

# Клиническое значение атипичных антинейтрофильных антител у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами

А.С. Зыкова<sup>1,3</sup>, Н.М. Буланов<sup>1</sup>, Е.П. Гитель<sup>2</sup>, О.В. Новикова<sup>2</sup>,  
Е.Д. Сафонова<sup>3</sup>, М.Л. Буланова<sup>4</sup>, П.И. Новиков<sup>1</sup>, С.В. Моисеев<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва  
<sup>2</sup>Централизованная лабораторно-диагностическая служба, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, <sup>3</sup>Кафедра внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, <sup>4</sup>ГБУЗ Владимирская областная клиническая больница, Владимир

**Для корреспонденции:**  
А.С. Зыкова. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. ansezy@gmail.com.

**Для цитирования:**  
Зыкова А.С., Буланов Н.М., Гитель Е.П. и др. Клиническое значение атипичных антинейтрофильных антител у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами. Клин фармакол тер 2019;28(3): 34-38.

**Цель.** Определить частоту выявления и клиническое значение атипичных антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) к лизосомальному мембранному гликопротеину 2 (LAMP2) у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами (ААВ).

**Материал и методы.** В исследование были включены 59 пациентов (22 мужчины и 37 женщин, средний возраст  $52,5 \pm 14,3$  лет) с впервые диагностированным ААВ ( $n=35$ ) или рецидивом заболевания ( $n=24$ ). Диагноз заболевания устанавливали в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов и/или определением, принятом на конференции в Чепел-Хилле в 2012 г. Дополнительным критерием включения была величина суммарного балла BVAS (v.3)  $\geq 3$ . Контрольную группу составили 36 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Концентрацию АНЦА к протеиназе-3, миелопероксидазе и LAMP-2 определяли с помощью иммуноферментного анализа.

**Результаты.** На основании анализа концентрации антител к LAMP-2 в контрольной группе был установлен верхний порог референсных значений, равный 48,9 нг/мл. Медиана концентрации антител к LAMP-2 в группе пациентов с ААВ (42,1 нг/мл) была достоверно выше, чем в контрольной группе (37,1 нг/мл,  $p < 0,001$ ), однако она превышала пороговое значение только у 6 (10,1%) из 59 пациентов. После достижения ремиссии ААВ концентрация антител к LAMP-2 достоверно не изменилась ( $p=0,079$ ). В то же время, АНЦА к протеиназе-3 и миелопероксидазе были выявлены у 89,8% пациентов с ААВ.

**Заключение.** Полученные данные демонстрируют низкую информативность концентрации атипичных АНЦА к LAMP-2 в оценке активности ААВ.

**Ключевые слова.** АНЦА, гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, системные васкулиты, гликопротеин лизосомальной мембраны 2.

**В**аскулиты, ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), представляют собой группу системных аутоиммунных заболеваний, характерными чертами которых являются некротизирующее поражение стенок преимущественно мелких сосудов и наличие АНЦА к протеиназе-3 (ПР3) или миелопероксидазе (МПО) в циркуляции. АНЦА активируют праймированные нейтрофилы, которые оказывают повреждающее действие на мелкие сосуды, что считают одним из ключевых этапов патогенеза АНЦА-ассоциированных васкулитов (ААВ) [1]. У части пациентов с ААВ, прежде всего с локальным вариантом гранулематоза с полиангиитом и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом, обнаружить АНЦА в сыворотке крови не удается. Кроме того, концентрация антител плохо коррелирует с активностью заболевания и не позволяет надежно прогнозировать рецидивы ААВ. Помимо ПР3 и МПО, АНЦА могут быть направлены против других молекул, входящих в состав нейтрофилов, в том числе эластазы, дефензина, лактоферрина,  $\alpha$ -енолазы, азуроцидина, бактерицидного белка, повышающего проницаемость, катепсина G и лизосомального мембранного гликопротеина-2 (LAMP-2). Патогенетическое значение этих аутоантител (так называемых атипичных АНЦА) остается неясным.

