



УДК 616.13/.16-002.77-036.22-02-092.19

Х. О. Ліщук-Якимович

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ АНЦА-АСОЦІЙОВАНИХ СИСТЕМНИХ ВАСКУЛІТІВ: ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ, ЕТІОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, Львів, Україна

УДК 616.13/.16-002.77-036.22-02-092.19

К. А. Лищук-Якимович

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫХ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина

Проанализированы распространенность, причины формирования (генетические, вирусные, бактериальные и токсические), а также патогенетические механизмы развития (иммунокомплексные, антителозависимые, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими и органоспецифическими антителами, лимфоцитарно-макрофагальные) АНЦА-зависимых системных васкулитов. Из-за сложных механизмов развития системных васкулитов возникает необходимость создания национального и регионального регистров таких пациентов. Расширение диагностических возможностей на основании анализа клинических и морфологических особенностей каждого из АНЦА-зависимых системных васкулитов будет способствовать усовершенствованию своевременной диагностики этих заболеваний и подходов к ведению больных с учетом иммунопатогенетических особенностей развития патологии.

Ключевые слова: системный васкулит, эпидемиология, этиология, иммунопатогенез.

UDC 616.13/.16-002.77-036.22-02-092.19

Kh. O. Lishchuk-Yakymovych

CURRENT REVIEW OF ANCA-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIS: EPIDEMIOLOGIC, ETIOLOGIC AND IMMUNOPATHOGENETIC FEATURES

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Vasculitis comprises a heterogeneous group of diseases characterized by inflammation and destruction of blood vessels.

The aim of the study. This review highlights recent progress in epidemiology, etiology, pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated (ANCA-associated) vasculitis: especially of Churg–Strauss syndrome, Wegener’s granulomatosis and microscopic polyangiitis.

Materials and methods. It was summarized information due to the distribution, trigger factors (genetic, infectious, toxic) and immunopathogenesis (immunocomplex, antineutrophil cytoplasmic antibody-associated, T- and B-lymphocyte-dependent, cytokines mechanisms) of ANCA-associated systemic vasculitis.

Results. It was found that the prevalence of ANCA-associated systemic vasculitis has a tendency to the growth in various Western European countries and has its differences over the world. The etiology of most ANCA-associated vasculitides is not yet clear. Their nomenclature and classification is therefore a challenge for internists, immunologists, and pathologists. In the same time it was found that infectious agents have been implicated in the etiopathogenesis of various ANCA-associated vasculitides via numerous and overlapping mechanisms including direct microbial invasion of endothelial cells, immune complex mediated vessel wall damage and stimulation of autoreactive B and/or T cells through molecular mimicry and superantigens.

Conclusion. As, it is mirrored by the availability of biological agents, which herald a revolution in the treatment of systemic vasculitis. As rare diseases, knowledge of which pathogenesis grows, treatment advances in ANCA-associated vasculitis depend on international collaborative research networks.

Key words: systemic vasculitis, epidemiology, etiology, immunopathogenesis.



Системні васкуліти (СВ), асоційовані з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА) — це група аутоімунних захворювань, які сьогодні залишаються однією з важливих проблем клінічної імунології, що зумовлено їх високою поширеністю в усьому світі, та в Україні зокрема. На основі наявності певних спільних ознак, таких як домінуюча роль АНЦА в імунопатогенезі захворювань, ураження судин середнього та дрібного калібру, переважне ураження органів дихання та сечовидільної системи, згруповано три найважливіші нозологічні форми СВ: синдром Чарджа — Стросса (СЧС), гранулематоз Вегенера (ГВ) та мікроскопічний поліангіт (МПА).

Метою роботи було узагальнити дані щодо поширення, тригерних чинників і механізмів виникнення АНЦА-асоційованих системних васкулітів.

Сьогодні прийняте таке визначення СЧС: еозинофільне гранулематозне запалення респіраторного каналу з формуванням некротизуючого васкуліту судин дрібного та середнього калібру в поєднанні з бронхіальною астмою й еозинофілією [1].

