

И.Ю. Головач¹
Е.Д. Егудина²
С.Х. Тер-Вартаньян²

¹Клиническая
больница «Феофания»
Государственного
управления делами, Киев

²Клиника современной
ревматологии, Киев

НОВОЕ В ПОНИМАНИИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ, КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ И ЛЕЧЕНИЯ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ЗА 2018–2019 гг.

Ключевые слова: системный васкулит, гигантоклеточный артериит, артериит Такаюсу, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ассоциированный васкулит, микроскопический полиангиит, гранулематоз с полиангиитом, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, криоглобулинемический васкулит.

Системные васкулиты являются системными аутоиммунными заболеваниями. Эта патология характеризуется широким спектром клинических проявлений и осложнений, с потенциальным вовлечением в патологический процесс любого органа и системы, приводящих к инвалидизации пациентов. **Цель исследования:** выяснить, могут ли имеющиеся данные литературы за последние два года открыть новые возможности в прецизионной и индивидуализированной терапии системных васкулитов. **Материал и методы.** В данной работе представлен обзор литературы, посвященной патофизиологии, клиническим особенностям и лечению системных васкулитов сосудов мелкого и крупного калибра, криоглобулинемического васкулита, исходя из проведенного поиска англоязычных статей в базах Medline и PubMed, опубликованных с января 2018 г. по июнь 2019 г. **Результаты и обсуждения.** Фундаментальные исследования последних 12 мес подтверждают предыдущие доказательства того, что антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), вызывающие избыточное образование внеклеточной нейтрофильной ловушки и активацию комплемента, играют ведущую роль в патогенезе АНЦА-ассоциированных васкулитов. Подчеркнута ключевая роль CD4⁺ T-клеток в развитии гранулематозного воспаления и повреждения тканей при васкулитах. Данные новых исследований, посвященных патогенезу васкулитов, способствовали появлению новых вариантов терапевтических стратегий, направленных на улучшение долгосрочных результатов лечения пациентов. Тоцилизумаб все чаще применяют для лечения пациентов с васкулитами крупного калибра, и растущие данные подтверждают его эффективность в обычной клинической практике. Получены многообещающие данные о применении лефлуномида в качестве стероидсберегающего агента при гигантоклеточном артериите и устекинумаба у пациентов с рефрактерным типом этого васкулита. Мофетила микофенолат не уступал циклофосфамиду в индукции ремиссии. **Выводы.** За предыдущий год были достигнуты огромные успехи в области понимания патофизиологии васкулитов, разработке и апробации новых терапевтических агентов. Этот обзор литературы показал, что знание патогенеза и клинических фенотипов васкулитов является предпосылкой для перехода к прецизионной и индивидуализированной медицине при васкулитах.

ВВЕДЕНИЕ

Системные васкулиты являются системными аутоиммунными заболеваниями, характеризующимися широким спектром клинических проявлений и осложнений, которые приводят к инвалидизации пациентов. Данные новых исследований, посвященных изучению патогенеза васкулитов, способствовали появлению новых направлений терапевтических стратегий, содействующих улучшению долгосрочных результатов ле-

чения пациентов. В данной работе представлен обзор литературы о патогенезе, клинических особенностях и лечении системных васкулитов сосудов мелкого и крупного калибра (ВСКК), исходя из проведенного поиска англоязычных статей в базах Medline и PubMed, опубликованных с января 2018 г. по июнь 2019 г. Использовались следующие ключевые слова: васкулит, гигантоклеточный артериит (ГКА), артериит Такаюсу (АТ), антинейтрофильные цитоплазматические анти-

тела (АНЦА), ассоциированные васкулиты, микроскопический полиангиит (МПА), гранулематоз с полиангиитом (ГПА), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), криоглобулинемический васкулит (КВ) и вирус гепатита С (ВГС)-ассоциированная криоглобулинемия (КГ).

НОВОЕ В ПОНИМАНИИ ВАСКУЛИТОВ СОСУДОВ МЕЛКОГО И КРУПНОГО КАЛИБРА

Достижения в области патофизиологии и определения биомаркеров ВСКК

В настоящее время не существует высокоинформативных биомаркеров активности и прогноза ВСКК. Однако интерес к этой проблеме постоянно растет, и поиск новых потенциальных биомаркеров продолжается. Так, A. D. Gloor и соавторы (2018) [37] оценили ряд иммуновоспалительных маркеров для ГКА. Установлено значительное повышение уровня матриксных металлопротеиназ (ММП)-3, пентраксина-3, интерлейкина (ИЛ)-6 и биологически активной формы рецептора фактора некроза опухоли (ФНО)- α — sTNFR2, а также снижение уровней молекулы клеточной адгезии (ICAM-1) и CD163 на момент включения пациентов в исследование. На фоне лечения тоцилизумабом (ТЦЗ) уровни ММП-3, пентраксина-3 снижались, но все равно оставались выше нормы даже в процессе ремиссии. Причем более низкие концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови и более высокая концентрация пентраксина-3 ассоциировались с более высоким риском рецидива.

В исследовании В. Vurja и соавторов (2019) [10] проведена диагностически-прогностическая оценка кластеров нескольких серологических маркеров. Самыми высокими и значительно повышенными показателями у пациентов с ГКА были сывороточный амилоид А (САА) (повышение в 83 раза), ИЛ-23 (в 58 раз) и ИЛ-6 (в 11 раз). Изменения уровней САА, С-реактивного белка (СРБ), гаптоглобина, рецепторов макрофагов с коллагеновой структурой (MARCO), ММП-1, ММП-2 и ФНО- α были ассоциированы с возникновением рецидива заболевания и нарушениями зрения. Исследование подчеркивает важность использования групп серологических биомаркеров, таких как белки острой фазы, ММП и цитокины, для раннего выявления осложнений и прогрессирования заболевания [10].

Повышение диагностической эффективности биопсии височной артерии (БВА) и выявление в гистологических образцах потенциальных патогенетических маркеров заболевания было еще одним предметом исследований в последние 12 мес. F. Sissia и соавторы (2018) [19] исследовали роль иммуногистохимии CD3 в образцах, полученных при БВА. Дополнительная оценка CD3 улучшила чувствительность и специфичность диагностики ГКА, будучи положительной у значительного числа пациентов с БВА-отрицательным ГКА по срав-

нению с группой контроля, с положительным прогностическим значением — 97%.

В другом недавно опубликованном исследовании также изучали роль ИЛ-12/ИЛ-23 в патогенезе ГКА иммуногистохимическим методом при БВА [21]. Субъединицы ИЛ-12 p35 и p19 были представлены в большей степени в материалах височных артерий, демонстрируя уровень воспаления. ИЛ-12 p35 коррелировал с ишемическими осложнениями и наличием васкулита крупных сосудов, в то время как ИЛ-12 p19 был связан с более высокой вероятностью рецидива заболевания [21]. Кроме того, установлено, что ИЛ-12/ИЛ-23, выявленные иммуногистохимией по данным БВА, ассоциировались с продукцией ИЛ-6, ИЛ-22 и интерферона- γ мононуклеарными клетками периферической крови и индуцировали рост миофибробластов [21]. Еще в одном исследовании оценивали экспрессию ИЛ-12/ИЛ-23 и связанных с ним субъединиц (p35, p40 и p19) в ответ на лечение глюкокортикоидами (ГК) у 50 пациентов с ГКА, диагностированным при помощи БВА. Специфические цитокиновые субъединицы были значительно увеличены по сравнению с контролем и реагировали на лечение ГК [28].

Последние данные, опубликованные за последние 12 мес, улучшили наши знания и о патогенезе другого ВСКК — неспецифического аортоартериита — АТ. Полногеномное исследование 633 пациентов с АТ по сравнению с 5928 лицами группы контроля выявило ряд локусов, о которых не сообщалось ранее, в частности не-HLA генов восприимчивости — PTK2B, LILRA3/LILRB2, DUSP22, KLHL33 [97]. Новая ассоциация RPTN22 однонуклеотидного полиморфизма (R620W) была связана с повышенной предрасположенностью к развитию АТ в исследовании, включающем 111 пациентов [95].

Другие новые знания иммунопатогенетических механизмов, обуславливающие развитие ВСКК, с потенциальными будущими терапевтическими последствиями, связаны с ролью механистической мишени комплекса 1 рапамицина (mTORC1) в стимулировании провоспалительной экспансии Т-лимфоцитов и их влиянии на степень поражения сосудов аорты при ВСКК. Так, ингибирование mTORC1 рапамицином приводило к увеличению регуляторных Т-клеток (Tregs) и уменьшению провоспалительных клеточных подтипов [67]. Участие пути mTORC в патогенезе ВСКК недавно подтверждено другим независимым исследованием, демонстрирующим его участие в ремоделировании сосудов у пациентов с АТ. Сывороточные иммуноглобулины, включая антитела, направленные против эндотелиальных клеток, могут активировать mTORC и запускать пролиферацию клеток. Примечательно, что воздействие сиролимуса (ингибитора mTORC) останавливало патологический каскад [41]. Кроме того, исследования на модели животных показали эффективность подавления передачи сигналов JAK-STAT с помощью тофациниба в подавлении резидентных Т-лимфоцитов

памяти в тканях и ингибировании микрососудистого ангиогенеза и пролиферации интимы. Эти данные обещают успешную перспективу развития будущих терапевтических целей для ВСКК [106].

Патогенетическая роль ИЛ-6, проявляющаяся профиброзными эффектами на адвентициальные фибробласты аорты, была продемонстрирована у пациентов с АТ, что также подтверждает обоснованность ингибирования ИЛ-6 у этих пациентов [56].

Последние данные свидетельствуют о связи между соотношением тромбоцитов к лимфоцитам или отношением нейтрофилов к лимфоцитам в крови с активностью заболевания при системных васкулитах. Z.Q. Li и соавторы (2018) [62] оценивали эту связь у пациентов с АТ, демонстрируя более высокие уровни этих показателей у пациентов по сравнению с контрольной группой, особенно во время фаз активного заболевания, со значительной корреляцией с традиционными маркерами воспаления (скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) и СРБ). В исследовании 537 пациентов с АТ при многомерном анализе установлено, что СОЭ и тромбоцитоз были достоверно связаны с положительными данными БВА [79].

Достижения в изучении клинических особенностей ВСКК

За последний год исследования также были сосредоточены на клинических и прогностических особенностях ВСКК, на важности их ранней диагностики и предотвращения ишемических событий. С этой целью значительную поддержку получили недавно опубликованные рекомендации Европейской противоревматической лиги (EULAR) по использованию визуализационных методов исследования при ВСКК [25], которые рассматриваются как методы диагностики первой линии. Тем не менее, поскольку единого диагностического исследования с достаточной чувствительностью и специфичностью по-прежнему нет, подходы к диагностике должны быть взаимодополняющими.

БВА должна быть рекомендована в сомнительных случаях диагностики, однако следует помнить, что результаты БВА могут быть отрицательными в 60% случаев диагноза ГКА. В случае диагностически незначимой БВА дифференциация БВА-отрицательных пациентов с ГКА от пациентов без артериита все еще остается сложной задачей. Ретроспективный анализ 154 БВА-отрицательных пациентов с ГКА показал, что лучшими детерминантами при установлении диагноза ГКА являются диагностика при помощи критериев Американского колледжа ревматологов (ACR), клинический диагноз ревматической полимиалгии (РПМ) в анамнезе и тромбоцитоз [7].

ГКА характеризуется многообразными клиническими особенностями. E. Liozon и соавторы (2018) в исследовании случай–контроль наблюдали, что у пациентов с РПМ с последующим развитием ГКА были менее типичные проявления

васкулита, с меньшим количеством и менее выраженными черепными симптомами и лихорадкой и более высокой частотой аортита [64]. Это может быть связано с менее агрессивным течением ГКА на фоне приема ГК для лечения предполагаемой РПМ.

Еще больше трудностей возникает при диагностике АТ. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых игнорируемых симптомов. Она присутствовала более чем у двух третей пациентов и у половины была начальным симптомом в большой группе пациентов с АТ [100]. АГ при АТ — это многофакторное состояние, основной причиной которого является стеноз почечных артерий. Согласно ретроспективному исследованию, проведенному Z. Chen и соавторами (2018) [17], гипертензия является наиболее распространенным клиническим проявлением поражения почечной артерии у пациентов с АТ (74,6%) и ассоциируется с более тяжелой сердечной и почечной дисфункцией. В японской когорте чрескожная транслюминальная ангиопластика почечных артерий была эффективна в снижении артериального давления, но не в улучшении функции почек [69]. Также описаны ряд внесосудистых проявлений у пациентов с АТ, частота которых составляет 25% [59]. Наиболее распространенным экстраваскулярным проявлением был артрит, зарегистрированный у 11,9% пациентов (включая как осевое, так и периферическое поражение). Большое количество недавних исследований были посвящены ассоциации спондилоартритов и воспалительных заболеваний кишечника с АТ.

