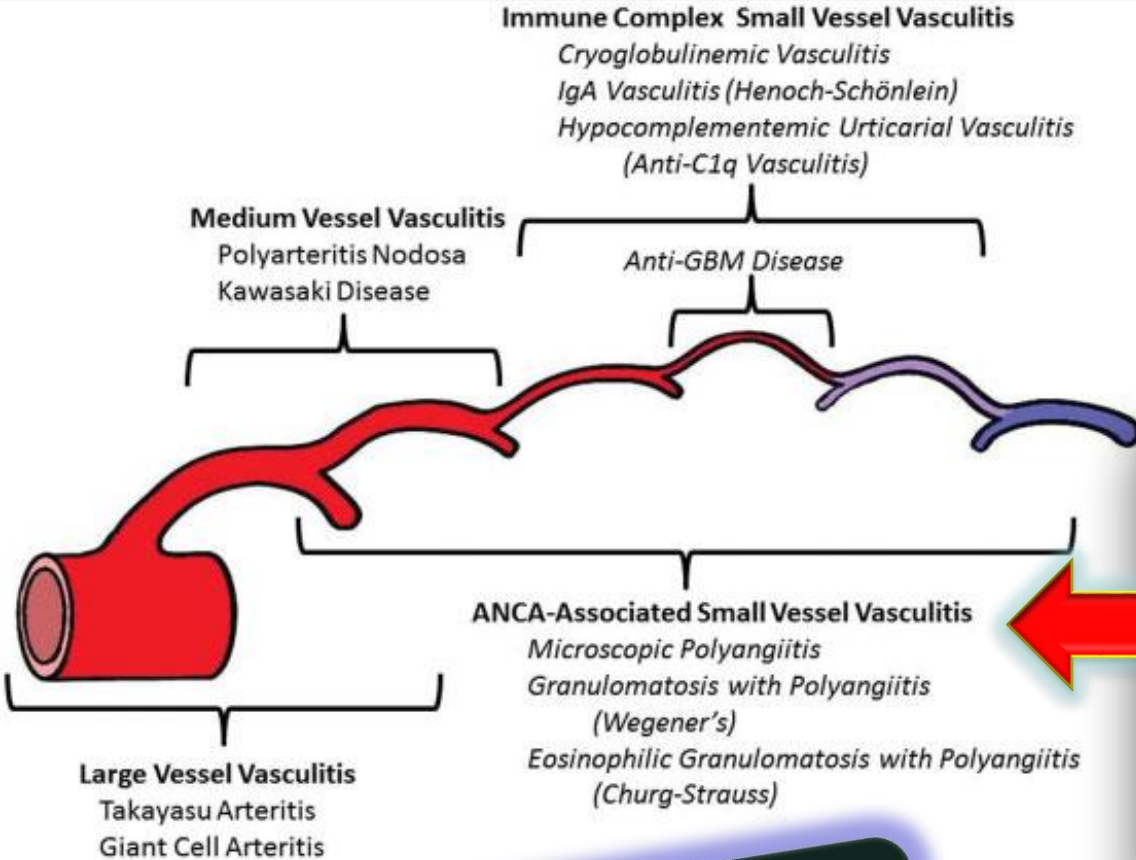


Багрий А.Э.
Щукина Е.В.
Цирковская Е.Р.
Мельник А.В.
Кривущева М.Е.

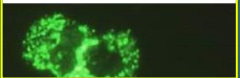


АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫЕ ВАСКУЛИТЫ

ANCA - Anti-Neutrophil
Cytoplasmic Antibody

Антинейтро
цитоплазма

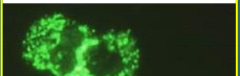
АНЦА – антитела к антигенам
цитоплазмы нейтрофилов



АНЦА – васкулиты: общие вопросы

Клиническая картина

Лечение



АНЦА – васкулиты: общие вопросы

Клиническая картина

Лечение

Yates M, et al. *Ann Rheum Dis* 2016;**75**:1583–1594.

EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis

M Yates,^{1,2} R A Watts,^{2,3} I M Bajema,⁴ M C Cid,⁵ B Crestani,⁶ T Hauser,⁷

JRD

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718
Journal of Rheumatic Diseases Vol. 26, No. 3, July, 2019
<https://doi.org/10.4078/jrd.2019.26.3.156>

Review Article



Classification of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis

Sang-Won Lee, Yong-Beom Park

DOI: [10.5527/wjn.v8.i4.75](https://doi.org/10.5527/wjn.v8.i4.75)

ISSN 2220-624 (online)

The role of mycophenolate in the treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis

Maria Koukoulaki, Christos Iatrou

АНЦА-васкулиты: Общие вопросы

АНЦА-В – группа заболеваний с
вариабельными и потенциально жизнеопасными
клиническими проявлениями

Лечение обычно включает **мощные иммуно-
супрессивные пр-ты**, имеющие значимые ПЭ

Развитие **полной клин ремиссии** без необх приема
лек пр-тов возможно, но **рецидивы достат часты**
(спустя годы ремиссии, в ранее не поража орг)

Даже у больных в состоянии клин ремиссии
имеет место **↓ качества жизни**
(за счет как самого заболевания, так и его лечения)

Принятие лечебных решений
врачу **следует согласовывать с больным**

АНЦА-васкулиты: Общие вопросы

Диагн-ку и лечение АНЦА-В следует проводить
в центрах, обладающих соответствующим
опытом, либо под наблюдением таких центров

- Редкость этих заболеваний
 - Сложности диф диагн-ки (активность ?
инфекция ? и др
- Иммунологический мониторинг
- Ритуксимаб при рефрактерности – опыт
 - Рефр случаи – отправлять в центры, уч в
РКИ
 - Рецидивы
 - Осложнения лечения

АНЦА-васкулиты: Роль биопсий

Для многих новых случаев АНЦА-В,
а также для случаев с рецидивами –
рекомендуется **подтверждение диагноза на
основании данных биопсий**

**«Золотой стандарт» диагностики –
гистопатологическое свидетельство
наличия васкулита (напр, некротизирующего)**

**Биопсии ЛОР-органов, легких, мышц,
почек (при предполож о наличии ГН)**



АНЦА-ассоц васкулиты

Вари-
анты

Гранулематоз
с
полиангиитом
(Гранулематоз
Вегенера)

Микро-
скопи-
ческий
поли-
ангиит

Эозинофильный
гранулематоз с
полиангиитом
(Чардж-Страус,
Churg-Strauss)

Новых
случаев
на 1 млн
в год

2-14

2-10

0,5-3,5

Распро-
странен-
ность на
1 млн

50-180 случаев

5-летняя
выжива-
емость

74-91 %

45-76 %

60-97 %

АНЦА-васкулиты: патогенез

Недостаточно ясен !!!

Роль АНЦА ???

Генетические ф-ры
(HLA DR B1*04 и *07,
DR B4)

Олигонуклеотидн
полиморфизм IL-10

Ф-ры внеш среды (триггер):
Инфекции, вакцинации,
аллергены, пр-ты (ЭГПА –
антилейкотриен, МКА к IgE),
кремний (ЭГПА)

Т-лф:

- активация CD4+, Th2, Th17 – субпопуляций
- IL – 4, 5, 13, 17

В-лф:

Продук
-ция
АНЦА

Эоз (ЭГПА):

- Цитотокс и прокоаг эф-ты эозинофилов
- Иммунорегул эф (IL-25)

Васкулит + гранулематоз

АНЦА-васкулиты: что такое АНЦА ?

Группа ауто-антител (IgG) к антигенам
цитоплазмы нейтрофилов и моноцитов

Чувствительный и специфичный **маркер АНЦА-В**

Определяется **в нейтрофилах периф крови**
в р-ции непрямой иммунофлюоресценции

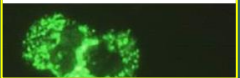
Виды:

- **цитоплазматические** (С-, обычно к протеинкиназе 3 – **PR3**) – чаще при **ГПА** (ГВ)
- **перинуклеарные** (Р-, обычно к миелопероксидазе – **MPO**) – чаще при **ЭГПА** (ЧС)

Прямая патофизиологическая роль дискутируется:

- **Активация** нейтрофилов и моноцитов ?
- **Запуск их атаки** на клетки эндотелия сосудов ?