У свою чергу, ГВ (хвороба Вегенера, некротичний гранулематоз, гранулематоз із поліангіітом) — первинний СВ, в основі якого лежить формування ексудативних і проліферативних процесів, що завершуються склерозом і стенозуванням переважно артерій дрібного та середнього калібру. Ураження можуть локалізуватися у верхніх (ринофарингіт, синусит, ларингіт, трахеїт), нижніх дихальних шляхах (пневмоніт із кровохарканням, бронхіт із кровотечею, плеврит) і нирках (гломерулонефрит) [13].

Мікроскопічний поліангіт — СВ з ураженням судин мікроциркуляторного русла (капілярів, артеріол, венул), а також артерій дрібного та середньо-

го калібру, розвиток якого асоційований з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами до мієлопероксидази [1].

Ці три нозологічні одиниці були внесені у класифікацію Р. J. Alpern (1996), яка базується на етіологічній та імунопатологічній основі, що дає можливість покращити клінічну діагностику та вдосконалити патогенетичні підходи до лікування СВ [1].

Епідеміологічні особливості АНЦА-асоційованих системних васкулітів

За результатами нещодавно проведених епідеміологічних досліджень було встановлено, що поширеність цих васкулітів має тенденцію до значного їх збільшення [2; 3]. Частота виявлення СВ перевищує 100 нових випадків на 1 млн населення [4], а справжня їх кількість набагато більша. Розповсюдженість АНЦА-асоційованих СВ у різних країнах Західної Європи, яка була зафіксована з 2000 до 2012 рр., значно зросла і становить 26,5 випадків на 1 млн населення [5]. АНЦА-асоційовані СВ мають певні статеві особливості, а окремі з них істотно відрізняються залежно від раси, національності, статі й віку пацієнтів [6; 7].

Синдром Чарджа — Стросса — це рідкісна хвороба, яка від початку внесення її в класифікацію з визначенням діагностичних критеріїв була описана в європейській літературі лише в 400 хворих до 2000 р. [8]. Протягом останніх десяти років розповсюдженість СЧС значно зросла. Так, у США цей синдром становить 4 нових випадки на рік, у Франції — 11, у Німеччині — 12, а у Норвегії — 13 нових випадків на 1 млн мешканців [9]. Для порівняння — у 80–90-х рр. ХХ ст. у США СЧС дорівнював 2 нових випадки на рік, у Франції — 8, а у Німеччині — 6 на 1 млн меш-

канців [10]. На аутоімунні хвороби з еозинофілією, в основному, страждають люди молодого та середнього працездатного віку з подальшим розвитком швидкої інвалідизації та високої смертності. У країнах Західної Європи існують точні статистичні дані стосовно первинних васкулітів, у т. ч. СЧС. Поширеність СЧС в Україні залишається невідомою, оскільки цю хворобу в нашій країні лише почали вивчати та реєструвати [11].

Гранулематоз Вегенера більш поширений в Європі. Щороку кількість хворих зростає приблизно на 10 осіб у мільйонній популяції, а розповсюдження оцінюється як 100 випадків на 1 млн населення, хоча дана патологія має свої географічні особливості. Наприклад, питома вага ГВ у Великобританії становить 106 випадків на 1 млн населення, а серед представників негроїдної раси це захворювання вважається казуїстичним [6]. На ГВ чоловіки хворіють у 1,3 рази частіше, ніж жінки. Середній вік хворих — 40 років. Розповсюдженість мікроскопічного поліангііту становить 3–8 випадків на 100 тис. населення, чоловіки хворіють удвічі частіше, ніж жінки, переважно у віці 40–45 років. Серед АНЦА-асоційованих васкулітів мікроскопічний поліангіт найчастіше виявляється в Японії [7; 12].