Ювенильный артериит Такаюсу (юАТ) является диагностическим вызовом, поскольку он сопровождается рядом необычных проявлений и сопутствующих заболеваний, которые обуславливают отсроченный или часто ошибочный диагноз. Недавно опубликованное исследование в Южной Африке показало, что основными клиническими проявлениями у пациентов с юАТ были АГ и сердечная недостаточность [20]. В 2019 г. разработаны и опубликованы Европейские рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов у детей [23].

Другая важная клиническая проблема связана с отсутствием общепринятого определения активности ВСКК и необходимостью создания достоверных инструментов для оценки клинического течения заболевания. Индекс повреждения сосудов крупного калибра (Large-Vessel Vasculitis Index of Damage — LVVID) был разработан для ГКА и АТ [53]. В самом большом исследовании по оценке повреждений у пациентов с ГКА как минимум 1 элемент повреждения был отмечен у 80%, а новое повреждение наблюдалось у 87% пациентов в течение последующих 3,5 года. Большинство новых повреждений ассоциировалось с лечением ГК [53]. Популяционное исследование выявило повышение риска развития побочных явлений, связанных с применением ГК, примерно на 3–5% на дополнительные 1000 мг при кумуля-

тивном впливі ГК. Таким образом, вскоре после установления диагноза ВСКК должны быть рассмотрены ГК-сберегающие стратегии в попытке индуцировать раннюю ремиссию заболевания и уменьшить выраженность побочных эффектов ГК [34].

Метаанализ, проведенный Y.H. Lee и G.G. Song (2018), показал, что общая смертность у пациентов с ГКА не повышается по сравнению с общей популяцией, однако смертность от сердечно-сосудистых осложнений существенно повысилась за последнее десятилетие [60]. Согласно недавнему анализу, наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями, влияющими на смертность при ГКА, были сердечно-сосудистые и инфекционные заболевания, которые могут рассматриваться как осложнения ГКА, а также как долгосрочные осложнения лечения васкулита, особенно вследствие применения ГК в высоких дозах [15].

Частота тяжелых ишемических осложнений (инсульт и инфаркт миокарда (ИМ)) при АТ достаточно высока, иногда эти проявления являются манифестными синдромами. Так, общая частота инсультов и ИМ при АТ составляет 8,9 и 3,4% соответственно [54]. Потенциальные механизмы, обуславливающие ишемические события при АТ, являются многофакторными. С другой стороны, на АТ приходится 10% случаев острой ишемической болезни сердца у женщин в возрасте до 40 лет, поэтому у пациентов молодого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями следует исключать диагноз «васкулит» в процессе диагностики [13]. Необходимы дальнейшие исследования для определения предикторов и профилактических мер тяжелых ишемических событий у пациентов с АТ.

Для менеджмента последствий критической ишемии и аневризмы аорты пациентам с АТ необходимо проводить реваскуляризацию. В недавнем метаанализе представлено сравнение эндоваскулярных и открытых хирургических вмешательств у 770 пациентов в 19 обсервационных исследованиях [50]. Рестеноз чаще отмечался после эндоваскулярных процедур, особенно в коронарных, супрааортальных и почечных артериях. Тем не менее инсульт как послеоперационное осложнение был более распространен при открытом хирургическом вмешательстве при вовлечении в процесс супрааортальных ветвей [50].

В другом исследовании, проведенном в Китае у 46 пациентов с АТ, подтвержден более высокий риск послеоперационных осложнений у больных, подвергшихся интервенционным вмешательствам на фоне активного течения заболевания [107]. Применение ГК и в некоторых случаях добавление иммунодепрессантов перед операцией значительно улучшали исходы хирургических процедур и не повышали риск инфекционных осложнений [107].

Достижения в методах визуализации и их использование при ВСКК

Визуализация при ВСКК имеет решающее значение для ранней диагностики. В настоящее время

используется несколько визуализационных методов исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), КТ-ангиография, магнитно-резонансная томография (МРТ), МРТ-ангиография и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

За последние 12 мес достигнуты значительные успехи в отношении понимания роли ультразвуковой визуализации для ВСКК с определением надежности этого метода исследования в выявлении малейших поражений при ВСКК. В результате рабочая группа OMERACT и EULAR сформировали и опубликовали новые рекомендации по использованию визуализации в клинической практике при ВСКК [25].

Диагностические тесты, когда это возможно, следует проводить до или сразу после начала лечения ГК. Высокая чувствительность и специфичность инструментальных исследований позволяет диагностировать ГКА без последующей БВА [18]. Исследование должно всегда проводиться высококвалифицированным специалистом для расширения диагностических возможностей и уменьшения количества случаев неправильной интерпретации полученных данных.

УЗИ височных и подмышечных артерий представляет собой минимальный набор диагностических процедур для оценки пациента с подозрением на ГКА. Другие краниальные или экстракраниальные артерии также могут быть исследованы при необходимости. «Симптом нимба» (halo sign) при ВСКК определен OMERACT-группой как однородное, гипозоногенное утолщение стенки, хорошо отграниченное от просвета артерии, видимое как в продольной, так и в поперечной плоскостях, чаще всего концентрическое, с высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики ГКА (77 и 96% соответственно) [18].

Цветная дуплексная сонография (ЦДС) также может заменить гистологическое исследование при типичном клиническом течении ГКА. Продемонстрировано, что этот метод исследования приводит к снижению необходимости проведения БВА в обычной клинической практике и является хорошей альтернативой для диагностики ГКА [75].

Кроме того, в последнее время для диагностики ВСКК было предложено и оценено применение контрастно-усиленных ультразвуковых методов исследования (КУУЗИ). Сравняя измеренную при помощи УЗИ и КУУЗИ максимальную толщину комплекса интима-медиа (КИМ), исследователи пришли к выводу, что оба эти метода исследования полезны при оценке активности заболевания у пациентов с АТ. С. Lottspeich и соавторы (2019) определили диагностически значимую толщину КИМ >2,7 мм с чувствительностью и специфичностью 69,2 и 88,9% соответственно, тем самым обозначив ее признаком активности заболевания [65]. При этом прогрессирование воспаления крупных сосудов, выявленное с помощью ЦДС, определено у пациентов с нормальными СОЭ и СРБ [66].

Информативность КУУЗИ сравнивали с ПЭТ с контрастированием 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ-ПЭТ). Двадцати двум пациентам выполнили оба этих метода исследования, 12 пациентов имели активность заболевания и 10 находились в неактивной фазе на основании шкалы ITAS2010. Показатель двусторонней васкуляризации сонной артерии по данным КУУЗИ положительно коррелировал с поглощением ФДГ сосудами ($p=0,004$). КУУЗИ сонной артерии показал чувствительность 100% и специфичность 80% (воспаление сосудов определено при помощи поглощения ФДГ с визуальной степенью ≥ 2). Наконец, при помощи КУУЗИ были идентифицированы активные поражения сонных артерий у клинически неактивных пациентов с АТ [61].

Тем не менее значение определения активности заболевания различными инструментальными методами исследования остается спорным и до настоящего времени. В то время как использование различных методов визуализации принято и стандартизировано для диагностики ВСКК, их использование в динамическом наблюдении пациентов гораздо менее определено. Остается открытым вопрос: являются ли эти находки признаками субклинической активности заболевания при отсутствии подтверждения в клиническом и лабораторном аспекте или же эти изменения являются результатами ремоделирования сосудов и процессов заживления [76].

Новая ультразвуковая методика, называемая картированием микрососудистого русла с высоким пространственно-временным разрешением (SMI), позволяет определять чрезвычайно низкоскоростные потоки без контрастного вещества. У пациентов с активным АТ при помощи SMI выявлена васкуляризация артериальной стенки общей сонной артерии. После лечения SMI продемонстрировало регресс васкуляризации. Эти интересные наблюдения позволяют предположить возможную роль SMI в определении активности заболевания при ВСКК [89].

КТ и МРТ представляют собой эффективную альтернативу УЗИ для выявления воспаления. МРТ — это стандартизированная методика, позволяющая анализировать краниальные и экстракраниальные сосуды с чувствительностью 73% и специфичностью 88% [3]. МРТ высокого разрешения была включена в рекомендации EULAR по использованию визуализации для ВСКК в качестве надежного инструмента для оценки вовлечения поверхностных височных артерий при ГКА [3]. При проведении МРТ можно выявить стеноз, окклюзию, дилатацию и аневризмы сосудов с высокой чувствительностью и специфичностью. Этот метод исследования обладает превосходной диагностической точностью для АТ и также может использоваться для диагностики ГКА с экстракраниальным поражением крупных сосудов с целью оценки активного воспаления и повреждения сосудов (аневризмы и/или стенотические поражения) [42].

Диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ) — функциональная МРТ, исследующая движение молекул воды в тканях. Молекулы воды меньше перемещаются в тканях с повышенной клеточностью, и это создает гиперинтенсивный сигнал. ДВ-МРТ может использоваться для определения повышенной клеточности в воспаленной стенке сосуда. G. Ironi и соавторы (2018) при помощи ДВ-МРТ выявили активное воспаление на момент установления диагноза ГКА у 8 пациентов и снижение активности во время лечения [47].

Кроме того, N.N. Sommer и соавторы (2018) описали диагностическую значимость 3-мерной (3D) T1-взвешенной МРТ (3D-T1-V3-MPT) высокого разрешения для диагностики передней ишемической зрительной невропатии при отсутствии изменений на глазном дне при фундоскопии [93]. Воспалительная окклюзия задних ресничных артерий является основной причиной потери зрения у пациентов с ГКА. Чувствительность 3D-T1-V3-MPT составила 92,9% (95% доверительный интервал (ДИ) 66,1–99,8), а специфичность — 92,3% (95% ДИ 64,0–99,8). 3D-T1-V3-MPT позволила диагностировать двустороннее поражение в 50% случаев, тогда как на фундоскопии у этих пациентов изменений не выявлено [93].

Роль МРТ для выявления активности субклинических заболеваний приобретает все больший интерес, особенно для пациентов, применяющих ТЦЗ, учитывая его влияние на выработку СРБ в печени. Отметим, что при помощи МРТ определены признаки воспаления сосудистой стенки у одной трети пациентов с клинически неактивным заболеванием, получавших ТЦЗ в исследовании GIACATA [84]. На МРТ степень вовлечения сосудов можно определить лучше, чем на ПЭТ, в то время как ПЭТ-сканирование позволяет лучше оценить активность васкулита [101]. Основными недостатками, отмеченными в рекомендациях EULAR по использованию МРТ, являются ограниченная доступность, высокая стоимость и возможные неблагоприятные воздействия контрастных веществ [25].

При помощи КТ можно оценить толщину стенки артерий и изменения в просвете. Согласно рекомендациям EULAR, следует проводить КТ для оценки воспаления в экстракраниальных сосудах. Недавнее исследование при участии 174 пациентов, проведенное во Франции, определило толщину стенки аорты = 2,2 мм на КТ как оптимальный порог для диагностики ГКА с чувствительностью и специфичностью 67 и 98% соответственно [5]. КТ по сравнению с МРТ имеет лучшую диффузию, однако связана со значительной лучевой нагрузкой.

ФДГ-ПЭТ/КТ играет важную роль в диагностике поражения экстракраниальных сосудов у пациентов с ВСКК; при помощи этого исследования можно оценивать не только артериальный стеноз и окклюзию, как при обычной ангиографии, но и изменения артериальной стенки [8]. Практическое применение 18F-ФДГ-ПЭТ/КТ при ВСКК впервые было описано в исследовании A. Flaus и соавторов (2018) [32]. Исследователи сообщают

ли о повышенном поглощении меченого вещества в позвоночных артериях, внутренних и наружных сонных артериях, поверхностных височных, затылочных, верхнечелюстных, лицевых и язычных артериях. Эти первоначальные сообщения предполагают возможную мониторинговую роль 18F-ФДГ-ПЭТ/КТ в выявлении и наблюдении пациентов с ВСКК [32]. Обычно используются визуальные качественные методы, но все шире находят применение полуколичественные методы, такие как соотношения сосуд/кровь и сосуд/печень с использованием стандартных значений поглощения (SUV).

Улучшение диагностической точности может быть достигнуто одновременным использованием КТ-ангиографии и ФДГ-ПЭТ. Таким образом обеспечивается визуализация сосудов с высоким разрешением и есть возможность получить информацию о наличии вероятных осложнений васкулитов, таких как стеноз, ишемия органов, образование аневризмы и расслоение. В июне 2018 г. Комитет Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM), сердечно-сосудистый совет Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации (SNMMI) и Американское общество ядерной кардиологии (ASNC) опубликовали рекомендации для проведения ФДГ-ПЭТ/КТ. Цель состояла в определении общепринятых стандартов визуализации, методов подготовки пациентов, проведения исследования и интерпретации данных для последующей диагностики и наблюдения пациентов с подозрением или диагнозом ВСКК и/или РПМ [92].

В последнее время появляется все больше доказательств важной роли ФДГ-ПЭТ/КТ в диагностике ВСКК. Одним из преимуществ этого исследования является определение активности васкулита. В. Emsen и соавторы (2018) сравнили визуальные и числовые показатели, полученные при ФДГ-ПЭТ/КТ, и пришли к выводу, что интенсивность сосудистого поражения с уровнем сигнала, превышающим печеночный, достаточна для определения активности заболевания с помощью визуальных показателей [27]. Чувствительность визуальных критериев составила 98%, а специфичность — 62% с точностью 89%. Числовые показатели, в частности SUV ($SUV_{max} > 3,3$) и максимальное соотношение очаг/фон ($TBR_{max} > 2,3$), также показали высокую диагностическую ценность [27].