Основные функции LAMP-2, гликозилированного мембранного белка, экспрессируемого в лизосомах и на поверхности нейтрофилов и эпителия почечного клубочка, — поддержание целостности лизосом, регуляция молекулярного транспорта через мембраны лизосом и слияния лизосом с фагосомой, опосредованная шапероном аутофагия и презентация [2]. Генетический дефицит LAMP-2 у пациентов с болезнью Данона приводит к тяжелому поражению сердца и мышечной ткани, опосредованному

дисфункцией лизосом. Антитела к LAMP-2 были первоначально обнаружены Kaip и соавт. у 13 из 15 пациентов с активным ААВ и малоиммунным гломерулонефритом с полулуниями [3]. В экспериментальных работах было показано, что пассивная иммунизация рекомбинантным кроличьим иммуноглобулином G к LAMP-2 или активная иммунизация рекомбинантным FimH, бактериальным адгезивным белком грамотрицательных бактерий, имеющим один общий с LAMP-2 эпитоп, могут индуцировать развитие малоиммунного гломерулонефрита с полулуниями у крыс, что подтверждает участие антител к LAMP-2 в патогенезе заболевания [4]. Однако результаты клинических исследований, в которых изучалось значение антител к LAMP-2 у пациентов с ААВ, оказались противоречивыми.

Целью исследования было изучение частоты выявления и клинического значения антител к LAMP-2 у пациентов с активным ААВ.

### Материал и методы

В исследование включали пациентов с впервые диагностированным ААВ или рецидивом заболевания, у которых суммарный Бирмингемский индекс активности васкулита (BVAS, v.3) составлял по крайней мере 3 балла. Диагноз гранулематоза с полиангиитом (ГПА) и микроскопического полиангиита (МПА) устанавливали в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (1990 г.) и/или определением, принятом на конференции в Чепел-Хилле в 2012 г. [5,6]. Пациентов с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом в исследование не включали. Все пациенты были набраны в Клинике им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (г. Москва) и Владимирской областной клинической больнице. Контрольную группу составили 36 здоровых добровольцев, в том числе 9 мужчин и 27 женщин в возрасте в среднем  $55,7 \pm 12,4$  года. Все участники исследования дали письменное информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

У всех пациентов основной и контрольной групп были взяты образцы сыворотки крови, которые хранили при температуре  $-80^\circ \text{C}$ . У 28 пациентов исследуемой группы забор сыворотки крови повторили через 3–38 мес. (медиана 16 мес.) после достижения ремиссии заболевания. Количественное определение АНЦА проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА; АНЦА к ПР3 и МПО). Концентрацию антител к LAMP-2 определяли с использованием коммерческого набора ИФА (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., КНР) в соответствии с инструкцией производителя. Оптическую плотность определяли при 450 нм с использованием планшет-ридера для микротитрования. Для определения концентрации (нг/мл) неизвестного образца была использована стандартная кривая. Чувствительность коммерческого набора составляла 1,0 нг/мл.

Серопозитивность к антителам LAMP-2 определяли как значение, превышающее верхнюю границу доверительного интервала (97,5-й перцентиль) контрольной группы после логарифмического преобразования первичных данных [7].

Статистический анализ проводился с использованием статистической программы IBM SPSS Statistics версии 18.0. Нормальность распределения тестировали при помощи критерия Шапиро-Уилка. Данные для количественных показателей с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm m$ ). Данные для количественных показателей с распре-

