

*На правах рукописи*

**ЧУДИНОВ**

**Антон Леонидович**

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ  
ПЕРВИЧНЫХ НЕКРОТИЗИРУЮЩИХ  
СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ  
ПРИ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЯХ**

Специальность 14.01.04 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Беляева Ирина Борисовна** – доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Баранов Андрей Анатольевич** – доктор медицинский наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский Государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии;

**Абдулганиева Диана Ильдаровна** – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский Государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой госпитальной терапии.

**Ведущая организация:**

Краевое государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края.

Защита состоится «18» декабря 2019 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 208.086.08 при ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, анатомический корпус, аудитория №101).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте [www.szgmu.ru](http://www.szgmu.ru) ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

Оганезова Инна Андреевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Первичные некротизирующие системные васкулиты (ПНСВ) представляют собой группу иммуновоспалительных заболеваний, в основе патогенеза которых лежит иммуноопосредованное поражение стенок кровеносных сосудов мелкого и среднего калибра с развитием ишемических изменений в органах и тканях, кровоснабжаемых соответствующими сосудами. Частота ПНСВ превышает 100 новых случаев на 1 млн населения (Jennette J.C. et al., 2007; Watts R.A. et al., 2001). В 1990 году Американская коллегия ревматологов (ACR) опубликовала классификационные критерии системных васкулитов, а в 2012 году на новой Международной согласительной конференции в Chapel Hill была утверждена современная классификация системных васкулитов, основанная на калибре пораженных сосудов и учитывающая основные патогенетические механизмы их повреждения (Jennette J.C. et al., 2013).

Важными серологическими маркерами и патогенетическими медиаторами развития васкулитов с поражением сосудов мелкого калибра являются антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), основными из которых являются антитела к протеиназе-3 (аПР3) и миелопероксидазе (аМПО). Наиболее часто (80–90% случаев) АНЦА определяются при АНЦА-ассоциированных СВ (АНЦА-СВ): гранулематозе с полиангиитом (ГПА), микроскопическом полиангиите (МПА) и эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (ЭГПА) (Jennette J.C. et al., 2013). В группу ПНСВ входит узелковый полиартериит (УП) — васкулит с преимущественным поражением сосудов среднего калибра и редкой ассоциацией с гиперпродукцией АНЦА. АНЦА-СВ и УП характеризуются упорным прогрессирующим течением, сложными патогенетическими механизмами, гетерогенностью клинико-иммунологических форм и полиорганностью поражения, что определяет неблагоприятный прогноз течения этих заболеваний (Мазуров В.И. и соавт., 2011).

Актуальным является уточнение клинико-иммунологических взаимосвязей при АНЦА-СВ и УП, что позволит индивидуализировать проведение и повысить эффективность таргетной терапии у пациентов с этими вариантами васкулитов.

Малочисленны и требуют дальнейших уточнений сведения о влиянии коморбидной патологии на клиническое течение ПНСВ (Haris A. et al., 2017).

Доказано, что дефицит альфа-1-антитрипсина (А1АТ) провоцирует развитие заболеваний, связанных с нарушением протеазно-антипротеазного

баланса и избыточной активностью нейтрофильных протеаз (Fregonese L., Stolk J., 2008). Помимо классических проявлений, к которым относят первичную эмфизему и поражение печени, у больных с дефицитом А1АТ могут развиваться гранулематозные васкулиты, ассоциированные с гиперпродукцией АНЦА (Mahr A.D. et al., 2010). Малоизученным в плане влияния на клиническое течение АНЦА-СВ является дефицит А1АТ, который является ключевым ингибитором сериновых протеиназ, таких как протеиназа-3, миелопероксидаза (Mahr A.D. et al., 2010; de Serres F. et al., 2014).

**Степень разработанности темы исследования.** Малочисленны и противоречивы научные данные по сравнительной характеристике клинических проявлений АНЦА-СВ и УП на разных сроках заболевания, что является важным для первичной диагностики и дифференциальной диагностики этих форм первичных системных некротизирующих васкулитов (Fauci A.S. et al., 1983; Guillevin L. et al., 1999; Abdou N.I. et al., 2002; Agard C. et al., 2003; Ragnoux C. et al., 2007; Бекетова Т.В., 2012; Comarmond C. et al., 2012; Бекетова Т.В., 2015).

Данные по влиянию коморбидного фона на клиническое течение и прогноз при ПНСВ неоднозначны. В исследовании, проведенном М. Little (2004 г.), не выявлено связи между коморбидностью и летальностью при АНЦА-СВ, напротив, в работах А. Haris (2017 г.) и М. Weiner (2015 г.) установлена ассоциация между высоким индексом коморбидности, осложнениями и смертностью среди этих пациентов. В связи с этим дальнейшее изучение этой проблемы является актуальной.

В литературе обнаружено крайне мало данных, свидетельствующих о влиянии патологических фенотипов А1АТ на тяжесть клинического течения гранулематоза с полиангиитом, а также встречаемости данного генетического нарушения при других системных васкулитах (Segelmark M. et al., 1995; Mahr A.D. et al., 2010; Mohammad A. et al., 2014; Moxey J.M. et al., 2016).

Важную роль в снижении риска инвалидизации и увеличении выживаемости пациентов с АНЦА-СВ играет предупреждение осложнений. В настоящее время изучены не в полной мере факторы риска осложнений и рефрактерного течения АНЦА-СВ (Lane S.E. et al., 2005; Mukhtyar C. et al., 2008; Luqmani R. et al., 2008), следовательно, их разработка может иметь прогностическую значимость для оценки дальнейшего течения этой формы патологии.

Таким образом, представляются актуальными задачи по изучению влияния коморбидной патологии на клиническое течение ПНСВ, исследованию

клинико-иммунологических взаимосвязей и уточнению роли патологических аллелей A1AT в прогрессирующем течении АНЦА-СВ, а также определение факторов риска развития осложнений и рефрактерного течения при этих вариантах системных васкулитов.

**Цель исследования** — изучить влияние коморбидной патологии на клинические проявления, а также уточнить факторы риска развития осложнений и рефрактерных вариантов течения у больных первичными некротизирующими системными васкулитами.

**Задачи исследования:**

1. Уточнить влияние коморбидной патологии на клиническое течение АНЦА-СВ и узелкового полиартериита.

2. Установить клинико-иммунологические взаимосвязи у больных АНЦА-СВ с наличием коморбидной патологии.