Имеются типичные патологические локализации, описанные для ГКА и АТ. Сегменты аорты продемонстрировали самые высокие значения SUV как при ГКА, так и при АТ. Сравнение максимальных значений SUV при ГКА и АТ продемонстрировало, что этот показатель значительно выше при ГКА, за исключением подмышечных артерий. Поэтому для диагностики ГКА предлагается рассмотреть более высокие пороговые значения SUV. При АТ в наибольшей степени, базируясь на данных ПЭТ/КТ, установлено, что была поражена грудная и брюшная аорта, в то время как при ГКА — дуга аорты и ее восходящая часть [94].

Кроме того, при помощи 18F-ФДГ-ПЭТ-КТ возможно прогнозировать дилатацию аорты при ВСКК. Поглощение 18F-ФДГ 3-й степени вместе с мужским полом и АГ при ГКА являются важными предикторами расширения аорты. У пациентов с ВСКК и этими критериями при последующем наблюдении отмечался больший диаметр сосудов (восходящая, нисходящая грудная и надпочечниковые артерии) по сравнению с контролем [78]. Это подтверждает повышенный риск развития аневризмы аорты у пациентов с ВСКК.

Самым большим на сегодняшний день исследованием 974 пациентов с ГКА, которым была проведена визуализация аорты, считается исследование D.T. Kebed и соавторов (2018). У 45% были определены аневризма и дилатация аорты, что составляет 69% выявленных аномалий [52]. Примечательно, что в этом исследовании определена более высокая скорость роста аневризм на фоне ГКА, чем при дегенеративных аневризмах грудного отдела аорты. Кроме того, расслоения аорты происходили при значительно меньших размерах диаметра сосуда, чем при аневризме в общей популяции.

Недавнее исследование представило данные по сравнению диагностической ценности ПЭТ/КТ нового поколения с времяпролетной технологией (толщина среза 1 мм) с БВА при ГКА. У 58 пациентов чувствительность этого метода исследования составила 92%, а специфичность — 85% [87].

Достижения в лечении при ВСКК

ТЦЗ все чаще применяется для лечения при ВСКК, и новые данные подтверждают его эффективность в рутинной клинической практике. Недавно проведен ретроспективный анализ пациентов с ГКА, применявших ТЦЗ для лечения ВСКК, демонстрируя эффективность ТЦЗ в реальных условиях с использованием различных путей введения [90].

Проведено открытое многоцентровое исследование, исходя из данных 40 национальных специализированных центров, с участием пациентов с ГКА, получавших ТЦЗ из-за неэффективности или нежелательных явлений предыдущей терапии. Основной целью исследования была оценка эффективности и безопасности ТЦЗ в клинической практике [12]. Отмечено улучшение клинических признаков васкулита, снижение концентрации острофазовых белков, ГК-сберегающий эффект ТЦЗ, увеличение времени ремиссии и уменьшение количества рецидивов. Через 1 мес лечения ТЦЗ у 93,9% пациентов наблюдалось клиническое улучшение. Снижение уровня СРБ с 1,7 (0,4–3,2) до 0,11 (0,05–0,5) мг/дл ($p < 0,0001$), СОЭ с 33 (14,5–61) до 6 (2–12) мм/ч ($p < 0,0001$) и уменьшение количества пациентов с анемией с 16,4 до 3,8% ($p < 0,0001$) были одним из основных наблюдаемых результатов. Независимо от пути введения или продолжительности заболевания, клиническое улучшение, приводящее к ремиссии через 6; 12; 18 и 24 мес, наблюдалось у 55,5; 70,4; 69,2 и 90% пациентов соответственно.

Кроме того, внутривенный ТЦЗ может быть применен у пациентов при рецидиве заболевания на фоне подкожного введения. Наиболее значимым побочным эффектом применения ТЦЗ были серьезные инфекции (10,6 случая на 100 пациентов в год), однако исследователи указали, что это было связано с более высокими дозами преднизолона в течение первых 3 мес терапии. Авторы пришли к выводу, что ТЦЗ дает быстрое и стабильное улучшение клинического течения рефрактерного ГКА.

В другом исследовании оценены эффективность и безопасность ТЦЗ как стероидсберегающего агента у пациентов с ГКА, а также информативность и ценность 18F-ФДГ-ПЭТ для выявления активности заболевания [103]. Авторы исследования ретроспективно оценили 12 пациентов с ГКА, получавших ТЦЗ (8 мг/кг/мес). Применение препарата привело к полной ремиссии заболевания у всех пациентов. Среднее определяемое при помощи ФДГ-ПЭТ стандартное значение поглощения снизилось с $2,05 \pm 0,64$ до $1,78 \pm 0,45$ ($p=0,005$). Кроме того, у двух пациентов, у которых на цветном доплерографическом исследовании был выявлен височный артериит, гипеохогенный «симптом нимба» (halo) исчез после терапии ТЦЗ. Средняя доза ГК варьировала от $26,6 \pm 13,4$ до $3,3 \pm 3,1$ мг/сут ($p < 0,0001$). Половина пациентов прекратили прием ГК через 3 мес терапии ТЦЗ. Три пациента вынуждены были прервать терапию ТЦЗ из-за тяжелых побочных эффектов. В соответствии с предыдущими сообщениями, авторы подтвердили, что ТЦЗ является эффективным стероидсберегающим агентом, хотя необходим тщательный мониторинг побочных реакций.

Дополнительные данные получены из исследования, направленного на оценку того, можно ли считать ТЦЗ дополнительной терапией к ГК в течение первых 3 мес лечения ГКА [88]. Преднизолон вводили в дозе 0,7 мг/кг/сут, а затем снижали дозу в соответствии со стандартным протоколом. Все пациенты получили четыре инфузии ТЦЗ (8 мг/кг/4 нед) после включения в исследование. Первичной конечной точкой была доля пациентов, получавших $\leq 0,1$ мг/кг/сут преднизолона к 26-й неделе. Пациенты наблюдались в течение 52 нед. В исследование были включены 20 пациентов, средний возраст которых составил 72 (69–78) года. БВА была положительной у 17/19 (90%) пациентов, у 7/16 (44%) — диагностирован аортит. Ремиссия была достигнута во всех случаях. 15 (75%) пациентов достигли первичной конечной точки ранее, чем было запланировано. Из 33 побочных явлений, зарегистрированных у 18 пациентов, 3 были тяжелыми, 30 — нетяжелыми инфекциями и гиперхолестеринемией. Эти результаты показали, что может быть предложена альтернативная стратегия с использованием краткосрочного лечения ТЦЗ для уменьшения длительности и снижения дозы ГК в лечении ГКА. Тем не менее важно учитывать, что у 50% пациентов наблюдался рецидив в течение 9 мес после прекращения лечения ТЦЗ, особенно у лиц с аортитом.

Получены также многообещающие данные о применении лефлуномида в качестве стероидсберегающего препарата при ГКА [46]. Проведено открытое исследование пациентов с ГКА на момент дебюта заболевания с последующим наблюдением в течение как минимум 48 нед. На момент установления диагноза все пациенты получали ГК. Тридцати из 76 (39,5%) пациентов был добавлен лефлуномид, другие продолжали лечение только ГК. В течение первых 48 нед после наблюдения у 22 пациентов произошел рецидив, из них у 4 (13,3%) в группе лефлуномида и у 18 (39,1%) в группе пациентов, получавших только ГК. Кроме того, у 17 (56,7%) пациентов в группе лефлуномида прием ГК был отменен на 48-й неделе. Кумулятивная доза ГК при последнем посещении пациентов была ниже в группе с лефлуномидом, чем в группе, получавшей только ГК ($p=0,01$).

Положительные результаты также получены в проспективном открытом исследовании, изучавшем эффективность устекинумаба у пациентов с рефрактерным ГКА [22]. Устекинумаб 90 мг вводили подкожно каждые 12 нед 25 пациентам с ГКА. Первичным оценочным результатом было сравнение средней дозы ГК до начала применения устекинумаба и через 52 нед. На 52-й неделе лечения у этой группы пациентов средняя суточная доза преднизолона снизилась с 20 (15–25) до 5 (2,5–5) мг ($p < 0,001$), а 6 (24%) пациентов полностью прекратили прием ГК. Ни у одного пациента не наблюдалось рецидива ГКА и каких-либо неожиданных побочных эффектов при приеме устекинумаба.

Обнадеживающие данные об использовании ТЦЗ получены и у пациентов с АТ [73]. Авторы провели ретроспективное многоцентровое исследование у 46 пациентов с АТ, получавших ТЦЗ, проанализировав факторы, связанные с реакцией на терапию. Результаты продемонстрировали снижение баллов по шкале NIH, включающей оценку признаков системного воспаления, с 3 (2–3) в начале исследования до 0 (0–1) и 0 через 3 и 6 мес соответственно ($p < 0,0001$). Суточная доза преднизолона также снизилась с 15 мг в начале исследования до 4 и 5 мг через 3 и 6 мес терапии соответственно ($p < 0,0001$). Общая выживаемость на фоне лечения ТЦЗ составила 81% (95% ДИ 0,7–0,95), 72% (95% ДИ 0,55–0,95) и 48% (95% ДИ 0,2–0,1) на 12-, 24- и 48-м месяце соответственно. Кроме того, выживаемость, не связанная с неэффективностью лечения, была значительно выше при терапии ТЦЗ по сравнению с болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами ($p=0,02$).

Эффективность ТЦЗ также сравнивали с циклофосфамидом (ЦФ) у пациентов с АТ, изучая влияние этих агентов на концентрацию и динамику изменений различных цитокинов [57]. Антитело к ИЛ-6R (ТЦЗ) было более эффективным в уменьшении выраженности сосудистого воспаления и ремоделировании, чем ЦФ, посредством ингибирования ИЛ-6 и ММП-9.

Долгосрочные результаты исследований лечения АТ немногочисленны и ограничены небольшим размером выборки. Недавно проанализированы результаты лечения у большой серии пациентов с АТ (n=251) с минимальным периодом наблюдения ≥ 12 мес [38]. Средний период наблюдения составил 42 мес. Пациенты (81,7% женщин, средний возраст — 29,2 \pm 11,8 года) проходили лечение по единому протоколу, который включал стероиды в высоких дозах (n=239) плюс одновременный стероидсберегающий иммунодепрессант (n=235), в большинстве случаев мифетил микофенолат (ММФ). Биологические агенты (n=44) и процедуры реваскуляризации использовались у симптомных пациентов после контроля активности заболевания. При первом наблюдении полный ответ отмечался у 173 (68,9%), частичный ответ — у 42 (16,7%) и только у 36 (14%) пациентов ответа не наблюдалось. Полный ответ был устойчивым до последнего наблюдения у 116 (65,9%) из 173 пациентов, в то время как у 87 (49,4%) из них была достигнута длительная ремиссия. Активность заболевания рецидивировала в среднем через 37 (29,9–44,1) мес после окончания терапии у 56 пациентов. Суммарная безрецидивная выживаемость составила 93; 73; 66 и 52% через 1 год; 3 года; 5 и 10 лет соответственно. Комбинация иммунодепрессантной терапии стабилизировала активность заболевания у 92,8% пациентов, в то время как у 7,2% установлен рефрактерный АТ.

Таким образом, наибольшее количество исследований, касающихся ВСКК, посвящены визуализационным методикам диагностики ВСКК, оценке их диагностической ценности и информативности, а новые знания в лечении ВСКК демонстрируют высокую эффективность применения новых терапевтических агентов, в частности ТЦЗ и устекинумаба, и необходимость применения цитостатиков в качестве стероидсберегающих агентов.

НОВОЕ В ПОНИМАНИИ АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫХ ВАСКУЛИТОВ

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) — это системные, комплексные заболевания, при которых в патологический процесс могут вовлекаться любой орган и система, вызывающие долгосрочную заболеваемость и смертность. Поиск в литературе за последние 12 мес позволил найти более 400 новых работ, посвященных патофизиологии, биомаркерам, клиническим проявлениям и терапии ААВ.

Достижения в патогенезе и клинических особенностях ААВ

Последние достижения в патогенетических механизмах ААВ открывают новые возможности для таргетного лечения этих сложных и гетерогенных расстройств. Фундаментальные исследования последних 12 мес подтверждают предыдущие доказательства того, что именно АНЦА, вызывающие избыточное образование внеклеточной нейтро-

фильной ловушки и активацию комплемента, играют ведущую роль в патогенезе ААВ [16].

