



Кафедра внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии  
Факультета повышения квалификации медицинских работников  
Медицинского института Российского университета дружбы народов



ПЕТРОВСКИЕ ВОРОТА  
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР

# АНЦА-ассоциированные системные васкулиты:

современные представления  
о диагностике и лечении

**Смитиенко Илья Олегович**

Доцент

Кандидат медицинских наук

Спонсором научной деятельности (исследования, выступления) является  
ЗАО «Рош-Москва» - Официальный дистрибьютор «Ф.Хоффманн Ля Рош Лтд.» (Швейцария)

# **АНЦА-ассоциированные васкулиты**

## **Определение СНСС 2012**

- Некротизирующие васкулиты, при котором определяется мало депозитов иммунных комплексов (или их не определяется), с преимущественным поражением мелких сосудов (т.е. капилляров, венул, артериол и мелких артерий), ассоциированный с АНЦА к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе-3 (ПР3).

## **Дополнительные комментарии**

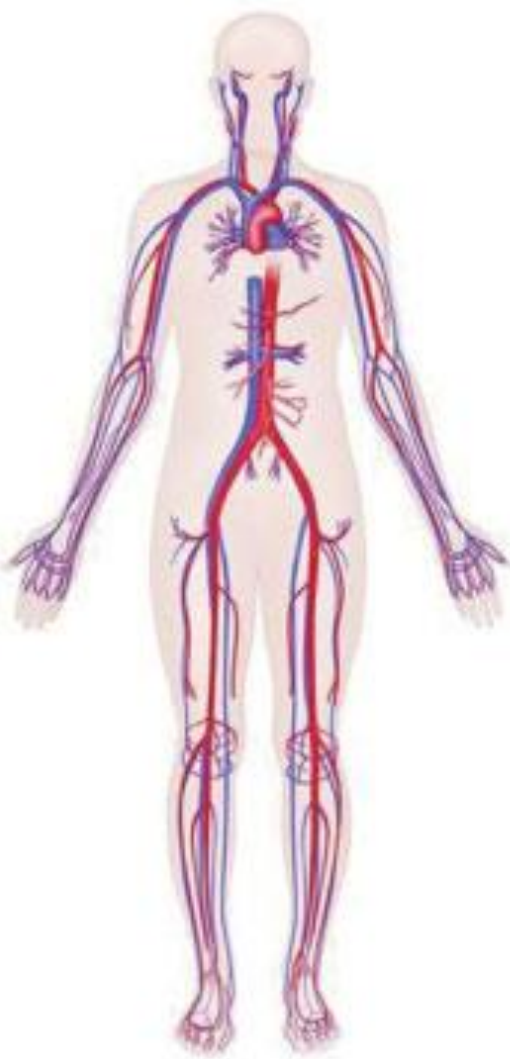
- АНЦА обнаруживаются не у всех пациентов. Рекомендовано использование префикса для обозначения АНЦА-статуса (АНЦА к МПО, АНЦА к ПР3, АНЦА отрицательный)
- Важным признаком является малое количество или отсутствие иммунных комплексов в сосудистой стенке. При этом точные критерии различения малого от умеренного числа комплексов отсутствуют.

Jennette JC, Falk RJ, et al.

