

ЗЫКОВА АНАСТАСИЯ СЕРГЕЕВНА

**Особенности клинической картины и течения АНЦА-ассоциированных  
васкулитов  
в зависимости от типа антител к цитоплазме нейтрофилов**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва, 2020

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней факультета фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Моисеев Сергей Валентинович**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нефрологии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Волгина Галина Владимировна**

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. А.И. Нестерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Шостак Надежда Александровна**

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского)

Защита состоится 27 февраля 2020 года в \_\_\_\_\_ на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д.61; ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6).

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
ПДС 0300.004,  
к.м.н., доцент

**Шаваров Андрей Анатольевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Сложность изучения АНЦА-ассоциированных васкулитов (ААВ) обусловлена их полиморфной клинической картиной и поражением различных органов и систем, а также отсутствием общепризнанных лабораторных маркеров активности (Семенкова Е.Н. с соавт., 2010, Новиков П.И. с соавт., 2014, Furuta S., Jayne D.R., 2013). В основе современной классификации ААВ лежит нозологический принцип, в соответствии с которым выделяют четыре варианта системного васкулита, в том числе гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом и АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (Jennette J.C. et al., 2013, Новиков П.И. с соавт., 2013). Данный подход в настоящее время подвергается обоснованной критике в связи с наличием общих для всех форм клинических и лабораторных проявлений, что позволяло ряду авторов рассматривать их в рамках единого нозологического континуума (Carotì L. et al., 2019). При изучении полногеномных ассоциаций была установлена взаимосвязь между риском развития ААВ и носительством определенных вариантов генов главного комплекса гистосовместимости (Human Leucocyte Antigen, HLA) (Lyons P.A. et al., 2012, Xie G. et al., 2013). При этом наиболее выраженные ассоциации выявлены с типом циркулирующих антинейтрофильных антител (АНЦА), а не нозологической формой ААВ, что заставляет предположить наличие зависимости между особенностями клинического течения ААВ и типом АНЦА. В настоящее время патогенетически значимыми считают два типа АНЦА – к протеиназе-3 (ПР3-АНЦА) и миелопероксидазе (МПО-АНЦА). Однако фундаментальные исследования в области патофизиологии ААВ свидетельствуют о возможном вкладе в развитие заболевания и других типов АНЦА, в частности, к лизосомальному мембранному гликопротеину второго типа (Lysosomal-associated membrane protein 2, LAMP-2), роль которых практически не изучена в клинических исследованиях (Kain R. et al., 2013). Нельзя исключить, что тип циркулирующих АНЦА может влиять и на другие звенья патогенеза заболевания, например, на активацию системы комплемента. Подразделение ААВ на основании серологического профиля может оказаться более целесообразным и для клинической практики, поскольку определение типа АНЦА может обладать не только диагностической, но и прогностической ценностью. Однако, несмотря на прикладную значимость проблемы, данное направление остается недостаточно разработанным как в отечественной, так и в мировой науке.

### Цель исследования

Определить влияние наличия и типа циркулирующих антител к цитоплазме нейтрофилов (ПР3-АНЦА, МПО-АНЦА, а также АТ к LAMP-2) на патогенез, клиническое течение и исходы ААВ.

### **Задачи исследования**

1. Сравнить особенности клинических проявлений и частоту их развития у пациентов с серопозитивной и серонегативной формой ААВ.
2. Изучить взаимосвязь между типом АНЦА и клиническими проявлениями ААВ.
3. Уточнить частоту венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, инсульта и инфаркта миокарда у пациентов с ААВ в зависимости от типа АНЦА.
4. Определить влияние типа циркулирующих АНЦА на частоту обострений и исходы ААВ.
5. Выявить частоту носительства АТ к LAMP-2 среди пациентов с ААВ, оценить динамику их концентрации в зависимости от активности заболевания и установить возможность применения этих антител в качестве маркера активности заболевания, а также оценить влияние серотипа ААВ на активацию альтернативного пути комплемента.

### **Научная новизна**

Впервые в отечественной практике на крупной выборке пациентов с ААВ установлена взаимосвязь характера течения и исходов заболевания, а также частоты сердечно-сосудистых осложнений с наличием и типом циркулирующих АНЦА вне зависимости от нозологической формы системного васкулита. Впервые проанализирована ценность определения концентрации «атипичных» АНЦА (антитела к LAMP-2 белку) в сыворотке крови для оценки активности ААВ. Сделан вывод о взаимосвязи типа АНЦА с активацией системы комплемента по альтернативному пути.

### **Практическая значимость**

Несмотря на общие клинические проявления, в частности, сопоставимую частоту поражения почек и легких, течение ААВ зависит от типа АНЦА. Наличие ПРЗ-АНЦА ассоциируется с большей полиморфностью клинической картины и более высокими значениями индекса BVAS v.3, а также более высокой частотой гиперлипидемии, избыточной массы тела, артериальной гипертензии и более частым развитием инфаркта миокарда. В связи с этим в данной группе больных особое значение имеет адекватная профилактика сердечно-сосудистых осложнений. Еще одной особенностью ПРЗ-АНЦА ассоциированного васкулита была склонность к рецидивирующему течению, однако продолжительность ремиссии была сопоставимой с таковой при МПО-АНЦА ассоциированного васкулита при назначении ритуксимаба, а не циклофосфамида, что следует учитывать при выборе иммуносупрессивной терапии. Основной особенностью васкулита, ассоциированного с МПО-АНЦА, было частое формирование таких жизнеугрожающих поражений, как быстро прогрессирующий

гломерулонефрит и геморрагический альвеолит. Следует отметить, что несмотря на сопоставимую «почечную выживаемость» показатели почечной функции в конце наблюдения в данной группе пациентов были хуже, что определяет важность своевременного назначения нефропротективной терапии.

В то же время определение АТ к LAMP-2 у больных ААВ нецелесообразно, учитывая отсутствие ассоциации между их концентрацией и признаками активности ААВ.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Особенности клинической картины при ААВ зависят от наличия АНЦА, что позволяет выделять две сероформы васкулитов – серопозитивную и серонегативную, при этом первая характеризуется большей тяжестью.
2. Тип АНЦА влияет на частоту и особенности поражения органов и систем при ААВ, а также эффективность проводимой иммуносупрессивной терапии.
3. У пациентов с ПРЗ-АНЦА сердечно-сосудистый риск выше за счет более высокой частоты гиперлипидемии, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда в анамнезе, при одинаковой частоте ВТЭО.
4. Характер течения ААВ отличается между двумя серотипами: ПРЗ-ААВ имеет склонность к рецидивирующему течению, в отличие от МПО-ААВ, тем не менее «почечная» и общая выживаемость в двух группах сопоставимы.
5. АТ к LAMP-2 не имеют диагностической ценности при ААВ, а также не могут быть использованы в качестве биомаркера активности и тяжести системного васкулита; концентрация компонентов комплемента, отражающих его активацию по альтернативному пути (С3а, С5а, МАК), значимо выше у пациентов с активным ААВ, однако различий этих показателей между ПРЗ-ААВ и МПО-ААВ отмечено не было.