Отсутствие АНЦА не исключает диагноз АНЦА-В
у б-го с соответствующей клин картиной



АНЦА – васкулиты: общие вопросы

Клиническая картина

Лечение



АНЦА- васкулиты:

Клин картина –
полиморфна,
практик все
органы

Ряд шкал
активности,

Напр - BVAS

Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)

Patient ID:

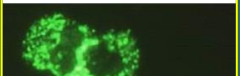
Date of birth:

Total score:

Assessor:

Date of assessment

Tick an item only if attributable to active vasculitis. If there are no abnormalities in a section, please tick 'None' for that organ-system.		If all abnormalities are due to persistent disease (active vasculitis which is not new/worse in the prior 4 weeks), tick the PERSISTENT box at the bottom right corner	
Is this the patient's first assessment?		Yes ☐ No ☐	
None	Active disease	None	Active disease
Общ проявл	☐ ☐ ☐ ☐	С/с с-ма	☐ ☐ ☐ ☐
Кожные	☐ ☐ ☐ ☐	Живот	☐ ☐ ☐ ☐
Слизи- стые и глаза	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Почки	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
ЛОР	☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Нерв с- ма	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
Легкие	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Прочее	☐ ☐ ☐ ☐
(Tick here if all the abnormalities are due to persistent disease)		☐	



Гранулематоз с полиангиитом (ГВ)

ACR classification criteria for granulomatosis with polyangiitis (formerly, Wegener's Granulomatosis).

Classification criteria		
1.	Nasal or Oral inflammation	Painful or painless oral ulcers or purulent or bloody nasal discharge.
2.	Abnormal chest radiograph	Pulmonary nodules, fixed pulmonary infiltrates or pulmonary cavities.
3.	Abnormal urinary sediment	Microscopic haematuria with or without red cell casts.
4.	Granulomatous	Biopsy of an artery or perivascular area shows

1. Восп ЛОР-органов (болезн или б/болезн язвы сл рта или гнойное или кровоточ отделяемое из носа)

2. Изменения на Rö ОГК (инфильтраты, узлы, полости)

3. Наруш в осадке мочи (микрогематурия ± эритроц цилиндры)

4. Гранулематозное воспаление (по данным биопсии – в артерии или в периваск области)

При наличии 2 из 4 критериев – чувствит д-за - 88%, специф – 92%

Гранулематоз с полиангиитом (ГВ): >

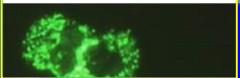
Общеклин проявл: слабость, миалгии, артралгии, сниж м тела, лихорадка

Кожа: язвы, пурпура, инф пальцев, гангрена

ЛОР: язвы и гранулематоз рта / носа, отдел из носа (гн, кров), пораж хряща, синуситы, потеря слуха, стеноз гортани, стридор

Ниж дых пути: кашель, одышка, обструкция, плеврит ± выпот, инфильтраты, геморрагии

Глаза: эписклерит, склерит, конъюнктивит, кератит, увеит, ретин васкулит, тромбозы арт / вен сетчатки экссудаты / кровоизл, гранулематоз, двоение, слеп



Почки: диффузный раусі-іттіне
полулунный ГН (гематур, протеинури, клет
цилиндры, ↓ ф-ции поч)

НС: гол боль, менингит, судороги, инсульт,
сенс / мотор периф нейропатия,
пораж ч-мозг нервов, mononeuritis multiplex,
псевдотумор поражения

С/С: перикардит ± выпот, КМП, пораж клапанов,
ИБС, ХСН

ЖКТ: остр живот (перитонит, ишемич пораж
кишечника) вслед мезентериального васкулита

1. Быстро прогрес ГН

2. Легочные геморрагии

3. Пурпура, п/к геморр, Ж-К геморр, множ мононевриты

**Гистол: некротизир васкулит
артериол, капил, венул+пери-
васк инфильтр восп клетками**

**Лаб: АНЦА +, С-РБ, Пр-урия,
гематурия, ↓ СКФ**

Определенный МПА:

- ≥ 2 симптомов + гистол
- ≥ 2 с-мов (в т.ч. 1+2)+АНЦА

Возможный МПА:

- Все 3 с-ма
- 1 с-м + АНЦА

1. Symptoms

- (1) Rapidly progressive glomerulonephritis
- (2) Pulmonary hemorrhage
- (3) Other organ symptoms:
Purpura, subcutaneous hemorrhage, gastrointestinal bleeding, and mononeuritis multiplex

2. Histological findings

- (1) Necrotizing vasculitis of arterioles, capillaries, and venules, and perivascular infiltration of inflammatory cells

3. Laboratory findings

- (1) Positive MPO-ANCA
- (2) Positive CRP
- (3) Proteinuria, hematuria, elevation of BUN and serum creatinine