Етіологія АНЦА-асоційованих системних васкулітів

Нині існує достатня кількість переконливих даних щодо етіологічного зв'язку системних васкулітів із генетичною схильністю [13]. Отримано дані про збільшену частоту носійства деяких антигенів I і II класів головного комплексу гістосумісності (HLA) у хворих на АНЦА-асоційовані СВ. Виявлено поліморфізм генів, які кодують синтез АНЦА, та їх інгібіторів (α_1 -антитрипсину), певних ци-



токінів, які беруть участь у розвитку цих СВ, зокрема рецептора IL-2A, нерецепторної протеїн-тирозин-фосфатази 22-го типу (PTPN22), протеїнази 3 (PRTN3), IL-4, IL-17 [14; 15].

Виявлено високий рівень кореляції між низкою загальних судинних захворювань й антигенів HLA II класу. Досліджено, що особливо схильні до розвитку автоімунних уражень судин особи, на клітинах яких експресовані HLA-DR3, DR4, DR5 [16]. Що стосується СЧС, то встановлена його асоціація з успадкуванням таких антигенів HLA-системи: HLA-DR3, DQ, Dw4; ГВ — з HLA-DR2 та В8; МПА — з HLA-DQ [17].

Незважаючи на те, що етіологія більшості первинних СВ досі невідома, побутує думка, що багато факторів зовнішнього середовища можуть ініціювати розвиток запалення судин. Активно обговорюється можлива роль вірусної або бактеріальної інфекції в розвитку цього патологічного процесу [18]. У розвитку СВ, у першу чергу, необхідно зазначити важливу роль мікроорганізмів [19–23]:

1) вірусних тригерів: віруси гепатитів (В, С, D), простого герпесу 1-го та 2-го типів, герпесів людини 6, 7 та 8-го типів, віруси герпесу зостер, Епштейна — Барр, респіраторний сентитіальний вірус, цитомегаловірус, вірус імунодефіциту людини, парвовірус В19, пікорнавірус;

2) бактерій: мікобактерії, хламідії, мікоплазма, уреоплазма;

3) найпростіших: пневмоцисти, токсоплазма;

4) гельмінтів: аскариди, токсокари, філярії, ехінококи;

5) грибків: аспергіли, кандиди, гістоплазма.

Так, у більшості хворих на ГВ маніфестації захворювання або його загостренню частіше передують Епштейна — Барр вірусна інфекція; СЧС — цитомегаловірусна та бактеріальна інфекція верхніх дихальних шляхів; МПА — бактеріальна

інфекція, а також гельмінтози [23].

У сучасних експериментальних моделях розвитку СВ часто використовують токсичні речовини: хлорид ртуті, медикаменти, які викликають запальне ураження судин [24]. Ці моделі підтверджують теорію члена-кореспондента НАН і НАМН України, академіка Д. Д. Зербіно про токсико-екологічні механізми розвитку васкулітів, пов'язані з забрудненням довкілля.

Отже, до основних тригерів розвитку АНЦА-асоційованих СВ належать: генетична схильність, інфекційні збудники (віруси, бактерії, гриби, паразити), токсичні фактори довкілля.

Імунопатогенез АНЦА-асоційованих васкулітів

Патогенез системних васкулітів є комплексним, включає безліч механізмів і залишається недостатньо вивченим. При різних системних васкулітах формування імунної відповіді є варіабельним. До провідних імунопатологічних механізмів розвитку цих захворювань належать: імунокомплексні; антитілозалежні, асоційовані з нейтрофільно-цитоплазматично-специфічними й органоспецифічними антитілами; лімфоцитарно-макрофагеальні.

У першу чергу, необхідно звернути особливу увагу на роль АНЦА в розвитку СВ. Це гетерогенна популяція аутоантитіл, специфічних щодо протеїнів, які знаходяться всередині цитоплазматичних гранул нейтрофілів і лізосомах моноцитів. Ці антитіла вперше були знайдені E. J. Van der Woude et al. (1985) у хворих на ГВ. Пізніше було встановлено, що вони ідентифікуються й при інших СВ з ураженням судин дрібного калібру: СЧС, мікроскопічного поліартеріїту та лейкокластичного васкуліту [12; 25].

Дослідженнями F. Moosig і B. Hellmich (2012) були дове-

дені прямі кореляційні зв'язки титрів АНЦА з активністю СЧС [26].