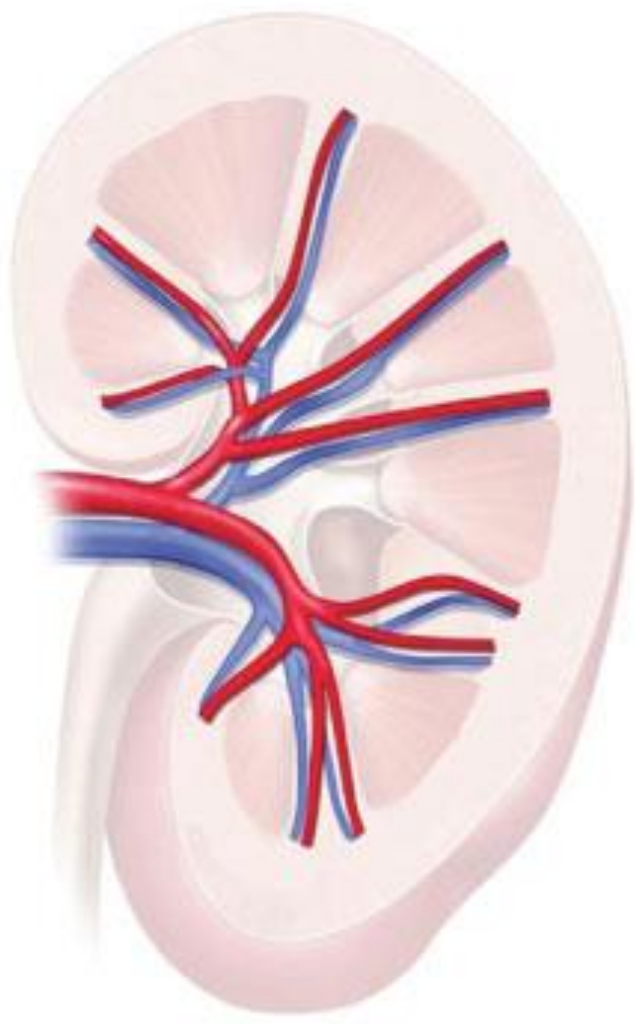
2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides.

Arthritis Rheum 2013;65:1–11.

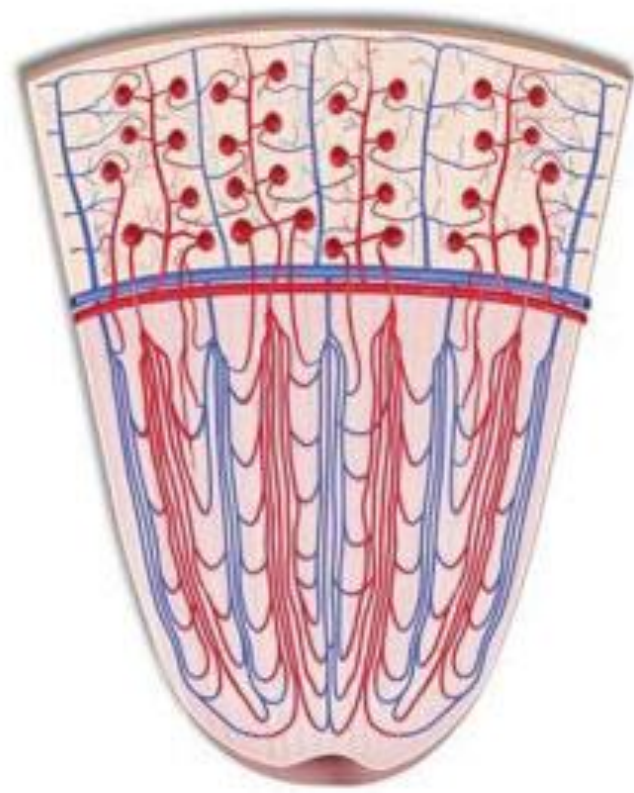
А - крупные сосуды



Б - сосуды среднего калибра



В - мелкие сосуды



**Иммуннокомплексный васкулит с поражением мелких сосудов**

Криоглобулинемический васкулит

IgA васкулит (Шенлейна-Геноха)

Гипокомплементный уртикарный васкулит

**Васкулит с поражением сосудов среднего калибра**  
Узелковый полиартериит  
Болезнь Kawasaki

(анти-C1q-васкулит)