### **Внедрение в практику**

Результаты работы используются при амбулаторном и стационарном обследовании и лечении пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами в ревматологическом отделении клиники им. Е.М. Тареева УКБ№3 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова.

### **Апробация работы**

Апробация работы проведена 07 ноября 2019 года на совместном заседании сотрудников кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» и кафедры внутренних,

профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

### **Публикации**

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 14 научных работах соискателя, в том числе в 9 статьях в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в 3 статьях в журналах перечня РУДН, в 5 публикациях в журналах, включенных в базы данных Web of Science и Scopus.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно разработан план, определены цель и задачи исследования, а также выполнены основные этапы диссертационной работы (библиографический поиск, сбор, анализ и обобщение клинического материала). Автор принимал непосредственное участие в определении тактики обследования и лечения пациентов с ААВ, госпитализированных в ревматологическое отделение клиники им. Е.М. Тареева УКБ №3 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Автором лично сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 125 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, содержит 5 рисунков и 15 таблиц. Список литературы содержит 185 источников, среди них 9 отечественных.

### **База исследования**

Клиническое исследование проводилось на базе кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины в клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева УКБ №3. Изучение образцов сыворотки крови проведено в межклинической лаборатории иммунологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова под руководством зав. лабораторией профессора Е.П. Гителя.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование был включен 341 пациент с диагнозом ААВ, проходивший обследование в Клинике имени Е.М. Тареева (УКБ №3, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) с 2013 по 2017 г. Во всех случаях диагноз соответствовал критериям ACR и/или определению, принятому на конференции в Чапел-Хилле в 2012 г. Все пациенты прошли стандартное клинико-лабораторное обследование, у 200 пациентов, включая АНЦА-серонегативные формы, выполнена морфологическая верификация диагноза, в том числе у 67 пациентов – биопсия слизистой оболочки верхних дыхательных путей, у 27 – почки, у 23 – легкого, у 46 – тканей орбиты.

У 59 пациентов с впервые диагностированным ААВ или рецидивом заболевания определяли концентрации в сыворотке крови АТ к LAMP-2, компонентов комплемента C5a, C3a, мембраноатакующего комплекса (МАК). Группу контроля составили 36 здоровых добровольцев. Определение концентрации АТ к LAMP-2, C5a, C3a, МАК в сыворотке крови методом ИФА проводилось при помощи коммерческих наборов (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., КНР, Cloud Inc.), приготовление образцов проводилось в соответствии с инструкцией производителя.

Концентрации АТ к LAMP-2, C5a, C3a, МАК, определенные у пациентов контрольной группы, использовались для вычисления референсных значений (табл. 1), принимая во внимание лог-нормальное распределение показателей. Первичные данные логарифмировались по формуле:

$$\ln(\text{нижняя граница нормы}) = \mu_{\log} - t_{0,975,n-1} \times \sqrt{\frac{n+1}{n}} \times \sigma_{\log}$$

$$\ln(\text{верхняя граница нормы}) = \mu_{\log} + t_{0,975,n-1} \times \sqrt{\frac{n+1}{n}} \times \sigma_{\log},$$

где  $\mu_{\log}$  –  $\log_e$ (концентрации биомаркера),  $\sigma_{\log}$  - стандартное отклонение от этого показателя.

Значение нижней и верхней границы нормы высчитывалось как  $e^{\ln(\text{нижней/верхней границы нормы})}$ .

Таблица 1.

Расчетные референсные значения для АТ к LAMP2 и компонентов комплемента

Маркер сыворотки крови	Референсные значения
Антитела к LAMP-2, нг/мл	26,8 - 48,9
C5a, нг/мл	11,47 - 83,93
C3a, нг/мл	149,9 - 8955,29
МАК, mAU/ml	1 064,2 - 11 271,13

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM Statistic SPSS 23, для визуализации отдельных результатов использовали trial-версию пакета GraphPad Prism 8.

Нормальность распределения тестировали при помощи критерия Шапиро-Уилка. Данные для количественных показателей с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm m$ ). Данные для количественных показателей с распределением, отличавшимся от нормального, приведены в виде медианы и межквартильного размаха. Данные для показателей с номинальным (качественным) типом шкалы представлены в виде абсолютных частот и доли в группе в процентах. Оценку значимости различий в независимых группах для количественных переменных проводили при помощи t-критерия Стьюдента (при отсутствии значимых отклонений от нормального распределения) или критерия Манна-Уитни (при отклонении распределения от нормального), в связанных выборках – с помощью критерия Уилкоксона, для переменных с номинальным типом распределения – при помощи точного критерия Фишера. Выживаемость пациентов оценивали методом Каплана-Майера, достоверность различий между группами оценивали с помощью лог-рангового теста. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### **Различия клинической картины серопозитивной и серонегативной формы ААВ**

Основными проявлениями ААВ были поражение почек (57,5%), легких (62,5%), кожи (31,1%) и лихорадка (60,9%), частота которых у пациентов, серопозитивных по АНЦА, была достоверно выше, чем у больных, у которых АНЦА не выявлялись. Кроме того, у больных с серопозитивным ААВ достоверно чаще встречалось поражение органа слуха (33,0% и 10,4%,  $p < 0,0001$ ) и суставов (43,2% и 19,5%,  $p < 0,0001$ ), в то время как частота поражения органа зрения была почти в два раза ниже (28,4% и 50,6%,  $p = 0,003$ ) (табл. 2). Больные с серопозитивным ААВ нуждались в лечении более высокими дозами преднизолона – 40 мг/сут в сравнении с 30 мг/сут при серонегативной форме,  $p < 0,001$ , а также в более частом назначении циклофосфида (79,9% и 44,7%,  $p < 0,001$ ) и ритуксимаба (25,1% и 13,2%,  $p = 0,077$ ). В то же время метотрексат в группе пациентов без АНЦА применяли вдвое чаще (28,9% и 12,8%,  $p = 0,002$ ). Приведенные данные объясняются преобладанием локальной формы ААВ среди больных системным васкулитом, у которых не определялись АНЦА.



Частота органных поражений при ААВ в зависимости от серопозитивности по АНЦА.