3. Исследовать влияние патологических аллелей A1AT на клиническое течение АНЦА-ассоциированных системных васкулитов.

4. Установить факторы риска рефрактерного течения и осложнений у больных АНЦА-СВ в зависимости от коморбидности, варианта манифестации, а также сроков назначения индукционной терапии.

**Научная новизна.** Впервые установлено, что выявление патологических аллелей альфа-1-антитрипсина (PiMZ, PiZZ, PiMF) у больных гранулематозом с полиангиитом ассоциируется с высокими показателями индекса повреждения при васкулитах (Vasculitis Damage Index — VDI), а также с повышением уровня сывороточного креатинина и аПРЗ, что позволяет рассматривать выделение этих аллелей в качестве факторов риска развития осложнений и прогрессирующего течения этого варианта системных васкулитов.

Определено, что течение АНЦА-СВ с коморбидной патологией и позитивностью по аПРЗ, по сравнению с позитивностью по аМПО, характеризуется более высоким индексом повреждения при васкулитах VDI и высокой частотой рефрактерности к индукционной терапии.

**Теоретическая и практическая значимость.** Уточнены особенности клинической манифестации и характера течения ПНСВ в зависимости от коморбидного фона. Установлено, что у больных АНЦА-СВ и УП при наличии артериальной гипертензии (АГ) в анамнезе, по сравнению с пациентами без данной патологии, отмечается более частое формирование хронической болезни почек (ХБП), а при наличии ишемической болезни сердца (ИБС) и дислипидемии — увеличение частоты тромбоэмболических осложнений.

Установлены факторы риска рефрактерного течения АНЦА-СВ, которыми являются развитие быстро прогрессирующего гломерулонефрита в первые три месяца заболевания, выявление аПРЗ и патологических аллелей А1АТ (PiMZ, PiZZ, PiMF), индекс активности васкулитов (Birmingham Vasculitis Activity Score — BVAS) > 25 баллов и назначение индукционной терапии позднее четырех месяцев от дебюта заболевания.

Определено, что наличие сахарного диабета второго типа (СД 2 типа), позитивность по аПРЗ, использование преднизолона в дозах более 60 мг в сутки во время индукции ремиссии, а также применение преднизолона в поддерживающих дозах  $\geq 10$  мг в сутки более 6 месяцев от начала индукционной терапии являются факторами риска развития инфекционных осложнений у больных АНЦА-СВ.

**Методология и методы исследования.** Проведено проспективное сравнительное исследование по типу «случай-контроль» с набором материала с 2010 по 2018 гг. Работа выполнена на базе СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» (СПб ГБУЗ КРБ № 25), Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (СЗГМУ им. И.И. Мечникова), Научно-методического центра по молекулярной медицине ПСПбГМУ имени И.П. Павлова. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

В исследование было включено 232 пациента с ПНСВ. Основную группу составили пациенты с АНЦА-СВ (n = 209), в группу сравнения вошли больные УП (n = 23). Пациенты основной группы были разделены на 3 подгруппы в зависимости от нозологической принадлежности: ГПА (n = 94), МПА (n = 46) и ЭГПА (n = 69). Группа контроля для оценки встречаемости патологических аллелей А1АТ состояла из 46 здоровых доноров.

В рамках исследования пациенты проходили стандартный комплекс обследований, включая лабораторно-инструментальные методы диагностики, которые также были дополнены фенотипированием А1АТ методом изоэлектрического фокусирования и определением концентрации А1АТ методом иммунотурбидиметрии.

Полученные в рамках исследования результаты были занесены в базу данных с последующим проведением статистического анализа.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. В дебюте первичных некротизирующих системных васкулитов в 75% случаев определяются коморбидные состояния, среди которых наиболее значимыми являются дислипидемия (46,1%), артериальная

гипертензия (23,3%) и ишемическая болезнь сердца (21,9%). Наличие артериальной гипертензии ассоциируется с более частым формированием хронической болезни почек, а ишемической болезни сердца и дислипидемии — с двукратным увеличением частоты тромбоэмболических осложнений в первые 36 месяцев развития первичных некротизирующих системных васкулитов.

2. Течение гранулематоза с полиангиитом при выявлении у пациентов в сыворотке крови патологических аллелей альфа-1-антитрипсина (Protease inhibitor – PiMZ, PiZZ, PiMF) характеризуется высокими показателями индекса повреждения при васкулитах (Vasculitis Damage Index – VDI).
3. Факторами риска рефрактерного течения АНЦА-СВ являются: формирование быстро прогрессирующего гломерулонефрита в первые три месяца заболевания, позитивность по антителам к протеиназе-3, выявление патологических аллелей альфа-1-антитрипсина, уровень Бирмингемского индекса активности васкулитов >25 баллов и назначение индукционной терапии позднее четырех месяцев от дебюта заболевания.
4. Позитивность по антителам к протеиназе-3, наличие сахарного диабета 2 типа на момент дебюта АНЦА-СВ и применение преднизолона во время индукции ремиссии в дозах более 60 мг в сутки, а в качестве поддерживающей терапии в дозах  $\geq 10$  мг в сутки более 6 месяцев являются факторами риска развития инфекционных осложнений у больных АНЦА-СВ.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достаточный объем материала исследования, соответствие дизайна исследования целям и задачам, применение современных методов диагностики, а также использование соответствующих методов статистической обработки подтверждают достоверность полученных результатов.

Материалы диссертации представлены на конференции «Новое в диагностике и лечении ревматических заболеваний» (Санкт-Петербург, 2011), конференции, посвященной 140-летию Михайловской клинической больницы баронета Я.В. Виллие (Санкт-Петербург, 2013), II Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2014), заседании Санкт-Петербургского общества терапевтов (2014), XIII Северо-западной конференции ревматологов (Санкт-Петербург, 2014), научно-практической конференции ревматологов (Москва, НИИР, 2015), конгрессе EULAR (Лондон, 2016), конференции «Аутоиммунная

патология» (Лейпциг, 2016), конференции «Ревмоказус» (Москва, 2016), конференции, посвященной 175-летию больницы на Большой Подьяческой (Санкт-Петербург, 2016), конференции «Кафедра факультетской терапии: Сохраняя традиции Боткинской школы» (Санкт-Петербург, 2016), I конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 2016), VII Съезде ревматологов России (Москва, 2017), конгрессе EULAR (Мадрид, 2017), III конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 2018), Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (2019).