**ТАБЛИЦА 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов с ААВ (n=59)**

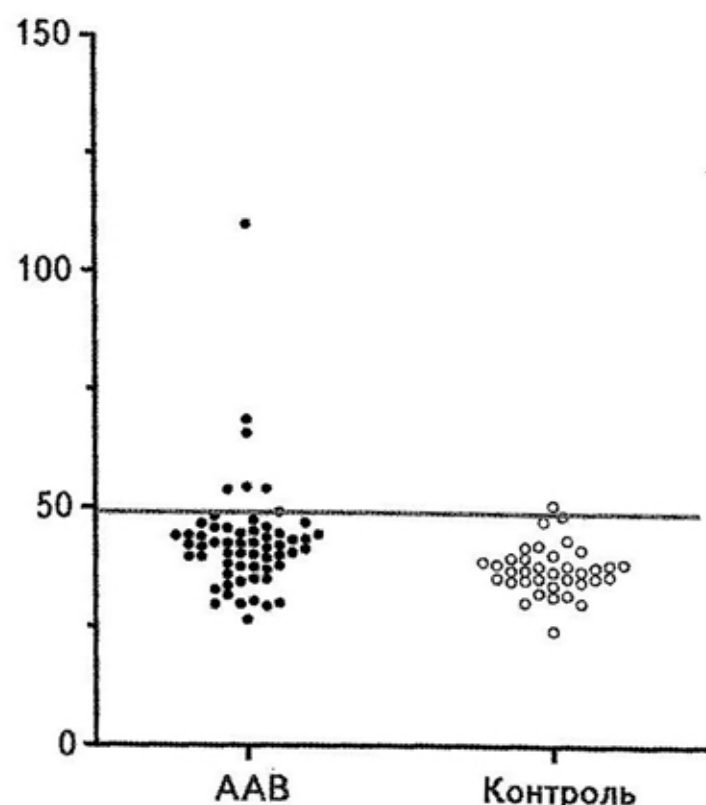
Показатели	Величина
Женщины, n (%)	37 (62,7)
Средний возраст, лет	$52,5 \pm 14,3$
Диагноз, n (%)	
ГПА	41 (69,5)
МПА	18 (30,5)
Впервые диагностированный ААВ, n (%)	35 (59,3)
Висцеральные поражения, n (%)	
Легкие	29 (49,1)
Почки	37 (62,7)
ЛОР-органы	38 (64,4)
Орган зрения	14 (23,7)
АНЦА, n (%)	
ПР3	36 (61,0)
МПО	13 (22,0)
Неизвестной специфичности	4 (6,8)
Отрицательные	6 (10,2)
Предшествующая иммуносупрессия, n (%)	47 (79,7)
Глюкокортикостероиды*	47
Индукционная терапия**	23
Поддерживающее лечение***	24
Лабораторные показатели	
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	105,2 (95,7, 200,7)
СОЭ, мм/ч	55,0 (38,0, 64,0)
С-реактивный белок, мг/л	10,2 (9,8, 36,7)
BVAS	16,5 (13,6, 16,9)

Примечание: \*Медиана дозы преднизолона – 12 (13; 22) мг. \*\*Индукционная терапия: ритуксимаб (n=4), циклофосфамид (n=20), метотрексат (n=3) или микофенолата мофетил (n=1). \*\*\*Поддерживающая терапия: монотерапия глюкокортикоидами (n=12), азатиоприн (n=8), метотрексат (n=2) или микофенолата мофетил (n=2).

делением, отличавшимся от нормального, приведены в виде медианы и межквартильного размаха. Данные для показателей с номинальным (качественным) типом шкалы представлены в виде абсолютных частот и доли в группе в процентах. Оценку значимости различий при отклонении распределения от нормального в группах для независимых количественных переменных проводили при помощи критерия Манна-Уитни, для связанных количественных переменных – при помощи критерия Уилкоксона. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

**Характеристика больных.** В исследование были включены 59 пациентов, в том числе 22 мужчины и 37 женщин (средний возраст  $52,5 \pm 14,3$  лет), с впервые диагностированным ААВ или рецидивом заболевания (табл. 1). У 6 пациентов с АНЦА-негативным локализованным вариантом ГПА диагноз был подтвержден при морфологическом исследовании. У всех пациентов имелся активный васкулит, а медиана индекса BVAS составила 16,5. У 35 больных ААВ был диагностирован впервые. У 23 из них к моменту забора сыворотки крови уже была начата иммуносупрессивная терапия глюкокортикостероидами и иммуносупрессивными препаратами по месту жительства (табл. 1), в то время как 12 пациентов не получали лечение до момента забора биобразцов. Двадцать четыре пациента с рецидивом ААВ продолжали поддерживающую иммуносупрессивную терапию глюкокортикостероидами и/или цитостатиками на момент обследования.



**Рис. 1. Концентрации антител к LAMP-2 (нг/мл) в сыворотке крови пациентов с ААВ и здоровых добровольцев.** Горизонтальная линия – верхнее пороговое значение референсного диапазона

**Результаты определения антител к LAMP-2.** У пациентов с ААВ медиана концентрации антител к LAMP-2 (42,1 нг/мл) была достоверно выше, чем в контрольной группе (37,1 нг/мл,  $p < 0,001$ ; рис. 1). Используя данные контрольной группы, верхнее пороговое референсное значение концентрации антител к LAMP-2 было установлено на уровне 48,9 нг/мл. Концентрация антител к LAMP-2 превышала пороговое значение только у 6 (10,1%) из 59 пациентов с активным ААВ, причем лишь у одного из них повышение концентрации было выраженным (рис. 1). В то же время концентрации АНЦА к ПР3 или МПО были повышенными у 53 (89,8%) пациентов с активным ААВ.