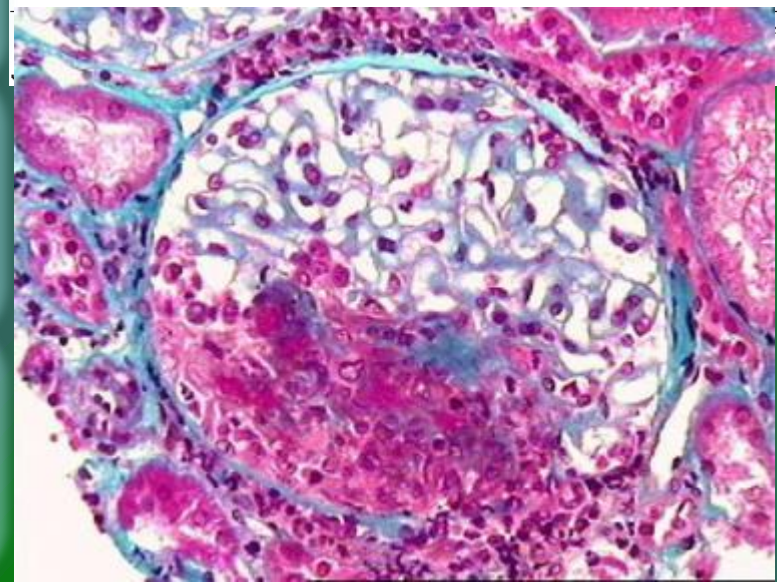
<Diagnosis>

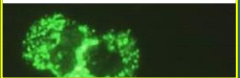
1. Definite MPA

- (1) Positive for 2 or more of the symptoms, and positive histological findings
- (2) Positive for 2 or more of the symptoms including the symptoms (1) and (2), and positive MPO-ANCA

2. Probable MPA

- (1) Positive for 3 of the symptoms
- (2) Positive for 1 of the symptoms, and positive MPO-ANCA





Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Ч-С)

Eosinophilic granulomatosis
with polyangiitis
(Churg-Strauss syndrome)

1. Астма

2. Периф эозинофилия (> 10%)

3. Моно- или полинейропатия

4. Инфильтраты в легких (не-фиксированные)

5. Синуситы (паранозальные)

6. Эозинофильные инфильтраты (гистологически)

**При наличии ≥ 4 критериев – чувствит д-за - 85%,
специф – 99,7%**

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Ч-С) : > подробно

Преим возраст: 40-60, нередко 20-40

Обычно можно выделить 3 фазы развития:

1. Продромальная: 2-3 десятилетия жизни – БА, аллерг ринит, полипы носа (+ повт операции), нейросенсорная тугоухость, синусит

2. Эозинофильная: периф эозинофилия, эоз инфильтраты в легких, сердце, ЖКТ

3. Васкулитная: некротизир васкулит – пурпура (особ – голени), периф нейропатия, ГН, сосудистый и вне-сосуд гранулематоз.
+ Общ с-мы: лихорадка, слабость, ↓ м тела

АНЦА – у 40-60% (МРО). Выделяют 2 фенотипа:

