Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»

На правах рукописи

ВОРКЕЛЬ Евгения Николаевна

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ АКТИВАЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ АНЦА-АССОЦИИРОВАННОМ ВАСКУЛИТЕ: ГРАНУЛЕМАТОЗЕ С ПОЛИАНГИИТОМ И МИКРОСКОПИЧЕСКОМ ПОЛИАНГИИТЕ

3.1.27. Ревматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Лила Александр Михайлович
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ..... 5

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... 14

1.1 Общая характеристика АНЦА-ассоциированного васкулита 14

1.2 Роль нейтрофилов в патогенезе АНЦА-ассоциированного васкулита..... 15

1.3 Нейтрофильные индексы как маркеры системного воспаления 20

1.4 Нетоз и его роль в патогенезе АНЦА-ассоциированного васкулита..... 22

1.5 Методы обнаружения нетоза 27

1.6 Образование нейтрофильных внеклеточных ловушек при АНЦА-ассоциированном васкулите..... 29

1.7 Функциональная активность нейтрофилов в *ex vivo* модели тромбовоспаления 31

1.8 Маркеры нетоза 32

1.8.1 Комплекс миелопероксидаза-дезоксирибонуклеиновая кислота (МПО-ДНК)..... 32

1.8.2 Цитруллинированный гистон H3 (CitH3)..... 34

1.8.3 Кальпротектин..... 35

1.8.4 Миелопероксидаза..... 37

1.8.5 Нейтрофильная эластаза 39

1.8.6 Белок группы высокой мобильности 1 (HMGB1) 40

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 42

2.1 Общая характеристика исследуемых, дизайн исследования..... 42

2.2 Методы исследования..... 55

2.3 Статистические методы..... 60

Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ..... 64

3.1 Клинические проявления и оценка нейтрофильных индексов у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом 64

3.2 Уровень спонтанного нетоза и функциональная активность нейтрофилов при АНЦА-ассоциированном васкулите 71

3.3 Маркеры нетоза 84

3.3.1 Клинические проявления и оценка уровня комплекса МПО-ДНК у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом 84

3.3.2 Клинические проявления и оценка уровня цитруллинированного гистона H3 (CitH3) у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом..... 89

3.3.3 Клинические проявления и оценка уровня кальпротектина у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом 94

3.3.4 Клинические проявления и оценка уровня миелопероксидазы у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом 109

3.3.5 Клинические проявления и оценка уровня нейтрофильной эластазы у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом 114

3.3.6 Клинические проявления и оценка уровня сывороточного белка группы высокой мобильности B1 (HMGB1) у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом 118

3.4 Прогностическое значение маркеров нетоза и нейтрофильных индексов у больных ААВ 125

3.5 Нейтрофильные индексы и маркеры нетоза в зависимости от терапии на момент включения и их динамика..... 131

Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 140

4.1 Нейтрофильные индексы у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом 140

4.2 Спонтанный нетоз и функциональная активность нейтрофилов у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом 145

4.3 Маркеры нетоза у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом.. 149

4.3.1 МПО-ДНК у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом..... 149

4.3.2 Цитруллинированный гистон H3 (CitH3) у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом 151

4.3.3 Кальпротектин у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом..... 154

4.3.4 Миелопероксидаза у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом..... 157

4.3.5 Нейтрофильная эластаза у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом..... 159

4.3.6 Белок группы высокой мобильности B1 (HMGB1) у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом..... 160

4.4 Предикторы сохранения активности АНЦА-ассоциированного васкулита и динамическое исследование маркеров 162

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 165

ВЫВОДЫ 169

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 171

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 172

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 176

Приложение А (обязательное). Бирмингемский индекс активности васкулита 205

Приложение Б (обязательное). Индекс повреждения васкулита 206

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

АНЦА-ассоциированный васкулит (ААВ) – это системный васкулит, характеризующийся некротизирующим воспалением преимущественно мелких сосудов и наличием антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), направленных против компонентов азурофильных гранул нейтрофилов – протеиназы 3 (ПР3) и миелопероксидазы (МПО) [1–3]. Несмотря на успехи в лечении, ААВ характеризуется рецидивирующим течением, риском накопления органного повреждения и снижением продолжительности жизни [4; 5]. Проблема объективного мониторинга активности заболевания, раннего выявления рецидивов и оценки ответа на лечение остается нерешённой. В связи с этим сохраняется потребность в поиске новых неинвазивных маркеров, патогенетически связанных с ключевыми механизмами некротизирующего поражения сосудов.

Нейтрофилы являются наиболее многочисленной популяцией лейкоцитов и ключевыми эффекторами врожденного иммунного ответа [6]. Активация нейтрофилов сопряжена с рядом ключевых эффекторных процессов: хемотаксисом, фагоцитозом, дегрануляцией (с последующим высвобождением протеолитических ферментов), «дыхательным взрывом», а также формированием нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ, neutrophil extracellular traps, NETs) [7]. Нетоз – особая форма гибели нейтрофилов, в процессе которой образуются НВЛ [8]. НВЛ представляют собой структуры, состоящие из нитей дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), ассоциированных с ними белков-гистонов, гранулярных белков, включая МПО, ПР3, кальпротектин и др. [8]. В физиологических условиях НВЛ являются первой линией защиты от патогенов, однако при избыточной активации или нарушении их деградации они становятся важным фактором повреждения собственных тканей [9].

В последнее время получила признание точка зрения об участии нейтрофилов и высвобождаемых ими НВЛ в хроническом воспалении, в том числе при ревматических заболеваниях [10–12]. Чрезмерная активация нейтрофилов приводит к неконтролируемому окислительному взрыву, длительному

высвобождению протеаз и цитокинов, а также избыточному образованию НВЛ [9]. Нейтрофилы являются важными регуляторами адаптивного иммунитета и координируют воспаление, взаимодействуя с иммунными клетками, такими как дендритные клетки, моноциты, Т- и В-лимфоциты [13].

К настоящему времени накоплены убедительные данные о ключевой роли нейтрофилов и нетоза в патогенезе ААВ [14–16]. Нейтрофилы, с одной стороны, выступают как мишень для АНЦА, а с другой, являются основными клетками, опосредствующими некротизирующее воспаление сосудов [17]. При ААВ они повреждают эндотелиальные клетки, способствуют тромбообразованию, активируют систему комплемента и служат источником аутоантигенов (ПР3, МПО), дополнительно стимулируя выработку АНЦА и замыкая порочный круг воспаления [15–17].

Роль НВЛ в патогенезе ААВ, клиническое значение активации нейтрофилов, образования НВЛ и маркеров нетоза продолжает изучаться. Связь маркеров активации нейтрофилов с клинической картиной ААВ позволяет идентифицировать дополнительные диагностические и прогностические показатели активности и органного вовлечения. Результаты исследования могут быть использованы при создании новых подходов к лечению ААВ.

Степень разработанности темы исследования

Уровень изученности клинического значения нейтрофильных индексов (нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения [neutrophil to lymphocyte ratio, NLR] и системного иммуновоспалительного индекса [systemic immune-inflammation index, SII]) при ААВ пока не позволяет сделать однозначные выводы. Несмотря на имеющиеся данные о связи NLR и SII с активностью заболевания, риском тяжелого течения и рецидивов, неблагоприятными почечными исходами и увеличением общей смертности [18–23], отсутствуют единые пороговые значения индексов, противоречивы данные о связи с активностью заболевания и органным поражением, а прогностическая ценность продолжает обсуждаться.

Имеются различные методы оценки образования НВЛ [24]. Микроскопический метод наиболее наглядно демонстрирует процесс

формирования НВЛ, тогда как иммуноферментный – наиболее доступен: он позволяет количественно определить компоненты НВЛ, попадающие в кровоток при нетозе [24]. К маркерам, непосредственно указывающим на нетоз, относят комплекс миелопероксидаза-ДНК (МПО-ДНК) и цитруллинированный гистон Н3 (citrullinated histone H3, CitH3) [24].

В числе неспецифических маркеров нетоза – кальпротектин (КЛП), миелопероксидаза (МПО), нейтрофильная эластаза (НЭ) и белок группы высокой мобильности 1 (High mobility group protein B1, HMGB1): их продукция может быть обусловлена не только нетозом, но и другими источниками [24].

Установлено, что нейтрофилы больных ААВ обладают повышенной склонностью к спонтанному образованию НВЛ *in vitro*, однако клиническая значимость этого феномена до конца не определена [25–29]. Среди маркеров нетоза изучены комплекс МПО-ДНК, КЛП и HMGB1: их уровни в отдельных работах коррелируют с активностью заболевания [30–37], в то время как другие авторы не отмечают подобной связи [38–40]. Сывороточные уровни CitH3, МПО и НЭ у больных ААВ практически не исследованы. Функциональная активность нейтрофилов в *ex vivo* модели тромбовоспаления у пациентов с ААВ ранее не изучалась. Комплексное исследование маркеров активации нейтрофилов, спонтанного образования НВЛ и маркеров нетоза у больных ААВ отсутствует. Это определяет необходимость проведения настоящего исследования для получения дополнительных данных о связи образования НВЛ и маркеров нетоза с клиническими проявлениями ААВ.

Цель исследования

Определить клиническую значимость маркеров активации нейтрофилов и нейтрофильных внеклеточных ловушек у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом (гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите).

Задачи исследования

1. Оценить связь нейтрофильных индексов (нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение и системный иммуновоспалительный индекс) с активностью

заболевания и клинико-лабораторными параметрами у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом.

2. Охарактеризовать уровень спонтанного нетоза и функциональной активности нейтрофилов у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом.

3. Определить уровень специфических маркеров нетоза (комплекс миелопероксидаза-дезоксирибонуклеиновая кислота [МПО-ДНК], цитруллинированный гистон H3 [CitH3]) и их взаимосвязь с активностью и клинико-лабораторными проявлениями у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом.

4. Исследовать уровень неспецифических маркеров нетоза (кальпротектин, миелопероксидаза, нейтрофильная эластаза, белок группы высокой мобильности 1 [HMGB1]) в крови и их связь с активностью и клинико-лабораторными проявлениями у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом.

5. Проанализировать динамику нейтрофильных индексов и маркеров нетоза в процессе наблюдения у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом.

Научная новизна

В России впервые выполнено исследование, посвящённое клиническому значению нейтрофильных индексов – нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (NLR) и системного иммуновоспалительного индекса (SII) – у пациентов с ААВ.

Впервые у больных ААВ изучено образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) в мазке плазмы богатой лейкоцитами и функциональная активность нейтрофилов с использованием цельной крови в *ex vivo* модели тромбовоспаления. Оценена взаимосвязь спонтанного нетоза и функциональной активности нейтрофилов с активностью ААВ и поражением органов. Выявлено, что увеличение площади тромба в модели тромбовоспаления ассоциировано с повышением лабораторных маркеров воспаления и нетоза.

Впервые на российской когорте пациентов с ААВ исследованы маркеры нетоза – специфические (уровень комплекса МПО-ДНК, CitH3) и неспецифические (кальпротектин, МПО, НЭ, HMGB1) методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Изучена взаимосвязь маркеров нетоза с клиническими проявлениями и активностью ААВ. Установлены ассоциации отдельных маркеров с активностью заболевания, клинико-лабораторными проявлениями и органным поражением при ААВ.

Впервые проведено комплексное исследование маркеров нетоза и нейтрофильных индексов в динамике у больных ААВ. Проанализирована и выявлена прогностическая значимость повышенных уровней CitH3, HMGB1 и нейтрофилов в отношении сохранения активности ААВ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Обоснована целесообразность применения нейтрофильных индексов (NLR и SII) как дополнительных лабораторных показателей для оценки воспалительной активности при ААВ.

В экспериментальной модели тромбовоспаления с использованием цельной крови пациентов с ААВ через проточные камеры выявлена связь площади тромба с маркерами системного воспаления (СРБ) и нетоза (кальпротектином), что указывает на целесообразность их учета при оценке риска тромботических осложнений у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом для проведения своевременной персонифицированной тромбопрофилактики.

Показана взаимосвязь специфических и неспецифических маркеров нетоза (комплекса МПО-ДНК, CitH3, КЛП, МПО, НЭ, HMGB1) с активностью и клинико-лабораторными проявлениями ААВ. Результаты исследования могут послужить базой для создания в дальнейшем оптимальных и персонализированных подходов к терапии ААВ.

Предложена прогностическая модель, которая позволяет оценить вероятность сохранения активности ААВ спустя 7 месяцев наблюдения – в её основу легли показатели CitH3, HMGB1 и абсолютное число нейтрофилов.

Методология и методы исследования

В работе применяли комплекс общенаучных методов: количественное и качественное описание изучаемых признаков, измерение, анализ и синтез данных, а также статистическую обработку результатов. Исследование проводили на когорте пациентов с подтверждённым диагнозом ААВ; в качестве контрольной

группы выступали относительно здоровые лица, что позволило установить референсные значения анализируемых показателей. В ходе работы оценивали следующие параметры: нейтрофильные индексы (NLR и SII), рассчитанные по данным клинического (общего) анализа крови; уровень спонтанного нетоза (иммунофлуоресцентное окрашивание мазков богатой лейкоцитами плазмы); функциональную активность нейтрофилов в ex vivo модели тромбовоспаления; сывороточные маркеры нетоза (комплекс МПО-ДНК, CitH3, кальпротектин, миелопероксидаза, нейтрофильная эластаза, HMGB1), определенные методом иммуноферментного анализа. Проводилась оценка взаимосвязи исследуемых показателей с активностью заболевания и клинико-лабораторными характеристиками ААВ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Нейтрофильные индексы (нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение [NLR] и системный иммуновоспалительный индекс [SII]) при ААВ рассматриваются как дополнительные доступные лабораторные показатели воспалительной активности. Высокая активность ААВ (BVAS ≥ 15) ассоциируется с повышением индексов NLR и SII.

2. Повышенный уровень спонтанного нетоза (иммунофлуоресцентный метод окрашивания мазков богатой лейкоцитами плазмы) при ААВ выявляется более чем у половины пациентов с ААВ. В экспериментальной модели тромбовоспаления увеличение площади тромба ассоциируется с повышением уровней СРБ и кальпротектина у больных ААВ.

3. Комплекс миелопероксидаза-дезоксирибонуклеиновая кислота (МПО-ДНК) – специфический маркер нетоза – демонстрирует высокую дискриминационную способность при дифференциации больных ААВ от здоровых лиц контрольной группы. Уровень цитруллинированного гистона Н3 (CitH3) ассоциирован с высокой активностью ААВ, органным поражением и позитивностью по АНЦА-ПР3.

4. Среди повышенных неспецифических маркеров нетоза (кальпротектин [КЛП], миелопероксидаза [МПО], нейтрофильная эластаза [НЭ], белок группы

высокой мобильности 1 [HMGB1]) только КЛП ассоциируется с активностью заболевания, органным поражением и с позитивностью по АНЦА-ПР3, тогда как уровень МПО отражает необратимое повреждение органов.

5. Повышенные уровни CitH3, HMGB1 и абсолютного числа нейтрофилов исходно являются независимыми предикторами сохранения активности ААВ через 7 [6; 8] месяцев наблюдения, что подтверждено логистическим регрессионным анализом.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на ряде научных мероприятий:

– Ежегодная научно-практическая конференция ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (2024, 2025 гг.);

– XXIV Всероссийская школа ревматологов имени академика В. А. Насоновой с международным участием (2025 г.);

– Ежегодная межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы нефрологии, урологии, терапии и педиатрии: междисциплинарные подходы» (2025 г.);

– III Всероссийский конгресс с международным участием «День борьбы с тромбозом в России» (2025 г.);

– XXV Юбилейный Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (2025 г.).

Постерные доклады были представлены:

– на 27th Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR 2025), 3–7 September 2025, Fukuoka, Japan;

– на Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2024» (2024 г.);

– на Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (2024 г.).

Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 23 июня 2026 г. Проведение исследования

одобрено локальным этическим комитетом при ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (протокол № 20 от 12.10.2023).

Научные работы автора удостоены наград на профессиональных конкурсах:

– III место на Ежегодной межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы нефрологии, урологии, терапии и педиатрии: междисциплинарные подходы» на I Всероссийском конкурсе молодых ученых «Детский и взрослый нефролог: преемственность поколений» (16 мая 2025 г.);

– III место на XXV Юбилейном Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» в секции «Конкурс молодых ученых, устные выступления» за выступление «Особенности поражения органа зрения при АНЦА-ассоциированном васкулите» (17 октября 2025 г.).

Конкретное участие автора в получении научных результатов

Автор реализовал полный цикл научно-исследовательской работы по теме диссертации. В соответствии с целью исследования проведён комплексный анализ отечественной и зарубежной научной литературы, подготовлены и опубликованы обзоры литературы. Совместно с научным руководителем сформулированы цель и задачи исследования, выбраны методы его проведения. Разработана индивидуальная карта, заполняемая на каждого пациента, а также специальная электронная база для хранения, анализа и статистической обработки данных. На практическом этапе автор непосредственно участвовал во всех ключевых процедурах: наборе участников исследования, изучении первичной медицинской документации, сборе анамнеза, проведении клинического обследования, оценке степени активности заболевания и органного поражения, динамическом наблюдении больных на протяжении всего периода исследования. Освоена и отработана методика нанесения мазков цельной крови и богатой лейкоцитами плазмы крови. Все полученные результаты подвергнуты детальному анализу, статистической обработке и сопоставлены с данными других исследований, что позволило сформулировать научные положения, выводы и практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы интегрированы в клиническую практику ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Материалы исследования активно применяются в образовательном процессе учреждения: их используют при проведении лекций, круглых столов и практических занятий для врачей и ординаторов. Практические результаты рекомендовано применять при комплексном обследовании пациентов с ААВ как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Объем и структура диссертации

Диссертация объёмом 208 страниц включает следующие структурные элементы: введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение собственных результатов), заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы (всего 234 источника: 25 отечественных и 209 зарубежных). Работа наглядно проиллюстрирована: в неё включены 44 таблицы, 46 рисунков и 3 клинических примера.

Публикации

По теме диссертации опубликованы: 2 литературных обзора, 2 оригинальных научных статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований, 1 клинический случай в зарубежном англоязычном журнале, 1 оригинальная статья в ином научном журнале, 6 тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общая характеристика АНЦА-ассоциированного васкулита

АНЦА-ассоциированный васкулит (ААВ) представляет собой группу системных некротизирующих васкулитов, преимущественно поражающих сосуды мелкого калибра и характеризующихся наличием антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), направленных против компонентов цитоплазмы нейтрофилов, главным образом протеиназы 3 (ПР3) и миелопероксидазы (МПО) [1–3]. Согласно пересмотренной номенклатуре Международной консенсусной конференции в Чапел-Хилле 2012 года, ААВ включает три основные нозологические формы: гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1; 3; 41]. ЭГПА обладает отличными от других форм ААВ патогенетическими механизмами и терапевтическими подходами [42], поэтому в настоящее исследование не включался.

ААВ относится к редким заболеваниям: по данным метаанализа 2022 года [43], глобальная заболеваемость ААВ составила 17,2 случая на 1 млн пациенто-лет (95%-й доверительный интервал [ДИ] 13,3-21,6), а распространенность – 198,0 случаев на 1 млн (95%-й ДИ 187,0-210,0). ГПА чаще встречается в Северной Европе, а МПА – в Южной Европе и Азии [44].

Диагноз ААВ основывается на сочетании клинических проявлений, гистопатологических данных и исследования в крови АНЦА [45; 46]. Диагностические критерии ААВ до настоящего времени не разработаны. При ГПА в большинстве случаев присутствуют антитела к ПР3, при МПА – антитела к МПО (хотя возможны и перекрёстные варианты) [47; 48]. ГПА ассоциируется с гранулематозным воспалением верхних и нижних дыхательных путей, поражением почек, глаз, нервной и других систем [49; 50]. МПА чаще проявляется быстропрогрессирующим гломерулонефритом (БПГН) и легочным капилляритом с развитием диффузного альвеолярного кровотечения (ДАК) [51–53]. Почечное и

легочное поражение определяют тяжесть и прогноз заболевания, нередко угрожая жизни пациентов [51; 54].

Наряду с традиционным разделением по клиническим фенотипам, всё большее значение придаётся стратификации пациентов по специфичности АНЦА (ПР3 и МПО) [55–58]. Серологический подтип тесно связан с клиническими проявлениями ААВ и демонстрирует большую значимость в отношении риска рецидива, генетических ассоциаций, профиля хемокинов и ответа на терапию.

Несмотря на значительный прогресс в лечении, ААВ характеризуется рецидивирующим течением, риском накопления органных повреждений и снижением продолжительности жизни [4; 5], что делает актуальным мониторинг активности заболевания и раннее выявление рецидивов. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ), традиционно используемые в качестве маркеров воспаления, характеризуются невысокой специфичностью и зачастую не позволяют адекватно оценить реальную активность васкулита [59]. Уровень АНЦА зачастую не демонстрирует стабильной связи с клиническими обострениями, а у 10-20% пациентов этот маркер вовсе отсутствует (серонегативные) [60; 61]. В связи с этим сохраняется потребность в поиске новых биомаркеров, патогенетически связанных с ААВ и отражающих ключевые механизмы воспаления, в первую очередь активацию нейтрофилов и образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ или neutrophil extracellular traps – NETs).

1.2 Роль нейтрофилов в патогенезе АНЦА-ассоциированного васкулита

В последние два с половиной десятилетия центральная роль нейтрофилов в патогенезе ААВ стала неоспоримой [15; 17; 62–66]. Нейтрофилы являются, с одной стороны, основной мишенью для АНЦА, с другой – эффекторными клетками, опосредствующими повреждение сосудистой стенки [67]. Одним из ключевых механизмов, связывающих активацию нейтрофилов с аутоиммунным воспалением, является нетоз – процесс образования НВЛ [9; 10; 12; 68; 69].

Нейтрофилы являются наиболее многочисленной популяцией лейкоцитов периферической крови (40-70% всех циркулирующих лейкоцитов) и ключевыми

эффекторными клетками врожденной иммунной системы [6]. Ежедневно в костном мозге под контролем гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) продуцируется около 0,5-1,0×10^{11} нейтрофилов [70]. Продолжительность их циркуляции в кровотоке составляет несколько часов, после чего стареющие нейтрофилы удаляются преимущественно в костном мозге, печени и селезёнке [70–72]. В физиологических условиях организм поддерживает постоянство уровня нейтрофилов в периферической крови, однако в случае инфекции, системного воспаления или стресса их выработка может увеличиться в несколько раз [73; 74]. В костном мозге существует значительный постмитотический резерв зрелых нейтрофилов, которые могут быть быстро мобилизованы в кровоток в ответ на инфекционный или воспалительный стимул [73]. В условиях воспаления средняя продолжительность жизни нейтрофилов в кровотоке может увеличиваться до нескольких дней, что способствует накоплению нейтрофилов в тканях и поддержанию воспалительного процесса [75].

В зависимости от стадии дифференцировки в цитоплазме нейтрофилов можно выделить 4 типа гранул, различающихся по составу и функциям [76]. Азурофильные (первичные, пероксидазоположительные) гранулы содержат МПО, ПР3, нейтрофильную эластазу (НЭ), катепсин G, дефензины и др., которые важны в контексте аутоиммунных нарушений. Специфические (вторичные) гранулы содержат лактоферрин, кателицидин, компоненты никотинамидадениндину-клеотидфосфат (НАДФ)-оксидазы, обеспечивающие генерацию активных форм кислорода (АФК). Желатиназные (третичные) гранулы и секреторные везикулы (4-й тип) содержат металлопротеиназы и мембранные молекулы, участвующие в адгезии и миграции клеток.

Согласно современным представлениям, нейтрофилы являются гетерогенной и пластичной популяцией клеток с разнообразными функциями [6; 77; 78], в связи с чем выделяют отдельные субпопуляции нейтрофилов. Так, при системном воспалении увеличивается доля такой субпопуляции, как гранулоциты низкой плотности, обладающих выраженным провоспалительным фенотипом,

повышенной продукцией АФК, цитокинов и НВЛ, а также усиленной экспрессией молекул адгезии и хемокиновых рецепторов [79; 80].

Активация нейтрофилов обусловлена взаимодействием их рецепторов с провоспалительными паттернами – PAMPs (Pathogen-associated molecular patterns, микробного генеза) и DAMPs (Damage-associated molecular patterns, возникающими при повреждении клеток), что описано в литературе [81]. В ответ на стимул нейтрофилы последовательно проходят этапы хемотаксиса, миграции в патологический очаг, адгезии к эндотелию, трансмиграции и затем реализуют «классическую» защитную программу врожденного иммунитета: фагоцитоз, дегрануляция с высвобождением протеолитических ферментов, продукция активных форм кислорода, синтез провоспалительных цитокинов и высвобождение НВЛ [7]. Эти процессы направлены на элиминацию патогенов. Нейтрофилы в числе первых прибывают в зону инфекции или повреждения, поэтому они запускают активацию других иммунных клеток посредством продукции цитокинов [13].

Маркеры активации нейтрофилов представляют собой молекулы и белки, экспрессируемые на поверхности клеток или высвобождающиеся во внеклеточную среду в ответ на их активацию. Существует большое количество показателей, отражающих различные этапы и механизмы их активации:

1) миграция, хемотаксис и адгезия, благодаря которым нейтрофилы оказываются в месте воспаления – повышение экспрессии адгезионных молекул (антиген макрофагов-1 [macrophage-1 antigen, Mac-1, CD11b/CD18], антиген, ассоциированный с функцией лейкоцитов-1 [Lymphocyte function-associated antigen, LFA-1]) [82];

2) фагоцитоз – способность клеток к поглощению частиц (фагоцитарная активность) [83];

3) дегрануляция – высвобождение гранулярных белков, включая МПО, НЭ и матриксные металлопротеиназы [7];

4) синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов (фактор некроза опухоли-альфа [ФНО-α], интерлейкин-8 [ИЛ-8] и другие) [84];

5) «дыхательный взрыв» с продукцией АФК [85];

6) образование НВЛ, оцениваемых как методами прямой визуализации, так и по циркулирующим маркерам (комплекс МПО-ДНК, CitH3, КЛП и др.) [86].

Биологические эффекты нейтрофилов, кроме прямого воздействия на патоген, при избыточной или неконтролируемой активации могут приводить к повреждению собственных тканей, а также быть источником молекул, способных поддерживать и усиливать воспаление, что лежит в основе современных представлений о механизмах развития различных заболеваний, в том числе аутоиммунных [9–12].

О важной роли нейтрофилов при ААВ известно давно. Считается, что ААВ представляет собой «болезнь нейтрофилов». H. Xiao и соавт. в 2005 году продемонстрировали на животной модели, что нейтрофил действительно является основной эффекторной клеткой при некротизирующем гломерулонефрите (ГН), вызванном антителами к МПО [87]. Деплеция циркулирующих нейтрофилов с помощью моноклональных антител предотвращала развитие у мышей некротизирующего ГН, индуцированного антителами IgG к МПО. У пациентов с ААВ наблюдается значительное повышение количества циркулирующих нейтрофилов [19; 21; 88; 89].

Ключевым звеном патогенеза ААВ является утрата иммунологической толерантности Т- и В-клеток к гранулярным белкам азурофильных гранул нейтрофилов – МПО и ПР3 [67; 90]. Предполагается, что этот процесс развивается у генетически предрасположенных лиц [57] под влиянием внешних триггеров, включая инфекции, и связан с активацией аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, которые дифференцируются в плазматические клетки, продуцирующие и секретирующие патогенные АНЦА в кровоток [91; 92].

Одного присутствия циркулирующих АНЦА недостаточно для развития заболевания, поскольку в покоящихся нейтрофилах их мишени локализованы внутри гранул и недоступны для связывания. Патогенетическая активация нейтрофилов требует двух последовательных сигналов. Первый сигнал (праймирование нейтрофилов) обеспечивается провоспалительными цитокинами

(ФНО-α, интерлейкин-1β (ИЛ-1β)), липополисахаридом (ЛПС), компонентом комплемента C5a и др. [16; 17; 67; 93]. В результате прайминга МПО и ПР3 транслоцируются на клеточную поверхность, а нейтрофилы переходят в состояние повышенной готовности к активации [94].

Второй сигнал – взаимодействие АНЦА с нейтрофилами через Fc-рецепторы (FcγRIIa и FcγRIIIb) и с соответствующими антигенами на поверхности праймированных нейтрофилов с образованием иммунных комплексов [16; 95]. Эти процессы запускают патологическую активацию нейтрофилов. Связывание рецепторов запускает внутриклеточный сигнальный каскад, включающий активацию НАДФ-оксидазы, что приводит к «окислительному взрыву», дегрануляции с высвобождением протеолитических ферментов (МПО, ПР3, НЭ и др.), повышению экспрессии молекул адгезии и образованию НВЛ [16; 17; 67; 96]. Активированные нейтрофилы взаимодействуют с эндотелием, мигрируют в сосудистую стенку и реализуют эффекторные механизмы, непосредственно повреждающие эндотелий и окружающие ткани [97]. Кроме того, они могут привлекать другие иммунные клетки к местам воспаления или повреждения посредством выработки хемокинов и цитокинов [84]. В итоге, воспаление мелких сосудов приводит к дисфункции и повреждению органов. Гибель нейтрофилов, окружающих стенки мелких сосудов, является гистологическим признаком ААВ [98]. Таким образом, нейтрофилы являются основными клетками-эффекторами, опосредствующими развитие некротизирующего воспаления сосудов.

Помимо прямого повреждения тканей, нейтрофилы при ААВ влияют на взаимосвязь врожденного и адаптивного иммунитета [99]. Так, C. Lange и соавт. показали, что НВЛ стимулируют пролиферацию CD4+ Т-клеток и CD19+ В-клеток, созревание В-клеток и повышение уровня ИЛ-17А [100]. Чрезмерная активация и выживаемость В-клеток, усиленные повышенным уровнем BAFF (B-cell activation factor – В-клеточный активационный фактор) и APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand – лиганд, индуцирующий пролиферацию), наблюдаются при ААВ и коррелируют с активностью заболевания [101]. Клиническая эффективность анти-

В-клеточной терапии у больных ААВ подтверждает патогенную роль В-клеток [102–104].

Система комплемента является важным усилителем воспаления. Компонент альтернативного пути активации комплемента С5а играет ключевую роль в привлечении иммунных клеток и развитии воспалительного ответа, способствуя активации нейтрофилов и хемотаксису [105; 106].

Еще одной особенностью нейтрофилов при ААВ является их гетерогенность, связанная с увеличением количества провоспалительных нейтрофилов – гранулоцитов низкой плотности [29;107–110], которые с большей вероятностью продуцируют НВЛ и вызывают развитие микрососудистого тромбоза и повреждение органов.

1.3 Нейтрофильные индексы как маркеры системного воспаления

Важное значение имеет количественная оценка нейтрофилов и нейтрофильных индексов, отражающих системный баланс между нейтрофильным и лимфоцитарным звеньями, а также тромбоцитарную активацию. При системном воспалении происходят сдвиги в клеточном составе периферической крови: при многих ревматических заболеваниях наблюдается увеличение числа нейтрофилов, тромбоцитов на фоне снижения уровня лимфоцитов [111; 112]. Наиболее распространёнными и изученными нейтрофильными индексами являются нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (NLR – neutrophil to lymphocyte ratio) [113] и системный иммуновоспалительный индекс (SII – systemic immune-inflammation index) [114]. Оба показателя рассматриваются как доступные и информативные маркеры системного воспаления и активно применяются для оценки активности заболевания при различных состояниях, включая сепсис, злокачественные опухоли, сердечно-сосудистые заболевания, а также аутоиммунные заболевания [115–118].

NLR определяют путём деления абсолютного числа нейтрофилов на абсолютное число лимфоцитов. SII рассчитывают по формуле:

$$SII = \frac{\text{нейтрофилы} \times \text{тромбоциты}}{\text{лимфоциты}}.$$

Преимущество SII связано с учетом тромбоцитарного компонента, что особенно важно при ААВ, где воспаление тесно связано с эндотелиальным повреждением и тромбозом. В последнее время тромбоциты рассматриваются как потенциальные участники воспалительного процесса, лежащего в основе ААВ, а тромбоцитоз был отмечен у пациентов с активным ААВ [119].

Высокие значения NLR на момент постановки ААВ могут быть ассоциированы с более тяжелым течением заболевания и повышенным риском рецидива [20], а также с увеличением общей смертности [21; 22; 120]. В ряде исследований была продемонстрирована ассоциация повышенного уровня NLR с органным поражением, прежде всего почек [18; 22; 121; 122], включая неблагоприятные почечные исходы [23; 123]. В работе X. Zhang и соавт. у пациентов с ААВ с поражением лёгких и сердца наблюдался более высокий уровень NLR [121]. Также в некоторых исследованиях отмечена связь повышенного NLR с наличием лихорадки [22] и увеита [124]. Однако в других работах подобной связи между уровнем NLR и клиническими проявлениями ААВ или почечными исходами не обнаружено [120; 125; 126]. Повышение NLR, как продемонстрировано в некоторых исследованиях, может быть предиктором инфекционных осложнений [127; 128].

Ещё один индекс, отражающий степень воспалительного ответа – SII. В исследовании R.Yu и соавт. уровень SII у больных ААВ был выше по сравнению со здоровым контролем и коррелировал с индексом BVAS, показав наибольшую значимость в прогнозе активного заболевания (BVAS ≥ 15 баллов) с AUC = 0,726, p = 0,003 [19]. В то же время, в работе E. Baran и соавт. [126], несмотря на высокую диагностическую ценность SII (AUC = 0,904, p = 0,001), не было выявлено корреляции с маркерами воспаления (СРБ, СОЭ), в отличие от других авторов, продемонстрировавших положительную корреляцию SII с СОЭ и СРБ [129]. В связи с противоречивыми данными значение SII для оценки активности заболевания ААВ остается неясным: его корреляция с BVAS в некоторых работах была слабой или вовсе отсутствовала [129; 130]. Уровень SII был выше у пациентов

с поражением почек [18], однако в другом исследовании более высокие значения SII ассоциировались с меньшим риском развития терминальной почечной недостаточности [129]. Уровень SII на момент диагностики ААВ имеет прогностическое значение: так, при значении ≥ 1573,56 он ассоциирован с более высоким риском тяжёлого течения заболевания (относительный риск [ОР] = 4,63) [131]. Как и NLR, высокие уровни SII при постановке диагноза могут быть связаны с повышенным риском развития инфекций [130].

Таким образом, NLR и SII не являются специфическими маркерами для АНЦА-опосредованной активации нейтрофилов, так как могут повышаться и при других воспалительных процессах, инфекционных осложнениях, сопутствующих заболеваниях. На их уровень может влиять терапия глюкокортикоидами, вызывающими лейкоцитоз и лимфопению. Несмотря на накопленные данные о диагностической и прогностической значимости NLR и SII при ААВ, результаты исследований остаются неоднородными: отсутствуют единые пороговые значения, данные о связи с активностью заболевания и органным поражением варьируют, а прогностическая ценность остаётся противоречивой. В связи с этим представляется актуальным дальнейшее изучение NLR и SII в сочетании с более специфическими маркерами нейтрофильной активации с целью создания интегративных прогностических моделей.

1.4 Нетоз и его роль в патогенезе АНЦА-ассоциированного васкулита

Нетоз представляет собой особую форму запрограммированной клеточной гибели, отличную от апоптоза, некроза, некроптоза и аутофагии [132]. Явление формирования нейтрофилами внеклеточно расположенных структур было впервые обнаружено методами иммунофлуоресцентной и электронной микроскопии группой исследователей из Германии в 2004 году при фагоцитозе нейтрофилами бактерий [133]. Впоследствии эти структуры были названы НВЛ, а процесс их формирования – нетоз. НВЛ представляют собой внеклеточные структуры, состоящие из нитей ДНК и ассоциированных с ними гистонов, гранулярных и цитоплазматических белков, включая МПО, ПР3, НЭ, КЛП и другие [8]. Следует

учитывать, что нейтрофилы – не единственные клетки, способные образовывать внеклеточные ловушки; эозинофилы, базофилы, тучные клетки и моноциты также обладают такой способностью [134].

Ключевое условие образования НВЛ – активация нейтрофилов [135]. При отсутствии стимуляции, когда клетка находится в состоянии покоя, нетоз в норме не происходит [135]. Формирование НВЛ является многоэтапным процессом и инициируется широким спектром стимулов *in vivo*, включая бактерии, грибы, простейшие, вирусы и их компоненты, в частности ЛПС, иммунные комплексы, антитела, провоспалительные цитокины и хемокины (ИЛ-8, ФНО-α, интерферон (ИФН-γ)), холестерин, микрокристаллы и др. [8].

В экспериментальных условиях для индукции нетоза используют форбол-12-миристат13-ацетат (ФМА), кальциевые (иономицин, А23187) и калиевые (нигерицин) ионофоры [8; 136]. В зависимости от индуцирующего стимула и патологического состояния состав НВЛ и их посттрансляционные модификации различаются, что определяет разнообразие биологических эффектов [136; 137].

Выделяют три типа нетоза: литический (суицидальный, классический), витальный (прижизненный) и митохондриальный [138]. Суицидальный тип нетоза зависит от фермента НАДФ-оксидазы и сопровождается гибелью нейтрофилов [139]. Витальный нетоз характеризуется экспортом микровезикул с НВЛ без разрушения клеточной мембраны, при этом нейтрофил сохраняет жизнеспособность и эффекторные функции, а сам процесс протекает быстрее и не зависит от НАДФ-оксидазы [139]. При митохондриальном типе нетоза происходит выброс митохондриальной ДНК с гранулярными белками, нейтрофил остается жизнеспособным [140].

Классический (суицидальный) нетоз запускается активацией НАДФ-оксидазы с последующей генерацией АФК, которые стимулируют МПО к активации НЭ и способствуют ее перемещению из азурофильных гранул в ядро [8; 141]. Там НЭ расщепляет гистоны и облегчает деконденсацию хроматина при помощи МПО, которая действует синергически [141]. Параллельно под влиянием АФК активируется пептидил-аргинин деаминаза 4-го типа (PAD4, peptidyl arginine

deaminase 4), которая перемещается в ядро и цитруллинирует гистоны, нейтрализуя их положительный заряд, что приводит к массивному деконденсированию хроматина [135; 142]. Под действием протеаз разрушаются ядерная и клеточная мембраны, и содержимое клетки высвобождается во внеклеточное пространство – происходит смешивание содержимого ядра и гранул и формируются НВЛ [141].

Таким образом, нетоз представляет собой гетерогенный феномен, разнообразие способов и условий активации которого ведет к различным вариантам реализации этого процесса при ряде патологий.

Первые доказательства участия НВЛ в патогенезе ААВ были получены K. Kessenbrock и соавт. [68], которые обнаружили НВЛ в гломерулярных полулуниях у пациентов с васкулитом и показали, что IgG (immunoglobulin G) АНЦА, полученные от пациентов с васкулитом мелких сосудов, способны индуцировать высвобождение НВЛ из нейтрофилов здоровых доноров, предварительно обработанных ФНО-α. Установив, что АНЦА могут активировать образование НВЛ, авторы попытались получить доказательства образования НВЛ *in vivo* в биоптатах пациентов с ААВ. Используя антитела к компонентам НВЛ (ДНК, гистоны, МПО, ПР3, НЭ), они обнаружили НВЛ в 9 из 15 исследованных биоптатов почек [68]. В последующих исследованиях НВЛ были выявлены в биоптатах пораженных органов (почек, лёгких, нервов, кожи) и в тромбах у пациентов с ААВ [143–149].

Чрезмерное образование или нарушение деградации НВЛ имеют неблагоприятные последствия при ААВ:

1) прямое повреждение эндотелия: исследования *in vitro* показывают, что компоненты НВЛ, такие как гистоны, МПО и НЭ обладают прямой цитотоксичностью в отношении эндотелиальных клеток, базальной мембраны и внеклеточного матрикса, что было продемонстрировано в мышиных моделях ГН, а нейтрализация этих компонентов эффективно снижала повреждение эндотелия и развитие ГН [150];

2) НВЛ активируют альтернативный путь комплемента [151], генерируя анафилатоксин C5a, который является мощным хемоаттрактантом для

нейтрофилов и усиливает их прайминг и активацию, создавая порочный круг воспаления. Важность этого этапа была подтверждена первоначальным клиническим успехом авакопана, антагониста рецептора C5a, который предполагался как высокоэффективный терапевтический препарат при ААВ, применение которого в Европе приостановлено в связи с выявленным риском гепатотоксичности и нарушениями принципов надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP), поставившими под сомнение достоверность данных о его эффективности [152];

3) НВЛ служат источником аутоантигенов – ПР3 и МПО, что поддерживает продукцию АНЦА и создает самоподдерживающийся порочный круг воспаления [17; 67]; у больных активным ААВ в почечной ткани были обнаружены НВЛ, обогащенные ПР3 и МПО [68; 153];

4) НВЛ обладают протромботическими свойствами [154; 155] за счёт активации каскада свёртывания (через фактор XII и образование тромбина), подавления антикоагулянтных механизмов (инактивация тромбомодулина и протеина С, расщепление антитромбина), экспрессии тканевого фактора, а также формирования каркаса для адгезии тромбоцитов и эритроцитов. Это объясняет повышенный риск тромботических осложнений при ААВ [156];

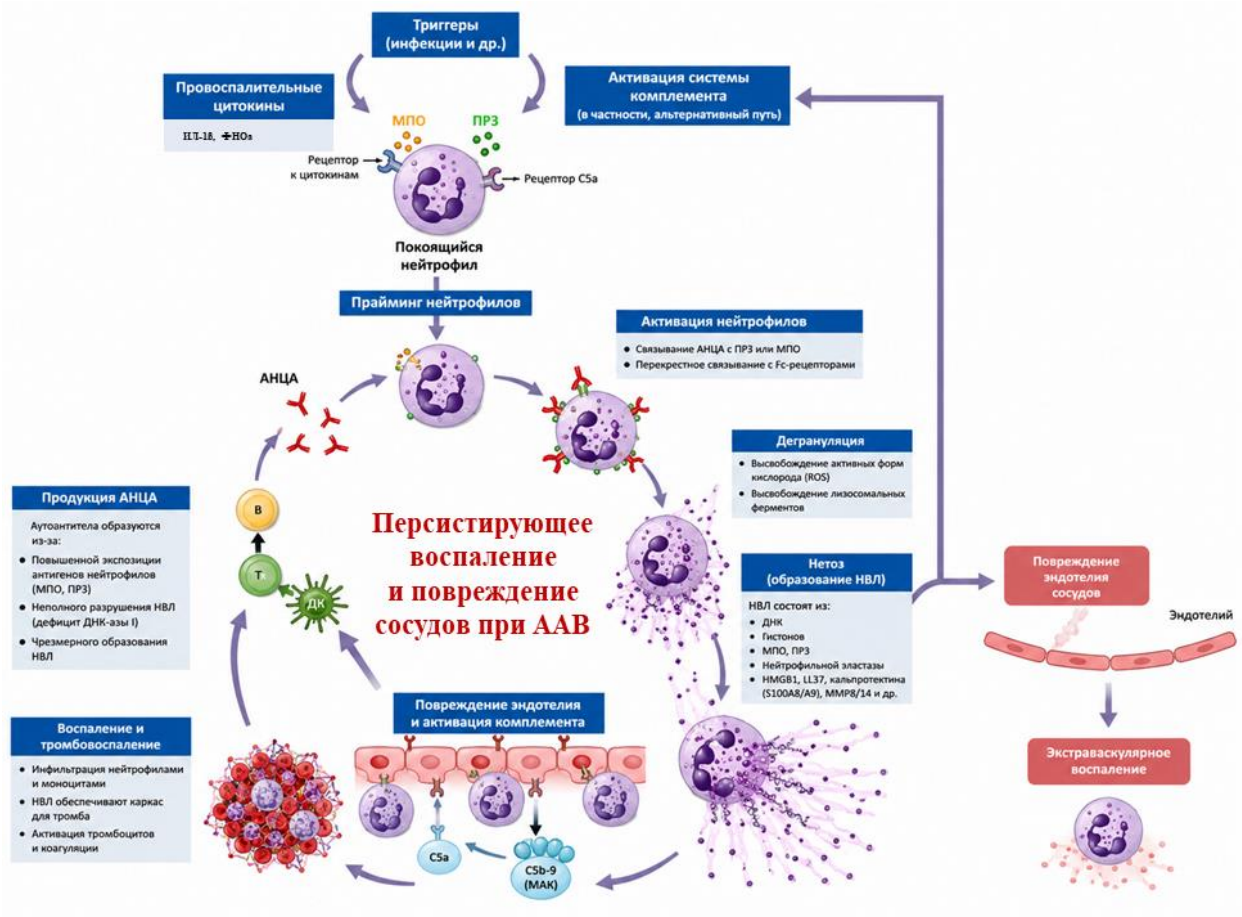
5) компоненты НВЛ способны активировать дендритные клетки и Т-клетки и, в свою очередь, индуцировать аутоиммунитет, приводящий к продукции АНЦА [157];

6) НВЛ способны активировать аутореактивные В-клетки при помощи толл-подобного рецептора 9 (TLR9 – Toll-Like Receptor 9), что усиливает выработку АНЦА [158].

Рисунок 1 суммирует хроническую активацию нейтрофилов и нетоз (образование НВЛ), которые формируют порочный круг, поддерживающий аутоиммунное воспаление и приводящий к некротизирующему воспалению сосудов и органному повреждению при ААВ [67].

Последствия чрезмерного высвобождения НВЛ способствуют развитию фиброза легких при ААВ [159]. M. Negreros и L.F. Flores-Suarez [160]

предположили, что белки, ассоциированные с НВЛ, могут выступать в роли медиаторов фиброгенеза. Их действие реализуется через ремоделирование внеклеточного матрикса (увеличение содержания коллагена, остеопонтина и фибронектина), стимуляцию пролиферации и активности фибробластов, повышение уровней профибротических цитокинов и подавление апоптоза фибробластов.



Примечание – ИЛ – интерлейкин, ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа, МПО – миелопероксидаза, ПРЗ – протеиназа 3, АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела, НВЛ – нейтрофильные внеклеточные ловушки, ММР 8/14 – матриксная металлопротеиназа 8/14, HMGB1 (High-mobility group box 1 protein) – белок группы высокой мобильности B1, LL-37 – кателицидин, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, ДНК-аза I – дезоксирибонуклеаза I, МАК – мембранный атакующий комплекс.

Рисунок 1 – Роль нейтрофилов в патогенезе ААВ, адаптировано из Kronbichler A. и соавт. [67]

НВЛ могут способствовать гранулематозному воспалению, активируя провоспалительный и «инвазивный» фенотип моноцитов [27].

Важное значение имеет и нарушение клиренса НВЛ у пациентов с ААВ из-за наличия антител к компонентам НВЛ и снижения активности ДНК-азы I (дезоксирибонуклеаза I; фермент, участвующий в деградации внеклеточной ДНК), что приводит к накоплению НВЛ в тканях и циркуляции их компонентов и тем самым дополнительно поддерживает воспалительный процесс [145; 161].

Таким образом, нетоз является важным звеном патогенеза ААВ, связывающим врожденный и адаптивный иммунитет и обеспечивающим персистирование сосудистого воспаления.

1.5 Методы обнаружения нетоза

Несмотря на большое количество работ, посвященных нетозу, единого золотого стандарта для оценки НВЛ не существует [24]. Это является одной из основных причин противоречивости публикуемых результатов. Различные методы оценивают разные аспекты нетоза: образование НВЛ клетками *in vitro*, наличие НВЛ в тканях, циркулирующие компоненты НВЛ в крови, способность сыворотки индуцировать нетоз и другие. Кроме того, способы изучения НВЛ до настоящего времени не стандартизированы. Поэтому результаты, полученные разными методами, не всегда сопоставимы.

Основные методы оценки нетоза представлены в Таблице 1. Каждый из подходов имеет преимущества и ограничения.

Микроскопический анализ остаётся классическим и наиболее наглядным методом оценки НВЛ. Совместная экспрессия гранулярных белков (МПО и НЭ) и цитруллинированных гистонов совместно с ДНК часто рассматривается как доказательство нетоза [24]. Однако данный метод обладает рядом существенных ограничений. К ним относятся низкая объективность подсчёта (зависимость от оператора), высокая трудоёмкость, необходимость использования дорогостоящих реактивов и оборудования, а также технические сложности стандартизации [24]. Эти факторы ограничивают широкое применение данного метода в рутинной клинической практике и требуют тщательной интерпретации полученных результатов. Одним из наиболее доступных методов оценки нетоза в настоящее

время является иммуноферментный анализ ввиду его высокой объективности, возможности проведения анализа большому числу больных и относительно низкой стоимости. Однако данный метод требует стандартизации.

Таблица 1 – Методы выявления нетоза [24; 86; 162]

Метод	*Принцип*	*Преимущества*	*Ограничения*
Иммунофлуоресцентная микроскопия	Визуализация НВЛ с использованием флуоресцентных антител к компонентам НВЛ (например, CitH3, МПО)	Высокая специфичность, позволяет различать типы нетоза и другие формы клеточной гибели, количественная оценка нетоза, подходит для изучения НВЛ *in vitro, ex vivo u in situ*	Трудоемкость, требует специализированного оборудования и опыта, не подходит для быстрого скрининга большого количества клеток
ИФА (например, комплексы МПО-ДНК, CitH3-ДНК, КЛП и др.)	Количественное определение компонентов НВЛ в сыворотке	Количественный метод, подходит для анализа большого числа образцов, относительно прост в выполнении, низкая стоимость	Не всегда позволяет отличить НВЛ от других источников внеклеточной ДНК, требует стандартизации
Тест с Sytox Green	Обнаружение внеклеточной ДНК методом флуоресценции	Быстрый, экономичный	Не позволяет отличить типы нетоза и другие формы клеточной гибели
Проточная цитометрия	Измерение маркеров нетоза на нейтрофилах с использованием флуоресцентных антител	Количественный метод, позволяет анализировать большие популяции клеток, одновременная оценка нескольких маркеров	Тщательная подготовка образцов, не позволяет отличить типы нетоза и другие формы клеточной гибели
Конфокальная микроскопия	Высокоточная трехмерная визуализация НВЛ	Детализированный структурный анализ; позволяет подтвердить совместную локализацию компонентов НВЛ	Дорогостоящее оборудование; более низкая пропускная способность
Анализ на основе машинного обучения	Автоматизированная идентификация и количественная оценка НВЛ	Высокая пропускная способность; снижение субъективности оценки	Требует алгоритмов и обучения
Примечание – НВЛ – нейтрофильные внеклеточные ловушки, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, ИФА – иммуноферментный анализ, МПО – миелопероксидаза, CitH3 – цитруллинированный гистон Н3, КЛП – кальпротектин.			

1.6 Образование нейтрофильных внеклеточных ловушек при АНЦА-ассоциированном васкулите

Спонтанным нетозом называют способность нейтрофилов образовывать НВЛ без какой-либо дополнительной стимуляции *in vitro*. У здоровых лиц нейтрофилы, как правило, характеризуются низким базальным уровнем нетоза или его отсутствием, поскольку формирование НВЛ является индуцируемым процессом и развивается при активации нейтрофилов [135; 163]. У пациентов с ААВ нейтрофилы находятся в состоянии *in vivo* праймирования и/или активации под действием провоспалительных цитокинов, АНЦА, C5a, поэтому они способны спонтанно запускать нетоз [164; 165]. Данный феномен является одним из наиболее патогенетическим значимым и может более точно характеризовать процессы, происходящие *in vivo*.

Данные о спонтанном нетозе у пациентов с ААВ носят противоречивый характер. Согласно результатам *in vitro* исследований, нейтрофилы больных ААВ демонстрируют повышенную склонность к спонтанному высвобождению НВЛ по сравнению с нейтрофилами лиц из группы здорового контроля [25–29]. В другом исследовании спонтанное высвобождение НВЛ нейтрофилами пациентов с ААВ не отличалось от спонтанного высвобождения НВЛ нейтрофилами здорового контроля [166]. В исследовании D. Soderberg и соавт. [28] пациенты с высоким уровнем спонтанного нетоза демонстрировали тенденцию к более высоким уровням циркулирующих остатков НВЛ. Отсутствие исследований спонтанного нетоза у пациентов с ААВ в отечественной литературе дополнительно подчеркивает актуальность его изучения.

Повышенные уровни фрагментов распада НВЛ (остатков НВЛ) в кровообращении были выявлены у пациентов с ААВ [28; 30; 68]. Сыворотка больных ААВ способна индуцировать образование НВЛ нейтрофилами здоровых доноров [68; 153; 166; 167]. Классическая работа K. Kessenbrock и соавт. показала, что АНЦА-стимулированные нейтрофилы высвобождают НВЛ [68]. Однако в исследовании T. Kraaij и соавт. [166] образование НВЛ у больных ААВ не зависело от АНЦА и

компонента комплемента C5a. Даже при удалении IgG и IgA из сыворотки пациентов с ААВ, нетоз все еще происходил *in vitro*, что указывает на наличие дополнительных факторов, способствующих активации нейтрофилов и прогрессированию заболевания. D. Soderberg и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с отрицательным результатом на АНЦА наблюдались более высокие уровни циркулирующих НВЛ по сравнению с пациентами с положительным результатом на АНЦА [28]. Предполагается, что в этом процессе может быть задействована комбинация таких факторов, как провоспалительные цитокины и DAMPs.

Связь между повышенной способностью к образованию НВЛ и клинико-лабораторными проявлениями ААВ остаётся неоднозначной. В отдельных работах выявлялась ассоциация НВЛ с активностью заболевания [28; 153; 166; 167]. В исследовании J. P. Aendekerk и соавт. сывороточная индуцирующая активность не коррелировала с индексом BVAS, уровнями СРБ и АНЦА, но была связана с более выраженным поражением почек; кроме того, НВЛ в почечной ткани локализовались в участках активного АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита [153]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют рассматривать нетоз при ААВ как важный патогенетический механизм, однако клиническое значение его окончательно не определено.

Существующие данные о типах нетоза при ААВ остаются противоречивыми. В исследовании L. S. van Dam и соавт. [167] авторы напрямую сравнивали характеристики образования НВЛ *in vitro*, индуцированного сывороткой крови пациентов с ААВ, с образованием НВЛ, индуцированным сывороткой крови пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). При ААВ наблюдалось более выраженное и медленное IgG-независимое литическое высвобождение НВЛ, содержащих цитруллинированные гистоны, с участием ферментов PAD4 и НАДФ-оксидазы в отличие от СКВ, для которой характерно более быстрое формирование НВЛ с меньшим выбросом ДНК и большей долей митохондриальной ДНК. Однако эти данные были получены *in vitro*, что не всегда отражают поведение нейтрофилов *in vivo*. Доминирование суицидального нетоза у больных ААВ имеет клиническое значение, поскольку такой тип нетоза характеризуется разрушением клеточной

мембраны и высвобождением цитотоксического содержимого, а также служит источником аутоантигенов (ПР3, МПО), формируя порочный круг воспаления. Это предполагает суицидальный тип нетоза потенциально более повреждающим для сосудистой стенки по сравнению с витальным.

1.7 Функциональная активность нейтрофилов в *ex vivo* модели тромбовоспаления

При ААВ ключевую роль в повреждении сосудистой стенки играет не только активация нейтрофилов, но и изменение их поведения в кровотоке. Под действием АНЦА, компонентов комплемента и провоспалительных цитокинов происходит переход нейтрофилов к β2-интегрин-зависимой адгезии, усиление их взаимодействия с эндотелием и изменение направленной миграции, сопровождающееся задержкой клеток в микроциркуляции и увеличением времени их контакта с сосудистой стенкой [96; 97]. Эти процессы лежат в основе локального воспаления и эндотелиального повреждения при ААВ.

Одновременно нейтрофилы вовлекаются в тромбовоспаление. Считается, что тромбовоспаление обусловлено, главным образом, взаимодействием гранулоцитов и тромбоцитов [168]. Недавние исследования показали [15], что усиление проявлений ААВ включает взаимодействие между активированными тромбоцитами и нейтрофилами, а также между системами свертывания крови и комплемента. Это взаимодействие носит двусторонний характер. С одной стороны, тромбоциты способны индуцировать образование НВЛ [169; 170]. С другой стороны, компоненты НВЛ выполняют ряд протромботических функций: активируют тромбоциты, инициируют каскад свёртывания крови (включая внутренний и внешний пути), а также подавляют работу естественных антикоагулянтных механизмов – в частности, тромбомодулин зависимую активацию протеина С, активность ингибитора пути тканевого фактора и антитромбина III [154; 155]. Кроме того, НВЛ экспрессируют тканевый фактор и служат структурным каркасом для формирования тромба. Циркулирующие агрегаты нейтрофилов и тромбоцитов, количество которых коррелирует с уровнем

комплекса МПО-ДНК и активностью заболевания, указывают на активацию нетоза и тромбоцитов у пациентов с активным ГПА [30].

Параллельные проточные камеры являются широко применяемым современным инструментом для оценки гемостаза [171]. Отечественные исследователи [172] демонстрируют, что поведение гранулоцитов во время образования тромба можно изучать в подобных камерах и разработали *ex vivo* экспериментальную модель тромбовоспаления. В такой системе кровь пропускается через проточную камеру, где создаются условия, приближенные к сосудистому руслу. Разработанная экспериментальная модель тромбовоспаления в плоско-параллельных проточных камерах позволяет наблюдать рост тромбов в камере в условиях потока, адгезию нейтрофилов и скорость их движения.

На сегодняшний день не получено данных о применении подобных моделей у пациентов с ААВ. Это делает их использование перспективным направлением для изучения функционального состояния нейтрофилов, особенно в сочетании с сывороточными маркерами нетоза и клиническими показателями активности заболевания.

1.8 Маркеры нетоза

Маркеры нетоза можно разделить на две группы [24]: специфические маркеры НВЛ (комплекс МПО-ДНК, CitH3), отражающие сам процесс нетоза, и неспецифические (кальпротектин, МПО, НЭ, HMGB1), которые могут высвобождаться не только при нетозе, но и при других формах активации нейтрофилов (дегрануляции) и клеточной гибели (некроз, апоптоз).

1.8.1 Комплекс миелопероксидаза-дезоксирибонуклеиновая кислота (МПО-ДНК)

Комплекс МПО-ДНК, один из наиболее используемых циркулирующих маркеров НВЛ. Его формирование связано с тем, что МПО связывается с ядерной ДНК, способствуя деконденсации хроматина [141]. Далее внутриклеточная ДНК в

комплексе с МПО либо с другими антимикробными белками (в частности, с НЭ) высвобождается из нейтрофила, участвуя в построении НВЛ.