Кроме того, S. Lilliebladh и соавторы (2018) подчеркнули ключевую роль CD4⁺ Т-клеток в развитии гранулематозного воспаления и повреждения тканей при ААВ [63]. Исследователи изучали частоту различных подмножеств CD4⁺ Т-клеток, а также эффекторных цитокинов и хемокинов в плазме крови у пациентов с ААВ в стадии ремиссии или при активном заболевании, по сравнению со здоровыми донорами крови и пациентами с трансплантацией почки по поводу невоспалительного заболевания. Исследователи продемонстрировали, что у пациентов с ААВ был более низкий показатель наивных CD4⁺ Т-клеток и соответствующее увеличение доли CD4⁺-эффекторных Т-клеток памяти по сравнению со здоровыми донорами крови, также не выявлено различий между пациентами ААВ и пациентами с трансплантацией почки. Наконец, отмечено влияние аденозинэргической системы на регуляцию патогенетических построений ААВ, при этом рецептор АТР P2X7 отвечал за стимуляцию воспаления, а рецептор аденозина A2A демонстрировал обратное [55].

Широкий спектр клинических проявлений, характерных для ААВ, подтверждается тем фактом, что в прошлом году было опубликовано около 100 сообщений о клинических случаях и рядах случаев, описывающих обычные, атипичные и казуистические проявления болезни, включая тромбоз сосудов, подсвязочный стеноз глотки, потерю слуха и интерстициальную болезнь легких.

Достижения в лечении ААВ

С учетом достижений в патогенезе ААВ в прошлом году появились новые данные о вариантах лечения этих васкулитов и новых терапевтических стратегиях. Так, недавно опубликованы результаты открытого рандомизированного клинического исследования (РКИ) у пациентов с ААВ, в котором сравнивали ММФ и ЦФ при впервые установленном диагнозе активного гранулематоза с полиангиитом (ГПА) и МПА. Это исследование продемонстрировало, что ММФ не уступал ЦФ в индукции ремиссии к 6 мес терапии (уровень ремиссии 67 против 61% соответственно) [49]. Тем не менее терапия ММФ была осложнена более высокой частотой рецидивов после индукции ремиссии, чем терапия ЦФ (23/64 против 13/64; p=0,049). Профиль безопасности двух препаратов был приблизительно одинаковым. Характерно, что позитивность по АНЦА к протеиназе-3, возраст пациентов, функция почек и использование дополнительных методов индукционной терапии не влияли на частоту ремиссий в обеих группах [49].

Так же у пациентов с ААВ исследователи оценивали стратегию лечения, в которой использовался комбинированный режим ритуксимаба (РТК) и ЦФ для определения роли РТК в уменьшении негативного воздействия ЦФ. S.P. McAdoo и соавторы (2019) [71] в исследовании случай–контроль сообщили об их опыте комбинированной страте-

гии лечения РТК-ЦФ у 66 пациентов с ААВ и поражением почек без тяжелого поражения других органов-мишеней, которые получали 2 курса РТК по 1 г и 6 курсов внутривенной пульс-терапии ЦФ по 500–750 мг (средняя кумулятивная доза — 3 г (диапазон 1–5,5 г) — так называемый *SusLowVas* режим. Следует отметить, что доза ЦФ в этом исследовании была значительно ниже, чем в исследовании *CYCLOPS*, где сравнивали оральный ЦФ и пульс-терапию этим иммуносупрессантом [43]. Наблюдаемая частота ремиссии составила 94% к 6 мес. При проведении сравнения когорты пациенты, получавших режим *SusLowVas*, и сопоставимой группой контроля, включенных в исследования Европейской группы по изучению васкулитов (*EUVAS*), было установлено, что у пациентов основной группы значительно снизился риск смертности, рецидивов и прогрессирование хронической болезни почек [71]. Кроме того, авторы сообщили, что режим *SusLowVas* был ассоциирован со значительно более низкой кумулятивной дозой ГК, чем в исследованиях *CYCLOPS* [43] и *RAVE* (сравнение эффективности индукции ремиссии РТК или ЦФ) [36]. Исследователи предположили, что этот комбинированный режим может превосходить текущий стандарт медицинской помощи при ААВ, особенно при поражении почек на фоне ААВ.

Рассматривая стероидсберегающие стратегии, Е.М. Mioskavsky и соавторы (2018) [74] провели пилотное исследование (*SCOUT*) у 20 пациентов с ГПА или МПА, диагноз был установлен в соответствии с *Chapel Hill Consensus Conference (CHCC)*-критериями, которые получали индукционную терапию РТК 375 мг/м² в неделю в течение 4 нед и 8-недельный курс ГК. 14 (70%) из 20 пациентов достигли полной ремиссии (первичная конечная точка), у 6 развился рецидив заболевания до 24-недельного наблюдения. Эти пациенты сравнивались с 29 пациентами исследования *RAVE* с аналогичными критериями включения. Никаких существенных различий между пациентами *SCOUT* и *RAVE* в фазе ремиссии не отмечено, в то время как у пациентов исследования *SCOUT* наблюдалось уменьшение количества почечных побочных эффектов. Ограничениями исследования были небольшой размер выборки пациентов и исключение пациентов с более серьезными клиническими проявлениями (альвеолярное кровоизлияние, требующее искусственной респираторной поддержки, АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин). Несмотря на свои ограничения, пилотное исследование *SCOUT* продемонстрировало, что снижение дозы ГК у пациентов с ААВ во время индукции ремиссии не только возможно, но и эффективно уменьшает связанные с лечением повреждения и побочные эффекты. Однако эти результаты были оспорены предварительными результатами испытаний *PEXIVAS*, которые недавно были представлены на ежегодной встрече *ACR* в Чикаго (2018). М. Walsh и соавторы (2018) [104]

продемонстрировали, что пациенты, получавшие лечение в режиме ГК в низких дозах, имели результат, аналогичный группе контроля (стандартная группа дозирования ГК); это же касалось и плазмафереза, который не изменил выживаемость и исходы хронической болезни почек при тяжелом ААВ.

Наконец, в настоящее время продолжается многоцентровое РКИ 4-й фазы, специально разработанное для оценки эффективности и безопасности терапии индукции ремиссии: РТК в сочетании с ГК в низких дозах (исследование *LoVAS*) [33]. Надеемся, что его результаты предоставят нам новые данные и свидетельства по этой горячей теме в менеджменте пациентов с ААВ.

Поддерживающая терапия для увеличения длительности ремиссии — это основной и малоизученный на сегодняшний момент вопрос менеджмента пациентов с ААВ. Недавнее ретроспективное исследование по ГПА и МПА показало, что некоторые пациенты могут прекратить поддерживающее иммуносупрессивное лечение более чем на 3 года без развития рецидивов [35]. Следует подчеркнуть, однако, что важными ограничениями исследования были небольшое число включенных пациентов (n=18) и тот факт, что авторы включали пациентов, все еще получавших преднизолон в дозе ниже 5 мг/сут [35].

В качестве терапевтических агентов для поддержания ремиссии при ААВ были предложены препараты, вызывающие деплецию В-клеток [72]. Действительно, в предыдущих исследованиях L. Guillevin (2017) РТК продемонстрировал более высокую эффективность, чем азатиоприн (АЗА), для поддержания ремиссии у пациентов с ААВ [40]. Тем не менее рекомендации относительно поддерживающей дозы и частоты реинфузий РТК еще не опубликованы.

P. Charles и соавторы (2018) [14] недавно опубликовали результаты открытого многоцентрового РКИ, сравнивающего эффективность двух различных режимов РТК для поддержания ремиссии (*MAINRITSAN 2*): «режим с учетом индивидуальных потребностей пациента — индивидуализированная терапия» и «режим с фиксированным графиком». В индивидуализированном режиме РТК вводили, когда количество CD19⁺ В-клеток и/или титры АНЦА менялись по сравнению с предыдущими данными. Тогда как фиксированный режим представлял собой РТК-инфузии 500 мг в 0-й и 14-й день после рандомизации, а затем — каждые 6 мес в течение 18 мес. Эти две группы существенно не различались по частоте рецидивов, времени до рецидива, количеству повреждений во время наблюдения и профилю безопасности. Однако индивидуализированный режим был ассоциирован со значительно меньшим количеством инфузий РТК. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования, чтобы точно определить наиболее правильную стратегию поддерживающего лечения с использованием РТК у пациентов с ААВ, а также определить наиболее точные сроки повторных инфузий.

Наконец, еще одно лекарственное средство, истощающее В-клетки, — белимумаб — недавно протестировано в сочетании с АЗА и ГК в низкой дозе в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ у пациентов с ГПА и МПА для оценки его эффективности и безопасности для поддержания ремиссии (исследование BREVAS) [48]. К сожалению, несмотря на обоснованность и патогенетическую логичность назначения препарата, белимумаб не смог значительно снизить риск рецидива у пациентов с ААВ [48].

Касательно ААВ — ЭГПА, научно-исследовательские данные отличаются от таковых при МПА и ГПА, поэтому мы выделяем его отдельно.

НОВОЕ В ПОНИМАНИИ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ

ЭГПА является сложным и гетерогенным заболеванием с несколькими нереализованными потребностями: в диагностике, классификации и лечении, на что акцентировалось внимание на втором съезде Европейского общества по изучению васкулитов (EUVAS Vasculitis), проходившем во Флоренции 19–21 апреля 2018 г. [26]. В течение последних 12 мес предпринято большое количество попыток улучшить понимание патофизиологических механизмов заболевания, охарактеризовать фенотипы и улучшить лечение, способствуя применению целевой иммунотерапии. В частности, во время поиска литературы по стратегии лечения мы нашли 74 статьи, в том числе 31 клинический случай, 15 обзоров (7 специально посвящены ЭГПА и 9 как по ЭГРП, так и по другим ААВ) и 27 оригинальных работ (12 посвящены исключительно ЭГПА и 15, включая как пациентов с ЭГПА, так и пациентов с другими ААВ).

Достижения в патофизиологии ЭГПА

N. Tsurikisawa и соавторы (2018) [98] исследовали взаимосвязь между количеством эозинофилов в периферической крови, концентрацией в сыворотке крови ИЛ-33, тимусного стромально-го лимфопоэтина (TSLP) и количеством лимфоидных клеток врожденного иммунитета периферической крови (ILC2) у 86 пациентов с ЭГПА в начале заболевания, при рецидиве и на момент ремиссии. Исследователи выявили, что активность ЭГПА коррелировала с количеством ILC2 и концентрацией ИЛ-33 в сыворотке крови, причем последняя не зависела от периферической эозинофилии. Кроме того, R.L. Rhee и соавторы (2018) [85] изучили значение периостина в сыворотке крови как маркера активности заболевания в когорте из 49 пациентов с ЭГПА и определили, что периостин умеренно ассоциировался с тяжестью заболевания во время обострения, но не был диагностически значимым маркером в дифференцировке активного заболевания от неактивного. A. Saku и соавторы (2018) [86], наблюдая 188 пациентов в течение >56 мес, установили, что поддерживающая терапия АЗА и высокое содержание эозино-

филов на момент дебюта заболевания являются независимыми факторами снижения риска рецидивов, тогда как высокие уровни иммуноглобулина Е (IgE) можно рассматривать как фактор риска рецидивов.

Достижения в клинических особенностях ЭГПА

Первая «горячая тема», появившаяся в обзорах литературы прошлого года, была представлена долгосрочными результатами, связанными с ЭГПА, касающимися выживаемости, рецидивов/контроля заболевания, количества поврежденных органов, инвалидности и частоты сопутствующих заболеваний. M. Jung и L. Barra (2018) [51] провели метаанализ, включающий 14 исследований (4/14 посвящены ЭГПА — 888 пациентов), с целью определения частоты инфекций у лиц с тяжелым некротическим васкулитом, получавших ЦФ в сочетании с высокой дозой ГК. Авторы установили, что уровень тяжелых инфекций и смертности, связанной с инфекцией, оставался высоким у 5,6 и 1,7% пациентов соответственно. Основными причинами инвалидности являются астма, вовлечение ЛОР-органов и нервной системы. A. Verti и соавторы (2018) [4] выявили, что пациенты с ЭГПА и atopическими заболеваниями в анамнезе за год до развития васкулита имели более выраженные неконтролируемые проявления астмы, но менее выраженные проявления васкулита в начале заболевания, в частности более редкое развитие почечной недостаточности.

V. Seccia и соавторы (2018) [91] в кросс-секционном анализе, включающем 43 пациента с ЭГПА, продемонстрировали, что несмотря на то что риносинусит остается наиболее частым аспектом вовлечения ЛОР-органов, негативно влияющим на качество жизни и инвалидность пациентов, фарингит также может быть выявлен у определенной части пациентов. При этом одним из основных патогенетических факторов развития фарингита при ЭГПА является стойкий гастроэзофагеальный рефлюкс.

R. Padoan и соавторы (2018) [82], сфокусировав основное внимание на инвалидности, обусловленной поражением нервной системы, и неврологической симптоматике, выявили ее 50% распространенность в группе из 50 пациентов с ЭГПА (25/50), несмотря на ремиссию васкулита. Пациенты с общей суммой баллов по шкале инвалидности (ODSS), превышающей 3 балла на исходном уровне, сохраняли более высокий балл при последнем обследовании, демонстрируя низкий терапевтический ответ. Кроме того, выявлено, что ODSS выше 3 баллов связана с большим количеством неврологических рецидивов.