Клинические проявления	Все пациенты, n=341	АНЦА +, n=264	АНЦА -, n=77	p
Поражение почек, n (%)	196 (57,5)	181 (68,6)	15 (19,5)	<0,001
Поражение легких, n (%)	213 (62,5)	187 (70,8)	26 (33,8)	<0,001
Поражение органа зрения, n (%)	114 (33,4)	75 (28,4)	39 (50,6)	0,003
Поражение органа слуха, n (%)	95 (27,9)	87 (33,0)	8 (10,4)	<0,0001
Поражение ВДП, n (%)	217 (63,6)	164 (62,1)	53 (68,8)	0,437
Поражение кожи, n (%)	106 (31,1)	93 (35,2)	13 (16,9)	0,001
Поражение суставов, n (%)	129 (37,8)	114 (43,2)	15 (19,5)	<0,0001
Поражение периферической нервной системы, n (%)	75 (21,9)	59 (22,3)	16 (20,8)	0,326
Поражение ЦНС, n (%)	12 (3,5)	9 (3,4)	3 (3,9)	0,337
Поражение ЖКТ, n (%)	15 (4,4)	13 (4,9)	2 (2,6)	0,300
Лихорадка, n (%)	208 (60,9)	186 (70,5)	22 (28,6)	<0,0001
Длительность наблюдения, мес.	44,5 (18,5; 93,0)	39,5 (14,5; 87,5)	57,0 (28,0; 107,0)	0,288

### Клиническая характеристика поражения почек в зависимости от типа АНЦА

У 181 (68,6%) из 264 пациентов с серопозитивным ААВ выявлены признаки поражения почек, частота которого была сопоставимой в группах больных с ПРЗ-АНЦА и МПО-АНЦА (66,2% и 72%, соответственно,  $p=0,085$ ). Протеинурия наблюдалась у 157 (86,7%) пациентов, причем частота ее развития, а также суточная потеря белка с мочой значимо не отличались между двумя группами, как и частота нефротического синдрома. Гематурия была выявлена у 166 (91,7%) пациентов. Частота и выраженность эритроцитурии также были сопоставимыми в группах больных с ПРЗ-АНЦА и МПО-АНЦА (91,3% и 92,2%, соответственно,  $p=1,0$ ). В то же время более доброкачественное течение поражения почек без снижения почечной функции или присоединения артериальной гипертензии достоверно чаще отмечалось у пациентов с ПРЗ-АНЦА (37,5% и 16,9%, соответственно,  $p=0,027$ ) (табл. 3), в то время как клиническая картина БПГН статистически значимо чаще наблюдалась у пациентов с МПО-АНЦА (50,7% и 35,6%, соответственно; ОР 1,28; 95% ДИ 1,06–1,54). Более тяжелое течение гломерулонефрита у пациентов с МПО-АНЦА подтверждают и худшие по сравнению с таковыми у пациентов с ПРЗ-

АНЦА показатели функции почек до начала иммуносупрессивной терапии. Так, у пациентов с МПО-АНЦА концентрация креатинина сыворотки крови была достоверно выше, чем у больных с ПРЗ-АНЦА (201,5 и 144 мкмоль/л, соответственно,  $p=0,044$ ), а величина рСКФ – достоверно ниже (25,6 и 41,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, соответственно,  $p=0,016$ ). Тяжесть почечного процесса у пациентов с МПО-АНЦА отразилось на суммарном балле BVAS v.3, отражающем вовлечение почек (BVAS renal): его медиана была достоверно выше в группе больных с МПО-АНЦА и достигала максимально возможного значения (12 баллов) более чем у 50% пациентов в дебюте заболевания (табл. 3).

За время наблюдения у 33 (18,2%) пациентов диагностировано острое повреждение почек, при этом частота его развития, в том числе в дебюте заболевания, была сопоставимой при обоих серотипах.

Таблица 3.

Клинические особенности поражения почек в группах пациентов с ПРЗ-АНЦА и МПО-АНЦА

Показатель	Все пациенты, n=181	ПРЗ-АНЦА, n=104	МПО-АНЦА, n=77	p
Изолированный мочево́й синдром, n (%)	53 (29,3)	39 (37,5)	13 (16,9)	<b>0,027</b>
Гематурия, n (%)	166 (91,7)	95 (91,3)	71 (92,2)	1,0
Макрогематурия, n (%)	19 (10,7)	10 (9,7)	9 (11,7)	0,81
Число эритроцитов в п/зр	35 (18; 73,5)	30 (16; 60)	40 (20; 100)	0,12
Протеинурия, n (%)	157 (86,7)	86 (82,7)	71 (92,2)	0,077
Нефротический синдром, n (%)	20 (11,1)	12 (11,5)	8 (10,4)	1,0
Протеинурия, г/сут	0,91 (0,44; 1,70)	0,86 (0,46; 1,56)	1,00 (0,41; 1,70)	0,81
Артериальная гипертензия, n (%)	66 (36,7)	31 (29,8)	35 (46,1)	<b>0,029</b>
Исходный креатинин сыворотки, мкмоль/л	168 (89; 356)	144 (80; 318)	202 (119; 400)	<b>0,044</b>
Исходная рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	34,7 (12,8; 72,6)	41,2 ( 16,3; 81,1)	25,6 (11,0; 52,4)	<b>0,016</b>
БПГН, n (%)	76 (42,0)	37 (35,6)	39 (50,7)	<b>0,049</b>
BVAS v.3 renal	12 (10; 12)	10 (6; 12)	12 (10; 12)	<b>0,019</b>

### Клиническая характеристика поражения легких в зависимости от типа АНЦА

У 187 пациентов было выявлено поражение легких, частота которого была сопоставимой у больных с ПРЗ-АНЦА и МПО-АНЦА (77,8% и 78,6%, соответственно,  $p=0,880$ ). Наиболее часто встречавшимися рентгенологическими паттернами были инфильтративные (63,6%) и интерстициальные (62,6%) изменения, частота которых была сопоставима в двух группах больных. Легочный фиброз в дебюте выявлен у 30% пациентов с одинаковой частотой распределения между группами.

Развитие диффузного альвеолярного кровотечения отмечено у 22,9% пациентов в дебюте заболевания, а частота его была выше в группе больных с МПО-АНЦА. Напротив, в группе носителей ПРЗ-АНЦА по сравнению с группой МПО-АНЦА в дебюте заболевания чаще выявляли полости распада (23,6% и 7,8%,  $p=0,009$ ) и мягкотканые узлы (14,6% и 4,7% соответственно,  $p=0,05$ ), что, по-видимому, отражало формирование гранулематозного воспаления (табл. 4).