Відомо, що у цитоплазмі нейтрофілів містяться мієлопероксидаза, протеїназа-3, еластаза, катепсин G, лактоферин, дефенсини, азуросидин та інші сполуки [27]. Сьогодні є діагностично значущим виявлення антитіл до таких ферментів, як протеїназа-3 (цитоплазматичні антитіла — цАНЦА) та мієлопероксидаза (перинуклеарні антитіла — пАНЦА). Встановлено, що протеїназа-3 і мієлопероксидаза експресуються на мембрані нейтрофілів і ендотеліальних клітин за умов стимуляції прозапальними цитокинами TNF- α і IL-8. Рівень протеїнази-3 та мієлопероксидази зростає також у процесі прискороного апоптозу нейтрофілів [26].

Виявлений прямий кореляційний зв'язок між експресією адгезивних молекул і продукцією антинейтрофільних антитіл, що призводить до ушкодження ендотеліальних клітин. Надлишок антигенів призводить до нагромадження в організмі циркулюючих імунних комплексів, які, активуючи компоненти системи комплементу, фіксуються на мембранах ендотеліоцитів, сприяючи ушкодженню судинної стінки [24; 28]. Окрім цього, циркулюючі імунні комплекси зумовлюють розвиток асептичного запалення через посилену міграцію лейкоцитів, еозинофілів, лімфоцитів і макрофагів у місця відкладення імунних комплексів. Подальша активація фагоцитозу, адгезії й агрегації тромбоцитів, лізис лейкоцитів, вивільнення вазоактивних амінів, лізосомальних і протеолітичних ферментів, простагландинів посилюють патологічні зміни. Результатом цього є підвищена проникність судин, розвиток некротичних змін з деструкцією судинних структур [12; 26].

Гіпотетично пАНЦА за участі дендритних клітин, TLR і



прозапальних інтерлейкінів відповідають за контроль над автоантигеном при СЧС [29]. Проведені дослідження вказують на те, що мішеневий антиген протеїназа-3 «класичних» АНЦА-асоційованих васкулітів активізує дендритні клітини через активацію протеазного рецептора 2 (PAR-2), що призводить до підвищеного синтезу TNF- α , IL-1, IL-8, які, в свою чергу, діють на нейтрофіли, сприяючи їх дегрануляції, утворенню вільних радикалів кисню та ушкодженню тканин [23]. Роль дендритних клітин у розвитку інших АНЦА-асоційованих СВ уже доведена. У першу чергу, це стосується ГВ [12; 18].

Мієлопероксидаза, яка в нормі міститься в гранулах нейтрофілів, також є мішеневим антигеном автоімунного процесу, й антитіла до неї виявляються в більшості хворих на СЧС із позитивним тестом на пАНЦА [14]. Ще однією особливістю СЧС було виявлення гіперпродукції автоантитіл до гліколітичного ферменту α -енолази. Однак отримані результати потребують подальших ретельних досліджень, оскільки антитіла до α -енолази виявилися специфічними для інших автоімунних хвороб і менш специфічними — для СЧС [12; 18]. Цікаво, що при ГВ виявлені антитіла до мієлопероксидази належать до серин-протеази нейтрофілів та їх еластази [24].

Протеїназа-3, яка належить до групи катіонних білків, також є «провідним» антигеном при багатьох СВ. Встановлено, що антитіла до протеїнази-3 характеризуються здатністю активізувати нейтрофіли [28]. Так, при ГВ гіперекспресія протеїнази-3 на мембрані нейтрофілів та її зв'язування з F(ab)2-фрагментом імуноглобулінів викликає їх додаткову активацію з викидом активних кисневих радикалів, лізосомальних ферментів, що стає причиною ураження ендотеліоцитів і по-

силення адгезивних процесів й експресії E-селектину. Вивільнена нейтрофілами протеїназа-3 також може посилити адгезію акумулюючих нейтрофілів і моноклеарних клітин до поверхні ендотелію, індукуючи адгезію таких молекул, як внутрішньоклітинні молекули адгезії-1 (ICAM-1) та молекули адгезії судинних клітин-1 (VCAM-1), що може призвести до хронізації судинного запалення із залученням коагуляційного каскаду. Так частково можна пояснити збільшений ризик венозного тромбозу при ГВ [27; 29]. Синтез антинейтрофільних антитіл часто спричиняється інфекційними антигенами за рахунок молекулярної мімікрії інфекційного антигену з катіонно-білковими протеїнами, що характерно для багатьох автоімунних захворювань, зокрема АНЦА-асоційованих СВ [12].