Анти-БМК-ассоциированная болезнь

**АНЦА-ассоциированный васкулит с поражением мелких сосудов**

Микроскопический полиангиит

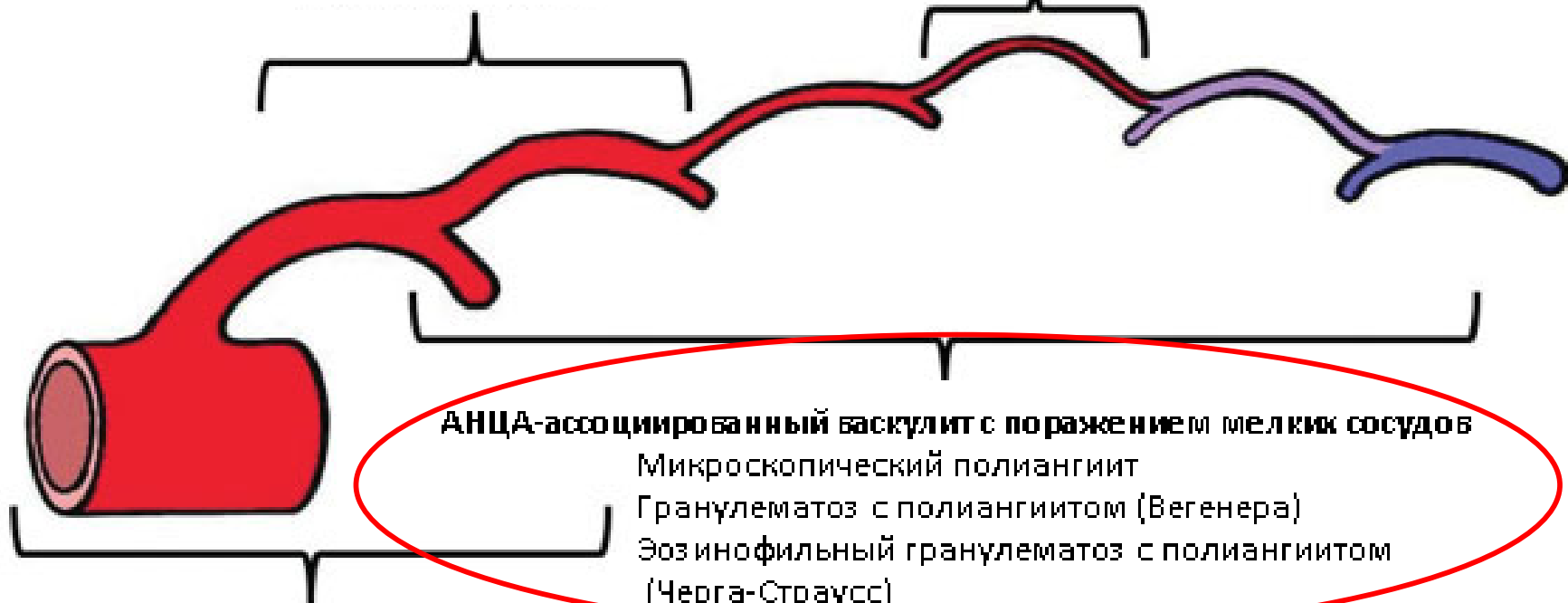
Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черга-Страусс)