Значение общего балла BVAS v.3, отражающего поражение легких (BVAS chest), рассчитанного в дебюте заболевания, было сопоставимым в группах пациентов с ПРЗ-АНЦА и МПО-АНЦА, что обусловлено сходной частотой выявления инфильтратов, которые оцениваются максимальным баллом.

Таблица 4.

Клинико-рентгенологическая характеристика поражения легких у пациентов с различными типами АНЦА

Клинико-рентгенологическая характеристика поражения легких	Все пациенты, n=187	ПРЗ-АНЦА, n=123	МПО-АНЦА, n=64	p
Диффузное альвеолярное кровотечение, n (%)	43 (22,9)	20 (16,2)	23 (35,9)	<b>0,036</b>
Мягкотканые узлы, n (%)	21 (11,2)	18 (14,6)	3 (4,7)	<b>0,05</b>
Полости распада, n (%)	34 (18,2)	29 (23,6)	5 (7,8)	<b>0,009</b>
Интерстициальные изменения, n (%)	117 (62,6)	83 (67,5)	34 (53,1)	0,058
Матовое стекло, n (%)	34 (18,2)	23 (18,7)	11 (17,2)	0,844
Инфильтраты, n (%)	119 (63,6)	84 (68,3)	35 (54,7)	0,079
Участки консолидации, n (%)	14 (7,5)	11 (8,9)	3 (4,7)	0,387
Выпот в плевральную полость, n (%)	11 (5,9)	6 (4,9)	5 (7,8)	0,515
Фиброз, n (%)	30 (16,0)	22 (17,9)	8 (12,5)	0,405
BVAS v.3 chest	4 (0; 6)	3,0 (0; 6)	4,0 (0; 4)	0,220

### Частота других клинических проявлений в зависимости от типа АНЦА

Среди других проявлений ААВ наиболее часто отмечено вовлечение в патологический процесс органа зрения (28,4%), органа слуха (32,9%), верхних дыхательных путей (62,1%), лихорадка (70,5%). В группе пациентов с МПО-АНЦА указанные признаки встречались достоверно реже, чем в группе больных с ПРЗ-АНЦА.

В связи с большим числом системных проявлений медиана суммарного индекса BVAS в дебюте заболевания была выше у пациентов с ПРЗ-АНЦА по сравнению с таковой в группе носителей МПО-АНЦА. По этой же причине первая группа характеризовалась значимо большей величиной индекса повреждения VDI к концу динамического наблюдения (табл. 5).

Таблица 5.

Частота основных клинических проявлений ААВ в зависимости от типа АНЦА

Клинические проявления	Все пациенты, n=264	ПРЗ-АНЦА, n=157	МПО- АНЦА, n=107	p
Поражение органа зрения, n (%)	75 (28,4)	56 (35,7)	19 (17,8)	<b>0,021</b>
Поражение органа слуха, n (%)	87 (32,9)	70 (44,6)	17 (15,9)	<b>&lt;0,0001</b>
Поражение верхних дыхательных путей, n (%)	164 (62,1)	122 (77,7)	42 (39,3)	<b>&lt;0,0001</b>
Поражение периферической нервной системы, n (%)	59 (22,3)	37 (23,6)	22 (20,6)	0,65
Поражение ЦНС, n (%)	9 (3,4)	3 (1,9)	6 (5,6)	0,16
Лихорадка, n (%)	186 (70,5)	124 (79,6)	62 (57,9)	<b>0,0003</b>
BVAS до начала лечения	20 (13; 24,5)	21 (15; 27)	16 (2; 21)	<b>&lt;0,0001</b>
VDI к концу наблюдения	5 (2; 7)	6 (3; 9)	3 (2; 6)	<b>&lt;0,0001</b>
Длительность наблюдения, мес.	44 (18; 93)	54 (20,5; 95)	30 (15; 87)	0,065

### Риск сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от типа АНЦА

В исследуемой выборке частота развития артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии составила 63,6% и 59,8% соответственно, при этом их чаще выявляли в группе носителей ПРЗ-АНЦА по сравнению с группой МПО-АНЦА. Кроме того, пациенты с ПРЗ-АНЦА характеризовались более высокими показателями индекса массы тела (ИМТ) и большей долей пациентов с ИМТ $\geq$ 25 кг/м<sup>2</sup> по сравнению с группой пациентов с МПО-АНЦА. Развитие инфаркта миокарда после установления диагноза ААВ статистически значимо чаще регистрировали в группе пациентов с ПРЗ-АНЦА по сравнению с группой МПО-АНЦА (5,7% и 0,9%, соответственно, p=0,049).

Венозные тромбозы наблюдали у 14,7% пациентов, однако частота их развития не зависела от типа АНЦА. В то же время тромбоэмболия легочной артерии несколько чаще развивалась у пациентов с МПО-АНЦА (6,5%), чем у пациентов с ПРЗ-АНЦА (1,9%), однако различия имели лишь тенденцию к статистической значимости ( $p=0,084$ ) (табл. 6).

Таблица 6.

Частота выявления факторов сердечно-сосудистого риска венозных тромбозов в зависимости от серологического профиля ААВ

	Все пациенты, n=264	ПРЗ-АНЦА, n=157	МПО-АНЦА, n=107	p
Дислипидемия, n (%)	158 (59,8)	102 (64,9)	53 (49,5)	<b>0,046</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,6±5,5	27,03±5,2	25,85±6,06	<b>0,037</b>
ИМТ≥25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	68 (25,8)	49 (31,1)	19 (17,8)	<b>0,016</b>
Ожирение, n (%)	51 (19,3)	34 (21,7)	17 (15,9)	0,270
Артериальная гипертензия, n (%)	168 (63,6)	108 (68,9)	60 (56,1)	<b>0,038</b>
Инфаркт миокарда, n (%)	10 (3,8)	9 (5,7)	1 (0,9)	<b>0,049</b>
ОНМК, n	6 (2,3)	4 (2,5)	2 (1,9)	0,609
Венозные тромбозы, n (%)	39 (14,7)	17 (10,8)	12 (11,2)	0,564
Тромбоз глубоких вен, n (%)	22 (8,3)	15 (9,5)	7 (6,5)	0,373
Тромбоз легочной артерии, n (%)	9 (3,4)	3 (1,9)	6 (5,6)	0,084

#### Частота обострений и исходы заболевания в зависимости от типа АНЦА

В течение первого года наблюдения частота рецидивов при серопозитивной форме была сопоставима с серонегативной (13,8% и 22,8%,  $p=0,166$ ). При сравнении групп пациентов с ПРЗ-АНЦА и МПО-АНЦА за первый год наблюдения частота обострений, как и за все время наблюдения, была достоверно выше в первой группе (19,2% и 7,8%,  $p=0,033$ ; 56,7% и 20,6%,  $p=0,001$ , соответственно). Примечательно, что в группе пациентов с ПРЗ-АНЦА кумулятивная доза циклофосамида была выше, чем в группе пациентов с МПО-АНЦА (28,7 (4,8; 72,3) г и 6,3 (3,0; 24,5) г, соответственно, ( $p=0,002$ ). Важно отметить, что при назначении ритуксимаба длительность ремиссии была сопоставимой в двух группах пациентов (12,0 (7,7; 23,0) и 21,5 (12,5; 37,2) мес, соответственно,  $p=0,155$ ).