1. Васкулитный (чаще АНЦА +) – пурпура, нейро, ГН

2. Гиперэозинофильный (чаще АНЦА -) – лег

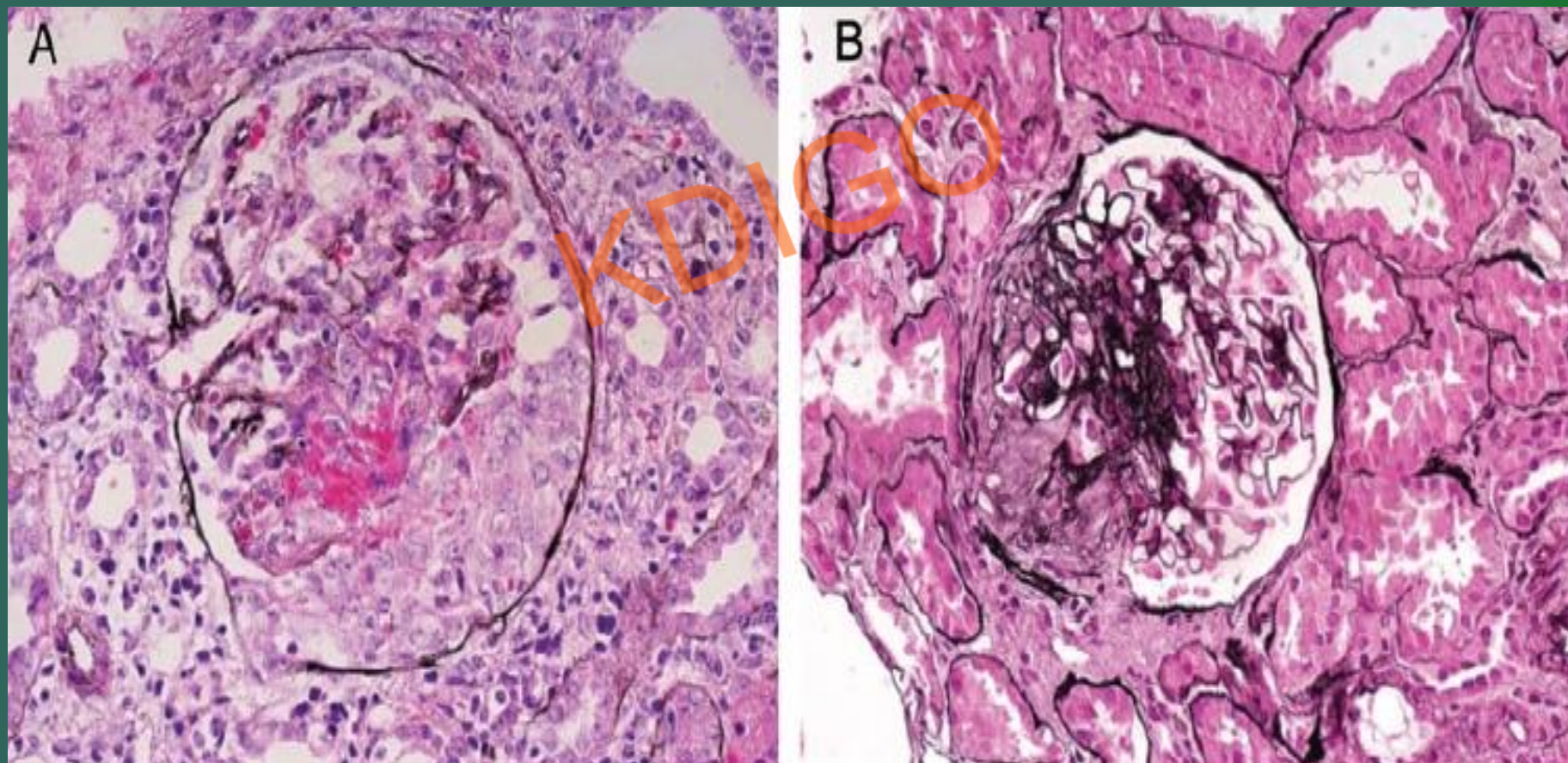
инфильтраты, кардиомиопати

Но часто – перекрест !



Почки: вовлечение у $\approx 25\%$, обычно –
раусі-immune ГН (от изолир моч с-ма до БПГН.
Вовлечение почек – плохой прогностич признак

Полулунный и некротизирующий ГН



Нервы: сенсорная, моторная или сенсорно-моторная периф нейропатия. Парестезии, боли

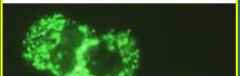
ЖКТ: периф гастроэнтерит, боли, диарея, киш кровотечения (мезентер васкулит → ишем киш-ка)

Сердце: коронарит, ИМ, гранулемы в м-де, ХСН, эоз эндомиокардит (+тромбоз?), перикардит

Л/аденопатия у 30-40%: чаще п/челюст, подмыш, м.б.дифф. **↑↑ СОЭ, ↑ С-РБ**

Гистология (обычно не все признаки есть):

- **Внесосудистые гранулемы** (содержат эозинофильный некротиз матрикс, окруж гигантскими клетками и ЛФ)
- **Васкулит с вовлеч сосудов малого и ср калибра** (с фибриноидным некрозом)
- **Эозинофильные инфильтраты** (обычно отсут в коже и нервах, чаще есть в легких и ЖКТ). В коже (пурпура) – лейкоцитокластич васкулит



АНЦА – васкулиты: общие вопросы

Клиническая картина

Лечение

Вновь диагностир АНЦА-В

**Без вовл
орг, без угр
для ж-ни**

**Есть вовл орг, есть
угр для ж-ни**

**Быстро прогр
Поч Недост или
Лег геморр**

**MTX или
ММФ + ГК**

**ЦФ или
Ритуксимаб + ГК**

? Плазмаферез

**Ремис-
сия**

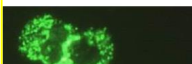
Рефрактерность:

- Переоц д-з
- Усиль лечение
- Заменя пр-т

**Продолжай АЗА или MTX
или Ритукс, снижай ГК**

**Рецидив –
соотв леч**

**После 2 лет – снижай АЗА
или MTX, отмени Ритукс**



АНЦА-васкулиты: Тяжелое течение

Для индукции ремиссии в случае **нового угрожающего жизни или угрожающего органу поражения** – рекомендуется комбинация ГК:
либо с **Циклофосфамидом**,
либо с **Ритуксимабом**

Лечение в тяж
ситуациях – начать
немедленно!