**Васкулит с поражением крупных сосудов**

Артериит Такаясу

Гигантоклеточный артериит

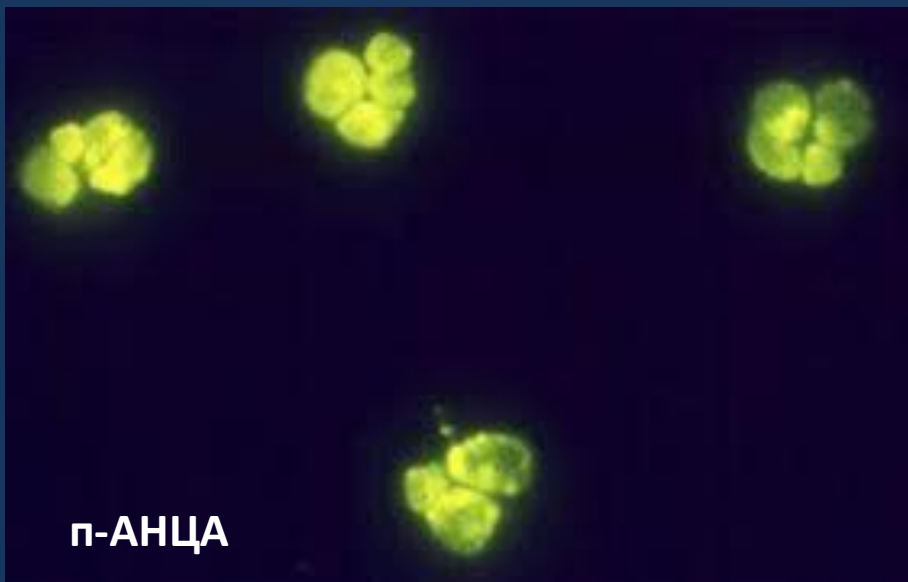
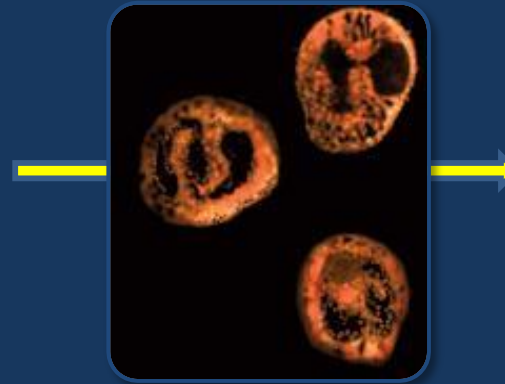
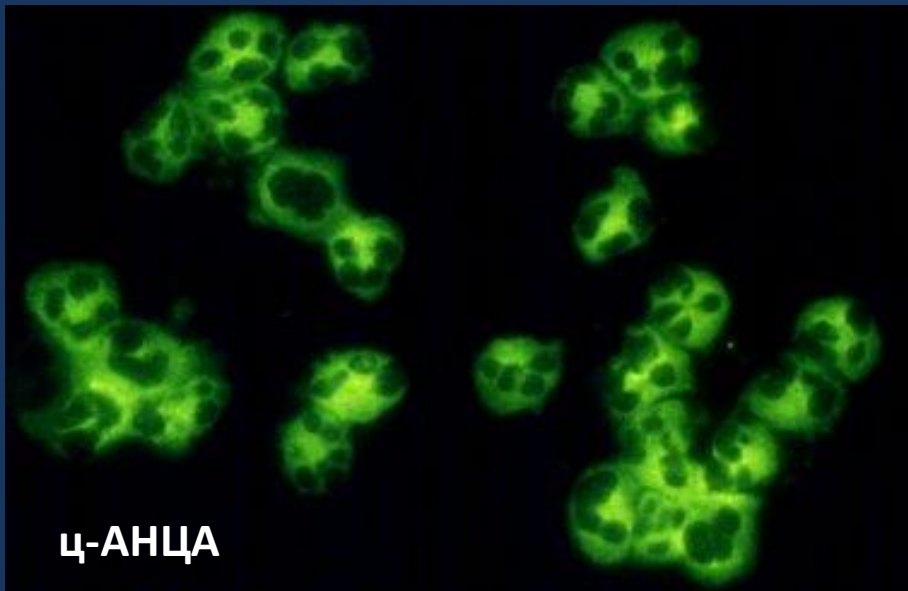


# Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА)

- Определение при помощи ИФА (ELISA)
  - Протеиназа 3
  - Миелопероксидаза
  - Катепсин G
  - Лактоферин и др.
- Определение при помощи непрямо́й иммунофлюоресценции
  - Цитоплазматическое свечение («ц»-АНЦА)
  - Перинуклеарное свечение («п»-АНЦА)