**Информация о внедрении результатов исследования.** Материалы диссертационного исследования внедрены учебный процесс кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, а также в практическую деятельность СПб ГБУЗ КРБ №25.

**Личный вклад автора.** Автором диссертации проведен анализ медицинской литературы по теме исследования, произведена оценка актуальных проблем в данной области. На основании поставленных целей и задач разработан план наблюдения пациентов и создана электронная база для сбора информации. Автор лично курировал больных АНЦА-СВ и УП в стационаре и осуществлял их ведение на амбулаторном этапе, контролировал забор образцов крови и участвовал в проведении лабораторных исследований. Диссертантом освоены методики подсчета индекса активности васкулитов (BVAS), индекса повреждения при васкулитах (VDI), индекса коморбидности Чарлсона. В последующем автором диссертации произведена статистическая обработка результатов исследования и их анализ, а затем сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации по ведению больных АНЦА-СВ.

**Информация о публикациях.** Основные положения и выводы диссертации изложены в 14 публикациях, в том числе в 5 журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертационных исследований.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 144 страницах, содержит 46 таблиц и 15 рисунков, состоит из введения, обзора литературы, глав с описанием клинической характеристики пациентов, методов и результатов исследования, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 11 отечественных и 181 зарубежный источник.



## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

В исследование было включено 232 пациента с ПНСВ, находившихся на стационарном лечении в СПб ГБУЗ «КРБ № 25» в период с 2010 по 2018 гг. Постановка диагноза проводилась в соответствии с критериями ACR (1990 г.), определением системных васкулитов (Chapel Hill, 2012).

Основную группу составили пациенты с АНЦА-СВ (n=209), в группу сравнения вошли больные УП (n=23), из них – 134 женщины и 98 мужчин. Возраст дебюта заболевания в основной группе и в группе сравнения достоверно не различался, медиана среднего возраста больных ПНСВ составляла 52,5 [39,0; 62,0] года. Пациенты основной группы были разделены на три подгруппы в зависимости от нозологической принадлежности: ГПА (n=94), МПА (n=46) и ЭГПА (n=69). Группа контроля для оценки встречаемости патологических аллелей A1AT состояла из 46 здоровых доноров.

Медиана длительности заболевания ПНСВ на момент включения в исследование составила 5 [3; 7] месяцев. Критериями включения в исследование явились: возраст дебюта заболевания старше 18 лет; соответствие установленных диагнозов классификационным критериям Американской коллегии ревматологов от 1990 г. (ГПА, ЭГПА, УП) и определению Chapel Hill от 2012 г. (МПА); морфологическое подтверждение диагноза при отсутствии АНЦА-позитивности, длительность заболевания на момент поступления в ревматологический стационар  $\leq 12$  месяцев. Критериями исключения из исследования явились другие васкулиты с поражением сосудов мелкого и среднего калибра: криоглобулинемический васкулит, IgA васкулит Шенлейн – Геноха, васкулиты в рамках ревматоидного артрита, системной красной волчанки, системной склеродермии и др.); вторичный генез васкулита (на фоне злокачественных новообразований, гематологических заболеваний, инфекций вируса гепатита В и С в фазе репликации, ВИЧ-инфекции, туберкулеза); предшествующая тяжелая сопутствующая соматическая патология (сахарный диабет в стадии декомпенсации, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, тяжелые поражения печени и почек).

У всех пациентов оценивались особенности клинического течения в дебюте заболевания, на 1, 3, 12 и 36 месяцах заболевания. Прижизненная морфологическая диагностика ПНСВ была проведена у 130 (56%) пациентов, в том числе гистологическое исследование слизистой носа у 24 (10%) больных, почек – у 18 (8%) пациентов, легких – у 29 (13%), кожно-мышечного лоскута – у 52 (22%) и тканей орбиты – у 7 (3%).

Все пациенты с АНЦА-СВ и УП получали индукционную терапию с проведением программной пульс-терапии метипреднизолоном (10мг/кг внутривенно 3 дня подряд) и циклофосфамидом (10мг/кг) однократно в сочетании с пероральным приемом глюкокортикостероидов 1 мг/кг внутрь. Терапию ритуксимабом получили девять больных ГПА, два больных МПА и один пациент с ЭГПА. Ритуксимаб использовался в варианте двух внутривенных инфузий по 500 мг с 2-недельным интервалом между инфузиями. Введение внутривенного иммуноглобулина было проведено у девяти больных ГПА и у одного больного МПА. После индукции ремиссии пациенты получали поддерживающую терапию преднизолоном в дозе 5-10 мг/сут и азатиоприном 2 мг/кг/сут или микофенолата мофетилем 2-3 г/сут. Достоверных различий в варианте патогенетической терапии между группами больных получено не было. Терапия коморбидных состояний осуществлялась в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями.

Для оценки активности ПНСВ использовалась Бирмингемская шкала активности васкулита (BVAS). Подсчет индекса BVAS проиводился перед индукцией ремиссии и через 6 недель после ее проведения. При отсутствии снижения индекса BVAS  $\geq 50\%$  за первые 6 недель индукционной терапии течение заболевания считалось рефрактерным. В группах больных ГПА и МПА медиана индекса активности BVAS на момент назначения индукционной терапии была высокой и составляла 19 [13; 28] и 20 [16; 26] баллов соответственно. У больных ЭГПА и УП индекс активности BVAS оказался ниже 14 [11; 21] и 13 [9; 17] баллов соответственно.

С целью определения формирования стойких необратимых изменений у пациентов с ПНСВ через 12 и 36 месяцев от начала клинических проявлений осуществлялся подсчет индекса повреждения васкулита (Vasculitis Damage Index – VDI). У всех пациентов на момент дебюта ПНСВ определялся индекс коморбидности Чарлсона (Charlson M.E. et al., 1987). Использовался его модифицированный вариант, который исключает диффузные заболевания соединительной ткани и хроническую почечную недостаточность, так как эти параметры ассоциированы с АНЦА-СВ.

