

## АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫЕ ВАСКУЛИТЫ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

*Л. Н. Шилова, М. В. Левкина, М. В. Королева, О. П. Слюсарь*

**Кафедра госпитальной терапии, ВПТ  
с курсом клинической ревматологии ФУВ ВолгГМУ**

Системные васкулиты (СВ) – гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления определяются типом, калибром, локализацией пораженных сосудов и тяжестью иммуновоспалительных изменений [1].

Современная классификация СВ, принятая в 2012 г. на Согласительной конференции в Чэпел Хилле, выделяет основные группы СВ в зависимости от калибра преимущественно пораженных сосудов (крупные, средние, мелкие).

Васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами характеризуются поражением мелких сосудов. К этой группе относятся: гранулематоз с полиангиитом (ГПА, болезнь Вегенера), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА, Черджа – Стросса), микроскопический полиангиит (МПА). В основе всех нозологических форм лежит некротизирующий васкулит, патогенетически связанный с АНЦА.

Заболеваемость АНЦА-СВ колеблется от 4 до 250 случаев на 100 000 населения.

Пик заболеваемости приходится на 45–55 лет, мужчины болеют несколько чаще, чем женщины [1, 5].

Хорошо известны географические различия АНЦА-СВ, такие как наиболее высокая распространенность ГПА и частота антител к протеиназе-3 (ПР-3) в странах Северной Европы, возрастание частоты МПА, поражения почек и гиперпродукции антител к МПО по мере продвижения в южные широты и страны Азии [3].

Установлено, что отдельные нозологические формы АНЦА-СВ (ГПА и МПА) имеют генетические различия и наиболее сильные ассоциации определяются специфичностью АНЦА (наличие антител к ПР-3 или МПО), а не кли-

ническими особенностями. АНЦА – семейство антител, направленных против первичных гранул цитоплазмы нейтрофилов и моноцитов, наибольшую клиническую значимость проявляют антитела со специфичностью к протеиназе-3 (ПР-3) и миелопероксидазе (МПО). АНЦА с цитоплазматическим типом иммунофлуоресцентного свечения (цАНЦА) или антитела к протеиназе (ПР-3) высокочувствительны и специфичны для ГПА (более 90 %), антитела с перинуклеарным свечением обнаруживают у 30–70 % больных ЭГПА, а для МПА характерны в равной степени и те, и другие [3].

Антитела ПР-3, МПО – серологические маркеры АНЦА-СВ, но обнаруживаются не у всех больных с СВ!

Кроме того, эти антитела могут выявляться и при других заболеваниях, например, при туберкулезе, болезни Крона, язвенном колите и т. д. АНЦА могут присутствовать в сыворотке крови даже в период полной клинической ремиссии и не определяться при рецидиве. Отмечается низкая ценность для мониторинга активности болезни [1, 5].

АНЦА-СВ характеризуются полиорганным поражением, гетерогенностью клинико-иммунологических форм, разнообразием проявлений и на всех этапах требуют качественного взаимодействия между пациентом и ревматологом, а также врачами других специальностей [3].

В клинической картине системных васкулитов можно выделить неспецифические симптомы (лихорадка, слабость, похудание) и специфические, в основе которых – ишемические явления в отдельных органах и тканях.

Разработаны классификационные критерии для ГПА, ЭГПА, для МПА – пока не разработаны (см. табл. 1, 2) [5].

## Классификационные критерии ГПА

Нозологическая форма	Критерии	Характеристика
ГПА	Воспаление носа и полости рта	Язвы, гнойные или кровянистые выделения из носа
	Изменения в легких при R-исследовании	Узелки, инфильтраты или полости
	Изменения анализов мочи	Гематурия (более 5 эр. в п/з), или эритроцитарные цилиндры в осадке мочи
	Впервые выявленный васкулит Биопсия	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве
	Наличие 2 критериев и более позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88 % и специфичностью 92 %	

Таблица 2

## Классификационные критерии для ЭГПА

Нозологическая форма	Критерии	Характеристика
	Бронхиальная астма	
	Эозинофилия	Более 10 % от общего числа лейкоцитов
	Моно- или полиневропатия	По типу «перчаток» и «чулок»
	Рентгенологические признаки легочных инфильтратов	Мигрирующие или преходящие лег. инфильтраты
	Патология гайморовых пазух	Боль или рентген. изменения
	Экстраваскулярная эозинофилия по данным биопсии	Скопления эозинофилов во внесосудистом пространстве
	Наличие 4 критериев и более позволяет поставить диагноз с чувствительностью 85 % и специфичностью 99 %	

За последние десятилетия существенно изменились цели терапии АНЦА-СВ: от сохранения жизни пациентов до поддержания стабильной ремиссии, снижения числа неблагоприятных реакций (НР) лечения, контроля коморбидной патологии и достижения высокого качества жизни. Расширение потенциальных целей терапии АНЦА-СВ во многом стало возможно благодаря появлению новых стратегий лечения [3].