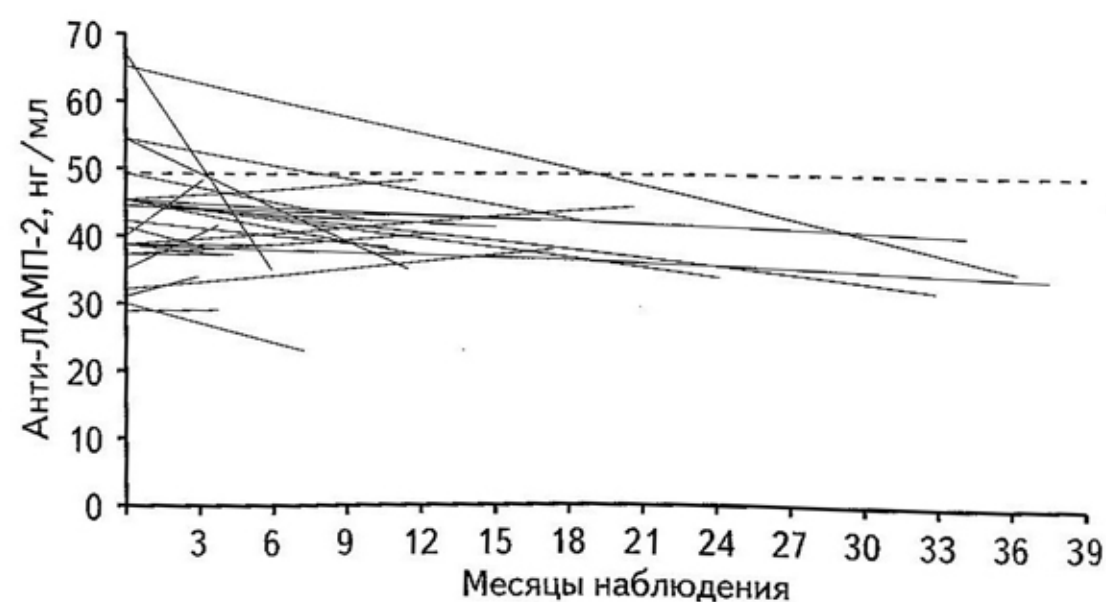
Все пациенты, у которых был повышен уровень антител к LAMP-2, были серопозитивными по ПР3-АНЦА. Однако медиана концентрации антител к LAMP-2 была сопоставимой у пациентов с ПР3-АНЦА (41,4 нг/мл) и МПО-АНЦА (44,2 нг/мл,  $p = 0,884$ ). Ни у одного из шести АНЦА-негативных пациентов не было обнаружено повышения антител к LAMP-2. Кроме того, среди 12 пациентов с впервые установленным диагнозом ААВ, которые не получали какую-либо иммуносупрессивную терапию, антитела к LAMP-2 были обнаружены только в 1 (8,3%) случае.

**Результаты повторного определения антител к LAMP-2.** У 28 пациентов с ААВ концентрацию антител к LAMP-2 определяли повторно через 3–38 мес. (медиана 16 мес.) после достижения ремиссии заболевания на фоне иммуносупрессивной терапии. В целом медиана концентрации антител к LAMP-2 достоверно не отличалась в активную фазу и в фазу ремиссии ААВ: 44,0 (38,76, 45,41) и 39,8 (35,96, 43,38) нг/мл, соответственно ( $p = 0,079$ ). У всех 6 пациентов с ААВ, серопозитивных по антителам к LAMP-2, концентрация антител нормализовалась после достижения ремиссии, однако у одного серонегативного пациента она увеличилась после достижения ремиссии и при контрольном обследовании превысила пороговое значение (рис. 2).

## Обсуждение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что антитела к LAMP-2 не могут быть использованы для оценки активности ААВ и, по всей видимости, играют незначительную роль в патогенезе заболевания. Хотя медиана концентрации антител к LAMP-2 в основной группе достоверно превышала таковую в контрольной группе, уровни антител были выше референсного значения лишь у 10,6% пациентов с рецидивирующим ААВ и у 8,3% пациентов с впервые диагностированным васкулитом. Кроме того, даже у этих пациентов степень повышения концентрации антител к LAMP-2 была умеренной, в то время как АНЦА к ПР3 и МПО были обнаружены в высоких титрах у 90% пациентов с активным ААВ. Антитела к LAMP-2 также не имели диагностической ценности у пациентов с АНЦА-отрицательным вариантом ААВ. После достижения ремиссии наблюдалось статистически незначимое изменение средних уровней антител к LAMP-2, хотя у 6 серопозитивных пациентов была отмечена нормализация их концентрации.