**Оптимально использовать оба метода диагностики АНЦА!**

# Антинейтрофильные цитоплазматические антитела



нейтрофил

инфекция

CD-20

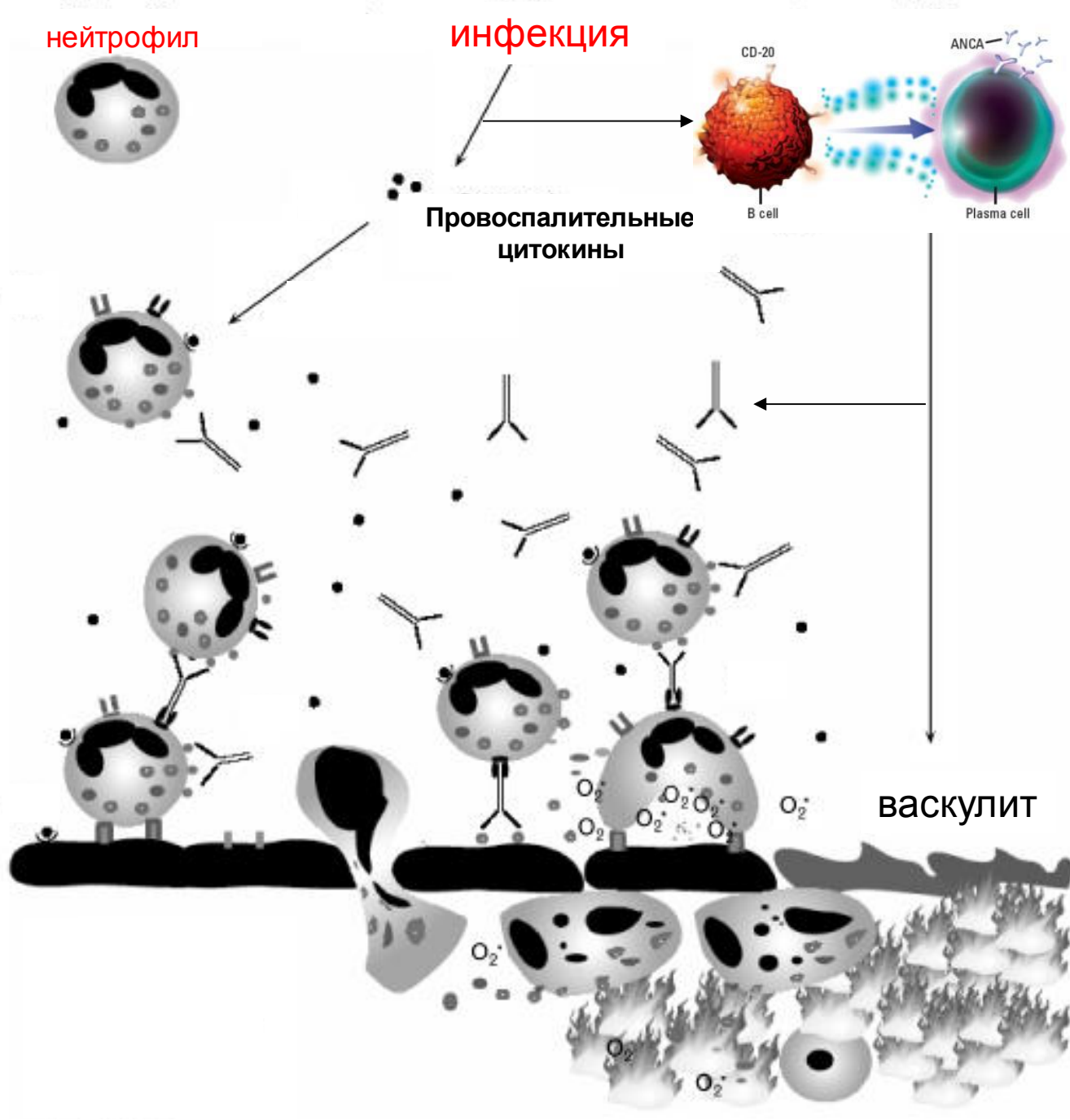
ANCA

B cell

Plasma cell

Провоспалительные  
цитокины

васкулит



| Заболевание   | Антитела к протеиназе-3, % | Антитела к миелопероксидазе, % |
|---|----------------------------|--------------------------------|
| Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) генерализованная форма | 66                         | 24*                            |
| Микроскопический полиангиит                                   | 26*                        | 58                             |
| Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черга–Страусс)     | 10                         | 30**                           |

\* Kidney Int. 1998;53(3):743.

\*\* ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 52, No. 9, 2005, pp 2926–2935

НЕЛЬЗЯ формулировать нозологический диагноз только на основании типа АНЦА

# Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера)



Dr. Friedrich Wegener

Некротизирующее гранулематозное воспаление, обычно с поражением верхних и нижних дыхательных путей, и некротизирующий васкулит с преимущественным поражением мелких и средних сосудов (т.е. капилляров, артериол, артерий и вен). Часто встречается некротизирующий гломерулонефрит (**СНСС 2012**).

