данным биопсии.

Наличие четырех и более признаков является специфичным в 99,7%. Согласительная Конференция в Чэппел Хилл предлагает учитывать калибр пораженных сосудов, определяя синдром ЧСС как васкулит мелких сосудов с гранулематозным и эозинофильным воспалением респираторного тракта в сочетании с астмой и эозинофилией в периферической крови [141].

Этиология заболевания не выяснена, так же как и при ГВ, определенная роль отводится ингаляционным аллергенам и вакцинации [105]. Описано развитие ЧСС после применения макролидов [47]. Представления о патогенезе заболевания не до конца разработаны. Остается неясным, в какой мере эозинофилы вовлечены в процесс сосудистого повреждения, хотя имеются данные о повышении уровня таких маркеров эндотелиального повреждения, как эозинофильный катионный протеин и растворимый тромбомодулин, у больных с активной фазой ЧСС [210]. Важную роль может играть открытый недавно эозинофил-специфичный хемокин – эотаксин [235]. У 50–70% больных ЧСС выявляются ANCA (как правило, рANCA к МРО) [105]. При контакте ANCA с их мишенью происходит дегрануляция нейтрофилов, высвобождение свободных радикалов и лизосомальных ферментов, которые вызывают сосудистое повреждение [176, 234]. ANCA выявляются у 2/3 пациентов с ЧСС [163].

Мужчины и женщины болеют одинаково часто, средний возраст начала заболевания составляет 38–49 лет [65]. У большинства больных отмечаются лихорадка, потеря веса и миалгии. Преобладающим поражением легких является бронхиальная астма, которая и является основным диагностическим критерием. Астма может предшествовать развитию васкулита, иногда являясь единственным симптомом в течение многих лет [1]. Прогрессирование заболевания от астмы до развернутой картины васкулита в течение 3 лет свидетельствует об относительно плохом прогнозе. Описаны случаи, когда астма развивалась незадолго до появления васкулита или одновременно с ним [69].

В течении заболевания выделяют три основные фазы [153]. В первом периоде, который может длиться до 30 лет, имеют место различные аллергические реакции, включающие ринит, поллиноз и астму. Второй период характеризуется эозинофилией, на этом этапе нередко диагностируются синдром Леффлера, эозино-



фильная пневмония и эозинофильный гастроэнтерит. В третьей фазе превалируют признаки системного васкулита.

При ЧСС поражаются как верхние, так и нижние отделы респираторного тракта, но воспалительные изменения верхних дыхательных путей выражены значительно меньше, чем при ГВ. Рентгенологически могут выявляться непостоянные мигрирующие затемнения или узелки в легких. По сравнению с ГВ узелки меньшего размера, полости обычно не обнаруживаются [65].

У 2/3 больных имеются кожные проявления [58] – пурпура, петехии в области нижних конечностей, узелки в области локтевых сгибов, иногда на коже головы. Реже встречаются уртикарная сыпь и язвы. Нередки мигрирующие артриты и артралгии, у большинства этих больных обнаруживается ревматоидный фактор [46, 153]. У 60–70% больных имеются множественные мононевриты, реже – симметричная полинейропатия, еще реже – инсульты и ишемическая нейропатия зрительных и других черепно-мозговых нервов [46, 105, 153], казуистически редко – эписклерит, экзофтальм и псевдоопухли орбиты [105].

Поражения желудочно-кишечного тракта проявляются болями в животе, диареей у трети больных. Причиной является эозинофильный гастроэнтерит, перфорации кишечника вследствие некротизирующего васкулита, васкулит мезентериальных сосудов [105]. Поражение сердца – васкулит коронарных сосудов, эозинофильный миокардит и перикардит – отмечается лишь у 20% больных, но обуславливает до 50% летальных исходов [53, 105]. Описан эндокардит Леффлера [206].

Вовлечение почек происходит более чем у половины больных, однако обычно не является тяжелым [69]. ГН с выраженным нарушением функции почек встречается при ЧСС гораздо реже, чем при других васкулитах мелких сосудов [46, 105, 153] и составляет, по данным разных авторов, лишь около 6% случаев, хотя в последние годы стали появляться сообщения о возможности развития тяжелой почечной недостаточности [69]. Гистологически поражение почек может проявляться как собственно васкулит и напоминать изменения, обнаруживаемые при других некротизирующих васкулитах, «малоиммунный» БПНГН отмечается с частотой до 45% случаев ЧСС [113]. Однако, в отличие от других некротизирующих васкулитов, при ЧСС отмечается распространенная эозинофильная инфильтрация, особенно в интерстиции [48, 49]. Помимо поражения собственно ткани почек, почечная недостаточность может быть обусловлена, так же как и при МПА, обструктивной уропатией вследствие васкулита сосудов, снабжающих мочеточники и нижние отделы мочеполового тракта [48, 105].

Среди лабораторных признаков основным является эозинофилия, титры ANCA не всегда отражают активность заболевания, в некоторых случаях отмечается повышение уровня IgE [46, 153]. Так же как и для ГВ и МПА, характерны нормохромная нормоцитарная анемия, ускорение СОЭ и повышение уровня СРБ.

## Лечение ANCA-ассоциированных васкулитов

### *Гранулематоз Вегенера*

Прогноз заболевания был исключительно неблагоприятным до введения в клиническую практику комбинации циклофосфамида и глюкокортикоидов, которые значительно улучшили выживаемость больных. В отсутствие лечения ГВ характеризуется быстро прогрессирующим течением, средняя выживаемость составляет около 5 месяцев, до 90% больных ранее умирало в течение 2 лет от дыхательной и почечной недостаточности [102, 126, 127]. Монотерапия глюкокортикоидами приводила к удлинению выживаемости только до 12,5 месяца [130], хотя имеются сообщения о развитии длительных ремиссий [197]. В настоящее время монотерапия не рекомендуется для лечения ГВ [60, 126, 128].

В 1970 г. была предложена комбинация циклофосфамида в дозе 2 мг/кг/сут и преднизолона 1 мг/кг/сут, применение которой радикально изменило течение заболевания. Частота ремиссий достигает 90%, причем до 75% составляют полные ремиссии [102, 126, 127]. Длительность лечения до достижения полной ремиссии составляет в среднем 12 месяцев. Через 3–4 месяца после начала терапии доза преднизолона снижается в альтернирующем режиме, лечение продолжается в течение года после достижения ремиссии, после чего препараты постепенно отменяются [73]. Особое значение имеет альтернирующая схема приема преднизолона и контроль над уровнем лейкоцитов периферической крови [21, 34]. При постоянном приеме преднизолона в дозе 1 мг/кг/сут и применении более высоких доз циклофосфамида смертность больных на фоне лечения составляет 43%, причем 26% – смертность от инфекционных осложнений [106]. При применении альтернирующей схемы и отсутствии эпизодов лейкопении общая смертность снижается до 20%, смертность от инфекций – до 3% [126]. Вместе с тем у половины больных отмечаются обострения заболевания, основными осложнениями являются рак мочевого пузыря (6%) и инфекционные осложнения [98, 126, 229].

Во многих центрах с успехом применяется также пульс-терапия циклофосфамидом в дозе 0,75–1,0 г/м<sup>2</sup> ежемесячно, эта схема столь же эффективна и позволяет несколько снизить риск осложнений [14, 60, 70, 121]. Однако, по данным других авторов, процент устойчивых ремиссий при такой схеме составляет лишь 21–42% [14, 60, 127]. А при проведении рандомизированного исследования частота ремиссий при обеих схемах оказалась практически одинаковой – 88,9 и 78,3%, тогда как частота рецидивов при пульс-терапии была выше – 52 и 17,6% соответственно [106]. Таким образом, рекомендованной в настоящее время остается схема с применением циклофосфамида внутрь ежедневно [154]. Проводятся исследования, целью которых является поиск эффективных и более безопасных схем лечения [144, 145, 233].