A. Fina и соавторы (2018) [31] описали одну из самых больших серий пациентов с ЭГПА в педиатрической практике согласно Французскому реферативному центру по редким педиатрическим заболеваниям легких. Исследователи выявили, что у детей с ЭГПА по сравнению со взрослой

когортой была более высокая частота вовлечения ЛОР-органов, сердечно-сосудистой и пищеварительной системы, но реже происходило поражение нервной системы. R. Pacholczak и соавторы (2018) [81] продемонстрировали, что у взрослых пациентов с ЭГПА эндотелиальная дисфункция является ведущим механизмом в прогрессировании атеросклероза и что надлежащее иммуносупрессивное лечение является лучшим методом для предотвращения прогрессирования атеросклероза и будущих сердечно-сосудистых событий.

Достижения в лечении ЭГПА

За последние 12 мес девять исследований были посвящены биологической терапии при ЭГПА — значительно больше по сравнению с опубликованными в предыдущие годы. В них была подчеркнута важность оптимизации фенотипирования заболевания и продвижение индивидуализированной терапии. Больше всего исследований при ЭГПА были посвящены терапии меполизумабом.

Наиболее интересным представляется ретроспективное исследование MIRRA, проведенное J. Steinfeld и соавторами (2019), в котором изучали клиническую эффективность меполизумаба у пациентов с ЭГПА в достижении ремиссии. Использовались два критерия: показатель активности, исходя из Бирмингемского индекса активности васкулита — 0 баллов, и прием пероральных ГК в дозе ниже 4 мг/сут (ремиссия 1/клиническая польза 1) или 7,5 мг/сут (ремиссия 2/клиническая польза 2). Авторы выявили, что при приеме мезолизумаба по сравнению с плацебо у 78% по сравнению с 32% наблюдалось клиническое улучшение 1, а у 87% по сравнению с 53% пациентов — клиническое улучшение 2. Эти данные свидетельствуют, что при комплексном определении клинического эффекта 78–87% пациентов с ЭГПА получали пользу от терапии меполизумабом [96]. В исследовании, проведенном P. Faverio и соавторами (2018), меполизумаб (в дозе 300 мг, вводимой подкожно каждые 4 нед) доказал свою эффективность в продлении периода ремиссии заболевания, что позволило уменьшить применение ГК [30]. Положительные результаты этого исследования, в результате которого все пациенты достигли конечных точек, привели к утверждению в США меполизумаба у взрослых пациентов с ЭГПА Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) в 2018 г. Таким образом, меполизумаб можно официально рассматривать как лекарственный препарат со стероидсберегающим эффектом в случаях рецидивирующего или рефрактерного ЭГПА. Тем не менее наиболее подходящая доза и продолжительность терапии все еще окончательно не определены. Будущие исследования более крупных многонациональных групп населения с длительным периодом наблюдения являются весьма оправданными.

НОВОЕ В ПОНИМАНИИ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА

Новые биомаркеры и достижения в области патофизиологии ВГС-ассоциированного КВ

Клинический спектр КВ, ассоциированного с ВГС, варьирует от асимптоматической формы до тяжелого васкулита и лимфомы. U. Basile и соавторы (2019) исследовали 79 нелеченных пациентов с хронической ВГС-инфекцией для определения серологических биомаркеров, ассоциированных КГ, способствующих возникновению тяжелых осложнений у этих пациентов [2]. 13 пациентов были «наивными» с отрицательными результатами реакции криопреципитации, 28 имели бессимптомную смешанную криоглобулинемию (СК) с низким уровнем криоглобулинов и у 38 определялась симптоматическая СК и высокий уровень КГ II типа. Исследовались уровни IgG и IgM ревматоидного фактора (РФ), свободных легких цепей и компонентов комплемента С3 и С4. Средние уровни РФ-IgM были ниже порогового значения позитивности только у криоглобулиннаивных пациентов, в то время как они были значительно и достоверно выше нормы в двух других подгруппах пациентов ($p < 0,005$). Уровни IgG3 и IgG-РФ были выше при СК III типа ($p < 0,004$, $p < 0,001$ соответственно) по сравнению с I типом. Возможно, это обусловлено тем, что IgG3 фиксирует комплемент в большей степени, чем другие подклассы, активируя таким образом классический путь комплемента [1]. Средние уровни С4-компонента комплемента находились в пределах нормы для всех подгрупп пациентов, но они были значительно выше у «наивных» пациентов по сравнению с подгруппой лиц с бессимптомной СК ($p < 0,005$). Авторы выявили, что уровни С4 постепенно снижались среди групп пациентов («наивные» > бессимптомные > симптомные пациенты), предполагая, что низкие уровни С4 наряду с низкими уровнем криоглобулинов могут представлять биомаркеры активации комплемента. Средние значения свободных легких цепей (k и $k + \lambda$) были выше нормы у всех пациентов с ВГС, демонстрируя прирост по группам («наивные» < бессимптомные < симптомные пациенты).

Этот результат позволяет гипотезировать, что III тип КГ может представлять промежуточное состояние от поликлональной к моноклональной КГ, что отражает существование прогрессирующей эволюции КВ, и позволяет предположить, что свободные k и $k + \lambda$ цепи могут быть маркером этого перехода. Таким образом, у пациентов с ВГС даже низкие уровни КГ, особенно если они ассоциированы с РФ и свободными легкими цепями, могут быть симптомами «красных флагов» для клиницистов даже при отсутствии симптомов васкулита.

F.A. Tucci и соавторы (2018) провели проточный цитометрический анализ В-клеток периферической крови у 30 ВГС-инфицированных пациентов без СК и у 15 здоровых субъектов группы кон-

троля, чтобы исследовать влияние ВГС-инфекции на компартмент В-клеток и спектр В-клеточных рецепторов. Уровень субпопуляции переходных В-клеток памяти среди CD20⁺ В-клеток был значительно выше у пациентов с ВГС по сравнению со здоровыми (12,0 против 6,9%; $p < 0,05$). Напротив, частота наивных и переходных В-клеток была ниже у пациентов с ВГС по сравнению с контрольной группой (19,4 против 26,8% и 1,1 против 2,1% соответственно; оба сравнения с $p < 0,05$). Авторы пришли к выводу, что хроническая ВГС-инфекция, по-видимому, в значительной степени нарушает компартмент В-клеток даже у пациентов без клинически определяемой В-клеточной лимфопрлиферации [99].

Установлено, что ВГС-инфекция вызывает нарушения В-клеток, двухцепочечные разрывы (DSB) и нарушает механизмы репарации ДНК, ведущих к предрасположенности к раку и иммунной дисфункции. На этом основании М.Т. Негазу и соавторы (2018) [45] исследовали активацию В-клеток и стабильность генома у 32 пациентов с ВГС-КВ, получавших прямой противовирусный агент софосбувир в комбинации с рибавирином (RBV), RBV-пегилированный интерферон или даклтасвир. Исследователи оценили экспрессию двух основных В-клеточных факторов: фактора активации В-клеток семейства ФНО (BAFF) и лиганда А, индуцирующего пролиферацию (APRIL), у пациентов с и без ВГС в разные моменты: до лечения, в конце лечения и через 6 и 12 мес. Несмотря на общее клиническое и лабораторное улучшение, показатели BAFF и APRIL были выше на момент окончания лечения и продолжали расти через 1 год после начала лечения, что свидетельствует о непрерывной активации В-клеток даже после завершения противовирусной терапии и достижения эрадикации вируса. Высокие уровни BAFF и APRIL, по-видимому, стимулируют выживание В-клеток и могут быть объяснением рецидивов КГ. Можно сделать вывод, что, несмотря на наблюдаемое первоначальное снижение уровней КГ и элиминации вируса, самореактивные В-клетки остаются активными. Не выявлено различий в исходных уровнях повреждения ДНК между ВГС-инфицированными пациентами с и без КВ, в то время как при ВГС-ассоциированном КВ выявлено значительно более высокие уровни повреждения ДНК на момент окончания лечения и через 6 мес по сравнению с уровнями до лечения ($p < 0,0005$) со значительным снижением и нормализацией до базовых значений через 12 мес [45].

Эти данные согласуются с исследованиями, демонстрирующими высокую частоту рецидивов опухоли у пациентов, получавших противовирусные препараты прямого действия (ПВПД), и их неспособность снизить частоту гепатоцеллюлярного рака у пациентов с ВГС [80].

Р. Konstantinides и соавторы (2018) [58] исследовали кинетику ИЛ-17А и BAFF у пациентов с хроническим гепатитом С с или без КВ на исходном уровне, на момент окончания лечения ПВПД и че-

рез 6 мес и оценивали их взаимодействия с клиренсом вируса. Более высокие уровни как BAFF, так и ИЛ-17А выявлены у пациентов с КВ по сравнению с пациентами без такового. Пациенты, достигшие устойчивого вирусологического ответа (УВО), имели более высокий уровень ИЛ-17А до лечения и более низкие уровни BAFF по сравнению с пациентами без УВО. ИЛ-17А снижался во время и после лечения ПВПД у пациентов, ответивших на терапию, тогда как у пациентов с отсутствием клинического ответа на терапию уровень этого маркера повышался. Это позволяет предположить, что супрессия высвобождения цитокинов может быть связана именно с вирусным клиренсом, а не с противовирусным лечением.

М. Wang и соавторы (2018) [105] исследовали корреляцию С-С-хемокиновых рецепторов 5-го типа (CCR5) и полиморфизмы генов NACHT-LRR-PYD доменсодержащего протеина 3 (NLRP3) у пациентов с повреждением почек вследствие КГ, ассоциированной с ВГС. Являясь важным хемокиновым рецептором, CCR5 играет жизненно важную роль в регуляции Т-клеток, а также в миграции, пролиферации и иммунной функции моноцитов, в то время как NLRP3, подтип семейства NLR, участвует и провоцирует воспалительные заболевания. Анализ полимеразной цепной реакции и типирования по длине рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP) продемонстрировал, что полиморфизмы локуса rs1799987A/G в CCR5 гене и локуса rs35829419A/C в NLRP3 гене значительно различаются у пациентов с и без повреждения почек вследствие ВГС-ассоциированной КГ.

Достижения в лечении и исходах ВГС-ассоциированного КВ

В систематическом обзоре и метаанализе 48 исследований, проведенным Р. Сасоуб и соавторами (2018) [11], ученые оценивали влияние УВО на внепеченочные проявления хронического ВГС после назначения ПВПД. Достижение УВО коррелировало со значительным снижением общей смертности от внепеченочных причин: ОР 0,44 (95% ДИ 0,28–0,67; $p > 0,001$), с более высокой частотой полной ремиссии у пациентов с КВ: ОР 20,76 (95% ДИ 6,73–64,05; $p = 0,01$) и лучшим объективным ответом на лечение у пациентов со злокачественными В-клеточными лимфопрлиферативными заболеваниями: ОР 6,49 (95% ДИ 2,02–20,85; $p = 0,0017$).

ПВПД заметно изменили клинические исходы при лечении пациентов с ВГС. В настоящее время целью противовирусного лечения пациентов с ВГС-КВ является не только достижение УВО, но и симптоматический ответ КВ на лечение и минимизация использования иммуносупрессивной терапии.

А.М. Hassan и соавторы (2018) [44] оценивали влияние терапии софосбувир-даклтасвиром на симптоматический ВГС-ассоциированный КВ и показали достижение 100% УВО на 12-й неделе, а также значительное снижение уровней криогло-

булинов в крові через 12 і 24 нед після завершення лікування ($p < 0,001$) при значительному зниженні концентрацій РФ і підвищенні рівней С3 і С4 в сировотке крові, приближаються до нормальним значенням. У пацієнтів отмечалось значительное улучшение их клінічних симптомів, особливо у осіб з периферическою нейропатією (84,4%) і пурпурою (98,4%) на фоні КВ.

Кроме того, С. Mazzaro і соавтори (2018) [70] досліджували довготривалий ефект ПВППД у 22 пацієнтів з ВГС-асоційованим КВ (без ураження нирок). Все пацієнти стали ВГС-негативними після 4 нед лікування ПВППД. Через 48 нед після початку терапії устійчива регресія пурпури і артралгій наблюдалась відповідно в 8 і 9 випадках; периферическа нейропатія регресировала в 7 випадках, а медіанні значення криокрита знизились з 3 до 2%. Ці данні продемонстрували, що безінтерферонова ПВППД-терапія при ВГС-асоційованом КВ дає високий вірусологічний, задовільний клінічний (при легком или умереном васкуліте) і низький імунологічний відповідь.