Комплекс МПО-ДНК считается специфическим маркером нетоза. В отличие от свободной ДНК, которая может появляться при различных формах клеточной гибели, наличие МПО в составе комплекса указывает на участие нейтрофилов и процесс нетоза. Данные *in vitro* показывают, что МПО, связываясь с ДНК, формирует устойчивые комплексы, частично защищённые от деградации ДНК-азы I и способствующие захвату ДНК антиген-презентирующими клетками [173]. Это приводит к активации толл-подобного рецептора 9 (Toll Like Receptor 9, TLR9) и усилению продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов [173]. Таким образом, комплексы МПО-ДНК более стабильны и потенциально более иммунологически активны, чем свободная ДНК.

У пациентов с активным ААВ уровни комплекса МПО-ДНК в сыворотке крови достоверно выше по сравнению с показателями у здоровых лиц [30; 38; 68]. Клиническая значимость этого маркера при ААВ, согласно данным литературы, оценивается неоднозначно. В исследовании H. Wang и соавт. [38] не обнаружено значимых различий в уровне МПО-ДНК между пациентами в активной стадии и в ремиссии, а также не выявлены корреляции с исходным уровнем креатинина сыворотки, скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), СРБ и индексом активности BVAS. Напротив, в другой работе комплекс МПО-ДНК коррелировал с активностью ААВ [30].

Было отмечено повышение уровня комплекса МПО-ДНК в промывных водах среднего уха у пациентов с АНЦА-ассоциированным отитом в активной фазе по сравнению с ремиссией [174].

На сегодняшний день комплекс МПО-ДНК следует рассматривать скорее как патогенетически обоснованный маркер. Остаётся малоизученным его клиническое значение у больных ААВ, взаимосвязь с другими циркулирующими маркерами нетоза и воспаления, что определяет перспективу дальнейших исследований.

1.8.2 Цитруллинированный гистон H3 (CitH3)

Цитруллинирование гистонов является важным этапом образования НВЛ [175]. PAD4 катализирует превращение остатков аргинина в гистоне H3 в цитруллин, что приводит к гиперцитруллинированию гистонов [175–177]. Цитруллинирование снижает положительный заряд гистонов, ослабляя их взаимодействие с отрицательно заряженной ДНК, и способствует высвобождению деконденсированного хроматина во время образования НВЛ [177]. Таким образом, CitH3 отражает ключевое молекулярное событие нетоза и рассматривается как маркер PAD4-зависимой активации нейтрофилов и образования НВЛ [178; 179]. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что АНЦА индуцируют НВЛ, зависящие от PAD4 [180].

CitH3 является наиболее специфичным маркером нетоза и практически не выявляется при других формах клеточной гибели. В исследовании van Dam LS и соавт. продемонстрировали, что CitH3 является специфическим маркером нетоза, поскольку он отсутствовал на здоровых нейтрофилах и нейтрофилах, подвергшихся некрозу [167]. Цитруллинирование гистонов может происходить и в других миелоидных клетках при воспалительных состояниях, включая образование внеклеточных ловушек, образующихся из макрофагов [181]. Количественное определение CitH3 в плазме крови методом иммуноферментного анализа может использоваться для оценки интенсивности образования НВЛ в системном кровотоке. CitH3 рассматривается в качестве потенциального биомаркера при широком спектре заболеваний, в том числе при воспалительных, аутоиммунных и онкологических патологиях, для которых характерно усиленное формирование НВЛ [182–184].

В литературе представлено лишь одно исследование, в котором оценивали уровень свободного CitH3 в сыворотке крови у пациентов с ААВ [185]; в нём зафиксировано превышение показателя у больных относительно группы здорового контроля. Дополнительно имеются данные по изучению CitH3 в составе циркулирующих комплексов CitH3-ДНК – их уровни также оказались выше у пациентов с ААВ по сравнению со здоровыми лицами [30; 38]. Сыворотка больных

ААВ способна индуцировать образование НВЛ с высокой экспрессией CitH3 в нейтрофилах здоровых доноров в условиях *ex vivo*, при этом предварительная обработка нейтрофилов ингибитором PAD4 хлорамидином приводила к снижению их образования [166; 167]. Эти данные могут указывать на активацию PAD4-зависимого нетоза у больных ААВ. При морфологическом исследовании продемонстрировано наличие CitH3-позитивных нейтрофилов и CitH3 в составе НВЛ в зонах активного воспаления, включая клубочки, интерстициальную ткань почки, участки фибриноидного некроза сосудистой стенки и некротизирующие гранулёмы в легких [68; 145; 153; 186; 187], что свидетельствует о локальной активации нейтрофилов и вовлечении НВЛ в процессы повреждения. В работе H. Kimura и соавторов [186] при иммуноокрашивании биоптатов почек на CitH3 выяснилось: клетки, позитивные по этому маркеру, заметно чаще обнаруживаются при ААВ, чем при иных формах гломерулонефрита – в том числе при волчаночном нефрите.

Связь CitH3 с клинико-лабораторными проявлениями ААВ остаётся до конца неясной. Уровень комплекса CitH3-ДНК был выше у больных с высокой активностью ААВ по сравнению с больными в ремиссии и здоровым контролем [30; 38], однако связь с индексом BVAS, уровнем СРБ, сывороточного креатинина и СКФ не была обнаружена.

Отсутствие стандартизированных методов количественной оценки и различия в используемых аналитических подходах ограничивают возможность широкого применения CitH3. Тем не менее, CitH3 – один из маркеров нетоза, наиболее обоснованный с точки зрения патогенеза; он представляет собой перспективный объект для проведения дальнейших клинических исследований.

1.8.3 Кальпротектин

Кальпротектин представляет собой гетеродимерный белок, состоящий из двух кальций-связывающих субъединиц – S100A8 и S100A9, которые относятся к семейству белков S100 [188–190]. КЛП преимущественно высвобождается при активации нейтрофилов и в меньшей степени – моноцитов, макрофагов и других клеток, и пассивно – при повреждении клеток [191]. Почти половина белков

цитоплазмы нейтрофилов приходится на этот белок. КЛП – важный компонент системы врождённого иммунитета: выступая в роли DAMP-молекулы, он инициирует воспалительную реакцию посредством передачи сигналов через TLR4 и рецептор конечных продуктов гликирования белков (receptor for advanced glycation end products, RAGE), что стимулирует выработку провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-23), а также способствует привлечению лейкоцитов в очаг поражения – обеспечивает их миграцию, хемотаксис и последующую инфильтрацию тканей [34; 191; 192].

КЛП рассматривается как один из компонентов, высвобождаемых нейтрофилами в процессе образования НВЛ [193]. Вместе с тем, КЛП не является специфическим маркером нетоза, так как может высвобождаться и при других формах активации нейтрофилов.

Уровни сывороточного КЛП могут быть хорошей альтернативой белкам острой фазы в качестве биомаркера при аутоиммунных заболеваниях. В отличие от СРБ, синтезируемого в печени в ответ на системное воспаление, связанное с гиперпродукцией ИЛ-6, КЛП высвобождается непосредственно в очаге воспаления, отражая активацию нейтрофилов. Благодаря низкой молекулярной массе (36,5 кДа) КЛП способен диффундировать из очага воспаления в системный кровоток, поэтому он может являться системным индикатором локального воспаления при хронических воспалительных процессах, ассоциированных с активацией нейтрофилов [188; 189; 194].

Сывороточный КЛП является наиболее изученным маркером нетоза у больных ААВ, у которых его концентрация была выше по сравнению со здоровым контролем [32–34; 39] (Таблица 2). В нескольких исследованиях было показано, что более высокий уровень КЛП ассоциирован с активностью ААВ [31–34], высокой лабораторной активностью [31; 34; 39], а также с риском рецидива [31,32] и неблагоприятной динамикой функции почек [33; 39; 195]. Его рассматривают как маркер субклинического «тлеющего» воспаления [31; 33] и продолжающейся активации клеток врожденного иммунитета, который может быть полезен, когда традиционные показатели, такие как СОЭ и СРБ, уже нормализовались.

Таблица 2 – Роль сывороточного КЛП у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом (исследование методом иммуноферментного анализа)

Авторы, год	*Основные выводы*
Pepper и соавт. [32] (2013)	Уровни КЛП повышены при активном ААВ, не нормализуются в ремиссии (субклиническое воспаление)
Pepper и соавт. [31] (2017) (post-hoc analysis) РКИ RAVE	Уровень КЛП на 2-м или 6-м месяце лечения ритуксимабом предсказывал рецидив в течение 18 месяцев у ПР3-позитивных пациентов. Слабая корреляция уровня КЛП с BVAS, СРБ, лейкоцитами
Martinez Valenzuela и соавт. [33] (2018)	Уровень КЛП в ремиссии был ниже, чем в острой фазе, но выше, чем у здоровых лиц (субклиническое воспаление). Исходный уровень КЛП в ремиссии выше у пациентов, у которых позже снизилась СКФ. Уровень КЛП выше у пациентов с персистирующим титром АНЦА, не коррелировал с СРБ
Bai и соавт. [34] (2022). Пациенты с МПО-ААВ	Уровень КЛП в сыворотке у пациентов с активным ААВ был выше, чем в ремиссии и у здоровых. КЛП положительно коррелировал с BVAS, СРБ, СОЭ и титром АНЦА-МПО
Michailidou D. и соавт. [39] (2022).	У пациентов наблюдалось повышение уровня КЛП по сравнению со здоровыми лицами. КЛП не был связан с активностью заболевания, однако его уровни коррелировали с системным воспалением (СРБ, СОЭ) и ухудшением функции почек (сывороточным креатинином)
Romand X. и соавт. [195] (2023) post-hoc analysis данных РКИ MAINRITSAN	Увеличение уровня КЛП через 6 месяцев поддерживающей терапии было независимо связано с риском последующего снижения функции почек у пациентов с ААВ в течение следующих 12 месяцев
Примечание – КЛП – кальпротектин, ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит, ПР3 – протеиназа 3, МПО – миелопероксидаза, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, РКИ – рандомизированное клиническое исследование	

Таким образом, среди неспецифических маркеров нейтрофильной активации КЛП обладает наиболее убедительной доказательной базой при ААВ и рассматривается как кандидат для мониторинга субклинического воспаления и прогнозирования рецидивов заболевания.

1.8.4 Миелопероксидаза

Миелопероксидаза (МПО) – это фермент азурофильных гранул нейтрофилов, в меньшей степени представленный в моноцитах и макрофагах, который высвобождается при их активации [196]. В норме МПО выполняет ключевую эффекторную функцию в системе врожденного иммунитета [196]: продуцирует хлорноватистую кислоту (HOCl) и другие сильные окислители, а также участвует

в формировании НВЛ, которые уничтожают бактерии и другие патогенные микроорганизмы.

Помимо антимикробной функции, МПО имеет патогенное значение. С одной стороны, внеклеточное высвобождение МПО при активации нейтрофилов участвует в формировании оксидативного повреждения тканей. С другой стороны, МПО, экспрессируемая на поверхности нейтрофилов или высвобождаемая в составе НВЛ, становится мишенью для АНЦА, что усиливает аутоиммунный ответ.

МПО при ААВ обнаруживается в биоптатах почек пациентов и связана с выраженностью повреждения [197; 198]. В работе M. Antonelou и соавт. [197] ингибитор МПО (AZM198) в экспериментах *in vitro* снижал дегрануляцию нейтрофилов, образование НВЛ и продукцию АФК. На мышиной модели полулунного гломерулонефрита применение AZM198 приводило к уменьшению протеинурии, азотемии и количества полулуний, что подчёркивает патогенетическую значимость МПО при ААВ.

МПО рассматривается как маркер нетоза, но является неспецифичным, поскольку высвобождается не только при образовании НВЛ, но и при других формах активации и гибели нейтрофилов. Есть данные о том, что концентрация МПО увеличивается при ревматоидном артрите (РА) и СКВ [183; 199; 200].

Несмотря на значимость МПО в патогенезе ААВ, данные о её уровне в сыворотке у больных ограничены и неоднозначны. Современные данные указывают на повышение уровня циркулирующей МПО при активном ААВ с последующим снижением в ремиссии, что отражает степень активации нейтрофилов и позволяет рассматривать МПО как потенциальный маркер активности заболевания [30; 197; 201].

Однако интерпретация значений сывороточной МПО может быть затруднена ввиду того, что МПО может связываться с АНЦА-МПО с образованием иммунных комплексов [196], а также подвергаться воздействию эндогенного ингибитора МПО (церулоплазмина) [202]. Это приводит к занижению её определяемого уровня, и, в частности, проявляется более высокими значениями МПО у пациентов

с АНЦА-ПР3-ассоциированным гломерулонефритом (ГН) по сравнению с АНЦА-МПО-ГН [197].

Таким образом, МПО является ключевым медиатором повреждения при ААВ, однако её роль как изолированного сывороточного биомаркера остаётся недостаточно определённой и требует дальнейшего изучения.

1.8.5 Нейтрофильная эластаза

Нейтрофильная эластаза (НЭ) – сериновая протеаза, локализованная в азурофильных гранулах нейтрофилов [203]. НЭ высвобождается при различных формах активации нейтрофилов, например, дегрануляции или в процессе нетоза, поэтому считается неспецифическим маркером нетоза. Внутриклеточно НЭ участвует в деконденсации хроматина, расщепляя гистоны и обеспечивая формирование НВЛ, тогда как внеклеточно она обладает выраженным протеолитическим действием, повреждая эндотелий, базальные мембраны и компоненты внеклеточного матрикса (эластин, коллаген, фибронектин) [141; 203].

Сообщалось, что НЭ способствует развитию фиброза легких. В условиях *in vitro* было показано, что присутствие НЭ активирует фибробласты и их дифференцировку в миофибробласты [204]. Соответственно, ингибитор НЭ ослаблял легочный фиброз в экспериментальных мышиных моделях [205].

Клиническая роль свободной НЭ в сыворотке крови, как самостоятельного маркера ААВ, остаётся не совсем ясной. В исследовании M. Surmiak и соавт. [30] уровень сывороточной НЭ был выше у пациентов в активной стадии ГПА по сравнению с больными в состоянии ремиссии и здоровыми лицами. В этом же исследовании авторы показали связь уровня НЭ с комплексом МПО-ДНК, что поддерживает точку зрения об участии НЭ в НВЛ-ассоциированных механизмах заболевания.

Таким образом, НЭ имеет патогенетическую значимость, но ее клиническая ценность как изолированного сывороточного биомаркера при ААВ остается недостаточно изученной.

1.8.6 Белок группы высокой мобильности 1 (HMGB1)

High Mobility Group protein B1 (HMGB1) – амфотерин, алармин 1, относится к семейству негистоновых ядерных белков и является одной из ключевых молекул, ассоциированных с повреждением (DAMPs), усугубляя воспалительную реакцию путем дальнейшего привлечения и активации нейтрофилов и других иммунных клеток [206; 207]. В физиологических условиях HMGB1 локализован в ядре, но при активации иммунных клеток или клеточном стрессе секретируется макрофагами и нейтрофилами, либо пассивно высвобождается из некротически погибающих клеток [208]. HMGB1 может высвобождаться из нейтрофилов при нетозе [209], поэтому потенциально его можно рассматривать как неспецифический маркер нетоза.

HMGB1 в контексте ААВ рассматривается как медиатор, связывающий клеточное повреждение, активацию врождённого иммунитета и воспаление. HMGB1 при ААВ способствует активации нейтрофилов, транслокации АНЦА-антигенов на мембрану и образованию НВЛ [210; 211]. HMGB1 также участвует в повреждении эндотелия, в том числе клубочков почек: C. Wang и соавт. [212] предположили, что HMGB1 способствует повреждению эндотелиальных клеток клубочков при ААВ за счет усиления взаимодействия эндотелия и нейтрофилов.

В ряде клинических исследований показано повышение уровня HMGB1 при активном ААВ и его корреляция с активностью заболевания и поражением почек [35–37]. Однако другие авторы не подтверждают связи HMGB1 с активностью ААВ или прогнозом [40]. Вероятно, HMGB1 отражает степень тканевого повреждения и клеточного стресса, а не специфические процессы нетоза, что ограничивает его клиническую ценность как изолированного биомаркера. Однако он может быть полезен в комбинации с другими маркерами.

Таким образом, данные литературы подтверждают важную роль нейтрофилов и нетоза в патогенезе ААВ, однако необходима комплексная оценка нескольких маркеров одновременно. Остаётся недостаточно изученным клиническое значение маркеров нетоза, их взаимосвязь с активностью заболевания и динамика на фоне терапии. Кроме того, отсутствует единый подход к интерпретации получаемых данных, что затрудняет их внедрение в клиническую

практику. Следовательно, дальнейшее исследование активации нейтрофилов при ААВ представляется актуальным и обоснованным, поскольку может способствовать улучшению диагностики, мониторинга, прогноза данного заболевания, а также открывает новые пути для целенаправленных терапевтических стратегий.

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследуемых, дизайн исследования

В исследование включено 148 пациентов с ААВ, которые проходили амбулаторное либо стационарное обследование и лечение в клинических подразделениях ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в 2023-2025 гг. Среди участников преобладали пациенты с ГПА – их доля составила 74% (109 человек); доля больных с МПА – 26% (39 человек). Повторно обследовано 64 пациента с ААВ (47 с ГПА, 17 с МПА). Контрольную группу сформировали из 33 относительно здоровых лиц, у которых отсутствовали ревматические заболевания, злокачественные новообразования, а также острые и хронические инфекционные процессы. Исследование состояло из двух этапов: 1-й этап – обсервационное когортное одномоментное, 2-й этап – проспективное (Рисунок 2).

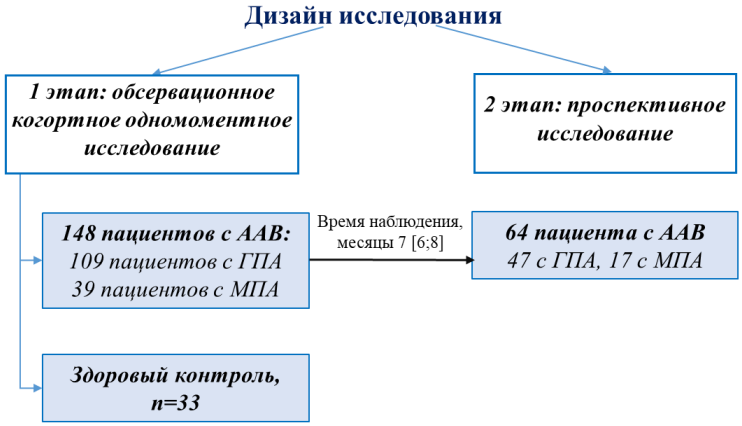


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Общая характеристика исследуемых представлена в Таблице 3.

Пациенты с ААВ и здоровые лица были сопоставимы по возрасту (Таблица 3). В контрольной группе по сравнению с пациентами с ААВ преобладали женщины (p = 0,003). Соотношение мужчин и женщин в группе пациентов с ААВ составило 1:1,8. Пациенты с МПА были старше как в дебюте заболевания (p = 0,01), так и на момент включения в исследование (p = 0,002) по сравнению с пациентами с ГПА. В группе больных МПА по сравнению с ГПА преобладали женщины

(p = 0,04). Длительность заболевания и срок установления диагноза были сопоставимы между двумя фенотипами ААВ (p = 0,14 и p = 0,6 соответственно).

Таблица 3 – Общая характеристика исследуемых пациентов и лиц здорового контроля

Показатели	*ГПА (n = 109)*	*МПА (n = 39)*	*ААВ всего (n = 148)*	*Здоровый контроль (n = 33)*
Возраст на момент включения в исследование, лет (Me [25-й; 75-й перцентили])	51 [38; 60]	60 [47; 65] *	53 [39,5; 61,5]	51 [34; 56]
Возраст в дебюте заболевания, лет (Me [25-й; 75-й перцентили])	49 [34; 57]	57 [43; 64] *	50 [36; 59]	–
Женский пол, n, %	65 (60)	30 (77) *	95 (64)	30 (91) **
Длительность заболевания на момент включения, месяцы (Me [25-й; 75-й перцентили])	18 [9; 40]	30 [11; 63]	20 [9; 45,5]	–
Время до установки диагноза, месяцы (Me [25-й; 75-й перцентили])	6 [3; 13]	5 [2; 15]	6 [2,5; 13,5]	–

Примечание – Значения представлены как Me [25%; 75%-е перцентили], где Me – медиана, n – количество пациентов в группах, ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит, ГПА – гранулематоз с полиангиитом, МПА – микроскопический полиангиит, * – p < 0,05 при сравнении пациентов с ГПА и МПА; ** – p < 0,05 при сравнении больных ААВ и здоровых лиц контроля.

Более половины больных (51%) на момент включения в исследование были в возрасте от 51 до 70 лет. Дебют заболевания у трети пациентов (30,5%) был в возрасте от 51 до 60 лет, тогда как на возрастную группу 31-40 лет пришелся второй по значимости пик, составивший 20% (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение группы больных по возрасту в момент исследования и в дебюте заболевания

Возраст в момент исследования, годы	*Число больных, n, %*	*Возраст в дебюте заболевания, годы*	*Число больных, n, %*
До 18	0	**До 18**	5 (3%)
18-30	14 (9,5%)	**18-30**	14 (9,5%)
31-40	25 (17%)	**31-40**	29 (20%)
41-50	25 (17%)	**41-50**	27 (18%)
51-60	42 (28%)	**51-60**	45 (30,5%)
61-70	34 (23%)	**61-70**	25 (17%)
71 и старше	8 (5,5%)	**71 и старше**	3 (2%)

Среди 148 больных 78 (53%) пациентов имели длительность заболевания более 12 месяцев.

У 52 (35%) больных диагноз установлен в течение первых 3 месяцев от дебюта ААВ, у 108 (73%) – в течение первого года заболевания из 148 больных ААВ. Доля пациентов, у которых диагноз был установлен более чем через 12 месяцев от дебюта, составила 27% (у 40 из 148 пациентов).

Критерии включения и невключения

Критериями включения в исследование были:

1) подписанное пациентом информированное согласие;

2) возраст больных ≥ 18 лет;

3) достоверный диагноз гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита.

Критериями невключения в исследование были:

1) отсутствие информированного согласия;

2) возраст больных до 18 лет;

3) терминальная стадия почечной недостаточности;

4) хроническая сердечно-сосудистая недостаточность III-IV класса по NYHA (New York Heart Association, Нью-Йоркская Кардиологическая Ассоциация) и декомпенсированная печеночная и легочная недостаточность;

5) острые инфекционные заболевания;

6) онкологические заболевания на момент включения;

7) беременность и/или кормление грудью в период исследования.

У всех обследованных пациентов проводился комплексный анализ факторов, имеющих значение при ААВ: возраст манифестации заболевания, длительность ААВ на момент исследования, нозологическая принадлежность (ГПА, МПА), серологический профиль (наличие и тип АНЦА), наличие органных поражений, показатели индекса активности васкулита (Приложение А. Бирмингемский индекс активности васкулита, Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS] version 3) [213] и индекса повреждения (Приложение Б. Vasculitis Damage Index, VDI) [214], сопутствующие заболевания, терапия (длительность терапии глюкокортикоидами

(ГК) и иммуносупрессантами, суммарные дозы циклофосфамида, ритуксимаба). Сбор клинических и лабораторных данных проводился как ретроспективно (анамнестически и по данным первичной документации), так и при осмотре на момент включения в исследование.

Исследование получило одобрение локального этического комитета при ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (протокол № 20 от 12.10.2023). Его проведение осуществлялось в рамках фундаментальной научной темы «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний» (номер государственной регистрации 122040400024-7) и при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (РНФ) № 25-25-00245 «Маркеры нетоза при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях». Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии ААВ

Диагноз ААВ устанавливался на основании комплексной оценки, включающей клиническую картину, результаты лабораторных и инструментальных исследований, а также анализ гистологического исследования при доступности биопсийного материала. Пациенты соответствовали критериям Американской коллегии ревматологов – American College of Rheumatology (ACR) 1990 года [215], пересмотренной номенклатуре васкулита, принятой Консенсусной конференцией в Чапел-Хилле в 2012 г. [3], а также классификационным критериям, предложенным экспертами ACR и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) – (ACR/EULAR, 2022 г.) [49; 53] для ГПА и МПА после исключения заболеваний-имитаторов.

Диагноз ААВ подтвержден при морфологическом исследовании у 53 больных (36%), в том числе биопсия слизистой верхних дыхательных путей (ВДП) была выполнена у 16 пациентов (30%), биопсия почки – у 15 (28%), биопсия легкого – у 9 (17%), биопсия кожно-мышечного лоскута – у 2 (4%), биопсия тканей орбиты – у 7 (13%), биопсия других органов и тканей – у 4 (8%) пациентов.

Клиническая характеристика обследованных больных

Как видно из Таблицы 5, наиболее частыми клиническими проявлениями в анамнезе у пациентов с ААВ были поражение ЛОР-органов, легких, почек, конституциональные симптомы и вовлечение опорно-двигательного аппарата. Для пациентов с ГПА в анамнезе было характерно преобладание поражения ЛОР-органов ($p < 0,001$) и органа зрения ($p = 0,0004$), у больных МПА – поражение почек ($p < 0,001$). Такая закономерность в распределении частоты клинических проявлений наблюдалась и на этапе включения пациентов в исследование.

Таблица 5 – Частота клинических и лабораторных проявлений АНЦА-ассоциированного васкулита за весь период заболевания и на момент включения в исследование

Показатели	*В анамнезе*		*На момент включения*		*В анамнезе*	*На момент включения*
	ГПА, n = 109, n (%)	*МПА, n = 39, n (%)*	*ГПА, n = 109, n (%)*	*МПА, n = 39, n (%)*	*Всего, n = 148, n (%)*	
Конституциональные проявления	71 (65)	30 (77)	15 (13,7)	5 (13)	101 (68)	20 (13,5)
Артриты/артралгии/миалгии	57 (52)	27 (69)	31 (28,4)	9 (23)	84 (57)	40 (27)
Поражение кожи	26 (24)	13 (33)	10 (9)	4 (10)	39 (26)	14 (9,5)
Поражение органа зрения	49 (45) *	5 (13)	35 (32) #	3 (7,7)	54 (36,5)	38 (26)
Поражение ЛОР-органов	104 (95) *	11 (28)	68 (62) #	1 (2,5)	116 (78)	69 (47)
Поражение легких	76 (70)	30 (77)	36 (33)	12 (31)	106 (72)	48 (32)
Сердечно-сосудистые проявления	14 (13)	9 (23)	13 (12)	4 (10)	23 (15,5)	17 (11,5)
Поражение ЖКТ	4 (3,7)	1 (2,5)	1 (1)	1 (2,5)	5 (3)	2 (1)
Поражение почек	57 (52)	35 (90) *	25 (23)	16 (41) #	92 (62)	41 (28)
Неврологические проявления	29 (26,6)	13 (33)	20 (18,3)	6 (15)	42 (28)	26 (17,5)
Повышение АНЦА-ПР3	71 (65) *	7 (18)	54/104 (52) #	5/38 (13)	78 (52,7)	59/142 (41,5)
Повышение АНЦА-МПО	12 (11)	28 (72) *	6/105 (5,7)	16/38 (42) #	40 (27) **	22/143 (15)
АНЦА недифференцированные	5 (5)	2 (5)	–	–	7 (4,7)	–
АНЦА-негативные	21 (19) *	2 (5)	44/104 (42,3)	17/38 (45)	23 (15,5)	61/142 (43) **

Примечание – n – количество пациентов; ГПА – гранулематоз с полиангиитом, МПА – микроскопический полиангиит, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ПР3 – протеиназа 3, МПО – миелопероксидаза. * – $p < 0,05$ при сравнении ГПА с МПА в анамнезе, # – $p < 0,05$ при сравнении ГПА с МПА на момент включения, ** – $p < 0,05$ при сравнении пациентов с ААВ в анамнезе и на момент включения. Измерение АНЦА на момент включения в исследование выполнено не у всех пациентов, в связи с чем проценты приведены от числа пациентов, которым выполнено исследование АНЦА.

АНЦА-позитивность в анамнезе была у 125 (84,5%) из 148 пациентов с ААВ, с наибольшей частотой при МПА – у 37 (95%) из 39 пациентов (Таблица 5). Доля пациентов с АНЦА-негативным статусом была статистически значимо выше у пациентов с ГПА по сравнению с МПА ($p = 0,04$). У больных ГПА в анамнезе преобладали АНЦА-ПР3 ($p < 0,001$), тогда как для пациентов с МПА было характерно наличие АНЦА-МПО ($p < 0,001$). Аналогичная тенденция сохранялась при включении в исследование, при этом доля пациентов с АНЦА-негативностью была значимо выше по сравнению с анамнестическими данными ($p < 0,001$). Частота АНЦА-ПР3-позитивности имела тенденцию к снижению ($p = 0,057$), а частота АНЦА-МПО-позитивности была значимо ниже на момент включения ($p = 0,02$), чем в дебюте заболевания.

У всех пациентов, у которых в дебюте заболевания отмечалось повышение АНЦА без дифференциации по специфичности, при включении в исследование была выполнена повторная серологическая оценка методом иммуноферментного анализа. Во всех случаях ($n = 7$) специфические антитела (АНЦА-ПР3, АНЦА-МПО) оказались отрицательными (Таблица 5).

На момент включения в исследование 90,5% больных ААВ получали ГК (Таблица 6), у 17% из них длительность приема была не более одного месяца. Медиана суточной дозы ГК составила 13,75 [7,5; 22,55] мг в пересчете на преднизолон. Продолжительность приема ГК была значимо выше у пациентов с МПА ($p = 0,003$). Больные МПА достоверно чаще получали микофенолата мофетил (ММФ) ($p = 0,006$) и ритуксимаб (РТМ) ($p = 0,04$) при включении в исследование по сравнению с больными ГПА. Суммарные кумулятивные дозы циклофосфамида и РТМ не различались между пациентами с ГПА и МПА.

Оценка активности и необратимого повреждения органов

Оценка активности ААВ проводилась с применением стандартизированного международного инструмента – Бирмингемского индекса активности васкулита версии 3, BVAS (Приложение А) [213]. BVAS включает оценку 9 органов и систем по 56 клиническим, лабораторным и инструментальным признакам. Максимальный балл: 63 для новых/ухудшающихся признаков, 33 для

персистирующих, при превышении максимальной суммы баллов в разделе учитывался максимальный балл. Регистрировались только признаки, непосредственно связанные с активностью васкулита. Новые/ухудшающиеся проявления фиксировались, если они возникали в течение предыдущих 4 недель; стойкие – если сохранялись не более 3 месяцев при отсутствии ухудшения в последние 4 недели. При одновременном наличии новых/ухудшающихся и стойких изменений все признаки оценивались как новые/ухудшающиеся проявления.

Таблица 6 – Лекарственная терапия, проводимая у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом

Показатели	*ГПА (n = 109)*	*МПА (n = 39)*	*Всего (n = 148)*
Без терапии на момент включения, n (%)	8 (7,3)	3 (7,7)	11 (7,5)
ГК на момент включения, n (%)	99 (91)	35 (90)	134 (90,5)
Доза ГК в пересчете на преднизолон на момент включения, Me [25-й; 75-й перцентиль], мг/сут	15 [10; 25]	10 [5; 20]	13,75 [7,5; 22,5]
Продолжительность приема ГК на момент включения, Me [25-й; 75-й перцентиль], месяцы	8 [2; 22]	18 [7; 40]	9 [2; 25]
Иммуносупрессанты на момент включения, n (%)	47 (43)	19 (49)	66 (45)
Иммуносупрессанты в анамнезе, n (%)	77 (71)	33 (85)	110 (74)
Микофенолата мофетил на момент включения, n (%)	22 (20)	13 (33)	35 (24)
Микофенолата мофетил в анамнезе, n (%)	29 (26,6)	20 (51) *	49 (33)
Азатиоприн на момент включения, n (%)	9 (8)	3 (7,7)	12 (8)
Азатиоприн в анамнезе, n (%)	14 (13)	8 (20,5)	22 (15)
Метотрексат на момент включения, n (%)	16 (14,7)	1 (2,6)	17 (11,5)
Метотрексат в анамнезе, n (%)	26 (24)	3 (7,7)	29 (19,5)
Циклофосфамид на момент включения, n (%)	2 (1,8)	3 (7,7)	5 (3)
Циклофосфамид в анамнезе, n (%)	48 (44)	20 (51)	68 (46)
Суммарная доза циклофосфамида в анамнезе, Me [25-й; 75-й перцентиль], г	3 [1,05; 5,3]	4,1 [1; 6]	3,1 [1; 5,8]
Ритуксимаб, n (%)	29 (26,3)	17 (44,7) *	46 (31)
Суммарная доза ритуксимаба на момент включения, Me [25-й; 75-й перцентиль], г	3 [2; 3,5]	3,5 [2; 5]	3 [2; 4]
Примечание – n – количество пациентов в группах; ГПА – гранулематоз с полиангиитом, МПА – микроскопический полиангиит, ГК – глюкокортикоиды, * – $p < 0,05$ при сравнении пациентов с ГПА и МПА.			

При первой оценке васкулита регистрировались все признаки независимо от их длительности. Ремиссия определялась как BVAS = 0 на фоне стабильных клинико-лабораторных проявлений и применения поддерживающих схем терапии глюкокортикоидами/иммуносупрессантами/ циклических курсов РТМ. Значение BVAS ≥ 1 соответствовало наличию активности васкулита. Повышение индекса BVAS отражает увеличение тяжести ААВ. В связи с отсутствием стандартизированной шкалы пороговых значений для стратификации степени активности ААВ в настоящей работе использованы три уровня, отражающие возрастание активности ААВ: BVAS 1-4 балла, BVAS 5-14 и BVAS ≥ 15 баллов.

Активность ААВ при подсчете с помощью индекса BVAS в общей группе ААВ составила 5 [1; 10,5] баллов и была сопоставима у больных ГПА и МПА (p = 0,19) (Таблица 7). У пациентов с МПА на момент включения в исследование достоверно чаще фиксировалась ремиссия заболевания (BVAS = 0 баллов) по сравнению с ГПА (p = 0,016).

Таблица 7 – Индекс активности (BVAS) у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом на момент включения в исследование

Показатели	*ГПА, n = 109*	*МПА, n = 39*	*Всего, n = 148*
BVAS, Me [25-й; 75-й перцентиль], баллы	6 [2; 10]	4 [0; 11]	5 [1; 10,5]
BVAS 0 баллов, n (%)	20 (18,3)	15 (38,5) *	35 (24)
BVAS 1-4 балла, n (%)	28 (25,7)	5 (12,8)	33 (22)
BVAS 5-14 баллов, n (%)	41 (37,6)	14 (35,9)	55 (37)
BVAS ≥ 15 баллов, n (%)	20 (18,3)	5 (12,8)	25 (17)
Примечание – n – количество пациентов; ГПА – гранулематоз с полиангиитом, МПА – микроскопический полиангиит, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита, * – p < 0,05 при сравнении пациентов с ГПА и МПА.			

Медиана активности у мужчин составила 5 [2;14] баллов, у женщин – 5 [0;9] баллов (p = 0,056). Не было выявлено корреляции индекса BVAS с возрастом больных (p = 0,8).

Повреждение органов оценивалось с использованием индекса VDI (Vasculitis Damage Index) [214] (Приложение Б), включающего 64 пункта, отражающих необратимые повреждения 11 органов и систем. При использовании VDI

учитывались признаки, сохранявшиеся более 3 месяцев с момента возникновения васкулита, либо в результате самого заболевания или побочных эффектов лечения, либо любой другой сопутствующей патологии, возникшей после постановки диагноза васкулита. Каждому признаку присваивался 1 балл. Индекс VDI имеет необратимый и кумулятивный характер.

На момент включения в исследование у больных ААВ медиана индекса VDI составила 1 [0; 3] балл. У больных ГПА значимо чаще регистрировалось повреждение ЛОР-органов (у 49 (45%) из 109 против 4 (10%) из 39; p = 0,0001) по сравнению с МПА. При МПА достоверно чаще было повреждение почек (у 12 (31%) из 39 против 13 с ГПА (12%) из 109; p = 0,009) (Таблица 8).

Таблица 8 – Индекс повреждения (VDI) у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом на момент включения в исследование

Показатели	*ГПА, n = 109, n (%)*	*МПА, n = 39, n (%)*	*Всего, n = 148, n (%)*
VDI, Me [25-й; 75-й перцентиль], баллы	1 [0;3]	1 [0;3]	1 [0;3]
Скелетно-мышечные проявления	10 (9)	8 (20,5)	18 (12)
Кожа/слизистые оболочки	0	0	0
Орган зрения	47 (43)	18 (46)	65 (44)
ЛОР-органы	49 (45) *	4 (10)	53 (36)
Легкие	5 (4,6)	6 (15,4)	11 (7,5)
Сердечно-сосудистая система	1 (1)	0	1 (0,7)
Периферические сосуды	2 (1,8)	3 (7,7)	5 (3,4)
Желудочно-кишечный тракт	0	0	0
Почки	13 (12)	12 (31) *	25 (17)
Нервная система	11 (10)	6 (15,4)	17 (11,5)
Прочее	8 (7,3)	5 (13)	13 (9)

Примечание – n – количество пациентов; ГПА – гранулематоз с полиангиитом, МПА – микроскопический полиангиит, VDI – индекс повреждения при васкулите, * – p < 0,05 при сравнении пациентов с ГПА и МПА.

Оценка поражения почек

У 92 (62%) из 148 пациентов с ААВ имелись признаки поражения почек за весь период заболевания. Поражение почек на момент включения оценивалось с

использованием почечного домена индекса BVAS: у 41 (28%) пациента на момент включения в исследование отмечались признаки поражения почек. Характер и тяжесть поражения почек оценивали по комплексу лабораторных показателей, включающих уровень креатинина сыворотки крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), наличие гематурии (10 и более эритроцитов в поле зрения) и/или протеинурии (более 1 грамма в разовой порции мочи или более 0,2 грамм в суточном анализе мочи), не связанных с другими причинами. Уровень креатинина ≥ 125 мкмоль/л считали повышенным, согласно индексу BVAS. Расчет скорости клубочковой фильтрации проводили по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Среди 41 пациента с поражением почек на момент включения наиболее частыми проявлениями были гематурия (88%) и протеинурия (54%), тогда как повышение уровня креатинина отмечалось реже – у 16 (39%) больных. Частота развития гематурии, протеинурии, величина мочевого осадка, а также наличие артериальной гипертензии между ГПА и МПА статистически не различались ($p > 0,05$) (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели поражения почек на момент включения у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом согласно индексу BVAS (почечный домен)

Показатели	*ГПА, n = 25, n (%)*	*МПА, n = 16, n (%)*	*Всего, n = 41, n (%)*
Артериальная гипертензия (диастолическое давление > 95 мм рт. ст.), n (%)	9 (36)	4 (25)	13 (32)
Протеинурия > 1 грамм в разовой порции мочи или > 0,2 г/сут, n (%)	14 (56)	8 (50)	22 (54)
Протеинурия, Me [25-й; 75-й перцентиль], г/сут	0,43 [0,36; 0,85]	0,7 [0,34; 1,1]	0,5 [0,36; 1,0]
Гематурия, n (%)	21 (84)	15 (94)	36 (88)
Гематурия (≥ 10 эритроцитов в поле зрения), Me [25-й; 75-й перцентиль], эр в п/зр	20 [14; 45]	26 [16; 65]	20 [15; 53]
Креатинин в сыворотке крови ≥ 125 мкмоль/л, n (%)	11 (44)	5 (31)	16 (39)
Креатинин, Me [25-й; 75-й перцентиль], мкмоль/л	143,7 [131,4; 210,5]	164,05 [139,1; 291]	145,1 [136; 210,5]
BVAS почечный, Me [25-й; 75-й перцентиль], баллы	10 [5; 10]	8 [6; 10]	10 [6; 10]
Примечание – n – количество пациентов; ГПА – гранулематоз с полиангиитом, МПА – микроскопический полиангиит, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита.			

Морфологическая верификация АНЦА-ГН была проведена у 15 (16,3%) из 92 больных с поражением почек. У 14 из них выявлены характерные признаки pauci-иммунного (малоиммунного) экстракапиллярного гломерулонефрита с образованием полулуний (от 4 до 95%), у одного пациента морфологическая картина соответствовала некротизирующему васкулиту.

Клиническим эквивалентом БПГН считали сочетание мочевого синдрома с быстро прогрессирующим течением почечной недостаточности (нарастание уровня креатинина сыворотки крови в 2 раза и больше менее чем за 3 месяца). У 35 (23,6%) из 148 пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом был верифицирован БПГН. Частота развития БПГН была достоверно выше в группе МПА (у 19 [49%] из 39) по сравнению с ГПА (у 16 [15%] из 109), $p < 0,0001$. АНЦА были обнаружены у 34 (97%) пациентов с БПГН с распределением специфичности: у 19 (54%) выявлены АНЦА-ПР3, у 14 (40%) АНЦА-МПО, у 1 (3%) недифференцированные АНЦА. БПГН на момент включения диагностировался у 5 (12%) из 41 больного с поражением почек.

На момент включения в исследование стойкое повышение уровня креатинина (длительностью> 3 месяцев без признаков прогрессирования) отмечено у 15 пациентов, а стойкая протеинурия – у 4 из 92 пациентов; данные изменения расценивались как проявление хронического повреждения почек и учитывались при расчете индекса VDI.

Характеристика обследованных больных в динамике

В динамическое наблюдение было включено 64 пациента с ААВ (47 с ГПА, 17 с МПА). Клинические проявления, лабораторные показатели, а также значения индексов активности и повреждения органов у пациентов в динамике представлены в Таблице 10. Медиана времени повторной оценки пациентов составила 7 [6; 8] месяцев. За период наблюдения зарегистрирован один летальный исход в подгруппе пациентов с ГПА, что составило 1% (1 из 109) в данной группе.

В общей группе больных ААВ в динамике отмечалось значимое снижение частоты поражения ЛОР-органов, органа зрения, легких, почек, сердечно-сосудистой системы, кожи и опорно-двигательного аппарата ($p < 0,05$). У

пациентов с ГПА достоверное уменьшение частоты клинических проявлений регистрировалось для поражения ЛОР-органов, органа зрения, легких, сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата ($p < 0,05$). У больных МПА значимого снижения частоты клинических проявлений в динамике не отмечено, что можно объяснить тем, что у пациентов с МПА достоверно чаще наблюдалась ремиссия заболевания на момент включения по сравнению с больными ГПА.

Частота АНЦА-позитивности в исходной точке и при повторном обследовании не различалась ($p > 0,05$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Клинико-лабораторные проявления и индексы активности и повреждения у повторно обследованных пациентов с ААВ

Показатели	*ГПА, n = 47, n, %*		*МПА, n = 17, n, %*		*Всего, n = 64, n, %*	
	На момент включения	В динамике	На момент включения	В динамике	На момент включения	В динамике
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*
Конституциональные проявления	4 (8)	0	0	0	4 (6)	0
Артриты/артралгии/ миалгии	13 (28)*	1 (2)	2 (12)	1 (6)	15 (23)**	1 (1,5)
Поражение кожи	4 (8,5)	0	2 (12)	0	6 (9)**	0
Поражение органа зрения	16 (34)*	3 (6,4)	2 (12)	0	18 (28)**	3 (4,7)
Поражение ЛОР-органов	32 (68)*	8 (17)	0	1 (6)	32 (50)**	9 (14)
Поражение легких	13 (28)*	0	3 (18)	3 (18)	16 (25)**	3 (4,7)
Сердечно-сосудистые проявления	7 (15)*	0	2 (12)	0	9 (14)**	0
Поражение ЖКТ	1 (2)	0	0	0	1 (1,5)	0
Поражение почек	10 (21)	3 (6)	6 (35)	3 (18)	16 (25)**	6 (9)
Неврологические проявления	4 (8,5)	0	2 (12)	0	6 (9)	0
СОЭ, Me [25-й; 75-й перцентили], мм/ч	18 [9; 50]*	10 [6; 16]	26 [18; 34]	15 [8; 36]	20 [10; 43,5]**	12 [7; 19]
СРБ, Me [25-й; 75-й перцентили], мг/л	5,05 [1,7; 18,3]*	1,9 [0,5; 4,2]	2,3 [0,9;	1,8 [0,4; 6,7]	3,6 [1,3; 13,3]**	1,85 [0,5; 4,5]

Продолжение таблицы 10

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*
Креатинин, Me [25-й; 75-й перцентили], мкмоль/л	87 [74; 111]	90 [75; 105]	99 [79; 139]	90 [79; 129]	89,6 [74; 116]	90,1 [75; 108,2]
СКФ, Me [25-й; 75-й перцентили]	73 [53; 92]	77 [55; 86]	61 [46; 69]	63 [42; 78]	69 [49; 87]	76,5 [54; 85]
Повышение АНЦА-ПР3	23 (51)/45	8 (42)/19	1 (6)/16	0/5	24 (39)/61	8 (33)/24
Повышение АНЦА-МПО	2 (4)/45	1 (4)/23	6 (37,5)/16	3 (30)/10	8 (13)/61	4 (12)/33
BVAS, Me [25-й; 75-й перцентили], баллы	5 [2; 10]*	0 [0; 2]	1 [0; 6]	0 [0; 3]	4 [0; 9] **	0 [0; 2]
VDI, Me [25-й; 75-й перцентили], баллы	2 [0; 4]	2 [1; 4]*	2 [1; 3]	2 [1; 4]#	2 [0; 3,5]	2 [1; 4] **

Примечание – n – количество пациентов; ГПА – гранулематоз с полиангиитом, МПА – микроскопический полиангиит, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АНЦА-ПР3 – АНЦА со специфичностью к протеиназе 3, АНЦА-МПО – АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита, VDI – индекс повреждения при васкулите, * – $p < 0,05$ при сравнении пациентов с ГПА на момент включения и при повторном обследовании, # – $p < 0,05$ при сравнении пациентов с МПА на момент включения и при повторном обследовании, ** – $p < 0,05$ при сравнении пациентов с ААВ на момент включения и при повторном обследовании.

В общей группе пациентов отмечалось статистически значимое снижение уровней СОЭ и СРБ. В группе ГПА также зафиксировано достоверное уменьшение обоих показателей ($p < 0,05$), тогда как у больных с МПА динамика СОЭ и СРБ не достигла статистической значимости. В динамике отмечено статистически значимое снижение активности заболевания по индексу BVAS относительно исходного уровня – как в общей когорте пациентов, так и в подгруппе больных ГПА ($p < 0,05$); в группе МПА достоверного снижения не выявлено ($p > 0,05$). При этом во всех исследуемых группах зафиксировано статистически значимое увеличение индекса необратимого повреждения органов (VDI) ($p < 0,05$).

К моменту повторной оценки активность заболевания (BVAS $\geq$ 1) сохранялась у 20/64 (31%) пациентов. Среди них у одного пациента зафиксировано тяжелое обострение: увеличение BVAS с 9 до 15 баллов на фоне нарастания уровня сывороточного креатинина на 23% и снижения СКФ на 29%. У 4 пациентов отмечено легкое обострение (увеличение индекса BVAS на 5 баллов и менее по сравнению с исходным индексом). У 3 больных индекс BVAS не изменился. У 12

пациентов наблюдалось снижение BVAS, однако ремиссия (BVAS = 0 баллов) не была достигнута.

2.2 Методы исследования

В рамках исследования всем пациентам выполняли стандартный комплекс лабораторных и инструментальных обследований – в соответствии с действующими стандартами медицинской помощи при системных васкулитах [216–218]. В лабораторное обследование входили клинический анализ крови, определение СРБ и АНЦА, измерение концентрации сывороточного креатинина с последующим расчетом СКФ, общий анализ мочи и оценка суточной протеинурии. Общеклинические и биохимические исследования выполняли в клинико-биохимической лаборатории ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой» под руководством к. б. н. Л. Н. Кашниковой. Исследования иммунологических показателей по показаниям проводили в лаборатории иммунодиагностики, возглавляемой к. м. н. Е. П. Саляновой.

При выполнении клинического анализа крови учитывали число лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов. Референсные интервалы составляли соответственно 4,0-9,0×10⁹/л, 2,04-5,80×10⁹/л, 1,20-3,00×10⁹/л и 150-390×10⁹/л. СОЭ определяли методом Вестергрена; референсными считали значения не более 20 мм/ч у женщин и не более 30 мм/ч у мужчин.

Уровень СРБ в сыворотке крови определяли методом иммунонефелометрии с использованием стандартизированных наборов реагентов в соответствии с протоколом производителя. Референсные значения рассматривались как нормальные при показателях ≤ 5 мг/л.

Уровень АНЦА оценивался методом ИФА с учетом различных референсных значений лаборатории (верхняя граница нормы составляла 5 Ед/мл, 12 Ед/мл или 20 Ед/мл в зависимости от используемых тест-систем). Для стандартизации данных все полученные результаты интерпретировались качественно (повышен/не повышен) на основании превышения верхней границы нормы, указанной производителем тест-системы для каждого конкретного измерения.

Специальные методы исследования: изучение сывороточной концентрации биомаркеров активности нейтрофилов. У больных ААВ и у лиц контрольной группы изучались следующие показатели:

1) определение расчётных нейтрофильных индексов – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) и системный иммуновоспалительный индекс (systemic immune-inflammation index, SII);

2) оценка уровня спонтанного нетоза и функциональной активности нейтрофилов;

3) количественное определение маркеров нетоза в сыворотке крови: комплекс МПО-ДНК, CitH3, КЛП, МПО, НЭ и HMGB1.

Исследование функционального состояния (активности) нейтрофилов и уровня спонтанного нетоза было выполнено в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», МЗ РФ) в лаборатории клеточной биологии и трансляционной медицины под руководством заведующей лабораторией, доктора физико-математических наук А. Н. Свешниковой.

Сывороточные концентрации CitH3, НЭ, МПО и КЛП определялись кандидатом биологических наук М. В. Черкасовой в лаборатории тромбовоспаления ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой» (заведующая лабораторией – д. м. н. профессор Т. М. Решетняк).

Определение сывороточного КЛП и HMGB1 проводили М. Е. Диатроптов, М. А. Диатроптова, Ж. Г. Верижникова и Е. Ю. Самаркина в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой» (под руководством зав. лабораторией, доктора медицинских наук А. С. Авдеевой).

Содержание комплекса МПО-ДНК в сыворотке определяли в лаборатории белков гормональной регуляции Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова Российской академии наук

(ИБХ РАН). Исследование выполнялось под руководством главного научного сотрудника, доктора химических наук, профессора А. А. Белогурова в лаборатории белков гормональной регуляции.

Автор выражает благодарность всем коллегам, принимавшим участие в выполнении этих исследований.

В Таблице 11 представлено количество пациентов и здоровых лиц, у которых были определены исходные уровни исследуемых маркеров.

Таблица 11 – Распределение обследованных больных и здоровых лиц контрольной группы в зависимости от полноты исследования исходных маркеров

Показатели	*ГПА (n = 109), n*	*МПА (n = 39), n*	*Всего у больных ААВ (n = 148), n*	*Контроль (n = 33), n*	*Итого (n = 181), n*
Нейтрофильные индексы					
NLR	109	39	148	33	181
SII	109	39	148	33	181
Маркеры нетоза					
Комплекс МПО-ДНК	57	26	83	17	100
CitH3	107	39	146	25	171
КЛП	104	37	141	32	173
МПО	107	39	146	33	179
НЭ	107	39	146	33	179
HMGB1	107	39	146	33	179
Уровень нетоза и функциональное состояние (активность) нейтрофилов					
Исследование уровня спонтанного нетоза	42	9	51	15*	66
Показатели функциональной активности нейтрофилов	21	3	24	15*	39

Примечание – n – количество пациентов; ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит, ГПА – гранулематоз с полиангиитом, МПА – микроскопический полиангиит, NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (neutrophil-to-lymphocyte ratio); SII – системный иммуновоспалительный индекс (systemic immune-inflammation index). КЛП – кальпротектин, комплекс МПО-ДНК – комплекс миелопероксидаза-дезоксирибонуклеиновая кислота, CitH3 – цитруллинированный гистон H3 (citrullinated histone H3), НЭ – нейтрофильная эластаза, МПО – миелопероксидаза, HMGB1 – белок группы высокой мобильности B1 (High mobility group protein B1), * – для оценки функциональной активности нейтрофилов и уровня спонтанного нетоза была дополнительно обследована группа из 15 практически здоровых лиц (данные предоставлены ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»).

В Таблице 12 приведено число больных, у которых исследуемые показатели были измерены повторно.

Таблица 12 – Распределение обследованных больных в зависимости от полноты исследования маркеров в динамике

Показатели	*ГПА (n = 47), n*	*МПА (n = 17), n*	*Всего у больных ААВ (n = 64), n*
Нейтрофильные индексы			
NLR	43	13	56
SII	43	13	56
Маркеры нетоза			
CitH3	47	16	63
НЭ	47	16	63
МПО	47	16	63
КЛП	39	10	49
HMGB1	44	17	61

Примечание – n – количество пациентов; ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит, ГПА – гранулематоз с полиангиитом, МПА – микроскопический полиангиит, NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (neutrophil-to-lymphocyte ratio); SII – системный иммуновоспалительный индекс (systemic immune-inflammation index). CitH3 – цитруллинированный гистон H3 (citrullinated histone H3), КЛП – кальпротектин, НЭ – нейтрофильная эластаза, МПО – миелопероксидаза, HMGB1 – белок группы высокой мобильности B1 (High mobility group protein B1).

Нейтрофильные индексы

Расчет NLR и SII выполняли по данным клинического анализа крови. NLR определяли как отношение абсолютного числа нейтрофилов к числу лимфоцитов, а SII – как произведение числа тромбоцитов и нейтрофилов, деленное на число лимфоцитов. Верхнюю границу нормы определяли по 95-му перцентилю значений, полученных в группе здорового контроля. Она составила 3,886 для NLR и 1018,123 для SII.

Уровень спонтанного нетоза и параметры функционального состояния (активности) нейтрофилов

Уровень спонтанного нетоза определялся с помощью иммунофлуоресцентного метода окрашивания мазков богатой лейкоцитами плазмы антителами против маркеров нетоза (миелопероксидазы и нейтрофильной эластазы). Подробная методика ранее описана отечественными исследователями

[219; 220]. Анализировался уровень спонтанного нетоза, исключающий какую-либо экзогенную стимуляцию. Оценка уровня нетоза проводилась на основании подсчета количества нейтрофилов, переходящих в нетоз (образование НВЛ) в препарате.

Функциональное состояние (активность) нейтрофилов исследовали в рамках экспериментальной *ex vivo* модели тромбовоспаления, описанной ранее [172; 221], в которой изучали рост площади тромба, скорость движения и адгезию нейтрофилов с использованием плоскопараллельных стеклянных проточных камер, покрытых фибриллярным коллагеном I типа. Наблюдение за движением клеток проводили методом флуоресцентной микроскопии. Оценка скорости движения нейтрофилов отражает их реакцию на локальные хемоаттрактанты; количество вовлечённых в эксперимент клеток характеризует интенсивность адгезии; динамика площади тромба позволяет косвенно оценить вклад нейтрофилов в процессы тромбообразования и тромбовоспаления.

Референсные интервалы (2,5-97,5 перцентили) для показателей спонтанного нетоза и функциональной активности нейтрофилов (в экспериментальной модели тромбовоспаления) были заимствованы по выборке здоровых лиц в возрасте от 18 до 45 лет (n = 15), исследованных по идентичному протоколу в той же лаборатории (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»). Показатели здорового контроля включали: уровень спонтанного нетоза [0,0; 5,4] %, суицидального нетоза [0,0; 5,4]%, витального нетоза [0,0; 3,1] %, скорость нейтрофилов [0,110; 0,148] мкм/с, количество адгезировавших клеток на эксперимент [25; 148] штук. У здоровых лиц контрольной группы доверительные интервалы [2,5; 97,5] % по площадям тромбов составили: 5 мин [2,0; 12,5] %, 10 мин [3,7; 16,9] %, 25 мин [11,4; 27,0] %. Показатели у больных считались повышенными при превышении верхней границы референсного интервала (97,5 перцентиль), установленного для здорового контроля

Маркеры нетоза

Определение в сыворотке крови CitH3, КЛП, МПО, НЭ и HMGB1 выполнено методом твердофазного ИФА. Концентрацию CitH3 определяли с использованием коммерческого набора Citrullinated Histone H3 (clone 11D3) ELISA Kit (Cayman Chemical, США, каталожный номер 501620), кальпротектина («Bulhmann Laboratories AG», Швейцария), миелопероксидазы (Cloud-Clone Corp., США, каталожный номер SEA601Hu), нейтрофильной эластазы (Cloud-Clone Corp., США, каталожный номер SEA181Hu) и HMGB1 (Cloud-Clone Corp., США, каталожный номер SEA399Hu). Исследования выполнялись согласно инструкциям производителя к соответствующим наборам. Результаты для CitH3, НЭ и МПО выражали в нг/мл, для КЛП – в мкг/мл, для HMGB1 – в пг/мл. Верхнюю границу нормы определяли по 95-му перцентилю значений в группе здорового контроля. Установленные пороговые значения составили:

– CitH3 – 1,284 нг/мл;

– КЛП – 7,1 мкг/мл;

– МПО – 205,25 нг/мл;

– НЭ – 0,188 нг/мл;

– HMGB1 – 13 670 пг/мл.

Комплекс МПО-ДНК определяли в сыворотке по методике, ранее описанной отечественными исследователями [222]. Результат оценивали по оптической плотности при длине волны 450 нм (OD_{450}, optical density). В качестве верхнего порогового значения использовали 95-й перцентиль здорового контроля, соответствовавший 1,053 OD_{450}.

Объем инструментальной диагностики определяли индивидуально в зависимости от клинических показаний.

2.3 Статистические методы

Статистический анализ данных проводили в программах Statistica 13.5 for Windows (StatSoft Inc., США), IBM SPSS Statistics 26.0 for Windows (IBM Corporation, США) и с использованием VassarStats.

Способ представления количественных данных выбирали с учетом характера их распределения. При нормальном распределении приводили среднее значение и стандартное отклонение (M ± SD), при распределении, отличавшемся от нормального, – медиану и 25-й и 75-й перцентили Me [Q25%; Q75%]. Категориальные признаки представляли в виде абсолютных значений и долей (в процентах).

Соответствие количественных показателей нормальному распределению проверяли критериями Шапиро - Уилка и Колмогорова - Смирнова. Для сравнения двух независимых групп по количественным параметрам выбирали метод с учётом характера распределения: при нормальном распределении – t-критерий Стьюдента, при отклонении от нормальности – U-критерий Манна - Уитни. При сопоставлении трёх и более независимых групп использовали дисперсионный анализ ANOVA (для нормально распределённых данных) либо критерий Краскела – Уоллиса с поправкой Бонферрони для попарных сравнений (если распределение отличалось от нормального).