При фульминантном течении заболевания с клиникой БПНГН и/или легочных кровотечений с явлениями дыхательной недостаточности показано применение сверхвысоких доз глюкокортикоидов. Рекомендуется преднизолон в дозе свыше 1 мг/кг/сут в виде пульсов или с разделением дозы в течение суток и циклофосфамид в дозе 3–4 мг/кг/сут в течение 3–4 дней с последующим переходом на 2 мг/кг/сут [73]. При активной

терапии по некоторым данным возможно достижение ремиссий у 75% больных [82, 103, 113]. Ряд авторов считают, что в таких случаях при ГВ и при МПА эффективен плазмаферез [70, 109, 149, 216], однако убедительных данных в пользу необходимости применения плазмафереза при ГВ в настоящее время нет [109, 112].

Менее токсичной альтернативой циклофосфамиду является метотрексат, который может применяться в качестве иницилирующей терапии у больных с активной стадией заболевания, но без признаков тяжелого поражения легких и почек [128, 144, 156]. Преднизолон назначается по обычной схеме, метотрексат – в дозе 20–25 мг 1 раз в неделю. Лечение продолжается в течение 1–2 лет после достижения ремиссии. Частота ремиссий составляет 79%, частота рецидивов – 58% [126, 128, 222]. Кроме того, метотрексат применяется в качестве поддерживающего препарата у больных, леченных циклофосфамидом. При такой схеме устойчивые ремиссии сохранялись у 91% больных [63], а по другим данным ремиссии достигнуты у всех больных, частота рецидивов составила 16% [155].

Таким образом, безопасным и эффективным считается применение глюкокортикоидов в комбинации с ежедневным приемом циклофосфамида. По достижении ремиссии рекомендуется переход на метотрексат [154]. Однако метотрексат противопоказан больным с заболеваниями печени, хронической легочной патологией и тяжелой почечной недостаточностью.

Азатиоприн, за исключением единичных случаев, неэффективен в качестве иницилирующей терапии, но может применяться для поддерживающего лечения [21, 73, 137]. По мнению некоторых исследователей, азатиоприн более предпочтителен, чем циклофосфамид в качестве поддерживающего препарата, так как вызывает меньшее количество осложнений [144]. Вместе с тем имеются данные, что поддерживающая терапия азатиоприном у пациентов с клинической ремиссией, но остающимися положительными титрами ANCA ассоциирована с более высокой частотой рецидивов, чем у больных, продолжавших получать циклофосфамид [219].

Хлорамбуцил и циклоспорин до настоящего времени применялись лишь у небольшого количества больных [16] и могут быть рекомендованы лишь у пациентов, которым противопоказаны другие виды лечения [154]. Имеется одно сообщение об успешном применении циклоспоринола у нескольких больных с ААВ в качестве поддерживающего препарата после лечения циклофосфамидом [120]. Имеется также лишь ограниченный положительный опыт применения внутривенного иммуноглобулина [166]. По мнению других авторов, внутривенный иммуноглобулин эффективен в отношении поражений верхних дыхательных путей и кожи, но не легких и почек [207]. Имеются сообщения о применении мофетила микофенолата для предупреждения обострений заболевания у больных с ГВ. Препарат был эффективен, но отмечались различные побочные эффекты [118].

Триметоприм/сульфаметоксазол эффективен у части больных с поражением верхних дыхательных путей [133]. По данным других авторов, у больных без инфекционных осложнений улучшения достигнуто не было [126]. В качестве монотерапии препарат может быть

рекомендован у больных с изолированным поражением верхних дыхательных путей, но не рекомендуется для лечения больных с поражением легких и почек [154]. Для предотвращения обострений заболевания триметоприм/сульфаметоксазол может быть эффективен, однако это также касается только обострений со стороны верхних дыхательных путей [227]. Лечение препаратом в полной дозе – 960 мг 2 раза в сутки – нельзя проводить одновременно с терапией метотрексатом из-за опасности подавления костного мозга.

В последнее время, в связи с исследованиями в области патогенеза ГВ и выявлением роли медиаторов воспаления, перспективным направлением может стать применение ингибиторов IFN- $\gamma$ , TNF и других провоспалительных цитокинов [154, 233]. Имеются сообщения об успешном применении инфликсимаба у больных с поражением глаз и легких и у пациентов, рефрактерных к комбинации циклофосфамида и внутривенного иммуноглобулина, а также 15-дезоксипергуалина у больных, рефрактерных к циклофосфамиду [28, 34, 168].

Основной причиной смерти больных с ГВ являются бактериальные и оппортунистические инфекции [221]. Так, пневмоцистная пневмония, по некоторым данным, является причиной смерти у 35% больных, причем в большинстве случаев это больные, получавшие цитостатики в комбинации с ежедневным приемом глюкокортикоидов [221]. Таким больным рекомендуется профилактика малыми дозами триметоприма/сульфаметоксазола (960 мг/сут три раза в неделю или 480 мг/сут ежедневно), которые безопасны даже в комбинации с метотрексатом [222].

Основными предикторами прогрессирования почечной недостаточности являются повышенный уровень креатинина плазмы в начале лечения и количество полулуний, основными факторами риска смерти – мужской пол, возраст старше 65 лет и наличие легочных кровотечений [37, 51, 70, 119, 122, 134, 145, 220]. Нормализация функции почек на фоне лечения является прогностически благоприятным фактором: 5-летняя выживаемость возрастает до 83% [103], отдаленная почечная выживаемость зависит от количества обострений нефрита [219]. Нам удалось обнаружить лишь одну работу, где снижение функции почек до лечения не оказывало влияния на прогноз, прогностически неблагоприятными были тяжелые экстраренальные проявления [54].

### **Микроскопический полиангиит (МПА)**

Глюкокортикоиды показаны всем больным с МПА, общая длительность лечения составляет около 12 месяцев. В качестве иницилирующей терапии широко применяются пульсы метилпреднизолона в дозе 15 мг/кг в течение 1–3 дней, глюкокортикоиды внутрь назначаются в дозе 1 мг/кг/сут на 1–2 месяца с постепенным снижением дозы на 2,5 мг каждые 10 дней в течение длительного времени. По достижении дозы 20 мг/сут рекомендуется еще более медленная отмена – по 1 мг каждые 2 недели, а начиная с 10 мг/сут – по 1 мг в месяц [110]. Такая схема лечения позволяет в небольшой части случаев проводить монотерапию с достаточным эффектом [108].

Циклофосфамид применяется в дозе 2 мг/кг/сут в

течение года в комбинации с глюкокортикоидами, для уменьшения риска осложнений и снижения кумулятивной дозы используются также пульсы циклофосфамида по 0,5–2,5 г с интервалом от 1 до 4 недель в течение года. Такая схема, по мнению ряда авторов, предпочтительна [14, 89, 110, 228]. У некоторых больных, рефрактерных к пульс-терапии циклофосфамидом, может оказаться эффективным назначение препарата внутрь [91]. Однако циклофосфамид не во всех случаях считается препаратом первого ряда, показания зависят от активности заболевания, тяжести и локализации поражения [107, 109]. Наличие гломерулонефрита является показанием к назначению циклофосфамида, применение которого снижает риск смерти у больных с тяжелыми формами заболевания [70, 129, 162].

Частые обострения заболевания требуют проведения длительного лечения. Частота обострений, возникающих после отмены терапии, составляет до 33%, однако нередки и обострения на фоне постепенного снижения дозы [98]. Причем длительность применения циклофосфамида и кумулятивная доза препарата по некоторым данным не различаются у больных, не имевших обострений, и у больных с обострениями заболевания [110]. Частота обострений у больных МПА и ГВ, ставших диализ-зависимыми, колеблется от 10 до 30% на пациенто/год, лечение обострений проводится кортикостероидами и циклофосфамидом в обычных дозах [17, 121].

Азатиоприн, метотрексат и другие цитостатики могут быть использованы для поддерживающей терапии [204], однако эффективность азатиоприна не доказана [110]. Имеются сообщения об успешном применении внутривенного иммуноглобулина, которое снижало потребность в иммуносупрессии [135, 187]. По другим данным использование внутривенного иммуноглобулина у больных, рефрактерных к иммуносупрессивной терапии, улучшило течение заболевания только в 40% случаев, полная ремиссия не была достигнута ни в одном случае [136]. Моноклональные антитела против Т-клеток применялись у единичных больных с положительным эффектом, что требует дальнейшего изучения [167].