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

## Национальная предрасположенность

- Европейские страны

## Соотношение полов, м : ж

- $\approx 1:1$

## Типичный возраст, лет

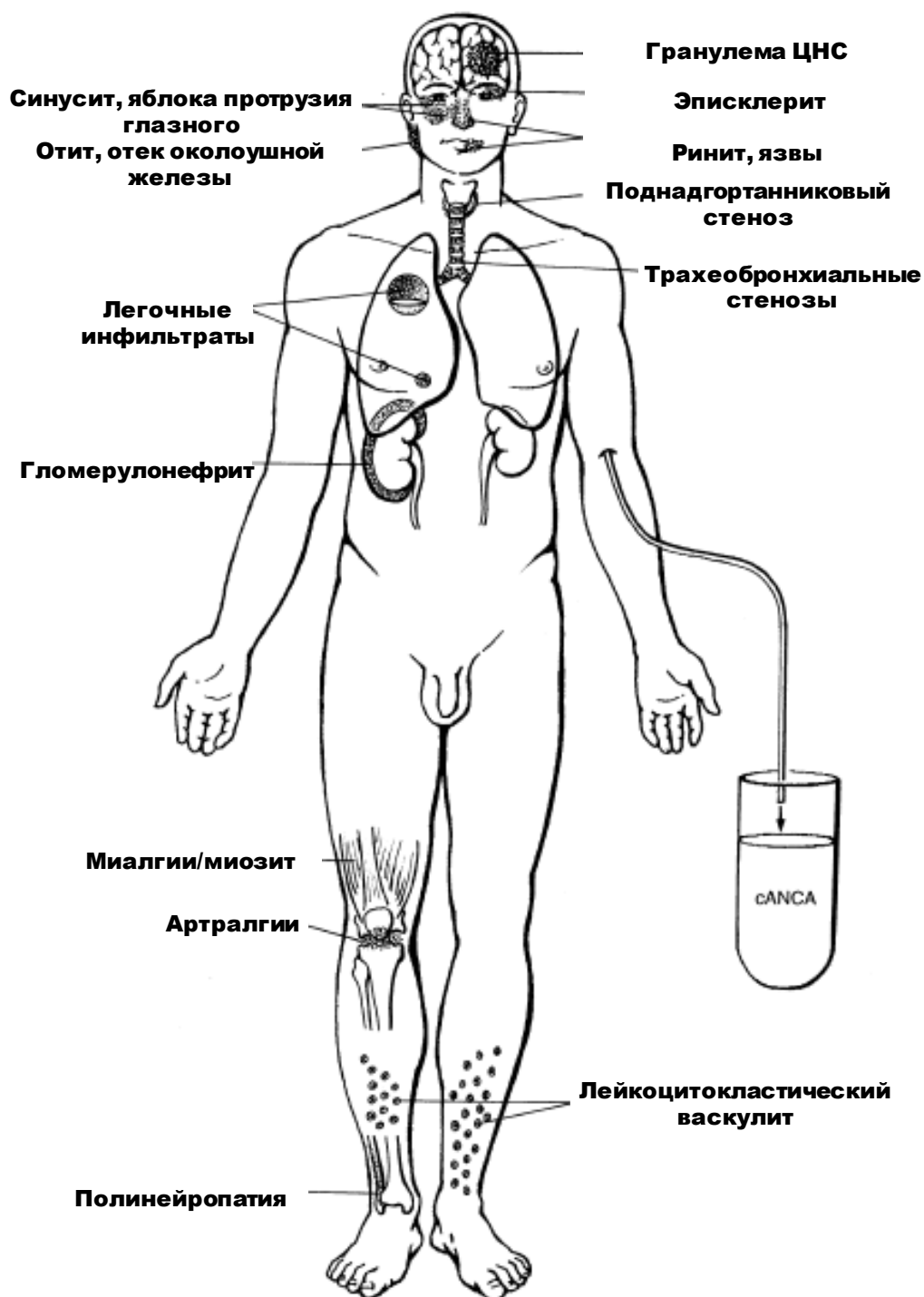
- 45–75

## Заболеваемость, число случаев в год на 1 млн человек

- 3–11 (европейские страны)