Лечение АНЦА-СВ подразделяют на этапы индукционной, поддерживающей терапии и лечение рецидивов.

Показаниями к госпитализации больных с СВ в профильный стационар являются [5]:

- впервые выявленный васкулит;
- опасность развития легочного кровотечения;
- быстро прогрессирующее ухудшение функции почек;
- протеинурия более 3 г/сут.;

- формирование нефротического и нефритического синдромов;
- рецидивирующие абдоминалгии;
- поражение органа зрения;
- поражение ЦНС.

Для оценки клинической активности используются международные методы:

1. Бирмингемский индекс активности СВ (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS);

2. Индекс повреждения органов и систем вследствие СВ (Vasculitis Damage Index, VDI).

В течении системных васкулитов выделяют несколько стадий, определяющих характер проводимой терапии, ее интенсивность (см. табл. 3).

Современное лечение АНЦА-СВ, так же как и онкогематологической патологии, осуществляют в соответствии с протоколами, разработанными в результате систематически развивающегося международного научного процесса и представляющими собой научно обоснованные, ориентированные на практику руководства.

Фазы клинического течения системных васкулитов

Фаза	Баллы	Признаки
Активная фаза	BVAS $\leq$ 63 баллов	Клинические и лабораторные признаки дебюта
Частичная ремиссия	50 % от исходного	Уменьшение активности на 50 %
Полная ремиссия	0–1 балл	Отсутствие признаков клинической активности и необходимости в терапии при нормальном уровне СРБ
Умеренное обострение	<5 баллов	Появление клинических признаков заболевания с увеличением общей суммы баллов до 5
Тяжелое обострение	>6 баллов	Вовлечение жизненно важных органов

Всем пациентам с дебютом АНЦА-СВ, представляющим угрозу для жизни или риск необратимого повреждения органов, рекомендована стандартная *индукционная схема* с назначением высоких доз глюкокортикоидов (ГК) и ЦФ или инновационная терапия РТМ (уровень доказательности 1) [1, 5, 7].

#### ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ.

Препараты, которые назначаются обязательно при АНЦА-васкулитах. Для индукции ремиссии и для подавления обострений назначают пульс-терапию по 1 г/сут. в/в 3 дня с последующим переходом на прием 1 мг/кг/сут. Монотерапия ГК не оказывает существенного влияния на прогноз АНЦА-СВ, выживаемость больных генерализованным ГПА при монотерапии ГК не превышает трех лет [5].

#### ЦИКЛОФОСФАМИД.

В соответствии с результатами рандомизированного клинического исследования (РКИ), индукционная терапия ЦФ позволяет достичь ремиссии у 88 % больных АНЦА-СВ [9]. ЦФ назначают в виде пульс-терапии до 1 г/сут. через 2 недели (N 1–3), затем 1 раз в 3 недели.

Позднее назначение ЦФ в два раза увеличивает риск генерализации ГПА и способствует более тяжелому течению с высокой клинической активностью и персистенции гранулематозного воспаления [2]. Среди причин возможной недостаточной эффективности ЦФ можно отметить запоздалое начало лечения, обусловленное поздней диагностикой, наличие прогностически неблагоприятных вариантов АНЦА-СВ, нарушение схемы индукционной терапии, нередко вынужденное – из-за присоединения

инфекционных НР. К предикторам неблагоприятного исхода АНЦА-СВ, помимо инфекции, относят СКФ [3, 4].

Присутствует тенденция к неоправданному применению редуцированных доз ЦФ, увеличению интервала между инфузиями, игнорированию контроля общей кумулятивной дозы ЦФ, недостаточному мониторингу показателей эффективности и безопасности лечения.

#### РИТУКСИМАБ.

С 2011 года ритуксимаб (РТМ) был включен в число препаратов первого ряда для индукционной терапии ГПА и МПА наряду с ЦФ [7]. Было доказано, что РТМ (в суммарной дозе 2 г) не уступает ЦФ для индукции ремиссии АНЦА-СВ (уровень доказательности 1В) [8, 10] и даже может его превосходить при рецидивирующем течении заболевания. Постепенно накапливается доказательная база эффективности РТМ при ЭГПА [6].