При fulминантном течении МПА прогноз плохой. Лечение легочных кровотечений требует гемодинамической и респираторной поддержки, при выраженной почечной недостаточности часто возникает необходимость в гемодиализе [62, 107, 157]. Пятилетняя выживаемость составляет 65–68%, почечная выживаемость – 55% [209]. При изучении прогноза у больных с тяжелым течением МПА причиной смерти в 2/3 случаев явились почечная недостаточность и легочные кровотечения, неблагоприятными прогностическими факторами являлись возраст старше 50 лет и повышение креатинина плазмы свыше 500 мкмоль/л [98, 129]. По другим данным в смешанной группе больных с ААВ – возраст старше 60 лет и креатинин плазмы выше 200 мкмоль/л [33].

При сравнении выживаемости в группе пациентов с ААВ и морфологически подтвержденным поражением почек, получавших циклофосфамид и кортикостероиды, неблагоприятными прогностическими факторами были старший возраст и высокий титр ANCA. Также было показано, что выживаемость больных с МПА

ниже, чем больных с ГВ [241], хотя ранее считалось, что выживаемость при ГВ и МПА не различается [86, 90]. Вместе с тем, по данным различных авторов, у 50–80% больных, требовавших диализа в острой фазе МПА и ГВ, на фоне активного лечения, включавшего плазмаферез, кортикостероиды и циклофосфамид, удавалось достичь восстановления почечной функции, достаточного для прекращения диализного лечения [107, 178]. Положительная роль плазмафереза в лечении МПА не доказана [104]. Почечная выживаемость зависит от уровня креатинина в начале лечения и выраженности склеротических изменений по данным биопсии [129].

### **Синдром Чарга–Стросс**

Глюкокортикоиды являются препаратами выбора при ЧСС, дозы и длительность подбираются индивидуально. Многие пациенты получают глюкокортикоиды в связи с астмой еще до развития васкулита. Чаще всего эффект наступает достаточно быстро [105]. Имеются данные о нормализации уровня креатинина плазмы у больных с некротизирующим полудунным нефритом и умеренным нарушением функции почек на фоне монотерапии преднизолоном [88]. С целью уменьшения побочных эффектов после достижения ремиссии рекомендуется альтернирующая схема. Для лечения аллергического ринита могут назначаться глюкокортикоиды интраназально. В тяжелых случаях (астматический статус, тяжелая множественная мононейропатия, БПН, легочные кровотечения) рекомендуется пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 15 мг/кг/сут или 1 г ежедневно в течение 2–3 дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе 40–60 мг/сут.

При отсутствии эффекта рекомендуется присоединение цитостатика – циклофосфамида или азатиоприна [53, 65, 100, 223], хотя преимущества пульс-терапии циклофосфамидом для больных с ЧСС в настоящее время не доказаны, так же как и эффективность плазмафереза [104, 110]. Тем не менее некоторые авторы рекомендуют рутинное применение циклофосфамида по схемам, принятым для других ААВ. Обоснованием этой тактики является предположение, что к тому времени, когда станет очевидной неэффективность кортикостероидов у некоторой части больных, у них могут уже развиться необратимые тканевые изменения [153].

Роль азатиоприна в лечении ЧСС до настоящего времени не определена [46]. IFN, являющийся ингибитором эффекторных функций эозинофилов, был успешно применен у нескольких больных ЧСС с агрессивным течением заболевания [231]. Изучается эффективность метотрексата, внутривенного иммуноглобулина, циклоспорина, моноклональных антител, антагонистов рецепторов лейкотриена [147, 160, 166, 172].

Частота обострений в целом составляет около 25%, но даже в отсутствие обострений обычно длительное время сохраняются симптомы астмы и неврологические расстройства, такие, как боли и парестезии [65]. Прогноз более благоприятный, чем при других ААВ [46, 105, 111, 147, 223]. Годичная выживаемость достигает 90%, трехлетняя – 76%, пятилетняя – 62% [46]. По другим данным выживаемость составляла 90% в течение 78 месяцев, неблагоприятным прогностическим фактором явилось поражение сердца и желудочно-кишечного



тракта, что снижало выживаемость до 68% [53, 105, 111]. Неблагоприятным фактором является также короткий интервал между началом астмы и развитием васкулита [46, 105]. Почечный прогноз достаточно благоприятный, обострения почечного процесса после достижения ремиссии редки [111].

### Заключение

ANCA-ассоциированные и криоглобулинемические васкулиты, несмотря на различия в патогенезе и калибре пораженных сосудов, обладают общими клиническими чертами. Несовершенство существующих схем классификации, а также то обстоятельство, что выявление серологических маркеров само по себе не позволяет в части случаев поставить точный диагноз, могут затруднять проведение дифференциальной диагностики. Вместе с тем, хотя при тяжелых фульминантных формах заболевания с поражением почек и легких подходы к лечению в значительной мере совпадают, дальнейшая тактика существенно различается в зависимости от основного диагноза. В первую очередь это касается объема иммуносупрессии и проведения противовирусной терапии. В нефрологической клинике важную роль в диагностике играет проведение биопсии почки, выявление «малоиммунных» либо иммунокомплексных повреждений облегчает постановку диагноза и позволяет дифференцированно подходить к лечению.

### Литература

1. Ватанская И.Ю., Дубовая Л.И., Сухоплюева Н.И. и др. Случай синдрома Чарга–Стросс (анализ клинического наблюдения). Украинский журнал экстремальной медицины 2003; 4 (3): 91–93.
2. Гордовская Н.Б., Козловская Л.В., Азарова В.В. и др. Особенности клинического течения нефрита у больных с криоглобулинемией. Тер. арх. 1997; 6: 3–34.
3. Игнатова Т.М., Милованова С.Ю., Мозолевский Ю.В. и др. Успешное лечение интерфероном  $\alpha$  и рибавирином криоглобулинемического васкулита, обусловленного HCV-инфекцией. РЖГК 2004; 14 (2): 64–67.
4. Козловская Л.В., Мухин Н.А., Гордовская Н.Б. и др. Факторы риска прогрессирования криоглобулинемического гломерулонефрита, связанного с вирусом гепатита С. Клинический журнал. 2001; 4: 32–35.
5. Мельянкин А.В. Легочная форма гранулематоза Вегенера: КТ и рентгенологические признаки (клиническое наблюдение и обзор литературы). Медицинская визуализация 2002; 4: 56–59.
6. Милованов Ю.С., Тареева И.Е., Кутыфина И.М. и др. Острая почечная недостаточность у больных с хроническим гломерулонефритом. Тер. арх. 1992; 64 (6): 32–35.
7. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Мальшико Е.Ю. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С. Тер. арх. 2000; 6: 1–5.
8. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга, 1999; 9, 35–37.
9. Семенкова Е.Н. Системные васкулиты. М.: 1988.
10. Семенкова Е.Н. Современные проблемы системных васкулитов. Клинический журнал. 1989; 4: 18–24.
11. Семенкова Е.Н., Бекетова Т.В., Козган Е.А. и др. Современные представления о микроскопическом полиартериите. Тер. арх. 1995; 5: 39–41.
12. Aasarod K., Bostad L., Hammerstorm J. et al. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 953–960.
13. Adu D., Howie A.J., Scott D.G. et al. Poliarteriitis and the kidney. Q J Med 1987; 62: 221–237.
14. Adu D., Pall A., Luqmani R.A. et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisone and cyclophosphamide in treatment of systemic vasculitis. QJM 1997; 90: 401–409.
15. Agnello V. The ethiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. Springer Seminars in Immunopathol. 1997; 19: 111–129.
16. Allen N.B., Caldwell D.S., Rice J.R. et al. Cyclosporin A therapy for Wegener's granulomatosis. Adv Exp Med Biol 1993; 336: 473–476.
17. Allen A., Pusey C., Gaskin G. Outcome of renal replacement therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 1258–1263.
18. Alric L., Plaisier E., Thebaud S. et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. Am J kidney Dis 2004; 43 (4): 617–623.
19. Amarapurkar D.N., Amarapurkar A.D. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. Ann Hepatol 2002; 1 (4): 192–195.
20. Anderson G., Coles E.T., Crane M. et al. Wegener's Granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. Q J Med 1992; 83: 427–438.
21. Andrassy K., Rasmussen N. Treatment of granulomatous disorders of the nose and paranasal sinuses. Rhinology 1989; 27 (4): 221–230.
22. Andrassy K., Waldherr R., Erb A. et al. De novo glomerulonephritis in patients during remission from Wegener's granulomatosis. Clin Nephrol 1992; 38: 295–298.
23. Antonelli G., Gianelli G., Currenti M. et al. Antibodies to interferon (IFN) in hepatitis C patients relapsing while continuing IFN-therapy. Clin Exp Immunol 1996; 104: 384–387.
24. Bacon P.A. Aetiopathogenesis of vasculitis. J Rheumatol 1992; 4: 187–194.
25. Ball G.V., Bridges Jr S.L. Ed Vasculitis. New York: Oxford University Press 2002; 1–4, 34–45.
26. Ballare M., Bobbio F., Poggi S. et al. A pilot study of the effectiveness of cyclosporine in type II mixed cryoglobulinemia. Clin Exp Rheum 1995; 13 (Suppl. 13): 201–203.
27. Bandi L. Renal manifestations of hepatitis C virus infection. Extrahepatic complications often are silent – and thus overlooked. Postgrad Med 2003; 113 (2): 73–76, 86.
28. Birck R., Warnatz K., Lorenz H.M. et al. 15-Deoxyspergualin in patients with refractory ANCA-associated systemic vasculitis: a six-month open-label trial to evaluate safety and efficacy. J Am Soc Nephrol 2003; 14 (2): 440–447.
29. Bloch F.J. Cryoglobulinemia and hepatitis virus. N Engl J Med 1992; 327: 1521–1522.
30. Bombardieri S., Ferri C., Di Munno O. et al. Liver involvement in essential cryoglobulinemia. La Ricerca in Clinica e Laboratorio 1979; 9: 361–372.
31. Bombardieri S., Paoletti P., Ferri C. et al. Lung involvement in essential mixed cryoglobulinemia. Am J Med 1979; 66: 748–756.
32. Bonomo L., Casato M., Afeltra A. et al. Treatment of idiopathic mixed cryoglobulinemia with alpha-interferon. Am J Med 1987; 83: 726–731.
33. Booth A.D., Almond M.K., Burns A. et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. Am J Kidney Dis 2003; 41 (4): 776–784.
34. Booth A.D., Jefferson H.J., Ayliffe W. et al. Safety and efficacy of TNF $\alpha$  blockade in relapsing vasculitis. Ann Rheum Dis 2002; 61: 559.
35. Bridoux F., Provot F., Abou Ayach R. et al. Renal damage during type II cryoglobulinemia. Presse Med 2003; 32 (12): 563–569.
36. Briedigkeit L., Kettritz R., Gobel U. et al. Prognostic factors in Wegener's granulomatosis. Postgrad Med J 1993; 69: 856–861.
37. Brijker F., Magee C.C., Cohen Tervaert J.W. et al. Outcome analysis of patients with vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. Clin Nephrol 1999; 52 (6): 344–351.
38. Brouet J.-C., Clauvel J.-P., Danon F. et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. Am J Med 1974; 57: 775–788.
39. Bruchfeld A., Lindahl K., Ståhle L. et al. Interferon and ribavirin treatment in patients with hepatitis C-associated renal disease and renal insufficiency. Nephrol Dial Transplant 2003; 18 (8): 1573–1580.