L. Gragnani і соавтори (2018) [39] досліджували 182 пацієнта з ВГС (85 з КВ, 54 со СК і 43 — група контролю) для оцінки впливу безінтерферонового лікування на якість життя, безпеку, клінічну ефективність і вірусологічний відповідь. В початку дослідження у пацієнтів з КВ отмечалось більш значительное погіршення фізического і психического компонентів ($p < 0,05$). Після закінчення лікування показателі покращились во всіх групах і значительно у пацієнтів з КВ після досягнення УВО, що підкреслює важливу роль терапії на основі ПВППД в покращенні якості життя у пацієнтів з КВ. Ніяких суттєвих різниць в частоті досягнення УВО між пацієнтами з КВ, КГ і групою контролю не отмечено: УВО на 12-й неділі був досягнут у 166 (91,2%) пацієнтів (77/85 КВ, 48/54 СК, 41/43 групи контролю). Отметим, що період до досягнення УВО був значительно більш продовжительним у більшості пацієнтів з КВ і/или тяжелими проявленнями на момент початку терапії, чим в групі контролю. Ці свідечать о важності ранньої ініціації терапії у пацієнтів з КВ і/или СК, не дожидаючись прогресирования захворювання до тяжелих стадій.

М. Вонассі і соавтори (2018) [6] провели проспективне дослідження для оцінки довготривалих клінічних і імунологічних ефектів ерадикації ВГС з допомогою ПВППД у 46 пацієнтів з ВГС-асоційованим КВ і у 42 бессимптомних пацієнтів з КГ. Все пацієнти досягли устійчивого УВО на 12-й неділі. Длительність наблюдення після ПВППД складала в середнім 24 (17–41) міс і була сопоставимой в обох групах. Режим ПВППД був подобран індивідуально і вибран в відповідстві з доступністю лікарств і рекомендаціями лікаря. Среди пацієнтів з ВГС-асоційованим КВ основними клінічними проявленнями були пурпу-

ра (63%), слабкість (61%), нейропатія (41%) і нефропатія (20%). Среди пацієнтів з нейропатією симптоми покращились у 16 з 19 пацієнтів, з нефропатією — у 6 з 9 наблюдалось повне выздоровлення при досягненні УВО. Ці данні були підтверджені значительним зниженням показателя BVASv3 і відмовою імуносупресивної терапії у >90% пацієнтів к концу періоду наблюдення. На імунологіческом рівні на момент досягнення УВО на 12-й неділі криоглобуліни зберігались у 59 і 45% пацієнтів з ВГС-КВ і бессимптомної КГ відповідно. При останньому візиті во время дослідження криоглобуліни виявлені у ≈20% пацієнтів обох груп, во время як в цілому повний імунологіческий відповідь збільшувался від 43% при УВО на 12-й неділі до 68% — при останньому огляді во время дослідження. По всій видимості, це обумовлено необхідністю визначеного часу для реверсії експансії В-лімфоцитів. У 5 з 46 пацієнтів з ВГС-КВ имел місце рецидив васкуліта во время наблюдення. Уместно підкреслити, що у більшості пацієнтів з рецидивом отмечали цирроз печінки, котрий, вероятно, обумовив зменшення способности елімінувати імунні комплекси вследствие розповсюдженно-го ураження печінки.

Несколько досліджень пацієнтів з ВГС-КВ продемонстрували високі показателі клініческої ремісії через 12–24 нед після ПВППД-терапії [70]. Тем не менше КГ може зберігатися приблизительно у половини пацієнтів. На цьому основанні М. Passerini і соавтори (2018) [83] ретроспективно досліджували 93 пацієнтів з ВГС і КГ, получавших ПВППД для оцінки УВО, побочних ефектів, а також імунного і симптоматического відповідей. Пацієнти були розподілені на симптомних ($n=35$) і бессимптомних з КГ ($n=60$), також 89 пацієнтів без КГ були включені в контрольну групу. Доля пацієнтів, достигших УВО на 12-й неділі, статистически не різнилася між трьома групами (100; 95 і 93,3%; $p=0,29$). Ніяких суттєвих різниць не наблюдалось относительно наявності побочних ефектів. КГ повністю розрешилась у 24 (68,5%) симптомних і 46 (76,7%) бессимптомних пацієнтів ($p=0,47$). Не були виявлені фактори ризику, зв'язанні з персистенцією КГ: збільшення як С4 ($p=0,002$; $p=0,018$), так і С3 ($p=0,0037$; $p=0,031$) наблюдалось як у симптомних, так і бессимптомних пацієнтів з КГ відповідно. С точки зору клініческого відповіду, незважаючи на досягнення УВО, среди 35 симптомних пацієнтів у 12 (34,3%) проявлення хвороби зосталися незмінними і повністю регресировали у 15 (43%). Зберігаючісся симптоми після лікування були більш частими в випадку специфіческих уражень органів: периферическа нейропатія, хроническа хвороба нирок, лімфома, що свідечать о важності початку ПВППД до виникнення потенціально необратимих пошкоджень органів. Причина, по котрій клоны В-кліток і КГ збері-

няються, незважаючи на УВО, залишається невідомою, за виключенням декількох випадків, коли в кінцевому підсумку була діагностована лімфома.

M. Visentini і соавтори (2018) [102] описали 5 пацієнтів з СК II типу: у 1 була діагностована персистируюча форма захворювання, у 4 — поздній рецидив васкуліта, незважаючи на постійно негативну РНК-ВГС в сироватці крові і криопреципітаті і відсутність ознак лімфопатії. У всіх пацієнтів з рецидивом відзначається достатньо поздній (через 1,5 року–13 років після противірусної терапії) рецидив ВГС-лізованого КВ. Дослідники пояснили це підвищеною продукцією імунних комплексів, що свідчить про їхню роль у повторній активації КВ навіть після ерадикації ВГС. Клонні В-клітини, експресуючі В-клітинний рецептор і володіючи як анти-ВГС, так і РФ-активністю, можуть зберігатися в периферическій крові деяких пацієнтів з КВ після ерадикації вірусу. Виходячи з цього, автори припустили, що персистенція клонів В-клітин може залежати, крім ВГС, від їхньої РФ-активності, що підвищує їхню чутливість до стимуляції імунними комплексами. Ці патогенетичні механізми можуть діяти в умовах надмірної продукції клонів В-клітин до їхньої активації і експансії, а потім і до рецидиву захворювання.

У групі з 12 895 пацієнтів з ВГС, отримавших ПВППД, A. Fayed і соавтори (2018) [29] повідомили про 50 випадків ниркової КГ, розвинутої *de novo* після успішного лікування ПВППД. Це підтверджує те, що у пацієнтів відсутня КГ до лікування ПВППД. Інтервал між завершенням лікування ПВППД і початком КВ з ураженням нирок становив $4,3 \pm 1,4$ місяців. При проведенні нефробиопсії виявлено інтерстиціальний фіброз і каналікулярна атрофія у всіх випадках, мембранопроліферативний гломерулонефрит — у 52% і тромботична мікроангіопатія — у 38% пацієнтів. Асоційована криоглобулінемічна пурпура виявлена в 48% випадків. Прогнозниками розвитку хронічної хвороби нирок у цих пацієнтів після успішного лікування ПВППД були вік ($p=0,006$), добовий протеїнурия ($p=0,025$) і сировотковий креатинін ($p=0,023$) на момент встановлення діагнозу. Було припущено, що виникнення КВ після УВО обумовлено збереженням копій ВГС-РНК в клітинах печінки, макрофагах або лімфоцитах, що призводить до стійкої стимуляції імунної системи і формуванню КВ.

Прогрес в терапії КВ, не асоційованого з ВГС

У ретроспективному багатопрофільному когортному дослідженні P. Mason і соавтори (2018) [68] оцінювали ефективність терапевтичного аферезу (ТА) при лікуванні клінічних проявів у 159 пацієнтів з ускладненим КВ. КВ був асоційований з ВГС в 113 (71,1%) випадках, в той час як 42 (26,4%) пацієнта були ВГС-негативними. Найбільш поширеними клінічними со-

стояннями, що призводять до необхідності ТА, були периферическа неуропатія (54,7%), шкірний васкуліт (47,8%) і поліорганний життєво загрожуєчий КВ (8,8%). Середнє число сеансів ТА становило 10 (діапазон — 5–26). Після першого сеансу ТА пацієнтів спостерігали в середньому протягом 4 років (від 2 до 7), жодних побічних ефектів ТА не зареєстровано. Крім противірусних препаратів, більшість пацієнтів (142/159) отримували імуносупресивне лікування разом з ТА (ГК в 86,8% і РТК — в 30,2% випадків). Загальна відповідь на лікування після останнього сеансу ТА була дуже доброю (ремісія — 11,9%) або доброю (значительне покращення — 37,7%) в 83 випадках. Відповідь на ТА і показники виживаності не залежали від наявності ВГС-інфекції, що дозволяє припустити, що пов'язані з КВ ураження внутрішніх органів переважають над основним захворюванням і є детермінантами прогнозу у пацієнтів, підданих ТА.

Що стосується КГ при первинному синдромі Шегрена (пСШ), то P. Brito-Zeron і соавтори (2018) вказали на кореляцію КГ з тяжкістю захворювання [9]. Крім того, в своєму ретроспективному дослідженні S. De Vita і соавтори (2018) [24] продемонстрували, що частота набуття слинних залоз і/або КГ була значально вище ($p=0,0003$) у пацієнтів з пСШ, а рівень КГ корелював з ризиком розвитку лімфопатії, навпаки кореляції з активністю пСШ, згідно з індексом ESSDAI (Індекс активності пСШ Європейської антивірусної ліги — EULAR ESSDAI), не було. У когорті з 255 пацієнтів з пСШ були виділені три групи: пацієнти з розвинутою лімфопатією в час спостереження ($n=12$), з лімфопатією при включенні в дослідження ($n=18$) і пацієнти з пСШ без розвитку лімфопатії в час наступного спостереження ($n=225$, група контролю) [77]. Отек слинних залоз, КГ і індекс активності пСШ ESSDAI оцінювали на момент включення в дослідження, в час періоду спостереження і при діагностиці лімфопатії. Ризик розвитку лімфопроліферативного захворювання при пСШ і активність поточної лімфопатії корелювали зі ступенем набуття слинних залоз, вираженістю КГ і активністю процесу [77].

ВИВОДИ

За попередній рік досягнуті великі успіхи в області розуміння патофізіології васкулітів, розробки і апробації нових терапевтичних агентів. Цей огляд літератури показав, що знання патогенезу і клінічних фенотипів васкулітів є передумовою для переходу до прецизійної і індивідуалізованої медицини при системному васкуліті. Дуже ймовірно, що в найближчому майбутньому декілька недовідомих потребностей в цій області будуть вирішені, що в кінцевому підсумку призведе до покращення якості життя пацієнтів з васкулітами і досягненню довготривалих результатів лікування. Це включає менш токсичні схеми, нові про-