Различия категориальных показателей между независимыми группами оценивали с помощью χ^2-критерия Пирсона; при ожидаемой частоте менее 10 использовали точный критерий Фишера.

Корреляционную связь оценивали с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs).

Динамику количественных показателей внутри одной группы изучали с использованием методов для связанных выборок: при нормальном распределении данных – парным t-критерием Стьюдента, при ненормальном – критерием Уилкоксона.

Прогностические модели вероятности определённого исхода строили с помощью множественной логистической регрессии. Качество моделей оценивали по коэффициенту детерминации R^2 Найджелкера.

Дискриминационную способность лабораторных показателей и разработанных прогностических моделей исследовали методом ROC-анализа (receiver operating characteristic, «кривая ошибок»). Он отражает соотношение

чувствительности (доля истинно положительных результатов) и 1 − специфичность (доля ложноположительных результатов). Оценку диагностической ценности теста проводили по расположению ROC-кривой относительно диагональной линии: чем ближе кривая к диагонали, тем ниже прогностическая точность. Количественным показателем эффективности служила площадь под ROC-кривой (Area Under the Curve, AUC): её значения варьируют от 0,5 (отсутствие прогностической силы) до 1,0 (максимальная прогностическая сила).

Расчёт диагностических характеристик маркеров выполняли по формулам, приведённым в Таблице 13.

Таблица 13 – Формулы для определения метрик диагностической ценности индексов

Показатель	*Формула*
Чувствительность	Истинно позитивные / (истинно позитивные + ложноотрицательные)
Специфичность	Истинно отрицательные / (истинно отрицательные + ложно-позитивные)
Точность (общая валидность)	(Истинно позитивные + истинно отрицательные) / (истинно позитивные + истинно отрицательные + ложно-позитивные + ложноотрицательные)
ОППР	Чувствительность / (1 – специфичность)
ОПОР	(1 – чувствительность) / специфичность
Прогностическая ценность положительного результата	Истинно позитивные / (истинно позитивные + ложно-позитивные)
Прогностическая ценность отрицательного результата	Истинно отрицательные / (истинно отрицательные + ложноотрицательные)
Частота ложных срабатываний	1 – специфичность
Примечание – Чувствительность – вероятность положительного результата диагностического теста при наличии болезни; специфичность – вероятность отрицательного результата диагностического теста при отсутствии болезни; ОППР и ОПОР – отношения правдоподобия положительного и отрицательного результатов соответственно. ОППР характеризует относительную вероятность получения положительного результата у больного по сравнению со здоровым лицом. ОПОР, напротив, отражает соотношение вероятностей отрицательного результата теста у пациентов с заболеванием и у лиц без него. Прогностическая ценность положительного результата – вероятность наличия заболевания при положительном тесте, тогда как прогностическая ценность отрицательного результата – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате исследования.	

Для оценки дискриминационной способности изучаемых лабораторных маркеров при сравнении пациентов с ААВ и здорового контроля исследовательские пороговые значения определяли на основании 95-го перцентиля

соответствующего показателя в группе здоровых лиц. Для показателей нетоза, адгезии, скорости нейтрофилов и площади тромбов в качестве верхней границы нормы использовали 97,5-й перцентиль здоровых лиц контрольной группы.

Статистическую значимость различий принимали при уровне значимости $p < 0,05$.

Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследование включало оценку связи клинических проявлений АНЦА-ассоциированного васкулита с маркерами активации нейтрофильного звена: определение уровня лейкоцитов, абсолютного числа нейтрофилов, расчет нейтрофильных индексов (NLR, SII), оценку уровня спонтанного нетоза, функционального состояния нейтрофилов, а также измерение в сыворотке крови маркеров нетоза (уровни комплекса МПО-ДНК, CitH3, КЛП, НЭ, МПО, HMGB1).

3.1 Клинические проявления и оценка нейтрофильных индексов у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом

Оценка гематологических показателей и нейтрофильных индексов у пациентов с ААВ приведена в Таблице 14. Уровни лейкоцитов, нейтрофилов и нейтрофильных индексов у больных ГПА и МПА достоверно не отличались.

Таблица 14 – Сравнение уровня нейтрофилов, лейкоцитов, нейтрофильных индексов (NLR и SII) у пациентов с ГПА и МПА

Показатели	*ГПА, n = 109*	*МПА, n = 39*	*p*
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	9,2 [7,2; 11,8]	8,5 [5,9; 10,7]	0,124
Нейтрофилы, $\times 10^9$/л	5,8 [4,2; 7,7]	5,3 [3,4; 6,5]	0,073
NLR	2,4 [1,7; 3,75]	2,5 [1,7; 3,6]	0,869
SII	717,18 [449,89; 1144,29]	718,19 [443,23; 1146,52]	0,976

Примечание – Значения представлены как Me [25-й; 75-й перцентили], где Me – медиана, ГПА – гранулематоз с полиангиитом, МПА – микроскопический полиангиит, NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение; SII – системный иммуновоспалительный индекс.

Лейкоцитоз выявлен у 71 (48%) из 148 пациентов с ААВ: у 56 (51,4%) из 109 больных с ГПА и у 15 (38,5%) из 39 больных МПА. Среди 71 пациента с лейкоцитозом 66 (93%) получали ГК. Медиана дозы ГК у пациентов с лейкоцитозом составила 20 [10; 30] мг/сут, продолжительность приема ГК – 7 [1; 24] месяцев. Лейкоцитоз коррелировал с суточной дозой ГК ($r_s = 0,267$; $p = 0,030$) и обратно – с продолжительностью приема ГК ($r_s = -0,396$; $p = 0,001$).

Увеличение абсолютного числа нейтрофилов в периферической крови зарегистрировано у 74 (50%) из 148 пациентов: у 58 (53,2%) из 109 больных с ГПА и у 16 (41%) из 39 больных МПА. Среди 74 пациентов с нейтрофилезом 68 (92%) получали ГК. Медиана дозы ГК в этой группе составила 20 [10; 30] мг/сут, продолжительность приема ГК – 7 [1; 25] месяцев. Нейтрофилёз не зависел от дозы суточной ГК (rs = 0,129; p = 0,296) и продолжительности их приема (rs = -0,187; p = 0,129).

Повышение индекса NLR отмечено у 35 (24%) из 148 пациентов: у 27 (25%) из 109 больных ГПА и у 8 (20,5%) из 39 больных МПА. Среди 35 пациентов с повышением NLR 32 (91,4%) получали ГК. Медиана дозы ГК в группе с повышенным NLR составила 20 [11,25; 27,5] мг/сут, продолжительность приема ГК – 8 [2; 41] месяцев. Не отмечалось взаимосвязи повышенного уровня NLR с суточной дозой ГК (rs = -0,020; p = 0,913) и с продолжительностью приема ГК (rs = -0,127; p = 0,495).

Возрастание индекса SII выявлено у 47 (32%) из 148 пациентов с ААВ: у 34 (31,2%) из 109 больных ГПА и у 13 (33,3%) из 39 больных МПА. Среди 47 пациентов с повышением SII 43 (91,5%) получали ГК. Медиана дозы ГК у пациентов с повышенным SII составила 15 [6,25; 30] мг/сут, продолжительность приема ГК – 8 [1; 41] месяцев. Повышение SII не ассоциировалось с суточной дозой ГК (rs = 0,236, p = 0,128) и с продолжительностью приема ГК (rs = -0,264; p = 0,091). Частота указанных показателей статистически не различалась между фенотипами ААВ (ГПА и МПА) (p > 0,05).

Пациенты, включённые в исследование, были распределены на две группы: 1-я группа включала 71 пациента с лейкоцитозом ($> 9{,}0\times10^9$/л, n = 71), 2-я – 77 пациентов без лейкоцитоза ($\leq 9{,}0\times10^9$/л, n = 77) (Таблица 15). У пациентов с лейкоцитозом достоверно чаще отмечались конституциональные проявления, поражение суставов, органа зрения, легких и почек в отличие от пациентов с нормальным уровнем лейкоцитов. Лейкоцитоз был связан с лабораторными признаками воспалительной активности – повышением СОЭ и СРБ. У пациентов с лейкоцитозом значительно чаще выявлялась гематурия на момент включения.

Таблица 15 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом на момент включения в зависимости от уровня лейкоцитов

Показатели		*1-я группа, n = 71*	*2-я группа, n = 77*	ОШ [95%-й ДИ]	*p*
Конституциональные проявления, n (%)	есть	16 (22,5)	4 (5)	**5,31 [1,68–16,77]**	**0,003***
	нет	55 (77,5)	73 (95)		
Артриты/артралгии/миалгии, n (%)	есть	26 (37)	14 (18)	**2,60 [1,22–5,53]**	**0,016***
	нет	45 (63)	63 (82)		
Поражение кожи, n (%)	есть	8 (11)	6 (8)	1,5 [0,49–4,57]	0,578
	нет	63 (89)	71 (92)		
Поражение органа зрения, n (%)	есть	24 (34)	14 (18)	**2,28 [1,07–4,94]**	**0,033***
	нет	47 (66)	63 (82)		
Поражение ЛОР-органов, n (%)	есть	39 (55)	30 (39)	1,91 [0,99–3,67]	0,069
	нет	32 (45)	47 (61)		
Поражение легких, n (%)	есть	29 (41)	19 (25)	**2,11 [1,04–4,28]**	**0,039***
	нет	42 (59)	58 (75)		
Поражение ССС, n (%)	есть	9 (13)	8 (10)	1,25 [0,45–3,44]	0,798
	нет	62 (87)	69 (90)		
Поражение почек, n (%)	есть	27 (38)	14 (18)	**2,76 [1,29–5,89]**	**0,009***
	нет	44 (62)	63 (82)		
Поражение НС, n (%)	есть	17 (24)	9 (12)	2,38 [0,98–5,75]	0,055
	нет	54 (76)	68 (88)		
АНЦА-ПР3, n (%)	есть	32 (48)/67	27 (36)/75	1,62 [0,83–3,18]	0,175
	нет	35 (52)/67	48 (64)/75		
АНЦА-МПО, n (%)	есть	10 (15)/68	12 (16)/75	0,9 [0,36–2,25]	1,0
	нет	58 (85)/68	63 (84)/75		
Повышение СОЭ, n (%)	есть	38 (53,5)	22 (28,6)	**4,03 [2,09–7,76]**	**< 0,001***
	нет	33 (46,5)	55 (71,4)		
Повышение СРБ, n (%)	есть	43 (61,4)/70	25 (33)/76	**3,25 [1,65–6,40]**	**< 0,001***
	нет	27 (38,6)/70	51 (67)/76		
Гематурия, n (%)	есть	26 (38)/69	10 (13,5)/74	**3,87 [1,69–8,83]**	**0,001***
	нет	43 (62)/69	64 (86,5)/74		
Протеинурия, n (%)	есть	13 (18,6)/70	9 (12)/74	1,65 [0,65–4,14]	0,356
	нет	57 (81,4)/70	65 (88)/74		
BVAS ≥ 1, n (%)	есть	61 (86)	52 (67,5)	**2,93 [1,29–6,67]**	**0,011***
	нет	10 (14)	25 (32,5)		
BVAS ≥ 15, n (%)	есть	17 (24)	6 (8)	**3,72 [1,36–10,16]**	**0,011***
	нет	54 (76)	71 (92)		

Примечание – 1-я группа – 71 пациент с лейкоцитозом ($> 9{,}0\times10^9$/л), 2-я – 77 пациентов без лейкоцитоза ($\leq 9{,}0\times10^9$/л), n – количество пациентов в группах, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ССС – сердечно-сосудистая система, НС – нервная система, АНЦА-ПР3 – АНЦА со специфичностью к протеиназе 3, АНЦА-МПО – АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита, *$p < 0{,}05$.

Вероятность наличия активного заболевания (BVAS ≥ 1) была в 3 раза выше, а выраженной активности (BVAS ≥ 15) – почти в 4 раза выше у пациентов с лейкоцитозом.

Другие клинико-лабораторные параметры ААВ не показали статистически значимых ассоциаций с повышением уровня лейкоцитов. На основании уровня нейтрофилов когорта пациентов была разделена на две группы: с нейтрофилёзом ($> 5{,}80\times10^9$/л, n = 74) и с нормальным содержанием нейтрофилов ($\leq 5{,}80\times10^9$/л, n = 74) (Таблица 16). У больных с нейтрофилезом ($> 5{,}80\times10^9$/л, n = 74) достоверно чаще отмечались артриты/артралгии/миалгии, поражение органа зрения и легких в отличие от пациентов с нормальным абсолютным уровнем нейтрофилов ($\leq 5{,}80\times10^9$/л, n = 74). Нейтрофилез был связан с лабораторными признаками воспалительной активности – повышением СОЭ и СРБ. У пациентов с нейтрофилезом значительно чаще выявлялась гематурия. Вероятность наличия активного заболевания (BVAS ≥ 1) была выше в 2,33 раза, а выраженной активности (BVAS ≥ 15) – в 3,38 раза у больных с нейтрофилезом. Другие клинико-лабораторные параметры ААВ не показали статистически значимых ассоциаций с нейтрофилезом.

Таблица 16 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом на момент включения в зависимости от уровня нейтрофилов

Показатели		*1-я группа, n = 74*	*2-я группа, n = 74*	*ОШ [95%-й ДИ]*	*p*
Конституциональные проявления, n (%)	есть	14 (19)	6 (8)	2,64 [0,96–7,31]	0,090
	нет	60 (81)	68 (92)		
Артриты/артралгии/миалгии, n (%)	есть	27 (36,5)	13 (17,6)	**2,70 [1,26–5,78]**	**0,015***
	нет	47 (63,5)	61 (82,4)		
Поражение кожи, n (%)	есть	9 (12)	5 (7)	1,91 [0,61–6,0]	0,40
	нет	65 (88)	69 (93)		
Поражение органа зрения, n (%)	есть	25 (34)	13 (17,6)	**2,39 [1,10–5,20]**	**0,027***
	нет	49 (66)	61 (82,4)		
Поражение ЛОР-органов, n (%)	есть	39 (53)	30 (40,5)	1,63 [0,85–3,13]	0,187
	нет	35 (47)	44 (59,5)		
Поражение легких, n (%)	есть	30 (40,5)	18 (24)	**2,12 [1,04–4,32]**	**0,038***
	нет	44 (59,5)	56 (76)		
Поражение ССС, n (%)	есть	10 (13,5)	7 (9,5)	1,49 [0,54–4,17]	0,607
	нет	64 (86,5)	67 (90,5)		
Поражение почек, n (%)	есть	25 (34)	16 (21,6)	1,85 [0,89–3,85]	0,141
	нет	49 (66)	58 (78,4)		
Поражение НС, n (%)	есть	17 (23)	9 (12)	2,15 [0,89–5,21]	0,129
	нет	57 (77)	65 (88)		
АНЦА-ПР3, n (%)	есть	33 (47)/70	26 (36)/72	1,58 [0,80–3,10]	0,233
	нет	37 (53)/70	46 (64)/72		
АНЦА-МПО, n (%)	есть	8 (11)/71	14 (19,5)/72	0,53 [0,20–1,34]	0,246
	нет	63 (89)/71	58 (80,5)/72		

Продолжение таблицы 16

Показатели		*1-я группа, n = 74*	*2-я группа, n = 74*	*ОШ [95%-й ДИ]*	*p*
Повышение СОЭ, n (%)	есть	39 (53)	21 (28)	**3,97 [2,06–7,64]**	**< 0,001***
	нет	35 (47)	53 (72)		
Повышение СРБ, n (%)	есть	44 (60)/73	24 (33)/73	**3,10 [1,57–6,09]**	**0,0015***
	нет	29 (40)/73	49 (67)/73		
Гематурия, n (%)	есть	24 (33)/72	12 (17)/71	**2,46 [1,11–5,42]**	**0,033***
	нет	48 (67)/72	59 (83)/71		
Протеинурия, n (%)	есть	11 (15)/73	11 (15,5)/71	0,97 [0,39–2,40]	1,0
	нет	62 (85)/73	60 (84,5)/71		
BVAS ≥ 1, n (%)	есть	62 (84)	51 (69)	**2,33 [1,05–5,13]**	**0,038***
	нет	12 (16)	23 (31)		
BVAS ≥ 15, n (%)	есть	17 (23)	6 (8)	**3,38 [1,24–9,22]**	**0,018***
	нет	57 (77)	68 (92)		

Примечание – 1-я группа – 74 пациента с нейтрофилезом (> $5{,}80\times10^9$/л), 2-я – 74 пациента без нейтрофилеза (≤ $5{,}80\times10^9$/л), n – количество пациентов в группах, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ССС – сердечно-сосудистая система, НС – нервная система, АНЦА-ПР3 – АНЦА со специфичностью к протеиназе 3, АНЦА-МПО – АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита, * – $p < 0{,}05$.

У пациентов с высоким NLR (> 3,886, n = 35) достоверно чаще наблюдалось поражение легких и нервной системы в отличие от пациентов без повышения NLR (≤ 3,886, n = 113) (Таблица 17). Высокий NLR был связан с повышением СРБ и более частым выявлением гематурии. Высокий NLR ассоциировался с более высокой активностью ААВ: вероятность выраженной активности ААВ (BVAS ≥ 15) была выше почти в 4 раза у больных с повышенным NLR. Другие клинико-лабораторные параметры ААВ не показали статистически значимых ассоциаций с NLR.

Таблица 17 – Клинико-лабораторная характеристика у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом на момент включения в зависимости от уровня нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения

Показатели		*1-я группа, n = 35*	*2-я группа, n = 113*	*ОШ [95%-й ДИ]*	*p*
Конституциональные проявления, n (%)	есть	8 (23)	12 (10,6)	2,49 [0,93–6,71]	0,088
	нет	27 (77)	101 (89,4)		
Артриты/артралгии/миалгии, n (%)	есть	14 (40)	26 (23)	2,23 [0,99–4,99]	0,054
	нет	21 (60)	87 (77)		
Поражение кожи, n (%)	есть	6 (17)	8 (7)	2,71 [0,87–8,45]	0,097
	нет	29 (83)	105 (93)		
Поражение органа зрения, n (%)	есть	13 (37)	25 (22)	2,08 [0,92–4,71]	0,082
	нет	22 (63)	88 (78)		

Продолжение таблицы 17

Показатели		*1-я группа, n = 35*	*2-я группа, n = 113*	*ОШ [95%-й ДИ]*	*p*
Поражение ЛОР-органов, n (%)	есть	18 (51,5)	51 (45)	1,29 [0,60–2,75]	0,564
	нет	17 (48,5)	62 (55)		
Поражение легких, n (%)	есть	17 (48,5)	31 (27,5)	***2,5 [1,14–5,49]***	***0,023****
	нет	18 (51,5)	82 (72,5)		
Поражение ССС, n (%)	есть	5 (14)	12 (10,6)	1,4 [0,46–4,30]	0,763
	нет	30 (86)	101 (89,4)		
Поражение почек, n (%)	есть	13 (37)	28 (25)	1,79 [0,80–4,02]	0,194
	нет	22 (63)	85 (75)		
Поражение НС, n (%)	есть	11 (31,4)	15 (13)	***2,99 [1,21–7,40]***	***0,018****
	нет	24 (68,6)	98 (87)		
АНЦА-ПР3, n (%)	есть	17 (53)/32	42 (38)/110	1,83 [0,83–4,06]	0,156
	нет	15 (47)/32	68 (62)/110		
АНЦА-МПО, n (%)	есть	5 (15)/33	17 (15,5)/110	0,98 [0,33–2,88]	1,0
	нет	28 (85)/33	93 (84,5)/110		
Повышение СОЭ, n (%)	есть	16 (46)	44 (39)	1,32 [0,61–2,84]	0,555
	нет	19 (54)	69 (61)		
Повышение СРБ, n (%)	есть	22 (65)/34	46 (41)/112	***2,63 [1,18–5,84]***	***0,019****
	нет	12 (35)/34	66 (59)/112		
Гематурия, n (%)	есть	13 (39)/33	23 (21)/110	***2,46 [1,06–5,67]***	***0,040****
	нет	20 (61)/33	87 (79)/110		
Протеинурия, n (%)	есть	6 (18)/34	16 (14,5)/110	1,26 [0,45–3,52]	0,785
	нет	28 (82)/34	94 (85,5)/100		
BVAS ≥ 1, n (%)	есть	28 (80)	85 (75)	1,31 [0,52–3,34]	0,653
	нет	7 (20)	28 (25)		
BVAS ≥ 15, n (%)	есть	11 (31,4)	12 (10,6)	***3,86 [1,52–9,79]***	***0,005****
	нет	24 (68,6)	101 (89,4)		

Примечание – 1-я группа с повышенными значениями NLR (> 3,886); 2-я группа без повышения NLR (≤ 3,886), NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, n – количество пациентов в группах, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ССС – сердечно-сосудистая система, НС – нервная система, АНЦА-ПР3 – АНЦА со специфичностью к протеиназе 3, АНЦА-МПО – АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита, * – $p < 0,05$.

У пациентов с высоким SII (> 1018,123; n = 47) достоверно чаще наблюдались артриты/артралгии/миалгии, поражение кожи и легких в отличие от пациентов без повышения SII (≤ 1018,123; n = 101) (Таблица 18). Повышенный уровень SII был связан с возрастанием СОЭ, СРБ и более частым выявлением гематурии. Высокий SII ассоциировался с АНЦА-ПР3 позитивностью и более высокой активностью ААВ: вероятность выраженной активности ААВ (BVAS ≥ 15) была выше в 7 раз у больных с повышенным SII.

Таблица 18 – Клинико-лабораторная характеристика у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом на момент включения в зависимости от уровня системного иммуновоспалительного индекса

Показатели		*1-я группа, n = 47*	*2-я группа, n = 101*	*ОШ [95%-й ДИ]*	*p*
Конституциональные проявления, n (%)	есть	10 (21)	10 (10)	2,46 [0,94–6,40]	0,073
	нет	37 (79)	91 (90)		
Артриты/артралгии/миалгии, n (%)	есть	20 (42,5)	20 (20)	**3,0 [1,41–6,40]**	**0,005***
	нет	27 (57,5)	81 (80)		
Поражение кожи, n (%)	есть	8 (17)	6 (6)	**3,25 [1,06–9,98]**	**0,039***
	нет	39 (83)	95 (94)		
Поражение органа зрения, n (%)	есть	16 (34)	22 (22)	1,85 [0,86–3,99]	0,156
	нет	31 (66)	79 (78)		
Поражение ЛОР-органов, n (%)	есть	25 (53)	44 (43,5)	1,47 [0,73–2,95]	0,293
	нет	22 (47)	57 (56,5)		
Поражение легких, n (%)	есть	21 (45)	27 (27)	**2,21 [1,06–4,6]**	**0,033***
	нет	26 (55)	74 (73)		
Поражение ССС, n (%)	есть	7 (15)	10 (10)	1,59 [0,56–4,48]	0,412
	нет	40 (85)	91 (90)		
Поражение почек, n (%)	есть	18 (38)	23 (23)	2,1 [0,99–4,45]	0,075
	нет	29 (62)	78 (77)		
Поражение НС, n (%)	есть	10 (21)	16 (16)	1,43 [0,59–3,46]	0,488
	нет	37 (79)	85 (84)		
АНЦА-ПР3, n (%)	есть	24 (56)/43	35 (35)/99	**2,31 [1,11–4,79]**	**0,027***
	нет	19 (44)/43	64 (65)/99		
АНЦА-МПО, n (%)	есть	6 (14)/44	16 (16)/99	0,82 [0,30–2,26]	0,805
	нет	38 (86)/44	83 (84)/99		
Повышение СОЭ, n (%)	есть	26 (55)	34 (34)	**2,44 [1,20–4,95]**	**0,019***
	нет	21 (45)	67 (66)		
Повышение СРБ, n (%)	есть	30 (65)/46	38 (38)/100	**3,06 [1,48–6,34]**	**0,003***
	нет	16 (35)/46	62 (62)/100		
Гематурия, n (%)	есть	17 (38)/45	19 (19,4)/98	**2,52 [1,15–5,53]**	**0,023***
	нет	28 (62)/45	79 (80,6)/98		
Протеинурия, n (%)	есть	9 (19,6)/46	13 (13)/98	1,59 [0,62–4,04]	0,457
	нет	37 (80,4)/46	85 (87)/98		
BVAS ≥ 1, n (%)	есть	36 (76,6)	77 (76)	1,02 [0,45–2,31]	1,0
	нет	11 (23,4)	24 (24)		
BVAS ≥ 15, n (%)	есть	16 (34)	7 (7)	**6,93 [2,61–18,4]**	**< 0,001***
	нет	31 (66)	94 (93)		

Примечание – 1-я группа с повышенными значениями SII (>1018,123); 2-я группа без повышения SII (≤1018,123), SII – системный иммуновоспалительный индекс, n – количество пациентов в группах, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ССС – сердечно-сосудистая система, НС – нервная система, АНЦА-ПР3 – АНЦА со специфичностью к протеиназе 3, АНЦА-МПО – АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита, *$p < 0,05$.

Другие клинико-лабораторные параметры ААВ не показали статистически значимых ассоциаций с SII.

Уровни лейкоцитов, нейтрофилов и индекса NLR не зависели от АНЦА-ПР3 и АНЦА-МПО-позитивного статуса ($p > 0,05$) в отличие от SII, высокий уровень которого был ассоциирован с АНЦА-ПР3-позитивностью (ОШ = 2,31, $p = 0,027$). У АНЦА-позитивных пациентов ($n = 125$) уровни NLR и SII были выше, чем у АНЦА-негативных ($n = 23$): для NLR (3,40 [2,31; 7,54] против 2,64 [1,71; 5,20], $p = 0,017$), для SII (770,11 [460,13; 1172,35] против 580,67 [335,41; 779,45], $p = 0,016$).

Выявлена статистически значимая положительная корреляция индекса BVAS с уровнем лейкоцитов ($rs = 0,25$, $p = 0,002$), абсолютным числом нейтрофилов ($rs = 0,28$, $p < 0,001$), индексами NLR ($rs = 0,17$, $p = 0,036$) и SII ($rs = 0,25$, $p = 0,003$).

Таким образом, полученные данные демонстрируют, что показатели нейтрофильного звена отражают интенсивность системного нейтрофильного воспаления и связаны с клинической активностью ААВ независимо от его фенотипа (ГПА или МПА). Поражение ряда органов и активность ААВ ассоциировались с лейкоцитозом и нейтрофилёзом, а также с повышением индексов NLR и SII.

3.2 Уровень спонтанного нетоза и функциональная активность нейтрофилов при АНЦА-ассоциированном васкулите

Оценка склонности нейтрофилов к нетозу в мазках плазмы богатой лейкоцитами у больных ААВ представлена в Таблице 19. Медиана доли нейтрофилов, подвергшихся нетозу, составила 11,8% [0,9; 33,3]. Уровень суицидального типа нетоза статистически значимо превышал уровень витального (4,2% против 1,0%, $p = 0,041$). Формирование внеклеточных ловушек другими лейкоцитами, не относящимися к нейтрофильному ряду (Leukocyte Extracellular Traps, LET), было отмечено у 1,2% [0,0; 2,8] пациентов. Не обнаружено достоверных различий в формировании НВЛ между обоими фенотипами ААВ: 8,3% [0,8; 33,3%] у больных ГПА и 18,2% [6,2; 46,4%] у больных МПА, $p = 0,4$. Типы нетоза у пациентов с ГПА и МПА были сопоставимы ($p > 0,05$). Несмотря на

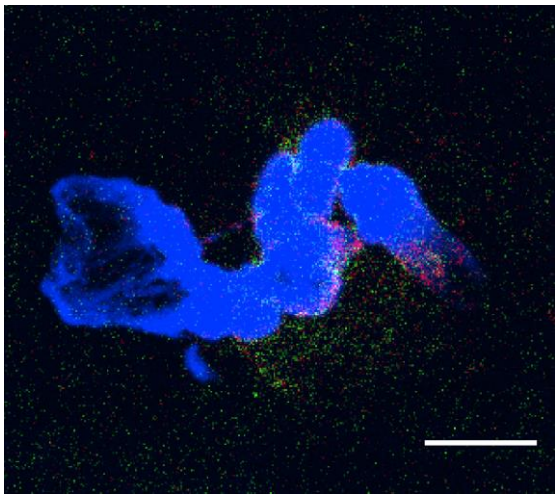
более высокие медианные значения суицидального типа нетоза у пациентов с МПА, различия не достигли статистической значимости (p = 0,347).

Таблица 19 – Уровень спонтанного нетоза у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом

	ГПА (n = 42)	*МПА (n = 9)*	*ААВ всего (n = 51)*	$p_{гпа-мпа}$
НВЛ, %	8,3 [0,8; 33,3]	18,2 [6,2; 46,4]	11,8 [0,9; 33,3]	0,4
Суицидальный нетоз, %	2,15 [0,0; 20,3]	17,6 [1,8; 32,1]	4,2 [0,0; 21,9]	0,347
Витальный нетоз, %	0,95 [0,0; 10,4]	2,8 [0,0; 5,9]	1,0 [0,0; 10,4]	0,671
LET, %	1,25 [0,0; 2,8]	0,0 [0,0;2,1]	1,2 [0,0; 2,8]	0,535

Примечание – Количественные показатели приведены как Me [25-й; 75-й перцентили], где Me – медиана, n – количество пациентов в группах, ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит, ГПА – гранулематоз с полиангиитом, МПА – микроскопический полиангиит, НВЛ – нейтрофильные внеклеточные ловушки, LET (Leukocyte Extracellular Traps) – внеклеточные ловушки, образуемые другими лейкоцитами, не относящимися к нейтрофильному ряду.

На Рисунке 3 представлена микрофотография внеклеточной ловушки нейтрофила у пациента с АНЦА-ассоциированным васкулитом.

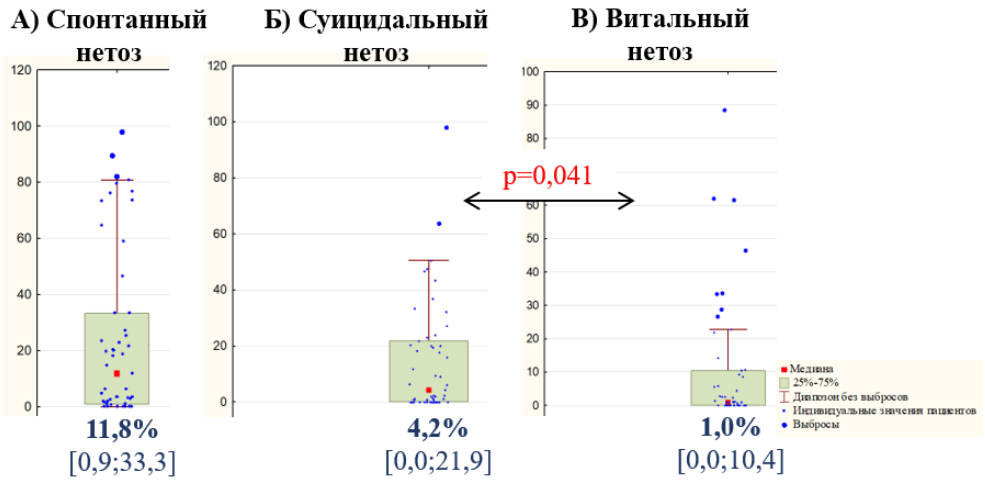


Примечание – Синий- краситель ДНК Hoechst, зеленый – миелопероксидаза, красный – нейтрофильная эластаза. Фотография сделана младшим научным сотрудником лаборатории клеточной биологии и трансляционной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Е.А. Адаманской.

Рисунок 3 – Типичная микрофотография внеклеточной ловушки нейтрофила у пациента с АНЦА-ассоциированным васкулитом

Уровни спонтанного нетоза у больных ААВ имели широкий разброс: диапазон значений составил от 0% до 97,9% (Рисунок 4А). У 10 (19,6%) пациентов в мазках плазмы крови не выявлялись нейтрофилы, переходящие в нетоз. В то же

время у 12 (23,5%) из 51 пациента уровень нетоза превышал 33,3% (75-й перцентиль в группе больных), при этом у 4 пациентов значения были выше 80%: у 1 пациента нетоз был представлен абсолютным суицидальным нетозом (97,9%), у остальных 3 пациентов витальный нетоз преобладал над суицидальным. На Рисунке 4 Б, В представлен диапазон уровня суицидального и витального нетоза соответственно.



Примечание – Медиана (красный квадрат), межквартильный размах (25–75%), диапазон без выбросов (усы), индивидуальные значения пациентов (маленькие синие точки), выбросы (большие синие точки), НВЛ – нейтрофильные внеклеточные ловушки; **А)** уровень спонтанного нетоза (доля нейтрофилов, формирующих НВЛ); **Б)** уровень суицидального нетоза; **В)** уровень витального нетоза.

Рисунок 4 – Уровень нетоза в мазках плазмы крови больных АНЦА-ассоциированным васкулитом

У 28 (54,9%) из 51 пациента с ААВ в мазке плазмы крови наблюдался повышенный уровень спонтанного нетоза (> 5,4%). Повышение суицидального нетоза (> 5,4%) отмечено у 25/51 (49%), витального (> 3,1%) – у 18/51 (35,3%) пациентов, p = 0,229.

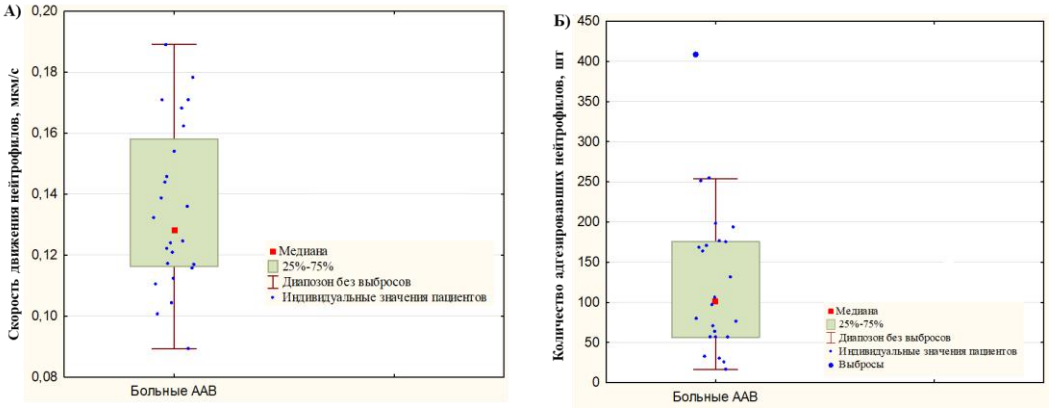
В экспериментальной модели тромбовоспаления исследовали функциональное состояние (активность) нейтрофилов: регистрировали число адгезировавших нейтрофилов на эксперимент, скорость их движения и рост площади тромба во времени (Таблица 20). Подтипы ААВ статистически были сопоставимы по скорости движения нейтрофилов, количеству адгезировавших клеток и по площади тромба. При наблюдении площади растущих на коллагене

тромбов у пациентов с ААВ отмечалось постепенное увеличение площади тромба во времени: на раннем этапе наблюдения (через 5 минут) площадь тромба составила 1,34% поля зрения [0,1; 8,2], с последующим нарастанием к 10 минутам – 8,56% [4,05; 15,4] и к 25 минутам – 26,03% [20; 49,4].

Таблица 20 – Показатели функциональной активности нейтрофилов у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом

	ГПА (n = 21)	*МПА (n = 3)*	*ААВ всего (n = 24)*	$p_{гпа\text{-}мпа}$
Скорость движения, мкм/с	0,124 [0,115;0,146]	0,171 [0,132;0,171]	0,128 [0,116;0,188]	0,121
Количество адгезировавших клеток	106 [57;176]	76 [32;175]	101,5 [56,5;175,5]	0,680
Площадь тромба, 5 мин., % п.зр.	1,0 [0,06;8,0]	2,0 [1,0;13,34]	1,34 [0,1;8,2]	0,451
Площадь тромба, 10 мин., % п.зр.	7,12 [3,3;13,93]	10,0 [5,0;20,13]	8,56 [4,05;15,4]	0,742
Площадь тромба, 25 мин., % п.зр.	29,34 [20,0;50,8]	21,0 [8,0;27,63]	26,03 [20;49,4]	0,201
Примечание – Количественные показатели приведены как Me [25-й; 75-й перцентили], где Me – медиана, n – количество пациентов в группах, АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит, ГПА – гранулематоз с полиангиитом, МПА – микроскопический полиангиит.				

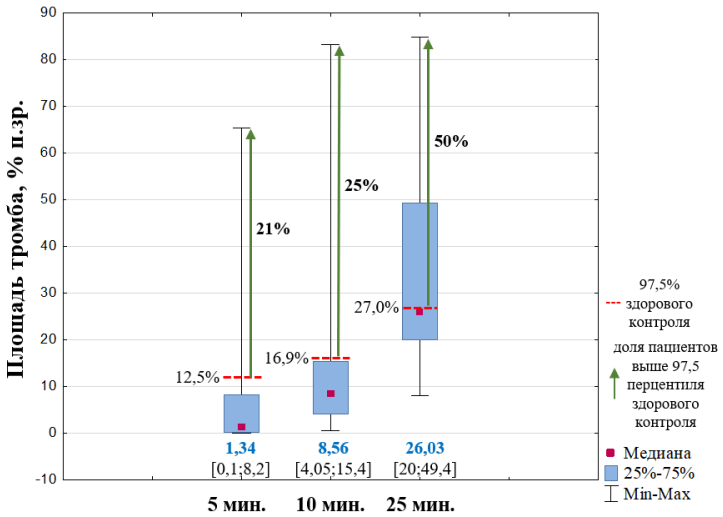
Скорость движения нейтрофилов имела большой разброс значений – от 0,116 до 0,188 мкм/с (Рисунок 5А), количество адгезировавших нейтрофилов в эксперименте – от 56,5 до 175,5 (Рисунок 5Б).



Примечание – **А)** средняя скорость движения нейтрофилов в эксперименте; **Б)** количество нейтрофилов, адгезировавших к подложке в ходе эксперимента.

Рисунок 5 – Оценка функциональной активности нейтрофилов в экспериментальной модели тромбовоспаления у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом

Повышение скорости движения нейтрофилов (> 0,148 мкм/с) зарегистрировано у 7 (29%) пациентов из 24 больных. Увеличение площади тромба на 5 минуте (> 12,5%) было отмечено у 5 (21%), на 10 минуте (> 16,9%) – у 6 (25%), на 25 минуте (> 27,0%) – у 12 (50%) из 24 пациентов (Рисунок 6).



Примечание – Me [25;75] % площади тромба больных ААВ и доля пациентов с площадью тромба выше 97,5 перцентиля здорового контроля.

Рисунок 6 – Динамика роста тромба в *ex vivo* модели тромбовоспаления

Пациенты были распределены на две группы в зависимости от доли нейтрофилов, вступивших в нетоз (Таблица 21). 1-я группа включала пациентов с повышенным образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ > 5,4%; n = 28), 2-я группа – пациентов без увеличения образования НВЛ (≤ 5,4%; n = 23). Далее проводили анализ связи клинико- лабораторных проявлений с уровнем нетоза в выделенных группах (Таблица 21).

Таблица 21 – Клинико-лабораторная характеристика у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом с повышенным образованием НВЛ и без их увеличения

	НВЛ > 5,4% (n = 28)	*НВЛ ≤ 5,4% (n = 23)*	*p*
Возраст, лет, Me [25-й; 75-й перцентили]	49,5 [39; 58,5]	50 [35; 65]	0,962
Пол женский, n (%)	19 (68)	14 (61)	0,769
Длительность заболевания, месяцы, Me [25-й; 75-й перцентили]	24 [14; 52]	24 [7; 36]	0,352
ГПА, n (%)/МПА, n (%)	21 (75)/7 (25)	21 (91)/2 (9)	–

Продолжение таблицы 21

	НВЛ > 5,4% (n = 28)	*НВЛ ≤ 5,4% (n = 23)*	*p*
АНЦА-ПР3, n (%)	11 (39)	14 (61)	0,164
АНЦА-МПО, n (%)	9 (32)	4 (17)	0,335
АНЦА-негативные, n (%)	7 (25)	5 (22)	1,0
АНЦА недифференцированные, n (%)	1 (3,6)	0	–
BVAS, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [2,0; 11,5]	5,0 [1,0; 16,0]	1,0
Конституциональные проявления, n (%)	9 (32)	6 (26)	0,761
Поражение кожи, n (%)	1 (3,6)	2 (9)	0,582
Поражение органа зрения, n (%)	7 (25)	4 (17)	0,734
Поражение ЛОР-органов, n (%)	12 (43)	14 (61)	0,264
Поражение легких, n (%)	10 (36)	5 (22)	0,360
Поражение ССС, n (%)	3 (11)	0	-
Поражение ЖКТ, n (%)	0	0	-
Поражение почек, n (%)	8 (28,6)	7 (30)	1,0
Поражение нервной системы, n (%)	**1 (3,6)**	**7 (30)**	**0,017***
Тромбоз в анамнезе, n (%)	2 (7)	3 (13)	0,647
VDI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,948
СОЭ, Me [25-й; 75-й перцентили]	19 [10; 50]	16 [8; 46]	0,714
СРБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,8 [0,85; 9,3]	4,65 [1,1; 21,1]	0,346
Тромбоциты, $\times 10^9$/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	274,5 [246; 331,5]	255 [211; 354]	0,413
Лейкоциты, $\times 10^9$/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	8,65 [6,25; 10,8]	9,7 [7,9; 10,9]	0,158
Нейтрофилы, $\times 10^9$/л, [25-й; 75-й перцентили]	5,2 [3,96; 6,44]	6,01 [4,31; 8,44]	0,133
NLR, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,46 [1,96; 3,53]	2,55 [1,68; 4,84]	0,645
SII, Me [25-й; 75-й перцентили]	799,8 [502,7; 985,5]	594,2 [329; 1823,9]	0,714
Креатинин, мкмоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	97,5 [78; 117,1]	102,2 [75,4; 133,4]	0,372
НВЛ, %, Me [25-й; 75-й перцентили]	**30,2 [19,8; 74,8]**	**0,8 [0,0; 2,8]**	**< 0,001***
Суицидальный нетоз, %, Me [25-й; 75-й перцентили]	20,15 [10,6; 35,1]	0,0 [0,0; 0,9]	< 0,001
Витальный нетоз, %, Me [25-й; 75-й перцентили]	9,0 [0,45; 27,6]	0,0 [0,0; 1,0]	< 0,001
LET, %, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,45 [0,0; 2,75]	1,2 [0,0; 3,4]	0,947
Скорость движения нейтрофилов, мкм/с, Me [25-й; 75-й перцентили]	**0,141 [0,124; 0,171]**	**0,121 [0,115; 0,124]**	**0,053**

Продолжение таблицы 21

	НВЛ > 5,4% (n = 28)	*НВЛ ≤ 5,4% (n = 23)*	*p*
Количество адгезировавших клеток, шт., Me [25-й; 75-й перцентили]	91 [32; 168]	176 [64; 251]	0,083
Площадь тромба, 5 мин., % п/зр., Me [25-й; 75-й перцентили]	1,5 [0,18; 13,26]	0,61 [0,06;4,94]	0,557
Площадь тромба, 10 мин., % п/зр., Me [25-й; 75-й перцентили]	10,98 [3,3; 13,67]	7,12 [4,8; 22,32]	0,688
Площадь тромба, 25 мин., % п/зр., Me [25-й; 75-й перцентили]	24,73 [20; 43,57]	32,22 [18,34; 76,94]	0,368
Без терапии на момент включения, n (%)	3 (11)	1 (4)	0,617
Прием ГК на момент включения, n (%)	25 (89)	21 (91)	1,0
Доза ГК (по преднизолону) на момент включения, мг/сут, Me [25-й; 75-й перцентили]	15 [10; 20]	12,5 [10; 27,5]	0,827
Продолжительность приема ГК, месяцы, Me [25-й; 75-й перцентили]	11 [1; 20]	7 [2,5; 19]	0,665
Иммуносупрессанты на момент включения, n (%)	15 (53,6)	8 (35)	0,259
Суммарная доза ЦФ, г, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [1,78; 5,6]	4,6 [3,0; 6,0]	0,456
РТМ на момент включения, n (%)	8 (28,6)	7 (30)	1,0
Суммарная доза РТМ, г, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 7,5]	0,536

Примечание – 1-я группа с повышенным образованием НВЛ (>5,4%); 2-я группа без повышения образования НВЛ (≤5,4%), количественные показатели приведены как Me [25-й; 75-й перцентили], где Me – медиана, n – количество пациентов в группах, НВЛ – нейтрофильные внеклеточные ловушки, ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит, ГПА – гранулематоз с полиангиитом, МПА – микроскопический полиангиит, АНЦА-ПР3 – АНЦА со специфичностью к протеиназе 3, АНЦА-МПО – АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе, ССС – сердечно-сосудистая система, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение; SII – системный иммуновоспалительный индекс, LET (Leukocyte Extracellular Traps) – внеклеточные ловушки, образуемые другими лейкоцитами, не относящимися к нейтрофильному ряду, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита, VDI – индекс повреждения при васкулите, ГК – глюкокортикоиды, ЦФ – циклофосфамид, РТМ – ритуксимаб, п/зр – поле зрения, * – $p < 0,05$.

Группы не различались по возрасту, полу, длительности заболевания, подтипу ААВ, АНЦА-статусу, по индексу клинической активности (BVAS) и индексу повреждения (VDI), а также по проводимой терапии (Таблица 21). У пациентов с повышенным нетозом достоверно реже регистрировалось поражение нервной системы по сравнению с пациентами с нетозом ≤ 5,4% (3,6% против 30%;

ОШ = 0,085, 95%-й ДИ 0,009-0,752, p = 0,017). Другие клинические и иммунологические проявления были сопоставимы между группами.

Увеличенное образование НВЛ при ААВ не было связано с изменением числа лейкоцитов, тромбоцитов, абсолютного числа нейтрофилов, нейтрофильных индексов (NLR и SII), показателей системного воспаления (СОЭ, СРБ), с уровнем сывороточного креатинина (p > 0,05). При этом группы ожидаемо различались по самим показателям нетоза: общему уровню НВЛ, а также доле суицидального и витального нетоза. Анализ функциональной активности нейтрофилов выявил тенденцию к более высокой скорости движения нейтрофилов в группе с повышенным уровнем нетоза (0,141 против 0,121 мкм/с; p = 0,053). Между образованием НВЛ и наличием тромбоза достоверных различий не обнаружено (p > 0,05).

У пациентов с ААВ отмечена отрицательная корреляция между НВЛ (%) и абсолютным числом нейтрофилов (rs = -0,302, p = 0,031). Аналогичная обратная связь выявлена для витального нетоза и абсолютного количества нейтрофилов (rs = -0,29, p = 0,039).

Количество нейтрофилов, адгезировавших к подложке в течение эксперимента, положительно коррелировало с уровнем СРБ (rs = 0,55, p = 0,005) и сывороточным креатинином (rs = 0,46, p = 0,030).

Площадь тромба в экспериментальной модели тромбовоспаления демонстрировала клинически значимые ассоциации преимущественно на поздних этапах наблюдения: на 25 минуте выявлена умеренная положительная корреляция с уровнем СРБ (rs = 0,58, p = 0,003), с уровнем КЛП (rs = 0,532, p = 0,016), а также тенденции к связи с СОЭ (rs = 0,40, p = 0,052). На 10 минуте отмечена пограничная корреляция площади тромба с индексом BVAS (rs = 0,40, p = 0,051).

В подгруппе пациентов с повышенным уровнем нетоза (> 5,4%; n = 28), скорость движения нейтрофилов коррелировала с АНЦА-ПР3-позитивностью (rs = 0,73, p = 0,003), количество адгезировавших нейтрофилов на эксперимент – с СОЭ (rs = 0,63, p = 0,016).

Между уровнем общего НВЛ (%), суицидального и витального нетоза и LET не установлено значимых связей с активностью заболевания, а также

лабораторными показателями (СОЭ, СРБ, NLR, SII, креатинин и АНЦА-статус) (все $p > 0,05$).

Таким образом, при исследовании уровня спонтанного нетоза и функциональной активности нейтрофилов при ААВ установлено, что повышенный уровень спонтанного нетоза при ААВ наблюдался более чем у половины пациентов (54,9%), однако общий процент НВЛ и отдельные формы нетоза (суицидальный и витальный) не зависели от клинической активности ААВ. В экспериментальной модели тромбовоспаления отмечена ассоциация площади тромба на 25-й минуте с повышенным уровнем СРБ и КЛП, а скорости движения нейтрофилов – с АНЦА-ПР3-позитивностью (в подгруппе пациентов с повышенным нетозом).

Представляем клинический случай пациента с ААВ с высокой активностью заболевания, поражением нескольких органов и выраженным спонтанным нетозом.

Клинический случай № 1

Пациент К., 56 лет, впервые был госпитализирован в ФГБНУ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой с направительным диагнозом гранулематоз с полиангиитом в январе 2025 г. Жалобы при поступлении: на состояние после эвисцерации правого глазного яблока, отсутствие предметного зрения левого глаза, онемение пальцев стоп. Анамнез заболевания в хронологическом порядке представлен на Рисунке 7.

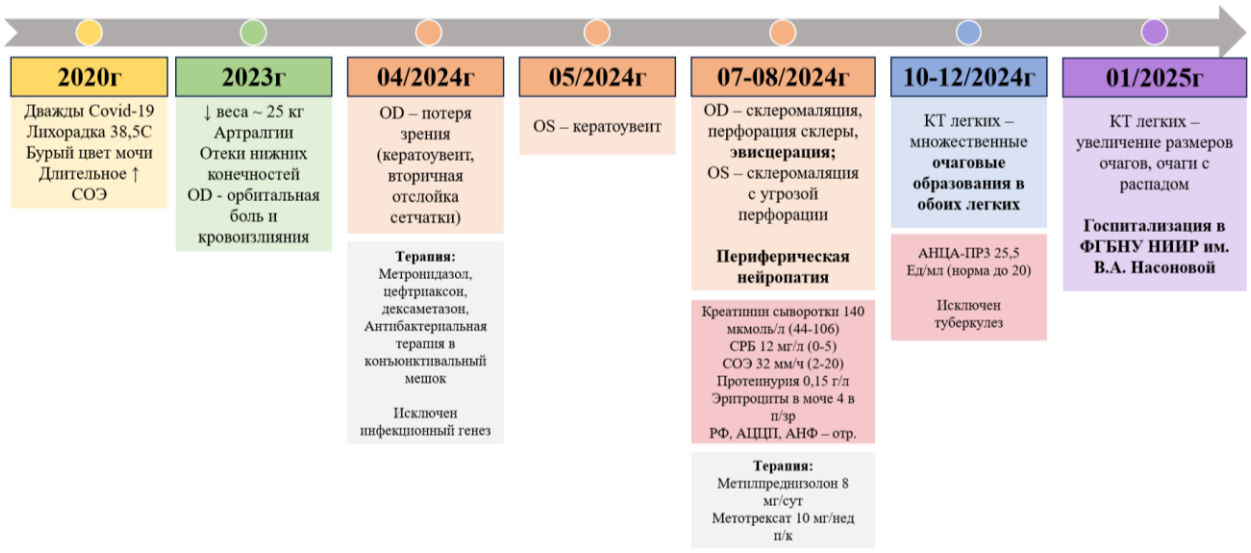


Рисунок 7 – Анамнез заболевания пациента К. в хронологическом порядке

При поступлении состояние пациента расценено как средней тяжести. Рост 183 см; вес 83 кг; индекс массы тела 24,78 кг/м^2. Температура тела: 36,1 °С. Кожные покровы чистые, влажные, без особенностей. Дополнительно: правый глаз – анофтальм, протез глазного яблока; левый глаз – конъюнктива век гиперемированная, множественные проминирующие инфильтраты склеры, истончение склеры с просвечиванием сосудистой оболочки. Периферических отеков не было. Генерализованная гипотрофия. Доступные пальпации лимфатические узлы не увеличены, безболезненны. Костно-мышечная система при осмотре без патологии. По внутренним органам при осмотре патология не выявлялась.

Анализы крови и мочи при поступлении представлены в Таблице 22.

Таблица 22 – Данные лабораторных исследований пациента К. при поступлении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Показатели	*Значение*	*Норма*
Клинический анализ крови		
Гемоглобин	137 г/л	120–140
СОЭ	40 мм/ч	2,0–20
Лейкоциты	8,0×10^9/л	4–9
Нейтрофилы	5,49 ×10^9/л	2,04–5,80
Лимфоциты	1,96×10^9/л	1,2–3,0
Тромбоциты	251×10^9/л	150–390
NLR	2,8	≤ 3,886
SII	699,2	≤ 1018,123
Биохимический анализ крови		
Креатинин	106,3 мкмоль/л	44-106
Мочевина	8,00 ммоль/л	1,8–8,3
Мочевая кислота	358,5 мкмоль/л	140–340
Холестерин общий	4,92 ммоль/л	3,9–6,2
Общий белок	58,9 г/л	66–87
Глюкоза	4,49 ммоль/л	3,9-6,4

Продолжение таблицы 22

Показатели	*Значение*	*Норма*
Иммунологический анализ крови		
СРБ	7,6 мг/л	0–5
Антинуклеарный фактор HEp-2	отрицательный	< 1/160
АНЦА-ПР3	36,5 Ед/мл	0–5
АНЦА-МПО	0,6 Ед/мл	0–5
IgG	9,5 г/л	до 15,3
Анализ мочи		
Эритроциты, п/зр	0-1	0-1
Лейкоциты, п/зр	отрицательно	до 3
Белок, г/л	отрицательно	до 0,03
Суточная протеинурия	0,06 г/сутки	до 0,150
Примечание – СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, АНЦА-ПР3 – АНЦА со специфичностью к протеиназе 3, АНЦА-МПО – АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе, NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение; SII – системный иммуновоспалительный индекс, IgG – иммуноглобулин класса G, п/зр – поле зрения.		

Результаты инструментальных исследований и консультации специалистов: на КТ ОГК выявлены множественные разнокалиберные очаги с двух сторон с кавитацией (Рисунок 8). КТ околоносовых пазух: локальное утолщение слизистой оболочки левой лобной пазухи, полип полости носа справа, искривление носовой перегородки. При эхокардиографии обнаружены признаки диастолической дисфункции миокарда правого желудочка, концентрическое ремоделирование левого желудочка, недостаточность клапана легочной артерии II степени, СДЛА (систолическое давление лёгочной артерии) макс. 27 мм рт. ст. Выявлена аксональная сенсорная полинейропатия нижних конечностей на стимуляционной электронейромиографии. Осмотр врача-офтальмолога: OD (oculus dexter) – анофтальм, OS (oculus sinister) – склерит некротизирующий. Стафилома склеры. Краевое васкуляризированное помутнение роговицы, осложненная зрелая катаракта. Тотальная отслойка сетчатки. Консультация врача-оториноларинголога: полип полости носа справа. Искривление носовой перегородки.

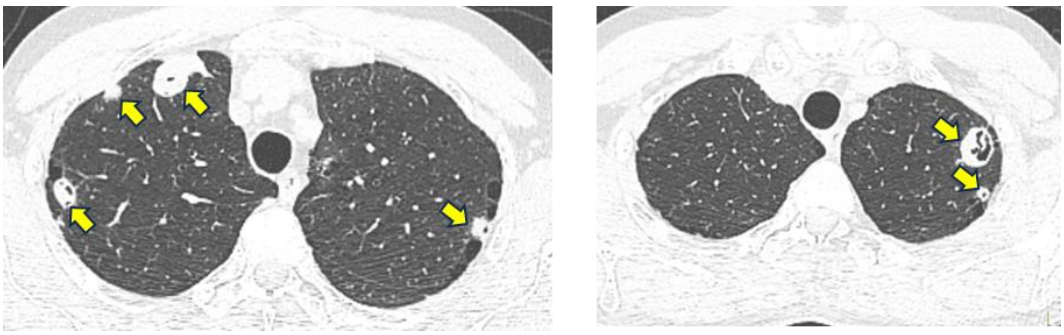
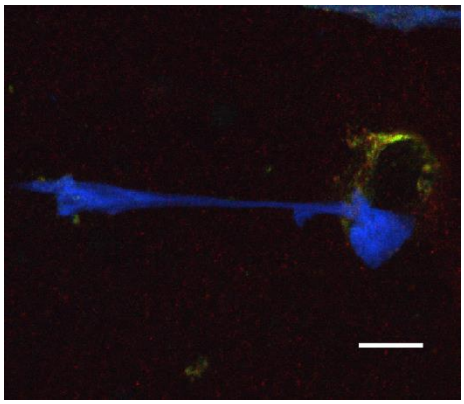


Рисунок 8 – Компьютерная томография органов грудной клетки пациента К. В обоих легких определяются множественные разнокалиберные очаги (обозначены желтыми стрелками), часть из которых с признаками кавитации.

Оценка нейтрофильных индексов (NLR и SII) не выявила их повышение (Таблица 22). При оценке спонтанного нетоза на момент поступления у пациента обнаружено повышение уровня НВЛ: доля нейтрофилов, подвергшихся нетозу, составила 97,9% от общего числа проанализированных нейтрофилов, что превышало 97,5 перцентиль здоровых доноров (> 5,4%). При этом нетоз был представлен исключительно суицидальным типом (97,9%) (Рисунок 9), тогда как признаки витального нетоза отсутствовали. Формирование внеклеточных ловушек другими лейкоцитами, не относящимися к нейтрофильному ряду, не выявлено.



Примечание – Синий – ДНК, Hoechst, зеленый – МПО, красный – нейтрофильная эластаза. Масштабный отрезок 10 мкм.

Рисунок 9 – Суицидальный тип нетоза у пациента с гранулематозом с полиангиитом, отражающий образование НВЛ с разрушением клеточной мембраны нейтрофила и вытеснение во внеклеточное пространство нитей ДНК с гранулярными белками

В тесте *ex vivo* анализа тромбовоспаления скорость движения нейтрофилов у больного ГПА составила 0,144 мкм/с и находилась на верхней границе диапазона здоровых доноров ([0,110; 0,148] мкм/с). Количество адгезировавших нейтрофилов

на эксперимент – 70 клеток, что соответствовало диапазону здоровых лиц контрольной группы ([25; 148] штук).