Помимо общеклинических методов обследования пациентам определялись уровни С-реактивного белка (СРБ), иммуноглобулинов (G, A, M), фракций комплемента C3 и C4, антител к кардиолипинам, циркулирующих иммунных комплексов. Исследование АНЦА (антитела к ПРЗ и к МПО) осуществлялось с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Проводилось фенотипирование альфа-1-антитрипсина (А1АТ) методом

изоэлектрического фокусирования с иммуноблоттингом. Лучевые методы диагностики включали рентгенографию органов грудной клетки (аппарат Q-RAD-DR, Quantum Medical Imaging, США), компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости и придаточных пазух носа (SOMATOM Emotion 16, Siemens), магнитно-резонансную томографию головного мозга и орбит (MagnetomAvanto 1.5, Siemens). При необходимости осуществлялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства на аппарате EsaoteMyLab 70, фиброгастроуденоскопия (Pentax) и колоноскопия (Olympus). Проводилась также электрокардиография (Schiller), эхокардиография (аппарат Toshiba Artida), холтеровское мониторирование (Medicom).

Для проведения статистического анализа полученных во время исследования данных использовалась программа SPSS for Windows 22.0. Отличия признавались статистически значимыми при уровне достоверности  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования**

Оценка клинической манифестации ПНСВ свидетельствовала о том, что у больных ГПА наиболее часто отмечалось поражение верхних дыхательных путей преимущественно в варианте синусита (26%), язвенно-некротического ринита (22%), отита (21%) и легочных инфильтратов с полостями распада (23%). Существенно реже выявлялись полиартрит (9%), эписклерит (5%), дакриоцистит (4%), геморрагическая пурпура (4%) и гломерулонефрит (4%). Такие проявления, как олигоартрит, сенсорная нейропатия, псевдотумор орбиты, язвенные дефекты кожи, подскладочная гранулема гортани, моторная нейропатия отмечались в менее чем 3% случаев.

Особенностью манифестации МПА являлось частое развитие гломерулонефрита (40%) и геморрагической пурпуры (33%). Достоверно реже в период манифестации отмечались проявления геморрагического альвеолита (17%), олигоартрита (17%), сенсорной полинейропатии (11%), язвенных дефектов кожи (7%), полиартрита (7%) и острого нарушения мозгового кровообращения (7%). Другие проявления МПА – сухая гангрена конечностей, моторная нейропатия, эписклерит, синусит – в период манифестации отмечались крайне редко (менее 4% случаев).

Манифестация при ЭГПА характеризовалась частым формированием летучих легочных инфильтратов без полостей распада (64%). Обострение бронхиальной астмы в период манифестации отмечалось у 75% больных ЭГПА.

Значительно реже отмечалось формирование сенсорной полинейропатии (20%), синусита (16%), геморрагической пурпуры (13%), моторной нейропатии (8%), язвенных дефектов кожи (6%) и миокардита (6%). Гломерулонефрит, плеврит, перикардит, эписклерит, олигоартрит, ишемический инсульт и отит диагностировались в дебюте ЭГПА у 5% пациентов.

Характерной особенностью дебюта УП являлось развитие сенсомоторной нейропатии (61%) и поражения кожи (52%), значительно реже формировался олигоартрит (26%), сухая гангрена конечностей (17% и миокардит (4%).

На момент дебюта ПНСВ коморбидные состояния определялись у 174 (75%) пациентов, среди которых наиболее значимыми явились дислипидемия (46,1%), АГ (23,3%) и ИБС (21,9%) (таблица 1). Реже выявлялись СД 2 типа, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки и аутоиммунный тиреоидит, которые предшествовали возникновению васкулита менее чем в 10% случаев. Индекс коморбидности Чарлсона оказался незначительно выше в когорте больных ЭГПА по сравнению с пациентами ГПА, МПА и УП ( $1,8 \pm 0,5$ ;  $1,1 \pm 0,3$ ;  $1,6 \pm 0,6$  и  $1,1 \pm 0,6$  баллов соответственно, при  $p > 0,05$ ), что вероятно было связано с наличием бронхальной астмы на момент дебюта у этих пациентов. Достоверных различий в частоте коморбидных состояний и уровне индекса коморбидности Чарлсона у пациентов АНЦА-СВ и УП получено не было.

Таблица 1 – Коморбидные состояния у больных в дебюте ПНСВ, n (%)

Предшествующая патология	ГПА, (n=94)	МПА, (n=46)	ЭГПА, (n=69)	УП, (n=23)	P-value
АГ	17 (18,1)	13 (28,3)	18 (26,1)	6 (26,0)	н/д
ИБС	16 (17,0)	15 (32,6)	16 (23,2)	4 (17,4)	н/д
Дислипидемия	48 (51,1)	22 (47,8)	28 (40,6)	9 (39,1)	н/д
ХОБЛ	3 (3,2)	2 (4,3)	3 (4,3)	-	н/д
СД 2 типа	3 (3,2)	2 (4,3)	3 (4,3)	1 (4,3)	н/д
Язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки	7 (7,4)	4 (8,7)	6 (8,7)	1 (4,3)	н/д
Аутоиммунный тиреоидит	6 (6,4)	3 (6,5)	5 (7,2)	2 (8,7)	н/д

Установлено, что у больных ПНСВ с наличием в преморбидном течении АГ, по сравнению с больными ПНСВ без АГ, отмечалось достоверно более частое формирование хронической болезни почек (ХБП) (37,0 и 23,6%,  $p=0,041$ ) через 12 месяцев заболевания. Можно полагать, что формирование и прогрессирование АГ у больных с ПНСВ обусловлено нарастанием плацдарма сосудистого повреждения и значительным возрастанием риска реноваскулярного и ренопаренхиматозного поражения. Уровень индекса VDI на 36 месяце заболевания в группе больных ПНСВ с наличием АГ превосходил данный показатель у больных ПНСВ без АГ на момент дебюта заболевания (4 [3; 5] и 3 [2; 5] баллов соответственно).

У всех больных ПНСВ с ИБС была выявлена дислипидемия. Установлено, что у пациентов с наличием ИБС и дислипидемии в дебюте ПНСВ, по сравнению с пациентами без ИБС и дислипидемии, отмечалось двукратное увеличение частоты тромбоэмболических осложнений в первые 36 месяцев болезни (34% и 14,8% соответственно;  $p=0,034$ ). Известно, что формирование тромбоэмболических осложнений у пациентов с ПНСВ обусловлено как активностью иммуновоспалительного поражения сосудистой стенки, так ускоренным развитием и прогрессированием атеросклероза.