Гіперпродукція антинейтрофільних антитіл може бути результатом активації ідіотип-антиідіотипічного каскаду [25; 28]. Існує думка про перехресну активність антиідіотипічних антитіл з автоантитілами до нейтрофілів при СВ, що було виявлено у хворих на ГВ у періоді ремісії [25].

Заслуговує на увагу той факт, що у хворих на АНЦА-асоційовані СВ вмикаються реактивні механізми, опосередковані гіперпродукцією IgE. Крім цього, може спостерігатися підвищена проліферація та активація еозинофілів, опосередкована ускладненим алергологічним анамнезом [23; 29]. Після швидкого запуску IgE-залежного механізму тканинні базофіли через продукцію IL-1, TNF- α сприяють розвитку запалення, а в подальшому — хронізації патологічного процесу. Поряд з цим включаються Th-2 лімфоцити — клітини пізньої фази алергічної відповіді, оскільки вони продукують цитокіни IL-4 і IL-13 і регулюють синтез IgE та продукцію IL-5 [30]. Ці процеси особливо

виражені у хворих на СЧС і гіперсенситивні васкуліти [11; 18].

Гіпокомплементемія при АНЦА-асоційованих СВ може бути опосередкована генетичними дефектами синтезу та функціональної активності компонентів комплементу [28; 29]. Існують теорії стосовно прискорення активації поліклональних В-лімфоцитів за участі C3-компонента комплементу [12]. Активація системи комплементу зумовлює акумуляцію нейтрофілів, лізосомних протеаз, колагенази й еластази з подальшою активацією плазміну, фактора Хагемана з включенням агрегації тромбоцитів, простагландинів і лейкотрієнів. Це призводить до підвищення проникності судин, розвитку значних змін судинних стінок у хворих на СЧС і МПА [11]. Аналізуючи імунокомплексні процеси при АНЦА-асоційованих СВ, більшість дослідників схиляються до думки, що відкладення імунних комплексів — один із провідних механізмів розвитку цих захворювань, особливо у хворих на ГВ і СЧС [11; 12]. Основою цього є те, що в багатьох хворих на АНЦА-асоційовані системні васкуліти в періоді активації патологічного процесу часто виявляють підвищений рівень циркулюючих імунних комплексів у крові [17; 25].

Разом із імунокомплексними й автоантитіло-опосередкованими механізмами в розвитку гранулематозних уражень при СВ можуть брати участь клітинні механізми, пов'язані з проліферацією Т-лімфоцитів, особливо CD4⁺-лімфоцитів, і моноцитів, які спільно з нейтрофілами формують інфільтрати у тканинах нирок, дихальних шляхів у хворих на ГВ, а разом із еозинофілами — у шкірно-м'язовому клапті у хворих на СЧС [12].

В-лімфоцити також можуть відігравати важливу роль у розвитку АНЦА-асоційованих СВ. R. J. Falk et al. (2013) ви-



явили, що кількість активованих В-лімфоцитів у судинному руслі корелює з показниками активності васкулітів [29].