При наблюдении у пациента площади растущих на коллагене тромбов выявлена следующая динамика тромбообразования – отсутствие тромботических структур на раннем этапе наблюдения (5 минут), с последующим нарастанием площади тромба до 6% поля зрения к 10 минутам и до 20% поля зрения к 25-й минуте. Данный результат может указывать на преактивацию тромбоцитов у пациента с активным ГПА. При постановке эксперимента такие клетки могут демонстрировать «истощённый» фенотип, когда их реактивность на коллагеновый стимул временно снижена. Этим и объясняется задержка начала тромбообразования. Дальнейший рост площади тромба (до 20%) к 25-й минуте до середины доверительного интервала у здоровых доноров [11,4%; 27,0%] свидетельствует о том, что протромботический потенциал пациента всё же реализуется.

На основании проведенного обследования был подтверждён диагноз «М31.3 Гранулематоз с полиангиитом, ассоциированный с АНЦА-ПР3, с поражением лёгких, органа зрения, периферической нервной системы, конституциональными симптомами» согласно классификационным критериям ГПА ACR/EULAR 2022 г. [49]. Активность ГПА была расценена как высокая (BVAS = 17 баллов) за счет снижения массы тела более 2 кг (2 балла), поражения органа зрения (6 баллов), легких (3 балла), нервной системы (6 баллов). VDI составил 1 балл (отсутствие зрения). В связи с прогрессирующим характером заболевания, высокой степенью его активности, поражением жизненно важных органов, а также наличием прогностически неблагоприятных факторов (в частности, позитивности по АНЦА-ПР3) было принято решение об инициации анти-В-клеточной терапии препаратом ритуксимаб (РТМ) в насыщающей дозе 2000 мг внутривенно капельно. Первая инфузия РТМ (1000 мг) проведена 04.02.2025 с удовлетворительной переносимостью. В связи с наличием активного воспалительного процесса пациенту проведена терапия ГК в режиме пульс-терапии: Метилпреднизолон (МП) 500 мг внутривенно капельно № 3. Приём МП 8 мг/сут перорально оставлен в

прежнем объеме. В качестве профилактики пневмоцистной инфекции назначен сульфаметоксазол/триметоприм 480 мг 2 раза в сутки. Терапия метотрексатом была отменена на этапе госпитализации.

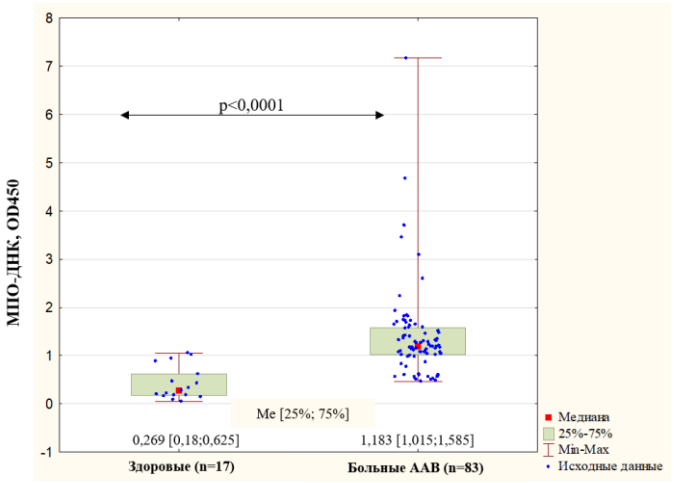
В представленном клиническом случае у пациента с активным ГПА с мультиорганным поражением, ассоциированным с АНЦА-ПР3, была выявлена высокая доля нейтрофилов (97,9%), переходящих в нетоз. Нетоз был представлен исключительно суицидальным типом. При этом нейтрофильные индексы не были повышены, скорость движения нейтрофилов находилась в пределах референсного интервала здорового контроля, а образование тромба в экспериментальной модели характеризовалось отсроченным началом. Единичное клиническое наблюдение не позволяет установить причинную роль нетоза в развитии конкретных органных поражений, однако обосновывает необходимость комплексного изучения функционального состояния нейтрофилов при ААВ.

3.3 Маркеры нетоза

3.3.1 Клинические проявления и оценка уровня комплекса МПО-ДНК у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом

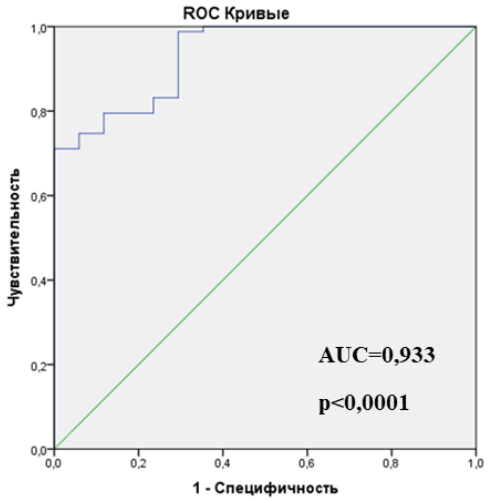
Исследование специфического маркера нетоза – комплекса МПО-ДНК в сыворотке крови было выполнено у 83 больных ААВ и 17 лиц здорового контроля. Выявлено статистически значимое превышение уровня комплекса МПО-ДНК у больных ААВ относительно показателей здоровых лиц ($p < 0{,}0001$). Данные представлены на Рисунке 10.

Установлено статистически значимое повышение концентрации комплекса МПО-ДНК у пациентов с МПА относительно больных ГПА: медиана показателя составила 1,405 OD_{450} [1,078; 1,837] против 1,172 OD_{450} [0,865; 1,397] соответственно ($p = 0{,}035$). Для определения диагностической ценности комплекса МПО-ДНК в дифференциальной диагностике ААВ и состояния нормы был выполнен ROC-анализ (Рисунок 11).



Примечание – Количественные данные представлены как Me [25-й; 75-й перцентили], где Me – медиана, n – количество пациентов в группах, OD_{450} (optical density) – оптическая плотность при длине волны 450 нм, ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит, комплекс МПО-ДНК – комплекс миелопероксидаза-дезоксирибонуклеиновая кислота.

Рисунок 10 – Комплекс МПО-ДНК у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом и у здорового контроля



Примечание – ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит, комплекс МПО-ДНК – комплекс миелопероксидаза-дезоксирибонуклеиновая кислота.

Рисунок 11 – ROC-кривая, отражающая диагностическую значимость комплекса МПО-ДНК в дифференциации больных АНЦА-ассоциированным васкулитом от здорового контроля

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,933, 95%-й ДИ 0,877-0,990, $p < 0,0001$. При пороговом значении (cut off) 1,053 OD_{450} уровень комплекса МПО-ДНК эффективен для разграничения пациентов с ААВ и здоровых лиц: показатель демонстрирует чувствительность 71,1% и специфичность 94,1% (Таблица 23).

Таблица 23 – Диагностическая значимость уровня комплекса МПО-ДНК≥1,053 OD_{450} в дифференциации больных АНЦА-ассоциированным васкулитом от лиц здорового контроля

Показатель	*Значения*
Чувствительность	71,1%
Специфичность	94,1%
Точность (общая валидность)	75%
ОППР	12,1
ОПОР	0,31
Прогностическая ценность положительного результата	98,3%
Прогностическая ценность отрицательного результата	40%
Частота ложных срабатываний	5,9%
Примечание – Комплекс МПО-ДНК – комплекс миелопероксидаза-дезоксирибонуклеиновая кислота, OD450 (optical density) – оптическая плотность при длине волны 450 нм, ОППР и ОПОР – отношения правдоподобия положительного и отрицательного результатов соответственно.	

У 59 из 83 пациентов с ААВ (71%) выявлен повышенный уровень комплекса МПО-ДНК (значение> 1,053 OD_{450}). Частота его повышения была сопоставима при ГПА и МПА (у 39 [68%] из 57 больных ГПА и у 20 [77%] из 26 больных МПА p = 0,452). Для анализа клинико-лабораторных проявлений и текущей активности ААВ сформировали две группы в зависимости от уровня комплекса МПО-ДНК: в 1-ю группу включили пациентов с повышенным уровнем маркера (> 1,053 OD_{450}, n = 59), во 2-ю – пациентов с уровнем маркера ≤ 1,053 OD_{450}, n = 24 (Таблица 24).

Достоверных различий по частоте клинических проявлений ААВ, серологическому статусу, лабораторным маркерам воспаления, степени активности (BVAS ≥ 1) между группами не было (p > 0,05) (Таблица 24).

Таблица 24 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ААВ в зависимости от уровня комплекса МПО-ДНК в сыворотке крови

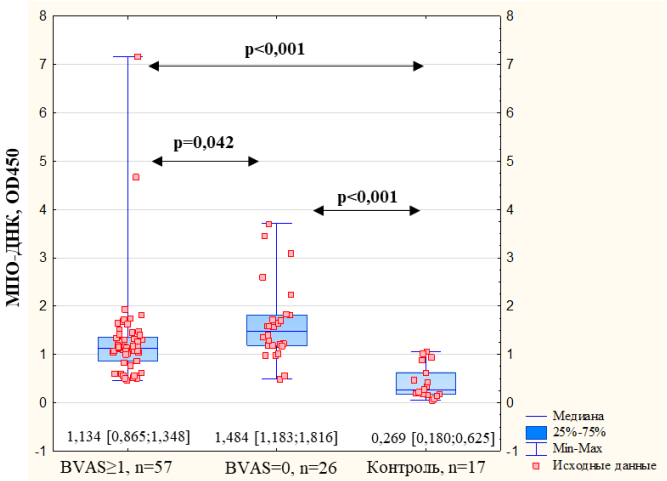
Показатели		*МПО-ДНК > 1,053 OD_{450}, n = 59*	*МПО-ДНК* ≤ 1,053 OD_{450}, *n = 24*	*ОШ [95%-й ДИ]*	*p*
Симптомы ААВ на момент включения, n (%)					
Конституциональные проявления	есть	5 (8,5)	4 (17)	0,463 [0,113–1,9]	0,436
	нет	54 (91,5)	20 (83)		

Продолжение таблицы 24

Показатели		*МПО-ДНК > 1,053 OD_{450}, n = 59*	*МПО-ДНК ≤ 1,053 OD_{450}, n = 24*	*ОШ [95%-й ДИ]*	*p*
Артриты/артралгии/миалгии	есть	15 (25,5)	7 (29)	0,83 [0,29–2,38]	0,786
	нет	44 (74,5)	17 (71)		
Поражение кожи	есть	6 (10)	3 (12,5)	0,79 [0,18–3,46]	0,936
	нет	53 (90)	21 (87,5)		
Поражение органа зрения	есть	11 (19)	9 (37,5)	0,38 [0,13–1,1]	0,091
	нет	48 (81)	15 (62,5)		
Поражение ЛОР-органов	есть	21 (36)	13 (54)	0,47 [0,18–1,23]	0,144
	нет	38 (64)	11 (46)		
Поражение легких	есть	13 (22)	6 (25)	0,85 [0,28–2,57]	0,779
	нет	46 (78)	18 (75)		
Поражение ССС	есть	4 (7)	5 (21)	0,28 0,07–1,14]	0,139
	нет	55 (93)	19 (79)		
Поражение почек	есть	14 (24)	3 (12,5)	2,18 [0,56–8,4]	0,370
	нет	45 (76)	21 (87,5)		
Поражение НС	есть	6 (10)	6 (25)	0,34 [0,097–1,19]	0,162
	нет	53 (90)	18 (75)		
АНЦА-ПР3	есть	14 (25)/55	10 (42)	0,48 [0,17–1,32]	0,187
	нет	41 (75)/55	14 (58)		
АНЦА-МПО	есть	8 (14)/56	2 (8)	1,83 [0,36–9,35]	0,715
	нет	48 (86)56	22 (92)		
Повышение СОЭ	есть	19 (32)	8 (33)	0,95 [0,35–2,6]	0,920
	нет	40 (68)	16 (67)		
Повышение СРБ	есть	27 (47)/58	9 (37,5)	1,45 [0,55–3,85]	0,476
	нет	31 (53)/58	15 (62,5)		
BVAS ≥ 1	есть	38 (64)	19 (79)	0,48 [0,16–1,46]	0,207
	нет	21 (36)	5 (21)		

Примечание – n – количество пациентов в группах, 1-я группа с повышенным уровнем комплекса МПО-ДНК, 2-я группа – без повышения уровня комплекса МПО-ДНК, комплекс МПО-ДНК – комплекс миелопероксидаза-дезоксирибонуклеиновая кислота, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ССС – сердечно-сосудистая система, НС – нервная система, АНЦА-ПР3 – АНЦА со специфичностью к протеиназе 3, АНЦА-МПО – АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита, OD450 (optical density) – оптическая плотность при длине волны 450 нм, *p < 0,05.

При сравнении трёх групп (пациенты с высокой активностью, в ремиссии и здоровый контроль) по уровню комплекса МПО-ДНК выявлены статистически значимые различия (p < 0,001) (Рисунок 12). Анализ с поправкой на множественные сравнения показал, что уровень комплекса МПО-ДНК у пациентов в состоянии ремиссии был значимо выше, чем в группе пациентов с наличием активности ААВ (p = 0,042), а также выше, чем в контроле (p < 0,001).



Примечание – Количественные показатели приведены как Me [25-й; 75-й перцентили], где Me – медиана, n – количество пациентов в группах, OD_{450} (optical density) – оптическая плотность при длине волны 450 нм, комплекс МПО-ДНК – комплекс миелопероксидаза-дезоксирибонуклеиновая кислота.

Рисунок 12 – Комплекс МПО-ДНК у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом с высокой активностью, в группе ремиссии и у здорового контроля

Различия между группой пациентов с наличием активности ААВ и здоровым контролем также были значимы ($p < 0,001$).

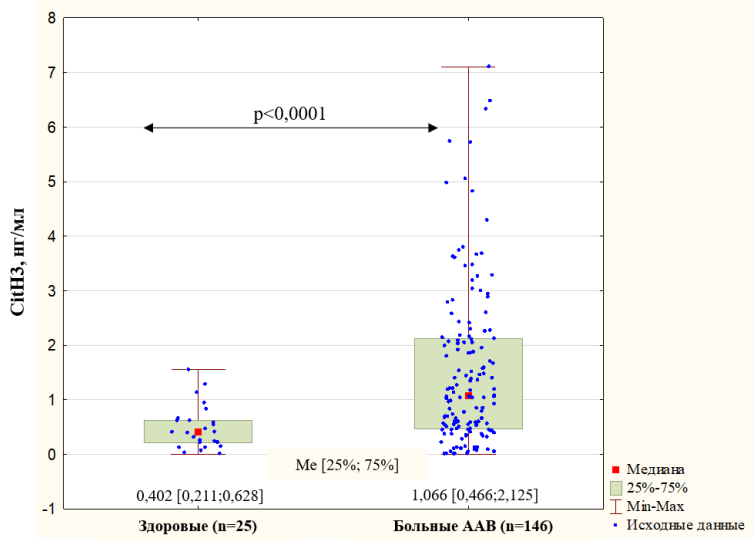
Индексы активности (BVAS) и повреждения (VDI), уровень лейкоцитов, абсолютное количество нейтрофилов, нейтрофильные индексы (NLR и SII) и воспалительные маркеры (СОЭ, СРБ, фибриноген, ферритин) у больных ААВ не коррелировали с уровнем комплекса МПО-ДНК ($p > 0,05$).

Таким образом, комплекс МПО-ДНК был достоверно выше у пациентов с ААВ по сравнению со здоровым контролем ($p < 0,0001$) и демонстрировал высокую диагностическую значимость ($AUC = 0,933$) со специфичностью 94,1% и чувствительностью 71,1% в точке отсечения 1,053 OD_{450} при дифференциации больных от здоровых лиц контрольной группы.

На основании полученных результатов комплекс МПО-ДНК можно рассматривать как биомаркер активации нетоза при ААВ. Вместе с тем он не может служить показателем клинической активности процесса, выраженности органного поражения либо интенсивности воспалительной реакции.

3.3.2 Клинические проявления и оценка уровня цитруллинированного гистона H3 (CitH3) у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом

Исследование CitH3 в сыворотке крови – специфического маркера нетоза – было выполнено 146 пациентам с ААВ и 25 здоровому контролю. Выявлено достоверное превышение концентрации CitH3 у больных ААВ относительно контрольной группы (p < 0,0001, Рисунок 13).



Примечание – Количественные показатели приведены как Me [25-й; 75-й перцентили], где Me – медиана, n – количество пациентов в группах, CitH3 (Citrullinated histone H3) – цитруллинированный гистон H3, ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит.

Рисунок 13 – Концентрация сывороточного CitH3 у больных ААВ и у здоровых лиц контрольной группы

Концентрация CitH3 была достоверно выше у больных ГПА по сравнению с МПА (1,209 [0,552; 2,283] нг/мл против 0,595 [0,286; 1,869] нг/мл, p = 0,0107).

Диагностическая ценность сывороточного CitH3 для разграничения пациентов с ААВ и лиц из группы здорового контроля была оценена с помощью ROC-анализа (Рисунок 14). Площадь под ROC-кривой (AUC) достигла значения 0,756 (95%-й ДИ: 0,674-0,838; p < 0,0001). При пороговом значении CitH3 1,284 нг/мл (точка отсечения, cut-off) удалось обеспечить чувствительность 44,5% и специфичность 92% в дифференциации больных ААВ от здоровых лиц (Таблица 25).

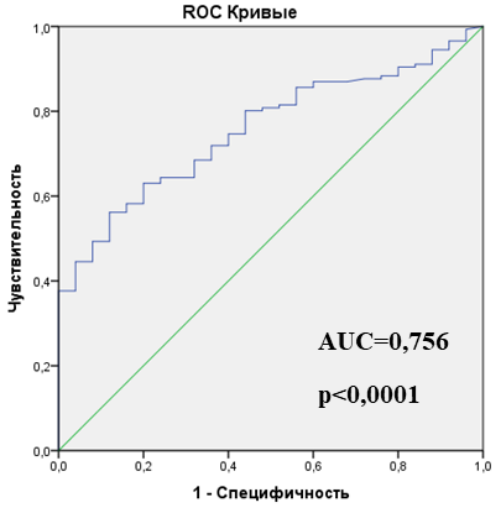


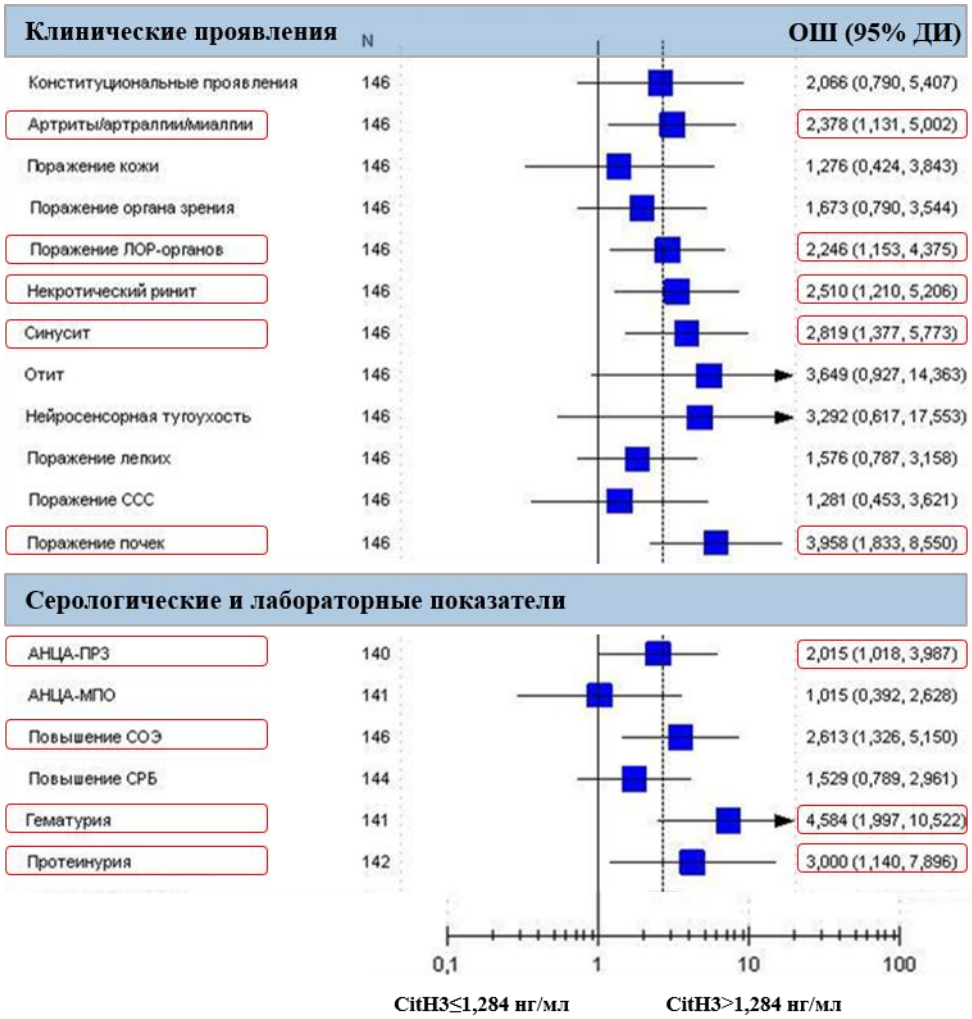
Рисунок 14 – ROC-кривая, отражающая диагностическую значимость уровня сывороточного CitH3 в дифференциации ААВ от лиц здорового контроля

Таблица 25 – Диагностическая значимость уровня CitH3 в дифференциации ААВ от здоровых лиц контрольной группы

Показатель	*Значения*
Чувствительность	44,5%
Специфичность	92%
Точность (общая валидность)	51,5%
ОППР	5,56
ОПОР	0,6
Прогностическая ценность положительного результата	97%
Прогностическая ценность отрицательного результата	22,1%
Частота ложных срабатываний	8%
Примечание – CitH3 (Citrullinated histone H3) – цитруллинированный гистон H3, ОППР и ОПОР – отношения правдоподобия положительного и отрицательного результатов соответственно.	

Повышенный уровень CitH3 (> 1,284 нг/мл) имели 65 (44,5%) из 146 больных ААВ, из них 52 (48,6%) из 107 у больных ГПА и 13 (33%) из 39 больных МПА, p = 0,13.

Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных проявлений ААВ у пациентов с повышенным (> 1,284 нг/мл, n = 65) и нормальным уровнем (≤ 1,284 нг/мл, n = 81) сывороточного CitH3; результаты представлены на Рисунке 15.

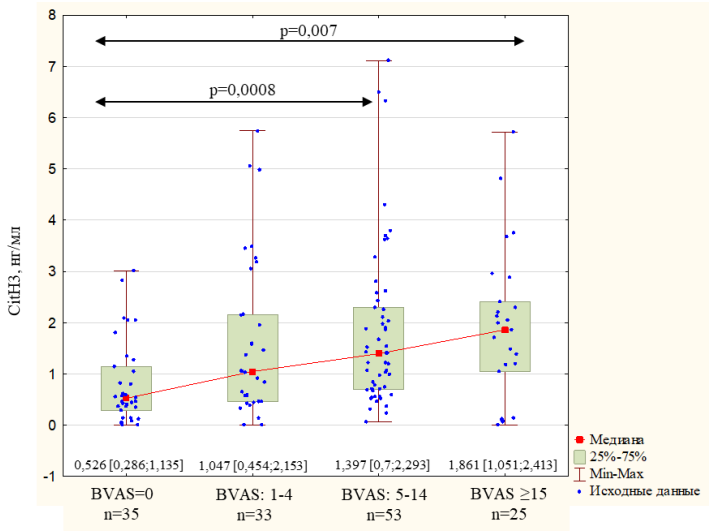


Примечание – На рисунке представлены точечные оценки отношения шансов (квадраты) и 95%-е доверительные интервалы (горизонтальные линии) для различных клинико-лабораторных признаков у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом в зависимости от уровня CitH3. Сравнивались пациенты с повышенным уровнем CitH3 и нормальным уровнем CitH3. CitH3 (Citrullinated histone H3) – цитруллинированный гистон H3; ССС – сердечно-сосудистая система, НС – нервная система, АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ПР3 – протеиназа 3, МПО – миелопероксидаза, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита, красными прямоугольниками выделены показатели, для которых $p < 0,05$.

Рисунок 15 – Отношение шансов (ОШ), доверительный интервал (ДИ) и частота клинико-лабораторных проявлений у больных ААВ с повышенным CitH3 (n = 65) и нормальным уровнем CitH3 (n = 81)

У больных с повышенным уровнем CitH3 чаще регистрировалось поражение суставов, ЛОР-органов, в частности, отмечалась значимая связь с наличием некротического ринита и синусита, по сравнению с больными с нормальным уровнем маркера. Наиболее выраженные ассоциации выявлены между повышенной концентрацией CitH3 и поражением почек: шанс поражения почек был выше в 4 раза по сравнению с пациентами с нормальным уровнем CitH3. Изменение мочевого

осадка (гематурия и протеинурия) достоверно чаще встречалось у пациентов с повышенным уровнем CitH3. Установлено, что пациенты с повышенным уровнем CitH3 чаще были позитивны по АНЦА-ПР3 и имели повышение СОЭ. Между АНЦА-позитивными и АНЦА-негативными пациентами статистически значимые различия в уровне CitH3 не выявлены (p = 0,189). Активность ААВ достоверно ассоциировалась с повышением CitH3. BVAS ≥ 1 отмечался у 58 (89%) из 65 пациентов 1-й группы против 53 (65,5%) из 81 во 2-й группе (χ^2 = 11,21, ОШ = 4,38, 95%-й ДИ 1,76-10,85, p < 0,001). Рост уровня CitH3 ассоциировался с увеличением степени активности ААВ по шкале BVAS. Его значимое повышение было выявлено у пациентов с активностью 5-14 баллов и ≥ 15 баллов по сравнению с пациентами в ремиссии (p = 0,0008 и p = 0,007, соответственно; Рисунок 16).

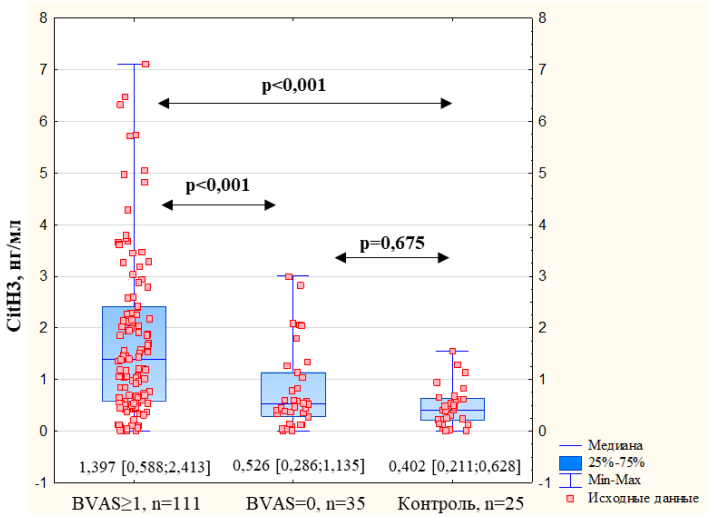


Примечание – Количественные данные выражены в виде Me [25-й; 75-й перцентили], где Me – медиана, n – количество пациентов в группах, CitH3 (Citrullinated histone H3) – цитруллинированный гистон H3.

Рисунок 16 – Уровень CitH3 в зависимости от активности АНЦА-ассоциированного васкулита

Уровень CitH3 прямо коррелировал с индексом активности BVAS (rs = 0,306, p < 0,001). При сравнении трёх групп (пациенты с высокой активностью, в ремиссии и здоровый контроль) по уровню CitH3 выявлены статистически значимые различия (p < 0,001) (Рисунок 17). Концентрация CitH3 в группе активных пациентов была значимо выше, чем в группе ремиссии и в контроле, p < 0,001. Статистически значимых

различий между группой пациентов в ремиссии и контролем выявлено не было (p = 0,675).

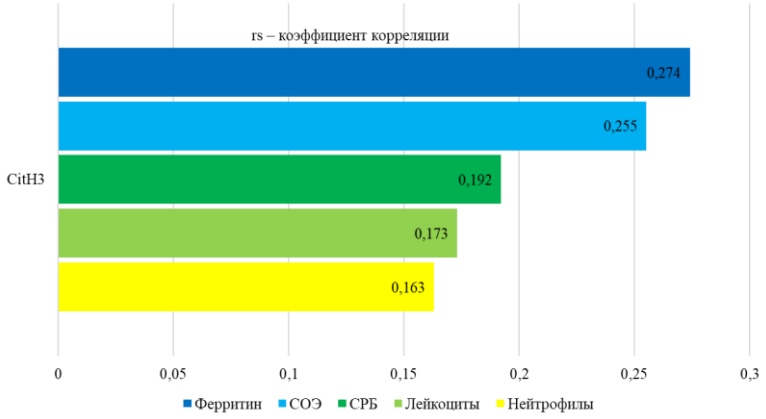


Примечание – Количественные показатели приведены как Me [25-й; 75-й перцентили], где Me – медиана, n – количество пациентов в группах, CitH3 (Citrullinated histone H3) – цитруллинированный гистон H3.

Рисунок 17 – Уровень CitH3 у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом с высокой активностью, с ремиссией и у здорового контроля

У 36 (32%) из 113 пациентов с активностью BVAS ≥ 1 балла не было повышения СРБ и СОЭ. Однако у 15/36 (42%) был повышен уровень CitH3.

Выявлены достоверные прямые корреляции уровня сывороточного CitH3 с маркерами нейтрофильного воспаления – количеством лейкоцитов и абсолютным числом нейтрофилов (p < 0,05, Рисунок 18).



Примечание – rs – корреляция по Спирмену, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, CitH3 (Citrullinated histone H3) – цитруллинированный гистон H3.

Рисунок 18 – Корреляция сывороточного CitH3 с лабораторными показателями при АНЦА-ассоциированном васкулите

Концентрация CitH3 прямо коррелировала с острофазовыми показателями воспаления – СОЭ, СРБ и ферритином ($p < 0,05$).

Уровень CitH3 не влиял на величину индекса повреждения VDI ($p = 0,094$).

В ходе исследования установлено, что концентрация CitH3 в сыворотке крови у пациентов с ААВ существенно превышала показатели группы здорового контроля. Концентрация CitH3 была выше при ГПА, чем при МПА.

Повышенный уровень CitH3 был выявлен почти у половины (44,5%) больных ААВ и ассоциировался с поражением суставов, ЛОР-органов (некротический ринит, синусит), почек (гематурия, протеинурия), с серопозитивностью по АНЦА-ПР3. Уровень CitH3 коррелировал с большинством острофазовых показателей (СОЭ, СРБ, ферритин).

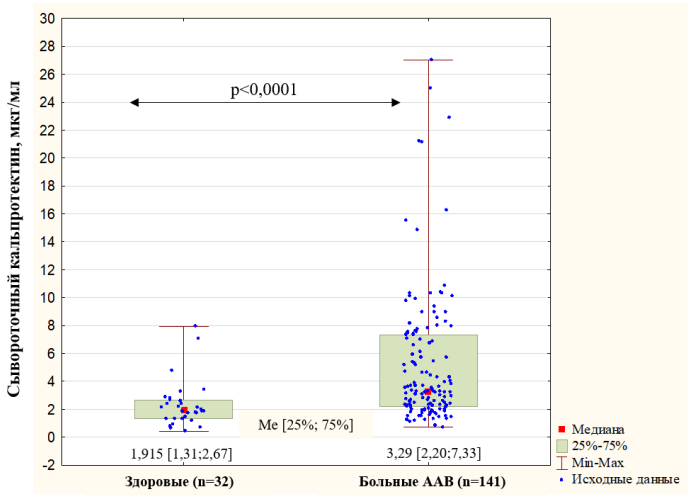
CitH3 достоверно ассоциировался с активностью заболевания по шкале BVAS и возрастал по мере ее увеличения. Изолированное повышение CitH3 выявлялось у 42% пациентов с активностью BVAS ≥ 1 балла при нормальных значениях СОЭ и СРБ.

3.3.3 Клинические проявления и оценка уровня кальпротектина у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом

КЛП, выступающий в качестве неспецифического маркера нетоза и активации нейтрофилов, был исследован в сыворотке крови у 141 пациента с ААВ и у 32 лиц, составивших группу здорового контроля.

Установлено, что концентрация КЛП у больных ААВ достоверно превышала показатели контрольной группы – различия были статистически значимы ($p < 0,0001$, Рисунок 19).

Уровень КЛП у пациентов с ГПА и МПА не имел статистически значимых различий и был сопоставимым: (3,334 [2,245; 7,461] мкг/мл и 3,231 [2,038; 6,1] мкг/мл соответственно, $p = 0,46$).



Примечание – Количественные показатели приведены как Me [25-й; 75-й перцентили], где Me – медиана, n – количество пациентов в группах, ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит.

Рисунок 19 – Концентрация сывороточного кальпротектина у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом и у здорового контроля

Для оценки способности КЛП дифференцировать пациентов с ААВ от здоровых лиц был проведён ROC-анализ (Рисунок 20).

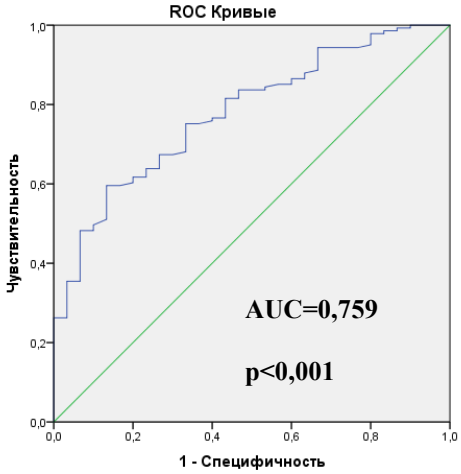


Рисунок 20 – ROC-кривая, отражающая диагностическую значимость уровня сывороточного кальпротектина в дифференциации АНЦА-ассоциированного васкулита от здорового контроля

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,759, 95%-й ДИ: 0,673-0,846, $p < 0,001$ (Таблица 26). В качестве диагностического порогового значения использовали 95-й перцентиль уровня КЛП у здоровых лиц контрольной группы (7,1 мкг/мл). При данной точке отсечения (cut-off) чувствительность составила 26,2%, специфичность – 96,9%.

Таблица 26 – Диагностическая эффективность уровня КЛП > 7,1 мкг/мл в дифференциации АНЦА-ассоциированного васкулита от здорового контроля

Показатель	*Значения*
Чувствительность	26,2%
Специфичность	96,9%
Точность (общая валидность)	39,3%
ОППР	8,45
ОПОР	0,76
Прогностическая ценность положительного результата	97,4%
Прогностическая ценность отрицательного результата	23%
Частота ложных срабатываний	3,1%
Примечание – КЛП – кальпротектин, ОППР и ОПОР – отношения правдоподобия положительного и отрицательного результатов соответственно.	

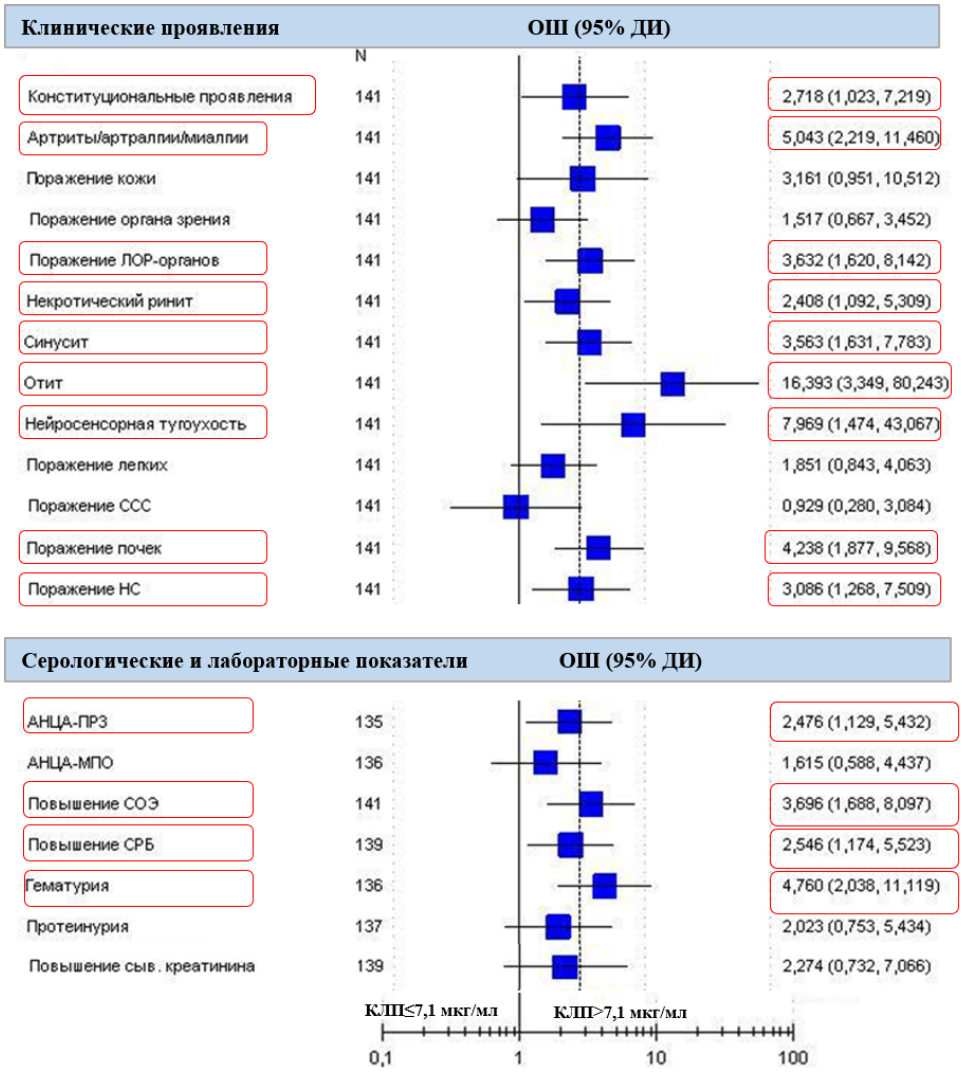
Повышенный уровень КЛП (> 7,1 мкг/мл) выявлен у 37 (26%) из 141 пациента с ААВ: у 29 (28%) из 104 с ГПА и у 8 (22%) из 37 пациентов с МПА.

Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных проявлений ААВ у пациентов с повышенным (> 7,1 мкг/мл, n = 37) и нормальным уровнем сывороточного КЛП (≤ 7,1 мкг/мл, n = 104); результаты представлены на Рисунке 21.

У больных с повышенным уровнем КЛП чаще регистрировались конституциональные проявления, поражение опорно-двигательного аппарата, нервной системы, ЛОР-органов по сравнению с больными с нормальным уровнем маркера. Среди ЛОР-проявлений ассоциации высокого КЛП связывались с наличием некротического ринита, синусита, отита и нейросенсорной тугоухости. Шанс поражения почек был в 4 раза выше у пациентов с высоким уровнем КЛП по сравнению с пациентами с нормальным его уровнем. Гематурия достоверно чаще встречалась у пациентов с повышенным уровнем КЛП. Выраженность протеинурии или нарушение азотовыделительной функции почек не ассоциировались с повышением КЛП.

Пациенты с высоким КЛП чаще были позитивны по АНЦА-ПР3, имели повышенные уровни СОЭ и СРБ (Рисунок 21). АНЦА-ПР3 выявлялись у 57% пациентов 1-й группы против 35% во 2-й группе (p = 0,028). Частота возрастания

СОЭ составила 62% (23 из 37) в группе с высоким уровнем КЛП против 31% (32 из 104) в группе с нормальным КЛП (ОШ = 3,7, p < 0,001); для СРБ эти показатели составили 62% (23 из 37) и 39% (40 из 104) соответственно (ОШ = 2,55, p = 0,021).



Примечание – На рисунке представлены точечные оценки отношения шансов (квадраты) и 95%-е доверительные интервалы (горизонтальные линии) для различных клинико-лабораторных признаков у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом в зависимости от уровня КЛП. Сравнивались пациенты с повышенным уровнем КЛП и нормальным уровнем КЛП. КЛП – кальпротектин; ССС – сердечно-сосудистая система, НС – нервная система, АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ПР3 – протеиназа 3, МПО – миелопероксидаза, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита; красными прямоугольниками выделены показатели, для которых p < 0,05.

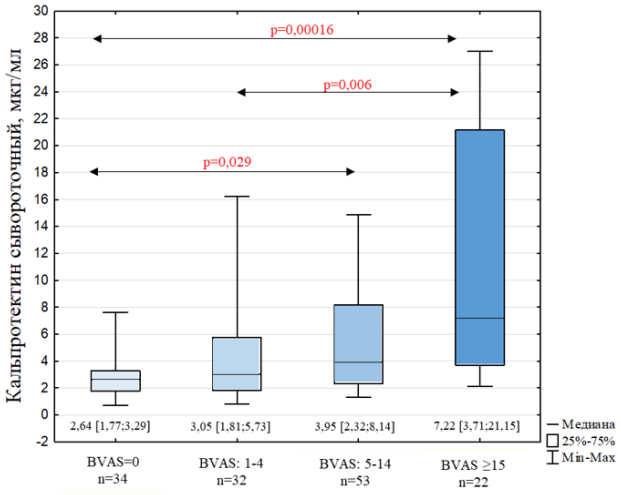
Рисунок 21 – Отношение шансов (ОШ), доверительный интервал (ДИ) и частота клинико-лабораторных проявлений у больных ААВ с повышенным КЛП (> 7,1 мкг/мл, n = 37) и нормальным уровнем КЛП (≤ 7,1 мкг/мл, n = 104)

Повышенный уровень КЛП достоверно ассоциировался с активностью ААВ. BVAS ≥ 1 балла отмечен у 35 (95%) из 37 пациентов 1-й группы против 72 (69%)

из 104 пациентов 2-й группы ($\chi^2 = 9,59$, ОШ = 7,78, 95%-й ДИ 1,76–34,32, p = 0,003).

Как видно на Рисунке 22, уровень КЛП нарастал с увеличением степени активности ААВ по шкале BVAS.

Наиболее высокие значения были в группе с активностью BVAS ≥ 15 баллов и достоверно выше, чем в группах BVAS 1-4 баллов и у пациентов в ремиссии заболевания (p = 0,006 и p = 0,00016, соответственно).



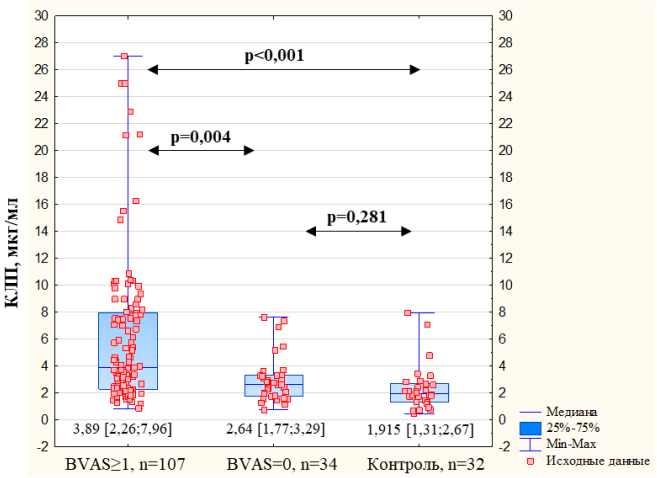
Примечание – количественные показатели выражены в виде Me [25-й; 75-й перцентили], где Me – медиана, n – количество пациентов в группах, BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) – Бирмингемский индекс активности васкулита, КЛП – кальпротектин.

Рисунок 22 – Уровень сывороточного кальпротектина в зависимости от активности АНЦА-ассоциированного васкулита

При сравнении трёх групп (пациенты с высокой активностью, в ремиссии и здоровый контроль) по уровню КЛП выявлены статистически значимые различия (p < 0,001) (Рисунок 23).

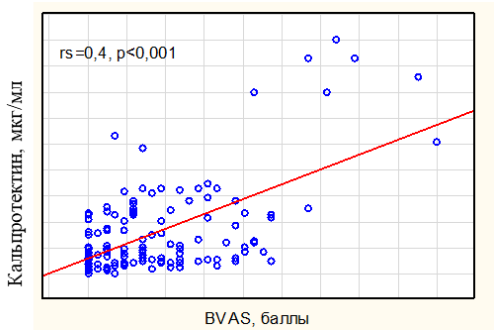
Уровень КЛП в группе активных пациентов был значимо выше, чем в группе ремиссии и в контроле (p = 0,004 и p < 0,001 соответственно). Статистически значимых различий между группой пациентов в ремиссии и контролем выявлено не было (p = 0,281).

Концентрация КЛП в сыворотке крови прямо коррелировала с индексом активности BVAS, Рисунок 24.



Примечание – Количественные показатели приведены как Me [25-й; 75-й перцентили], где Me – медиана, n – количество пациентов в группах, КЛП – кальпротектин.

Рисунок 23 – Уровень сывороточного кальпротектина у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом с высокой активностью, в ремиссии и у здорового контроля



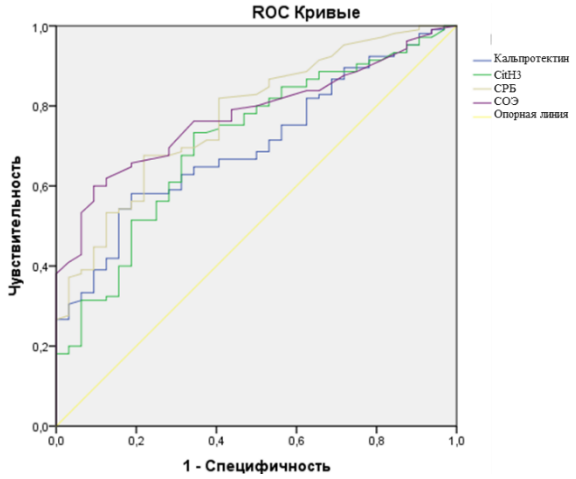
Примечание – rs – корреляция по Спирмену, BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) – Бирмингемский индекс активности васкулита, КЛП – кальпротектин.

Рисунок 24 – Корреляция сывороточного КЛП с индексом активности BVAS у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом

У 36 пациентов с активностью BVAS ≥ 1 балла не было повышения СОЭ и СРБ, но у 6/36 (17%) из них КЛП был высоким.

Диагностическая ценность КЛП, CitH3, СОЭ и СРБ в оценке активности ААВ сравнивалась с помощью ROC-анализа, где в качестве бинарного исхода использовалось разделение пациентов на группы с BVAS = 0 (отсутствие активности) и BVAS ≥ 1 (наличие активности), Рисунок 25.

Диагностическая ценность КЛП была наименьшей (AUC = 0,700) по сравнению с СОЭ, СРБ и CitH3 (Таблица 27). В точке отсечения 7,1 мкг/мл КЛП имел наибольшую специфичность – 94,1% и в то же время наименьшую чувствительность – 32,7%.



Примечание – КЛП – кальпротектин, CitH3 (Citrullinated histone H3) – цитруллинированный гистон H3, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок.

Рисунок 25 – Диагностическая ценность кальпротектина, CitH3, СОЭ и СРБ в оценке активности АНЦА-ассоциированного васкулита

Таблица 27 – Сравнение кальпротектина, CitH3, СОЭ и СРБ для оценки активности АНЦА-ассоциированного васкулита с помощью ROC-анализа

Показатель	*КЛП*	*CitH3*	*СОЭ*	*СРБ*
AUC	0,700	0,713	0,790	0,779
95%-й ДИ	0,608–0,792	0,618–0,808	0,715–0,865	0,696–0,862
p	0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Точка отсечения	7,1 мкг/мл	1,236 нг/мл	20,5 мм/ч	5,03 мг/л
Чувствительность	32,7%	52,3%	63,1%	55,9%
Специфичность	94,1%	75,8%	87,9%	84,6%
Точность (общая валидность)	47,5%	58,9%	62,3%	62,3%
ОППР	5,54	2,16	5,21	3,63
ОПОР	0,72	0,63	0,42	0,52
Прогностическая ценность положительного результата	94,6%	89,2%	96,7%	92,6%
Прогностическая ценность отрицательного результата	30,8%	34,6%	37,5%	35,9%
Частота ложных срабатываний	5,9%	24,2%	12,1%	15,4%
Примечание – КЛП – кальпротектин, CitH3 (Citrullinated histone H3) – цитруллинированный гистон H3, ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит, ДИ – доверительный интервал, AUC – площадь под ROC-кривой, ОППР – отношение правдоподобия положительных результатов, ОПОР – отношение правдоподобия отрицательных результатов, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок.				

Почечный индекс активности (BVAS-R (R-renal)) прямо коррелировал с концентрацией КЛП (rs = 0,322, p < 0,001). Из других компонентов индекса BVAS-R статистически значимая прямая связь была подтверждена только с выраженностью гематурии (rs = 0,342, p < 0,001).

Был проведен ROC-анализ для оценки диагностической значимости сывороточного КЛП в выявлении почечного поражения на момент включения у больных ААВ (Рисунок 26).

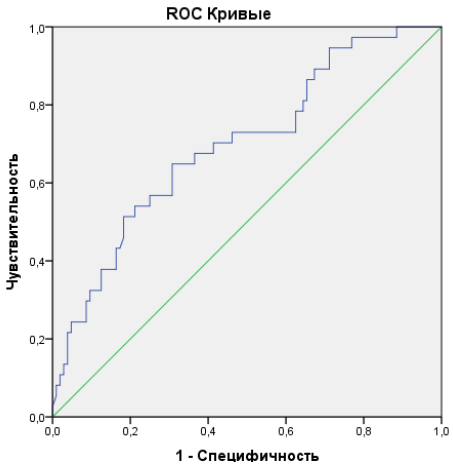


Рисунок 26 – Диагностическая ценность кальпротектина в оценке почечного поражения на момент включения у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом

Площадь под ROC-кривой для сывороточного КЛП в оценке поражения почек на момент включения у больных ААВ составила 0,698, при чувствительности 48,6% и специфичности 81,7% (Таблица 28).

Значение ОППР (2,66) свидетельствует о небольшом увеличении вероятности поражения почек при повышении уровня КЛП, а значение ОПОР (0,63) указывает на низкую способность теста исключать почечное поражение. Высокая прогностическая ценность отрицательного результата (81,7%) по сравнению с положительным результатом (48,6%) показывает, что нормальный уровень сывороточного КЛП скорее свидетельствует об отсутствии поражения почек, чем его повышение – о наличии.

При ААВ установлены статистически значимые прямые корреляции уровня сывороточного кальпротектина (КЛП) с рядом лабораторных показателей:

– с общевоспалительными параметрами – уровнем лейкоцитов, абсолютным числом нейтрофилов, а также нейтрофильными индексами (NLR и SII);

– с классическими маркерами воспаления – СОЭ, СРБ, фибриногеном и ферритином;

– со специфическим маркером нетоза – CitH3 (все корреляции при $p < 0,05$) (Рисунок 27).

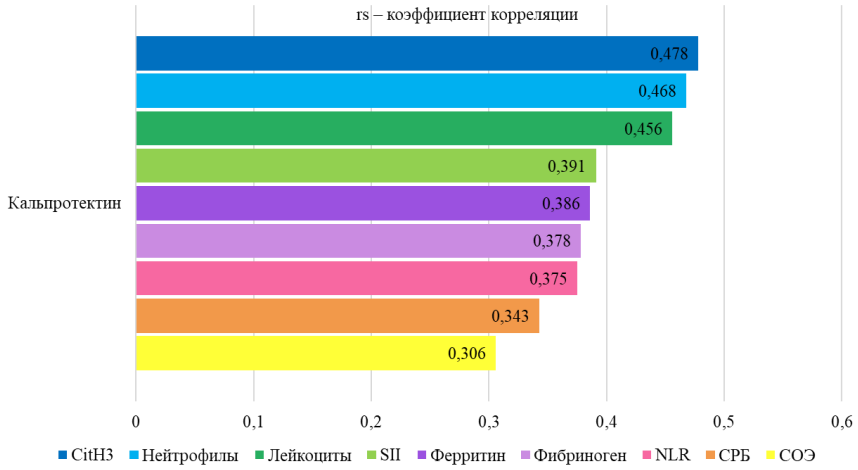
Уровень КЛП не ассоциировался с повышением индекса повреждения VDI ($p = 0,458$).

Таблица 28 – Диагностическая значимость сывороточного кальпротектина в оценке почечного поражения на момент включения с помощью ROC-анализа

Показатель	*КЛП*
AUC	0,698
95%-й ДИ	0,599–0,796
P	< 0,001
Точка отсечения	7,1 мкг/мл
Чувствительность	48,6%
Специфичность	81,7%
Точность (общая валидность)	73%
ОППР	2,66
ОПОР	0,63
Прогностическая ценность положительного результата	48,6%
Прогностическая ценность отрицательного результата	81,7%
Частота ложных срабатываний	18,3%
Примечание – ДИ – доверительный интервал, AUC – площадь под ROC-кривой, ОППР – отношение правдоподобия положительных результатов, ОПОР – отношение правдоподобия отрицательных результатов.	

В ходе исследования выявлено, что концентрация КЛП у пациентов с ААВ статистически значимо превышала показатели в группе здорового контроля ($p < 0,001$). Установлена ассоциация повышенного уровня КЛП с поражением различных органов и систем – в частности, с вовлечением суставов, ЛОР-органов, почек, нервной системы, а также с наличием конституциональных проявлений. Уровень КЛП коррелировал с

ростом показателей воспалительной активности – в том числе с увеличением СОЭ и СРБ, а также с концентрацией специфического маркера нетоза CitH3. У 17 % пациентов с активностью заболевания по шкале BVAS ≥ 1 балла отмечалось изолированное повышение КЛП при нормальных значениях СОЭ и СРБ. Тенденция к нарастанию концентрации КЛП по мере увеличения степени активности ААВ (по шкале BVAS) позволяет рассматривать этот показатель в качестве дополнительного маркера воспалительной активности и тяжести патологического процесса – в рамках комплексной оценки состояния больных ААВ.



Примечание – rs – корреляция по Спирмену, КЛП – кальпротектин, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, CitH3 – цитруллинированный гистон H3, SII – системный иммуновоспалительный индекс, NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение.

Рисунок 27 – Корреляция сывороточного кальпротектина с лабораторными показателями при АНЦА-ассоциированном васкулите

Клинический пример № 2

Пациент В., 29 лет, поступил в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в июне 2025 г. Основными жалобами при госпитализации были: кашель с кровохарканьем, одышка при минимальной физической нагрузке, осиплость голоса, заложенность носа, кровяные корки в носу, боли в мышцах и в суставах, высыпания на кистях, в области левого локтя, снижение аппетита, повышение температуры тела до 38 °С.

Анамнез заболевания пациента В. в хронологическом порядке представлен на Рисунке 28.

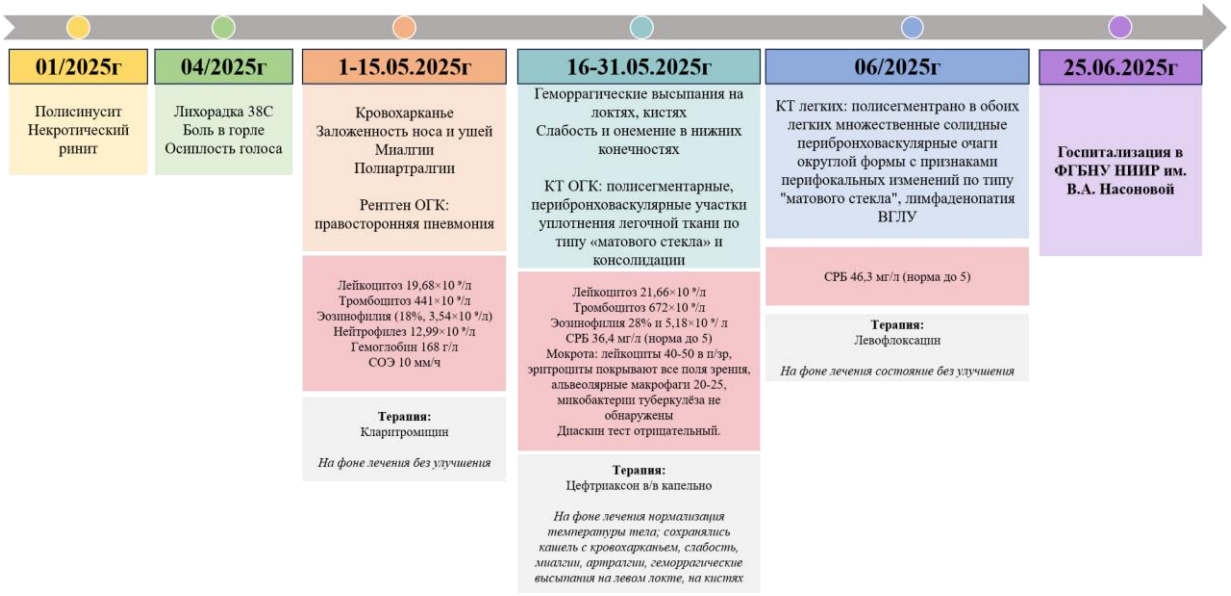


Рисунок 28 – Анамнез пациента В. в хронологическом порядке

В связи с отсутствием улучшения на фоне антибактериальной терапии пациент 25.06.2025 обратился на амбулаторный прием в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Учитывая клиническую картину, данные анамнеза, поражение жизненно важных органов (легких, кашель с кровохарканьем), высокую воспалительную активность по анализам крови, пациент был госпитализирован в день обращения в порядке неотложной госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с подозрением на гранулематоз с полиангиитом.

На момент госпитализации пациент не получал медикаментозной терапии. При осмотре зафиксировано состояние средней степени тяжести. Антропометрические данные: рост – 168 см, масса тела – 70 кг, ИМТ – 24,80 кг/м². Температура тела составила 37,5 °С. Кожные покровы имели физиологическую окраску; выявлена мелкоточечная геморрагическая сыпь на тыльной поверхности кистей, ладонях и в области локтевых суставов. Отмечены похолодание и цианоз дистальной фаланги II пальца левой кисти; на этом пальце не удалось провести измерение сатурации с помощью пульсоксиметра. Периферические отёки отсутствовали. Сосуды склер инъецированы. При физикальном обследовании периферические лимфатические узлы при пальпации не увеличены. В костно-суставной системе признаков артрита выявлено не было; при пальпации отмечалась болезненность в области левого плечевого сустава и голеностопных

суставов. Положительный симптом сжатия стоп, ограничение объёма движений в левом плечевом суставе. Сердечно-сосудистая система: тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. Артериальное давление (АД): 110/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 120 в 1 минуту. SpO2 = 94% на воздухе, SpO2 = 100% на кислороде. Частота дыхательных движений: 17 в 1 минуту. Аускультация: дыхание везикулярное с оттенком жесткого, ослаблено слева, жесткие свистящие хрипы в верхней доле левого легкого. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Край печени – у реберной дуги, безболезненный при пальпации; селезенка не пальпируется. По словам пациента, стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. Дизурические явления отсутствовали.