К концу динамического наблюдения группа носителей МПО-АНЦА по сравнению с группой ПРЗ-АНЦА характеризовалась достоверно более высоким уровнем креатинина сыворотки крови (122,0 (95,8; 208,8) и 102,5 (76,0; 154,7) мкмоль/л,  $p=0,016$ ) и более низкой величиной рСКФ (42,7 (23,9; 72,0) и 64,3 (34,9; 87,4) мкмоль/л,  $p=0,005$ ). При оценке методом Каплана–Майера «почечная выживаемость» в группах ПРЗ-АНЦА и МПО-АНЦА за 1-й год болезни составила 93,9 и 87,4% ( $p=0,15$ ), за 5 лет наблюдения – 87,4 и 83,1%, соответственно, различия не достигали статистически значимого уровня ( $p=0,408$ ) (рис. 1).

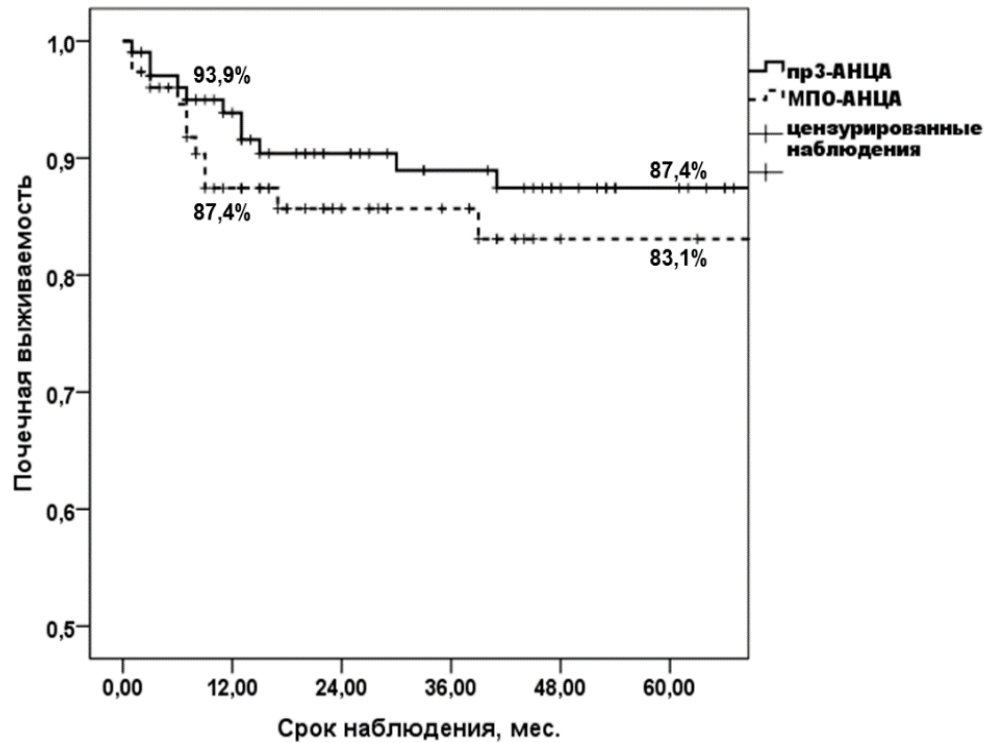


Рисунок 1. Почечная выживаемость в группах пациентов с ПРЗ-АНЦА и МПО-АНЦА.

На момент завершения наблюдения рентгенологические признаки легочного фиброза чаще встречались у носителей ПРЗ-АНЦА по сравнению с группой МПО-АНЦА (80,3% и 64,0%, соответственно,  $p=0,027$ ), несмотря на то, что в дебюте частота легочного фиброза была сопоставима в обеих группах. Также следует отметить, что в данной группе к концу наблюдения доля пациентов с бронхоэктазами увеличилась и стала сопоставимой с показателем в группе МПО-АНЦА (15,4% и 18,6%,  $p=0,668$ ). Медиана суммарного балла VDI, отражающего поражение дыхательной системы, была сопоставима у носителей ПРЗ-АНЦА и МПО-АНЦА.

После проведения курса иммуносупрессивной терапии у ряда пациентов (5,9%) сохранялись такие признаки как мягкотканые узлы, свидетельствующие о неполном разрешении воспаления, и интерстициальные изменения, однако без статистической разницы в двух группах.

За время наблюдения умерло 13 (7,2%) пациентов, частота наступления летального исхода была сопоставима у носителей разных типов АНЦА ( $p=0,24$ ) (рис. 2).