Логічним продовженням поліклональної активації Т- і В-лімфоцитів у хворих на АНЦА-асоційовані системні васкуліти є активне включення в імунопатогенез цитокинових механізмів. Власне гіперпродукція про- і антизапальних цитокинів сприяє утворенню гранульом у судинах, активізації колагенозних, фіброзних і склеротичних процесів у них. Так, фактори росту різної гістогенетичної спрямованості, які продукуються лімфоцитами, моноцитами, фібробластами, активно проявляють себе при ГВ [25]. Низка прозапальних цитокинів (IL-1 та IL-6, INF- γ , TNF- α) при системних васкулітах кооперуються між собою, що призводить до гіперпродукції деяких із них (IL-1 та TNF- α) і зростання експресії їхніх рецепторів на ендотеліоцитах [25; 28]. В основному, ці цитокини продукуються Th1-лімфоцитами. У разі включення в патогенез СВ вираженого алергічного компонента до процесу залучаються Th2-лімфоцити і підвищується секреція IL-4. Цей цитокин сприяє експресії на ендотелії судин рецептора Fc ϵ RI (CD23⁺) IgE, що часто спостерігається у хворих на СЧС та гіперсенситивні васкуліти [13; 29].

Висновки

Отже, через складні та неоднозначні механізми розвитку АНЦА-асоційованих системних васкулітів виникає необхідність створення національного та регіонального реєстру таких пацієнтів. Розширення діагностичних можливостей на основі аналізу клінічних і морфологічних особливостей кожного з АНЦА-асоційованих системних васкулітів дасть змогу удосконалити як вчасну діагностику цих захворювань, так і підходи до ведення хворих з урахуван-