Основные лабораторные отклонения представлены в Таблице 29.

По остальным исследованным лабораторным параметрам отклонений от референсных интервалов не выявлено. При инструментальном обследовании: КТ ОГК – очаговые изменения в обоих легких на фоне интерстициальных изменений по типу матового стекла, внутригрудная лимфаденопатия. По сравнению с представленным КТ от 02.06.2025 отрицательная динамика в виде нарастания количества и размеров очагов в легких и нарастания участков уплотнения легочной ткани по типу матового стекла (Рисунок 29А). КТ околоносовых пазух: признаки ринита с выраженным истончением и резорбцией костной части носовой перегородки и костных частей носовых раковин и наличием содержимого по типу корок в полости носа, левосторонний гайморит. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей: ЭХО-признаки непроходимости глубоких и подкожных вен на момент исследования не выявлены. Дуплексное сканирование артерий верхних конечностей: ЭХО-признаки снижения кровотока по пальцевым артериям 2 пальца левой кисти. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) отмечено повышение эхогенности печени, поджелудочной железы и почек; выявлены диффузные изменения печени и поджелудочной железы, деформация желчного пузыря по типу перегибов и диффузно-очаговые изменения селезеночной

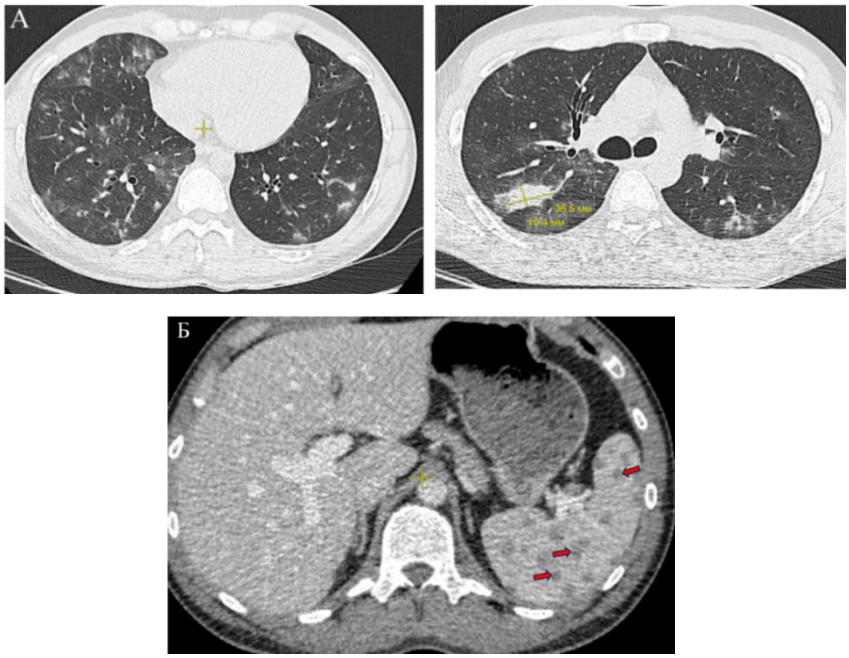
паренхимы. КТ ОБП и забрюшинного пространства: множественные очаговые изменения селезенки (множественные инфаркты селезенки) (Рисунок 29Б).

Таблица 29 – Лабораторные отклонения в анализах пациента В.

Показатели	*Значение*	*Норма*
Клинический анализ крови		
Лейкоциты	$21{,}3\times10^9$/л	4,0–9,0
Тромбоциты	607×10^9/л	150–390
Нейтрофилы	$11{,}59\times10^9$/л	2,04–5,80
Лимфоциты	$1{,}5\times10^9$/л	1,2–3,0
Эозинофилы	$6{,}68\times10^9$/л	0,02–0,30
СОЭ	40	2–20
NLR	7,73	≤ 3,886
SII	4694,13	≤ 1018,123
Иммунологический анализ крови		
СРБ	93,8 мг/л	0–5
АНЦА-ПР3	200 Ед/мл	0–5
Кальпротектин	25 мкг/мл	норма до 7,1
CitH3	4,816 нг/мл	до 1,284
Коагулограмма		
Фибриноген	5,98 г/л	2,80–4,00
Д-димер	1796 мкг/мл	1–200
Примечание – СОЭ – скорость оседания эритроцитов, NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение; SII – системный иммуновоспалительный индекс, СРБ – С-реактивный белок, АНЦА-ПР3 – АНЦА со специфичностью к протеиназе 3, CitH3 (Citrullinated histone H3) – цитруллинированный гистон H3.		

Электронейромиография стимуляционная верхних и нижних конечностей: проводящая функция моторных и сенсорных волокон периферических нервов нижних и верхних конечностей в норме. Эхокардиография: камеры сердца не расширены. Систолическая функция миокарда удовлетворительная. Клапаны структурно не изменены. Патологических потоков не выявлено. Эндоскопическое

исследование ЛОР-органов: признаки хронического катарального ларингита. Атрофический ринит.



Примечание – **А)** органы грудной клетки: в обоих легких преимущественно в средних и нижних отделах на фоне фокусов уплотнения легочной ткани по типу матового стекла определяются множественные частично солидные очаги размерами от 2–3 мм до наиболее крупного в S2 правого легкого; **Б)** органы брюшной полости: множественное очаговые изменения селезенки (стрелки).

Рисунок 29 – Компьютерная томография

Консультации специалистов: консультация врача-офтальмолога – склерит; ангиопатия сетчатки; миопия слабой степени обоих глаз. Консультация врача-дерматолога – васкулит по типу пальпируемой и непальпируемой пурпуры в рамках системного васкулита. Консультация врача-невролога – полиневропатия верхних и нижних конечностей. Консультация врача-гематолога – на момент осмотра убедительных данных за онкогематологическое заболевание крови не получено. Очаговые изменения в селезенке, наиболее вероятно, обусловлены васкулитом. Гиперэозинофилия купирована на фоне проводимой терапии. Нейтрофильный лейкоцитоз без сдвига влево и тромбоцитоз являются реактивными, могут быть обусловлены затяжным инфекционным и иммуновоспалительным процессом, а также проводимой пульс-терапией ГК. Консультация врача-оториноларинголога – гнойно-некротический ринит (в дебюте заболевания) с исходом в атрофический ринит. Хронический левосторонний

гиперпластический гаймороэтмоидит. Искривление носовой перегородки. Хронический катаральный ларингит.

На основании проведенного обследования был подтверждён диагноз «М31.3 Гранулематоз с полиангиитом, позитивный по АНЦА-ПР3, с поражением верхних дыхательных путей (гнойно-некротический ринит с исходом в атрофический ринит, хронический левосторонний гаймороэтмоидит), легких (множественные очаги, кровохарканье), ЖКТ (инфаркты/гранулемы селезенки), органа зрения (склерит), кожи (пурпура нижних и верхних конечностей), периферических сосудов (сужение периферической артерии 2 пальца левой кисти), суставов (артралгии), нервной системы (периферическая нейропатия с болевым синдромом), конституциональными симптомами (лихорадка)». Активность заболевания была расценена как высокая (по шкале BVAS – 19 баллов: артриты/артралгии/миалгии и лихорадка – 3 балла, пурпура – 2 балла, склерит – 2 балла, некротический ринит и синусит – 6 баллов, поражение легких – 6 баллов). VDI – 0 баллов.

На первый план в клинической картине выступало поражение лёгких (кровохарканье) как жизнеугрожающее состояние, последний эпизод кровохарканья от 28.06.2025 был купирован в стационаре на фоне проводимой терапии (внутривенная пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг № 3, далее преднизолон перорально 40 мг/сут). В то же время особенностью случая является наличие гранулем/инфаркта селезенки, эозинофилия до 31%, сужение периферической артерии пальца левой кисти. Учитывая многочисленные факторы неблагоприятного прогноза, молодой возраст, высокую активность, поражение многих органов и систем, принято решение об инициации анти-В-клеточной терапии ритуксимабом в дозе 1000 мг № 2 по насыщающей схеме. В связи с высоким риском формирования дигитального некроза пальца кисти на фоне высокой активности основного заболевания, повышенных уровней СРБ и маркера нетоза – КЛП, а также Д-димера и фибриногена, была назначена антикоагулянтная терапия (надропарин кальция 0,3 мл 2 раза в сутки, амбулаторно апиксабан 5 мг 2 раза в сутки). С учетом риска присоединения вторичной инфекции в условиях

стационара проводилась антибиотикотерапия, с целью профилактики пневмоцистной пневмонии назначался ко-тримоксазол 960 мг 2 раза в сутки.

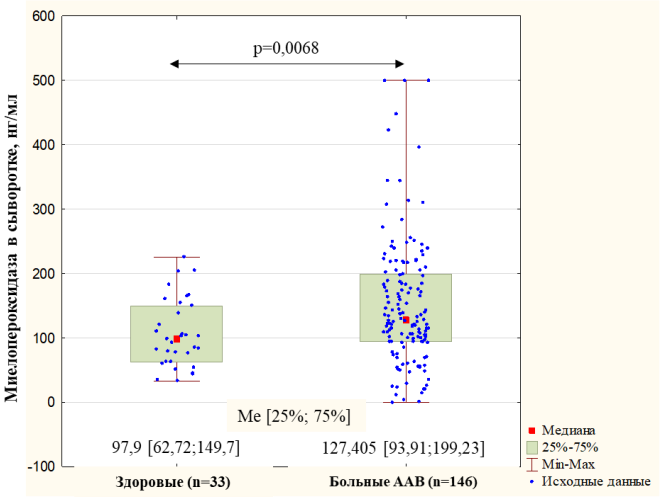
Таким образом, представленный клинический случай характеризуется полиорганным поражением и выраженной воспалительной и иммунологической активностью у пациента с подтверждённым диагнозом ГПА. У больного отмечалось повышение уровня сывороточного КЛП, которое составило более 3 норм, повышение уровня специфического маркера нетоза (CitH3) в 4 нормы, а также повышение нейтрофильных индексов (NLR и SII). Данный пример отражает выраженную нейтрофильную активацию и системное воспаление при тяжёлом течении ГПА, а также целесообразность использования уровня СРБ и КЛП при оценке риска тромботических осложнений для своевременной персонифицированной тромбопрофилактики.

3.3.4 Клинические проявления и оценка уровня миелопероксидазы у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом

МПО, выступающая в качестве неспецифического маркера нетоза, была изучена в сыворотке крови у 146 пациентов с ААВ и 33 лиц из группы здорового контроля. Выявлено достоверное повышение концентрации МПО у больных ААВ относительно группы контроля ($p = 0,0068$, Рисунок 30).

При сопоставлении уровней МПО в подгруппах пациентов с ГПА и МПА статистически значимых различий не обнаружено: концентрация составила 137,45 [96,51; 205,51] нг/мл в группе ГПА и 112,42 [70,80; 170,34] нг/мл в группе МПА ($p = 0,087$).

Для оценки способности МПО дифференцировать пациентов с ААВ от здоровых лиц был проведён ROC-анализ (Рисунок 31). Площадь под ROC-кривой (AUC) достигла 0,650 (95%-й ДИ 0,556–0,744; $p = 0,007$), что свидетельствует о умеренной диагностической значимости показателя (Рисунок 31).



Примечание – Значения представлены как Me [25-й; 75-й перцентили], где Me – медиана, n – количество пациентов в группах, ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит.

Рисунок 30 – Концентрация сывороточной миелопероксидазы у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом и у здорового контроля

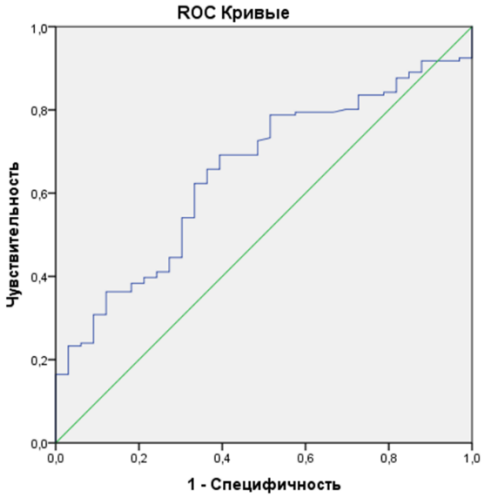


Рисунок 31 – ROC-кривая, отражающая диагностическую значимость уровня сывороточной миелопероксидазы в дифференциации ААВ от здорового контроля

Точка отсечения (cut-off) уровня МПО 205,25 нг/мл позволяет дифференцировать больных ААВ от здорового контроля с чувствительностью 23,3% и специфичностью 97% (Таблица 30).

Повышенный уровень МПО (> 205,25 нг/мл) имели 34 (23%) больных ААВ из 146. Среди больных ГПА повышение МПО отмечено у 27 (25%) из 107, среди пациентов с МПА – у 7 (18%) из 39 больных; различия по частоте выявления статистически не значимы (p = 0,39).

Таблица 30 – Диагностическая значимость уровня сывороточной миелопероксидазы в дифференциации ААВ от здоровых доноров

Показатель	*Значения*
Чувствительность	23,3 %
Специфичность	97 %
Точность (общая валидность)	36,9%
ОППР	7,77
ОПОР	0,79
Прогностическая ценность положительного результата	97,1%
Прогностическая ценность отрицательного результата	22,2%
Частота ложных срабатываний	3%
Примечание – ОППР и ОПОР – отношения правдоподобия положительного и отрицательного результатов соответственно.	

Пациенты были разделены на две группы: в первую вошли пациенты с повышенным уровнем МПО (> 205,25 нг/мл, n = 34), а во вторую – без ее повышения (≤ 205,25 нг/мл, n = 112). Проанализирована зависимость между клинико-лабораторными проявлениями, активностью ААВ и концентрацией МПО (Таблица 31).

Таблица 31 – Связь концентрации миелопероксидазы с клинико-лабораторными проявлениями АНЦА-ассоциированного васкулита

Показатели		*МПО > 205,25 нг/мл, n = 34*	*МПО ≤ 205,25 нг/мл, n = 112*	*ОШ [95%-й ДИ]*	*P*
Симптомы ААВ на момент включения, n (%)					
Конституциональные проявления	есть	4 (12)	16 (14)	0,8 [0,25–2,58]	0,785
	нет	30 (88)	96 (86)		
Артриты/артралгии/миалгии	есть	11 (32)	29 (26)	1,37 [0,59–3,15]	0,512
	нет	23 (68)	83 (74)		
Поражение кожи	есть	4 (12)	10 (9)	1,36 [0,38–4,65]	0,739
	нет	30 (88)	102 (91)		
Поражение органа зрения	есть	10 (29,4)	27 (24)	1,31 [0,56–3,08]	0,653
	нет	24 (70,6)	85 (76)		
Поражение ЛОР-органов	есть	15 (44)	52 (46,4)	0,91 [0,42–1,97]	0,846
	нет	19 (56)	60 (53,6)		
Поражение легких	есть	12 (35)	36 (32)	1,15 [0,51–2,58]	0,835
	нет	22 (65)	76 (68)		
Поражение ССС	есть	4 (12)	12 (11)	1,11 [0,33–3,70]	1,0
	нет	30 (88)	100 (89)		
Поражение почек	есть	5 (15)	36 (32)	**0,36 [0,13–1,02]**	**0,052**
	нет	29 (85)	76 (68)		

Продолжение таблицы 31

Показатели		*МПО > 205,25 нг/мл, n = 34*	*МПО ≤ 205,25 нг/мл, n = 112*	*ОШ [95%-й ДИ]*	*P*
Поражение НС	есть	3 (9)	22 (20)	0,39 [0,11–1,41]	0,195
	нет	31 (91)	90 (80)		
АНЦА-ПР3	есть	20 (59)	39 (37)/106	**2,45 [1,11–5,40]**	**0,029***
	нет	14 (41)	67 (63)/106		
АНЦА-МПО	есть	2 (6)	18 (17)/107	0,31 [0,07–1,41]	0,159
	нет	32 (94)	89 (83)/107		
Повышение СОЭ	есть	13 (38)	47 (42)	0,86 [0,39–1,88]	0,842
	нет	21 (62)	65 (58)		
Повышение СРБ	есть	13 (38)	54 (49)/110	0,64 [0,29–1,41]	0,327
	нет	21 (62)	56 (51)/110		
Гематурия	есть	5 (15)/33	31 (29)/108	0,44 [0,16–1,25]	0,170
	нет	28 (85)/33	77 (71)/108		
Протеинурия	есть	2 (6)	20 (18,5)/108	0,27 [0,06–1,24]	0,063
	нет	32 (94)	88 (81,5)/108		
Повышение сывороточного креатинина	есть	1 (3)	15 (14)/110	0,19 [0,02–1,51]	0,119
	нет	33 (97)	95 (86)/110		
BVAS ≥ 1	есть	24 (70,6)	87 (78)	0,69 [0,29–1,63]	0,491
	нет	10 (29,4)	25 (22)		
BVAS ≥ 5	есть	15 (44)	63 (56)	0,61 [0,28–1,33]	0,242
	нет	19 (56)	49 (44)		

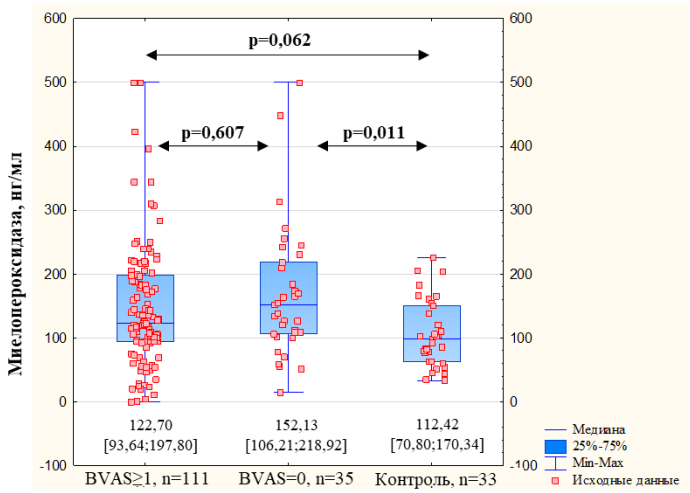
Примечание – 1-я группа с повышенными уровнями МПО, 2-я группа без повышения МПО, МПО – миелопероксидаза, n – количество пациентов в группах, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ССС – сердечно-сосудистая система, НС – нервная система, АНЦА-ПР3 – АНЦА со специфичностью к протеиназе 3, АНЦА-МПО – АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита, * – $p < 0,05$.

Пациенты с высоким уровнем МПО достоверно чаще были позитивными по АНЦА-ПР3 по сравнению с больными с нормальным уровнем МПО (Таблица 31).

При сравнении трёх групп (пациенты с высокой активностью, в ремиссии и здоровый контроль) по уровню МПО выявлены статистически значимые различия ($p = 0,012$) (Рисунок 32).

Уровень МПО в группе пациентов в ремиссии был значимо выше, чем в контроле ($p = 0,011$).

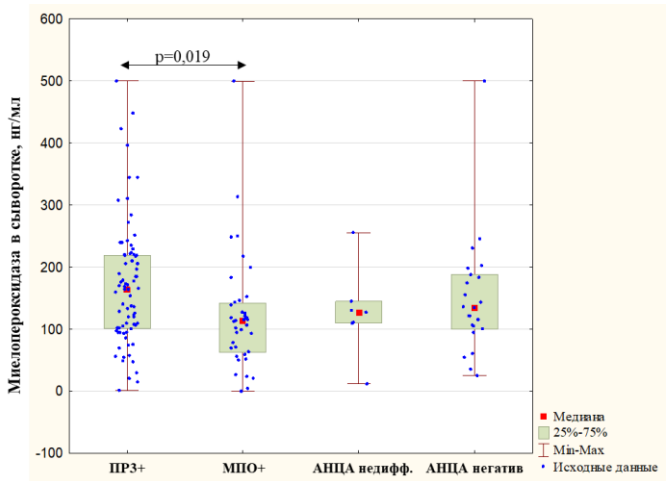
Статистически значимых различий между группой пациентов в активной стадии и пациентами в ремиссии, а также с контролем выявлено не было ($p > 0,05$).



Примечание – Количественные показатели приведены как Me [25-й; 75-й перцентили], где Me – медиана, n – количество пациентов в группах.

Рисунок 32 – Концентрация сывороточной миелопероксидазы у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом с высокой активностью, в ремиссии и у здорового контроля

Содержание МПО было значимо ниже у пациентов, позитивных по АНЦА-МПО. У 78 больных, позитивных по АНЦА-ПР3, концентрация МПО составила 163,5 [100,9; 219,19] нг/мл, у 38 больных позитивных по АНЦА-МПО – 113,015 [62,5; 142,15] нг/мл, p = 0,019 (Рисунок 33).



Примечание – АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ПР3 – протеиназа 3, МПО – миелопероксидаза, АНЦА недифф. – АНЦА недифференцированные, АНЦА негатив. – АНЦА-негативные.

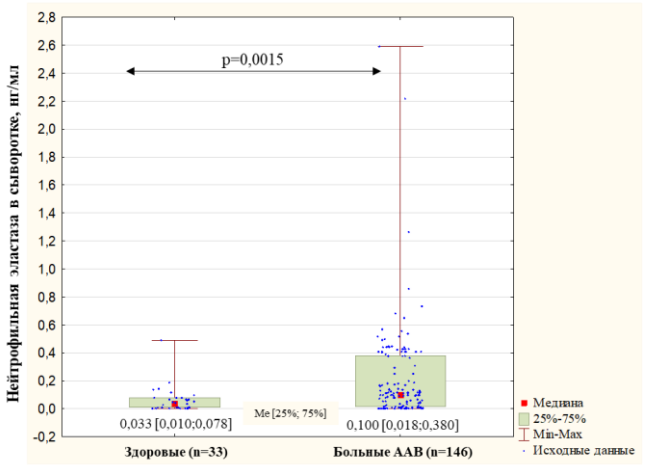
Рисунок 33 – Концентрация сывороточной миелопероксидазы в зависимости от АНЦА-специфичности

Уровень комплекса МПО-ДНК обратно коррелировал с уровнем МПО (rs = -0,232, p = 0,035). Достоверных корреляционных связей уровня МПО с индексом активности заболевания (BVAS), острофазовыми показателями (СОЭ,

СРБ, фибриноген, ферритин), а также с показателями нейтрофильного звена (абсолютное число нейтрофилов, NLR, SII), выявлено не было (p > 0,05). Отмечена корреляция МПО с индексом повреждения (VDI) (rs = 0,241, p = 0,003). Таким образом, концентрация МПО у больных ААВ была достоверно выше по сравнению со здоровым контролем. Повышенный уровень МПО выявлялся у 23% больных и не зависел от нозологической формы ААВ (ГПА или МПА). Повышение МПО не влияло на активность заболевания, а также не было связано с органным поражением и параметрами системного и нейтрофильного воспаления. Обнаружена обратная связь уровня МПО с комплексом МПО-ДНК (rs = -0,232, p = 0,035) и прямая связь с индексом повреждения (VDI) (rs = 0,241, p = 0,003).

3.3.5 Клинические проявления и оценка уровня нейтрофильной эластазы у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом

НЭ в сыворотке крови была исследована у 146 пациентов с ААВ и 33 лиц здорового контроля. Результаты исследования продемонстрировали достоверное повышение концентрации НЭ у больных ААВ по сравнению с контрольной группой (p = 0,0015, Рисунок 34).



Примечание – Количественные данные выражены в виде Me [25-й; 75-й перцентили], где Me – медиана, n – количество пациентов в группах, ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит.

Рисунок 34 – Концентрация сывороточной нейтрофильной эластазы у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом и у здорового контроля

Концентрация НЭ в группах пациентов с ГПА и МПА была сопоставима (0,100 [0,050; 0,251] нг/мл против 0,110 [0,010; 0,380] нг/мл соответственно; p = 0,65). Для

определения дискриминационной способности сывороточной НЭ при сравнении больных ААВ со здоровыми лицами построена ROC-кривая (Рисунок 35).

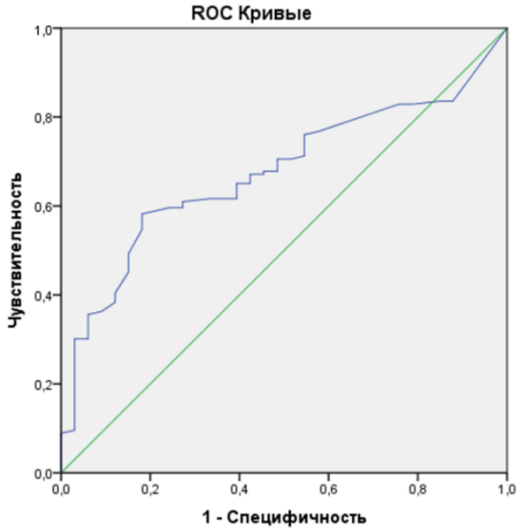


Рисунок 35 – ROC-кривая, отражающая диагностическую значимость уровня сывороточной нейтрофильной эластазы в дифференциации АНЦА-ассоциированного васкулита от здорового контроля

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,675, 95%-й ДИ 0,589–0,761, p = 0,002. Точка отсечения (cut-off) уровня НЭ 0,188 нг/мл позволяет дифференцировать больных ААВ от здоровых лиц с чувствительностью 30,1% и специфичностью 97% (Таблица 32).

Таблица 32 – Диагностическая значимость уровня сывороточной нейтрофильной эластазы в дифференциации ААВ от здоровых доноров

Показатель	*Значения*
Чувствительность	30,1%
Специфичность	97%
Точность (общая валидность)	42,5%
ОППР	10,03
ОПОР	0,72
Прогностическая ценность положительного результата	97,8%
Прогностическая ценность отрицательного результата	23,9%
Частота ложных срабатываний	3%
Примечание – ОППР и ОПОР – отношения правдоподобия положительного и отрицательного результатов соответственно.	

Повышенный уровень НЭ (> 0,188 нг/мл) имели 44 (30%) больных ААВ из 146. Среди больных ГПА повышение НЭ отмечено у 33 (30%) из 107, среди пациентов с МПА – у 11 (28%) из 39 у больных, различия в частоте выявления статистически не значимы (p = 0,84).

Пациенты были разделены на две группы: в первую группу вошли пациенты с повышенным уровнем НЭ (> 0,188 нг/мл, n = 44), а во вторую – без ее повышения (≤ 0,188 нг/мл, n = 102). Проанализирована зависимость между клинико-лабораторными проявлениями, активностью ААВ и концентрацией нейтрофильной эластазы (Таблица 33).

Таблица 33 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами в зависимости от концентрации нейтрофильной эластазы

Показатели		*НЭ > 0,188 нг/мл, n = 44*	*НЭ ≤ 0,188 нг/мл, n = 102*	*ОШ [95%-й ДИ]*	*P*
Симптомы ААВ на момент включения, n (%)					
Конституциональные проявления	есть	8 (18)	12 (12)	1,67 [0,63–4,42]	0,432
	нет	36 (82)	90 (88)		
Артриты/артралгии/миалгии	есть	16 (36)	24 (23,5)	1,86 [0,86–3,99]	0,164
	нет	28 (64)	78 (76,5)		
Поражение кожи	есть	7 (16)	7 (7)	2,57 [0,84–7,82]	0,123
	нет	37 (84)	95 (93)		
Поражение органа зрения	есть	11 (25)	26 (25,5)	0,97 [0,43–2,20]	1,0
	нет	33 (75)	76 (74,5)		
Поражение ЛОР-органов	есть	21 (48)	46 (45)	1,11 [0,55–2,26]	0,857
	нет	23 (52)	56 (55)		
Поражение легких	есть	16 (36)	32 (31)	1,25 [0,59–2,63]	0,569
	нет	28 (64)	70 (69)		
Поражение ССС	есть	5 (11)	11 (11)	1,06 [0,34–3,26]	1,0
	нет	39 (89)	91 (89)		
Поражение почек	есть	16 (36)	25 (24,5)	1,76 [0,82–3,77]	0,163
	нет	28 (64)	77 (75,5)		
Поражение НС	есть	10 (23)	15 (15)	1,70 [0,70–4,17]	0,338
	нет	34 (77)	87 (85)		
АНЦА-ПР3	есть	16 (37)/43	43 (44)/97	0,74 [0,36–1,55]	0,463
	нет	27 (63)/43	54 (56)/97		
АНЦА-МПО	есть	9 (20,5)	11 (11)/97	2,01 [0,77–5,27]	0,193
	нет	35 (79,5)	86 (89)/97		
Повышение СОЭ	есть	19 (43)	41 (40)	1,13 [0,55–2,31]	0,855
	нет	25 (57)	61 (60)		
Повышение СРБ	есть	24 (54,5)	43 (43)/100	1,59 [0,78–3,25]	0,210
	нет	20 (45,5)	57 (57)/100		

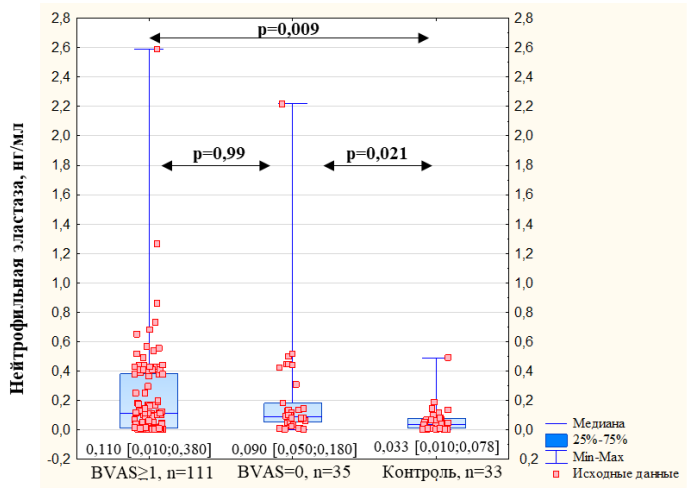
Продолжение таблицы 33

Показатели		*НЭ > 0,188 нг/мл, n = 44*	*НЭ ≤ 0,188 нг/мл, n = 102*	*ОШ [95%-й ДИ]*	*P*
Гематурия	есть	15 (35)/43	21 (21,4)/98	1,96 [0,89–4,33]	0,098
	нет	28 (65)/43	77 (78,6)/98		
Протеинурия	есть	11 (25,6)/43	11 (11)/99	**2,75 [1,09–6,96]**	**0,042***
	нет	32 (74,4)/43	88 (89)/99		
Повышение сывороточного креатинина	есть	7 (16)/43	9 (9)/101	1,99 [0,69–5,74]	0,247
	нет	36 (84)/43	92 (91)/101		
BVAS ≥ 1	есть	36 (82)	75 (73,5)	1,62 [0,67–3,20]	0,302
	нет	8 (18)	27 (26,5)		

Примечание – n – количество пациентов в группах, 1-я группа с повышенными уровнями НЭ, 2-я группа без повышения НЭ, НЭ – нейтрофильная эластаза, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ССС – сердечно-сосудистая система, НС – нервная система, АНЦА-ПР3 – АНЦА со специфичностью к протеиназе 3, АНЦА-МПО – АНЦА антитела со специфичностью к миелопероксидазе, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита, * – p < 0,05.

Пациенты с повышенным уровнем НЭ достоверно чаще имели протеинурию по сравнению с больными с нормальным уровнем НЭ.

При сравнении трёх групп (пациенты с высокой активностью, в ремиссии и здоровый контроль) по уровню НЭ выявлены статистически значимые различия (p = 0,007) (Рисунок 36).



Примечание – Количественные показатели приведены как Me [25-й; 75-й перцентили], где Me – медиана, n – количество пациентов в группах.

Рисунок 36 – Концентрация сывороточной нейтрофильной эластазы у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом с высокой активностью, в ремиссии и у здорового контроля

Уровень НЭ в группе пациентов с высокой активностью и в ремиссии был значимо выше, чем в контроле (p = 0,009 и p = 0,021 соответственно). Статистически

значимых различий между группой пациентов в активной стадии и пациентами в ремиссии выявлено не было ($p > 0,05$). Обнаружена прямая связь НЭ с показателями нейтрофильного звена: с абсолютным числом нейтрофилов ($rs = 0,198$, $p = 0,017$), с относительным числом нейтрофилов ($rs = 0,207$, $p = 0,012$), SII ($rs = 0,166$, $p = 0,045$), тенденция к связи с NLR ($rs = 0,161$, $p = 0,053$). Уровень НЭ не коррелировал с маркерами нетоза, индексом активности заболевания (BVAS), индексом повреждения (VDI) и острофазовыми показателями (СОЭ, СРБ, фибриноген, ферритин) ($p > 0,05$).

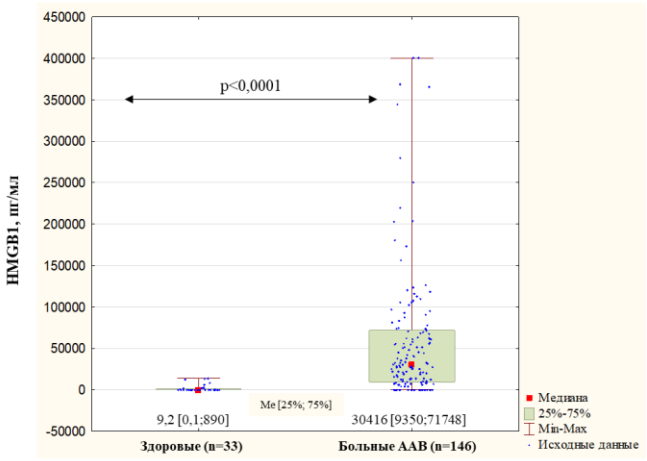
Таким образом, концентрация НЭ у больных ААВ была достоверно выше по сравнению со здоровым контролем. Повышенный уровень НЭ выявлялся у 30% больных и не зависел от нозологической формы ААВ (ГПА или МПА). Отмечена ассоциация повышенной НЭ с наличием протеинурии. Уровень НЭ коррелировал с показателями нейтрофильного воспаления (с абсолютным и относительным числом нейтрофилов), нейтрофильными индексами (SII, тенденция к связи с NLR).

3.3.6 Клинические проявления и оценка уровня сывороточного белка группы высокой мобильности B1 (HMGB1) у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом

HMGB1 в сыворотке крови был исследован у 146 пациентов с ААВ и 33 лиц здорового контроля. В ходе исследования выявлено достоверное повышение концентрации HMGB1 у больных ААВ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$, Рисунок 37).

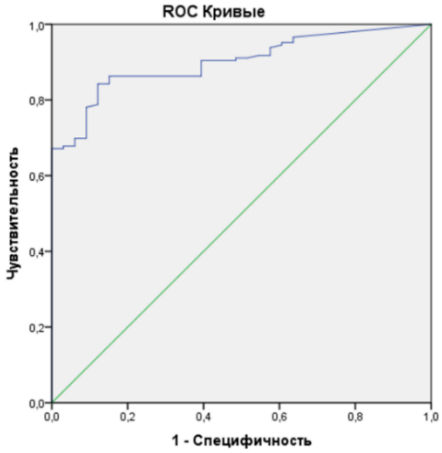
Концентрация HMGB1 в группах пациентов с ГПА и МПА была сопоставима (32150 [9230; 74084] пг/мл против 27120 [9350; 55530] пг/мл соответственно; $p = 0,5$).

Для определения дискриминационной способности HMGB1 при сравнении больных ААВ со здоровыми лицами построена ROC-кривая (Рисунок 38).



Примечание – Количественные показатели приведены как Me [25-й; 75-й перцентили], где Me – медиана, n – количество пациентов в группах, ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит, HMGB1 (High mobility group protein B1) – белок группы высокой мобильности B1.

Рисунок 37 – Концентрация HMGB1 у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом и здоровых доноров



Примечание – ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит, HMGB1 (High mobility group protein B1) – белок группы высокой мобильности B1.

Рисунок 38 – ROC-кривая, отражающая диагностическую значимость уровня HMGB1 в дифференциации ААВ от здорового контроля

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,901, 95%-й ДИ 0,855-0,946, $p < 0,0001$. Точка отсечения (cut-off) уровня HMGB1 13763 пг/мл позволяет дифференцировать больных ААВ от здоровых лиц с чувствительностью 67,8% и специфичностью 97% (Таблица 34).

Повышенный уровень HMGB1 (> 13670 пг/мл) имели 99 (68%) больных ААВ из 146. Среди больных ГПА повышение HMGB1 отмечено у 73 (68%) из 107, среди пациентов с МПА – у 26 (67%) из 39 больных; различия по частоте выявления статистически не значимы ($p = 0,86$).

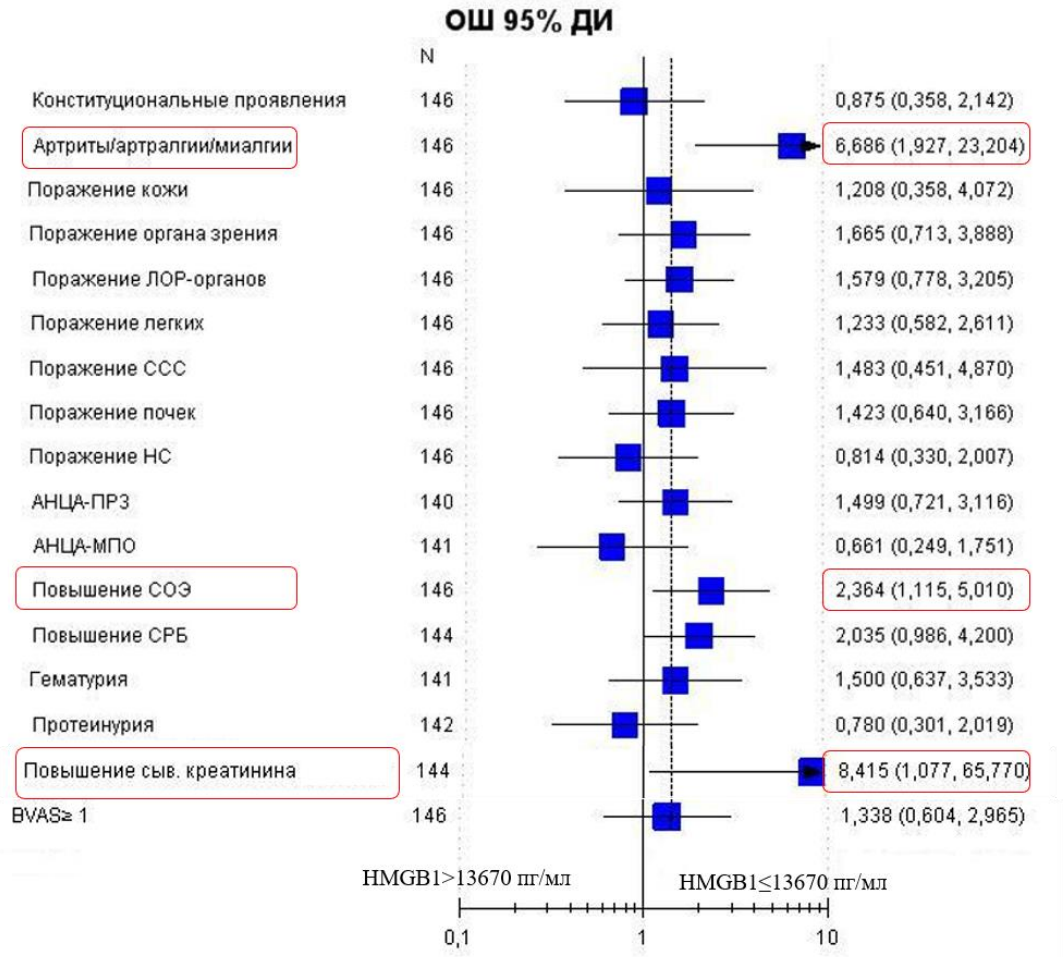
Таблица 34 – Диагностическая эффективность уровня HMGB1 в дифференциации ААВ от здоровых доноров

Показатель	*Значения*
Чувствительность	67,8%
Специфичность	97%
Точность (общая валидность)	73,2%
ОППР	22,6
ОПОР	0,33
Прогностическая ценность положительного результата	99%
Прогностическая ценность отрицательного результата	40,5%
Частота ложных срабатываний	3%
Примечание – HMGB1 (High mobility group protein B1) – белок группы высокой мобильности В1, ОППР и ОПОР – отношения правдоподобия положительного и отрицательного результатов соответственно.	

Пациенты были распределены на две группы. В группу с повышенной концентрацией маркера (более 13670 пг/мл) вошли 99 человек, в группу с нормальным уровнем (≤ 13670 пг/мл) – 47 пациентов. Выполнен сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик ААВ; полученные данные отражены на Рисунке 39.

Пациенты с повышенным уровнем HMGB1 достоверно чаще имели поражение опорно-двигательного аппарата, высокие показатели СОЭ и сывороточного креатинина по сравнению с больными с нормальным уровнем HMGB1.

При сравнении трёх групп (пациенты с высокой активностью, в ремиссии и здоровый контроль) по уровню HMGB1 выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (Рисунок 40). Уровень HMGB1 в группе пациентов с высокой активностью и в ремиссии был значимо выше, чем в контроле ($p < 0,001$). Статистически значимых различий между группой пациентов в активной стадии и пациентами в ремиссии выявлено не было ($p > 0,05$).



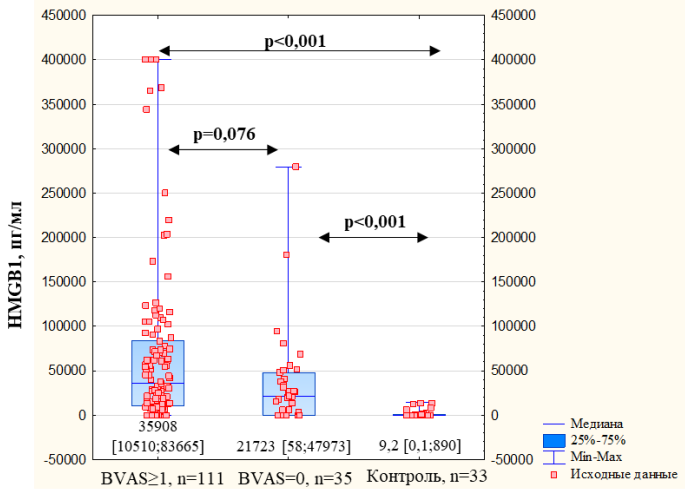
Примечание – На рисунке представлены точечные оценки отношения шансов (квадраты) и 95% доверительные интервалы (горизонтальные линии) для различных клинико-лабораторных признаков у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом в зависимости от уровня биомаркера HMGB1. Сравнивались пациенты с повышенным уровнем HMGB1 и нормальным уровнем HMGB1. HMGB1 (High mobility group protein B1) – белок группы высокой мобильности B1; ССС – сердечно-сосудистая система, НС – нервная система, АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ПР3 – протеиназа 3, МПО – миелопероксидаза, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита.

Рисунок 39 – Отношение шансов (ОШ), доверительный интервал (ДИ) и частота клинико-лабораторных проявлений у больных ААВ с повышенным HMGB1 (n = 99) и нормальным уровнем HMGB1 (n = 47)

Обнаружена прямая корреляционная связь HMGB1 с индексом активности заболевания (BVAS) (rs = 0,223, p = 0,007).

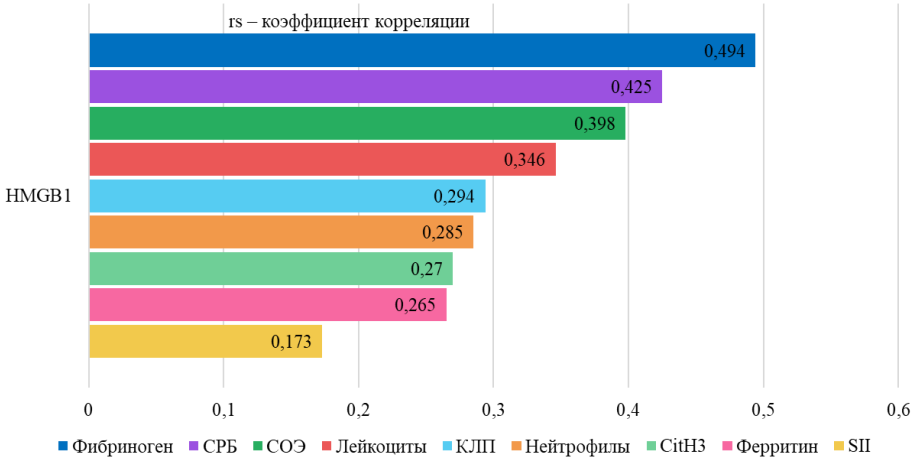
Выявлены достоверные прямые корреляции сывороточного HMGB1 с маркерами нейтрофильного воспаления – уровнем лейкоцитов, абсолютным количеством нейтрофилов, SII ($p < 0,05$, Рисунок 41). Также установлены прямые связи HMGB1 с острофазовыми показателями воспаления – СОЭ, СРБ, фибриногеном и ферритином ($p < 0,05$). Уровень HMGB1 демонстрировал прямую

связь с другими маркерами нетоза: специфическим маркером CitH3 ($p < 0,001$) и неспецифическим – кальпротектином ($p < 0,001$).



Примечание – Количественные показатели приведены как Me [25-й; 75-й перцентили], где Me – медиана, n – количество пациентов в группах, HMGB1 (High mobility group protein B1) – белок группы высокой мобильности B1.

Рисунок 40 – Концентрация HMGB1 у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом с высокой активностью, в ремиссии и у здорового контроля



Примечание – rs – корреляция по Спирмену, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, HMGB1 (High mobility group protein B1) – белок группы высокой мобильности B1, CitH3 (Citrullinated histone H3) – цитруллинированный гистон H3, КЛП – кальпротектин, ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит.

Рисунок 41 – Корреляция уровня сывороточного HMGB1 с лабораторными показателями при ААВ

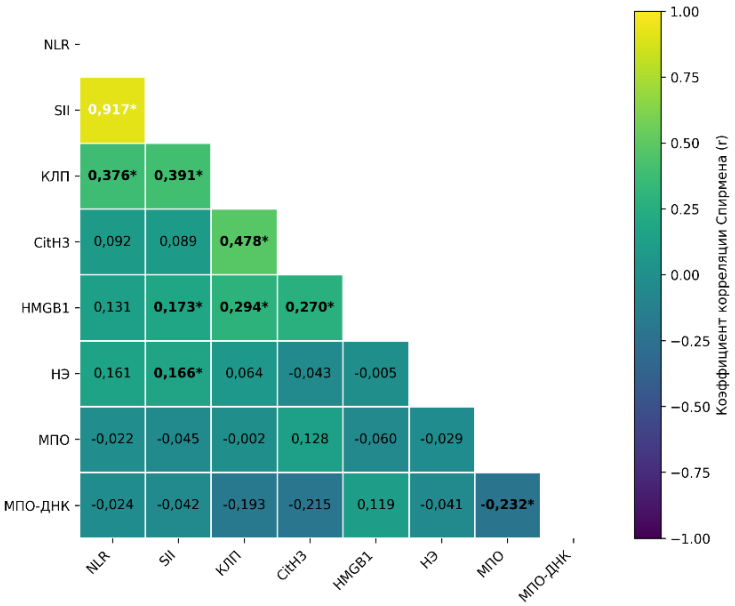
Достоверных корреляционных связей уровня HMGB1 с индексом повреждения (VDI) выявлено не было ($p = 0,260$).

Результаты исследования концентрации HMGB1 у больных ААВ свидетельствовали о достоверном его повышении по сравнению со здоровым

контролем. Высокий уровень HMGB1 выявлялся у 68% больных и не зависел от нозологической формы ААВ (ГПА или МПА). Рост уровня HMGB1 не ассоциировался с активностью ААВ, однако его уровень коррелировал с индексом активности заболевания (BVAS), с маркерами нейтрофильного воспаления (уровнем лейкоцитов, абсолютным количеством нейтрофилов, SII), с острофазовыми показателями воспаления (СОЭ, СРБ, фибриногеном и ферритином). Установлена прямая корреляционная связь между уровнем HMGB1 и другими маркерами нетоза: специфическим маркером CitH3 и неспецифическим – кальпротектином.

Взаимосвязь уровней маркеров нетоза и нейтрофильных индексов между собой

На Рисунке 42 приведены корреляционные связи маркеров нетоза и нейтрофильных индексов между собой. NLR коррелировал с SII и КЛП. SII, кроме тесной связи с NLR, положительно коррелировал с КЛП, НЭ и HMGB1. КЛП положительно коррелировал с CitH3 и HMGB1.

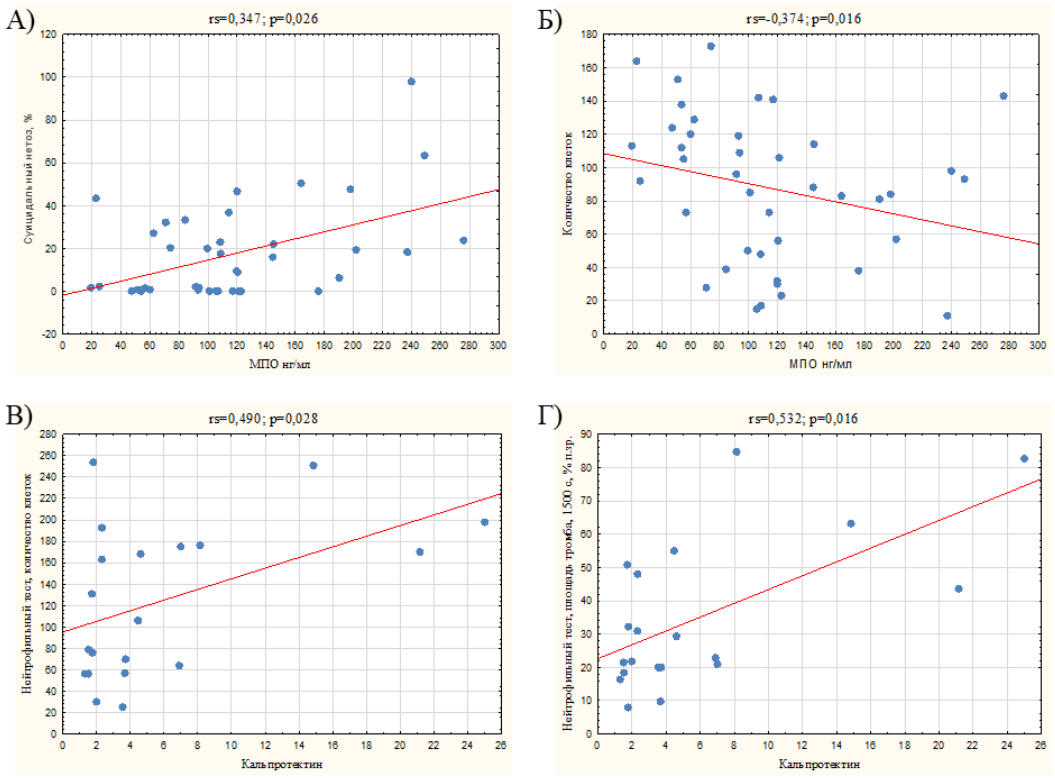


Примечание – NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение; SII – системный иммуновоспалительный индекс, комплекс МПО-ДНК – комплекс миелопероксидаза-дезоксирибонуклеиновая кислота, CitH3 (Citrullinated histone H3) – цитруллинированный гистон H3, КЛП – кальпротектин, МПО – миелопероксидаза, НЭ – нейтрофильная эластаза, HMGB1 (High mobility group protein B1) – белок группы высокой мобильности B1, жирным и * выделены значения с $p < 0,05$.

Рисунок 42 – Корреляционная взаимосвязь между маркерами нетоза и нейтрофильными индексами между собой у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом

CitH3, в свою очередь, демонстрировал положительную корреляцию с HMGB1. Уровень комплекса МПО-ДНК из всех маркеров обратно коррелировал с МПО в сыворотке крови.

Уровень МПО положительно коррелировал с уровнем суицидального нетоза и отрицательно – с количеством клеток, вступивших в нетоз (Рисунок 43 А, Б соответственно). Концентрация КЛП демонстрировала положительную корреляцию с количеством клеток в нейтрофильном тесте и площадью тромба на 25-й минуте исследования (Рисунок 43 В, Г соответственно).



Примечание – **А)** между уровнем миелопероксидазы (МПО) и суицидальным типом нетоза; **Б)** между уровнем МПО и количеством клеток, вступивших в нетоз; **В)** между уровнем кальпротектина и количеством клеток в нейтрофильном тесте; **Г)** между уровнем кальпротектина и площадью тромба на 25-й минуте исследования; rs – корреляция по Спирмену.

Рисунок 43 – Корреляционные взаимосвязи между маркерами нетоза и показателями спонтанного нетоза и функциональной активности нейтрофилов

Анализ взаимосвязи маркеров нетоза (кальпротектин, CitH3, НЭ, HMGB1) выявил тесные корреляции между собой и с нейтрофильными индексами (NLR, SII), что может свидетельствовать об их единой патогенетической роли при ААВ.

3.4 Прогностическое значение маркеров нетоза и нейтрофильных индексов у больных ААВ

В динамическое наблюдение были включены 64 пациента с ААВ (47 с ГПА, 17 с МПА). Медиана повторной оценки маркеров нетоза и нейтрофильных индексов составила 7 [6; 8] месяцев. К моменту повторной оценки у 20 (31%) пациентов сохранялась активность заболевания (BVAS ≥ 1). Сравнительный анализ исходных клинико-демографических характеристик пациентов с сохранением активности и достигших ремиссии к моменту повторной оценки представлен в Таблице 35.

Таблица 35 – Исходные клинико-демографические характеристики больных ААВ в зависимости от сохранения активности заболевания через 7 [6; 8] месяцев наблюдения, n = 64

Показатели	*Пациенты с сохраняющейся активностью (BVAS ≥ 1), n = 20*	*Пациенты в ремиссии (BVAS = 0), n = 44*	*P*
Возраст, Me [25-й; 75-й перцентили], лет	54 [41; 60,5]	52 [41,5; 60,5]	0,869
Возраст дебюта ААВ, Me [25-й; 75-й перцентили], лет	53,5 [38,5; 57,5]	48,5 [35,5; 58]	0,672
Длительность заболевания, Me [25-й; 75-й перцентили], месяцы	21,5 [8,5; 41]	22 [12; 48]	0,361
Женский пол, n (%)	11 (55)	35 (79,5)	0,070
Активность ААВ по BVAS, Me [25-й; 75-й перцентили], баллы	**8 [3; 10]**	**2,5 [0; 6]**	**0,009***
Конституциональные проявления, n (%)	2 (10)	2 (4,5)	0,583
Артриты/артралгии/миалгии, n (%)	8 (40)	7 (16)	0,055
Поражение кожи, n (%)	2 (10)	4 (9)	1,0
Поражение органа зрения, n (%)	7 (35)	11 (25)	0,550
Поражение ЛОР-органов, n (%)	11 (55)	21 (48)	0,788
Поражение легких, n (%)	7 (35)	9 (20,5)	0,350
Поражение ССС, n (%)	5 (25)	4 (9)	0,124
Поражение почек, n (%)	8 (40)	8 (18)	0,117
Поражение НС, n (%)	2 (10)	4 (9)	1,0

Примечание – количественные показатели приведены как Me [25-й; 75-й перцентили], где Me – медиана, n – количество пациентов в группах, ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит, ССС – сердечно-сосудистая система, НС – нервная система, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита, * – $p < 0,05$.

Пациенты с сохраняющейся активностью исходно имели более высокую активность ААВ по индексу BVAS в сравнении с пациентами, достигшими ремиссии (p = 0,009). По клиническим проявлениям, а также по полу и возрасту больные двух групп не различались (p > 0,05). Сравнительный анализ исходных лабораторных характеристик пациентов с сохранением активности ААВ и достигших ремиссии к моменту повторной оценки представлен в Таблице 36.

Таблица 36 – Исходные лабораторные показатели больных ААВ в зависимости от активности заболевания через 7 [6; 8] месяцев наблюдения, n = 64

Показатели	*Пациенты с сохраняющейся активностью (BVAS ≥ 1), n = 20*	*Пациенты в ремиссии (BVAS = 0), n = 44*	*P*
АНЦА-ПР3, n (%)	9 (47)/19	15 (36)/42	0,562
АНЦА-МПО, n (%)	3 (16)/19	5 (12)/42	0,995
Повышение СОЭ, n (%)	11 (55)	14 (32)	0,137
Повышение СРБ, n (%)	10 (50)	18 (42)/43	0,594
Гематурия, n (%)	6 (30)	7 (17)/41	0,321
Протеинурия активная, n (%)	3 (15)	2 (5)/41	0,392
Протеинурия общая, n (%)	5 (25)	5 (12)/41	0,273
Повышение сывороточного креатинина активное, n (%)	5 (25)	3 (7)/43	0,097
Повышение сывороточного креатинина общее, n (%)	7 (35)	7 (16)/43	0,181
Креатинин, Me [25-й; 75-й перцентили], мкмоль/л	**110,05 [94,9; 139,45]**	**81 [70; 108,2]**	**0,001***
СКФ, Me [25-й; 75-й перцентили]	**56,5 [46; 69,5]**	**75,5 [53; 95]**	**0,018***
VDI, Me [25-й; 75-й перцентили], баллы	1 [0; 4]	2 [1; 3]	0,560
Лейкоциты, Me [25-й; 75-й перцентили], 10^9 /л	**11 [9; 12,5]**	**8,45 [6,35; 10,65]**	**0,006***
Нейтрофилы, Me [25-й; 75-й перцентили], 10^9 /л	**7,07 [6,23; 8,5]**	**4,78 [3,425; 7,30]**	**0,009***
NLR, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,71 [2,11; 3,5]	2,31 [1,61; 3,47]	0,296
SII, Me [25-й; 75-й перцентили]	870,4 [650,01; 1239,2]	647,4 [442,7; 1017,3]	0,073
Комплекс МПО-ДНК, Me [25-й; 75-й перцентили], OD_{450}	1,14 [1,02; 1,4]	1,27 [1,07; 1,58]	0,448
CitH3, Me [25-й; 75-й перцентили], нг/мл	**1,93 [0,54; 2,9]**	**0,66 [0,36; 1,49]**	**0,013***
КЛП, Me [25-й; 75-й перцентили], мкг/мл	**7,05 [3,11; 10,2]**	**2,97 [2,12; 5,534]**	**0,003***

Продолжение таблицы 36

Показатели	*Пациенты с сохраняющейся активностью (BVAS ≥ 1), n = 20*	*Пациенты в ремиссии (BVAS = 0), n = 44*	*P*
МПО, Me [25-й; 75-й перцентили], нг/мл	168,99 [104,43; 212,2]	145,95 [109,9; 222,6]	0,813
НЭ, Me [25-й; 75-й перцентили], нг/мл	0,12 [0,01; 0,4]	0,14 [0,075; 0,42]	0,441
HMGB1, Me [25-й; 75-й перцентили], пг/мл	**61547,5 [27943,5; 117305]**	**23720 [8556,5; 56120]**	**0,002***

Примечание – Количественные показатели приведены как Me [25-й; 75-й перцентили], где Me – медиана, n – количество пациентов в группах, ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит, АНЦА-ПР3 – АНЦА со специфичностью к протеиназе 3, АНЦА-МПО – АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, СКФ –скорость клубочковой фильтрации, NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение; SII – системный иммуновоспалительный индекс, комплекс МПО-ДНК – комплекс миелопероксидаза-дезоксирибонуклеиновая кислота, CitH3 (Citrullinated histone H3) – цитруллинированный гистон Н3, КЛП – кальпротектин, МПО – миелопероксидаза, НЭ – нейтрофильная эластаза, HMGB1 (High mobility group protein B1) – белок группы высокой мобильности В1, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита, VDI – индекс повреждения при васкулите, * – $p < 0,05$.