В отличие от нашего исследования, в работе Kain и соавт. антитела к LAMP-2 были обнаружены у 80–91% из 64 пациентов с впервые диагностированным ААВ, причем была показана высокая частота совпадения результатов их определения (80,5%) тремя различными методами, включая ИФА, вестерн-блоттинг и реакцию непрямой иммунофлюоресценции [8]. Частота выявления антител к LAMP-2 была сопоставимой у пациентов с антителами к МПО и ПР3. Уровень антител к LAMP-2 быстро снижался после начала иммуносупрессивной терапии и нередко вновь нарастал во время рецидива заболевания. Следует отметить, что антитела к LAMP-2 не были выявлены у всех пациентов с другими заболеваниями почек и у 90% пациентов с системной красной волчанкой. В более позднем исследовании Peschel и соавт. обнаружили антитела к LAMP-2 у 8 (73%) из 11 пациентов с АНЦА-отрицательным малоиммунным фокальным некротизирующим гломерулонефритом [9]. В нашей работе индукционная иммуносупрессивная терапия также приводила к быстрому снижению кон-



**Рис. 2. Изменения концентрации антител к LAMP-2 в сыворотке после начала индукционной терапии.** Пунктирная линия – верхнее пороговое значение референсного диапазона

центрации антител к LAMP-2 ниже порогового значения у серопозитивных пациентов, но в то же время у одного пациента повышение концентрации антител к LAMP-2 было зарегистрировано после достижения ремиссии. При этом предшествующая иммуносупрессия не может объяснить отсутствие антител к LAMP-2 при активном ААВ, учитывая очень низкую частоту их выявления и у пациентов с впервые диагностированным ААВ.

Результаты исследования Kain и соавт. не были подтверждены в работе Roth и соавт., которые определяли антитела к LAMP-2 у 671 пациента из двух американских центров с помощью коммерческого набора ИФА [10]. Референсный диапазон концентрации антител был установлен на основании результатов обследования контрольной группы здоровых добровольцев. Антитела к LAMP-2 были обнаружены у 21% из 329 АНЦА-позитивных пациентов с малоиммунным гломерулонефритом с полулуниями, у 29% из 104 АНЦА-негативных пациентов с малоиммунным гломерулонефритом с полулуниями и у 16% из 104 пациентов с инфекцией мочевых путей, вызванной FimH-положительными бактериями. В целом титры антител к LAMP-2 были низкими, значимо не различались у пациентов с ПРЗ-АНЦА или МПО-АНЦА и не коррелировали с показателями активности заболевания. Кроме того, наличие антител к LAMP-2 не было подтверждено методом вестерн-блоттинга или в реакции непрямой иммунофлюоресценции. У крыс линии Wistar Kyoto, которым вводили антитела к LAMP-2, не было отмечено развития гломерулонефрита. Последнее представляется немаловажным, поскольку роль МПО-АНЦА в патогенезе ААВ была доказана в том числе благодаря успешным экспериментам на мышинных моделях [11].

Различные методики определения антител могут по крайней мере частично объяснить противоречивые результаты разных исследований [12]. Kain и Rees предположили, что наблюдаемые противоречия могут быть разрешены после разработки надежных стандартизованных методов определения антител к LAMP-2, которые пока отсутствуют [2]. Тем не менее, результаты исследования Roth и соавт. [10] и нашего исследования свидетельствуют о том, что антитела к LAMP-2 не имеют существенного значения у пациентов с ААВ. Хорошо известно, что результаты более половины научных исследований не подтверждаются в последующих работах [13]. При этом следует учитывать, что исследования с отрицательными результатами публикуются реже и спустя больший промежуток времени, чем работы с положительными результатами [14].

Наше исследование имеет ряд ограничений. Количество пациентов было относительно небольшим, однако выборка была достаточной для проведения статистического анализа и репрезентативной по отношению к общей популяции пациентов с ААВ, поскольку включала в себя пациентов с МПО-АНЦА и ПРЗ-АНЦА, рецидивирующим или недавно диагностированным ААВ и АНЦА-отрицательным вариантом

заболевания. Более того, почти у половины пациентов определение антител было выполнено повторно после индукции ремиссии с использованием различных иммунодепрессантов. Учитывая очень низкую частоту выявления антител к LAMP-2, вряд ли, следует ожидать иных результатов в более крупных исследованиях.

### Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что антитела к LAMP-2 не следует использовать для оценки активности заболевания у пациентов с ААВ.

**Конфликт интересов:** нет.

Исследование проводилось при поддержке гранта Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

1. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15:91-101.
2. Kain R, Rees AJ. What is the evidence for antibodies to LAMP-2 in the pathogenesis of ANCA associated small vessel vasculitis? *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:26-34.
3. Kain R, Matsui K, Exner M, et al. A novel class of autoantigens of antineutrophil cytoplasmic antibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis: the lysosomal membrane glycoprotein h-lamp-2 in neutrophil granulocytes and a related membrane protein in glomerular endothelial cells. *J Exp Med* 1995;181:585-97.
4. Kain R, Exner M, Brandes R, et al. Molecular mimicry in pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nat Med* 2008;14:1088-96.
5. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-7.
6. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:603-6.
7. Sasse EA, Doumas BT, Miller WG, et al. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline – second edition. NCCLS document C28-A2. NCCLS, USA 2000:13-21.
8. Kain R, Tadema H, McKinney EF, et al. High prevalence of autoantibodies to hLAMP 2 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:556-66.
9. Peschel A, Basu N, Benharkou A, et al. Autoantibodies to hLAMP-2 in ANCA-negative pauci-immune focal necrotizing GN. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:455-63.
10. Roth AJ, Brown MC, Smith RN, et al. Anti LAMP 2 antibodies are not prevalent in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:545-55.
11. Xiao H, Heeringa P, Hu P, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002;110:955-63.
12. Fervenza F, Specks U. Will LAMP enlighten us about ANCA-associated vasculitis? *Nat Rev Nephrol* 2012;8:318-20.
13. Begley CG, Ellis LM. Drug development: Raise standards for preclinical cancer research. *Nature* 2012;483:531-3.
14. Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, et al. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:MR000006.

### Atypical antineutrophil antibodies in patients with ANCA-associated vasculitides

A. Zykova<sup>1,3</sup>, N. Bulanov<sup>1</sup>, E. Gitel<sup>2</sup>, O. Novikova<sup>2</sup>, E. Safonova<sup>3</sup>, M. Bulanova<sup>4</sup>, P. Novikov<sup>1</sup>, S. Moiseev<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <sup>2</sup>Centralized Laboratory, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <sup>3</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, <sup>4</sup>Vladimir Regional Clinical Hospital, Vladimir, Russia

**Aim.** To evaluate the prevalence and clinical significance of anti-lysosome-associated membrane glycoprotein 2 antibodies (LAMP-2) in patients with ANCA-associated vasculitides (AAV).

**Material and methods.** We recruited 59 patients with newly diagnosed (n=35) or relapsing (n=24) AAV. Diagnosis was established according to the American College of Rheumatology criteria (1990) or Chapel-Hill Consensus Conference definition (2012). Only patients with BVAS v.3 of  $\geq 3$  were included. Thirty-six age- and sex-matched healthy controls comprised the control group. Concentration of anti-LAMP-2 antibodies was determined by ELISA.

**Results.** Using data from the control group, the upper reference level of anti-LAMP-2 antibodies was defined as a cut-off of 48.9 ng/ml. In patients with AAV, the median concentration of anti-LAMP-2 antibodies was significantly higher than in the control group: 42.1 [39.7; 45.9] ng/ml and 37.1 [35.7; 39.2] ng/ml, respectively ( $p < 0.001$ ). However, only 6 of 59 patients (10.1%) tested positive for these antibodies. Median concentration of anti-LAMP-2 antibodies did not change significantly following achievement of remission ( $p = 0.079$ ). ANCA against proteinase-3 or myeloperoxidase

were present in 89.8% of patients with AAV.

**Conclusion.** Anti-LAMP-2 antibodies should not be used for clinical evaluation of patients with AAV.

**Key words.** *Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, vasculitis, lysosome-associated membrane glycoprotein 2.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Funding:** unrestricted grant of the Sechenov First Moscow State Medical University.

**Correspondence to:** A. Zykova. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia. ansezy@gmail.com.

**To cite:** Zykova A, Bulanov N, Gitel E, et al. Atypical antineutrophil antibodies in patients with ANCA-associated vasculitides. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(3):34-38.