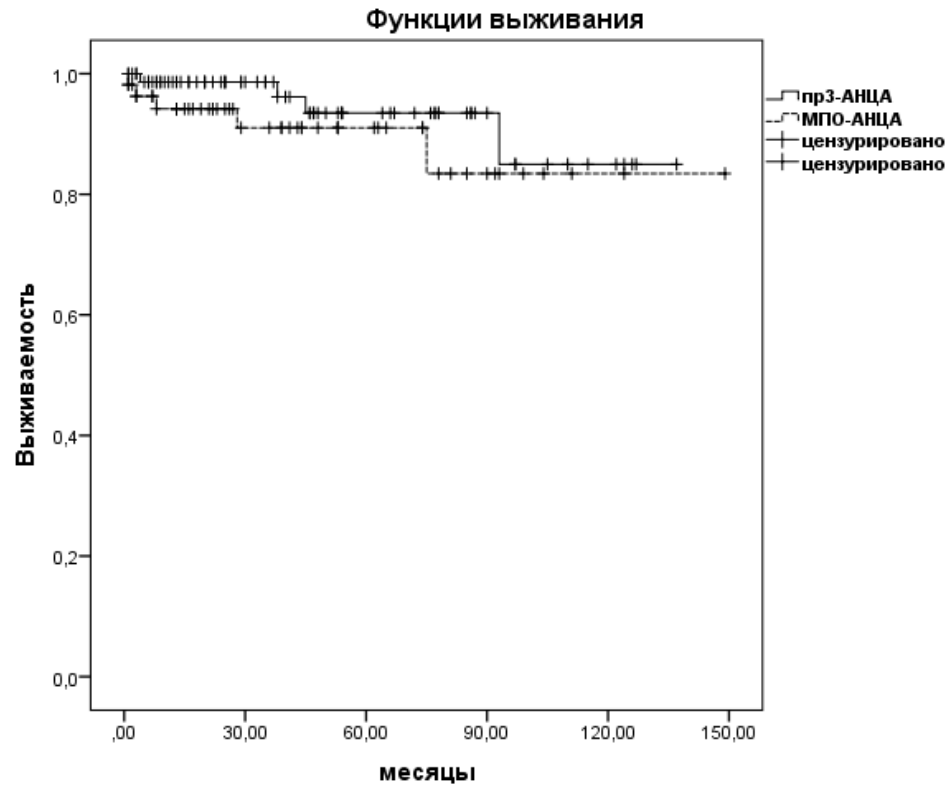


Рисунок 2. Общая выживаемость в группах пациентов с ПР3-АНЦА и МПО-АНЦА.

Следует отметить, что среди пациентов с поражением почек и легких медиана индекса VDI, отражающего накопление необратимых изменений органов и систем, к концу наблюдения была достоверно ниже в группе больных с МПО-АНЦА по сравнению с таковой в группе пациентов с ПР3-АНЦА.

#### **Анализ концентраций антител к LAMP-2 и компонентов системы комплемента**

У 59 пациентов (12 мужчин и 37 женщин) в возрасте  $52,5 \pm 14,3$  лет с впервые выявленным ГПА или МПА или рецидивом заболевания (медиана BVAS v.3 на момент обследования - 16,5 баллов) определяли концентрации АТ к LAMP-2 в сыворотке крови. При этом ПР3-АНЦА были выявлены у 36 (61%) из 59 пациентов, МПО-АНЦА – у 13 (22%), АНЦА без уточнения специфичности – у 4 (6,8%). У 6 (10,1%) пациентов с локальной формой ГПА АНЦА не были выявлены, однако диагноз был верифицирован морфологически. Большая часть пациентов (79,7%) получала иммуносупрессивную терапию глюкокортикостероидами или цитостатиками, у 12 пациентов с впервые выявленным ААВ забор крови был выполнен до ее назначения.

У 28 пациентов исследование концентрации АТ к LAMP-2 было выполнено повторно в течение от 3 до 38 месяцев (медиана наблюдения данной группы составила 16 месяцев) после

усиления или назначения иммуносупрессивной терапии для оценки концентрации указанных биомаркеров в ремиссии ААВ (BVAS v.3 = 0).

У пациентов с ААВ медиана концентрации АТ к LAMP-2 белку была значительно выше, чем в группе контроля – 42,1 (39,7; 45,9) нг/мл и 37,1 (35,7; 39,2) нг/мл, соответственно ( $p < 0,001$ ). Однако, только у 6 из 59 (10,1%) пациентов концентрация АТ была выше расчетного референсного значения, в то время как повышенные уровни ПРЗ-АНЦА и МПО-АНЦА выявлены у 53 (89,8%) пациентов. Более того, повышение уровня АТ к LAMP-2 было незначительным и превысило две нормы только у одного пациента (рис. 3). Концентрации АТ к LAMP-2 в группах носителей ПРЗ-АНЦА (41,4 (35,5, 43,4) нг/мл) и МПО-АНЦА (44,2 (38,3, 46,1) нг/мл) были сопоставимы ( $p=0,884$ ). У пациентов с серонегативным локальным вариантом ГПА повышение концентрации АТ к LAMP-2 зарегистрировано не было. Более того, АТ к LAMP-2 были выявлены только у 1 (8,3%) из 12 пациентов с впервые выявленным ААВ, не получавших иммуносупрессивной терапии до забора биообразцов.

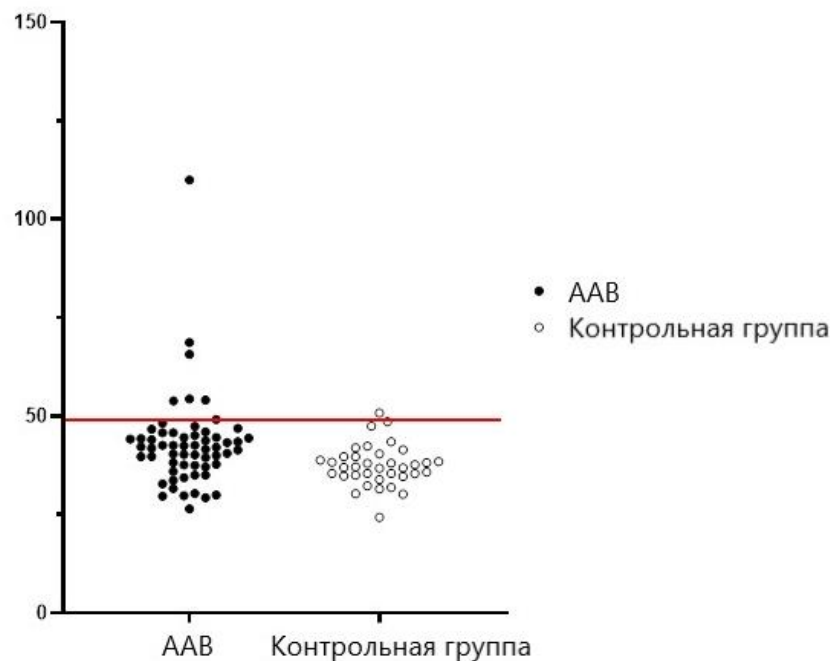


Рисунок 3. Концентрация антител к LAMP-2 белку (нг/мл) у пациентов с ААВ и здоровых добровольцев. Горизонтальная линия – значение верхнего референса.

При оценке концентрации АТ в динамике было отмечено их снижение до референсного диапазона у 6 пациентов, которые на момент инициации терапии были серопозитивными по АТ к LAMP-2. При этом у одного пациента появление АТ впервые отмечено в ремиссии. Медиана концентрации значимо не изменилась до начала терапии и после ее завершения (44,0 (38,76; 45,41) нг/мл и 39,8 (35,96; 43,38) нг/мл, соответственно,  $p=0,079$ ).



Для оценки активации системы комплемента определяли концентрации продуктов распада компонентов комплемента – С3а, С5а, МАК. Различий в концентрации компонентов комплемента у пациентов с ПР3-АНЦА и МПО-АНЦА выявлено не было, равно как и при подразделении пациентов в зависимости от нозологической формы васкулита (табл. 7).

Таблица 7.