ням імунопатогенетичних особливостей формування патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides / J. C. Jennette, R. J. Falk, P. A. Bacon [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2013. – Vol. 65. – P.1–11.
2. *Systemic vasculitis — is it time to reclassify?* / R. A. Watts, R. Suppiah, P. A. Merkel, R. A. Luqmani // *Rheumatology*. – 2011. – Vol. 50. – P. 643–645.
3. *Chen M.* The environment, geoepidemiology and ANCA-associated vasculitis / M. Chen, C. Kallenberg // *Autoimmun Rev*. – 2010. – Vol. 9. – P. 293–298.
4. *Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis* / P. A. Lyons, T. F. Rayner, S. Trivedi [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 214–223.
5. *Scott D. G.* The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis / D. G. Scott, R. A. Watts, J. Mooney, J. Skinner // *Rheumatology (Oxford)*. – 2012. – Vol. 51. – P. 926–931.
6. *Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the UK* / S. Fujimoto, R. A. Watts, S. Kobayashi [et al.] // *Rheumatology*. – 2011. – Vol. 50. – P. 1916–1920.
7. *Watts R. A.* ANCA vasculitis over the world. What do we learn from country differences? / R. A. Watts, D. G. Scott // *Presse Med.* – 2013. – Vol. 42, N 4. – P. 591–593.
8. *Ntatsaki E.* Epidemiology of ANCA-associated vasculitis / E. Ntatsaki, R. A. Watts, D. G. Scott // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2010. – Vol. 36, N 3. – P. 447–461.
9. *Amezcu-Guerra L. M.* Advances in the Etiology, Pathogenesis and Pathology of Vasculitis / L. M. Amezcu-Guerra. – InTech, 2011. – 438 p.
10. *Watts R. A.* Epidemiology of vasculitis / R. A. Watts, D. G. Scott. – Oxford : Oxford University Press, 2008. – P. 7–21.
11. *Чоп'як В. В.* Сучасні підходи до класифікації, діагностики та лікування системних васкулітів / В. В. Чоп'як // *Імунологія та алергологія*. – 2008. – № 3. – С. 105–108.
12. *Nakano H.* Review article: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody in small vessel vasculitis / H. Nakano, S. Ozaki // *Rynsho Byori*. – 2010. – Vol. 58, N 5. – P. 480–489.
13. *Jennette J. C.* Pathogenesis of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Small-Vessel Vasculitis Annual Review of Pathology / J. C. Jennette, R. J. Falk, P. Hu, H. Xiao // *Mechanisms of Disease*. – 2013. – Vol. 8. – P. 139–160.
14. *Genetically determined severity of anti-myeloperoxidase glomerulonephritis* / H. Xiao, D. Ciavatta, D. L. Aylor [et al.] // *Am J Pathol*. – 2013. – Vol. 182, N 4. – P. 1219–1226.
15. *Holle J. U.* First genomewide association study of ANCA-associated vasculitis / J. U. Holle // *Z Rheumatol*. – 2013. – Vol. 72, N 2. – P. 187–188.
16. *Lyons P. A.* GWAS in ANCA-associated vasculitis: Will genetics help re-define clinical classification? / P. A. Lyons, K. G. Smith // *Presse Med.* – 2013. – Vol. 42, N 4. – P. 589–591.
17. *Watts R. A.* ANCA vasculitis: to lump or split? / R. A. Watts, D. G. I. Scott // *Rheumatology*. – 2012. – Vol. 51, N 12. – P. 2115–2117.
18. *Szczeklik W.* Cutting edge issues in the Churg-Strauss syndrome / W. Szczeklik, B. Jakiela, D. Adamek, J. Musial // *Clin Rev Allergy Immunol*. – 2013. – Vol. 44, N 1. – P. 39–50.
19. *Isada C. M.* Safety issues in vasculitis: infections and immunizations in the immunosuppressed host / C. M. Isada // *Cleve Clin J Med*. – 2012. – Vol. 79, N 3. – P. 38–45.
20. *Guillevin L.* Infections in vasculitis / L. Guillevin // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. – 2013. – Vol. 27, N 1. – P. 19–31.
21. *Kain R.* What is the evidence for antibodies to LAMP-2 in the pathogenesis of ANCA associated small vessel vasculitis? / R. Kain, A. J. Rees // *Curr Opin Rheumatol*. – 2013. – Vol. 25, N 1. – P. 26–34.
22. *Weinstock J. V.* Autoimmunity: The worm returns / J. V. Weinstock // *Nature*. – 2012. – Vol. 8, N 491 (7423). – P. 183–185.
23. *Mirsaeidi M.* Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody Associated Systemic Vasculitis Is Associated with Epstein-Barr virus in the Setting of HIV Infection / M. Mirsaeidi, F. Syed, E. S. Jaffe // *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)*. – 2013. – Vol. 21, N 1. – P. 50–53.
24. *Rietkerk W.* Small vessel vasculitis associated with cocaine use / W. Rietkerk, F. Pereira, J. Poste // *Cutis*. – 2013. – Vol. 91, N 1. – P. 21–24.
25. *Jennette J. C.* Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: Observations, theories and speculations / J. C. Jennette, R. J. Falk // *Presse Med.* – 2013. – Vol. 42, N 4. – P. 493–498.
26. *Moosig F.* Update Churg-Strauss syndrome / F. Moosig, B. Hellmich // *Z Rheumatol*. – 2012. – Vol. 71, N 9. – P. 765–770.
27. *Witko-Sarsat V.* Neutrophils in ANCA-associated vasculitis: Still under investigation / V. Witko-Sarsat // *Presse Med.* – 2013. – Vol. 42, N 4. – P. 595–597.
28. *Pathophysiology of ANCA-associated vasculitides* / L. Mouthon, A. Millet, A. Regent [et al.] // *Presse Med.* – 2012. – Vol. 41, N 10. – P. 996–1003.



29. Decreased CD5+ B Cells in Active ANCA Vasculitis and Relapse after Rituximab / D. O. Bunch, J. G. McGreggo, N. B. Khandoobhai [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2013. – Vol. 8, N 3. – P. 382–391.

30. Corren J. Inhibition of interleukin-5 for the treatment of eosinophilic diseases / J. Corren // *Discov Med*. – 2012. – Vol. 13, N 71. – P. 305–312.

REFERENCES

1. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism* 2013; 65: 1-11.

2. Watts R.A., Suppiah R., Merkel P.A., Luqmani R.A. Systemic vasculitis — is it time to reclassify? *Rheumatology* 2011; 50: 643-645.

3. Chen M., Kallenberg C. The environment, geoeidemiology and ANCA-associated vasculitis. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 293-298.