40. *Cagnoli L.* Instructions and implementations for percutaneous renal biopsy. Guidelines for the therapy of glomerular nephropathies. *G Ital Nefrol* 2003; 20 (Suppl. 24): 3–47.
41. *Carrie S., Huges K.B., Watson M.G.* Negative ANCA Wegener's granulomatosis. *J Laryngol Otol* 1994; 108 (5): 420–422.
42. *Chernok E., Szimkowiak C., Mistry N.* et al. TGF- $\beta$  expression and interactions with proteinase 3 in ANCA-positive vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1996; 105: 104–111.
43. *Choi H.K., Merkel P.A., Niles J.L.* ANCA-positive vasculitis associated with allopurinol therapy. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 743–744.
44. *Choi H.K., Lamprecht P., Niles J.L.* et al. Subacute bacterial endocarditis with positive cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-proteinase 3 antibodies. *Arthr Rheum* 2000; 43: 226–231.
45. *Christensson M., Petersson E., Sundqvist K.G.* et al. T cell activation in patients with ANCA-associated vasculitis: inefficient immune suppression by therapy. *Clin Nephrol* 2000; 54 (6): 435–442.
46. *Chumbley L.C., Harrison E.G. Jr., deRemee R.A.* Allergic granulomatosis and angiitis (Churg–Strauss syndrome), report and analysis of 30 cases. *Mayo Clinic Proc* 1977; 52: 477–484.
47. *Churg J., Churg A.* Zafirlukast and Churg–Strauss syndrome. *JAMA* 1998; 279: 1949–1950.
48. *Churg J., Strauss L.* Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 277–301.
49. *Clutterbuck E.J., Evans D.J., Pusey C.D.* Renal involvement in Churg–Strauss syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 161–167.
50. *Cocoub P., Gbilliani P., Revelen R.* et al. Anti-endothelial cell auto-antibodies in hepatitis C virus mixed cryoglobulinemia. *J Hepatol* 1999; 31 (4): 598–603.
51. *Cohen B.A., Clark W.F.* Pauci-immune renal vasculitis: natural history, prognostic factors, and impact of therapy. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 (5): 914–924.
52. *Cordier J.-F., Valeyr D., Guillevin L.* et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical imaging study of 77 cases. *Chest* 1990; 97: 906–912.
53. *Cottin V., Cordier J.F.* Churg–Strauss syndrome. *Rev Pneumol Clin* 2003; 59 (1): 17–24.
54. *Covic A., Marian D., Florea L.* et al. The relationships of rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN), crescentic glomerulonephritis and vasculitis: the clinical, histopathological and therapeutic considerations. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 1996; 199 (3–4): 63–72.
55. *Czaja A.J.* Extrahepatic immunologic features of chronic viral hepatitis. *Dig Dis* 1997; 15 (3): 125–144.
56. *D'Amico G., Fornasieri A.* Cryoglobulinemic glomerulonephritis: a membranoproliferative glomerulonephritis induced by hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1995; 25 (3): 361–369.
57. *Daum T.E., Specks U., Colby T.V.* et al. Transbronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Respiratory and Critical Care Med* 1995; 151: 742–750.
58. *Davis M.D., Daoud M.S., McEvoy M.T.* et al. Cutaneous manifestations in Churg–Strauss syndrome: a clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 199–203.
59. *Dawson J., Ball J., Platt R.* The kidney in periarteritis nodosa. *QJM* 1948; 17: 175–202.
60. *de Groot K., Adu D., Savage C.O.* The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: methanalysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2018–2027.
61. *de Groot K., Gross W.L., Herlyn K.* et al. Development and validation of a disease extent index for Wegener's granulomatosis. *Clin Nephrol* 2001; 55: 31–38.
62. *de Groot K., Gross W.L., Schnabel A.* Pulmonary renal syndrome. *Internist (Berlin)* 2003; 44 (9): 1140–1150.
63. *de Groot K., Reinhold-Keller E., Tatsis E.* et al. Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis. Methotrexate versus trimethoprim/sulfamethoxazole. *Arthr Rheum* 1996; 39: 2052–2061.
64. *Delen S., Boonen A., Landewe R.* et al. An unusual case of ANCA positive disease. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 780–781.
65. *DeRemee R.A.* Churg–Strauss syndrome. In: *Vasculitis*. Ed. Ball G.V. and Bridges Jr S.L. New York. Oxford University Press 2002: 376–384.
66. *Dienstag J.L., Wands J.R., Isselbacher K.J.* Hepatitis B and essential mixed cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1977; 297: 946–947.
67. *Dispenzieri A., Gorevic P.D.* Cryoglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13 (6): 1315–1349.
68. *Dupin N., Chosidov O., Lunel F.* et al. Essential mixed cryoglobulinemia. A comparative study of dermatologic manifestations in patients infected or noninfected with hepatitis C virus. *Arch Dermatol* 1991; 131: 1124–1127.
69. *Eustace J.A., Nadasdy T., Choi M.* Disease of a month. Churg–Strauss syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2048–2055.
70. *Falk R.J., Hogan S.L., Carey T.S.* et al. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. *Ann Int Med* 1990; 113: 656–663.
71. *Falk R.J., Nachman P.H., Hogan S.L.* et al. ANCA glomerulonephritis and vasculitis: a Chapel Hill perspective. *Semin Nephrol* 2000; 20 (3): 233–243.
72. *Fang J.T., Huang C.C.* Blue toe syndrome associated with rapidly progressive glomerulonephritis: ultimately revealed essential mixed cryoglobulinemia. *Ren Fail* 1997; 19 (1): 177–181.
73. *Fauci A.S., Haynes B.F., Katz P.* et al. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Int Med* 1983; 98: 76–85.
74. *Ferraz-Amaro I., Herrero M.J., Jurado A.* et al. Dual positivity for cytoplasmic and perinuclear antibodies in patient with Henoch–Schonlein purpura. *Clin Exp Rheum* 2004; 22 (2): 233–234.
75. *Ferri C., La Civita L., Cirafissi C.* et al. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia: clinical and electrophysiologic investigations. *J Rheum* 1992; 19: 889–895.
76. *Ferri C., Pietrogrande M., Cecchetti R.* et al. Low-antigen diet in the treatment of mixed cryoglobulinemia patients. *Am J Med* 1989; 87: 519–528.
77. *Ferri C., Zignego A.L., Pileri S.A.* Cryoglobulins. *J Clin Pathol* 2002; 55: 4–13.
78. *Finter N.B.* The naming of cats – and alpha-interferons. *Lancet* 1996; 348: 348–349.
79. *Fornasieri A., D'Amico G.* Type II mixed cryoglobulinemia, hepatitis C virus infection and glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl. 4): 25–30.
80. *Frankel A.H., Singer D.R., Winearls C.S.* et al. Type II essential mixed cryoglobulinemia: presentation, treatment and outcome in 13 patients. *Q J Med* 1992; 82 (298): 101–124.
81. *Franssen C., Gans R., Kallenberg C.* et al. Disease spectrum of patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies of defined specificity: distinct differences between patients with anti-proteinase 3 and anti-myeloperoxidase autoantibodies. *J Int Med* 1998; 244: 209–216.
82. *Frasca G.M., Zoumparidis N.G., Borgnino L.C.* et al. Combined therapy in Wegener's granulomatosis with crescentic glomerulonephritis – clinical course and long-term outcome. *Int J Artif Organs* 1993; 16 (1): 11–19.
83. *Gabrielli A., Zhang Z.-X., Cherubini G.* et al. Differential humoral immune response against hepatitis virus antigenic synthetic peptides in infected patients with and without mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Immunol* 1996; 105: 59–64.
84. *Galli M., Invernizzi F., Monteverde A.* et al. Cryoglobulinemic Vasculitis. In: *Vasculitis*. New York. Oxford University Press 2002: 500–503.
85. *Gamble C.N., Kimichi A., Depner T.A.* et al. Immune complex glomerulonephritis and dermal vasculitis following intestinal bypass for morbid obesity. *Am J Clin Pathol* 1982; 77 (3): 347–352.
86. *Garrett P.J., Dewhurst A.G., Morgan L.S.* et al. Renal disease associated with circulating antineutrophil cytoplasm activity. *Q J Med* 1992; 85 (306): 731–749.
87. *Garini G., Allegri L., Carnevali L.* et al. Interferon-alpha in combination with ribavirin as initial treatment for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (6): E35.