токолы лечения для более быстрой индукции ремиссии и предотвращения рецидивов и поврежденных, а также более эффективные методы лечения для предотвращения возникновения коморбидных состояний.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Basile U., Gulli F., Gragnani L. et al.** (2018) Different biochemical patterns in type II and type III mixed cryoglobulinemia in HCV positive patients. *Dig. Liver Dis.*, 50(9): 938–943.
2. **Basile U., Napodano C., Pocino K. et al.** (2019) Serological profile of asymptomatic HCV positive patients with low level of cryoglobulins. *Biofactors*, 45(3): 318–325.
3. **Berger C.T., Sommer G., Aschwanden M. et al.** (2018) The clinical benefit of imaging in the diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Swiss Med. Wkly.*, 148: w14661.
4. **Berti A., Volcheck G.W., Cornec D. et al.** (2018) Severe/uncontrolled asthma and overall survival in atopic patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Respir. Med.*, 142: 66–72.
5. **Berthod P.E., Aho-Glélé S., Ornetti P. et al.** (2018) CT analysis of the aorta in giant-cell arteritis: a case-control study. *Eur. Radiol.*, 28(9): 3676–3684.
6. **Bonacci M., Lens S., Mariño Z. et al.** (2018) Long-term outcomes of patients with HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis after virologic cure. *Gastroenterology*, 155(2): 311–315.e6.
7. **Bornstein G., Barshack I., Koren-MoRag N. et al.** (2018) Negative temporal artery biopsy: predictive factors for giant cell arteritis diagnosis and alternate diagnoses of patients without arteritis. *Clin. Rheumatol.*, 37(10): 2819–2824.
8. **Braun J., Baraliakos X., Fruth M.** (2018) The role of 18F-FDG positron emission tomography for the diagnosis of vasculitides. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 36(Suppl. 114): S108–S114.
9. **Brito-Zerón P., Acar-Denizli N., Ng W.F. et al.** (2018) How immunological profile drives clinical phenotype of primary Sjögren's syndrome at diagnosis: analysis of 10,500 patients (Sjögren Big Data Project). *Clin. Exp. Rheumatol.*, 36(Suppl. 112): S102–S112.
10. **Burja B., Feichtinger J., Lakota K. et al.** (2019) Utility of serological biomarkers for giant cell arteritis in a large cohort of treatment-naïve patients. *Clin. Rheumatol.*, 38(2): 317–329.
11. **Cacoub P., Desbois A.C., Comarmond C., Saadoun D.** (2018) Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Gut*, 67(11): 2025–2034.
12. **Calderón-Goercke M., Loricera J., Aldasoro V. et al.** (2019) Tocilizumab in giant cell arteritis. Observational, open-label multicenter study of 134 patients in clinical practice. *Semin. Arth. Rheum.*, 49(1): 126–135. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.01.003.
13. **Cavalli G., Tomelleri A., Di Napoli D. et al.** (2018) Prevalence of Takayasu arteritis in young women with acute ischemic heart disease. *Int. J. Cardiol.*, 252: 21–23.
14. **Charles P., Terrier B., Perrodeau É. et al.** (2018) Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann. Rheum. Dis.*, 77(8): 1143–1149.
15. **Chazal T., Lhote R., Rey G. et al.** (2018) Giant-cell arteritis-related mortality in France: A multiple-cause-of-death analysis. *Autoimmun. Rev.*, 17(12): 1219–1224.
16. **Chen S.F., Wang F.M., Li Z.Y. et al.** (2018) Myeloperoxidase influences the complement regulatory activity of complement factor H. *Rheumatology (Oxford)*, 57(12): 2213–24.
17. **Chen Z., Li J., Yang Y. et al.** (2018) The renal artery is involved in Chinese Takayasu's arteritis patients. *Kidney Int.*, 93(1): 245–251.
18. **Chrysidis S., Duftner C., Dejaco C. et al.** (2018) Definitions and reliability assessment of elementary ultrasound lesions in giant cell arteritis: a study from the OMERACT Large Vessel Vasculitis Ultrasound Working Group. *RMD Open*, 4(1): e000598.
19. **Ciccio F., Ferrante A., Guggino G. et al.** (2018) CD3 immunohistochemistry is helpful in the diagnosis of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*, 57(8): 1377–1380.
20. **Cilliers A.M., Adams P.E., Ntsinjana H., Kala U.** (2018) Review of children with Takayasu's arteritis at a Southern African tertiary care centre. *Cardiol. Young.*, 28: 1129–1135.
21. **Conway R., O'Neill L., McCarthy G.M. et al.** (2018) Interleukin 12 and interleukin 23 play key pathogenic roles in inflammatory and proliferative pathways in giant cell arteritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 77: 1815–1824.
22. **Conway R., O'Neill L., Gallagher P. et al.** (2018) Ustekinumab for refractory giant cell arteritis: A prospective 52-week trial. *Semin. Arthritis Rheum.*, 48(3): 523–528.
23. **De Graeff N., Groot N., Brogan P. et al.** (2019) European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides – the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)*, 58(4): 656–671.
24. **De Vita S., Gandolfo S., Zandonella Callegher S. et al.** (2018) The evaluation of disease activity in Sjögren's syndrome based on the degree of MALT involvement: glandular swelling and cryoglobulinaemia compared to ESSDAI in a cohort study. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 36(Suppl. 112): S150–S156.
25. **Dejaco C., Ramiro S., Duftner C. et al.** (2018) EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann. Rheum. Dis.*, 77(5): 636–643.
26. **Emmi G., Salvarani C., Prisco D. et al.** (2018) Highlights of the 2nd EU- VAS Vasculitis Course. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 36(Suppl. 111): S3–S11.
27. **Emsen B., Benali K., Mahida B. et al.** (2018) Comparison between visual and numerical metrics for the evaluation of patients with Takayasu arteritis with 18F-FDG-PET. *Nucl. Med. Commun.*, 39(8): 779–788.
28. **Espigol-Frigolé G., Planas-Rigol E., Lozano E. et al.** (2018) Expression and function of IL12/23 related cytokine subunits (p35, p40, and p19) in giant-cell arteritis lesions: contribution of p40 to Th1- and Th17-mediated inflammatory pathways. *Front Immunol.*, 9: 809.
29. **Fayed A., El Nokeety M.M., Samy Abdelaziz T. et al.** (2018) Incidence and characteristics of de novo renal cryoglobulinemia after direct-acting antivirals treatment in an Egyptian hepatitis C cohort. *Nephron.*, 140: 275–281.
30. **Faverio P., Bonaiti G., Bini F. et al.** (2018) Mepolizumab as the first targeted treatment for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a review of current evidence and potential place in therapy. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 14: 2385–2396.
31. **Fina A., Dubus J.C., Tran A. et al.** (2018) Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in children: Data from the French Respiratory Rare cohort. *Pediatr. Pulmonol.*, 53(12): 1640–1650.
32. **Flaus A., Granjon D., Habouzit V. et al.** (2018) Unusual and diffuse hypermetabolism in routine 18F-FDG PET/CT of the supra-aortic vessels in biopsy-positive giant cell arteritis. *Clin. Nucl. Med.*, 43(9): e336–e337.
33. **Furuta S., Sugiyama T., Umibe T. et al.** (2017) Low-dose glucocorticoids plus rituximab versus high-dose glucocorticoids plus rituximab for remission induction in ANCA-associated vasculitis (LoVAS): protocol for a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *BMJ Open*, 7(12): e018748.
34. **Gale S., Wilson J.C., Chia J. et al.** (2018) Risk associated with cumulative oral glucocorticoid use in patients with giant cell arteritis in real-world databases from the USA and UK. *Rheumatol. Ther.*, 5(2): 327–340.
35. **Gapud E.J., Manno R., Seo P. et al.** (2018) Long-term clinical course of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis patients off maintenance therapy. *Cureus*, 10: e2372.
36. **Geetha D., Specks U., Stone J.H. et al.** (2015) Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 26(4): 976–985.
37. **Gloor A.D., Yerly D., Adler S. et al.** (2018) Immuno-monitoring reveals an extended subclinical disease activity in tocilizumab-

treated giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*, 57(10): 1795–801. doi: 10.1093/rheumatology/key158.

38. **Goel R., Danda D., Joseph G. et al.** (2018) Long-term outcome of 251 patients with Takayasu arteritis on combination immunosuppressant therapy: Single centre experience from a large tertiary care teaching hospital in Southern India. *Semin. Arthritis Rheum.*, 47(5): 718–726.

39. **Gragnani L., Cerretelli G., Lorini S. et al.** (2018) Interferon-free therapy in hepatitis C virus mixed cryoglobulinaemia: a prospective, controlled, clinical and quality of life analysis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 48(4): 440–450.

40. **Guillevin L.** (2017) Maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides. *Clin. Exp. Rheumatol.*, (Suppl. 103): S199–S201.

41. **Hadjadj J., Canaud G., Mirault T. et al.** (2018) mTOR pathway is activated in endothelial cells from patients with Takayasu arteritis and is modulated by serum immunoglobulin G. *Rheumatology (Oxford)*, 57(6): 1011–1020.

42. **Halbach C., McClelland C.M., Chen J. et al.** (2018) Use of noninvasive imaging in giant cell arteritis. *Asia Pac. J. Ophthalmol.*, 7(4): 260–264.

43. **Harper L., Morgan M.D., Walsh M. et al.** (2012) Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann. Rheum. Dis.*, 71(6): 955–960.

44. **Hassan A.M., Osman H.A., Mahmoud H.S. et al.** (2018) Sofosbuvir-daclatasvir improves hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia: Upper Egypt experience. *Infect. Drug. Resist.*, 11: 895–901.

45. **Hegazy M.T., Allam W.R., Hussein M.A. et al.** (2018) Increased genomic instability following treatment with direct acting anti-hepatitis C virus drugs. *EBioMedicine*, 35: 106–113.

46. **Hočevár A., Ješe R., Rotar Ž., Tomšič M.** (2019) Does leflunomide have a role in giant cell arteritis? An open-label study. *Clin. Rheumatol.*, 38(2): 291–296.

47. **Ironi G., Tombetti E., Napolitano A. et al.** (2018) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging detects vessel wall inflammation in patients with giant cell arteritis. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 11(12): 1879–1882.

48. **Jayne D., Blockmans D., Luqmani R. et al.** (2019) Efficacy and safety of belimumab and azathioprine for maintenance of remission in ANCA-associated vasculitis: a randomized controlled study. *Arth. Rheumatol.*, 71(6): 952–963.

49. **Jones R.B., Hiemstra T.F., Ballarin J. et al.** (2019) Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 78(3): 399–405.

50. **Jung J.H., Lee Y.H., Song G.G. et al.** (2018) Endovascular versus open surgical intervention in patients with Takayasu's arteritis: a meta-analysis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 55(6): 888–899.

51. **Jung M., Barra L.** (2018) Rate of infections in severe necrotising vasculitis patients treated with cyclophosphamide induction therapy: a meta-analysis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 36(Suppl. 111): S129–S134.

52. **Kebed D.T., Bois J.P., Connolly H.M. et al.** (2018) Spectrum of Aortic Disease in the Giant Cell Arteritis Population. *Am. J. Cardiol.*, 121(4): 501–508.

53. **Kermani T.A., Sreih A.G., Cuthbertson D. et al.** (2018) Evaluation of damage in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*, 57(2): 322–328.

54. **Kim H., Barra L.** (2018) Ischemic complications in Takayasu's arteritis: A meta-analysis. *Semin. Arth. Rheum.*, 47(6): 900–906.

55. **Kling L., Krämer B.K., Yard B.A., Kälisch A.I.** (2018) The adenosinergic system: a potential player in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis? *Clin. Exp. Rheumatol.*, 36(Suppl. 111): S143–S151.

56. **Kong X., Ma L., Ji Z. et al.** (2018) Pro-fibrotic effect of IL-6 via aortic adventitial fibroblasts indicates IL-6 as a treatment target in Takayasu arteritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 36(1): 62–72.

57. **Kong X., Zhang X., Lv P. et al.** (2018) Treatment of Takayasu arteritis with the IL-6R antibody tocilizumab vs. cyclophosphamide. *Int. J. Cardiol.*, 266: 222–228.

58. **Konstantinides P., Alexopoulou A., Hadziyannis E. et al.** (2018) Interleukin-17A and B-cell activating factor in chronic hepatitis C patients with or without asymptomatic mixed cryoglobulinemia: effects of antiviral treatment and correlations with vitamin D. *Ann. Gastroenterol.*, 31(6): 705–711.

59. **Kwon O.C., Lee S.W., Park Y.B. et al.** (2018) Extravascular manifestations of Takayasu arteritis: focusing on the features shared with spondyloarthritis. *Arth. Res. Ther.*, 20(1): 142.

60. **Lee Y.H., Song G.G.** (2018) Overall and cause-specific mortality in giant cell arteritis: A meta-analysis. *Z. Rheumatol.*, 77(10): 946–951.

61. **Li Z., Zheng Z., Ding J. et al.** (2019) Contrast-enhanced ultrasonography for monitoring arterial inflammation in Takayasu arteritis. *J. Rheumatol.*, 46(6): 616–622.

62. **Li Z.Q., Zheng Z.H., Du W.L. et al.** (2018) Association between platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio with disease activity in Takayasu arteritis patients. *Arth. Res. Ther.*, 20(9): 713–718.

63. **Lilliebladh S., Johansson Å., Pettersson Å. et al.** (2018) Phenotypic characterization of circulating CD4. *J. Immunol. Res.*, 2018: 6984563.

64. **Liozon E., De Boysson H., Dalmay F. et al.** (2018) Development of giant cell arteritis after treating polymyalgia or peripheral arthritis: a retrospective case-control study. *J. Rheumatol.*, 45(5): 678–685.

65. **Lottspeich C., Dechant C., Köhler A. et al.** (2019) Assessment of Disease Activity in Takayasu Arteritis: Potential Role of Contrast-Enhanced Ultrasound. *Ultraschall Med.* [Epub ahead of print].

66. **Ma L.Y., Li C.L., Ma L.L. et al.** (2019) Value of contrast-enhanced ultrasonography of the carotid artery for evaluating disease activity in Takayasu arteritis. *Arth. Res. Ther.*, 21: 24.

67. **Maciejewski-Duval A., Comarmond C., Leroyer A. et al.** (2018) mTOR pathway activation in large vessel vasculitis. *J. Autoimmun.*, 94: 99–109.

68. **Marson P., Monti G., Montani F. et al.** (2018) Apheresis treatment of cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre cohort study of 159 patients. *Transfus. Apher. Sci.*, 57: 639–645.

69. **Matayoshi T., Kamide K., Tanaka R. et al.** (2018) Factors associated with outcomes of percutaneous transluminal renal angioplasty in patients with renal artery stenosis: a retrospective analysis of 50 consecutive cases. *Int. J. Hypertens.*, 2018: 1952685. doi: 10.1155/2018/1952685.

70. **Mazzaro C., Dal Maso L., Quartuccio L. et al.** (2018) Long-term effects of the new direct antiviral agents (DAAs) therapy for HCV-related mixed cryoglobulinaemia without renal involvement: a multicentre open-label study. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 36(Suppl. 111): S107–S114.

71. **McAdoo S.P., Medjeral-Thomas N., Gopaluni S. et al.** (2019) Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephro. Dial. Transplant.*, 34: 63–73.

72. **McClure M., Gopaluni S., Jayne D., Jones R.** (2018) B cell therapy in ANCA-associated vasculitis: current and emerging treatment options. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 14(10): 580–591.

73. **Mekinian A., Resche-Rigon M., Comarmond C. et al.** (2018) Efficacy of tocilizumab in Takayasu arteritis: Multicenter retrospective study of 46 patients. *J. Autoimmun.*, 91: 55–60.