Медиана индекса повреждения при васкулитах VDI на 36 месяце заболевания оказалась более высокой в группе больных ПНСВ с наличием ИБС, нежели в когорте больных ПНСВ без ИБС (4 [2; 5] и 3 [2; 5] баллов соответственно). Несомненна роль глюкокортикоидов, применение которых сопряжено с усугублением традиционных факторов риска, развитием и прогрессированием дислипидемии, атеросклероза и формированием тромбоэмболических осложнений. Основываясь на полученных данных, можно заключить, что АГ, ИБС и дислипидемия ухудшают прогноз течения ПНСВ и увеличивают риск развития осложнений.

При изучении клинико-иммунологических взаимосвязей у больных ПНСВ было отмечено, что в первые 12 месяцев заболевания АНЦА выявлялись у большинства пациентов с ГПА и МПА, и у 1/3 больных ЭГПА (90,4, 91,3 и 34,7% соответственно,  $p<0,001$ ). Повышение уровня аПРЗ отмечалось достоверно чаще у больных ГПА (83%), нежели при МПА (34,8%) и ЭГПА (4,3%); аМПО выявлялись у 1/2 больных МПА, 1/3 пациентов с ЭГПА и существенно реже при ГПА (7,4%). Необходимо отметить высокую частоту выявления аПРЗ у больных МПА в первый год заболевания (34,8%). У четырех (17,4%) больных УП определялись аМПО (рисунок 1).

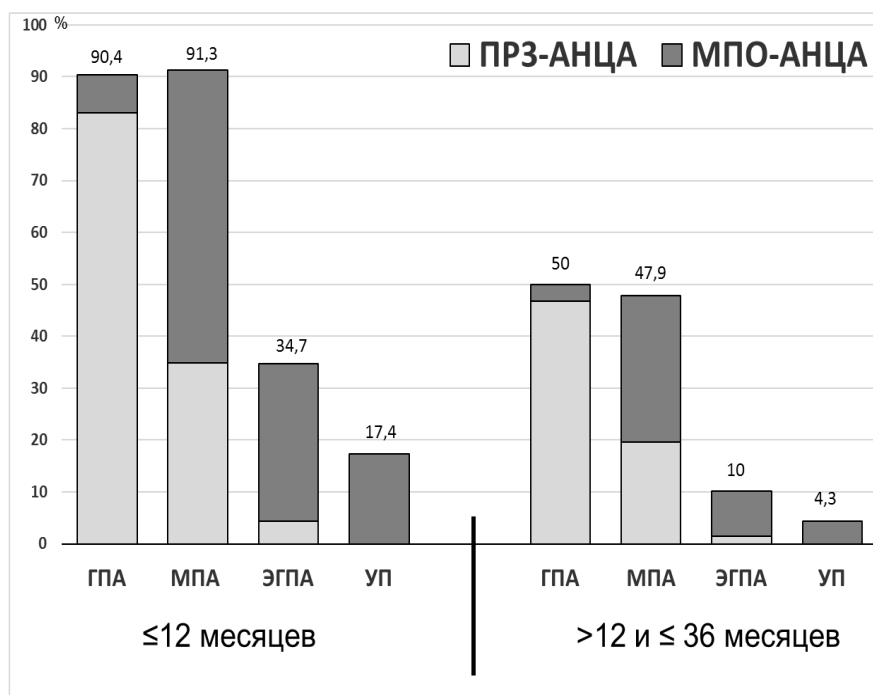


Рисунок 1 – Выявление АНЦА на разных сроках заболевания у больных АНЦА-СВ и УП, %

АНЦА-позитивность существенно влияла на клиническое течение АНЦА-СВ. В группе больных аПРЗ+ и аМПО+ отмечались достоверно более высокие значения индекса активности BVAS и суточной протеинурии по сравнению с когортой АНЦА(-) (таблица 2).

В группах больных с аПРЗ+ и аМПО+ позитивными вариантами АНЦА-СВ частота развития быстро прогрессирующего гломерулонефрита в дебюте заболевания была сопоставима (25,6 и 25,5%), а в когорте пациентов с АНЦА(-) вариантом болезни это поражение почек определялось существенно реже (2,2%).

Среди больных АНЦА-СВ с наличием коморбидной патологии на момент дебюта заболевания рефрактерность к индукционной терапии отмечалась достоверно чаще у пациентов с аПРЗ+, по сравнению с аМПО+ и АНЦА (-) вариантами АНЦА-СВ и составляла 31,7, 14,8 и 4,4% соответственно ( $P_{1-2}=0,021$ ,  $P_{1-3}<0,001$ ) (таблица 2). Важно отметить, что к 36 месяцу наблюдения индекс повреждения при васкулитах VDI оказался наибольшим в группе пациентов с аПРЗ+ вариантом АНЦА-СВ по сравнению с этим показателем у больных с аМПО+ и АНЦА(-) вариантами (5[3; 7], 3[2; 4] и 2,5[2; 4] баллов соответственно,  $P_{1-2}<0,001$ ,  $P_{1-3}<0,001$ ,  $P_{2-3}=0,003$ ).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика показателей активности у больных АНЦА-СВ с коморбидной патологией в зависимости от типа АНЦА (n=174)

Показатель	1	2	3	P-value
	aПР3+ (n=82)	aМПО+ (n=47)	АНЦА(-) (n=45)	
BVAS-0, баллы, Me [25Q; 75Q]	23 [12; 29]	21 [14; 25]	10 [7; 15]	P <sub>1-3</sub> <0,001 P <sub>2-3</sub> =0,001
BVAS-1, баллы, Me [25Q; 75Q]	10 [8; 13]	6 [4; 9]	4 [2; 6]	P <sub>1-2</sub> =0,013 P <sub>1-3</sub> <0,001 P <sub>2-3</sub> =0,009
Рефрактерность к индукционной терапии, n (%)	26 (31,7)	7 (14,8)	2 (4,4)	P <sub>1-2</sub> =0,021 P <sub>1-3</sub> <0,001
Максимальный уровень протеинурии (0-12 мес), г/сутки, M±m	0,98±0,13	0,64±0,15	0,22±0,09	P <sub>1-3</sub> <0,001 P <sub>2-3</sub> =0,009
БПГН в первый год заболевания, n (%)	21 (25,6)	12 (25,5)	1 (2,2)	P <sub>1-3</sub> <0,001 P <sub>2-3</sub> =0,001

Полученные данные свидетельствуют о том, что при ПР3-позитивных вариантах АНЦА-СВ с коморбидными состояниями отмечается достоверно более высокий уровень индекса повреждения васкулита VDI и индекс активности BVAS на 12 и 36 месяцах от дебюта заболевания.