88. *Gaskin G, Clutterbuck EJ, Pusey CD.* Renal disease in the Churg–Strauss syndrome: Diagnosis, management and outcome. *Contrib Nephrol* 1991; 94: 58–65.
89. *Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, et al.* Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg–Strauss syndrome: comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. *Br J Rheum* 1997; 36: 1290–1297.
90. *Geffriaud-Ricouard C, Noel LH, Chauveau D, et al.* Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patients. *Clin Nephrol* 1993; 39 (3): 125–136.
91. *Genereau T, Lortholary O, Leclercq P, et al.* Treatment of systemic vasculitis with cyclophosphamide and steroids: daily oral low-dose cyclophosphamide administration after failure of a pulse intravenous high dose regimen in four patients. *Br J Rheum* 1994; 33: 959–962.
92. *Germain MJ, Anderson RW, Keane WF.* Renal disease in cryoglobulinemia type II: response to therapy. A case report and review of literature. *Am J Nephrol* 1982; 2 (4): 221–226.
93. *George J, Levy Y, Kallenberg CGM, et al.* Infections and Wegener's granulomatosis – a cause and effect relationship? *Q J Med* 1997; 90: 367–373.
94. *Ghijssels E, Lerut E, Vanrenterghem Y, et al.* Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for hepatitis C-negative therapy-resistant essential mixed cryoglobulinemia with renal and cardiac failure. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (5): 34–38.
95. *Ghinoi A, Masica MY, Puccini R, et al.* Autoimmune and lymphoproliferative HCV-correlated manifestations: example of mixed cryoglobulinemia (review). *G Ital Nefrol* 2004; 21 (3): 225–237.
96. *Gilligan HM, Bredy B, Bardy HR, et al.* Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies interact with primary granule constituents of a surface of apoptotic neutrophils in the absence of neutrophil priming. *J Exp Med* 1996; 184: 2231–2241.
97. *Godman GC, Churg J.* Wegener's granulomatosis. *Arch Pathol* 1954; 58: 533–553.
98. *Gordon M, Luqmani RA, Adu D, et al.* Relapses in patients with a systemic vasculitis. *Q J Med* 1993; 86 (12): 779–789.
99. *Gross WL.* Wegener's granulomatosis. New aspects of disease course, immunodiagnostic procedures and stage-adapted treatment. *Sarcoidosis* 1989; 6: 15–29.
100. *Gross WL.* New concepts in the treatment protocols for severe systemic vasculitis. *Curr Opin Rheum* 1999; 11: 41–46.
101. *Gross WL, Csernok E, Trabandt A.* Pathogenesis of Wegener's granulomatosis. *Ann Med Int* 1998; 149: 280–286.
102. *Gross WL, Rasmussen N.* Treatment of Wegener's granulomatosis: the view from two non-nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1219–1222.
103. *Grotz W, Wanner C, Keller E, et al.* Crescentic glomerulonephritis in Wegener's granulomatosis: morphology, therapy, outcome. *Clin Nephrol* 1991; 35: 243–251.
104. *Guillevin L, Cevallos R, Durand-Gasselina B, et al.* Treatment of glomerulonephritis in microscopic polyangiitis and Churg–Strauss syndrome. Indications of plasma exchanges, meta-analysis of 2 randomized studies on 140 patients, 32 with glomerulonephritis. *Ann Med Int (Paris)* 1997; 148 (3): 198–204.
105. *Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al.* Churg Strauss syndrome: Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1999; 78: 26–37.
106. *Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, et al.* A prospective multicenter randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthr Rheum* 1997; 40: 2187–2198.
107. *Guillevin L, Durand-Gasselina B, Cevallos R, et al.* Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in 85 patients. *Arthr Rheum* 1999; 42: 421–430.
108. *Guillevin L, Fain O, Lhote F, et al.* Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg–Strauss syndrome. A prospective randomized trial in 78 patients. *Arthr Rheum* 1992; 35: 208–215.
109. *Guillevin L, Lhote F, Cohen P, et al.* Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg–Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective randomized trial in 62 patients. *Arthr Rheum* 1995; 38: 1638–1645.
110. *Guillevin L, Lhote F, Jarrousse B, et al.* Treatment of polyarteritis nodosa and Churg–Strauss syndrome. A meta-analysis of 3 prospective controlled studies including 182 patients over 12 years. *Ann Med Int (Paris)* 1992; 143: 405–416.
111. *Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al.* Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg–Strauss syndrome: A prospective study in 342 patients. *Medicine* 1996; 75: 17–28.
112. *Guillevin L, Pagnoux C.* Indications of plasma exchange for systemic vasculitides. *Ther Apher Dial* 2003; 7 (2): 155–160.
113. *Gupta RK.* Pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Indian J Pathol Microbiol* 2003; 46 (3): 357–366.
114. *Han WK, Choi HK, Roh RM, et al.* Serial ANCA titers: useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 2003; 63 (3): 1079–1085.
115. *Harman LE, Margo CE.* Wegener's granulomatosis. *Survey Ophthalmol* 1998; 42: 458–480.
116. *Harper S.L., Letko E., Samson C.M., et al.* Wegener's granulomatosis: The relationship between Ocular and Systemic Disease. *J Rheum* 2001; 28: 1025–1032.
117. *Harris A, Chang G, Vadas M, et al.* ELISA is the superior method for detecting antineutrophil cytoplasmic antibodies in the diagnosis of systemic necrotizing vasculitis. *J Clin Pathol* 1999; 52: 670–676.
118. *Haubitz M, de Groot K.* Tolerance of mycophenolate mofetil in end-stage renal disease patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin Nephrol* 2002; 57 (6): 421–424.
119. *Haubitz M, Koch KM, Brunkhorst R.* Survival and vasculitis activity in patients with end-stage renal disease due to Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1713–1718.
120. *Haubitz M, Koch KM, Brunkhorst R.* Cyclosporin for prevention of disease reactivation in relapsing ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (8): 2074–2076.
121. *Haubitz M, Schellong S, Gobel U, et al.* Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a prospective randomized study. *Arthr Rheum* 1998; 41: 1835–1844.
122. *Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen H.C., et al.* Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 2002; 62 (5): 1732–1742.
123. *Haynes BF.* Vasculitis: pathogenic mechanisms of vessel damage. In: *Inflammation: basic principles and clinical correlates*, 2nd edition (ed J.I. Gallin and L.M.S.R. Golligorsky)/ New York: Raven Press 921–941.
124. *Heuvelink P, Tervaert JW, Savage C.O., et al.* Is Wegener's granulomatosis an autoimmune disease? *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 3–10.
125. *Hoffman GS.* Vasculitic syndromes [editorial]. *Current Opin Rheumatol* 1997; 9: 1–2.
126. *Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al.* Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Int Med* 1992; 116: 488–498.
127. *Hoffman GS, Leavitt RY, Fleisher TA, et al.* Treatment of Wegener's granulomatosis with intermittent high-dose intravenous cyclophosphamide. *Am J Med* 1990; 89: 403–410.
128. *Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, et al.* The treatment of Wegener's granulomatosis with glucocorticoids and methotrexate. *Arthr Rheum* 1992; 35 (11): 1322–1329.
129. *Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, et al.* Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 23–32.
130. *Hollander D, Manning RT.* The use of alkylating agents in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Ann Int Med* 1967; 67: 393–398.
131. *Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthr Rheum* 1990; 33: 1065–1067.
132. *Invernizzi F, Monti G.* Colchicine and mixed cryoglobulinemia. *Arthr Rheum* 1993; 36: 722–723.