Пациенты с сохраняющейся активностью исходно имели более высокие уровни маркеров нетоза (КЛП, CitH3, HMGB1), нейтрофильного воспаления (лейкоциты и нейтрофилы) и более выраженное нарушение функции почек (сывороточный креатинин и СКФ) в сравнении с пациентами, достигшими ремиссии ($p < 0,05$).

В однофакторном анализе сохранение активности ААВ через 7 [6; 8] месяцев наблюдения ассоциировалось с исходным повышением ряда маркеров активации нейтрофилов (Таблица 37).

У 18 больных активность ААВ отмечалась исходно (на момент включения) и сохранялась через 7 месяцев наблюдения. У 2 пациентов исходно BVAS был 0, а в динамике этот индекс у них увеличился.

Из 20 больных ААВ с сохраняющейся активностью заболевания исходно отмечался повышенный уровень КЛП у 10 (50%), CitH3 – у 13 (65%), HMGB1 – у 19 (95%), лейкоцитоз – у 14 (70%), нейтрофилёз – у 17 (85%), повышение сывороточного креатинина у 5 (25%) пациентов (Таблица 37).

Для построения прогностической модели сохранения активности ААВ через 7 [6; 8] месяцев наблюдения был проведен многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии.

Таблица 37 – Исходные показатели повышения маркеров активации нейтрофилов, в зависимости от активности АНЦА-ассоциированного васкулита через 7 [6;8] месяцев наблюдения

Показатели		*Активность AAB (BVAS ≥ 1), n = 20, n (%)*	*Ремиссия (BVAS = 0), n = 44, n (%)*	*ОШ*	*95%-й ДИ*	*p*
Повышенный уровень кальпротектина	есть	10 (50%)	7 (16%)	5,28	1,60–17,41	**0,0042***
	нет	10 (50%)	37 (84%)			
Повышенный уровень CitH3	есть	13 (65%)	14 (32%)	3,98	1,30–12,15	**0,016***
	нет	7 (35%)	30 (68%)			
Повышенный уровень HMGB1	есть	19 (95%)	27 (61%)	12	1,46–97,7	**0,006***
	нет	1 (5%)	17 (39%)			
Повышенный уровень лейкоцитов	есть	14 (70%)	18 (41%)	3,37	1,09–10,43	**0,031***
	нет	6 (30%)	26 (59%)			
Повышенный уровень нейтрофилов, абс	есть	17 (85%)	17 (39%)	9	2,29–35,4	**0,0009***
	нет	3 (15%)	27 (61%)			
Активное повышение сывороточного креатинина	есть	5 (25%)	3 (7%)	4,55	0,97–21,44	0,055
	нет	15 (75%)	41 (93%)			
Повышенный уровень индекса BVAS	есть	18 (90%)	29 (66%)	4,65	0,95–22,8	0,066
	нет	2 (10%)	15 (44%)			

Примечание – AAB – АНЦА-ассоциированный васкулит, КЛП – кальпротектин, CitH3 (Citrullinated histone H3) – цитруллинированный гистон H3, ОШ – отношение шансов, HMGB1 (High mobility group protein B1) – белок группы высокой мобильности B1, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита, ДИ – доверительный интервал; n – количество пациентов в группах; * – $p < 0,05$. Показатели приведены по результатам однофакторного анализа.

В модель были включены переменные, продемонстрировавшие ассоциацию с сохранением активности в однофакторном анализе ($p < 0,05$). Отбор переменных выполнен методом пошагового исключения. В многофакторной модели независимыми предикторами сохранения активности AAB были исходно повышенные уровни CitH3, HMGB1 и абсолютного числа нейтрофилов.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} 100\%; \quad (1)$$

$$z = -5,639 + 2,083 \times X_{\text{пов.}CitH3} + 3,051 \times X_{\text{пов.}HMGB1} + 2,283 \times X_{\text{пов.нейтр}},$$

где P – вероятность сохранения активности AAB;

$z = a + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + b_3 \times X_3$;

где X_1 – значения независимых переменных;

b_1 – коэффициенты, расчёт которых является задачей бинарной логистической регрессии;

a – некоторая константа;

$X_{пов.\ CitH3}$ – наличие повышенного уровня сывороточного CitH3 (0 – нет, 1 – есть);
$X_{пов.\ HMGB1}$ – наличие повышенного уровня HMGB1 (0 – нет, 1 – есть);
$X_{пов.\ нейтр.}$ – наличие повышенного абсолютного числа нейтрофилов (0 – нет, 1 – есть).

Статистическая значимость построенной регрессионной модели подтверждена ($p < 0{,}0001$). Согласно коэффициенту детерминации Найджелкера, модель позволяет объяснить 52,9% дисперсии наблюдаемого исхода.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, была установлена связь исходно повышенных уровней CitH3, HMGB1, абсолютного числа нейтрофилов с вероятностью сохранения активности ААВ. Для CitH3 шанс сохранения активности ААВ составил 8,03 (95%-й ДИ 1,74–36,92; $p = 0{,}008$), для HMGB1 – 21,14 (95%-й ДИ 1,98–225,2; $p = 0{,}011$), для нейтрофилеза – 9,81 (95%-й ДИ 1,96–49,03; $p = 0{,}005$).

Прогностическую ценность многофакторной логистической регрессионной модели оценивали с помощью ROC-анализа, где в качестве тестовой переменной выступала рассчитанная по регрессионному уравнению вероятность сохранения активности ААВ. Показатель AUC для данной модели – 0,873±0,044 (95%-й ДИ 0,788–0,959). Оптимальной точкой разделения оказалось значение P = 0,144, при котором чувствительность составила 95%, специфичность – 63,6%. Графическое представление полученной ROC-кривой приведено на Рисунке 44.

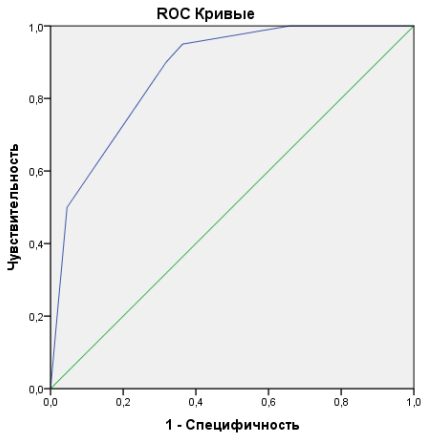


Рисунок 44 – ROC-кривая прогностической способности регрессионной модели сохранения активности ААВ

Согласно параметрам, указанным в Таблице 38, особенностью разработанной модели является её высокая эффективность для исключения риска сохранения активности заболевания при отрицательном результате (учитывая высокую прогностическую ценность отрицательного результата), тогда как подтверждающая способность требует комплексной оценки с учётом других клинико-лабораторных параметров (ввиду невысокой прогностической ценности положительного результата).

Таблица 38 – Диагностическая значимость регрессионной модели для определения сохранения активности АНЦА-ассоциированного васкулита через 7 [6;8] месяцев наблюдения

Показатель	*Значения*
Чувствительность	95%
Специфичность	63,6%
Точность (общая валидность)	73,4%
ОППР	2,61
ОПОР	0,079
Прогностическая ценность положительного результата	54,3%
Прогностическая ценность отрицательного результата	96,6%
Частота ложных срабатываний	36,4%
Примечание – ОППР – отношение правдоподобия положительных результатов, ОПОР – отношение правдоподобия отрицательных результатов.	

Результат нашего анализа показывает, что комбинация повышенных уровней специфического (CitH3) и неспецифического маркеров нетоза (HMGB1) и нейтрофилеза на момент включения позволяет прогнозировать неблагоприятное течение ААВ с сохранением активности через 7 [6; 8] месяцев.

Предложенная исследовательская регрессионная модель может быть использована для выделения группы пациентов, нуждающихся в более интенсивной или модифицированной терапии.

Однако для подтверждения этих данных и оценки применимости модели в рутинной практике необходимы дальнейшие проспективные исследования в более крупных когортах.

3.5 Нейтрофильные индексы и маркеры нетоза в зависимости от терапии на момент включения и их динамика

Все исследованные показатели были проанализированы у пациентов, получавших терапию и наивных, которые были сопоставимы на момент включения в исследование (p > 0,05) (Таблица 39).

Таблица 39 – Исходные уровни маркеров активации нейтрофилов в зависимости от наличия терапии

Маркер	*Без терапии, n = 11*	*Получавшие терапию, n = 137*	*P*
NLR	2,58 [1,89; 3,20]	2,40 [1,69; 3,70]	0,697
SII	852,78 [623,10; 1027,0]	715,32 [449,18; 1156,33]	0,756
Комплекс МПО-ДНК, OD_{450}	1,68 [1,30; 1,70]	1,18 [0,997; 1,52]	0,103
CitH3, нг/мл	1,14 [0,68; 1,40]	1,06 [0,45; 2,14]	0,942
КЛП, мкг/мл	5,73 [2,24; 8,60]	3,28 [2,16; 7,10]	0,277
МПО, нг/мл	114,5 [34,32; 197,80]	133,15 [96,51; 201,86]	0,192
НЭ, нг/мл	0,020 [0,010; 0,100]	0,110 [0,020; 0,380]	0,084
HMGB1, пг/мл	51980 [13857; 219210]	30402 [9230; 70998]	0,172

Примечание – Количественные данные приведены как Me [25-й; 75-й перцентили], где Me – медиана, NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение; SII – системный иммуновоспалительный индекс, комплекс МПО-ДНК – комплекс миелопероксидаза-дезоксирибонуклеиновая кислота, CitH3 (Citrullinated histone H3) – цитруллинированный гистон H3, КЛП – кальпротектин, МПО – миелопероксидаза, НЭ – нейтрофильная эластаза, HMGB1 (High mobility group protein B1) – белок группы высокой мобильности B1, OD450 (optical density) – оптическая плотность при длине волны 450 нм.

Исходные уровни изучаемых маркеров у пациентов с ААВ в зависимости от наличия приёма ГК на момент включения в исследование статистически не различались ни по одному показателю (p > 0,05) (Таблица 40).

Дополнительно был проведен корреляционный анализ (Таблица 41): выявлена слабая положительная корреляция между дозой ГК на момент включения и рядом маркеров: SII (rs = 0,18; p = 0,036), CitH3 (rs = 0,26; p = 0,0025), HMGB1 (rs = 0,36; p < 0,001) и КЛП (rs = 0,38; p < 0,001). При этом с длительностью терапии ГК отмечена обратная корреляционная связь: с CitH3 (rs = -0,25; p = 0,003), HMGB1 (rs = -0,30; p < 0,001) и КЛП (rs = -0,26; p = 0,004).

Таблица 40 – Исходные уровни маркеров в зависимости от терапии глюкокортикоидами на момент включения в исследование

Маркер	*С приемом ГК, n = 134*	*Без приема ГК, n = 14*	*P*
NLR	2,41 [1,66; 3,70]	2,52 [1,89; 3,20]	0,666
SII	716,25 [445,0; 1156,33]	815,90 [610,09; 1027,0]	0,680
Комплекс МПО-ДНК, OD_{450}	1,18 [0,997; 1,52]	1,49 [1,12; 1,8]	0,170
CitH3, нг/мл	1,12 [0,465; 2,15]	1,00 [0,51; 1,4]	0,386
КЛП, мкг/мл	3,29 [2,16; 7,33]	4,43 [2,24; 7,30]	0,736
МПО, нг/мл	133,5 [97,21; 203,08]	114,73 [53,9; 174,4]	0,176
НЭ, нг/мл	0,110 [0,019; 0,380]	0,060 [0,010; 0,100]	0,189
HMGB1, пг/мл	30416 [9030; 71373]	31445 [13857; 112780]	0,314

Примечание – Количественные показатели приведены как Me [25-й; 75-й перцентили], где Me – медиана, NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение; SII – системный иммуновоспалительный индекс, комплекс МПО-ДНК – комплекс миелопероксидаза-дезоксирибонуклеиновая кислота, CitH3 (Citrullinated histone H3) – цитруллинированный гистон H3, КЛП – кальпротектин, МПО – миелопероксидаза, НЭ – нейтрофильная эластаза, HMGB1 (High mobility group protein B1) – белок группы высокой мобильности B1, OD450 (optical density) – оптическая плотность при длине волны 450 нм, ГК – глюкокортикоиды.

Таблица 41 – Корреляции маркеров с терапией

Маркер	*NLR*	*SII*	*Комплекс МПО-ДНК*	*CitH3*	*КЛП*	*МПО*	*НЭ*	*HMGB1*
Доза ГК (мг/сут преднизолона)	0,140	**0,181***	-0,023	**0,261***	**0,375***	-0,024	0,073	**0,359***
Длительность приема ГК (мес)	0,062	0,004	0,043	**-0,253***	**-0,255***	0,154	-0,001	**-0,296***
Кумулятивная доза циклофосфамида	-0,006	0,007	-0,130	-0,089	-0,118	-0,055	-0,062	0,032
Суммарная доза ритуксимаба	0,059	0,097	0,283	-0,197	-0,280	-0,096	0,131	-0,255

Примечание – коэффициент корреляции Спирмена (rs), NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение; SII – системный иммуновоспалительный индекс, комплекс МПО-ДНК – комплекс миелопероксидаза-дезоксирибонуклеиновая кислота, CitH3 (Citrullinated histone H3) – цитруллинированный гистон H3, КЛП – кальпротектин, МПО – миелопероксидаза, НЭ – нейтрофильная эластаза, HMGB1 (High mobility group protein B1) – белок группы высокой мобильности B1, * – $p < 0,05$.

Корреляции между исследуемыми маркерами и кумулятивными дозами циклофосфамида и РТМ выявлены не были ($p > 0,05$). У пациентов с ААВ ($n = 64$) в динамике отмечалось статистически значимое снижение CitH3, МПО, НЭ и

HMGB1, уровень КЛП снижался без достижения статистической значимости (p = 0,242) (Таблица 42).

Таблица 42 – Динамика нейтрофильных индексов и уровня маркеров нетоза у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом

Показатели	*Исходно (на момент включения), n = 64*	*В динамике, n = 64*	*P*
NLR	2,41 [1,68;3,54]	2,80 [1,55;4,85]	0,819
SII	720,4 [456,3;1160,98]	780,13 [456,98;1522,66]	0,654
CitH3, нг/мл	**1,0 [0,39;2,03]**	**0,56 [0,328;1,37]**	**0,009***
КЛП, мкг/мл	3,23 [2,39;7,33]	2,85 [1,92;4,44]	0,242
МПО, нг/мл	**152,62 [109,91;219,06]**	**115,07 [68,41;164,50]**	**0,007***
НЭ, нг/мл	**0,13 [0,02;0,41]**	**0,03 [0,008;0,12]**	**0,006***
HMGB1, пг/мл	**31404,5 [12915;74269]**	**13501 [7541;55820]**	**0,027***

Примечание – количественные данные представлены как Me [25-й; 75-й перцентили], где Me – медиана, NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение; SII – системный иммуновоспалительный индекс, CitH3 (Citrullinated histone H3) – цитруллинированный гистон H3, КЛП – кальпротектин, МПО – миелопероксидаза, НЭ – нейтрофильная эластаза, HMGB1 (High mobility group protein B1) – белок группы высокой мобильности B1, * – p < 0,05.

На исходной точке у пациентов с сохраняющейся активностью заболевания уровни CitH3, КЛП и HMGB1 были статистически значимо выше по сравнению с пациентами, достигшими ремиссии (p < 0,05) (Таблица 43). При анализе динамики внутри групп выявлено, что у пациентов, достигших ремиссии ААВ (BVAS = 0, n = 44), наблюдалось статистически значимое снижение содержания НЭ и HMGB1, тогда как при сохраняющейся активности (BVAS ≥ 1, n = 20) – уменьшение уровней CitH3 и МПО. В группе пациентов с сохраняющейся активностью ААВ (BVAS ≥ 1) только уровень HMGB1 оставался стабильно высоким в динамике (61547,5 пг/мл на момент включения и 62025 пг/мл при повторном измерении). Уровень КЛП в динамике снижался, но не достиг статистической значимости (p > 0,05).

Таким образом, оценка маркеров нетоза у пациентов с ААВ в динамике на фоне комплексной терапии ИС/РТМ и ГК выявила статистически значимое их снижение, в частности CitH3, МПО, НЭ и HMGB1, что, вероятно, отражает

уменьшение активности воспалительного процесса на фоне проводимой комплексной терапии.

Таблица 43 – Динамика уровня маркеров у пациентов с ААВ в зависимости от активности и достижения ремиссии через 7 [6; 8] месяцев

Показатель	*Группа*	*Исходно (на момент включения)*	*В динамике*	*p*	p_0	p_1
NLR	BVAS = 0, n = 44	2,31 [1,61; 3,47]	2,45 [1,5; 4,4]	0,913	0,294	0,343
	BVAS ≥ 1, n = 20	2,71 [2,11; 3,5]	3,05 [1,60; 5,0]	0,5		
SII	BVAS = 0, n = 44	647,4 [442,7; 1017,3]	653,38 [387,03; 1401,2]	0,658	0,074	0,158
	BVAS ≥ 1, n = 20	870,4 [650,01; 1239,2]	878,2 [484,9; 1991]	0,913		
CitH3, нг/мл	BVAS = 0, n = 44	0,66 [0,36; 1,49]	0,53 [0,328; 1,37]	0,108	**0,014***	0,447
	BVAS ≥ 1, n = 20	**1,93 [0,54; 2,9]**	**0,90 [0,35; 1,30]**	**0,025***		
КЛП, мкг/мл	BVAS = 0, n=44	2,97 [2,12; 5,534]	2,81 [1,7; 4,32]	0,29	**0,004***	0,303
	BVAS ≥ 1, n = 20	7,05 [3,11; 10,2]	2,90 [2,20 ;8,46]	0,435		
МПО, нг/мл	BVAS = 0, n=44	145,9 [109,9; 222,6]	114,4 [71,5; 169,2]	0,068	0,811	0,590
	BVAS ≥ 1, n = 20	**168,99 [104,43; 212,2]**	**121,37 [64,58; 147,75]**	**0,021***		
НЭ, нг/мл	BVAS = 0, n=44	**0,14 [0,075; 0,42]**	**0,03 [0,001; 0,12]**	**0,0002***	0,437	0,572
	BVAS≥1, n = 20	0,12 [0,01; 0,4]	0,03 [0,01; 0,12]	0,112		
HMGB1, пг/мл	BVAS = 0, n = 44	**23720 [8556,5; 56120]**	**11394,5 [6433; 30749]**	**0,005***	**0,003***	**0,003***
	BVAS≥1, n = 20	61547,5 [27943,5; 117305]	62025 [12933; 94171]	0,872		

Примечание – Количественные данные представлены как Me [25-й; 75-й перцентили], где Me – медиана, n – количество пациентов в группах, ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит, NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение; SII – системный иммуновоспалительный индекс, CitH3 (Citrullinated histone H3) – цитруллинированный гистон H3, КЛП – кальпротектин, МПО – миелопероксидаза, НЭ – нейтрофильная эластаза, HMGB1 (High mobility group protein B1) – белок группы высокой мобильности B1, BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита, p – уровень статистической значимости при внутригрупповом сравнении исходного и повторного измерений показателей, p_0 – сравнение групп BVAS = 0 и BVAS ≥ 1 на исходной точке, p_1 – сравнение групп BVAS = 0 и BVAS ≥ 1 в динамике, * – $p < 0,05$.

Представим наблюдение пациента с ГПА, у которого отмечено снижение маркеров нетоза в динамике.

Клинический случай № 3

Пациент С., 45 лет, впервые был госпитализирован в ФГБНУ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой с направительным диагнозом ГПА 15.03.2024. Жалобы при поступлении: боль и покраснение глаз, заложенность носа, отхождение кровяных корок, заложенность в левом ухе, боль в локтевых, лучезапястных, плечевых, коленных суставах, в течение 3 месяцев повышение температуры тела до 38,5 °С, сопровождающееся ознобом, потливостью, одышка при физ. нагрузке, снижение веса на 6 кг за один месяц, эпизоды боли в животе.

Анамнез заболевания пациента С. в хронологическом порядке представлен на Рисунке 45.

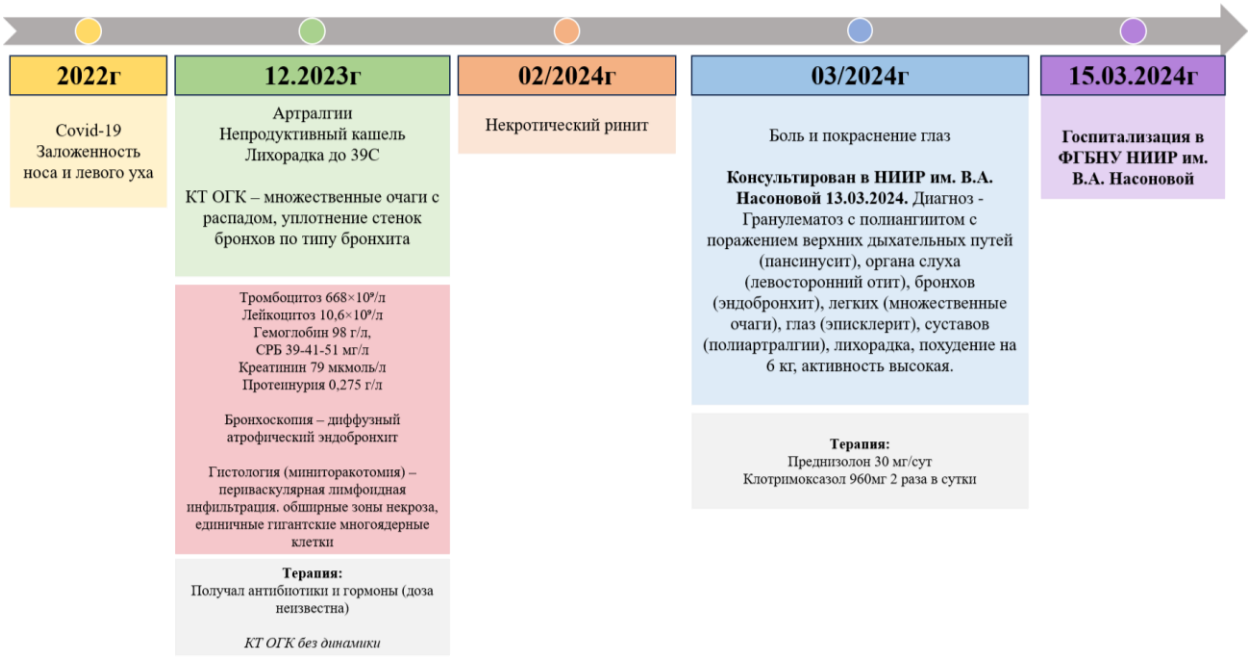


Рисунок 45 – Анамнез пациента С. в хронологическом порядке

При поступлении: общее состояние средней тяжести. Рост 173 см, вес 74 кг, ИМТ 24,73 кг/м^2. Температура тела: 36,0 °С. Кожные покровы бледные, обычной влажности. Периферических отеков нет. Слизистые нормальной окраски и влажности. Отмечается припухлость и болезненность коленных и лучезапястных суставов. Сердечно-сосудистая система: тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. Артериальное давление: 130/90 мм рт. ст. ЧСС: 127 в 1 минуту. Частота дыхательных движений: 20 в 1 минуту. Перкуторно: звук ясный легочный. Аускультация: дыхание жесткое, хрипов нет. SpO_2 = 96% на воздухе. Живот при пальпации чувствителен в эпигастральной области, не вздут, перистальтика выслушивается. В анализах крови и мочи были выявлены отклонения (Таблица 44).

Другие лабораторные показатели не выходили за пределы референтных значений.

Инструментальное обследование: на КТ околоносовых пазух картина двустороннего хронического гайморита, ринита. Дефект медиальной стенки правой верхнечелюстной пазухи. Правостороннее искривление носовой перегородки. УЗИ ОБП и почек: гепатомегалия, диффузные изменения печени,

поджелудочной железы и селезёнки. УЗИ коленных суставов: УЗ-признаки синовита коленных суставов. КТ ОГК: КТ-картина множественных солидных очагов с полостями распада в структуре в паренхиме обоих лёгких. Эхокардиография: снижение показателей ударного объема левого желудочка, незначительное уплотнение створок аортального и митрального клапанов.

Консультации специалистов: врач-кардиолог – гипертоническая болезнь 2-я стадия, неконтролируемая. Риск ССО высокий. Дислипидемия. ХБП 3а стадия (СКФ = 52 мл/мин/1,73м^2). Синкопальное состояние вазовагального генеза. Врач-дерматолог – другой красный плоский лишай (аннулярный красный плоский лишай). Приобретенный кератоз ладонно-подошвенный. Врач-офтальмолог – заднекапсулярная катаракта, ангиопатия сетчатки обоих глаз, папиллома верхнего века правого глаза. Врач-оториноларинголог – двусторонний гаймороэтмоидит гиперпластический с деструкцией медиальной стенки правой верхнечелюстной пазухи, хронический субатрофический ринит, средний отит слева.

Таким образом, на основании гиперпродукции АНЦА со специфичностью к ПР3, клинической картины (поражение ЛОР-органов, поражение легких в виде очагов с распадом, поражение почек), можно констатировать дебют ГПА, ассоциированный с АНЦА-ПР3, с поражением верхних дыхательных путей (двусторонний гаймороэтмоидит гиперпластический с деструкцией медиальной стенки правой верхнечелюстной пазухи, хронический субатрофический ринит), органа слуха (левосторонний средний отит), легких (множественные очаги с распадом, участки матового стекла), почек (изолированный мочевой синдром, СКФ 52 мл/мин/1,73м^2), суставов (артрит, артралгии), глаз (эписклерит), лихорадкой (в дебюте 39 С), снижением массы тела (-6 кг), высокой активности (BVAS = 29 баллов). VDI – 0 баллов.

В связи с высокой активностью патологического процесса и вовлечением жизненно важных органов (лёгкие, почки) была начата анти-В-клеточная терапия препаратом РТМ в дозе 1000 мг, вводимым внутривенно капельно, по схеме: 2 введения с интервалом в 2 недели. Принимая во внимание наличие деструктивного поражения барьерных органов (полости в легких, поражение придаточных пазух

носа), значительно повышающих риск инфекционных осложнений терапии ГК, в соответствии с современными общепринятыми рекомендациями была назначена пульс-терапия метилпреднизолоном в/в 500 мг № 3, а далее преднизолон в дозе 30 мг/сут перорально. В соответствии с рекомендациями по лечению ГПА [216] продолжен прием ко-тримоксазола 960 мг 2 раза в сутки. Учитывая высокую активность заболевания, высокие уровни Д-димера, фибриногена, КЛП и СРБ, риск тромботических осложнений у пациента был расценен как высокий, в связи с чем в условиях стационара была назначена антикоагулянтная терапия – надропарин кальция 0,3 мл 2 раза в день подкожно.

На фоне терапии (суммарная доза РТМ 2000 мг + преднизолон 30 мг/сут, со снижением до 15 мг/сут) через 6 месяцев: жалобы отсутствуют, лабораторно снижение воспалительной и иммунологической активности (Таблица 44). Вместе с тем, отмечалось увеличение протеинурии в разовой порции мочи до 0,63 г/л, суточной – до 0,2 г/сут, в связи с чем BVAS на повторной оценке составил 2 балла за счет персистирующей протеинурии, VDI – 3 балла.

На КТ ОГК в динамике: нивелированные множественные очаговые образования лёгких от 10.01.2024.

Таблица 44 – Лабораторные показатели пациента С. на момент включения в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой и в динамике

Показатели	*Значение (03/2024 г.)*	*Значение (10/2024 г.)*	*Норма*
Клинический анализ крови			
Гемоглобин	87 г/л	120 г/л	130–160
Эритроциты	$3{,}68\times10^{12}$/л	$4{,}09\times10^{12}$/л	4,00–5,00
Лейкоциты	$14{,}8\times10^{9}$/л	$8{,}1\times10^{9}$/л	4,0–9,0
Тромбоциты	951×10^{9}/л	388×10^{9}/л	150–390
Нейтрофилы	$10{,}78\times10^{9}$/л	$4{,}33\times10^{9}$/л	2,04–5,80
Лимфоциты	$1{,}69\times10^{9}$/л	$2{,}63\times10^{9}$/л	1,20–3,00
СОЭ	40	6	2–20
NLR	6,4	1,6	до 3,886
SII	6066,1	638,8	до 1018,12

Продолжение таблицы 44

Показатели	*Значение (03/2024 г.)*	*Значение (10/2024 г.)*	*Норма*
Биохимический анализ крови			
Креатинин	140,6 мкмоль/л	112 мкмоль/л	44,0–106,0
Мочевина	9,80 ммоль/л	7,88 ммоль/л	1,80–8,30
Лактатдегидрогеназа	301,0 ед/л	156 ед/л	135,0–225,0
Щелочная фосфатаза	139,7 ед/л	38 ед/л	40,0–129,0
ГГТП	207,9 ед/л	13,6 ед/л	5,0–50,0
Ферритин	1157,1 мкг/л	39,6 мкг/л	20–300
Коагулограмма			
Д-димер	1527 мкг/л	–	1,0–200
Фибриноген	7,41 г/л	–	1,80–4,00
Иммунологический анализ крови			
СРБ	179 мг/л	0,2 мг/л	0–5
АНЦА-ПР3	100 Ед/мл	17,2 Ед/мл	0-12
Кальпротектин	25 мкг/мл	1,68 мкг/мл	до 7,1
CitH3	3,669 нг/мл	0,376 нг/мл	до 1,284
МПО	219,19 нг/мл	201,8 нг/мл	до 205,25
НЭ	0,12 нг/мл	0,018 нг/мл	до 0,188
HMGB1	400100 пг/мл	8464 пг/мл	до 13670
Анализ мочи			
Эритроциты,	20 в п/зр	4 в п/зр	0-1
Лейкоциты	отрицательно	отрицательно	до 3 в п/зр
Белок	0,2 г/л	0,63 г/л	до 0,03
Суточная протеинурия	0,16 г/сут	0,2 г/сут	до 0,150
Примечание – СОЭ – скорость оседания эритроцитов, NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение; SII – системный иммуновоспалительный индекс, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, СРБ – С-реактивный белок, АНЦА-ПР3 – АНЦА со специфичностью к протеиназе 3, CitH3 (Citrullinated histone H3) – цитруллинированный гистон Н3, МПО – миелопероксидаза, НЭ – нейтрофильная эластаза, HMGB1 (High mobility group protein B1) – белок группы высокой мобильности В1, п/зр – поле зрения.			

На Рисунке 46 показано выраженное снижение маркеров нетоза в динамике на фоне терапии.

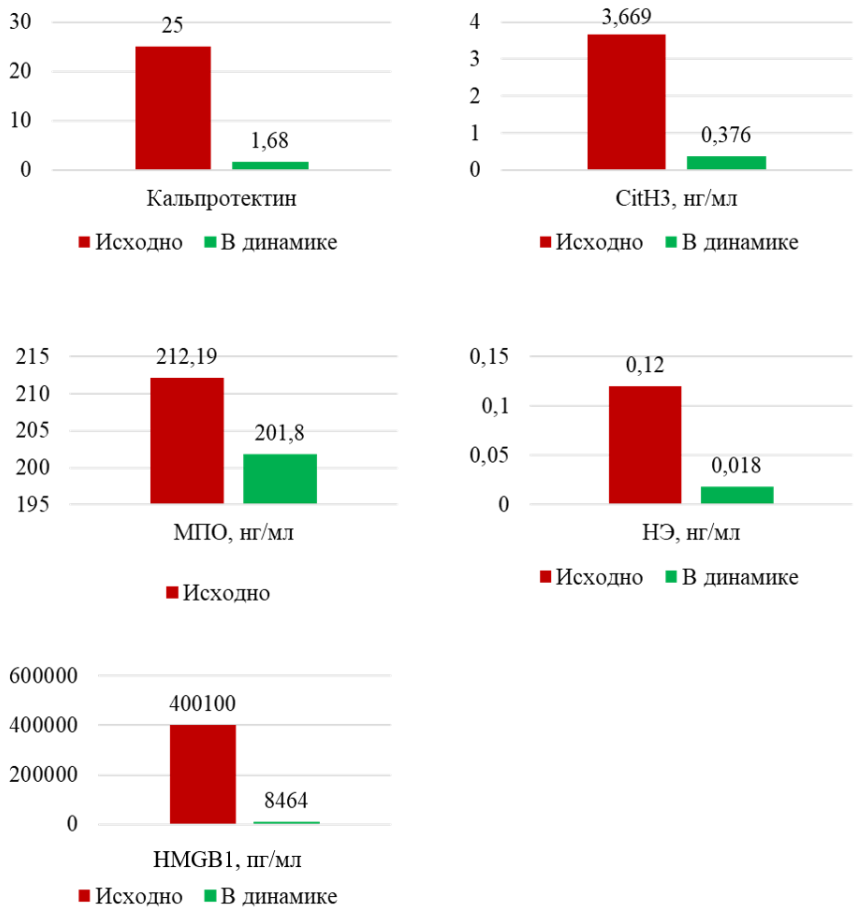


Рисунок 46 – Сравнение уровней маркеров нетоза (исходно и в динамике) у пациента С

Представленный случай активного гранулематоза с полиангиитом, ассоциированного с АНЦА-ПР3, демонстрирует выраженное снижение (до нормальных показателей) маркеров нетоза на фоне терапии РТМ и преднизолоном. Динамика маркеров соответствует клинико-лабораторной ремиссии заболевания.

Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нейтрофилы и высвобождаемые ими НВЛ являются ключевыми звеньями в механизме развития ААВ, соединяющими врожденный и адаптивный иммунитет, а также запускающими воспалительный каскад, приводящий к повреждению сосудистой стенки [15–17; 66; 68; 69; 162]. Установлено, что НВЛ выступают в качестве источника аутоантигенов (ПР3 и МПО), а также реализуют ряд патогенетических эффектов:

– активируют систему комплемента и различные популяции иммунных клеток (дендритные клетки, Т- и В-клетки);

– стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов;

– участвуют в процессах тромбообразования.

Данные положения подтверждены рядом исследований [17; 151; 154; 155; 157; 223].

Однако клиническое значение определения нейтрофильных индексов, функциональной активности нейтрофилов и показателей нетоза при ААВ остается малоизученным. В настоящем исследовании проведена комплексная оценка клинико-лабораторных ассоциаций данных показателей у больных ААВ, а также их клиническая значимость в проспективном наблюдении.

4.1 Нейтрофильные индексы у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом

Для ААВ характерна активация нейтрофилов, что находит подтверждение в виде лейкоцитоза и нейтрофилеза в периферической крови у больных по сравнению со здоровым контролем [19; 21; 28; 88]. Напротив, количество лимфоцитов при аутоиммунных заболеваниях может снижаться [111; 112], в частности, при ААВ [224–226]. Было показано, что лимфопения коррелирует с тяжестью АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита на момент постановки диагноза и является неблагоприятным прогностическим фактором [226]. Сообщалось о корреляции лимфопении с активностью заболевания при постановке диагноза ААВ в небольшой

когорте [225]. В последние годы всё большее внимание уделяется простым и доступным гематологическим индексам [115–118]: NLR и SII. NLR отражает баланс между врожденным (нейтрофилы, провоспалительное звено) и адаптивным (лимфоциты, регуляторное звено) иммунными ответами [113], а SII дополнительно учитывает тромбоцитарное звено, что особенно важно при ААВ, где воспаление связано с эндотелиальным повреждением и тромбозом, а тромбоцитоз отмечен при активном заболевании [114; 119].

В нашем исследовании лейкоцитоз выявлен у 48%, нейтрофилез – у 50% больных ААВ. Следует учитывать, что эти параметры могут временно повышаться при приеме ГК, и большинство наших больных на момент включения получали данную терапию. Выявлен дозозависимый эффект влияния ГК на лейкоциты: прием ГК вызывает физиологическое повышение количества лейкоцитов за счёт выброса зрелых нейтрофилов из костного мозга и замедления их выхода из крови в ткани, что является предсказуемым эффектом [227]. Обратная корреляция лейкоцитоза с продолжительностью приёма ГК объясняется тем, что пациенты с высокой активностью ААВ и, соответственно, более выраженным лейкоцитозом имели меньшую длительность заболевания к моменту назначения ГК. Другое свидетельство – при длительном приёме ГК может происходить атрофия лимфоидной ткани и угнетение кроветворения.

Связь лейкоцитоза и нейтрофилёза в группе наших пациентов с активностью ААВ по индексу BVAS ≥ 1 ($p = 0{,}002$ и $p < 0{,}001$ соответственно), а также с повышением острофазовых показателей – СОЭ ($p < 0{,}001$ для обоих) и СРБ ($p < 0{,}001$ и $p = 0{,}0015$ соответственно) свидетельствует об их участии в воспалении. Подтверждением этого явилась установленная ассоциация лейкоцитоза с поражением органов и систем: с поражением легких ($p = 0{,}039$), почек ($p = 0{,}009$), органа зрения ($p = 0{,}033$), суставов ($p = 0{,}016$), конституциональными проявлениями ($p = 0{,}003$) и наличием гематурии ($p = 0{,}001$). Нейтрофилез также достоверно выявлялся у пациентов с поражением легких ($p = 0{,}038$), органа зрения ($p = 0{,}027$), суставов ($p = 0{,}015$) и наличием гематурии ($p = 0{,}033$). Результаты работы согласуются с данными, где отмечена взаимосвязь

между числом лейкоцитов и нейтрофилов периферической крови с активностью заболевания, риском рецидива, а также с тяжестью ААВ [28; 88]. Как и в исследовании S. Smargianaki и соавт. [88], лейкоцитоз и нейтрофилёз в нашей работе не зависели от варианта ААВ (ГПА или МПА) и типа АНЦА. Отличием является отмеченное авторами повышение доли нейтрофилов, экспрессирующих CD177, у пациентов с ГПА с рецидивами, по сравнению с МПА. На поверхности нейтрофилов CD177 может рассматриваться в рамках маркера активации нейтрофилов. Связь приёма ГК с лейкоцитозом свидетельствует о необходимости учёта этого факта.

NLR является наиболее изученным нейтрофильным индексом у больных ААВ. В ряде работ было показано, что NLR и SII повышены у больных ААВ по сравнению со здоровым контролем [19; 21; 120; 121; 130]. В нашей когорте повышенный уровень NLR был выявлен у 24% пациентов, SII – у 32% из 148 пациентов с ААВ.

В большинстве исследований отмечена взаимосвязь повышенных уровней NLR и SII с активностью заболевания [18–22; 128], а также положительная корреляция с индексом BVAS [18–21; 121; 128]. Наши результаты подтверждают эти данные: вероятность высокой активности ААВ (BVAS ≥ 15) возрастала почти в 4 раза при повышенном уровне NLR ($p = 0,005$) и почти в 7 раз при повышенном уровне SII ($p < 0,001$). По данным R. Yu [19] и Y. Tian [21] индексы NLR и SII также были выше у больных с активностью ААВ по BVAS ≥ 15 баллов. Наиболее выраженная связь SII с активностью заболевания, отмеченная нами, вероятно, связана с тем, что данный индекс отражает не только нейтрофильное воспаление, лимфопению, но и вовлечение тромбоцитарного звена.

Нами также выявлено, что высокие значения обоих нейтрофильных индексов были связаны с повышенным уровнем СРБ (для NLR $p = 0,019$ и SII $p = 0,003$), SII был связан с повышенным СОЭ ($p = 0,019$). Кроме того, уровни NLR и SII прямо коррелировали с индексом активности BVAS ($p = 0,036$ и $p = 0,003$ соответственно), а не с индексом повреждения VDI. Аналогичные результаты получены и в работе R. Yu и соавт. [19]. В то же время, данные литературы

остаются неоднозначными. Так, в некоторых исследованиях не было обнаружено значимой связи между NLR и активностью заболевания у пациентов с ГПА [124], корреляционной связи с BVAS [120; 129; 130], СОЭ и СРБ [126]. Данные различия могут объясняться неоднородностью исследуемых когорт, различием в активности заболевания, органных поражениях и отсутствием единых пороговых значений индексов.

До настоящего времени отсутствует единое мнение относительно определения пороговых значений NLR и SII. Согласно данным крупного ретроспективного исследования [228], нормальные показатели NLR у взрослого здорового населения находятся в диапазоне от 0,78 до 3,53. В Роттердамском исследовании [229] среднее значение NLR в общей популяции составило 1,76 [2,5–97,5%: 0,83–3,92]. При этом NLR был выше у мужчин (1,88 против 1,68 у женщин) и у пожилых людей старше 85 лет (2,13 против 1,63 по сравнению с людьми в возрасте 45–54 лет). Пороговые значения для NLR и SII у больных ААВ варьируют в зависимости от контекста: для дифференциации от здоровых лиц – 2,4-3,8 и 680-721,2 соответственно [19; 126]; для прогнозирования активности, риска тяжёлого течения и рецидива – 4,8–6,21 и 822,3–1573,56 соответственно [19–21; 122; 131]; для неблагоприятных исходов – ≥ 9–10 для NLR [21; 22; 120]. В данном исследовании мы определили пороговое значение NLR как 3,886, для SII – 1018,123, используя 95-й перцентиль здорового контроля.

В некоторых исследованиях повышенный NLR связан с неблагоприятными исходами, в частности с риском смертности. Y. Li и соавт. показали, что у пациентов с NLR > 10 риск смертности был выше на 77% по сравнению с пациентами с NLR ≤ 10 [22], что противоречит результатам E. Baran и соавт. [126], которые не обнаружили какой-либо клинической значимости NLR при постановке диагноза для оценки прогноза у пациентов с ААВ. Помимо смертности, высокий NLR ассоциировался с более тяжелым течением ААВ и риском рецидива [20; 122]. При значении SII ≥ 1573,56 риск тяжелого течения заболевания увеличивался более чем в 4 раза [131].

Повышение нейтрофильных индексов, возможно, отражает не только системное воспаление, но и степень нейтрофил-опосредованного повреждения сосудистой стенки и органов-мишеней. Согласно результатам нашего исследования, наличие повышенного NLR ассоциировалось с поражением легких ($p = 0,023$) и нервной системы ($p = 0,018$). Наличие повышенного SII ассоциировалось с поражением легких ($p = 0,033$), суставов ($p = 0,005$) и кожи ($p = 0,039$). Эти данные согласуются с единичными работами, в которых отмечена связь высокого уровня NLR с поражением органов, в частности, с поражением лёгких и сердца [121], наличием лихорадки [22] и увеита [124].

Имеются работы, показавшие ассоциацию повышенных уровней NLR и SII с поражением почек [18; 22; 121; 122], включая неблагоприятные почечные исходы [23; 123]. Авторы отметили прямую корреляцию уровней NLR и SII с уровнем креатинина в сыворотке и обратную – с СКФ [18; 123], что позволяет их рассматривать в качестве маркеров почечной дисфункции. Хотя в нашем исследовании связь повышенных NLR и SII с функцией почек не выявлена, нами отмечена ассоциация нейтрофильных индексов с наличием гематурии ($p = 0,040$ и $p = 0,023$ соответственно), что отражает связь с текущей активностью заболевания. Результаты исследований в отношении почечного прогноза остаются противоречивыми. В некоторых работах связи между уровнями NLR и SII и почечными исходами выявлено не было [125]. Так, Y. Mae и соавт. [125] продемонстрировали, что более низкий уровень NLR ($< 4,0$) ассоциировался с необратимой почечной недостаточностью у пациентов с БПГН. Возможно, что при терминальном поражении почек истощение нейтрофильного звена может влиять на снижение NLR.

Следует учитывать, что повышение NLR и SII может быть предиктором инфекционных осложнений. По данным A. Fonseca и соавт. [127], NLR $\geq 4,04$ на момент установки диагноза ААВ являлся независимым предиктором развития тяжелой инфекции в течение первых 3 месяцев после начала иммуносупрессивной терапии, которая, в свою очередь, ассоциировалась с повышением годичной

смертности. Эти данные важны, учитывая вклад инфекционных осложнений в структуре летальности при ААВ.

Мы не выявили повышения NLR и SII в зависимости от фенотипа ААВ (ГПА и МПА). У АНЦА-позитивных пациентов уровни NLR и SII были значимо выше по сравнению с АНЦА-негативными пациентами, что может свидетельствовать о более выраженной нейтрофильной активации при наличии аутоантител. Полученные нами данные согласуются с результатами E. Baran и соавт. [126], которые показали, что у АНЦА-позитивных пациентов наблюдался более высокий уровень SII по сравнению с АНЦА-негативными больными.

Несмотря на то, что большинство пациентов нашей когорты получали терапию ГК на момент включения, NLR и SII не коррелировали с дозой ГК и длительностью их приема. Это позволяет предположить, что данные индексы преимущественно отражают истинный воспалительный ответ, а не «стероидный» лейкоцитоз и могут рассматриваться как дополнительные маркеры активности болезни даже на фоне приёма ГК.

Полученные данные позволяют рассматривать нейтрофильные индексы NLR и SII как дополнительные неспецифические лабораторные показатели высокой активности ААВ. Их прогностическое значение в отношении тяжёлого течения, рецидивов, ухудшения функции почек и смертности требует подтверждения в крупных проспективных исследованиях и стандартизации пороговых значений.

4.2 Спонтанный нетоз и функциональная активность нейтрофилов у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом

В нашем исследовании спонтанный нетоз отмечался у 80,4% (у 41 из 51 пациента с ААВ), при этом повышенное образование НВЛ (> 5,4%) выявлено более чем у половины пациентов (у 28 [54,9%] из 51) с ААВ. Полученные результаты согласуются с данными исследований, показавших, что нейтрофилы больных ААВ обладают большей склонностью к спонтанному образованию НВЛ по сравнению со здоровым контролем [25–29]. Однако в одном исследовании [166] спонтанное высвобождение НВЛ нейтрофилами у пациентов с ААВ не отличалось от здорового

контроля. Исследования с альтернативными методами оценки нетоза показали, что нейтрофилы здоровых лиц, обработанные IgG или сывороткой пациентов с ААВ, продуцируют избыточное количество НВЛ [68; 161; 166; 167]. Повышенные уровни фрагментов распада НВЛ (остатков НВЛ) также были зарегистрированы в кровотоке у пациентов с ААВ [30; 38; 68; 230].

Медиана доли нейтрофилов, подвергшихся нетозу, в нашем исследовании составила 11,8% при широком разбросе значений (от 0% до 97,9%), по данным других авторов – 5,38% и 19,57% [25; 28]. Уровень суицидального типа нетоза по нашим данным значимо превышал витальный (4,2% против 1,0%, $p = 0,041$), однако частота превышения суицидального и витального нетоза не различалась (49% против 35,3% соответственно, $p = 0,229$). Поэтому полученные данные не позволяют однозначно судить о доминировании одного типа нетоза при ААВ. Наблюдаемый суицидальный нетоз может свидетельствовать, что в наших экспериментальных условиях нейтрофилы у части пациентов склонялись к медленному, зависимому от АФК пути гибели с нарушением целостности мембраны, а не к быстрому, нелитическому высвобождению ДНК. Это может быть связано с отсутствием стимулов, которые обычно вызывают витальный нетоз (например, Staphylococcus aureus, компонент комплемента C5a или кратковременное воздействие ЛПС) [231; 232]. В условиях ААВ подобное смещение баланса в сторону суицидального нетоза создает высокую локальную концентрацию внеклеточной ДНК и белков гранул, что запускает тромбоз, образование аутоантител и стерильное воспаление.

Следует отметить, что литературные сведения о типах нетоза при ААВ ограничены и противоречивы. В исследовании L. S. van Dam и соавт. [167] *ex vivo* образование НВЛ, индуцированное сывороткой больных ААВ, имело более медленный и преимущественно литический характер, однако эти данные не могут быть напрямую экстраполированы на спонтанный нетоз в мазках плазмы крови и на события, происходящие *in vivo*.

Связь нетоза с клинико-лабораторными проявлениями ААВ оказалась неоднозначной. В ходе нашего исследования не выявлено статистически значимой

связи между повышенным спонтанным образованием НВЛ и наличием конкретных клинических проявлений при ААВ. Напротив, поражение нервной системы у пациентов с высоким нетозом отмечалось достоверно реже (p = 0,017), что может быть связано с редким ее вовлечением при ААВ. В ряде исследований показана связь нетоза с поражением почек, где НВЛ в почечной ткани локализовались в участках активного воспаления [68; 147; 153; 198].

В нашем исследовании уровень спонтанного нетоза не ассоциировался с активностью ААВ, в отличие от некоторых сывороточных маркеров нетоза (CitH3, КЛП), которые продемонстрировали корреляцию с активностью заболевания. Это расхождение, вероятно, объясняется особенностями самого метода. Спонтанный нетоз в мазках богатой лейкоцитами плазмы отражает способность нейтрофилов к образованию НВЛ *ex vivo*, тогда как сывороточные маркеры нетоза являются отражением процессов, происходящих *in vivo*. Кроме того, показатели спонтанного нетоза характеризуются высокой вариабельностью. Следует учитывать, что микроскопический анализ мазков в определённой степени зависит от субъективной оценки исследователя. Поэтому для оценки активности заболевания сывороточные маркеры нетоза представляются более объективными и информативными, чем непосредственная визуализация НВЛ. По данным литературы спонтанный нетоз оценивался у больных с высокой активностью ААВ и был у них повышен [26; 28], однако исследований по сравнению пациентов в активной стадии ААВ и в ремиссии не проводилось.

Отсутствие различий по уровню нетоза между клиническими фенотипами ААВ (ГПА и МПА) в нашей когорте позволяет предположить, что механизмы образования НВЛ являются общими для двух форм заболевания.

Отрицательная корреляция НВЛ (%) с абсолютным числом нейтрофилов (r_s = -0,302, p = 0,031) может быть связана с потреблением нейтрофилов в процессе нетоза, поскольку при высвобождении НВЛ нейтрофилы подвергаются клеточной гибели и выбывают из циркулирующего пула.

Несмотря на то, что микроскопический анализ мазков богатой лейкоцитами плазмы является наглядным методом оценки НВЛ, он имеет существенные

ограничения: субъективность, трудоёмкость, высокую стоимость и сложность стандартизации, что затрудняет его широкое применение в клинической практике и требует осторожной интерпретации результатов.

В рамках настоящего исследования впервые была применена *ex vivo* модель тромбовоспаления с использованием цельной крови пациентов с ААВ в проточных камерах, покрытых фибриллярным коллагеном I типа. Данный подход позволил оценить функциональное поведение нейтрофилов в условиях, приближенных к сосудистому руслу, что особенно важно в оценке тромбовоспаления.

В нашей когорте у пациентов ААВ отмечалось постепенное увеличение площади тромба во времени: превышение верхней границы нормы (97,5-го перцентиля здорового контроля) на позднем этапе (на 25 мин.) выявлено у половины обследованных пациентов – у 12 (50%) из 24 больных. При этом площадь тромба на 25 минуте коррелировала с маркером системного воспаления – СРБ ($rs = 0,58$, $p = 0,003$) и маркером нетоза – КЛП ($rs = 0,532$, $p = 0,016$). Несмотря на доказанный риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с активным ААВ [156;233], в настоящее время отсутствуют рекомендации по первичной тромбопрофилактике у данной категории пациентов. Таким образом, определение уровней СРБ и КЛП у пациентов с высокой активностью ААВ может служить дополнительным критерием для стратификации риска тромботических осложнений и принятия решения о назначении персонифицированной тромбопрофилактики, однако эти данные требуют подтверждения в проспективных клинических исследованиях с регистрацией тромботических исходов.

В нашей работе впервые проведено сопоставление функциональной активности нейтрофилов в *ex vivo* модели тромбовоспаления с уровнем спонтанного нетоза у пациентов с ААВ. У пациентов с повышенным образованием НВЛ (> 5,4%) наблюдалась тенденция к меньшему количеству нейтрофилов, адгезировавших к коллагеновой поверхности, по сравнению с пациентами без повышения нетоза (91 [32; 168] против 176 [64; 251]; $p = 0,083$). Это может показаться противоречивым, учитывая данные P. M. Lelliott и соавт. [96], продемонстрировавшие, что адгезия нейтрофилов является важным фактором для

АНЦА-опосредованной индукции нетоза. Следует учитывать, что в экспериментах P. M. Lelliott и соавт. [96] использовались нейтрофилы здоровых доноров, которые требовали праймирования ФНО-α и последующей стимуляции АНЦА *in vitro*, в отличие от нашего исследования, где изучали спонтанный нетоз.

Выраженная корреляция скорости движения нейтрофилов с АНЦА-ПР3-позитивностью в подгруппе с повышенным нетозом ($rs = 0,73$, $p = 0,003$) может указывать на особенности функционального поведения нейтрофилов при ААВ, ассоциированным с АНЦА-ПР3, и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, повышение уровня спонтанного нетоза было выявлено более чем у половины (54,9%) пациентов с ААВ, однако этот показатель не ассоциировался с активностью заболевания и поражением органов. В модели тромбовоспаления площадь тромба коррелировала с уровнями СРБ и КЛП, а скорость движения нейтрофилов – с АНЦА-ПР3-позитивностью.

4.3 Маркеры нетоза у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом

На российской когорте пациентов с ААВ впервые оценен спектр сывороточных маркеров нетоза – специфических (комплекс МПО-ДНК, CitH3) и неспецифических (кальпротектин, МПО, НЭ, HMGB1). Связь этих показателей с клинической активностью заболевания, острофазовыми маркерами и органным поражением оказалась неоднозначной и различалась в зависимости от типа маркера, что согласуется с противоречивыми данными литературы.

4.3.1 МПО-ДНК у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом

Наши результаты сравнительного анализа уровня комплекса МПО-ДНК у пациентов с ААВ и здорового контроля согласуются с ранее проведёнными исследованиями [30; 38; 68] о его достоверном повышении у пациентов с ААВ ($p < 0,0001$). K. Kessenbrock и соавт. [68] показали связь наличия НВЛ в очагах активного почечного поражения с повышением комплекса МПО-ДНК в сыворотке, что стало одним из первых доказательств связи нетоза с ААВ.

Вопрос о соответствии концентрации комплекса МПО-ДНК текущей активности ААВ остается дискуссионным. Так, M. Surmiak и соавт. [30] обнаружили более высокие значения данного показателя при высокой активности васкулита по сравнению с ремиссией. В нашей когорте увеличение комплекса МПО-ДНК регистрировалось у большинства обследованных больных (71%), однако не зависело от наличия активности заболевания и не сопровождалось закономерным повышением СОЭ или СРБ. Сходные результаты были получены H. Wang и соавт. [38], которые также не установили связи комплекса МПО-ДНК ни с клинической активностью ААВ, ни с показателями острофазового ответа

Противоречивым результатом в нашем исследовании стало то, что уровень МПО-ДНК в группе ремиссии был значимо выше, чем в группе активных пациентов ($p = 0,042$). Возможными объяснениями более высокого содержания комплекса МПО-ДНК у пациентов в ремиссии по сравнению с активными больными могут служить его протективная роль или замедленная элиминация. Также не исключено, что НВЛ более активно удаляются из циркуляции у пациентов в активной стадии ААВ. Однако в исследовании H. Wang [38] не было значимой корреляции между активностью ДНК-азы I и уровнем комплекса МПО-ДНК. Это указывает на то, что уровень НВЛ может зависеть не только от активности и концентрации ДНК-азы I, но и от наличия антител к НВЛ. Стоит отметить, что в нашем исследовании было небольшое число пациентов с активным ААВ и поражением почек на момент включения. Так, в отечественном исследовании, посвящённом изучению комплекса МПО-ДНК у пациентов с СКВ, продемонстрирована связь повышенного уровня этого комплекса с активностью заболевания и волчаночным нефритом [234]. Учитывая противоречивость литературных данных и отсутствие стандартизированного метода определения комплекса МПО-ДНК, необходимы дальнейшие исследования на большей выборке пациентов с высокой активностью ААВ и без терапии, поскольку в нашей когорте число таких больных было ограничено.

Полученные нами данные об отрицательной корреляции между МПО-ДНК и сывороточной МПО противоречат результатам исследований [30], в которых была показана прямая связь этих маркеров, а также связь комплекса МПО-ДНК с НЭ и

CitH3-ДНК у больных ГПА. Выявленная нами обратная зависимость вместо ожидаемой прямой может быть обусловлена тем, что МПО связывается с ДНК в процессе формирования НВЛ с образованием комплексов МПО-ДНК, что приводит к снижению пула свободной МПО в циркуляции. Напротив, при меньшем образовании таких комплексов концентрация свободной МПО в сыворотке повышается, источником которой может быть, помимо нетоза, дегрануляция нейтрофилов. Для уточнения этих механизмов и подтверждения полученных данных необходимы дальнейшие исследования.

На основании полученных результатов комплекс МПО-ДНК может быть интерпретирован как биомаркер нетоза при ААВ, однако он не отражает клиническую активность заболевания, выраженность органного поражения или интенсивность воспалительного ответа. Неоднозначные данные о связи уровня комплекса МПО-ДНК с клинико-лабораторными проявлениями ААВ, вероятно, обусловлены гетерогенностью изучаемых групп пациентов, проводимым лечением, а также разной длительностью заболевания.

4.3.2 Цитруллинированный гистон H3 (CitH3) у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом

CitH3 считается одним из наиболее специфичных маркеров нетоза, поскольку отражает PAD4-зависимый путь его образования: этот белок высвобождается в кровоток при формировании НВЛ в результате посттрансляционной модификации пептидиларгинина в цитруллин под действием фермента PAD4 [178; 179]. В настоящем исследовании показано, что уровень сывороточного CitH3 у больных ААВ был достоверно выше по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,0001$). Повышенный уровень CitH3 выявлялся почти у половины (44,5%) больных ААВ.