74. **Miloslavsky E.M., Niles J.L., Wallace Z.S. et al.** (2018) Reducing glucocorticoid duration in ANCA-associated vasculitis: A pilot trial. *Semin. Arth. Rheum.*, 48(2): 288–292.

75. **Monti S., Floris A., Ponte C.B. et al.** (2018) The proposed role of ultrasound in the management of giant cell arteritis in routine clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*, 57(1): 112–119.

76. **Monti S., Floris A., Ponte C. et al.** (2018) The use of ultrasound to assess giant cell arteritis: review of the current evidence and practical guide for the rheumatologist. *Rheumatology (Oxford)*, 57(2): 227–235.

77. **Moutsopoulos H.M., Skopouli F.N.** (2018) Sjögren's syndrome: disease activity indexes! Do they make us better clinicians or technicians? *Clin. Exp. Rheumatol.*, 36(Suppl. 112): S29–S30.

78. **Muratore F., Crescentini F., Spaggiari L. et al.** (2019) Aortic dilatation in patients with large vessel vasculitis: A longitudinal case control study using PET/CT. *Semin. Arthritis Rheum.*, 48(6): 1074–1082.

79. **Oh L.J., Wong E., Andrici J. et al.** (2018) Full blood count as an ancillary test to support the diagnosis of giant cell arteritis. *Intern. Med. J.*, 48(4): 408–413.

80. **Örmeci N.** (2019) HCC incidence and recurrence after DAAs: new insights. *Hepatoma Res.*, 5: 11.

81. **Pacholczak R., Bazan-Socha S., Iwaniec T. et al.** (2018) Endothelial dysfunction in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Clin. Rheumatol.*, 38(8): 417–24.

82. **Padoan R., Marconato M., Felicetti M. et al.** (2018) Overall Disability Sum Score for Clinical Assessment of Neurological Involvement in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *J. Clin. Rheumatol.*, 24(4): 197–202. doi: 10.1097/RHU.0000000000000713.

83. **Passerini M., Schiavini M., Magni C.F. et al.** (2018) Are direct-acting antivirals safe and effective in hepatitis C virus-cryoglobulinemia? virological, immunological, and clinical data from a real-life experience. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 30(10): 1208–1215.

84. **Reichenbach S., Adler S., Bonel H. et al.** (2018) Magnetic resonance angiography in giant cell arteritis: results of a randomized controlled trial of tocilizumab in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*, 57(6): 982–986.

85. **Rhee R.L., Holweg C.T., Wong K. et al.** (2018) Serum peristin as a biomarker in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *PLoS One*, 13(10): e0205768.

86. **Saku A., Furuta S., Hiraguri M. et al.** (2018) Longterm outcomes of 188 Japanese patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J. Rheumatol.*, 45(8): 1159–66.

87. **Sammel A.M., Hsiao E., Schembri G. et al.** (2019) Diagnostic accuracy of PET/CT scan of the head, neck and chest for giant cell arteritis: the double-blinded Giant Cell Arteritis and PET Scan (GAPS) Study. *Arth. Rheum.*, 71(8): 1319–1328. doi: 10.1002/art.40864.

88. **Samson M., Devilliers H., Ly K.H. et al.** (2018) Tocilizumab as an add-on therapy to glucocorticoids during the first 3 months of treatment of Giant cell arteritis: A prospective study. *Eur. J. Intern. Med.*, 57: 96–104.

89. **Sato W., T. Sato T., Iino T. et al.** (2019) Visualization of arterial wall vascularization using superb microvascular imaging in active-stage Takayasu arteritis. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*, 20(6): 719.

90. **Schmalzing M., Gadeholt O., Gernert M. et al.** (2018) Tocilizumab in Large Vessel Vasculitis – Different Routes of Administration. *Open Rheumatol. J.*, 12: 152–159.

91. **Secchia V., Cristofani-Mencacci L., Dal-Lan I. et al.** (2018) Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and laryngeal involvement: review of the literature and a cross-sectional prospective experience. *J. Laryngol. Otol.*, 132(7): 619–623.

92. **Slart RHJA, Writing group; reviewer group; Members of EANM Cardiovascular; Members of EANM infection & inflammation; Members of Committees, SNMMI Cardiovascular; Members of council, PET interest group; Members of ASNC; EANM committee coordinator** (2018) FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, 45(7): 1250–1269.

93. **Sommer N.N., Treitl K.M., Coppentra T.H. et al.** (2018) Three-dimensional high-resolution black-blood magnetic resonance imaging for detection of arteritic anterior ischemic optic neuropathy in patients with giant cell arteritis. *Invest. Radiol.*, 53(11): 698–704.

94. **Soriano A., Pazzola G., Boiardi L. et al.** (2018) Distribution patterns of 18F-fluorodeoxy-glucose in large vessels of Takayasu's and giant cell arteritis using positron emission tomography. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 36(Suppl. 111): S99–S106.

95. **Soto M.E., Montufar-Robles I., Jiménez-Morales S. et al.** (2019) An association study in ITPN22 suggests that is a risk factor to Takayasu's arteritis. *Inflam. Res.*, 68(3): 195–201.

96. **Steinfeld J., Bradford E.S., Brown J. et al.** (2019) Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 143(6): 2170–2177.

97. **Terao C., Yoshifuji H., Matsumura T. et al.** (2018) Genetic determinants and an epistasis of LILRA3 and HLA-B*52 in Takayasu arteritis. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 115(51): 13045–13050.

98. **Tsurikisawa N., Oshikata C., Watanabe M. et al.** (2018) Innate immune response reflects disease activity in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Clin. Exp. Allergy*, 48(10): 1305–1316.

99. **Tucci F.A., Kitanovski S., Johansson P. et al.** (2018) Biased IGH VDJ gene repertoire and clonal expansions in B cells of chronically hepatitis C virus-infected individuals. *Blood*, 131(5): 546–557.

100. **Qi Y., Yang L., Zhang H. et al.** (2018) The presentation and management of hypertension in a large cohort of Takayasu arteritis. *Clin. Rheumatol.*, 37(10): 2781–2788.

101. **Quinn K.A., Ahlman M.A., Malayeri A.A. et al.** (2018) Comparison of magnetic resonance angiography and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in large- vessel vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 77(8): 1165–1171.

102. **Visentini M., Quartuccio L., Del Padre M. et al.** (2018) Late relapses of hepatitis C virus- cured mixed cryoglobulinaemia associated with infection or cancer. *Rheumatology (Oxford)*, 57(10): 1870–1871.

103. **Vitiello G., Orsi Battaglini C., Carli G. et al.** (2018) Tocilizumab in giant cell arteritis: a real-life retrospective study. *Angiology.*, 69(9): 763–769.

104. **Walsh M., Merkel P.A., Jayne D.** (2018) The Effects of Plasma Exchange and Reduced-Dose Glucocorticoids during Remission-Induction for Treatment of Severe ANCA-Associated Vasculitis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.*, 70(Suppl. 10).

105. **Wang M., Liu Q., Liu C.** (2018) Correlation of CCR5 and NLRP3 gene polymorphisms with renal damage due to hepatitis C virus-related cryoglobulinemia. *Exp. Ther. Med.*, 16(4): 3055–3059.

106. **Zhang H., Watanabe R., Berry G.J. et al.** (2018) Inhibition of JAK-STAT Signaling Suppresses Pathogenic Immune Responses in Medium and Large Vessel Vasculitis. *Circulation.*, 137(18): 1934–1948.

107. **Zheng T., Zhu S., Ou J.F. et al.** (2019) Treatment with corticosteroid and/or immunosuppressive agents before surgery can effectively improve the surgical outcome in patients with Takayasu's arteritis. *J. Invest. Surg.*, 32(3): 220–227. doi: 10.1080/08941939.2017.1408718.

НОВЕ В РОЗУМІННІ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ, КЛІНІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ТА ЛІКУВАННІ СИСТЕМНИХ ВАСКУЛІТІВ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ЗА 2018–2019 РР.

**І.Ю. Головач¹, Є.Д. Єгудіна²,
С.Х. Тер-Вартаньян²**

¹Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, Київ

²Клініка сучасної ревматології, Київ

Резюме. Системні васкуліти є системними автоімунними захворюваннями. Ця патологія характеризується широким спектром клінічних проявів і ускладнень, з потенційним залученням до патологічного процесу будь-якого органа і системи, що призводять до інвалідизації пацієнтів. **Мета дослідження:** з'ясувати, чи можуть наявні дані літератури за останні два роки відкрити нові можливості у прецизійній та індивідуалізованій терапії системних васкулітів. **Матеріал і методи.** У цій роботі представлений огляд літератури, присвячений патофізіології, клінічним особливостям і лікуванню системних васкулітів судин дрібного і великого калібру, кріоглобулінемічного васкуліту, виходячи з проведено-

го пошуку англомовних статей у базах Medline і PubMed, опублікованих із січня 2018 р. по червень 2019 р. **Результати й обговорення.** Фундаментальні дослідження останніх 12 міс підтверджують попередні докази того, що антинеїтрофільні цитоплазматичні антитіла (АНЦА), що викликають надмірне утворення позаклітинної нейтрофільної пастки і активацію комплекменту, відіграють провідну роль у патогенезі АНЦА-асоційованих васкулітів. Підкреслено ключову роль CD4⁺ Т-клітин у розвитку гранулематозного запалення і пошкодження тканин при васкулітах. Дані нових досліджень, присвячених патогенезу васкулітів, сприяли появі нових варіантів терапевтичних стратегій, спрямованих на поліпшення довгострокових результатів лікування пацієнтів. Тоцилізумаб все частіше застосовують для лікування васкулітів великого калібру, і зростаючі дані підтверджують його ефективність у звичайній клінічній практиці. Отримано багатообіцяючі дані про застосування лефлуноמידу як стероїдзберігаючого агента при гігантоклітинному артеріїті та устекінумабу у пацієнтів із рефрактерним типом цього васкуліту. Мофетилу мікофенолат не поступався циклофосфамідів індукції ремісії. **Висновки.** За попередній рік досягнуті величезні успіхи щодо розуміння патофізіології васкулітів, розроблення та апробації нових терапевтичних агентів. Цей огляд літератури показав, що знання патогенезу і клінічних фенотипів васкулітів є передумовою для переходу до прецизійної та індивідуалізованої медицини при васкулітах.

Ключові слова: системний васкуліт, гігантоклітинний артеріїт, артеріїт Такаясу, антинеїтрофільні цитоплазматичні антитіла, асоційований васкуліт, мікроскопічний поліангіїт, гранулематоз із поліангіїтом, еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом, кріоглобулінемічний васкуліт.

NEW IN UNDERSTANDING OF THE PATHOPHYSIOLOGY, CLINICAL FEATURES AND TREATMENT OF SYSTEMIC VASCULITIS: A LITERATURE REVIEW 2018–2019

I. Yu. Golovach¹, Ye. D. Yehudina², S. Kh. Ter-Vartanian²

¹«Feofaniya» Clinical Hospital
State Management of Affairs, Kyiv

²Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv

Abstract. Systemic vasculitis is a systemic autoimmune disease. This pathology is characterized by a wide range of clinical manifestations and com-

plications, with the potential involvement of any organ and system in the pathological process and leading to disability of patients. **The purpose of the study:** to find out whether the available literature data over the past two years can open up new possibilities in the precision and individualized treatment of systemic vasculitis. **Material and methods.** This work provides a review of the literature on pathophysiology, clinical features and treatment of systemic vasculitis of small and large caliber vessels, cryoglobulinemic vasculitis, based on a search of English-language articles in the Medline and PubMed databases published from January 2018 to June 2019. **Results and discussions.** Fundamental studies of the last 12 months confirm previous evidence that anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA), causing excessive formation of an extracellular neutrophilic trap and activation of complement, play a leading role in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. The key role of CD4⁺ T cells in the development of granulomatous inflammation and tissue damage in vasculitis is emphasized. Data from new studies on the pathogenesis of vasculitis have contributed to the emergence of new options for therapeutic strategies aimed at improving the long-term results of treatment of patients. Tocilizumab is increasingly being used to treat large caliber vasculitis, and growing evidence confirms its effectiveness in routine clinical practice. Promising data have been obtained on the use of leflunomide as a steroid-saving steroid agent for giant cell arteritis and ustekinum in patients with refractory type of this vasculitis. Micophenolate mofetil was not inferior to cyclophosphamide in the induction of remission. **Conclusions.** Over the previous year, tremendous progress has been made in understanding the pathophysiology of vasculitis, developing and testing new therapeutic agents. This review of the literature showed that knowledge of the pathogenesis and clinical phenotypes of vasculitis is a prerequisite for the transition to precision and individualized medicine for vasculitis.

Key words: systemic vasculitis, giant cell arteritis, Takayasu's arteritis, antineutrophil cytoplasmic antibodies, associated vasculitis, microscopic polyangiitis, granulomatosis with polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, cryoglobulinemic vasculitis.

Адрес для переписки:

Головач Ирина Юрьевна
03142, Киев, ул. Заболотного, 21
Клиническая больница «Феофания» ГУД,
Центр ревматологии
E-mail: golovachirina@gmail.com