133. *Israel H.* Sulphamethoxazole-trimethoprim therapy for Wegener's granulomatosis. *Arch Int Med* 1988; 148: 2293–2295.
134. *Jara L.J., Vera-Lastra O., Calleja M.C.* Pulmonary-renal vasculitic disorders: differential diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5 (2): 107–115.
135. *Jayne D.R., Chapel H., Adu D.* et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000; 93 (7): 433–439.
136. *Jayne D.R., Lockwood C.M.* Intravenous immunoglobulin as a sole therapy for systemic vasculitis. *Br J Rheum* 1996; 35: 1150–1153.
137. *Jayne D.R., Rasmussen N.* Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis: initiatives of the European Community Systemic Vasculitis Trials Study Group. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 737–747.
138. *Jennett J.C.* Renal involvement in systemic vasculitis. In: *Jennett J.C., Olson J.L., Schwartz M.M., Silva F.G.*, ed. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Lippencott-Raven, Philadelphia: 1998: 1059–1095.
139. *Jennett J.C., Falk R.J.* The pathology of vasculitis involving the kidney. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 130.
140. *Jennett J.C., Falk R.J.* Pathogenesis of the vascular glomerular damage in ANCA-positive vasculitis. *Nephrol Dial Transpl* 1998; 13 (Suppl. 1): 16–20.
141. *Jennett J.C., Falk R.J., Andrassy K.* et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Consensus Conference. *Arthr and Rheum* 1994; 37: 187–192.
142. *Jennett J.C., Wilkman A.S., Falk R.J.* Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol* 1989; 135: 921–930.
143. *Jennings C.R., Jones N.S., Dugar J.* et al. Wegener's granulomatosis – a review of diagnosis and treatment in 53 subjects. *Rhinology* 1998; 36 (4): 188–191.
144. *Kallenberg C.G.* Vasculitis: clinical approach, pathophysiology and treatment. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112 (15–16): 256–259.
145. *Kallenberg C.G.M., Tervaert J.W.C.* What is new in systemic vasculitis? (A report from the 9-th International Vasculitis/ANCA Workshop). *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (11): 924–925.
146. *Kaufmann J., Schulze E., Voigt U.* et al. Orbital inflammatory pseudotumor due to hypersensitivity vasculitis end mononeuritis multiplex in a patient with atypical cANCA-positive Wegener's granulomatosis. *Rheum Int* 2003; 23 (3): 138–142.
147. *Keogh K.A., Specks U.* Churg–Strauss syndrome: clinical presentation. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leucotriene receptor antagonists. *Am J Med* 2003; 115 (4): 284–290.
148. *Khilani G.C., Banga A., Sharma S.C.* et al. Wegener's granulomatosis: an isolated lung mass responding to antituberculosis therapy and atypical course. *J Assoc Physicians India* 2003; 51: 731–733.
149. *Klemmer P.J., Chalermskulart W., Reif M.S.* et al. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (6): 1149–1153.
150. *Kourakata H., Saeki T., Miyamura S.* et al. Two cases of silicosis exhibiting MPO-ANCA associated disorder. *Ryumachi* 1999; 39 (6): 841–846.
151. *Kroot E.J.A., Mak C.L.P., Boelhouwer R.U.* et al. Involvement of the omentum in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum* 2003; 62: 1238–1239.
152. *Laevitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A.* et al. The American College of Rheumatology 1990; criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthr Rheum* 1990; 33: 1101–1107.
153. *Lanbam J.G., Churg J.* Churg–Strauss syndrome. In: *Systemic vasculitis*, ed. Churg A., Churg J. New York, Igaku-Shoin: 1991: 101–120.
154. *Langford C.A., Sneller M.C.* Wegener's granulomatosis: Treatment. In: *Ball G.V. and Bridges Jr.S.L.*, ed. *Vasculitis*. New York: Oxford University Press 2002: 368–375.
155. *Langford C.A., Tallar-Williams C., Barron K.* et al. A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis: induction of remission with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. *Arthr Rheum* 1999; 42: 2666–2673.
156. *Langford C.A., Tallar-Williams C., Sneller M.C.* Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener's granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis. *Arthr Rheum* 2000; 43: 1836–1840.
157. *Lauque D., Cadranet J., Lazor R.* et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of literature. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79 (4): 222–233.
158. *Lee T.C., Miller W.E., Curd J.C.* et al. Prolonged complete remission after 2-chlorodeoxyadenosine therapy in patient with refractory essential mixed cryoglobulinemia. *Mayo Clin Proc* 1966; 71 (10): 92–93.
159. *Lerner A.B., Watson C.J.* Studies of cryoglobulins. Unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitate serum globulin). *Am J Med Sci* 1947; 214: 410–415.
160. *Levy Y., George J., Fabrizzi F.* et al. Marked improvement of Churg–Strauss vasculitis with intravenous gammaglobulins. *South Med J* 1999; 92 (4): 412–414.
161. *Lewis F.M.* Vulvar involvement in Wegener's granulomatosis. *J Reproduct Med* 2002; 24: 725–727.
162. *Lhote F., Cohen P., Genereau T.* et al. Microscopic polyangiitis: clinical aspects and treatment. *Ann Med Intern (Paris)* 1996; 147 (3): 165–177.
163. *Lhote F., Guillevin L., Godeau P.* Allergic angiitis with granulomatosis: the Churg and Strauss syndrome. *Rev Med Interne* 1994; 15 (Suppl. 2): 226s–233s.
164. *Lie J.T.* Retroperitoneal poliarteriitis nodosa presenting as ureteral obstruction. *J Rheum* 1992; 19: 1628–1631.
165. *Lim K.S., Lee G.A., Pavesio C.E.* et al. Wegener's granulomatosis. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 500.
166. *Lockwood C.M.* New treatment strategies for systemic vasculitis: the role of intravenous immune globulin therapy. *Clin Exp Immunol* 1996; 104: 77–82.
167. *Lockwood C.M., Thiru S., Isaacs J.* et al. Long-term remission of intractable systemic vasculitis with monoclonal antibody therapy. *Lancet* 1993; 1: 1620–1622.
168. *Lockwood C.M., Thiru S., Stewart S.* et al. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with humanized monoclonal antibodies. *Q J Med* 1996; 89: 903–912.
169. *Lunel F., Musset L.* Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus infection. *Minerva Med* 2001; 92 (1): 35–42.
170. *Lugmani R.* Wegener's granulomatosis Classical versus non-renal Wegener's granulomatosis. *Q J Med* 1994; 87: 161–167.
171. *McCluskey R.T., Feinberg R.* Vasculitis in primary vasculitides, granulomatosis, and connective tissue diseases. *Human Pathol* 1983; 14: 305–315.
172. *McDermott E.M., Powell R.J.* Cyclosporin in the treatment of Churg–Strauss syndrome. *Ann Rheum* 1998; 57: 258–259.
173. *McMurray R.W.* Hepatitis C-associated autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24 (2): 353–374.
174. *Maguchi S., Takizawa M., Ryu T.* et al. Clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) for the diagnosis of Wegener's granulomatosis in the early stage. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1993; 96 (8): 1288–1296.
175. *Mareen P., Van De Walle S., Bernaert P.* et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and small vessel vasculitis. *Acta Clin Belg* 2003; 58 (3): 193–200.
176. *Mayet W., Schuaring A., Barreiros A.P.* et al. Anti-PR-3-antibodies induce endothelial IL-8 release. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 259–267.
177. *Mazzaro C., Franzin F., Tukissi P.* et al. Regression of monoclonal B-cell expansion in patients affected by mixed cryoglobulinemia responsive to  $\alpha$ -interferon therapy. *Cancer* 1996; 77: 2604–2613.
178. *Mekbail T.M., Hoffman G.S.* Long-term outcome of Wegener's granulomatose in patients with renal disease requiring dialysis. *J Rheum* 2000; 27: 1237–1240.
179. *Meltzer M., Franklin E.C.* Cryoglobulinemia: a study of 29 patients. *Am J Med* 1966; 40: 828–836.
180. *Meyers C.M., Seef L.B., Stehman-Breen C.O.* et al. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (4): 631–657.
181. *Milesi-Lecat A.M., Aumaitre O., Deusebis T.* et al. Semi-invasive diffuse pulmonary aspergillosis with antineutrophil