Концентрация CitH3 была выше при ГПА по сравнению с МПА, что может отражать особенность воспалительного ответа и степень вовлечения нейтрофильного звена при ГПА.

Следует отметить, что крайне мало работ, в которых определялся свободный сывороточный CitH3 у пациентов с ААВ. T. Hashimoto и соавт. [185] отметили повышение концентрации CitH3 у больных ААВ по сравнению с контрольной здоровой группой.

В ряде исследований продемонстрирована роль сывороточного CitH3 как маркера активности при ревматических заболеваниях, в частности, при СКВ и РА [182; 183]. Это позволяет его рассматривать как маркер воспаления. В нашем исследовании уровень CitH3 ассоциировался с активностью ААВ. Этот показатель был выше у пациентов с BVAS ≥ 1, прогрессивно нарастал по мере увеличения активности, а также коррелировал с BVAS и острофазовыми показателями (СОЭ, СРБ). Полученные результаты отражают связь данного показателя с текущим воспалительным процессом, а не с хроническим повреждением, что подтверждается отсутствием связи с индексом VDI. При этом, по данным ROC-анализа, диагностическая эффективность CitH3 (AUC = 0,713) в оценке активности ААВ уступала другим показателям – СОЭ и СРБ (AUC 0,790 и 0,779 соответственно). Наши данные согласуются с результатами зарубежных исследований, где также отмечено повышение сывороточного CitH3 и комплекса CitH3-ДНК у больных с высокой активностью ААВ по сравнению с теми, кто был в ремиссии [185]. Данные литературы о связи уровня CitH3 или комплекса CitH3-ДНК с BVAS и острофазовыми показателями противоречивы: одни авторы отметили слабую корреляцию содержания CitH3 с индексом BVAS [185], другие показали отсутствие значимой корреляции комплекса CitH3-ДНК с индексом активности BVAS и СРБ [30; 38]. Еще одно исследование с альтернативным методом показало, что доля CitH3-положительных НВЛ прямо коррелировала с BVAS [161]. Таким образом, полученные нами результаты дополняют существующие данные и свидетельствуют о потенциальной клинической значимости CitH3 как маркера активности ААВ.

Изолированное повышение CitH3 у 42% пациентов с активностью BVAS ≥ 1 балла с нормальными значениями СРБ и СОЭ в нашем исследовании указывает на его дополнительную диагностическую ценность и необходимость включения в

комплексное обследование у больных ААВ для более точной оценки воспалительной активности.

Выявленная в настоящем исследовании корреляция уровня CitH3 с уровнем лейкоцитов и абсолютным количеством нейтрофилов, серопозитивностью по АНЦА-ПР3 отражает активацию нейтрофильного звена иммунного ответа.

Связь содержания сывороточного CitH3 с клиническими проявлениями ААВ остается неоднозначной. Мы выявили, что повышение маркера ассоциировалось не только с поражением почек, но и с поражением суставов и ЛОР-органов. Выявленная ассоциация с поражением ЛОР-органов, вероятно, связана с более высокими уровнями CitH3 у пациентов с ГПА и АНЦА-ПР3 статусом, при котором чаще встречается поражение ЛОР-органов. Более низкая концентрация CitH3 у пациентов с МПА по сравнению с ГПА, возможно, связана с большим количеством пациентов в состоянии ремиссии в этой группе больных.

Данные морфологических исследований свидетельствуют о локальном участии НВЛ в почечной патологии при ААВ. В биоптатах почек CitH3-позитивные нейтрофилы локализуются в зонах активного гломерулярного и тубулоинтерстициального воспаления [68; 153; 186; 187]. В нашем исследовании установлена достоверная связь повышенного уровня CitH3 с поражением почек и изменением мочевого осадка (гематурия, протеинурия). При этом корреляция с азотовыделительной функцией (креатинин, СКФ) отсутствовала, что позволяет предположить, что уровень CitH3 отражает преимущественно активное гломерулярное поражение, а не нарушение функции почек. Это подтверждает исследование N. Kamijo и соавт. [187], которые выявили локализацию CitH3-позитивных клеток в активных очагах – некротических зонах клубочков, участках формирования полулуний и очагах тяжёлого артериита с некрозом, но не обнаружили при хроническом поражении почек (глобально склерозированных клубочках).

Таким образом, у пациентов с ААВ наблюдалось повышение уровня специфического маркера нетоза CitH3, которое ассоциировалось с активностью заболевания, поражением почек, суставов и ЛОР-органов, а также с

серопозитивностью по АНЦА-ПР3. CitH3 может служить дополнительным маркером активности ААВ, особенно при нормальных острофазовых показателях.

4.3.3 Кальпротектин у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом

Наиболее изученный маркер нетоза – сывороточный кальпротектин, который является не только маркером нейтрофильной активации, но и активным медиатором воспаления. КЛП взаимодействует с рецепторами TLR4 и RAGE, усиливает миграцию нейтрофилов, продукцию ИЛ-1β и активацию комплемента [34], что свидетельствует о вовлечении КЛП в механизмы воспаления.

Уровень КЛП у наших пациентов с ГПА и МПА был достоверно выше по сравнению со здоровым контролем ($p < 0{,}0001$), что соответствует данным литературы [32–34; 39]. Использованный нами пороговый уровень КЛП (7,1 мкг/мл) характеризовался низкой чувствительностью (26,2%), но высокой специфичностью (96,9%) в диагностике ААВ. Повышенные значения КЛП выявлены у 26% больных ААВ. Уровень маркера не различался у больных ГПА и МПА.

Существующие данные о связи КЛП с органным поражением при ААВ остаются ограниченными. В нашем исследовании повышенный уровень КЛП ассоциировался с наличием конституциональных симптомов, поражением опорно-двигательного аппарата, нервной системы, ЛОР-органов, в частности, с отитом, нейросенсорной тугоухостью и синуситом. Особый интерес представляют выявленные в нашем исследовании ассоциации КЛП с поражением почек. Шанс наличия почечного поражения у пациентов с повышенным КЛП был в 4 раза выше (ОШ = 4,24, $p < 0{,}001$). Эти данные согласуются с результатами L. Martinez Valenzuela и соавт. [33], которые отметили связь высокого исходного КЛП с гематурией, а также с последующим прогрессирующим снижением СКФ и увеличением протеинурии. Подобные результаты отметили и D. Michailidou и соавт. [39], продемонстрировавшие корреляцию КЛП с уровнем креатинина при МПА и ГПА. Кроме того, R. Pepper и соавт. [32] показали наиболее высокую экспрессию КЛП в почечной ткани у пациентов с фокальным и полулунным гломерулонефритом. В нашем исследовании повышенный КЛП ассоциировался с наличием гематурии, протеинурии и повышением сывороточного креатинина. Эти

данные подтверждают участие КЛП в патогенезе АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита и позволяют рассматривать его как потенциальный маркер почечного воспаления.

Мы обнаружили тесную связь между повышенным уровнем КЛП и активностью ААВ по шкале BVAS: BVAS ≥ 1 балла наблюдался у 95% пациентов с высоким КЛП против 69% с нормальным КЛП (ОШ = 7,78; p = 0,003). Уровень КЛП значимо нарастал с увеличением BVAS, достигая максимума при BVAS ≥ 15 (p < 0,001). Кроме того, выявлена прямая корреляция КЛП с BVAS (r_s = 0,322, p < 0,001). Эти результаты подтверждают данные R. Pepper и соавт. [32] и H. Bai и соавт. [34], которые также показали корреляцию КЛП с BVAS (r = 0,27, p = 0,002; r = 0,70, p < 0,001 соответственно). Уровень КЛП в нашем исследовании был выше у пациентов с активным заболеванием по сравнению с пациентами в ремиссии.

Полученные результаты согласуются с данными других авторов, продемонстрировавших повышение уровня КЛП в сыворотке при активном ААВ по сравнению с ремиссией, а также наличие связи КЛП с BVAS [32–34]. По данным ROC-анализа, КЛП продемонстрировал умеренную способность дифференцировать пациентов с наличием активности заболевания, уступая традиционным маркерам (СОЭ и СРБ) и CitH3, однако он отличался самой высокой специфичностью при выбранной точке отсечения (7,1 мкг/мл). Тем не менее, у 17% пациентов с активностью BVAS ≥ 1, но нормальными показателями СОЭ и СРБ, уровень КЛП был повышен, что может указывать на его дополнительную диагностическую ценность в выявлении нейтрофильного воспаления, не полностью отражаемого классическими острофазовыми показателями, тем самым отражая необходимость его включения в комплексное обследование у больных ААВ. Это свидетельствует о том, что КЛП может быть более чувствительным или специфическим маркером именно сосудистого воспаления при ААВ и не всегда синхронизирует с «классическими» острофазовыми показателями.

В отличие от исследований R. Pepper и соавт. [32] и L. Martinez Valenzuela и соавт. [33], где повышенный уровень КЛП сохранялся даже в ремиссии, в нашем исследовании, подобно работе X. Bai и соавт. [34], различий между ремиссией и

здоровым контролем не установлено. Повышение КЛП в ремиссии рассматривалось авторами как проявление субклинического «тлеющего» воспаления. В нашем проспективном наблюдении уровень КЛП снижался на фоне комплексной терапии, однако без достижения статистической значимости (p = 0,242). Это также может объясняться субклиническим воспалением, которое сохраняется даже при клинической ремиссии.

КЛП положительно коррелировал с классическими маркерами воспаления – СОЭ, СРБ, фибриногеном и ферритином, что соответствует данным литературы [31; 34; 39]. Корреляции КЛП с другими маркерами нейтрофильного воспаления (с уровнем лейкоцитов, абсолютным числом нейтрофилов, NLR, SII), со специфическим маркером нетоза – CitH3, связывают его с патофизиологией ААВ. Полученные результаты свидетельствуют, что КЛП отражает не только нейтрофильное воспаление, но и выраженность системной активации врождённого иммунитета при ААВ.

Клиническая ассоциация высокого КЛП с АНЦА-ПР3-позитивностью в нашей работе может указывать на более выраженную нейтрофильную активацию при ПР3-ассоциированном фенотипе, особенно с учётом известной склонности этого варианта заболевания к рецидивам.

В нашем исследовании КЛП коррелировал со специфическим маркером нетоза – CitH3 ($r_s = 0,473$, $p < 0,0001$), но не с комплексом МПО-ДНК. Вероятно, это связано с различной биологической природой данных маркеров. CitH3 отражает активный PAD4-зависимый нетоз, тогда как комплекс МПО-ДНК в большей степени характеризует циркулирующие остатки НВЛ и зависит не только от их образования, но и от процессов деградации и клиренса.

Дополнительный интерес представляет возможная прогностическая роль КЛП. В проспективной части нашего исследования исходно повышенный уровень КЛП ассоциировался с сохранением активности заболевания через 7 месяцев (ОШ = 5,28; 95%-й ДИ 1,60–17,41; p = 0,004). Эти данные согласуются с post-hoc анализом исследования RAVE (Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis), выполненным R. Pepper и соавт. [31], которые показали отсутствие снижения

уровня КЛП к 6-му месяцу терапии РТМ, что предсказывало рецидив в течение последующих 18 месяцев. Аналогично, X. Romand и соавт. [195] на основании данных исследования MAINRITSAN (Maintenance of Remission using Rituximab in Systemic ANCA-associated Vasculitis) продемонстрировали, что увеличение КЛП через 6 месяцев поддерживающей терапии независимо ассоциировалось с риском последующего снижения функции почек (ОШ = 6,50). Несмотря на выявленную в нашей когорте ассоциацию исходно повышенного КЛП с персистенцией активности у больных ААВ, необходимы дальнейшие исследования с более длительным наблюдением и оценкой отдалённых исходов, включая частоту рецидивов и сроки их развития.

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают важную роль КЛП как маркера нейтрофильного воспаления при ААВ. Повышенный уровень КЛП ассоциирован с активностью заболевания, системным воспалением, серопозитивностью по АНЦА-ПР3 и поражением органов (суставов, ЛОР-органов, почек и нервной системы). Изолированное повышение уровня КЛП у пациентов с наличием клинической активности ААВ с нормальными острофазовыми показателями делает КЛП перспективным дополнительным маркером активности ААВ.

4.3.4 Миелопероксидаза у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом

Уровень МПО в нашем исследовании был повышен у пациентов с ААВ по сравнению со здоровым контролем, что согласуется с данными литературы [30; 197; 201]. Повышенный уровень МПО выявлялся у 23% больных и не зависел от нозологической формы ААВ (ГПА или МПА).

В нескольких исследованиях отмечалась положительная корреляция сывороточного МПО с индексом активности BVAS [30; 201], что не было выявлено в группе наших пациентов с ААВ.

В нашем исследовании отмечена ассоциация повышенной МПО с позитивностью по АНЦА-ПР3. Уровень МПО был ниже у пациентов с АНЦА-МПО по сравнению с пациентами с АНЦА-ПР3 позитивностью (p = 0,019). Эти противоречивые данные можно объяснить тем, что в крови больных уже есть

эндогенные анти-МПО антитела (АНЦА-МПО), они связываются с молекулами МПО и блокируют те эпитопы (участки), которые необходимы для взаимодействия с диагностическими антителами. В исследовании M. Antonelou и соавт. [197] обнаружили, что сыворотка, содержащая АНЦА-МПО, подавляет обнаружение МПО в иммуноанализе до 40%, что предполагает потенциальную недооценку концентрации МПО. В этой же работе у пациентов с активным полулунным гломерулонефритом, ассоциированным с АНЦА-ПР3, наблюдалось повышение уровня МПО по сравнению с пациентами с активным ГН, ассоциированном с АНЦА-МПО- ($p = 0,04$).

Мы не выявили значимой связи повышенного уровня сывороточной МПО с органным поражением. Однако особое значение МПО имеет при поражении почек. В исследовании M. Antonelou и соавт. [197] отмечалось повышение уровня сывороточной МПО у пациентов с активным АНЦА-ассоциированным полулунным ГН. O'Sullivan K. и соавт. [198] показали участие МПО в формировании АНЦА-ассоциированного ГН и его локализацию в очагах почечного воспаления. Авторы продемонстрировали, что МПО способен накапливаться в клубочках почек и участвовать в локальном повреждении тканей, усиливая оксидативный стресс и воспаление. Основным источником внеклеточной МПО были нейтрофилы. В другом исследовании при анализе биоптатов почек было обнаружено, что внеклеточные депозиты МПО в клубочках коррелируют с формированием полулуний и снижением СКФ, то есть напрямую связаны с тяжестью почечного повреждения [197]. Ингибирование МПО с помощью AZM198 снижает продукцию АФК, дегрануляцию нейтрофилов и образование НВЛ in vitro [197].

Прямая связь с индексом повреждения (VDI) ($rs = 0,241$, $p = 0,003$) в отсутствие связи с активностью ААВ позволяет предположить, что сывороточная МПО может отражать накопленное повреждение, а не текущую воспалительную активность ААВ.

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают важную роль МПО в патогенезе ААВ. Повышение уровня сывороточной МПО выявлено у 23% пациентов и ассоциировано с АНЦА-ПР3-позитивностью. Отсутствие

корреляции с BVAS и наличие значимой связи с индексом повреждения VDI позволяют предположить, что МПО отражает скорее накопленное органное повреждение, чем текущую активность заболевания. Для подтверждения полученных нами результатов необходимы дальнейшие проспективные исследования на большей выборке пациентов с ААВ.

4.3.5 Нейтрофильная эластаза у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом

НЭ, наряду с МПО и КЛП, является неспецифическим маркером нетоза. Было показано, что уровень сывороточной НЭ у больных ААВ был достоверно выше по сравнению со здоровыми лицами [30], что согласуется с нашими данными. При исследовании НЭ в комплексе с ДНК получены неоднозначные данные: в одной работе уровень комплекса НЭ-ДНК (нейтрофильная эластаза-дезоксирибонуклеиновая кислота) был повышен у больных ГПА и МПА по сравнению со здоровыми лицами [230], в другой – авторы не обнаружили повышение комплекса НЭ-ДНК у больных ГПА по сравнению с контролем [107]. Повышенный уровень НЭ в нашей работе выявлялся у 30% больных и не зависел от нозологической формы ААВ (ГПА или МПА).

Связь НЭ с клинической активностью ААВ изучена недостаточно. В исследовании M. Surmiak и соавт. [30] было показано, что сывороточная НЭ была выше в активной фазе ААВ, по сравнению с пациентами в ремиссии, и коррелировала с BVAS. Однако в нашей работе между группой пациентов в активной стадии и пациентами в ремиссии статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). Уровень НЭ в группе пациентов в ремиссии был значимо выше, чем в контроле ($p = 0,021$), что согласуется с данными D. Michailidou и соавт. [230]. Вероятно, НЭ отражает персистирующий нейтрофильный фенотип, а не только клинически выраженную активность заболевания. В нашем исследовании выявлены прямые корреляционные связи с показателями нейтрофильного воспаления (с абсолютным и относительным числом нейтрофилов, SII).

Имеются единичные исследования о связи сывороточной НЭ с поражением органов. Сообщалось о роли НЭ в развитии лёгочного фиброза: *in vitro* НЭ способствовала профибротической активации фибробластов и их дифференцировке в миофибробласты [204]. Было показано, что альвелестат, ингибитор нейтрофильной эластазы, подавляет повреждение тканей и воспаление в мышиной модели острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома путем ингибирования НВЛ [198]. Пациенты с повышенным содержанием НЭ в нашем исследовании достоверно чаще имели протеинурию ($p = 0,042$). Это может быть связано с протеолитическим действием НЭ на эндотелий, базальные мембраны и внеклеточный матрикс, но данное предположение требует дальнейшего изучения.

В динамике у пациентов, достигших ремиссии, уровень НЭ значимо снижался. Это подтверждает, что НЭ чувствительна к уменьшению нейтрофильной активации на фоне лечения, однако её исходный уровень не является надёжным самостоятельным маркером активности ААВ.

Таким образом, повышение НЭ свидетельствует об участии нейтрофильных механизмов в патогенезе ААВ, однако отсутствие связи с BVAS ограничивает использование НЭ как изолированного маркера активности заболевания.

4.3.6 Белок группы высокой мобильности B1 (HMGB1) у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом

Наши результаты о достоверном повышении концентрации HMGB1 у больных ААВ по сравнению со здоровыми донорами согласуются с данными литературы [35–37]. Повышенный уровень HMGB1 выявлялся у 68% больных и не зависел от нозологической формы ААВ (ГПА или МПА), что соответствует данным другим авторов [36]. В исследовании D. Wibisono и соавт. [37] напротив, уровень HMGB1 был выше у больных ГПА по сравнению с МПА.

В некоторых исследованиях отмечена связь сывороточного HMGB1 с активностью ААВ [35; 37]. В нашем исследовании не было статистически значимых различий между группой пациентов в активной стадии и пациентами в ремиссии.

Аналогичные данные отметили A. de Souza и соавт. [40], не подтвердившие значимой связи HMGB1 с активностью ААВ. Кроме того, уровень HMGB1 в группе наших пациентов в ремиссии был значимо выше, чем в контроле. Схожие данные были получены A. Bruchfeld и соавт. [36], где уровень HMGB1 оставался выше у пациентов, имевших ремиссию, по сравнению с группой здоровых людей. Остаточное повышение HMGB1 в стадии ремиссии может отражать низкоинтенсивное воспаление или повреждение тканей. Несмотря на отсутствие различий между активным и неактивным ААВ, в нашем исследовании обнаружена прямая связь HMGB1 с индексом активности заболевания (BVAS) ($rs = 0{,}223$, $p = 0{,}007$), что соответствовало данным других авторов [35].

Мы выявили ассоциацию повышенного HMGB1 с поражением суставов, наличием активного повышения сывороточного креатинина и повышенными значениями СОЭ. Связь HMGB1 с поражением почек продемонстрирована в исследовании C. Wang и соавт. [35], где уровни HMGB1 прямо коррелировали с исходным уровнем креатинина в сыворотке крови и обратно с СКФ. Авторы предположили, что HMGB1 способствует повреждению эндотелиальных клеток клубочков почек при ААВ за счет усиления взаимодействия эндотелия и нейтрофилов. Блокирование TLR4 и RAGE снижает эти эффекты. Нами обнаружена прямая связь HMGB1 с маркерами нейтрофильного воспаления – уровнем лейкоцитов, абсолютным количеством нейтрофилов, SII ($p < 0{,}05$, рисунок 41). Вероятно, высвобождение HMGB1 связано как с нейтрофильным воспалением, так и с повреждением тканей при АНЦА-ассоциированном ГН.

Связь HMGB1 с острофазовыми показателями воспаления (СОЭ, СРБ) по литературным данным противоречива. Так, в исследовании C. Wang и соавт. [35] отмечена корреляционная связь с СОЭ и СРБ, в отличие от A. Bruchfeld и соавт. [36], не выявивших подобную связь. В нашем исследовании уровень HMGB1 демонстрировал прямую связь как с СОЭ, так и с СРБ, а также с другими маркерами нетоза: специфическим маркером CitH3 ($p < 0{,}001$) и неспецифическим – КЛП ($p < 0{,}001$), что свидетельствует о патогенетической роли HMGB1 в развитии ААВ.

Таким образом, результаты настоящего исследования дополняют существующие данные о важной роли HMGB1 в патогенезе ААВ. Повышение его уровня выявлено у 68% больных и не зависело от нозологической формы. Отсутствие различий между активной стадией и ремиссией и выявленная связь HMGB1 с острофазовыми показателями позволяют предположить, что HMGB1 отражает скорее воспалительный потенциал и повреждение тканей, чем текущую активность заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения прогностической значимости сывороточного HMGB1 у больных ААВ.

4.4 Предикторы сохранения активности АНЦА-ассоциированного васкулита и динамическое исследование маркеров

В результате многофакторного анализа независимыми предикторами сохранения активности ААВ оказались исходно повышенные уровни CitH3, HMGB1 и абсолютного числа нейтрофилов. Учитывая небольшое число событий (n = 20), результаты многофакторного анализа следует интерпретировать с осторожностью.

Повышение концентрации CitH3 в исходной точке увеличивало вероятность сохранения активности ААВ в 8,03 раза (95%-й ДИ 1,74-36,92; p = 0,008), повышенный уровень HMGB1 – в 21,14 раза (95%-й ДИ 1,98-225,2; p = 0,011), а нейтрофилёз – в 9,81 раза (95%-й ДИ 1,96-49,03; p = 0,005).

Полученные нами результаты представляются нам обоснованными, так как CitH3 является одним из наиболее специфичных маркеров PAD4-зависимого нетоза и отражает активную деконденсацию хроматина нейтрофилов [141]. Не менее значимым предиктором оказался HMGB1 – ключевой алармин врождённого иммунитета, способны–й потенцировать АНЦА-индуцированное образование НВЛ [211]. Включение абсолютного числа нейтрофилов в модель также представляется патогенетически обоснованным, учитывая важную роль нейтрофилов в патогенезе ААВ. Исходно повышенный уровень CitH3 выявлялся у 65%, повышенный HMGB1 – у 95%, нейтрофилёз – у 85% пациентов с последующим сохранением активности заболевания.

При ROC-анализе AUC для разработанной модели составила 0,873 (95%-й ДИ 0,788-0,959) с чувствительностью 95%, специфичностью 63,6%. Особенно важной представляется высокая прогностическая ценность отрицательного результата (96,6%) и низкое значение ОПОР (0,079), что указывает на высокую эффективность модели в исключении риска сохранения активности заболевания у больных с нормальными значениями маркеров.

Результаты динамического исследования маркеров нетоза указывают, что подавление воспаления на фоне комбинированной терапии (иммуносупрессивными препаратами и глюкокортикоидами) сопровождается уменьшением интенсивности нетоза и нейтрофильной активации: отмечалось статистически значимое снижение CitH3, МПО, НЭ и HMGB1. Тем самым можно предположить возможность применения ряда этих маркеров нетоза для оценки эффективности комбинированной терапии. При этом определение уровня HMGB1 в динамике может рассматриваться как наиболее информативный маркер для выявления пациентов с недостаточным ответом на комбинированную терапию и высоким риском персистенции активности ААВ. Его снижение на фоне комбинированной терапии ассоциировалось с достижением ремиссии, тогда как сохранение активности ААВ сопровождалось стабильно повышенным уровнем HMGB1. Стабильно высокий уровень HMGB1 обосновывает необходимость усиления или коррекции терапии. Однако на данном этапе нецелесообразно рекомендовать рутинное определение HMGB1 пациентам с ААВ, поскольку методика в настоящее время не стандартизирована. Кроме того, полученные данные следует подтверждать на независимой, более крупной когорте пациентов.

В ходе исследования мы обнаружили взаимосвязь между клинико-лабораторными проявлениями ААВ и маркерами нетоза и активации нейтрофилов. Эти данные имеют важное значение: во-первых, они подтверждают роль нейтрофилов в патогенетических механизмах ААВ, во-вторых, обосновывают целесообразность применения указанных маркеров в качестве инструментов для мониторинга активности заболевания и формирования прогноза. Таким образом, полученные данные расширяют понимание вклада исследованных маркеров нетоза

в патогенез ААВ, что может повлиять на разработку новых таргетных методов лечения, направленных на ключевые звенья нетоза. Вместе с тем необходимы более крупные исследования с динамическим мониторингом маркеров нетоза у пациентов с ААВ на фоне терапии, а также исследование нетоза на сопоставимой по возрасту группе контроля, поскольку выраженность нетоза в старших возрастных группах остаётся малоизученной. Не исключена возможность выделения субтипов ААВ: с преобладанием активации нейтрофилов или системы комплемента. Дальнейшие исследования позволят оценить, как изменение уровней этих биомаркеров в динамике отражает эффективность различных режимов лечения, и могут ли они служить ранними предикторами ответа на терапию или рецидива заболевания. Полученные данные будут способствовать разработке персонализированного подхода к ведению больных ААВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АНЦА-ассоциированные васкулиты представляют собой системные заболевания, в патогенезе которых нейтрофилы выполняют ключевую роль. Активация нейтрофилов сопровождается их взаимодействием с эндотелием, продукцией АФК, дегрануляцией и образованием НВЛ. Высвобождаемые при этом протеолитические ферменты, гистоны и аутоантигены МПО и ПР3 могут участвовать в повреждении сосудистой стенки, активации системы комплемента, тромбообразовании и поддержании аутоиммунного воспаления. Вместе с тем клиническое значение отдельных показателей нейтрофильной активации при ААВ остаётся недостаточно изученным.

Проведённое исследование позволило комплексно оценить нейтрофильные индексы, спонтанное образование НВЛ, функциональную активность нейтрофилов в условиях *ex vivo*, а также специфические и неспецифические сывороточные маркеры нетоза у пациентов с ГПА и МПА.

Установлена связь нейтрофильных индексов NLR и SII с высокой активностью заболевания (BVAS ≥ 15 баллов), при этом наиболее выраженная ассоциация была установлена для SII: при его повышении шанс наличия BVAS ≥ 15 баллов увеличивался почти в 7 раз. Выявленные взаимосвязи нейтрофильных индексов с уровнем СРБ и отдельными органными проявлениями свидетельствуют об их способности отражать выраженность системного воспалительного ответа. Вместе с тем NLR и SII не являются специфическими для ААВ и могут изменяться под влиянием инфекций, сопутствующих заболеваний и проводимой терапии. В связи с этим их целесообразно рассматривать как дополнительные доступные показатели воспалительной активности в составе комплексной клинико-лабораторной оценки.

В ходе исследования спонтанного нетоза и функциональной активности нейтрофилов у пациентов с ААВ выявлено, что более чем у половины больных (54,9%) отмечался повышенный уровень спонтанного нетоза. Статистически значимых ассоциаций общего уровня спонтанного нетоза, а также его суицидального и витального типов с активностью ААВ не выявлено. Это может

быть обусловлено высокой индивидуальной вариабельностью показателя, особенностями оценки НВЛ в мазках богатой лейкоцитами плазмы и тем, что данный метод характеризует способность нейтрофилов к образованию НВЛ в условиях *ex vivo*, но не в полной мере отражает интенсивность нетоза *in vivo*. Следовательно, непосредственная визуализация НВЛ представляет преимущественно исследовательский метод и требует осторожной интерпретации при оценке клинической активности заболевания.

В экспериментальной модели тромбовоспаления у половины обследованных пациентов площадь тромба на 25-й минуте превышала верхнюю границу референсного интервала здорового контроля и коррелировала с уровнем СРБ и КЛП, что свидетельствует о взаимосвязи системного воспаления и тромбообразования в условиях *ex vivo*. В подгруппе пациентов с повышенным нетозом скорость движения нейтрофилов коррелировала с АНЦА-ПР3-позитивностью. Данное наблюдение может указывать на особенности функционального поведения нейтрофилов при АНЦА-ПР3-позитивном варианте заболевания.

Анализ в крови уровня комплекса МПО-ДНК – специфического маркера нетоза, выявил его достоверное повышение у пациентов с ААВ относительно группы здорового контроля ($p < 0,0001$). Содержание комплекса МПО-ДНК было достоверно выше у больных МПА, по сравнению с ГПА. Вместе с тем его уровень не был связан с активностью заболевания, выраженностью системного воспаления и наличием органных поражений. Таким образом, комплекс МПО-ДНК может рассматриваться как лабораторный маркер нетоза при ААВ, однако его возможности для мониторинга активности заболевания ограничены.

На основании анализа содержания в крови CitH3 пришли к выводу, что этот специфический маркер нетоза является значимым биомаркером при ААВ. Установлено достоверное повышение уровня CitH3 у пациентов с ААВ по сравнению со здоровым контролем, причём более высокие концентрации отмечены при ГПА относительно МПА. Выявлено, что повышенный уровень CitH3 (зарегистрированный почти у половины больных – 44,5%) ассоциирован с

поражением ряда органов и систем – в частности, суставов, ЛОР-органов (некротический ринит, синусит) и почек (гематурия, протеинурия), а также с серопозитивностью по АНЦА-ПР3. Кроме того, уровень CitH3 демонстрирует корреляцию с основными острофазовыми показателями (СОЭ, СРБ, ферритин) и достоверно связан с активностью заболевания по шкале BVAS, возрастая по мере её увеличения. Особую клиническую ценность представляет тот факт, что изолированное повышение CitH3 выявлено у 42% пациентов с активностью BVAS ≥ 1 балла при нормальных значениях СОЭ и СРБ. Это позволяет рассматривать CitH3 как потенциальный дополнительный маркер активности ААВ, в том числе в случаях, когда традиционные острофазовые показатели не отражают наличие активного воспалительного процесса. Вместе с тем для определения его клинической значимости, воспроизводимости и оптимального порогового значения необходимы дальнейшие исследования.

Среди неспецифических маркеров нетоза уровень сывороточного КЛП у пациентов с ААВ был значимо выше по сравнению с группой здорового контроля ($p < 0,001$). Установлена ассоциация повышенного уровня КЛП с поражением ряда органов и систем – в том числе суставов, ЛОР-органов, почек и нервной системы, а также с конституциональными проявлениями. Кроме того, уровень КЛП коррелировал с маркерами системного воспаления (СОЭ, СРБ) и со специфическим маркером нетоза – CitH3, что указывает на его связь с ключевыми патогенетическими механизмами ААВ. Важным клиническим наблюдением стало выявление изолированного повышения КЛП у 17% пациентов с активностью заболевания по шкале BVAS ≥ 1 балла при нормальных значениях СОЭ и СРБ. Это свидетельствует о потенциальной ценности КЛП как дополнительного инструмента оценки воспалительной активности. Таким образом, нарастание уровня КЛП по мере увеличения степени активности ААВ по шкале BVAS целесообразно рассматривать в качестве дополнительного маркера воспалительной активности и тяжести заболевания – в составе комплексной оценки состояния пациентов с ААВ.

Концентрации МПО и НЭ также были статистически значимо повышены у пациентов с ААВ по сравнению со здоровыми лицами. Повышение МПО зарегистрировано у 23% пациентов. Её уровень не был связан с текущей активностью заболевания и выраженностью системного воспаления, но положительно коррелировал с индексом повреждения органов (VDI). Это позволяет предположить, что концентрация МПО в большей степени связана с накопленным повреждением, чем с текущей воспалительной активностью ААВ. Повышенный уровень НЭ выявлен у 30% больных и ассоциировался с наличием протеинурии. Концентрация НЭ коррелировала с абсолютным и относительным числом нейтрофилов и индексом SII. Таким образом, уровень НЭ отражает отдельные аспекты нейтрофильной активации и поражения почек при ААВ и может рассматриваться как потенциально значимый лабораторный параметр в комплексной оценке заболевания.

Результаты анализа уровня HMGB1 у пациентов с ААВ продемонстрировали достоверное его повышение в сравнении с показателями группы здорового контроля. Уровень HMGB1 был повышен у 68% пациентов с ААВ. Частота его повышения не различалась между больными ГПА и МПА. Концентрация HMGB1 коррелировала с индексом BVAS, числом лейкоцитов и нейтрофилов, SII, СОЭ, СРБ, фибриногеном, ферритином и с другими маркерами нетоза – CitH3 и КЛП. Полученные результаты свидетельствуют о вовлечённости HMGB1 в процессы системного воспаления и нейтрофильной активации при ААВ, однако неспецифичность данного белка ограничивает возможность его изолированного применения в клинической практике.

Проведение регрессионного анализа позволило выявить прогностическую значимость ряда исходных показателей в отношении сохранения активности ААВ (BVAS ≥ 1 балла) через 7 [6; 8] месяцев наблюдения. Так, повышенный уровень CitH3 на момент включения в исследование ассоциировался с восьмикратным увеличением шанса сохранения активности заболевания (ОШ = 8,03; 95%-й ДИ 1,74-36,92; p = 0,008), высокая концентрация HMGB1 повышала шанс сохранения активности ААВ более чем в 21 раз (ОШ = 21,14; 95%-й ДИ 1,98-225,2; p = 0,011),

а повышенное абсолютное число нейтрофилов увеличивало шанс сохранения активности в 10 раз (ОШ = 9,81; 95%-й ДИ 1,96-49,03; p = 0,005). Разработанная многофакторная модель характеризовалась чувствительностью 95,0% и специфичностью 63,6%. Однако возможность её клинического применения должна быть подтверждена в независимых проспективных когортах.

Результаты динамического исследования маркеров активации нейтрофилов у пациентов с ААВ на фоне комплексной терапии (ИС/РТМ и ГК) продемонстрировали статистически значимое снижение ряда показателей, в том числе CitH3, МПО, НЭ и HMGB1. У пациентов, достигших ремиссии, отмечалось снижение НЭ и HMGB1, тогда как в группе с сохранявшейся активностью заболевания снижались уровни CitH3 и МПО. Концентрация HMGB1 у пациентов с сохранявшейся активностью ААВ статистически значимо не изменилась по сравнению с исходным уровнем. Вместе с тем наблюдательный дизайн исследования не позволяет установить причинную связь между изменением лабораторных показателей и отдельными компонентами лечения. Поэтому снижение уровней маркеров следует интерпретировать как изменение, происходившее одновременно с уменьшением активности заболевания на фоне комплексной терапии, а не как специфический эффект конкретного препарата.

Таким образом, результаты оценки клинического значения маркеров активации нейтрофилов и нейтрофильных внеклеточных ловушек у 148 пациентов с ААВ позволили сделать следующие выводы и практические рекомендации.

ВЫВОДЫ

1. Высокая степень активности ААВ (BVAS ≥ 15 баллов) ассоциировалась с повышением нейтрофильных индексов (NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение и SII – системный иммуновоспалительный индекс). Наиболее выраженная связь с активностью ААВ выявлена для SII, при повышении которого вероятность высокой активности заболевания (BVAS ≥ 15) увеличивалась почти в 7 раз.

2. Повышенный уровень спонтанного нетоза при ААВ, определенный с помощью иммунофлуоресцентного метода окрашивания мазков богатой

лейкоцитами плазмы, наблюдался более чем у половины пациентов (54,9%). Общий процент нейтрофильных внеклеточных ловушек и отдельные формы нетоза (суицидальный и витальный) не зависели от активности ААВ и увеличения частоты поражения органов.

3. В экспериментальной модели тромбовоспаления с использованием цельной крови пациентов с ААВ через проточные камеры увеличение площади тромба ассоциировалось с повышением уровней СРБ и кальпротектина. В подгруппе пациентов с повышенным уровнем спонтанного нетоза скорость движения нейтрофилов коррелировала с АНЦА-ПР3-позитивностью ($rs = 0,73$, $p = 0,003$).

4. Специфические маркеры нетоза (комплекс МПО-ДНК и CitH3) повышены у пациентов с ААВ. Уровень комплекса МПО-ДНК был выше у больных МПА по сравнению с пациентами с ГПА ($p = 0,035$). Повышенный уровень CitH3 ассоциировался с активностью (BVAS ≥ 1) заболевания (ОШ = 4,38, $p < 0,001$) и поражением органов: суставов, ЛОР-органов, почек и позитивностью по АНЦА-ПР3. Изолированное повышение CitH3 выявлялось у 42% пациентов с активностью BVAS ≥ 1 балла при нормальных значениях СОЭ и СРБ.

5. Из неспецифических маркеров нетоза (кальпротектин, миелопероксидаза, нейтрофильная эластаза, HMGB1) наибольшую связь в отношении активности заболевания имел КЛП. Высокий уровень КЛП ассоциировался с наличием активности заболевания (BVAS ≥ 1), поражением органов – суставов, ЛОР-органов, почек, нервной системы, с повышением маркеров воспаления – СОЭ и СРБ и позитивностью по АНЦА-ПР3. Уровень КЛП был изолированно повышен у 17% пациентов с активностью BVAS ≥ 1 балла и нормальными значениями СОЭ и СРБ. Повышенный уровень HMGB1 ассоциировался с поражением суставов (ОШ = 6,69, $p = 0,001$) и нарушением функции почек (ОШ = 8,41, $p = 0,020$), повышенный уровень НЭ – с наличием протеинурии (ОШ = 2,75, $p = 0,042$), а уровень МПО коррелировал с индексом необратимого повреждения (VDI).

6. Проведённый анализ выявил значимые предикторы сохранения активности ААВ. Повышенные исходные уровни CitH3, HMGB1 и абсолютного числа

нейтрофилов ассоциированы с поддержанием активности заболевания (BVAS ≥ 1) в отдалённом периоде (через 7 [6; 8] месяцев). Логистическая регрессия позволила сформировать прогностическую модель с чувствительностью 95% и специфичностью 63,6%.

7. Оценка маркеров нетоза у пациентов с ААВ в динамике на фоне комбинированной терапии (иммуносупрессивными препаратами и глюкокортикоидами) показала статистически значимое снижение CitH3, МПО, НЭ и HMGB1. Ремиссия ААВ ассоциировалась со снижением уровней неспецифических маркеров нетоза: НЭ и HMGB1, а сохранение активности – со стабильно повышенным уровнем HMGB1.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом рекомендовано рассчитывать нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (NLR) и системный иммуновоспалительный индекс (SII) как дополнительные доступные показатели воспалительной активности заболевания.

2. Выявленная связь тромбообразования с маркерами системного воспаления (СРБ) и нетоза (кальпротектином) позволяет рекомендовать их использование в качестве дополнительных лабораторных показателей при оценке риска тромботических осложнений у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом для своевременной персонифицированной тромбопрофилактики.

3. Рекомендуется определять уровни кальпротектина и цитруллинированного гистона Н3 (CitH3) у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом как дополнительные маркеры воспалительной активности, особенно при нормальных острофазовых показателях, но сохраняющейся клинической активности заболевания (BVAS ≥ 1).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит

АД – артериальное давление

АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

АНЦА-ПР3 – АНЦА со специфичностью к протеиназе 3

АНЦА-МПО – АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе

АНЦА-ГН – АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит

АФК – активные формы кислорода

БПГН – быстропрогрессирующий гломерулонефрит

ВДП – верхние дыхательные пути

ГК – глюкокортикоиды

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГН – гломерулонефрит

ГПА – гранулематоз с полиангиитом

ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДНК-аза I – дезоксирибонуклеаза I

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ИС – иммуносупрессанты

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФН-γ – интерферон гамма

КЛП – кальпротектин

КТ – компьютерная томография

ЛПС – липополисахарид

ММФ – микофенолата мофетил

МПА – микроскопический полиангиит

МПО – миелопероксидаза

МПО-ДНК – миелопероксидаза-дезоксирибонуклеиновая кислота

НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат

НВЛ – нейтрофильные внеклеточные ловушки

НС – нервная система

НЭ – нейтрофильная эластаза

НЭ-ДНК – нейтрофильная эластаза-дезоксирибонуклеиновая кислота

ОАК – общий анализ крови

ОБП – органы брюшной полости

ОГК – органы грудной клетки

ОПОР – отношение правдоподобия отрицательного результата

ОППР – отношение правдоподобия положительного результата

ОШ – отношение шансов

ПР3 – протеиназа 3

РА – ревматоидный артрит

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РТМ – ритуксимаб

СКВ – системная красная волчанка

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ССС – сердечно-сосудистая система

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФМА – форбол-12-миристат-13-ацетат

ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦФ – циклофосфамид

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

A23187 – кальциевый ионофор (используется для индукции нетоза)

ACR – American College of Rheumatology (Американская коллегия ревматологов)

ANOVA – analysis of variance (дисперсионный анализ)

APRIL – A Proliferation-Inducing Ligand (лиганд, индуцирующий пролиферацию)

AUC – Area Under the Curve (площадь под ROC-кривой)

AZM198 – экспериментальный ингибитор миелопероксидазы

BAFF – B-cell activation factor (В-клеточный активационный фактор)

BVAS – Birmingham Vasculitis Activity Score (Бирмингемский индекс активности васкулита)

C5a – компонент комплемента 5a

CitH3 – citrullinated histone H3 (цитруллинированный гистон H3)

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (уравнение CKD-EPI для расчёта скорости клубочковой фильтрации)

DAMPs – damage-associated molecular patterns (молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением)

EULAR – European Alliance of Associations for Rheumatology (Европейский альянс ревматологических ассоциаций)

FcR – Fc-рецептор

HMGB1 – High-Mobility Group protein B1 (белок группы высокой мобильности B1)

IgA, IgG – immunoglobulin A, G (иммуноглобулины классов A и G)

LET – Leukocyte Extracellular Traps (внеклеточные ловушки, образуемые другими лейкоцитами, не относящимися к нейтрофильному ряду)

LFA-1 – lymphocyte function-associated antigen 1 (антиген, ассоциированный с функцией лимфоцитов-1)

Mac-1 – macrophage-1 antigen (антиген макрофагов-1, CD11b/CD18)

MAINRITSAN – Maintenance of Remission using Rituximab in Systemic ANCA-associated Vasculitis (исследование поддержания ремиссии с использованием ритуксимаба при АНЦА-ассоциированном васкулите)

NET (NETs) – neutrophil extracellular traps (нейтрофильные внеклеточные ловушки, НВЛ)

NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio (нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение)

OD_{450} – optical density (оптическая плотность при длине волны 450 нм)

OD (oculus dexter) – правый глаз

OS (oculus sinister) – левый глаз

PAD4 – peptidyl arginine deaminase 4 (пептидил-аргинин деаминаза 4)

PAMPs – pathogen-associated molecular patterns (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны)

RAGE – receptor for advanced glycation end products (рецептор конечных продуктов гликирования)

RAVE – Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis (исследование ритуксимаба при АНЦА-ассоциированном васкулите)

ROC – receiver operating characteristic (ROC-кривая)

SII – systemic immune-inflammation index (системный иммуновоспалительный индекс)

TLR – Toll-like receptor (толл-подобный рецептор), TLR4 и TLR9 – толл-подобные рецепторы 4-го и 9-го типов

VDI – Vasculitis Damage Index (индекс повреждения при васкулите)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Моисеев, С. В. Актуальная номенклатура системных васкулитов – рекомендации Международной консенсусной конференции (Чапел-Хилл, 2012) / С. В. Моисеев, Е. Н. Семенкова, П. И. Новиков // Клиническая нефрология. – 2013. – № 2 (15). – С. 41–46.

2. Бекетова, Т. В. АНЦА-ассоциированные системные васкулиты: вопросы диагностики / Т. В. Бекетова. – DOI 10.18565/therapy.2024.1.126-136 // Терапия. – 2024. – № 1 (10). – С. 126–136.

3. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides / J. C. Jennette, R. J. Falk, P. A. Bacon [et al.]. – DOI 10.1002/art.37715 // Arthritis Rheum. – 2013. – № 1 (65). – P. 1–11.

4. Damage accrual and predictors of mortality in ANCA-associated vasculitis: a retrospective observational study / M. Bektaş, B. Ince, S. Zaralı [et al.]. – DOI 10.1007/s00296-025-05883-7 // Rheumatol. Int. – 2025 May 7. – № 5 (45). – P. 137.

5. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: insights into relapse risk and future management directions / F. Alberici, O. Flossmann, P. Lamprecht [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2025.1655326 // Front. Immunol. – 2025 Sep 18. – № 16. – P. 1655326.

6. Neutrophil diversity and function in health and disease / F. Zhang, Y. Xia, J. Su [et al.]. – DOI 10.1038/s41392-024-02049-y // Signal Transduct. Target. Ther. – 2024 Dec 6. – № 1 (9). – P. 343.

7. Mayadas, T. N. The multifaceted functions of neutrophils / T. N. Mayadas, X. Cullere, C. A. Lowell. – DOI 10.1146/annurev-pathol-020712-164023 // Annu. Rev. Pathol. – 2014. – № 9. – P. 181–218.

8. Воробьева, Н. В. НЕТоз: молекулярные механизмы, роль в физиологии и патологии / Н. В. Воробьева, Б. В. Черняк. – DOI 10.31857/S0320972520100061 // Биохимия. – 2020. – № 10 (85). – С. 1383–1397.

9. Neutrophil extracellular traps in homeostasis and disease / H. Wang, S. J. Kim, Y. Lei [et al.]. – DOI 10.1038/s41392-024-01933-x // Signal Transduct. Target. Ther. – 2024 Sep 20. – № 1 (9). – P. 235.

10. Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний / Е. Л. Насонов, А. С. Авдеева, Т. М. Решетняк [и др.]. – DOI 10.47360/1995-4484-2023-513-530 // Научно-практическая ревматология. – 2023. – № 5 (61). – С. 513–530.

11. Bhargav, A. Roles of Neutrophils in Autoimmune Diseases and Cancers / A. Bhargav, V. Kumar, N. K. Rai. – DOI 10.3390/ijms26189040 // Int. J. Mol. Sci. – 2025 Sep 17. – № 18 (26). – P. 9040.

12. The emerging role of neutrophil extracellular traps in autoimmune and autoinflammatory diseases / L. Zeng, W. Xiang, W. Xiao [et al.]. – DOI 10.1002/mco2.70101 // MedComm (2020). – 2025 Mar 6. – № 3 (6). – P. e70101.

13. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы / И. И. Долгушин, Е. А. Мезенцева, А. Ю. Савочкина, Е. К. Кузнецова. – DOI 10.15789/2220-7619-2019-1-9-38 // Инфекция и иммунитет. – 2019. – № 1 (9). – С. 9–38.

14. Нейтрофилы при АНЦА-ассоциированном системном васкулите: патогенетическое значение и возможные терапевтические стратегии / Т. В. Бекетова, Е. Л. Насонов, И. Ю. Попов [и др.]. – DOI 10.47360/1995-4484-2025-338-347 // Научно-практическая ревматология. – 2025. – № 4 (63). – С. 338–347.

15. Neutrophils and Platelets as Key Players in the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis and Potential Sources of Disease Activity Biomarkers / A. Drynda, M. Surmiak, S. Bazan-Socha [et al.]. – DOI 10.3390/diagnostics15151905 // Diagnostics (Basel). – 2025 Jul 29. – № 15 (15). – P. 1905.

16. The role of neutrophils in ANCA-associated vasculitis / M. Prendecki, A. Gurung, N. Pisacano, C. D. Pusey. – DOI 10.1016/j.imlet.2024.106933 // Immunol. Lett. – 2024 Dec. – № 270. – P. 106933.

17. Neutrophils in ANCA-associated vasculitis: Mechanisms and implications for management / S. Ge, X. Zhu, Q. Xu [et al.]. – DOI 10.3389/fphar.2022.957660 // Front. Pharmacol. – 2022 Sep 23. – № 13. – P. 957660.

18. New inflammatory markers associated with disease activity in patients with antineutrophil cytoplasmic Antibody-associated vasculitis / B. Cao, N. Zhang, Y. Zhu [et al.]. – DOI 10.1007/s10238-025-01977-5 // Clin. Exp. Med. – 2025 Dec 18. – № 1 (26). – P. 86.

19. The diagnostic and prognostic role of novel biomarkers in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis / R. Yu, L. Zhang, J. Zhang [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2025.1588287 // Front. Immunol. – 2025 Jun 17. – № 16. – P. 1588287.

20. Neutrophil to lymphocyte ratio at diagnosis can estimate vasculitis activity and poor prognosis in patients with ANCA-associated vasculitis: a retrospective study / S. S. Ahn, S. M. Jung, J. J. Song [et al.]. – DOI 10.1186/s12882-018-0992-4 // BMC Nephrol. – 2018 Jul 31. – № 1 (19). – P. 187.

21. Relationship Between C-Reactive Protein/Serum Albumin Ratio, Neutrophil/Lymphocyte Ratio, and ANCA-Associated Vasculitis Activity: A Retrospective Single Center Cohort Study / Y. Tian, N. Liu, H. Yin, L. Duan. – DOI 10.3389/fmed.2022.855869 // Front. Med. (Lausanne). – 2022 Mar 18. – № 9. – P. 855869.

22. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with adverse outcomes in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis / Y. Li, Z. Liu, D. Zhang [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2026.1780204 // Front. Immunol. – 2026 Mar 26. – № 17. – P. 1780204.

23. Predictive value of neutrophil/lymphocyte ratio in renal prognosis of patients with granulomatosis with polyangiitis / H. Küçük, B. Göker, Ö. Varan [et al.]. – DOI 10.1080/0886022X.2016.1259633 // Ren. Fail. – 2017. – № 1 (39). – P. 273–276.

24. Methods for the Assessment of NET Formation: From Neutrophil Biology to Translational Research / M. Stoimenou, G. Tzoros, P. Skendros, A. Chrysanthopoulou. – DOI 10.3390/ijms232415823 // Int. J. Mol. Sci. – 2022 Dec 13. – № 23 (24). – P. 15823.

25. Neutrophil extracellular trap formation is associated with autophagy-related signalling in ANCA-associated vasculitis / S. Tang, Y. Zhang, S. W. Yin [et al.]. – DOI 10.1111/cei.12589 // Clin. Exp. Immunol. – 2015. – № 3 (180). – P. 408–418.

26. TIM-3 regulates the NETs-mediated dendritic cell activation in myeloperoxidase-ANCA-associated vasculitis / B. Su, X. Mao, B. Yin [et al.]. – DOI 10.55563/clinexprheumatol/6y0bjb // Clin. Exp. Rheumatol. – 2021 Mar-Apr. – № 2 (39), suppl. 129. – P. 13–20.

27. Neutrophil Extracellular Traps Induce Tissue-Invasive Monocytes in Granulomatosis With Polyangiitis / M. Akiyama, M. Zeisbrich, N. Ibrahim [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2019.02617 // Front. Immunol. – 2019 Nov 13. – № 10. – P. 2617.

28. Increased levels of neutrophil extracellular trap remnants in the circulation of patients with small vessel vasculitis, but an inverse correlation to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies during remission / D. Söderberg, T. Kurz, A. Motamedi [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/kev217 // Rheumatology (United Kingdom). – 2015. – № 11 (54). – P. 2085–2094.

29. Neutrophil-Related Gene Expression and Low-Density Granulocytes Associated With Disease Activity and Response to Treatment in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis / P. C. Grayson, C. Carmona-Rivera, L. Xu [et al.]. – DOI 10.1002/art.39153 // Arthritis Rheumatol. – 2015. – № 7 (67). – P. 1922–1932.

30. Neutrophil-related and serum biomarkers in granulomatosis with polyangiitis support extracellular traps mechanism of the disease / M. Surmiak, M. Hubalewska-Mazgaj, K. Wawrzycka-Adamczyk [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2016 May–Jun. – № 3 (34), suppl. 97. – P. S98–S104.

31. Association of Serum Calprotectin (S100A8/A9) Level With Disease Relapse in Proteinase 3-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis / R. J. Pepper, J. B. Draibe, B. Caplin, F. C. Fervenza. – DOI 10.1002/art.39814 // Arthritis Rheumatol. – 2017. – № 1 (69). – P. 185–193.

32. Leukocyte and serum S100A8/S100A9 expression reflects disease activity in ANCA-associated vasculitis and glomerulonephritis / R. J. Pepper, S. Hamour, K. M. Chavele [et al.]. – DOI 10.1038/ki.2013.2 // Kidney Int. – 2013. – № 6 (83). – P. 1150–1158.

33. Calprotectin as a smoldering activity detection tool and renal prognosis biomarker in ANCA associated vasculitis / L. M. Valenzuela, J. Draibe, M. Quero Ramos, X. Fulladosa Oliveras. – DOI 10.1371/journal.pone.0205982 // PLoS One. – 2018 Oct 22. – № 10 (13). – P. e0205982.

34. The potential pathogenic roles of S100A8/A9 and S100A12 in patients with MPO-ANCA-positive vasculitis / X. Bai, P. C. Xu, T. Chen [et al.]. – DOI 10.1186/s12865-022-00513-4 // BMC Immunol. – 2022 Sep 10. – № 1 (23). – P. 42.

35. Association of circulating level of high mobility group box 1 with disease activity in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis / C. Wang, S. J. Gou, D. Y. Chang [et al.]. – DOI 10.1002/acr.22187 // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2013. – № 11 (65). – P. 1828–1834.

36. High-mobility group box-1 protein (HMGB1) is increased in antineutrophilic cytoplasmatic antibody (ANCA)-associated vasculitis with renal manifestations / A. Bruchfeld, M. Wendt, J. Bratt [et al.]. – DOI 10.2119/molmed.2010.00132 // Mol. Med. – 2011 Jan-Feb. – № 1–2 (17). – P. 29–35.

37. Serum HMGB1 levels are increased in active Wegener's granulomatosis and differentiate between active forms of ANCA-associated vasculitis / D. Wibisono, E. Csernok, P. Lamprecht [et al.]. – DOI 10.1136/ard.2009.119172 // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – № 10 (69). – P. 1888–1889.

38. Circulating Level of Neutrophil Extracellular Traps Is Not a Useful Biomarker for Assessing Disease Activity in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis / H. Wang, L. L. Sha, T. T. Ma [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0148197 // PLoS One. – 2016 Feb 3. – № 2 (11). – P. e0148197.

39. Neutrophil activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis and large-vessel vasculitis / D. Michailidou, B. Duvvuri, R. Kuley [et al.]. – DOI 10.1186/s13075-022-02849-z // Arthritis Res. Ther. – 2022 Jun 29. – № 1 (24). – P. 160.

40. Is serum HMGB1 a biomarker in ANCA-associated vasculitis? / A. W. S. de Souza, J. Westra, J. Bijzet [et al.]. – DOI 10.1186/ar4284 // Arthritis Res. Ther. – 2013. – № 5 (15). – P. R104.

41. Бекетова, Т. В. Современная классификация системных васкулитов / Т. В. Бекетова // Терапевтический архив. – 2014. – № 5 (86). – С. 94–98.

42. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis / G. Emmi, A. Bettiol [et al.]. – DOI 10.1038/s41584-023-00958-w // Nature Reviews Rheumatology. – 2023. – № 6 (19). – P. 378–393.

43. Systematic Review and Metaanalysis of Worldwide Incidence and Prevalence of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis / R. Redondo-

Rodriguez, N. Mena-Vázquez, A. M. Cabezas-Lucena [et al.]. – DOI 10.3390/jcm11092573 // J. Clin. Med. – 2022 May 4. – № 9 (11). – P. 2573.

44. Global ethnic and geographic differences in the clinical presentations of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis / F. A. Pearce, A. Craven, P. A. Merkel [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/kex293 // Rheumatology (Oxford). – 2017. – № 11 (56). – P. 1962–1969.

45. Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis / A. Kronbichler, I. M. Bajema, A. Bruchfeld [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(23)01736-1 // The Lancet. – 2024. – № 403 (10427). – P. 683–698.

46. Challenges in the diagnosis, classification and prognosis of ANCA-associated vasculitis / M. Casal Moura, P. A. Merkel, D. Jayne. – DOI 10.1038/s41584-025-01306-w // Nat. Rev. Rheumatol. – 2025 Dec. – № 12 (21). – P. 719–736.

47. Performance of MPO-ANCA and PR3-ANCA immunoassays for the stratification of specific ANCA-associated vasculitis: A systematic review and meta-analysis / B. S. Walker, L. K. Peterson, C. Koening [et al.]. – DOI 10.1016/j.autrev.2022.103100 // Autoimmun. Rev. – 2022 Jun. – № 6 (21). – P. 103100.

48. Significance of clinical-immunological patterns and diagnostic yield of biopsies in microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis / J. Fernandes-Serodio, S. Prieto-González, G. Espígol-Frigolé. – DOI 10.1111/joim.13777 // J. Intern. Med. – 2024. – № 5 (295). – P. 651–667.

49. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Granulomatosis With Polyangiitis / J. C. Robson, P. C. Grayson, C. Ponte. – DOI 10.1136/annrheumdis-2021-221795 // Ann. Rheum. Dis. – 2022 Mar. – № 3 (81). – P. 315–320.

50. Potentas-Policewicz, M. Granulomatosis with polyangiitis: clinical characteristics and updates in diagnosis / M. Potentas-Policewicz, J. Fijolek. – DOI 10.3389/fmed.2024.1369233 // Front. Med. (Lausanne). – 2024 Aug 27. – № 11. – P. 1369233.

51. Варианты течения и исходы микроскопического полиангиита / Е. М. Щеголева, Н. М. Буланов, Е. С. Виноградова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – № 3 (27). – С. 35–40.

52. Microscopic polyangiitis causing diffuse alveolar hemorrhage and rapidly progressive glomerulonephritis / M. H. Lababidi, C. Odigwe, C. Okolo [et al.]. – DOI 10.1080/08998280.2015.11929311 // Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent). – 2015. – № 4 (28). – P. 469–471.

53. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Microscopic Polyangiitis / R. Suppiah, J. C. Robson, P. C. Grayson. – DOI 10.1002/art.41983 // Arthritis Rheumatol. – 2022. – № 3 (74). – P. 400–406.