Таким образом, наличие коморбидных состояний у больных АНЦА-СВ и выявление aПР3 определяет неблагоприятный вариант клинического течения АНЦА-СВ.

На следующем этапе мы оценили влияние патологических аллелей альфа-1-антитрипсина на клиническое течение АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. Было установлено, что патологические фенотипы A1AT определялись достоверно чаще в когорте больных ГПА, нежели в когорте здоровых доноров (14,2% и 2,2% соответственно, p=0,021), что свидетельствует о патогенетической роли дефицита A1AT в развитии гранулематозного воспаления при ГПА. У больных МПА и ЭГПА патологические фенотипы A1AT выявлялись существенно реже (7,7 и 5,3% соответственно) и отсутствовали у пациентов с УП (таблица 3).

Из 9 случаев выявления патологических фенотипов A1AT только в 1 случае отмечалось гомозиготное носительство патологических аллелей (PiZZ),

в остальных случаях – гетерозиготное (PiMZ, PiMF, PiMS). Выявлена отрицательная корреляционная связь средней силы между выявлением патологического фенотипа и концентрацией А1АТ ( $r=-0,451$ ;  $p=0,001$ ).

Таблица 3 – Результаты фенотипирования А1АТ у больных ПНСВ (n=89)

Нозологии	Нормальный фенотип	Патологические фенотипы	Частота выявления патологических фенотипов, %
ГПА (n=49)	42 – PiMM	4 – PiMZ, 1 – PiZZ, 2 – PiMF	14,2*
МПА (n=13)	12 – PiMM	1 – PiMS	7,7
ЭГПА (n=19)	18 – PiMM	1 – PiMS	5,3
УП (n=8)	8 – PiMM	не обнаружены	0
Здоровые доноры (n=46)	45 – PiMM	1 – PiMZ	2,2*

Примечание: \*  $p=0,021$ .

В когорте больных ГПА с наличием патологического фенотипа А1АТ отмечались достоверно более низкий уровень медианы концентрации А1АТ в сыворотке крови по сравнению с когортой больных ГПА, имеющих нормальный фенотип А1АТ (1041 и 1754 мг/л соответственно,  $p<0,001$ ).

Максимальное значение концентрации А1АТ отмечено в когорте носителей нормального фенотипа А1АТ и составляло 4200 мг/л. В то же время минимальное значение концентрации А1АТ отмечено у носителя гомозиготного патологического фенотипа PiZZ и составляло 345 мг/л.

В группе больных ГПА с патологическим фенотипом А1АТ, по сравнению с пациентами с нормальным фенотипом А1АТ, выявлена тенденция к более высокой частоте поражения легких, ЛОР-органов, глаз, сердца и поражения почек в варианте БПГН.

При наличии патологических аллелей А1АТ у больных в когорте пациентов ГПА носителей патологических аллелей А1АТ, по сравнению с пациентами, у которых определялся нормальный фенотип аллелей А1АТ, отмечались более высокие индексы VDI через 36 месяцев от дебюта болезни (5,0 [4,0–6,0] и 3,5 [3,0; 5,0] баллов при  $p=0,017$ ) (рисунок 2).



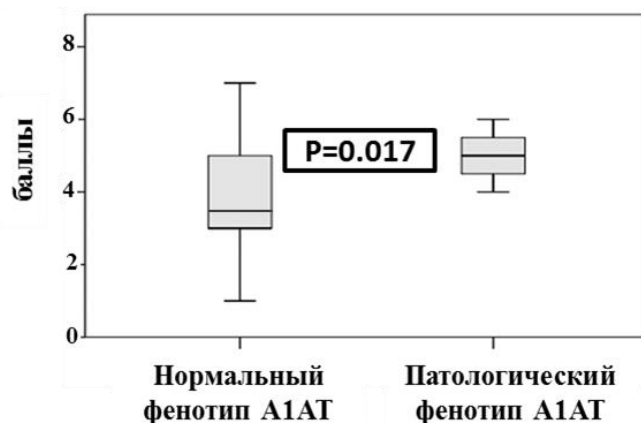


Рисунок 2 – Уровень индекса VDI (36 мес.) в зависимости от фенотипа A1AT у больных ГПА

Таким образом, можно полагать, что A1AT играет важную роль протективного фактора в развитии ГПА, а выявление патологического фенотипа A1AT при ГПА может служить прогностическим маркером неблагоприятного течения заболевания, требующего назначения агрессивной индукционной терапии ГК, цитостатиками и, в некоторых случаях, генно-инженерных биологических препаратов.

В результате наблюдения за пациентами были определены факторы риска рефрактерного течения и осложнений у больных ПНСВ в зависимости от коморбидности, варианта манифестации, а также сроков назначения индукционной терапии. Факторами риска развития рефрактерного течения АНЦА-СВ явились позитивность по АНЦА, уровень индекса активности BVAS >25 баллов, развитие БПГН в первые 3 месяца заболевания, а также назначение индукционной терапии на сроках более 4 месяцев от дебюта клинических проявлений. Установлено, что дополнительным фактором риска рефрактерного течения ГПА является носительство патологических аллелей A1AT (таблица 4).

Таблица 4 – Факторы риска рефрактерного течения АНЦА-СВ (n=209)

Факторы риска	ОР	95% ДИ	P-value
<b>Для АНЦА-СВ</b>			
Позитивность по ПРЗ-АНЦА	3,13	1,63–6,02	<0,001
Уровень индекса BVAS >25 баллов	2,63	1,74–4,34	<0,001
Развитие БПГН в первые 3 месяца заболевания	2,44	1,45–4,15	0,002
Назначения индукционной терапии на сроках более 4 месяцев от дебюта клинических проявлений	2,17	1,26–3,91	0,005

## Продолжение таблицы 4

Факторы риска	ОР	95% ДИ	P-value
<b>Для ГПА дополнительно</b>			
Наличие патологических аллелей A1AT	2,66	1,12–6,33	0,048

В течение первых трёх лет заболевания у 162 (69,8%) пациентов с ПНСВ были выявлены клинически значимые осложнения, которые возникали как на фоне высокой активности ПНСВ, так и вследствие проведения иммуносупрессивной патогенетической терапии.