- cytoplasmic antibodies. 2 cases. *Ann Med Intern* 1994; 145 (2): 140–146.
182. *Monteverde A, Ballare M, Pileri S.* Hepatic lymphoid aggregates in chronic hepatitis C and mixed cryoglobulinemia. *Springer Seminars in Immunopathol* 1997; 19: 99–110.
183. *Monteverde A, Invernizzi F, Pileri S.* et al. Le crioglobulinemie miste. In: *Atti dei Congressi della Societa Italiana di Medica Interna, 97° Congresso. Venezia: 15–19 Ottobre, 1997; 1–80.*
184. *Monti G, Saccardo F, Pioltelli P.* et al. The natural history of cryoglobulinemia: symptoms at onset and during follow-up. A report by the Italian Group for the Study of Cryoglobulinemias. *Clin Exp Rheum* 1995; 13 (Suppl. 13): 129–133.
185. *Monti G, Saccardo F, Rinaldi G.* et al. Colchicine in treatment of mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheum* 1995; 13 (Suppl. 13): 197–199.
186. *Moosig F, Chernok E, Wang G.* et al. Costimulatory molecules in Wegener's granulomatosis (WG): lack of expression of CD28 and preferential upregulation of its ligands B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) on T-cells. *Clin Exp Immunol* 1998; 114: 113–118.
187. *Mouton L.* Treatment of ANCA-positive systemic Vasculitis with intravenous immunoglobulin. *Rev Med Intern* 1999; 20 (Suppl. 4): 431s–435s.
188. *Muble C, Reinhold-Keller E, Schmitt W.H.* et al. MRI of nasal cavity, the paranasal sinuses and orbits in Wegener's granulomatosis. *Eur Radiol* 1997; 7: 566–570.
189. *Muller Kobold A.C., van Wijk R.T., Franssen C.F.* et al. *In vitro* up-regulation of E-selectin and induction of interleukin-6 in endothelial cells by autoantibodies in Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Rheum* 1999; 17: 433–440.
190. *Naarendorp M, Kallemuchikkal U, Nuovo G.J.* et al. Longterm efficacy of interferon alpha for extrahepatic disease associated with hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2001; 28 (11): 2466–2473.
191. *Nocente R, Gentiloni Silveri N, Bertazzoni G.* et al. Delayed ANCA positivity in pulmonary-renal syndrome. *Panminerva Med* 2002; 44: 73–75.
192. *Oblsson S, Wieslander J, Segelmark M.* Increased circulating levels of proteinase 3 in patients with antineutrophilic cytoplasmic autoantibodies-associated systemic vasculitis in remission. *Clin Exp Immunol* 2003; 131: 528–535.
193. *Olesinska M, Chwalinska H.* Rheumatic syndromes during the course of HCV infection. *Pol Merkuriusz* 2002; 12 (68): 119–121.
194. *Oplon P, Lunei F.* Extrahepatic manifestations related to hepatitis C virus. *Pathol Biol* 1995; 43 (8): 709–715.
195. *Pasqual M, Perrin I, Giostra E.* et al. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *Infect Dis* 1990; 162: 569–570.
196. *Pateron D, Fain O, Sebonnou J.* et al. Severe necrotizing vasculitis in patients with hepatitis C virus infection treated by interferon. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 79–81.
197. *Pausjensen E.S., Cocroft D.W.* A case report of Wegener's granulomatosis treated only with corticosteroids for 30 years. *Amm Allergy Asthma Immunol* 2003; 91 (1): 82–85.
198. *Pawlotsky J.-M., Dbumeaux D., Bagot M.* Hepatitis C virus in dermatology. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1185–1193.
199. *Pietrogrande M., Marelli F., Milani S.* et al. Treatment of severe cryoglobulinemic syndrome with plasma exchange followed with high dose intravenous immunoglobulins: preliminary results. *J Autoimmun* 1999; Suppl.: S-95.
200. *Pioltelli P, Maldifassi P, Vacca A.* et al. GISC protocol experience in the treatment of essential mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheum* 1995; 13 (Suppl. 13): 187–190.
201. *Plotnik S., Huppert A.S., Kantor G.* Colchicine and leukocytoclastic vasculitis. *Arthr Rheum* 1989; 32: 1489–1490.
202. *Pyrropoulos N.T., Reddy K.R.* Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3 (1): 71.
203. *Rao J.K., Allen N.B., Pincus T.* Limitations of the 1990 American College Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Int Med* 1998; 129: 345–352.
204. *Rasmussen N., Jayne D., Abramowicz D.* et al. European therapeutic trials in ANCA-associated systemic vasculitis: disease scoring, consensus regimens and proposed clinical trials. *Clin Exp Immunol* 1995; 101 (Suppl.): 29–34.
205. *Reinhold-Keller E., De Groot K., Holl-Ulrich K.* et al. Severe CNS manifestations as the clinical hallmark in generalized form Wegener's granulomatosis consistently negative for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). A report of 3 cases and a review of the literature. *Clin Exp Rheum* 2001; 19 (5): 541–549.
206. *Renaldini E., Spandiro S., Cerudelli B.* et al. Cardiac involvement in Churg–Strauss syndrome: a follow-up of three cases. *Eur Heart J* 1993; 14: 1712.
207. *Richter C., Schnabel A., Csernok E.* et al. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 1995; 101: 2–7.
208. *Rosenstok J.L., Stern L., Sherman W.H.* et al. Fludarabine treatment of cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J kidney Dis* 2002; 40 (3): 644–648.
209. *Savage J., Winearls C.G., Evans D.J.* et al. Microscopic polyarteriitis: presentation, pathology and prognosis. *QJM* 1985; 56: 467–483.
210. *Schmitt W.H., Csernok E., Kobayashi S.* et al. Churg–Strauss syndrome: serum markers of lymphocyte activation and endothelial damage. *Arth Rheum* 1998; 41: 445–452.
211. *Schmitt W.H., van der Woude F.J.* Clinical application of antineutrophil cytoplasmic antibody testing. *Curr Opin Rheum* 2004; 16 (1): 9–17.
212. *Schnabel A., Holl-Ullrich K., Dalhoff K.* et al. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur Resp J* 1997; 10: 2738–2743.
213. *Schultz H., Heintz H., van Zandbergen G.* et al. ANCA against the bacterial/permeability increasing protein (BPI-ANCA) can compromise the antibiotic function of BPI in Wegener's granulomatosis patients. *Clin Exp Rheum* 2003; 21 (6): 763–766.
214. *Schumacher H.R., Klippel J.H., Koopman W.J.* Ed. *Primer on the rheumatic disease.* Atlanta: Arthritis Foundation 1993: 136–148.
215. *Serra A., Cameron J., Turner D.* et al. Vasculitis affecting kidney: presentation, histopathology and long-term outcome. *QJM* 1984; 53: 181–207.
216. *Shafiei K., Luther E., Archie M.* et al. Wegener's Granulomatosis: Case Report and Brief Literary Review. *JABFP* 2003; 16 (6): 555–559.
217. *Shavara A., Hunt C.M., Hamilton J.D.* Hepatitis C. *Ann Intern Med* 1996; 125: 658–668.
218. *Silvestri F., Pipan C., Barrillari G.* et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 1996; 87: 4296–4301.
219. *Slot M.C., Tervaert J.W., Boomsma M.M.* et al. Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine with relapse in proteinase 3-related vasculitis *Arthr Rheum* 2004; 51 (2): 269–273.
220. *Slot M.C., Tervaert J.W., Franssen C.F.* et al. Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement. *Kidney Int* 2003; 63 (2): 670–677.
221. *Sneller M.C.* Evaluation, treatment, and prophylaxis of infections complicating systemic vasculitis. *Curr Opin Rheum* 1998; 10: 38–44.
222. *Sneller M., Hofmann G., Talar-Williams C.* et al. An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. *Arthr Rheum* 1995; 38: 608–613.
223. *Solans R., Bosch J.A., Perez-Bocanegra C.* et al. Churg–Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheum (Oxford)* 2001; 40 (7): 763–771.
224. *Stappaerts I., Bogers J., Ebo D.* et al. c-ANCA positivity in a Belgian patient with pulmonary paracoccidiomycosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 2419–2422.
225. *Stegemann C.A., Cohen Tervaert J.W., Sluiter W.J.* et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener's granulomatosis. *Ann Int Med* 1994; 120: 12–17.
226. *Stegemann C.A., Cohen Tervaert J.W., de Jong P.E.* et al. Trimetoprim (Cotrimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *New Engl J Med* 1996; 335: 16–20.
227. *Straatsma B.R.* Ocular manifestations of Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 1957; 63: 789–799.
228. *Takeda Y., Aoki A., Tsuji T.* et al. A case of non-specific