4. Lyons P.A., Rayner T.F., Trivedi S. et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012; 367: 214-223.

5. Scott D.G., Watts R.A., Mooney J., Skinner J. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 926-931.

6. Fujimoto S., Watts R.A., Kobayashi S. et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the UK. *Rheumatology* 2011; 50: 1916-1920.

7. Watts R.A., Scott D.G. ANCA vasculitis over the world. What do we learn from country differences? *Presse Med* 2013; 42 (4): 591-593.

8. Ntatsaki E., Watts R.A., Scott D.G. Epidemiology of ANCA-associated vas-

culitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36 (3): 447-461.

9. Amezcua-Guerra L.M. Advances in the Etiology, Pathogenesis and Pathology of Vasculitis. *InTech*, 2011. 438 p.

10. Watts R.A., Scott D.G. Epidemiology of vasculitis. Oxford, Oxford University Press 2008: 7-21.

11. Chopyak V.V. Current approach to the classification, diagnosis and treatment of systemic vasculitis. *Immunologia i allergologia* 2008; 3: 105-108.

12. Nakano H., Ozaki S. Review article: Antineutrophil cytoplasmic antibody in small vessel vasculitis. *Rynsho Byori* 2010; 58 (50): 480-489.

13. Jennette J.C., Falk R.J., Hu P., Xiao H. Pathogenesis of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Small-Vessel Vasculitis Annual Review of Pathology. *Mechanisms of Disease* 2013; 8: 139-160.

14. Xiao H., Ciavatta D., Aylor D.L. et al. Genetically determined severity of anti-myeloperoxidase glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2013; 182 (4): 1219-1226.

15. Holle J.U. First genomewide association study of ANCA-associated vasculitis. *Z Rheumatol* 2013; 72 (2): 187-188.

16. Lyons P.A., Smith K.G. GWAS in ANCA-associated vasculitis: Will genetics help re-define clinical classification? *Presse Med* 2013; 42 (4): 589-591.

17. Watts R.A., Scott D.G.I. ANCA vasculitis: to lump or split? *Rheumatology* 2012; 51 (12): 2115-2117.

18. Szczeklik W., Jakiela B., Adamek D., Musial J. Cutting edge issues in the Churg-Strauss syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 44 (1): 39-50.

19. Isada C.M. Safety issues in vasculitis: infections and immunizations in the immunosuppressed host. *Cleve Clin J Med* 2012; 79 (3): 38-45.

20. Guillevin L. Infections in vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27 (1): 19-31.

21. Kain R., Rees A.J. What is the evidence for antibodies to LAMP-2 in the pathogenesis of ANCA associated small vessel vasculitis? *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25 (1): 26-34.

22. Weinstock J.V. Autoimmunity: The worm returns. *Nature* 2012; 8, 491 (7423): 183-185.

23. Mirsaedi M., Syed F., Jaffe E.S. Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody Associated Systemic Vasculitis Is Associated with Epstein-Barr virus in the Setting of HIV Infection. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)* 2013; 21 (1): 50-53.

24. Rietkerk W., Pereira F., Poste J. Small vessel vasculitis associated with cocaine use. *Cutis* 2013; 91 (1): 21-24.

25. Jennette J.C., Falk R.J. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: Observations, theories and speculations. *Presse Med* 2013; 42 (4): 493-498.

26. Moosig F., Hellmich B. Update Churg-Strauss syndrome. *Z Rheumatol* 2012; 71 (9): 765-770.

27. Witko-Sarsat V. Neutrophils in ANCA-associated vasculitis: Still under investigation. *Presse Med* 2013; 42 (4): 595-597.

28. Mouthon L., Millet A., Regent A. et al. Pathophysiology of ANCA-associated vasculitides. *Presse Med* 2012; 41 (10): 996-1003.

29. Bunch D.O., McGreggo J.G., Khandoobhai N.B. et al. Decreased CD5+ B Cells in Active ANCA Vasculitis and Relapse after Rituximab. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8 (3): 382-391.

30. Corren J. Inhibition of interleukin-5 for the treatment of eosinophilic diseases. *Discov Med* 2012; 13 (71): 305-312.

Надійшла 24.04.2013