Наиболее прогностически неблагоприятными оказались тромбоэмболические осложнения (ТЭО), которые развились у 24% больных ПНСВ. В пяти случаях ТЭО привели к летальному исходу. Формирование венозных тромбозов в течение первых трех лет заболевания отмечалось у 6 (8,7%) больных ЭГПА, у 3 (6,5%) больных МПА, у 2 (2,1%) больных ГПА и у 1 (4,3%) больного УП. Факторами риска развития ТЭО являлись ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, мужской пол и индекс активности BVAS >25 баллов на момент назначения патогенетической терапии (таблица 5).

Таблица 5 – Факторы риска развития тромбоэмболических осложнений у больных АНЦА-СВ в первые три года заболевания (n=209)

Факторы риска	ОР	95% ДИ	P-value
Мужской пол	2,28	1,33-3,88	0,002
Индекс активности BVAS >25 баллов	2,10	1,11-3,16	0,008
<b>Преморбидная патология</b>			
Дислипидемия	3,81	2,43-8,2	0,009
ИБС	2,20	1,18-4,10	0,015

Инфекционные осложнения, потребовавшие стационарного лечения, диагностировались у 27 (25,5%) больных ГПА, 8 (17,3%) пациентов с МПА, 7 (10,1%) больных ЭГПА и у 2 (8,6%) больных УП. По нашим данным, 2-кратное увеличение риска развития инфекционных осложнений отмечалось в группе пациентов с СД 2 типа, позитивностью по аПРЗ АНЦА и индексом активности BVAS более 25 баллов. У этих пациентов в связи с высокой активностью АНЦА-СВ применялся преднизолон в дозах свыше 60 мг/сутки во время индукции ремиссии, а также в качестве поддерживающей терапии более 6 месяцев сохранялся ежедневный прием преднизолона в дозе >10 мг/сутки от начала индукционной терапии (таблица 6).

Таблица 6 – Факторы риска развития инфекционных осложнений у пациентов с АНЦА-СВ в первые 3 года заболевания (n=209)

<b>Факторы риска развития инфекционных осложнений</b>	<b>ОР</b>	<b>95% ДИ</b>	<b>P-value</b>
Индекс активности BVAS >25 баллов	2,92	1,53–5,45	<0,001
Использование преднизолона >60 мг/сут. во время индукции ремиссии	2,76	1,45–5,29	0,003
Применение преднизолона ( $\geq 10$ мг/сут.) более 6 месяцев от начала индукционной терапии	2,60	1,38–4,93	0,003
Позитивность по aПРЗ	2,25	1,13–4,46	0,017
<b>Преморбидная патология</b>			
Сахарный диабет 2 типа	1,77	1,14–3,45	0,038

В результате наблюдения за больными АНЦА-СВ были определены факторы риска развития ХБП, которыми явились позитивность по АНЦА (ОР=5,62, 95% ДИ 2,10-14,9,  $p < 0,001$ ), развитие БПГН в первые 3 месяца заболевания (ОР=5,02, 95% ДИ 3,42-7,35,  $p < 0,001$ ), индекс активности BVAS >30 баллов (ОР=4,08, 95% ДИ 1,25-13,5,  $p = 0,015$ ), а также возраст старше 60 лет (ОР=2,17, 95% ДИ 1,38-3,44,  $p = 0,001$ ). Важно отметить, что в нашей когорте пациентов поражение почек в первый месяц от начала заболевания обоснованно являлось предиктором развития терминальной стадии ХБП при последующем наблюдении.

Таким образом, в результате диссертационного исследования было уточнено влияние коморбидных состояний на клиническое течение ПНСВ, изучены клиничко-иммунологические взаимосвязи при АНЦА-СВ. Впервые определена роль патологических аллелей A1AT в прогрессирующем течении ГПА. В рамках диссертационного исследования уточнены факторы риска рефрактерного течения и осложнений при ПНСВ, которые позволят улучшить тактику ведения таких пациентов.

## **ВЫВОДЫ**

1. В дебюте первичных некротизирующих системных васкулитов в 75% случаев определяются коморбидные состояния, наиболее значимыми из которых являются дислипидемия (46,1%), артериальная гипертензия (23,3%) и ишемическая болезнь сердца (21,9%). Наличие артериальной гипертензии, по сравнению с ее отсутствием у пациентов с системными некротизирующими васкулитами, ассоциируется с более частым

- формированием хронической болезни почек (37,0 и 23,6%,  $p=0,041$ ), а ишемической болезни сердца и дислипидемии – с двукратным увеличением частоты тромбоемболических осложнений в первые 36 месяцев заболевания (34,0 и 14,8%,  $p=0,034$ ).
2. При ПРЗ-позитивных вариантах АНЦА-СВ с коморбидными состояниями, по сравнению с МПО-позитивными и АНЦА-негативными вариантами, отмечается достоверно более высокий уровень индекса повреждения при васкулитах VDI через 12 и 36 месяцев заболевания.
  3. Определение патологических аллелей альфа-1-антитрипсина (Protease inhibitor – PiMZ, PiZZ, PiMF) у больных гранулематозом с полиангиитом ассоциируется со снижением сывороточной концентрации альфа-1-антитрипсина и скорости клубочковой фильтрации, а также с высокими показателями индекса активности и повреждения системных васкулитов.
  4. К факторам риска рефрактерного течения АНЦА-СВ относятся: формирование быстро прогрессирующего гломерулонефрита в первые 3 месяца заболевания, позитивность по антителам к протеиназе-3, выявление патологических аллелей альфа-1-антитрипсина, уровень Бирмингемского индекса активности васкулитов  $>25$  баллов и назначение индукционной терапии позднее 4 месяцев от дебюта заболевания.
  5. Позитивность по антителам к протеиназе-3, наличие сахарного диабета 2 типа на момент дебюта АНЦА-СВ и применение преднизолона во время индукции ремиссии в дозах более 60 мг/сутки, а в качестве поддерживающей терапии в дозах  $\geq 10$  мг/сутки более 6 месяцев являются факторами риска развития инфекционных осложнений у больных АНЦА-СВ.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В курации больных первичными некротизирующими системными васкулитами рекомендуется тщательный контроль за течением таких коморбидных состояний как дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и сахарный диабет, поскольку они увеличивают риски развития хронической болезни почек, тромбоемболических и инфекционных осложнений у этих пациентов.
2. Определение патологических аллелей альфа-1-антитрипсина (Protease inhibitor – PiMZ, PiZZ, PiMF) наряду с индексами VDI и BVAS дает возможность достоверно оценивать активность и прогноз течения гранулематоза с полиангиитом.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Закономерности течения ПНСВ, выявленные в ходе диссертационного исследования, позволяют использовать эти данные как в практической деятельности, так и в определении направлений дальнейших научных исследований, касающихся вопросов коморбидности при ПНСВ, а также выявления прогностических маркеров неблагоприятного течения и рецидивов при данной группе заболеваний.