54. Bulut Gökten, D. Pulmonary and Renal Predictors of Mortality in ANCA-Associated Vasculitis: A Regional Experience from Türkiye / D. Bulut Gökten, S. Karabağ, R. Mercan. – DOI 10.3390/biomedicines13061401 // Biomedicines. – 2025. – № 6 (13). – P. 1401.

55. Arnold, S. Myeloperoxidase-specific antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis / S. Arnold, A. R. Kitching, V. Witko-Sarsat. – DOI 10.1016/S2665-9913(24)00025-0 // Lancet Rheumatol. – 2024. – № 5 (6). – P. e300–e313.

56. Proteinase 3-specific antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis / S. D. Falde, L. A. Fussner, H. D. Tazelaar [et al.]. – DOI 10.1016/S2665-9913(24)00035-3 // Lancet Rheumatol. – 2024. – № 5 (6). – P. e314–e327.

57. Lyons, P. A. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis / P. A. Lyons, T. F. Rayner, S. Trivedi. – DOI 10.1056/NEJMoa1108735 // N. Engl. J. Med. – 2012. – № 3 (367). – P. 214–223.

58. ANCA Status or Clinical Phenotype – What Counts More? / M. Windpessl, E. L. Bettac, P. Gauckler [et al.]. – DOI 10.1007/s11926-021-01002-0 // Curr. Rheumatol. Rep. – 2021 Apr 28. – № 6 (23). – P. 37.

59. Clinical application of low erythrocyte sedimentation rate/high C-reactive protein to antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis / P. G. Park, J. J.

Song, Y. B. Park, S. W. Lee. – DOI 10.1002/jcla.24237 // J. Clin. Lab. Anal. – 2022 Feb. – № 2 (36). – P. e24237.

60. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis–a meta-analysis / G. Tomasson, P. C. Grayson, A. D. Mahr [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/ker280 // Rheumatology (Oxford). – 2012 Jan. – № 1 (51). – P. 100–109.

61. Zonozi, R. Maintenance of remission of ANCA vasculitis by rituximab based on B cell repopulation versus serological flare: a randomised trial / R. Zonozi, F. B. Cortazar, A. Jeyabalan. – DOI 10.1136/ard-2023-224489 // Ann. Rheum. Dis. – 2024 Feb 15. – № 3 (83). – P. 351–359.

62. Lisowska, K. A. Immunopathology of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis / K. A. Lisowska, A. Wardowska. – DOI 10.3390/ijms26136065 // Int. J. Mol. Sci. – 2025 Jun 24. – № 13 (26). – P. 6065.

63. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis / D. Nakazawa, S. Masuda, U. Tomaru, A. Ishizu. – DOI 10.1038/s41584-019-0168-z // Nat. Rev. Rheumatol. – 2019 Feb. – № 2 (15). – P. 123.

64. Ignes-Romeu, A. Innate immune cross-talk: The central role of neutrophils and macrophages in ANCA-associated vasculitis / A. Ignes-Romeu, L. E. Hind. – DOI 10.1091/mbc.E25-08-0392 // Mol. Biol. Cell. – 2025 Dec 1. – № 12 (36). – P. re5.

65. Harper, L. Neutrophil priming and apoptosis in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis / L. Harper, P. Cockwell, D. Adu, C. O. Savage. – DOI 10.1046/j.1523-1755.2001.0590051729.x // Kidney Int. – 2001 May. – № 5 (59). – P. 1729–1738.

66. The Role of Neutrophils in ANCA-Associated Vasculitis: The Pathogenic Role and Diagnostic Utility of Autoantibodies / A. Walulik, K. Łysak, M. Błaszkiewicz [et al.]. – DOI 10.3390/ijms242417217 // Int. J. Mol. Sci. – 2023 Dec 7. – № 24 (24). – P. 17217.

67. Kronbichler, A. Immunopathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis / A. Kronbichler, K. H. Lee, S. Denicolò. – DOI 10.3390/ijms21197319 // Int. J. Mol. Sci. – 2020 Oct 3. – № 19 (21). – P. 7319.

68. Kessenbrock, K. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis / K. Kessenbrock, M. Krumbholz, U. Schönermarck. – DOI 10.1038/nm.1959 // Nat. Med. – 2009 Jun. – № 6 (15). – P. 623–625.

69. Shiratori-Aso, S. The involvement of NETs in ANCA-associated vasculitis / S. Shiratori-Aso, D. Nakazawa. – DOI 10.3389/fimmu.2023.1261151 // Front. Immunol. – 2023 Sep 14. – № 14. – P. 1261151.

70. Neutrophil kinetics in health and disease / C. Summers, S. M. Rankin, A. M. Condliffe [et al.]. – DOI 10.1016/j.it.2010.05.006 // Trends Immunol. – 2010 Aug. – № 8 (31). – P. 318–324.

71. Долгушин, И. И. Нейтрофильные гранулоциты: участие в гомеостатических и репаративных процессах. Часть I / И. И. Долгушин, Е. А. Мезенцева. – DOI 10.15789/2220-7619-NGP-1257 // Инфекция и иммунитет. – 2020. – № 4 (10). – С. 609–624.

72. Human neutrophil kinetics: modeling of stable isotope labeling data supports short blood neutrophil half-lives / J. Lahoz-Beneytez, M. Elemans, Y. Zhang [et al.]. – DOI 10.1182/blood-2016-03-700336 // Blood. – 2016. – № 26 (127). – P. 3431–3438.

73. Manz, M. G. Emergency granulopoiesis / M. G. Manz, S. Boettcher. – DOI 10.1038/nri3660 // Nature Reviews Immunology. – 2014 May. – № 5 (14). – P. 302–314.

74. Furze, R. C. Neutrophil mobilization and clearance in the bone marrow / R. C. Furze, S. M. Rankin. – DOI 10.1111/j.1365-2567.2008.02950.x // Immunology. – 2008. – № 3 (125). – P. 281–288.

75. Ng, M. S. F. Deterministic reprogramming of neutrophils within tumors / M. S. F. Ng, I. Kwok, L. Tan. – DOI 10.1126/science.adf6493 // Science. – 2024 Jan 12. – № 383 (6679). – P. eadf6493.

76. Cowland, J. B. Granulopoiesis and granules of human neutrophils / J. B. Cowland, N. Borregaard. – DOI 10.1111/imr.12440 // Immunol. Rev. – 2016. – № 1 (273). – P. 11–28.

77. Нестерова, И. В. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 2 / И. В. Нестерова, Н. В. Колесникова, Г. А.

Чудилова. – DOI 10.15789/2220-7619-2018-1-7-18 // Инфекция и иммунитет. – 2018. – № 1 (8). – С. 7–18.

78. Neutrophil heterogeneity and plasticity: unveiling the multifaceted roles in health and disease / W. He, L. Yan, D. Hu [et al.]. – DOI 10.1002/mco2.70063 // MedComm (Beijing). – 2025 Jan 21. – № 2 (6). – P. e70063.

79. Carmona-Rivera, C. Low-density granulocytes: a distinct class of neutrophils in systemic autoimmunity / C. Carmona-Rivera, M. J. Kaplan. – DOI 10.1007/s00281-013-0375-7 // Semin. Immunopathol. – 2013 Jul. – № 4 (35). – P. 455–463.

80. Nutley, A. S. Low-density granulocytes in the pathogenesis of inflammatory disease / A. S. Nutley, N. Pisacano, M. Prendecki. – DOI 10.1093/jleuko/qiaf133 // J. Leukoc. Biol. – 2025 Nov. – № 11 (117). – P. qiaf133.

81. Vogt, K. L. Priming and de-priming of neutrophil responses in vitro and in vivo / K. L. Vogt, C. Summers, E. R. Chilvers, A. M. Condliffe. – DOI 10.1111/eci.12967 // Eur. J. Clin. Invest. – 2018 Nov. – № 48, suppl. 2. – P. e12967.

82. Hyun, Y. M. LFA-1 (CD11a/CD18) and Mac-1 (CD11b/CD18) distinctly regulate neutrophil extravasation through hotspots I and II / Y. M. Hyun, Y. H. Choe, S. A. Park, M. Kim. – DOI 10.1038/s12276-019-0227-1 // Exp. Mol. Med. – 2019. – № 4 (51). – P. 1–13.

83. Савченко, А. А. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов и состояние гемостаза у больных острым деструктивным панкреатитом / А. А. Савченко, А. Г. Борисов, Д. Э. Здзитовецкий. – DOI 10.15789/1563-0625-2018-4-551-560 // Медицинская иммунология. – 2018. – № 4 (20). – С. 551–560.

84. Tecchio, C. Neutrophil-derived cytokines: facts beyond expression / C. Tecchio, A. Micheletti, M. A. Cassatella. – DOI 10.3389/fimmu.2014.00508 // Front. Immunol. – 2014 Oct 21. – № 5. – P. 508.

85. Савченко, А. А. Методы оценки и роль респираторного взрыва в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний / А. А. Савченко, И. В. Кудрявцев, А. Г. Борисов. – DOI 10.15789/2220-7619-2017-4-327-340 // Инфекция и иммунитет. – 2017. – № 4. – С. 327–340.

86. NETosis markers: Quest for specific, objective, and quantitative markers / S. Masuda, D. Nakazawa, H. Shida [et al.]. – DOI 10.1016/j.cca.2016.05.029 // Clinica Chimica Acta. – 2016. – № 459. – P. 89–93.

87. Xiao, H. The role of neutrophils in the induction of glomerulonephritis by anti-myeloperoxidase antibodies / H. Xiao, P. Heeringa, Z. Liu. – DOI 10.1016/S0002-9440(10)62951-3 // American Journal of Pathology. – 2005. – № 1 (167). – P. 39–45.

88. Smargianaki, S. Disease Activity and Tendency to Relapse in ANCA-Associated Vasculitis Are Reflected in Neutrophil and Intermediate Monocyte Frequencies / S. Smargianaki, E. Elmér, S. Lilliebladh [et al.]. – DOI 10.1155/2024/6648265 // J. Immunol. Res. – 2024. – № 2024. – P. 6648265.

89. Significant association between clinical characteristics and immunophenotypes in patients with ANCA-associated vasculitis / K. Matsumoto, K. Suzuki, K. Yoshimoto [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/kez327 // Rheumatology (Oxford). – 2020. – № 3 (59). – P. 545–553.

90. Kitching, A. R. ANCA-associated vasculitis / A. R. Kitching, H. J. Anders, N. Basu. – DOI 10.1038/s41572-020-0204-y // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2020 Aug 27. – № 1 (6). – P. 71.

91. Merino-Vico, A. B Lineage Cells in ANCA-Associated Vasculitis / A. Merino-Vico, J. P. van Hamburg, S. W. Tas. – DOI 10.3390/ijms23010387 // Int. J. Mol. Sci. – 2021 Dec 30. – № 1 (23). – P. 387.

92. Martinez Valenzuela, L. T-lymphocyte in ANCA-associated vasculitis: what do we know? A pathophysiological and therapeutic approach / L. Martinez Valenzuela, J. Bordignon Draibe, X. Fulladosa Oliveras. – DOI 10.1093/ckj/sfz029 // Clin. Kidney J. – 2019. – № 4 (12). – P. 503–511.

93. Pruchniak, M. P. Neutrophil extracellular traps generation and degradation in patients with granulomatosis with polyangiitis and systemic lupus erythematosus / M. P. Pruchniak, M. Ostafin, M. Wachowska. – DOI 10.1080/08916934.2019.1631812 // Autoimmunity. – 2019. – № 3 (52). – P. 126–135.

94. Schreiber, A. Membrane proteinase 3 expression and ANCA-induced neutrophil activation / A. Schreiber, F. C. Luft, R. Kettritz. – DOI 10.1111/j.1523-1755.2004.00640.x // Kidney Int. – 2004. – № 6 (65). – P. 2172–2183.

95. Activation of Syk in Neutrophils by Antineutrophil Cytoplasm Antibodies Occurs via Fcγ Receptors and CD18 / P. Hewins, J. M. Williams, M. J. Wakelam, C. O. Savage. – DOI 10.1097/01.asn.0000113241.98702.77 // Journal of the American Society of Nephrology. – 2004. – № 3 (15). – P. 796–808.

96. Lelliott, P. M. Cellular Adhesion Is a Controlling Factor in Neutrophil Extracellular Trap Formation Induced by Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies / P. M. Lelliott, M. Nishide, N. Pavillon. – DOI 10.4049/immunohorizons.2200012 // Immunohorizons. – 2022. – № 2 (6). – P. 170–183.

97. Halbwachs, L. Endothelium-neutrophil interactions in ANCA-associated diseases / L. Halbwachs, P. Lesavre. – DOI 10.1681/ASN.2012020119 // J. Am. Soc. Nephrol. – 2012. – № 9 (23). – P. 1449–1461.

98. Gibson, L. E. Cutaneous manifestations of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (AAV): a concise review with emphasis on clinical and histopathologic correlation / L. E. Gibson. – DOI 10.1111/ijd.16247 // Int. J. Dermatol. – 2022. – № 12 (61). – P. 1442–1451.

99. Rosales, C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity / C. Rosales. – DOI 10.1002/JLB.4MIR0220-574RR // J. Leukoc. Biol. – 2020. – № 1 (108). – P. 377–396.

100. Immune stimulatory effects of neutrophil extracellular traps in granulomatosis with polyangiitis / C. Lange, E. Csernok, F. Moosig, J. U. Holle // Clin. Exp. Rheumatol. – 2017 Mar-Apr. – № 1 (35), suppl. 103. – P. 33–39.

101. Serum levels of BAFF and APRIL in myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis: association with disease activity / M. Nagai, K. Hirayama, I. Ebihara [et al.]. – DOI 10.1159/000323393 // Nephron Clin. Pract. – 2011. – № 4 (118). – P. c339–c345.

102. Насонов, Е. Л. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии / Е. Л. Насонов. – DOI 10.14412/1995-4484-2018-539-548 // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 5 (56). – С. 539–548.

103. Эффективность антиВ-клеточной терапии ритуксимабом при гранулематозе с полиангиитом с тяжелым деструктивным поражением легких / Т. В. Бекетова, В. В. Бабак, М. Д. Супрун [и др.]. – DOI 10.47360/1995-4484-2021-357-361 // Научно-практическая ревматология. – 2021. – № 3 (59). – С. 357–361.

104. Бекетова, Т. В. Десятилетний опыт индукционной и поддерживающей терапии ритуксимабом у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами / Т. В. Бекетова, Е. Л. Насонов. – DOI 10.14412/1996-7012-2020-1-12-19 // Современная ревматология. – 2020. – № 1 (14). – С. 12–19.

105. Kimoto, Y. The Complement System and ANCA Associated Vasculitis in the Era of Anti-Complement Drugs / Y. Kimoto, T. Horiuchi. – DOI 10.3389/fimmu.2022.926044 // Front. Immunol. – 2022. – № 13. – P. 926044.

106. Moiseev, S. The alternative complement pathway in ANCA-associated vasculitis: further evidence and a meta-analysis / S. Moiseev, J. M. Lee, A. A. Zykova. – DOI 10.1111/cei.13498 // Clin. Exp. Immunol. – 2020 Dec. – № 3 (202). – P. 394–402.

107. Increased levels of immature and activated low density granulocytes and altered degradation of neutrophil extracellular traps in granulomatosis with polyangiitis / S. Lipka, L. Ostendorf, U. Schneider [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0282919 // PLoS One. – 2023 Mar 15. – № 3 (18). – P. e0282919.

108. Two distinct subsets of LDGs (low density granulocytes) in ANCA-associated vasculitis / A. Endo, Y. Komagata, K. Yamagishi [et al.]. – DOI 10.1080/14397595.2021.1918883 // Mod. Rheumatol. – 2022. – № 2 (32). – P. 396–405.

109. Jones, B. E. ANCA autoantigen gene expression highlights neutrophil heterogeneity where expression in normal-density neutrophils correlates with ANCA-induced activation / B. E. Jones, C. A. Herrera, C. Agosto-Burgos. – DOI 10.1016/j.kint.2020.04.037 // Kidney Int. – 2020. – № 3 (98). – P. 744–757.

110. Ui Mhaonaigh, A. Low Density Granulocytes in ANCA Vasculitis Are Heterogenous and Hypo-Responsive to Anti-Myeloperoxidase Antibodies / A. Ui

Mhaonaigh, A. M. Coughlan, A. Dwivedi. – DOI 10.3389/fimmu.2019.02603 // Front. Immunol. – 2019. – № 10. – P. 2603.

111. Sheu, T. T. Lymphopenia, Lymphopenia-Induced Proliferation, and Autoimmunity / T. T. Sheu, B. L. Chiang. – DOI 10.3390/ijms22084152 // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – № 8 (22). – P. 4152.

112. Lymphopenia and autoimmunity: A double-edged sword / J. Merayo-Chalico, S. Rajme-López, A. Barrera-Vargas [et al.]. – DOI 10.1016/j.humimm.2016.06.016 // Hum. Immunol. – 2016. – № 10 (77). – P. 921–929.

113. Zahorec, R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives / R. Zahorec. – DOI 10.4149/BLL_2021_078 // Bratisl. Lek. Listy. – 2021. – № 7 (122). – P. 474–488.

114. Hu, B. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma / B. Hu, Xin-Rong Yang, Yang Xu. – DOI 10.1158/1078-0432.CCR-14-0442 // Clin. Cancer Res. – 2014. – № 20 (23). – P. 6212–6222.

115. The neutrophil-lymphocyte ratio predicts all-cause and cardiovascular mortality among U. S. adults with rheumatoid arthritis: results from NHANES 1999-2020 / E. Zhou, J. Wu, X. Zhou, Y. Yin. – DOI 10.3389/fimmu.2023.1309835 // Front. Immunol. – 2023. – № 14. – P. 1309835.

116. Прогностическое значение маркеров системного воспаления при колоректальном раке / Б. И. Гатауллин, Р. М. Динов, Я. А. Эрперт, И. Г. Гатауллин. – DOI 10.20969/VSKM.2025.18(6).47-53 // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – № 6 (18). – С. 47–53.

117. Маркеры воспаления и активации нейтрофилов при болезни Бехчета / К. С. Нурбаева, Т. М. Решетняк, Р. Г. Голоева [и др.]. – DOI 10.14412/1996-7012-2024-1-15-20 // Современная ревматология. – 2024. – № 1 (18). – С. 15–20.

118. The predictive value of NLR, SII, and complement 3 in treatment response for systemic lupus erythematosus with immune thrombocytopenia / Z. Zheng, J. Liu, T. He, C. Liu. – DOI 10.3389/fimmu.2025.1606510 // Front. Immunol. – 2025. – № 16. – P. 1606510.

119. Platelet counts as a biomarker in ANCA-associated vasculitis / P. Willeke, P. Kümpers, B. Schlüter [et al.]. – DOI 10.3109/03009742.2015.1006247 // Scand. J. Rheumatol. – 2015. – № 4 (44). – P. 302–308.

120. The association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with all-cause mortality in Chinese patients with MPO-ANCA associated vasculitis / L. Huang, C. Shen [et al.]. – DOI 10.1007/s10238-020-00629-0 // Clin. Exp. Med. – 2020. – № 20. – P. 401–408.

121. Increased neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with organ involvement in ANCA-associated vasculitis: a retrospective study / X. Zhang, S. Zhao, Y. Zhu [et al.]. – DOI 10.21203/rs.3.rs-5762721/v1 // Research Square [Preprint]. – 2025 Jan 8. – Version 1.

122. Soysal Gündüz, Ö. Prognostic Value of Hematological Parameters in Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis / Ö. Soysal Gündüz, A. Toraman. – DOI 10.34087/cbusbed.1076990 // Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. – 2022. – № 1 (9). – P. 143–150.

123. Association between neutrophil-lymphocyte & platelet lymphocyte ratios with prognosis & mortality in rapidly progressive glomerulonephritis / A. Toraman, N. Neşe, B. C. Özyurt, S. Kürşat. – DOI 10.4103/ijmr.IJMR_1234_17 // Indian J. Med. Res. – 2019. – № 4 (150). – P. 399–406.

124. Abaza, N. M. Clinical Significance of Neutrophil/lymphocyte Ratio in Patients With Granulomatosis With Polyangiitis / N. M. Abaza, E. M. A. El-Latif, T. A. Gheita. – DOI 10.1016/j.reuma.2017.11.003 // Reumatología Clínica (English Edition). – 2019. – № 6 (15). – P. 363–367.

125. Mae, Y. Prognostic Value of Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio and Platelet-To-Lymphocyte Ratio for Renal Outcomes in Patients with Rapidly Progressive Glomerulonephritis / Y. Mae, T. Takata, A. Ida. – DOI 10.3390/jcm9041128 // J. Clin. Med. – 2020. – № 4 (9). – P. 1128.

126. Baran, E. Valor predictivo del índice de inflamación inmunitaria sistémica para el estado inflamatorio y el pronóstico en pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos / E. Baran, A. Ozdemir, M. Yilmaz // Rev. Nefrol. Dial. Traspl. –

2025 Sep. – № 3 (45). – P. 130–138. – URL: https://revistarenal.org.ar/index.php/rndt/citationstylelanguage/get/ieee?submissionId=1074 (дата обращения: 21.05.2026).

127. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of vasculitis activity, severe infection and mortality in anca-associated vasculitis: A retrospective study / J. A. Fonseca, J. Gameiro, I. Duarte [et al.]. – DOI 10.1016/j.nefro.2020.07.013 // Nefrologia. – 2021. – № 3 (41). – P. 321–328.

128. Utility of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in the prediction of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with infection / R. Liu, M. Li [et al.]. – DOI 10.1007/s10067-022-06483-7 // Clin. Rheumatol. – 2023. – № 2 (42). – P. 471–477.

129. Chen, J.-B. Systemic immune-inflammation index predicts a reduced risk of end-stage renal disease in Chinese patients with myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A retrospective observational study / J.-B. Chen, R. Tang, Y. Zhong. – DOI 10.3892/etm.2021.10421 // Exp. Ther. Med. – 2021. – № 3 (22). – P. 989.

130. The predictive value of baseline systemic inflammation response index and systemic immune-inflammation index for the risk of infection within 6 months following initial immunosuppressive treatment in patients with ANCA-associated vasculitis / Y. Wang, K. Huang, C. Chen [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2026.1718901 // Front. Immunol. – 2026. – № 17. – P. 1718901.

131. Systemic immune-inflammation index could estimate the cross-sectional high activity and the poor outcomes in immunosuppressive drug-naïve patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis / Y. Kim, H. Choi, S. M. Jung [et al.]. – DOI 10.1111/nep.13491 // Nephrology. – 2019. – № 7 (24). – P. 711–717.

132. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps / T. A. Fuchs, U. Abed, C. Goosmann [et al.]. – DOI 10.1083/jcb.200606027 // J. Cell Biol. – 2007 Jan 15. – № 2 (176). – P. 231–241.

133. Brinkmann, V. Neutrophil extracellular traps kill bacteria / V. Brinkmann, U. Reichard, C. Goosmann. – DOI 10.1126/science.1092385 // Science. – 2004 Mar 5. – № 303 (5663). – P. 1532–1535.

134. Daniel, C. Extracellular DNA traps in inflammation, injury and healing / C. Daniel, M. Leppkes, L. E. Muñoz. – DOI 10.1038/s41581-019-0163-2 // Nature Reviews Nephrology. – 2019. – № 9 (15). – P. 559–575.

135. Cellular Mechanisms of NETosis / H. R. Thiam, S. L. Wong, D. D. Wagner, C. M. Waterman. – DOI 10.1146/annurev-cellbio-020520-111016 // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. – 2020. – № 36. – P. 191–218.

136. Poli, V. Neutrophil Intrinsic And Extrinsic Regulation Of NETosis In Health And Disease / V. Poli, I. Zanoni. – DOI 10.1016/j.tim.2022.10.002 // Trends Microbiol. – 2022. – № 3 (31). – P. 280–293.

137. Neutrophil extracellular traps (NET) induced by different stimuli: A comparative proteomic analysis / A. Petretto, M. Bruschi, F. Pratesi [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0218946 // PLoS One. – 2019. – № 7 (14). – P. e0218946.

138. Tan, C. The vitals of NETs / C. Tan, M. Aziz, P. Wang. – DOI 10.1002/JLB.3RU0620-375R // J. Leukoc. Biol. – 2020. – № 4 (110). – P. 797–808.

139. Yipp, B. G. NETosis: how vital is it? / B. G. Yipp, P. Kubes. – DOI 10.1182/blood-2013-04-457671 // Blood. – 2013. – № 16 (122). – P. 2784–2794.

140. Viable neutrophils release mitochondrial DNA to form neutrophil extracellular traps / S. Yousefi, C. Mihalache, E. Kozlowski [et al.]. – DOI 10.1038/cdd.2009.96 // Cell Death Differ. – 2009. – № 11 (16). – P. 1438–1444.

141. Papayannopoulos, V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease / V. Papayannopoulos. – DOI 10.1038/nri.2017.105 // Nat. Rev. Immunol. – 2018. – № 2 (18). – P. 134–147.

142. Wang, Y. Histone hypercitrullination mediates chromatin decondensation and neutrophil extracellular trap formation / Y. Wang, M. Li, S. Stadler. – DOI 10.1083/jcb.200806072 // Journal of Cell Biology. – 2009. – № 2 (184). – P. 205–213.

143. Matsuda, Y. Presence of Citrullinated Histone H3-Positive Neutrophils in Microscopic Polyangiitis from the Early Phase: An Autopsy Proven Case / Y. Matsuda, H. Hamayasu, A. Seki. – DOI 10.1111/pin.12434 // Pathol. Int. – 2016. – № 8 (66). – P. 466–471.

144. Neutrophil extracellular traps in neuropathy with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis / H. Takeuchi, T. Kawasaki [et al.]. – DOI 10.1007/s10067-017-3546-4 // Clin. Rheumatol. – 2017. – № 4 (36). – P. 913–917.

145. Formation and Disordered Degradation of Neutrophil Extracellular Traps in Necrotizing Lesions of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis / S. Masuda, M. Nonokawa [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajpath.2019.01.007 // American Journal of Pathology. – 2019. – № 4 (189). – P. 839–846.

146. Abreu-Velez, A. M. Presence of neutrophil extracellular traps and antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with vasculitides / A. M. Abreu-Velez, J. G. Smith Jr, M. S. Howard // N. Am. J. Med. Sci. – 2009 Nov. – № 1 (6). – P. 309–313.

147. Yoshida, M. Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody affinity is associated with the formation of neutrophil extracellular traps in the kidney and vasculitis activity in myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated microscopic polyangiitis / M. Yoshida, M. Yamada, Y. Sudo. – DOI 10.1111/nep.12736 // Nephrology. – 2016. – № 7 (21). – P. 624–629.

148. Abundant neutrophil extracellular traps in thrombus of patient with microscopic polyangiitis / D. Nakazawa, U. Tomaru, C. Yamamoto [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2012.00333 // Front. Immunol. – 2012. – № 3. – P. 333.

149. Possible linkage between microscopic polyangiitis and thrombosis via neutrophil extracellular traps / T. Imamoto, D. Nakazawa, H. Shida [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2014 Jan-Feb. – № 1 (32). – P. 149–150.

150. In Vivo Imaging of Inflamed Glomeruli Reveals Dynamics of Neutrophil Extracellular Trap Formation in Glomerular Capillaries / C. L. V. Westhorpe, J. E. Bayard, K. M. O'Sullivan [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajpath.2016.10.008 // American Journal of Pathology. – 2017. – № 2 (187). – P. 318–331.

151. Complement alternative pathway in ANCA-associated vasculitis: Two decades from bench to bedside / B. Brilland, A. S. Garnier, A. Chevailler [et al.]. – DOI 10.1016/j.autrev.2019.102424 // Autoimmun. Rev. – 2020 Jan. – № 1 (19). – P. 102424.

152. European Medicines Agency. EMA recommends revoking marketing authorisation for Tavneos. – 2026 Jun 26. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/news/

ema-recommends-revoking-marketing-authorisation-tavneos (дата обращения: 03.07.2026). – Текст : электронный.

153. Aendekerk, J. P. Assessment of longitudinal serum neutrophil extracellular trap–inducing activity in anti-neutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis and glomerulonephritis in a prospective cohort using a novel bio-impedance technique / J. P. Aendekerk, R. Ysermans, M. H. Busch. – DOI 10.1016/j.kint.2023.03.029 // Kidney Int. – 2023. – № 1 (104). – P. 151–162.

154. Kambas, K. Tissue factor expression in neutrophil extracellular traps and neutrophil derived microparticles in antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis may promote thromboinflammation and the thrombophilic state associated with the disease / K. Kambas, A. Chrysanthopoulou, D. Vassilopoulos. – DOI 10.1136/annrheumdis-2013-203430 // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – № 10 (73). – P. 1854–1863.

155. Promotion of hypercoagulability in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis by C5a-induced tissue factor-expressing microparticles and neutrophil extracellular traps / Y. M. Huang, H. Wang, C. Wang [et al.]. – DOI 10.1002/art.39239 // Arthritis Rheumatol. – 2015. – № 10 (67). – P. 2780–2790.

156. Moiseev, S. Association of venous thromboembolic events with skin, pulmonary and kidney involvement in ANCA-associated vasculitis: a multinational study / S. Moiseev, A. Kronbichler, E. Makarov. – DOI 10.1093/rheumatology/keab071 // Rheumatology (Oxford). – 2021. – № 10 (60). – P. 4654–4661.

157. Sangaletti, S. Neutrophil extracellular traps mediate transfer of cytoplasmic neutrophil antigens to myeloid dendritic cells toward ANCA induction and associated autoimmunity / S. Sangaletti, C. Tripodo, C. Chiodoni. – DOI 10.1182/blood-2012-03-416156 // Blood. – 2012. – № 15 (120). – P. 3007–3018.

158. Effect of high mobility group box 1 on Toll-like receptor 9 in B cells in myeloperoxidase-ANCA-associated vasculitis / C. Wang, H. Deng, Y. Gong [et al.]. – DOI 10.1080/08916934.2019.1696777 // Autoimmunity. – 2020. – № 1 (53). – P. 28–34.

159. Neutrophil Extracellular Traps in ANCA-Associated Vasculitis and Interstitial Lung Disease: A Scoping Review / M. d'Alessandro, E. Conticini, L. Bergantini [et al.]. – DOI 10.3390/life12020317 // Life (Basel). – 2022 Feb 20. – № 2 (12). – P. 317.

160. Negreros, M. A proposed role of neutrophil extracellular traps and their interplay with fibroblasts in ANCA-associated vasculitis lung fibrosis / M. Negreros, L. F. Flores-Suárez. – DOI 10.1016/j.autrev.2021.102781 // Autoimmun. Rev. – 2021 Apr. – № 4 (20). – P. 102781.

161. Enhanced formation and disordered regulation of NETs in myeloperoxidase-ANCA-associated microscopic polyangiitis / D. Nakazawa, H. Shida, U. Tomaru [et al.]. – DOI 10.1681/ASN.2013060606 // J. Am. Soc. Nephrol. – 2014. – № 5 (25). – P. 990–997.

162. Drożdżal, S. Neutrophil Extracellular Traps in Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Diagnostic and Clinical Significance-A Review of the Current Literature / S. Drożdżal, A. Gomółka, M. Opara-Bajerowicz. – DOI 10.3390/ jcm14113639 // J. Clin. Med. – 2025. – № 11 (14). – P. 3639.

163. NETosis before and after Hyperglycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus Patients / A. Carestia, G. Frechtel, G. Cerrone [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone. 0168647 // PLoS One. – 2016. – № 11 (12). – P. e0168647.

164. Neutrophils from ANCA-associated vasculitis patients show an increased capacity to activate the complement system via the alternative pathway after ANCA stimulation / S. Ohlsson, L. Holm, C. Hansson [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone. 0218272 // PLoS One. – 2019. – № 6 (14). – P. e0218272.

165. C5a Receptor Mediates Neutrophil Activation and ANCA-Induced Glomerulonephritis / A. Schreiber, H. Xiao, J. C. Jennette [et al.]. – DOI 10.1681/ASN. 2008050497 // J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – № 2 (20). – P. 289–298.

166. Kraaij, T. Excessive neutrophil extracellular trap formation in ANCA-associated vasculitis is independent of ANCA / T. Kraaij, A. Kamerling W., S. van Dam. – DOI 10.1016/j.kint.2018.01.013 // Kidney Int. – 2018. – № 1 (94). – P. 139–149.

167. van Dam, L. S. Intrinsically Distinct Role of Neutrophil Extracellular Trap Formation in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis Compared to Systemic Lupus Erythematosus / L. S. van Dam, T. Kraaij, S. W. A. Kamerling. – DOI 10.1002/art.41047 // Arthritis and Rheumatology. – 2019. – № 12 (71). – P. 2047–2058.

168. Involvement of neutrophils in thrombus formation in living mice / R. Darbousset, S. Mezouar, F. Dignat-George [et al.]. – DOI 10.1016/j.patbio.2013.11.002 // Pathologie Biologie. – 2014. – № 1 (62). – P. 1–9.

169. Zarbock, A. Platelet-neutrophil-interactions: Linking hemostasis and inflammation / A. Zarbock, R. K. Polanowska-Grabowska, K. Ley. – DOI 10.1016/j.blre.2006.06.001 // Blood Rev. – 2007. – № 2 (21). – P. 99–111.

170. Platelet CXCL4 mediates neutrophil extracellular traps formation in ANCA-associated vasculitis / K. Matsumoto, H. Yasuoka, K. Yoshimoto [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-020-80685-4 // Sci. Rep. – 2021. – № 1 (11). – P. 222.

171. In vitro flow based systems to study platelet function and thrombus formation: Recommendations for standardization: Communication from the SSC on Biorheology of the ISTH / P. H. Mangin, E. E. Gardiner, W. S. Nesbitt [et al.]. – DOI 10.1111/jth.14717 // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – № 3 (18). – P. 748–752.

172. Morozova, D. S. Ex vivo observation of granulocyte activity during thrombus formation / D. S. Morozova, A. A. Martyanov, S. I. Obydennyi. – DOI 10.1186/s12915-022-01238-x // BMC Biol. – 2022. – № 1 (20). – P. 32.

173. Krollmann, C. Immune activation by DNA sensors in ANCA associated vasculitis: dissertation / C. Krollmann. – Bonn : Universitäts- und Landesbibliothek Bonn, 2024. – URL: https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:hbz:5-75142 (дата обращения: 18.04.2026).

174. The Quantification of Extracellular Trap Cell Death-Derived Products as Diagnostic Biomarkers for Otitis Media With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis and Eosinophilic Otitis Media / S. Morita, Y. Nakamaru [et al.]. – DOI 10.1097/MAO.0000000000003431 // Otol. Neurotol. – 2022. – № 3 (43). – P. E337–E343.

175. PAD4 mediated histone hypercitrullination induces heterochromatin decondensation and chromatin unfolding to form neutrophil extracellular trap-like structures / M. Leshner, S. Wang, C. Lewis [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2012.00307 // Front. Immunol. – 2012. – № 3. – P. 307.

176. Activation of PAD4 in NET formation / A. S. Rohrbach, D. J. Slade, P. R. Thompson, K. A. Mowen. – DOI 10.3389/fimmu.2012.00360 // Front. Immunol. – 2012. – № 3. – P. 360.

177. Liu, X. PAD4 takes charge during neutrophil activation: Impact of PAD4 mediated NET formation on immune-mediated disease / X. Liu, T. Arfman, K. Wichapong [et al.]. – DOI 10.1111/jth.15313 // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2021. – № 7 (19). – P. 1607–1617.

178. Guiducci, E. Candida albicans-Induced NETosis Is Independent of Peptidylarginine Deiminase 4 / E. Guiducci, C. Lemberg, N. Küng. – DOI 10.3389/ fimmu.2018.01573 // Front Immunol. – 2018 Jul 9. – № 9. – P. 1573.

179. Thålin, C. Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the quantification of citrullinated histone H3 as a marker for neutrophil extracellular traps in human plasma / C. Thålin, M. Daleskog, S. P. Göransson. – DOI 10.1007/s12026-017-8905-3 // Immunol. Res. – 2017 Jun. – № 3 (65). – P. 706–712.

180. Kudo, T. Regulation of NETosis and Inflammation by Cyclophilin D in Myeloperoxidase-Positive Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis / T. Kudo, D. Nakazawa, K. Watanabe-Kusunoki. – DOI 10.1002/art.42314 // Arthritis Rheumatol. – 2023 Jan. – № 1 (75). – P. 71–83.

181. Shahzad, A. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in health and disease / A. Shahzad, Y. Ni, Y. Yang. – DOI 10.1186/s43556-025-00337-9 // Mol Biomed. – 2025 Dec 3. – № 1 (6). – P. 130.

182. Нурбаева, К. С. Цитруллинированный гистон Н3 при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме (предварительные результаты) / К. С. Нурбаева, Т. М. Решетняк, М. В. Черкасова. – DOI 10.14412/1996-7012-2023-4-19-27 // Современная ревматология. – 2023. – № 4 (17). – С. 19–27.

183. NETosis-Related Biomarkers in Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis: A Comparative Study / M. M. Melamud, A. S. Tolmacheva, A. E. Sizikov [et al.]. – DOI 10.3390/ijms262412127 // Int. J. Mol. Sci. – 2025 Dec 17. – № 24 (26). – P. 12127.

184. Thålin, C. Citrullinated histone H3 as a novel prognostic blood marker in patients with advanced cancer / C. Thålin, S. Lundström, C. Seignez. – DOI 10.1371/journal.pone.0191231 // PLoS One. – 2018. – № 1 (13). – P. e0191231.

185. Eosinophil Activation as a Biomarker for Discriminating Active and Remission Phase in ANCA-Associated Vasculitis [abstract] / T. Hashimoto, K. Noguchi, Y. Minagawa [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2023. – № 75, suppl. 9. – Abstract 2376. – URL: https://acrabstracts.org/abstract/eosinophil-activation-as-a-biomarker-for-discriminating-active-and-remission-phase-in-anca-associated-vasculitis/ (дата обращения: 20.05.2026).

186. Immunohistochemical detection of citrullinated histone H3-positive neutrophils is useful for identifying active glomerular and interstitial lesions in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis / H. Kimura, A. Mii, J. Shoji [et al.]. – DOI 10.1111/his.14247 // Histopathology. – 2021 Mar. – № 4 (78). – P. 520–531.

187. Citrullinated histone H3 identifies neutrophil extracellular trap formation and correlates with renal disease activity in ANCA-associated vasculitis / N. Kamijo, A. Mii, T. Tani [et al.]. – DOI 10.1093/ckj/sfag110 // Clin. Kidney J. – 2026 May. – № 5 (19). – P. sfag110.

188. Сывороточный кальпротектин при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новый биомаркер воспаления / Е. Л. Насонов, А. С. Авдеева, А. А. Баранов, М. Ю. Самсонов. – DOI 10.47360/1995-4484-2025-432-442 // Научно-практическая ревматология. – 2025. – № 5 (63). – С. 432–442.

189. Авдеева, А. С. Клиническое значение кальпротектина при ревматических заболеваниях / А. С. Авдеева. – DOI 10.14412/1995-4484-2018-494-499 // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 4 (56). – С. 494–499.

190. Calprotectin: from biomarker to biological function / A. Jukic, L. Bakiri, E. F. Wagner [et al.]. – DOI 10.1136/gutjnl-2021-324855 // Gut. – 2021 Oct. – № 10 (70). – P. 1978–1988.

191. Carnazzo, V. Calprotectin: two sides of the same coin / V. Carnazzo, S. Redi, V. Basile. – DOI 10.1093/rheumatology/kead405 // Rheumatology (Oxford). – 2024 Jan 4. – № 1 (63). – P. 26–33.

192. The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer / J. M. Ehrchen, C. Sunderkötter, D. Foell [et al.]. – DOI 10.1189/jlb.1008647 // J. Leukoc. Biol. – 2009 Sep. – № 3 (86). – P. 557–566.

193. Urban, C. F. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against Candida albicans / C. F. Urban, D. Ermert, M. Schmid. – DOI 10.1371/journal.ppat.1000639 // PLoS Pathog. – 2009 Oct. – № 5 (10). – P. e1000639.

194. Wang, X. The roles of S100A8/A9 and S100A12 in autoimmune diseases: Mechanisms, biomarkers, and therapeutic potential / X. Wang, Y. Luo, Q. Zhou, J. Ma. – DOI 10.1016/j.autrev.2025.103920 // Autoimmun. Rev. – 2025 Dec 18. – № 12 (24). – P. 103920.

195. Romand, X. Serum calprotectin and renal function decline in ANCA-associated vasculitides: a post hoc analysis of MAINRITSAN trial / X. Romand, M. H. Paclet, M. V. Chuong. – DOI 10.1136/rmdopen-2023-003477 // RMD Open. – 2023 Oct. – № 4 (9). – P. e003477.

196. Arnhold, J. The Dual Role of Myeloperoxidase in Immune Response / J. Arnhold. – DOI 10.3390/ijms21218057 // Int. J. Mol. Sci. – 2020 Oct 29. – № 21 (21). – P. 8057.

197. Antonelou, M. Therapeutic Myeloperoxidase Inhibition Attenuates Neutrophil Activation, ANCA-Mediated Endothelial Damage, and Crescentic GN / M. Antonelou, E. Michaëlsson, R. D. R. Evans. – DOI 10.1681/ASN.2019060618 // J. Am. Soc. Nephrol. – 2020 Feb. – № 2 (31). – P. 350–364.

198. O'Sullivan, K. M. Renal participation of myeloperoxidase in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis / K. M. O'Sullivan, C. Y. Lo, S. A. Summers. – DOI 10.1038/ki.2015.202 // Kidney Int. – 2015 Nov. – № 5 (88). – P. 1030–1046.

199. Increased plasma myeloperoxidase levels in systemic lupus erythematosus / R. W. Telles, G. A. Ferreira, N. P. da Silva, E. I. Sato. – DOI 10.1007/s00296-009-1067-4 // Rheumatol. Int. – 2010 Apr. – № 6 (30). – P. 779–784.

200. Fernandes, R. M. S. N. Increased myeloperoxidase plasma levels in rheumatoid arthritis / R. M. S. N. Fernandes, N. P. Da Silva, E. I. Sato. – DOI 10.1007/s00296-011-1810-5 // Rheumatol. Int. – 2012 Jun. – № 6 (32). – P. 1605–1609.

201. The expression and clinical significance of neutrophil myeloperoxidase in patients with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis / Y. Liu, X. C. Peng, J. N. Xu [et al.]. – DOI 10.3760/cma.j.cn112138-20210914-00638 // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. – 2022 Sep 1. – № 9 (61). – P. 1016–1022. [Chinese].

202. Chapman, A. L. P. Ceruloplasmin is an endogenous inhibitor of myeloperoxidase / A. L. P. Chapman, T. J. Mocatta, S. Shiva. – DOI 10.1074/jbc.M112.418970 // Journal of Biological Chemistry. – 2013 Mar 1. – № 9 (288). – P. 6465–6477.

203. Hedstrom, L. Serine protease mechanism and specificity / L. Hedstrom. – DOI 10.1021/cr000033x // Chem. Rev. – 2002. – № 12 (102). – P. 4501–4523.

204. Gregory, A. D. Neutrophil elastase promotes myofibroblast differentiation in lung fibrosis / A. D. Gregory, C. R. Kliment, H. E. Metz. – DOI 10.1189/jlb.3HI1014-493R // J. Leukoc. Biol. – 2015 Aug. – № 2 (98). – P. 143–152.

205. Takemasa, A. A neutrophil elastase inhibitor prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice / A. Takemasa, Y. Ishii, T. Fukuda. – DOI 10.1183/09031936.00127011 // Eur. Respir. J. – 2012 Dec. – № 6 (40). – P. 1475–1482.

206. The many faces of HMGB1: molecular structure-functional activity in inflammation, apoptosis, and chemotaxis / H. Yang, D. J. Antoine, U. Andersson, K. J. Tracey. – DOI 10.1189/jlb.1212662 // J. Leukoc. Biol. – 2013 Jun. – № 6 (93). – P. 865–873.

207. Harris, H. E. HMGB1: a multifunctional alarmin driving autoimmune and inflammatory disease / H. E. Harris, U. Andersson, D. S. Pisetsky. – DOI 10.1038/nrrheum.2011.222 // Nat. Rev. Rheumatol. – 2012 Jan 31. – № 4 (8). – P. 195–202.

208. Scaffidi, P. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation / P. Scaffidi, T. Misteli, M. E. Bianchi. – DOI 10.1038/nature00858 // Nature. – 2002 Jul 11. – № 418 (6894). – P. 191–195. [Erratum in: Nature. – 2010 Sep 30. – № 7315 (467). – P. 622.]

209. Neutrophil extracellular trap induced by HMGB1 exacerbates damages in the ischemic brain / S. W. Kim, H. Lee, H. K. Lee [et al.]. – DOI 10.1186/s40478-019-0747-x // Acta Neuropathol. Commun. – 2019. – № 7. – P. 94.

210. High mobility group box 1 contributes to anti-neutrophil cytoplasmic antibody-induced neutrophils activation through receptor for advanced glycation end products (RAGE) and Toll-like receptor 4 / C. Wang, H. Wang, D. Y. Chang [et al.]. – DOI 10.1186/s13075-015-0587-4 // Arthritis Res. Ther. – 2015 Mar 18. – № 1 (17). – P. 64.

211. High-mobility group box 1 potentiates antineutrophil cytoplasmic antibody-inducing neutrophil extracellular traps formation / Y. H. Ma, T. T. Ma, C. Wang [et al.]. – DOI 10.1186/s13075-015-0903-z // Arthritis Res. Ther. – 2016 Jan 6. – № 18. – P. 2.

212. HMGB1 contributes to glomerular endothelial cell injury in ANCA-associated vasculitis through enhancing endothelium-neutrophil interactions / C. Wang, D. Y. Chang, M. Chen, M. H. Zhao. – DOI 10.1111/jcmm.13065 // J. Cell. Mol. Med. – 2017 Jul. – № 7 (21). – P. 1351–1360.

213. Mukhtyar, C. Modification and validation of the Birmingham vasculitis activity score (version 3) / C. Mukhtyar, R. Lee, D. Brown. – DOI 10.1136/ard.2008. 101279 // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – № 12 (68). – P. 1827–1832.

214. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides / A. R. Exley, P. A. Bacon, R. A. Luqmani [et al.]. – DOI 10.1002/art.1780400222 // Arthritis Rheum. – 1997. – № 2 (40). – P. 371–380.

215. Leavitt, R. Y. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of wegener's granulomatosis / R. Y. Leavitt, A. S. Fauci, D. A. Bloch. – DOI 10.1002/art.1780330807 // Arthritis Rheum. – 1990 Aug. – № 8 (33). – P. 1101–1107.

216. Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера): клинические рекомендации / Ассоциация ревматологов России. – 2025. – 103 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/ (дата обращения: 09.04.2026). – Текст : электронный.

217. Микроскопический полиангиит: клинические рекомендации / Ассоциация ревматологов России. – 2025. – 106 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/ (дата обращения: 09.04.2026). – Текст : электронный.

218. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов. – URL: https://library.mededtech.ru/rest/documents/vaskulity_4/ (дата обращения: 10.04.2026). – Текст : электронный.

219. A. NETosis and Neutrophil Activity Quantification in Pediatric Patients with Essential Thrombocythemia / E.-I. A. Adamanskaya, J.-J. D. Korobkin, A. V. Pshonkin [et al.]. – DOI 10.3390/ijms262411958 // Int. J. Mol. Sci. – 2025 Dec 11. – № 24 (26). – P. 11958.

220. Характеристики функционального состояния нейтрофилов периферической крови у пациентов с люминальным раком молочной железы / Ю. Д. Коробкина, Е. А. Адаманская, Н. И. Польшина [и др.]. – DOI 10.17816/MAJ641688 // Медицинский академический журнал. – 2025. – № 2 (25). – С. 76–84.

221. Korobkin, J. J. D. Dissecting thrombus-directed chemotaxis and random movement in neutrophil near-thrombus motion in flow chambers / J. J. D. Korobkin, E. A. Deordieva, I. P. Tesakov. – DOI 10.1186/s12915-024-01912-2 // BMC Biol. – 2024 May 20. – № 1 (22). – P. 115.

222. Markers of NETosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome / T. Reshetnyak, K. Nurbaeva, I. Ptashnik [et al.]. – DOI 10.3390/ijms24119210 // Int. J. Mol. Sci. – 2023 May 24. – № 11 (24). – P. 9210.

223. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones / M. Saffarzadeh, C. Juenemann, M. A. Queisser [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0032366 // PLoS One. – 2012 Feb 28. – № 2 (7). – P. e32366.

224. Li, W. Characteristics and clustering analysis of peripheral-blood lymphocyte subsets in patients with ANCA-associated vasculitis / W. Li, W. Hao, C. Gao. – DOI 10.55563/clinexprheumatol/2a7422 // Clin. Exp. Rheumatol. – 2025. – № 4 (43). – P. 702–709.

225. Izzedine, H. Lymphopenia in Wegener's granulomatosis. A new clinical activity index? / H. Izzedine, P. Cacoub, V. Launay-Vacher. – DOI 10.1159/000063303 // Nephron. – 2002. – № 2 (92). – P. 466–471.

226. Wacrenier, S. Lymphopaenia at diagnosis of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-vasculitis with renal involvement is correlated with severity and renal prognosis / S. Wacrenier, J. Riou, P. Jourdain. – DOI 10.1093/ndt/gfab158 // Nephrol. Dial. Transplant. – 2022. – № 6 (37). – P. 1078–1087.

227. Glucocorticoid-induced granulocytosis: contribution of marrow release and demargination of intravascular granulocytes / M. Nakagawa, T. Terashima, Y. D'yachkova [et al.]. – DOI 10.1161/01.cir.98.21.2307 // Circulation. – 1998. – № 21 (98). – P. 2307–2313.

228. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? / P. Forget, C. Khalifa, J. P. Defour [et al.]. – DOI 10.1186/s13104-016-2335-5 // BMC Res. Notes. – 2017 Jan 3. – № 1 (10). – P. 12.

229. Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: a population-based prospective cohort study / J. Fest, R. Ruiter, M. A. Ikram [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-018-28646-w // Sci. Rep. – 2018 Jul 12. – № 1 (8). – P. 10566.

230. Neutrophil extracellular trap formation in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated and large-vessel vasculitis / D. Michailidou, R. Kuley, T. Wang, P. Hermanson. – DOI 10.1016/j.clim.2023.109274 // Clinical. Immunology. – 2023 Apr. – № 249. – P. 109274.

231. Cell-Cycle Proteins Control Production of Neutrophil Extracellular Traps / B. Amulic, S. L. Knackstedt, U. Abu Abed [et al.]. – DOI 10.1016/j.devcel.2017.10.013 // Dev. Cell. – 2017 Nov 20. – № 4 (43). – P. 449–462.e5.

232. Neutrophils sense microbe size and selectively release neutrophil extracellular traps in response to large pathogens / N. Branzk, A. Lubojemska, S. E. Hardison [et al.]. – DOI 10.1038/ni.2987 // Nat. Immunol. – 2014 Nov. – № 11 (15). – P. 1017–1025.

233. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis: a population-based cohort study / M. Liapi, D. Jayne, P. A. Merkel [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/keab057 // Rheumatology (Oxford). – 2021. – № 10 (60). – P. 4616–4623.

234. Нетоз при волчаночном нефрите / Т. М. Решетняк, К. С. Нурбаева, И. В. Пташник [и др.]. – DOI 10.26442/00403660.2024.05.202699 // Терапевтический архив. – 2024. – № 5 (96). – С. 453–458.

Приложение А

(обязательное).

Бирмингемский индекс активности васкулита

Оригинальное название: Birmingham vasculitis activity score, BVAS, version 3 [213]. Назначение: оценка активности ААВ (регистрируются только пункты, относящиеся к активному васкулиту в течение 4 нед). Если все проявления обусловлены персистирующей активностью болезни и не являются новыми, т.е. появились раньше, чем за 4 нед. до оценки (но не более 3 месяцев), то суммируются баллы в столбце «персистирующая».

Проявления	Баллы		Проявления	Баллы	
	П	Н/У		П	Н/У
Системные проявления	**2****	**3****	**6. Сердечно-сосудистая система**	**3****	**6****
Миалгия	1	3	Отсутствие пульса	1	4
Артралгия/артрит	1	1	Поражение клапанов сердца	2	4
Лихорадка ≥38°С	2	2	Перикардит	1	3
Снижение массы тела на ≥ 2 кг	2	2	Боли в сердце ❖	2	4
			Кардиомиопатия ❖	3	6
			Недостаточность кровообращения ❖	3	6
Кожный покров	**3****	**6****	**7. ЖКТ**	**4****	**9****
Инфаркты кожи	1	2	Перитонит	3	9
Пурпура	1	2	Кровавая диарея	3	9
Язвы	1	4	Боли в животе ❖	2	6
Гангрена ❖	2	6			
Другие проявления кожного васкулита	1	2			
Слизистые оболочки/ глаза	**3****	**6****	**8. Почки**	**6****	**12****
Язвы полости рта	1	2	Повышение АД	1	4
Язвы половых органов	1	1	Протеинурия > 1 г	2	4
Воспаление придатков глаза	2	4	Гематурия > 10 в поле зрения ❖	3	6
Выраженный птоз	2	4	Креатинин сыворотки 125 -249 мкмоль/л (1,41 – 2,82 мг/дл)	2	4
Склерит/эписклерит	1	2			
Конъюнктивит/блефарит/ кератит	1	1	Креатинин сыворотки 250 -499 мкмоль/л (2,83 – 5,64 мг/дл)	3	6
Затуманивание зрения	2	3	Креатинин сыворотки	4	8
Внезапная потеря зрения	нет	6	≥500 мкмоль/л (≥5,66 мг/дл)* ❖		
Увеит	2	6	Повышение уровня креатинина нет 6 86 на >30% от исходного или снижение СКФ на >25% о исходного ❖	нет	6
Изменения сетчатки (васкулит/ тромбоз/экссудат/кровоизлияние) ❖	2	6			
4. ЛОР- органы	**3****	**6****	**9. Нервная система***	**6****	**9****
Кровянистые выделения из носа/ корки/ язвы/ гранулемы	2	4	Менингит	1	3
Синуситы	1	2	Судороги (не связанные с повышением давления)	3	9
Стеноз гортани	3	6	Нарушение мозгового кровообращения ❖	3	9
Кондуктивная тугоухость	1	3	Поражение спинного мозга ❖	3	9
Нейросенсорная тугоухость ❖	2	6	Поражение ЧМН ❖	3	6
			Периферическая нейропатия	3	6
			Множественный мононеврит ❖	3	9
Легкие	**3****	**6****	**10. Прочее***	**нет**	**нет**
Хрипы	1	2			
Узелки или полости	нет	3			
Плевральный выпот/ плеврит	2	4			
Инфильтраты	2	4			
Поражение бронхов	2	4			
Массивное кровохарканье/ легочное кровотечение ❖	4	6			
Дыхательная недостаточность ❖	4	6			

Примечание – П – персистирующие признаки, Н/У – новое проявление/ ухудшение, * – оценивается только при первом осмотре, ** – максимальный балл за раздел, ❖ – тяжелые поражения. Если сумма баллов в разделе превышает максимальный, при подсчете учитывается максимальный балл за раздел. Максимальная сумма баллов для персистирующих проявлений: 33, максимальная сумма баллов для новых/ухудшений васкулита: 63.

Рисунок А.1 – Бирмингемский индекс активности васкулита

Приложение Б

(обязательное).

Индекс повреждения васкулита

Оригинальное название: Vasculitis Damage Index, VDI [214].

Назначение: предназначен для регистрации повреждений органов, возникших с момента дебюта ААВ и сохраняющихся более 3 месяцев. Сопутствующие заболевания, имевшиеся у пациента до развития васкулита, не должны учитываться при подсчете баллов. Индекс VDI включает 64 пункта, охватывающих 11 систем органов. Каждое зарегистрированное проявление соответствует одному баллу.

Таблица Б.1 – Индекс повреждения васкулита

	Нет	**Да**
1. Скелетно-мышечные		
Выраженная мышечная атрофия или слабость		
Деформирующий/эрозивный артрит		
Остеопороз/компрессионный перелом позвонка		
Асептический некроз		
Остеомиелит		
2. Кожа/ слизистые оболочки		
Алопеция		
Кожные язвы		
Язвы на слизистых		
3. Орган зрения		
Катаракта		
Изменения сетчатки		
Атрофия зрительного нерва		
Нарушение зрения/диплопия		
Слепота на один глаз		
Слепота на два глаза		
Деструкция стенок орбиты		

Продолжение таблицы Б.1

	Нет	**Да**
4. ЛОР-органы		
Потеря слуха		
Заложенность носа/отделяемое из носа/корки		
Перфорация носовой перегородки/деформация спинки носа		
Хронический синусит/рентгенологические изменения		
Подскладочный стеноз (без хирургического вмешательства)		
Подскладочный стеноз (с хирургическим вмешательством)		
5. Легкие		
Легочная гипертензия		
Легочный фиброз		
Инфаркт легкого		
Фиброз плевры		
Хроническая астма		
Хроническая одышка		
Дыхательная недостаточность		
Нарушение функции легких		
6. Сердечно-сосудистая система		
Стенокардия/ ангиопластика		
Инфаркт миокарда		
Повторный инфаркт миокарда		
Кардиомиопатия		
Заболевания клапанов сердца		
Перикардит ≥ 3 месяцев или перикардэктомия		
Диастолическое артериальное давление ≥ 95 мм рт. ст. или требуется прием антигипертензивных препаратов		
7. Поражение периферических сосудов		
Отсутствие пульса на одной конечности		
Второй эпизод отсутствия пульса на одной конечности		
Стеноз крупного сосуда		
Перемежающаяся хромота >3 мес.		

Продолжение таблицы Б.1

	Нет	**Да**
Малая потеря тканей		
Крупная потеря тканей		
Осложненный венозный тромбоз		
8. Желудочно-кишечный тракт		
Инфаркт кишки/резекция		
Мезентериальная недостаточность/панкреатит		
Хронический перитонит		
Стриктура пищевода/ хирургическое вмешательство		
9. Почки		
Снижение СКФ/рСКФ на ≥50% от исходной		
Протеинурия ≥0,5 г/сут		
Терминальная почечная недостаточность		
10. Нервная система		
Когнитивные нарушения		
Тяжелый психоз		
Судороги		
Острое нарушение мозгового кровообращения		
Второй эпизод острого нарушения мозгового кровообращения		
Поражение черепно-мозговых нервов		
Периферическая нейропатия		
Поперечный миелит		
11. Другое		
Нарушение функции половых желез		
Миелосупрессия		
Сахарный диабет		
Химический цистит		
Онкологическое заболевание		
Иное		