interstitial pneumonia in patient with microscopic polyangiitis. *Ryumachi* 2003; 43 (4): 654–669.

229. *Talar-Williams C., Hijazi Y.M., Walther M.M.* et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Int Med* 1996; 124: 477–484.

230. *Tarantino A., Campise M., Banfi G.* et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995; 47: 618–623.

231. *Tatsis E., Schnabel A., Gross W.L.* Interferon- $\alpha$  treatment of four patients with the Churg Strauss syndrome. *Ann Int Med* 1998; 129: 370–374.

232. *Tavoni A., Mosca M., Ferri C.* et al. Guidelines for the management of essential mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheum* 13 (Suppl. 13): S191–2195.

233. *Tesar V., Ribova Z., Jancova E.* et al. Current treatment strategies in ANCA-positive renal vasculitis from European randomized trials. *Nephrol Dial Transpl* 2003; 18 (Suppl. 5): v2–4.

234. *Tomer Y., Lider O., Gilburd B.* et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-enriched IgG induces adhesion of human T-lymphocytes to extracellular matrix proteins. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 83: 245–253.

235. *Tönnel AB., Gosset P.H., Molet S.* et al. Interactions between endothelial cells and effector cells in allergic inflammation. *Ann NY Acad Sci* 1996; 796: 9–20.

236. *Vacca A., Dammaco F.* Deflazacort versus prednisone in treatment of EMC: a controlled clinical study. *Int Arch Allerg Immunol* 1992; 99: 306–313.

237. *Valeriano-Marcet J., Spiera H.* Treatment of Wegener's granulomatosis with sulfamethoxazole-trimethoprim. *Arch Int Med* 1991; 151: 1649–1652.

238. *Vizjak A., Rott T., Koselj-Kajtna M.* et al. Histologic and immunologic study and clinical presentation of ANCA-associated glomerulonephritis with correlation to ANCA antigen specificity. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (3): 539–549.

239. *Wegener F.* Über generalisierte, septische Gefässerkrankungen. *Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft* 1935; 29: 202–210.

240. *Westman K.W., Bygren P.G., Olsson H.* et al. Relapse rate, renal survival and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *Am J Soc Nephrol* 1998; 9: 842–852.

241. *Westman K.W., Selga D., Isberg P.E.* et al. High proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) level measured by capture enzyme-linked immunosorbent assay method is associated with decreased patient survival in ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (11): 2962–2933.

242. *Wilson K.S., Alexander H.L.* The relationship of periarthritis nodosa to bronchial asthma and other forms of human hypersensitiveness. *J Lab Clin Med* 1945; 30: 195–203.

243. *Wintrobe M.M., Bruel M.V.* Hyperproteinemia associated with multiple myeloma: with report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease. *Bulletin of Johns Hopkins Hospital* 1933; 52: 156–172.

244. *Wong V.S., Egner W., Elsey T.* et al. Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C infection. *Clin Exp Immunol* 1996; 104: 25–31.

245. *Xu X., Zhao M., Zhang Y.* et al. Clinicopathological characteristics of propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibodies-positive vasculitis and their target antigens: a report 4 cases and literature review. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2002; 41 (6): 404–407.

## Мофетила микофенолат в лечении гломерулярных болезней: экспериментальные и клинические данные (Обзор литературы)

**Л.С. Приходина, В.В. Длин**  
НИИ педиатрии и ДХ МЗ РФ, г. Москва

### Mycophenolate mofetil in glomerular diseases treatment: experimental and clinical data *Review*

**L.S. Prikhodina, V.V. Dlin**

*Ключевые слова: мофетила микофенолат, нефротический синдром, дети.*

Частота идиопатического нефротического синдрома (НС) в детской популяции в Европе составляет 2:100 000 [27, 84, 85]. 80–90% детей с НС чувствительны к стероидной терапии, однако у 76–93% из них в последующем отмечается рецидивирование НС или развивается стероидная зависимость [44, 59, 89]. Стероид-резистентный НС (СРНС) наблюдается у 7–18% детей, при этом в последние годы отмечается тенденция к увеличению его частоты [3, 87а].

Стероидная резистентность, наряду с персистирующей протеинурией и артериальной гипертензией (АГ), является доказанным фактором риска прогресси-

рования НС в хроническую почечную недостаточность (ХПН) [19, 21, 67]. По данным европейских и американских международных регистров, гломерулонефрит (ГН) занимает 3-е место в структуре ХПН у детей [35а].

Данные обстоятельства являются основной причиной использования иммуносупрессантов для лечения НС (часторецидивирующего, стероид-зависимого, СРНС), включая высокие дозы метилпреднизолона, хлорбутин, циклофосфан (ЦФ) и циклоспорин А (ЦСа) [9, 18, 52, 91]. Лечение данной категории больных требует соблюдения определенного баланса между возможным развитием токсических эффектов от применяемой

**Адрес для переписки:** 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2. МНИИ педиатрии и ДХ МЗ РФ, отдел наследственных и приобретенных заболеваний почек

**Телефон:** (095) 483-21-83, (095) 483-36-53. Приходина Л.С., Длин В.В.

**E-mail:** nephrolog@pedklin.ru