Концентрация компонентов комплемента в зависимости от серотипа АНЦА и нозологического диагноза

	ПР3-АНЦА +, n=36	МПО-АНЦА+, n=13	p
С3а, нг/мл	17332,6 (13962,1; 20703,0)	16241,4 (12505,9; 19976,9)	0,745
С5а, нг/мл	31,0 (18,4; 58,9)	18,6 (9,5; 36,3)	0,249
МАК, mAU/мл	27290,0 (16986,3; 42733,5)	33631,0 (23574,7; 62967,5)	0,281
	МПА, n =19	ГПА, n=40	
С3а, нг/мл	18804,5 (13550,5; 19148,8)	21436,0 (13461,3; 19618,3)	0,334
С5а, нг/мл	21,2 (18,3; 51,9)	20,0 (15,1; 25,4)	0,895
МАК, mAU/мл	31719,0 (22509,7; 48856,2)	23271,0 (21319,1; 46956,2)	0,615

## ВЫВОДЫ

1. АНЦА-ассоциированные васкулиты могут протекать в двух формах: серопозитивной и серонегативной со значимым преобладанием первой, 77% и 23%, соответственно. У пациентов с АНЦА-серопозитивным ААВ заболевание характеризуется более тяжелой клинической картиной с частым поражением жизненно важных органов: легких (70,8% и 33,8%,  $p < 0,001$ ), почек (68,6% и 19,5%,  $p < 0,001$ ), развитием лихорадки (70,5% и 28,6%,  $p < 0,0001$ ). О тяжести АНЦА-серопозитивной формы, по сравнению с АНЦА-серонегативной, косвенно свидетельствует потребность больных в более высокой индукционной дозе преднизолона ( $p < 0,001$ ), назначении циклофосфамида ( $p < 0,001$ ) и ритуксимаба ( $p = 0,077$ ).
2. Отмечается прямая зависимость клинических проявлений ААВ от типа АНЦА: при сопоставимой частоте поражения почек (66,2% и 72,0%,  $p = 0,35$ ) и легких (77,7% и 82,2%,  $p = 0,44$ ) в группе больных с МПО-ААВ достоверно чаще наблюдается быстро прогрессирующий гломерулонефрит ( $p = 0,049$ ), геморрагический альвеолит ( $p = 0,036$ ); в то же время в группа больных с ПРЗ-ААВ характеризуется картиной активного гранулематозного воспаления с полостями распада и мягкоткаными узлами в легких, поражением органа зрения и верхних дыхательных путей, что находит отражение в более высоких значениях индекса BVAS v3 (все  $p < 0,05$ ).
3. Группа пациентов с ПРЗ-ААВ по сравнению с группой пациентов с МПО-ААВ (19,2% и 60,5%; 7,8% и 40,2%,  $p = 0,033$  и  $p = 0,007$ ) отличается достоверной более высокой частотой обострения заболевания в однолетний и пятилетний период наблюдения, но при сопоставимых показателях почечной и общей выживаемости. Группа пациентов с ПРЗ-ААВ опережает группу пациентов с МПО-ААВ по количеству обострений на цитостатической терапии, однако сравнивается с ней по продолжительности ремиссий, индуцированных назначением ритуксимаба ( $p = 0,155$ ), что позволяет оценивать его как более предпочтительный препарат для лечения ПРЗ-ААВ.
4. У пациентов с ПРЗ-ААВ наблюдается больший полиморфизм клинических проявлений, по сравнению с группой пациентов с МПО-ААВ, что дополнительно характеризуется повышением сердечно-сосудистого риска за счет гиперлипидемии ( $p = 0,046$ ), избыточной массы тела ( $p = 0,016$ ), артериальной гипертензии ( $p = 0,038$ ), наличия инфаркта миокарда в анамнезе ( $p = 0,049$ ), при этом частота тромбоэмболических осложнений сравнима в двух группах, что обуславливает тяжесть исходов заболевания и влияет на прогноз в целом.
5. У пациентов с активным АНЦА-серопозитивным ААВ отмечается активация комплемента по альтернативному пути с повышением уровня С3а, С5а, МАК в сыворотке крови, однако зависимости степени активации С3-пути комплемента от типа АНЦА не отмечается. У 10,1% пациентов как с АНЦА-серопозитивным, так и АНЦА-серонегативным ААВ обнаруживаются АТ к LAMP-2, однако их концентрация не зависит от значения индекса BVAS v 3, в связи с чем