ЦФ:

- **ГВ и Микро Поли** – 1А (CYCLOPS)
- **Ч-Стр** - 3С (- РКИ)

Ритукс:

- **ГВ и Микро Поли** – 1В (RAVE, RITUXVASC)
- **Ч-Стр** - 3С (- РКИ)

АНЦА-васкулиты: Тяж течение - ГК

Обыч нач доза ГК (Пр) – 1 мг/кг/с, макс – 80 мг/сут

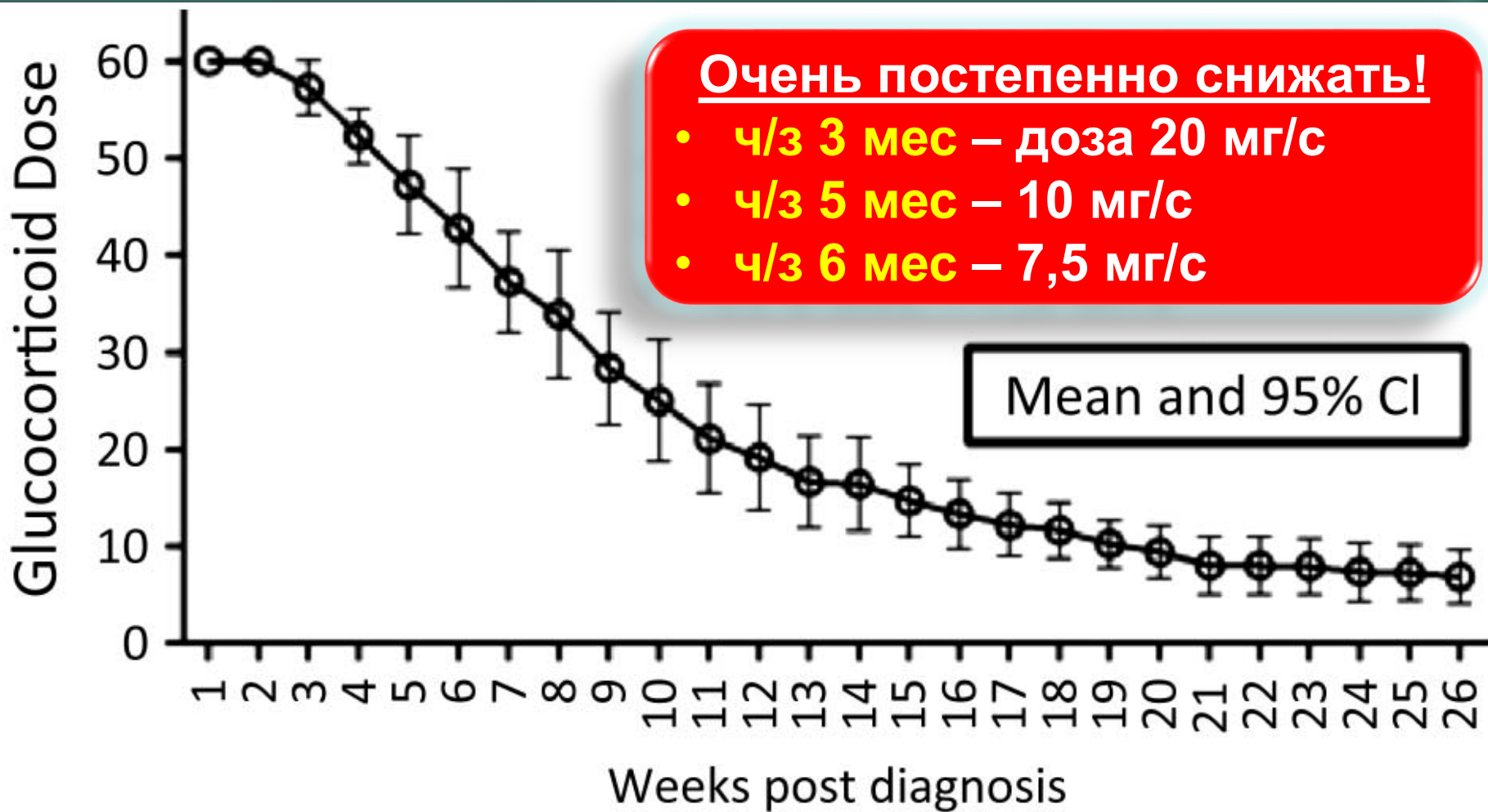
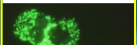


Figure 2 Protocol target prednisolone dosages in the key induction trials of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis.