Перспективным является продолжение изучения влияния полиморфизма A1AT на клиническое течение других ПНСВ, а также проведение исследований эффективности применения заместительной терапии недостаточности A1AT у больных ПНСВ.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Чудинов, А.Л. Особенности клинического течения АНЦА-ассоциированных системных васкулитов / А.Л. Чудинов, И.Б. Беляева // Сборник тезисов VII Всероссийской конференции ревматологов России (г. Владимир, 23–26 мая 2012). — С. 56.
2. Чудинов, А.Л. Особенности клинического течения АНЦА-ассоциированных системных васкулитов / А.Л. Чудинов, И.Б. Беляева, В.И. Мазуров, Т.Г. Шемеровская // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — 2014. — Т. 6. — № 1. — С. 14–19.
3. Чудинов, А.Л. Современный взгляд на проблему фармакотерапии АНЦА-ассоциированных системных васкулитов / А.Л. Чудинов, И.Б. Беляева, В.И. Мазуров, Т.Г. Шемеровская // Фарматека. — 2014. — № 19 (292). — С. 21–25.
4. Первакова, М.Ю. Оценка распространенности мутантных форм альфа-1-антитрипсина у больных с хронической обструктивной болезнью легких и протеиназа-3-позитивным васкулитом / М.Ю. Первакова, А.Л. Чудинов, А.А. Шумилов, О.Н. Титова, И.Б. Беляева, С.В. Лапин // Медицинская иммунология. — 2015. — Т. 17. — № 3S. — С. 93.
5. Первакова, М.Ю. Полиморфизм гена P1 у больных легочной патологией / М.Ю. Первакова, А.Л. Чудинов, И.Б. Беляева, С.В. Лапин, А.А. Шумилов, О.Н. Титова // Сборник тезисов 2-го международного симпозиума, посвященного дню ДНК (Санкт-Петербург, 24 апреля 2015). — С. 30–31.

6. Чудинов, А.Л. Особенности дебюта первичных системных некротизирующих васкулитов / А.Л. Чудинов, И.Б. Беляева // Сборник тезисов XV Юбилейной Северо-Западной научно-практической конференции «Дни ревматологии 2015» (Санкт-Петербург, 17–19 сентября 2015). — С. 201.
7. Чудинов, А.Л. Осложнения и причины летальности при первичных некротизирующих системных васкулитах / А.Л. Чудинов, И.Б. Беляева // Сборник тезисов XV Юбилейной Северо-Западной научно-практической конференции «Дни ревматологии 2015» (Санкт-Петербург, 17–19 сентября 2015). — С. 202.
8. Первакова, М.Ю. Диагностическая значимость фенотипа альфа-1-антитрипсина у больных гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) / М.Ю. Первакова, А.Л. Чудинов, И.Б. Беляева, В.И. Мазуров, С.В. Лапин // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2016. — № 75. — Приложение 2. — С. 570.
9. Первакова, М.Ю. Диагностическая ценность определения фенотипа альфа-1-антитрипсина у больных гранулематозом с полиангиитом / М.Ю. Первакова, А.Л. Чудинов, И.Б. Беляева, В.И. Мазуров, С.В. Лапин, Т.В. Блинова, Е.А. Суркова, В.Л. Эмануэль // *International Journal of Rheumatology*. — 2016. — № 1. — С. 1–5.
10. Чудинов, А.Л. Особенности клинического течения гранулематоза с полиангиитом в разных возрастных группах / А.Л. Чудинов, И.Б. Беляева, В.И. Мазуров, О.В. Инамова // Сборник тезисов VII Съезда ревматологов России (Москва, 25–28 апреля 2017). — С. 137–138.
11. Чудинов, А.Л. Диагностическая значимость оценки фенотипа альфа-1-антитрипсина при системных васкулитах / А.Л. Чудинов, И.Б. Беляева, В.И. Мазуров, М.Ю. Первакова, С.В. Лапин, О.В. Инамова // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2017. — № 76 (Приложение 2). — С. 611.
12. Первакова, М.Ю. **Диагностическая и клиническая значимость определения фенотипа альфа-1-антитрипсина при системных васкулитах** / М.Ю. Первакова, А.Л. Чудинов, И.Б. Беляева, В.И. Мазуров, С.В. Лапин, Т.В. Блинова, Е.А. Суркова, В.Л. Эмануэль, О.В. Инамова // *Научно-практическая ревматология*. — 2017. — Т. 55. — № 2. — С. 164–168.
13. Чудинов, А.Л. Осложнения и причины летальности при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах / А.Л. Чудинов, И.Б. Беляева, В.И. Мазуров, О.В. Инамова // *Эффективная фармакотерапия*. — 2019. — Т. 15. — № 6. — С. 4–9.

- 14. Чудинов, А.Л. Рациональная фармакотерапия АНЦА-ассоциированных системных васкулитов / А.Л. Чудинов, И.Б. Беляева, В.И. Мазуров, О.В. Инамова // Эффективная фармакотерапия. — 2019. — Т. 15. — № 6. — С. 16–20.**

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

А1АТ – альфа-1-антитрипсин  
АГ – артериальная гипертензия  
аМПО – антитела к миелопероксидазе  
АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела  
АНЦА-СВ – АНЦА-ассоциированные системные васкулиты  
аПРЗ – антитела к протеиназе-3  
БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит  
ГПА – гранулематоз с полиангиитом  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
МПА – микроскопический полиангиит  
ПНСВ – первичные некротизирующие системные васкулиты  
СД 2 типа – сахарный диабет 2-го типа  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРБ – С-реактивный белок  
ТЭО – тромбоемболические осложнения  
УП – узелковый полиартериит  
ХПБ – хроническая болезнь почек  
ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом  
BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулитов  
VDI – индекс повреждения при васкулитах

Подписано в печать 16.10.2019 г.  
Формат 60x84 1/16 Усл.п.л. 1,0  
Тираж 100 экз. Номер заказа 181997.  
Отпечатано в ИП «Колабухов П.В.»  
Спб, ул. Восстания 51.