В дебюте АНЦА-СВ назначение РТМ в качестве терапии первой линии может быть предпочтительно:

- для женщин детородного возраста или
- пациентов с сопутствующей тяжелой инфекцией;
- онкологическими заболеваниями.

Отмечено, что РТМ обладает преимуществами по сравнению с ЦФ при назначении пациентам пожилого возраста.

В процессе лечения необходимо тщательно контролировать эффективность и безопасность проводимой терапии каждые 1–3 месяца. Всем пациентам, находящимся в стадии стойкой ремиссии, лабораторное исследование следует проводить не менее 1 раза в полгода.

*Поддерживающая терапия:*

Азатиоприн 2 мг/кг/сут.,

через год 1,5 мг/кг/сут.

Микофенолата мофетил 1–2 г/сут.

Лефлуномид 20–30 мг/сут.

РТМ может быть использован для поддерживающей терапии АНЦА-СВ с рекомендованной схемой: 1 г каждые 4–6 мес. в течение 2 лет.

АНЦА-СВ свойственно рецидивирующее течение, которое отмечается как после стандартной индукционной терапии ЦФ (у 37–41 % больных), так и после применения РТМ. До настоящего времени надежные предикторы рецидива АНЦА-СВ не установлены [3, 6]. Лечение рецидива требует индукционного протокола! Рецидив АНЦА-СВ у пациентов с высокой кумулятивной дозой ЦФ (>20 г) рассматривается как показание для назначения РТМ.

Несмотря на внедрение стандартной терапии ЦФ, риск смерти при АНЦА-СВ повышен в 2,6 раза по сравнению с общей популяцией. Основными причинами смерти в течение первого года являются инфекции (48 %) и активность АНЦА-СВ (19 %), в дальнейшем основными причинами неблагоприятного исхода наряду

с инфекциями (20 %) становятся сердечно-сосудистые заболевания (26 %) и новообразования (22 %) [3].

Высокий риск инфекционных НР является существенной проблемой в лечении АНЦА-СВ. Причины этого могут быть многообразны и включают тяжелое поражение слизистой оболочки ВДП – естественного защитного барьера; деструктивные изменения в легких с формированием полостей распада, склонных к инфицированию; присутствие патологии нейтрофилов, играющих важную роль в защите организма от острых бактериальных и грибковых инфекций. В этих обстоятельствах необходимость длительного лечения ЦФ значительно повышает риск инфекционных НР, в связи с чем, по мнению ведущих экспертов, кумулятивная доза ЦФ не должна превышать 25 г [3].

Таким образом, в настоящее время в диагностике и лечении АНЦА-СВ достигнут значительный успех, но остаются и проблемы.

Необходимо продолжать изучать различные клинические аспекты АНЦА-СВ, что позволит оптимизировать терапию и улучшить прогноз при этой патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бекетова, Т. В. АНЦА-ассоциированные васкулиты / Т. В. Бекетова // Под ред. акад. РАН Е. Л. Насонова. – 2014. – 44 с.
2. Бекетова, Т. В. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения / Т. В. Бекетова // Научно-практическая ревматология. – 2012. – Vol. 50 (6). – P. 19–28.
3. Бекетова, Т. В. Значение Национального регистра больных АНЦА-ассоциированными системными васкулитами как инновационного инструмента персонализированной индукционной и поддерживающей терапии / Т. В. Бекетова // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № (54) 5. – С. 499–507.
4. Проблемы диагностики и лечения АНЦА-ассоциированных системных васкулитов: в фокусе АНЦА-негативный рауси-иммунный гломерулонефрит / Т. В. Бекетова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № (54) 5. – С. 543–552.
5. Ревматология. Российские клинические рекомендации / Под ред. акад. РАН Е. Л. Насонова // М. : изд. группа «ГЕОТАР-Медиа». – 2017. – 456 с.
6. Cyclophosphamide as induction therapy for Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis / C. Langford // Clin Exp Immunol. – 2011. – May. – Vol. 164. – Sup. 1. – P. 31–34.
7. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis / M. Yates [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2016. – Jun 23.
8. European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis / R. B. Jones [et al.] // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 363 (3). – P. 211–220.
9. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. A randomized trial / K. Groot [et al.] // Ann Intern Med. – 2009. – Vol. 150. – P. 670–680.
10. RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis / J. H. Stone [et al.] // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 363 (3). – P. 221–232.