АНЦА-васкулиты: Тяж течение - ЦФ

Дозы ЦФ: **2 мг/кг/сут** – до максимальной – **200 мг/с**

Предпочтителен режим **пульс-терапии**
(↓ сум доза, ↓ риск токс эф-тов)

Напр: **0,6 г/м²** – каждые 2 нед – 1-й мес, затем 1 р/мес – **всего 6 пульсов**

Ремиссия – 42 из 48 сл

+ можно рутинно **пр-ты**, ↓ **тошноту**

Тщат контр Л крови! Не <4,0

Метаболиты ЦФ **токсичны** для уроэпителия, могут выз **геморрагич цистит**; в долгосроч персп - **опух**

При возм – **> жидкости внутрь / в/в**
в день инфузии ЦФ (для разведения мочи)

До нач – тест на бер!

Можно + внутрь / в/в 2-меркапто-этан-сульфонат (MESNA - уромитексан) – связ с токс метаб ЦФ

Для **профил псевдомонадной инф** всем на ЦФ (если не п/пок) - **ТМП/СМХ –400/80мг/сут**

Изб бер ≥ 6 мес

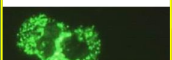
АНЦА-васкулиты: Тяж течение - Ритукс

Мабтера, Ритуксан, Редитукс, Ритуксирел:
флаконы по 100 и 500 мг Дозы: 375 мг/м² –
в/в медл инф (нач с 50 мг/мин – до 400 мг/мин),
после в/в введ 100 мг МП
1 р/нед – 4 инфузии ≈ 200-300 тыс.руб
При необх - повт – ч/з 6-12 мес

В целом в РКИ – не хуже ЦФ
по частоте достижения ремиссий



Ритукс м.б.лучше, чем ЦФ – для молодых
(ЦФ снижает овариальный резерв, может
вызывать овариальную недостаточность,
нарушение подвижности сперматозоидов.
Ритуксимаб таких эф-тов не имеет)
Эти вопросы следует обсудить с больным !



АНЦА-васкулиты: Отсутствие угро ж-ни /органу

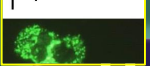
Для индукции ремиссии АНЦА-В при отсутствии поражений, создающих угрозу жизни или органу, – рекомендуется комбинация ГК:
либо с Метотрексатом (МТХ),
либо с Микофенолата Мофетилем (ММФ)

МТХ – 1В: 2 РКИ

ММФ – 1В: 1 РКИ

Эти пр-ты не использ для ситуаций с пораж:

- Оболочек мозга
- Ретро-орбитальных тканей
- Сердца
- Мезентериальных сосудов
- Мононевритов с острым началом
- Легочных геморрагий любой тяжести



АНЦА-васкулиты: **Нетяж теч - МТХ**

Дозы МТХ: **20-25 мг/нед – внутрь** (сразу или с 12ч-интервалами по 2,5) **или парентер** (п/к или в/м)

Альтернатива ЦФ при менее тяж течении и при отсут вовлечения почек

Варианты, когда м.б.полезен МТХ (БЕЗ ВОВЛЕЧ ПОЧЕК):

- Вовлеч слиз / кожи носа без пораж костей и хряща, без наруш обоняния и без глухоты
- Вовлеч кожи без изъязвлений
- Миозит (только скел м-ц)
- Легочн инфильтраты без полостей и к/харканья
- Отсутствие МТХ / Ритукс или противопок к ним

**Тщат контр Л
крови! Не <4,0**

До начала МТХ – тест на бер! Ж и М – предохран от бер ≥ 6 мес после прекр МТХ (лучше 12-18). Не корм

Фол к-та: 5 мг 1 р/нед – ч/з 4 дня после приема МТХ

Initial dose: 10-15 mg weekly^b, adjusted to 7.5 to 25 mg weekly depending on response. Oral and s/c doses are usually the same. Folic acid should be prescribed routinely at a dose of 5mg once weekly, to be taken 4 days after methotrexate.

АНЦА-васкулиты: **Нетяж теч – ММФ**

Капс по 250 мг, таб по 500. Дозы – **2000-2500 мг/сут**
На 2 приема. **Повышать постепенно** (тошн, диар)

Тест на бер ! **К/ацепция** – начать (2 метода -т.к.ММФ
ур горм в горм к/ац таб и их эф-ть) за ≥ 4 нед до
нач, продолжать ≥ 6 нед после прекр. Не кормить!