они не могут рассматриваться как критерии дифференциального диагноза и оценки активности ААВ.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Всем пациентам с установленным диагнозом ААВ до начала иммуносупрессивной терапии рекомендовано типирование АНЦА (к ПРЗ и МПО) при помощи ИФА.
2. При формулировке диагноза ААВ следует указывать не только нозологическую форму (ГПА, МПА или ЭГПА), но и серологический профиль заболевания (наличие ПРЗ-АНЦА или МПО-АНЦА), что позволит точнее прогнозировать возможные клинические проявления, а также оценивать вероятность обострений заболевания.
3. Группа пациентов с наличием ПРЗ-АНЦА характеризуется большей полиморфностью клинических проявлений. В связи со склонностью к рецидивирующему течению васкулита в данной группе пациентов целесообразен более частый контроль анализов и проведение инструментальных методов визуализации на предмет воспаления, иммунологической активности (нарастания АНЦА) и изменению биохимических показателей, отражающих повреждение внутренних органов.
4. Учитывая склонность к гиперхолестеринемии и повышенной частоте инфаркта миокарда в группе пациентов с ПРЗ-АНЦА, показано наблюдение кардиологом, оценка сердечно-сосудистых рисков для решения вопроса о назначении статинов.
5. У пациентов с выявленными МПО-АНЦА, в связи с риском более тяжелого поражения почек, рекомендована обязательная оценка почечной функции в динамике, при достижении ремиссии – стратификация риска ХБП для решения вопроса о дальнейшей терапии, в том числе нефропротекции.
6. С учетом редкой выявляемости у пациентов с активным ААВ, в сравнении с классическими АНЦА, АТ к LAMP-2 не рекомендуются для введения в рутинное определение в клинической практике, однако активность ААВ ассоциирована с изменением концентрации компонентов комплемента.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Зыкова, А.С. Возможности современной терапии первичных системных васкулитов / А.С. Зыкова, Е.М. Щеголева, Н.М. Буланов, П.И. Новиков, С.В. Моисеев // *Consilium Medicum*. – 2018. – Т.20, №12. – С. 86-93.
2. Зыкова, А.С. Клиническое значение атипичных антинейтрофильных антител у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами / А.С. Зыкова, Н.М. Буланов, Е.П. Гитель, О.В. Новикова, Е.Д. Сафонова, М.Л. Буланова, П.И. Новиков, С.В. Моисеев // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2019. – Т. 28, № 3. – С. 34- 38.
3. Буланов, Н.М. Взаимосвязь антительного профиля и клинического течения поражения почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах / Н.М. Буланов, Е.А. Макаров, Е.М. Щеголева, А.С. Зыкова, Е.С. Виноградова, П.И. Новиков, Л.В. Лысенко (Козловская), С.В. Моисеев // *Терапевтический архив*. – 2018. – Т. 90, №6. – С.15-21.
4. Зыкова, А.С. Активация системы комплемента при АНЦА-ассоциированных васкулитах: патогенетическая роль и перспективы для клинической практики / А.С. Зыкова, Е.С. Виноградова, Е.М. Щеголева, Н.М. Буланов, П.И. Новиков, С.В. Моисеев // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2019. – Т.28, №1. – С. 57-63.
5. Novikov, P.I. Testing for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with systemic vasculitides and other diseases / P.I. Novikov, I.O. Smitienko, N.M. Bulanov, A.S. Zyкова, S.V. Moiseev // *Annals of the rheumatic Diseases*. – 2016. – Vol.76, №8. – P. 23.
6. Новиков, П.И. Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов: рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2016 года / П.И. Новиков, А.С. Зыкова, И.О. Смитиенко, С.В. Моисеев // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2017. – Т.26, №1. – С.80-87.
7. Щеголева, Е.М. Современные подходы к диагностике и лечению микроскопического полиангиита / Е.М. Щеголева, А.С. Зыкова, Н.М. Буланов, П.И. Новиков, С.В. Моисеев, Н.А. Мухин // *Клиническая медицина*. – 2018. – Т.96, №1. – С.66-72.
8. Щеголева, Е.М. Варианты течения и исходы микроскопического полиангиита / Е.М. Щеголева, Н.М. Буланов, Е.С. Виноградова, А.С. Зыкова, П.И. Новиков, С.В. Моисеев // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2018. – Т.27, №3. – С.35-40.
9. Новиков, П.И. Современная терапия системных васкулитов: достижения и перспективы / П.И. Новиков, А.С. Зыкова, С.В. Моисеев // *Терапевтический архив*. – 2018. – Т.90, №1. – С.76-85.
10. Smitienko, I.O. Short term efficacy and safety of biosimilar rituximab in patients with systemic vasculitides / I.O. Smitienko, P.N. Novikov, S.V. Moiseev, A.S. Zyкова, T.P. Shevtsova // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2018. – №77. – P.11.

11. Moiseev, S.V. Rituximab in ANCA-associated vasculitis: fewer infusions or ultra-low dose maintenance therapy? / S.V. Moiseev, N.M. Bulanov, A.S. Zyкова, P.I. Novikov // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2019. – Vol 78, №9. – P.99.
12. Novikov, P.I. Prevention of infections in patients with antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: potential role of hydroxychloroquine [Электронный ресурс] / P.I. Novikov, N.M. Bulanov, A.S. Zyкова, S.V. Moiseev // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2018. – Режим доступа: <https://ard.bmj.com/content/early/2018/11/24/annrheumdis-2018-214508>.
13. Новиков, П.И. Оценка краткосрочной эффективности и безопасности использования биоаналогичного препарата ритуксимаба при системных васкулитах / П.И. Новиков, А.С. Зыкова, Е.М. Щеголева, Н.М. Буланов, И.О. Смитиенко, С.В. Моисеев // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2018. – Т. 27, №2. – С. 38-42.
14. Bulanov, N.M. Does the presence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies change the clinical features and prognosis in granulomatosis with polyangiitis? / N.M. Bulanov, E.S. Vinogradova, I.O. Smirnova, E.D. Saphonova, E.V. Nimiritskaya, A.S. Zyкова, P.I. Novikov, S.V. Moiseev // *Rheumatology*. – 2019. – Vol. 58, №2. – P.13-14.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

<b>BVAS v.3</b>	Бирмингемский индекс активности васкулита третьего пересмотра
<b>LAMP-2</b>	Lysosomal-associated membrane protein 2
<b>ААВ</b>	АНЦА-ассоциированный васкулит
<b>АТ</b>	антитела
<b>АНЦА</b>	антитела к цитоплазме нейтрофилов
<b>БПГН</b>	быстро прогрессирующий гломерулонефрит
<b>ГПА</b>	гранулематоз с полиангиитом
<b>ПР3-АНЦА</b>	антитела к протеиназе-3
<b>рСКФ</b>	расчетная скорость клубочковой фильтрации
<b>МАК</b>	мембраноатакующий комплекс
<b>МПА</b>	микроскопический полиангиит
<b>МПО-АНЦА</b>	антитела к миелопероксидазе
<b>ЭГПА</b>	эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

**Зыкова Анастасия Сергеевна (Российская Федерация)**

**«Особенности клинической картины и течения АНЦА-ассоциированных васкулитов в зависимости от типа антител к цитоплазме нейтрофилов»**

В исследование были включены данные 341 пациента с различными формами АНЦА-ассоциированных васкулитов, включая серонегативную (n=77) и серопозитивную формы (n=264). Характер и частота поражения органов-мишеней, а также исходы заболеваний различались в зависимости от наличия и типа антинейтрофильных антител (АНЦА). У 59 пациентов дополнительно были определены концентрации антител к лизосомальному гликопротеину 2 типа (АТ к LAMP-2), МАК и С3а, С5а компонентов комплемента. Концентрация АТ к LAMP-2 не зависела от активности ААВ, более частота серопозитивных пациентов по данному типу АНЦА составила лишь 10,2%. Напротив, значимое повышение концентрации компонентов комплемента отмечено у пациентов с активным ААВ, однако зависимости между степенью активации и типом АНЦА не отмечалось.

**Zykova Anastasiia Sergeevna (Russian Federation)**

**“Relationship between ANCA type and clinical features of ANCA-associated vasculitides”**

341 patients with ANCA-associated vasculitides (AAV) were included in the study. Among them 77 patients had seronegative form and 264 had seropositive form of AAV. The clinical features and disease outcomes were depended on the presence and type of antineutrophil antibodies (ANCA). In 59 patients, serum levels of antibodies to lysosomal glycoprotein type two (antibodies to LAMP-2), membrane-attacking complex (MAC), and C3a, C5a complement components were determined. The concentration of antibodies to LAMP-2 did not depend on the activity of AAV; moreover, anti-LAMP-2 antibodies were found in only 10,2% of AAV patients. On the contrary, a significant increase in the concentration of complement components was observed in patients with active AAV, but there was no relationship between the activation level and the ANCA type.