Ан крови – 1 р/нед – 1-й месяц, затем 2р/мес – 2-3
месяцы, затем – 1р/мес. **Лейк** – не < 4

Антациды и ИПП $\downarrow$ эф-ть ММФ.
Не < 6 ч – разрыв в приеме

$\uparrow$ риск инфекций (в т.ч. вир – herpes zoster),
лимфопролиферативных заболеваний

АНЦА-васкулиты: Рецидив (РКИ RAVE)

Как и для тяжелого начала АНЦА-В,
для лечения **тяжелого рецидива**
(с угрозой для жизни или органа) –
рекомендуется комбинация ГК:

- либо **с Циклофосфамидом,**
- либо **с Ритуксимабом**

При нетяжелом рецидиве:

- либо **временное ↑ дозы ГК (но-часто повторные рецидивы),**
- либо **↑ дозы поддерживающего иммуносупрессивного режима**

АНЦА-васкулиты: Плазмаферез (РКИ МЕРЕХ)

**ПФ – для леч АНЦА-В
при ур креатинина крови >500 мкмоль/л,
обусл БПГН,
развившимся в начале или при рецидиве
заболевания (1В / В)**

↑ ф-цию почек, ↑ время до диализа

**ПФ также может быть использован в лечении
б-го с тяжелыми диффузными альвеолярными
геморрагиями (3 / С)**



АНЦА-васкулиты: Плазмаферез

Идет крупное **РКИ REXIVAS** –
при тяжелых АНЦА-В с СКФ 20-50

Тяжелый АНЦА-В

Станд лечение:
ЦФ или Ритукс

+ плазмаферез

Без плазмафереза

Станд
доза ГК

Низк доза
ГК

Станд
доза ГК

Низк доза
ГК



АНЦА-васкулиты:

Поддерж леч (РКИ MAINRITSAN, IMPROVE)

Для поддержания ремиссии - использовать:

- **ГК в низкой дозе** (обычно $\leq 7,5-10$ мг/с) +
 - или **АЗА** (2 мг/кг/с)
 - или **Ритукс** (500 мг)
 - или **МТХ** (20-25 мг/нед)
 - или **ММФ** (2,0 г/с)

Поддерж леч должно продолжаться ≥ 24 мес
(для PR3-АНЦА-В - ≥ 36 мес). Более раннее
прекр лечения - **↑ риска рецидивов**

Сначала стараться **↓ дозу ГК**, потом ИС-пр-тов

АНЦА-васкулиты: Резистентность

Для б-х с АНЦА-В, резистентных к индукционной терапии (ГК + или ЦФ или Ритукс):

- Смена ЦФ на Ритукс или
- Смена Ритукс на ЦФ

Надо также:

- Переоцен ситуацию: точно ли у б-го АНЦА-В ?
- Это не инфекция ли ? Не опухоль ли ?
- В достаточной ли дозе назначены пр-ты ?

При отсут эф-та – возможно в/в ИГ

АНЦА-васкулиты: Наблюдение

Тщат контроль ан крови общ (Л, Тр)
**1 р в 1-3 мес: сост ф-ции почек, печени, глюк
крови, восп маркеров. Ан мочи**
Периодически – АНЦА в динамике (1 р в год?)

Прививки – против пневмококка, гриппа, H Zoster
(в фаза ремис, если вакц не жив ослабл!)

2019 update of EULAR recommendations for
vaccination in adult patients with autoimmune
inflammatory rheumatic diseases

Victoria Furer,^{1,2} Christien Rondaan,^{3,4} Marloes W Heijstek,⁵ Nancy Agmon-Levin,^{2,6}

Периодич – **оценка с/с риска**, СД, остеопороза,
опухолей, ХБП



АНЦА-В: Информир б-го, индив поддержка

Доступно разъясн б-му природу забол,
возможности и вар лечения, их ПЭ, прогноз

АНЦА-В – сист забол, потенциально вовлекающее
практич любой орган

У б-го может развиваться необр пораж почек, легких,
сердца, периф и ЦНС, он может потерять слух и
зрение. Б-й может потерять пальцы и конечности,
у него может быть обезображено лицо,
м.б. уродливые рубцы на коже.

Часты тяж слабость, хр боль. Часты ПЭ лечения

АНЦА-В оказ знач влияние на спос б-го к получ
образования, на спос работать.

Разрушает личные и соц связи, выз депрессию

Индив и сем поддержка, сочувствие !!!

НЕРАВНОДУШИЕ