## Распространенность, число случаев на 1 млн человек

- 40–60 (европейские страны); 26 (США)



- характерно воспаление носа, околоносовых пазух, ротовой полости;
- возможно разрушение хряща и костной ткани носовой перегородки, орбиты;
- на рентгенограммах легких обнаруживаются узелки, инфильтраты или полости распада;
- отмечается поражение почек – гломерулонефрит;
- ведущий диагностический метод – биопсия (неказеозный некроз+гранулема+васкулит);
- в сыворотке крови у 80-90% больных определяются антитела к цитоплазме нейтрофилов цитоплазматического типа (антитела к протеиназе 3)

## Васкулит и его «суррогатные» критерии

## Гранулематоз и его «суррогатные» критерии

1. Васкулит по данным биопсии

1. Гранулематозное воспаление при биопсии

2. Гломерулонефрит:

- гематурия или гематурия в сочетании с протеинурией
- гистологическая картина фокального сегментарного малоиммунного гломерулонефрита с полулуниями

2. Инфильтраты/узлы в легких:

стойкие (более 1 мес) с распадом, образованием полостей и/или стенозирующий эндобронхит

3. Экстраренальный васкулит:

- кожный васкулит
- эписклерит
- множественный мононеврит

3. Поражение ЛОР-органов или глаз:

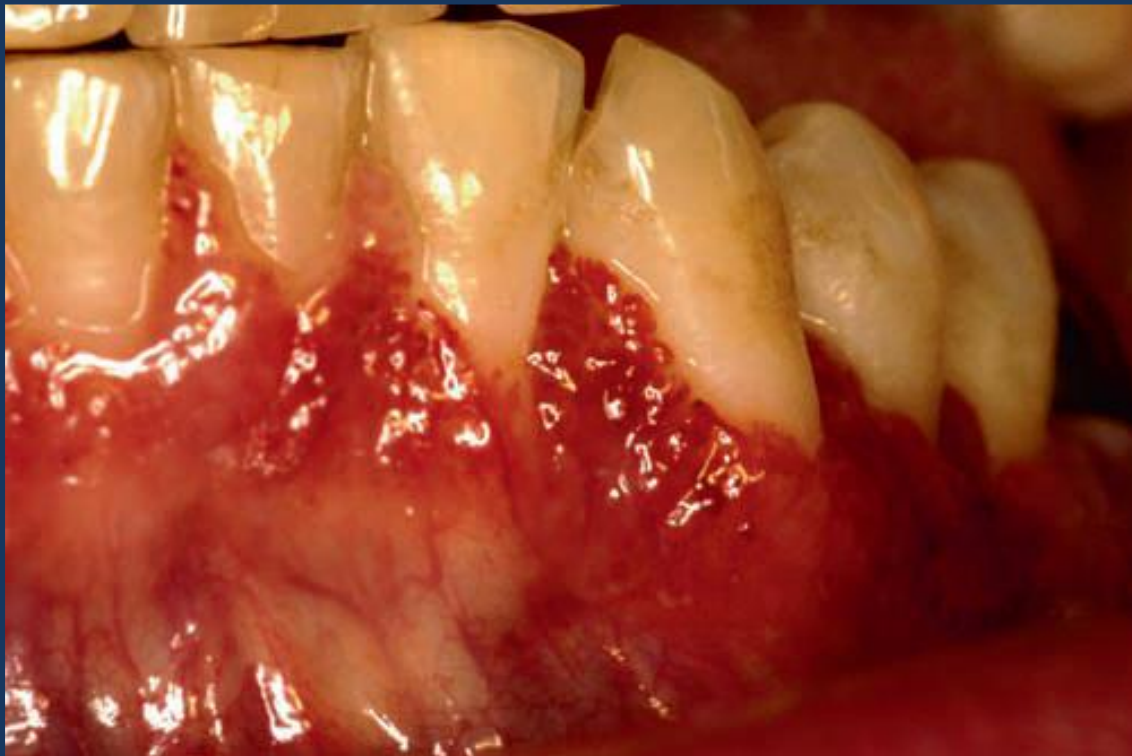
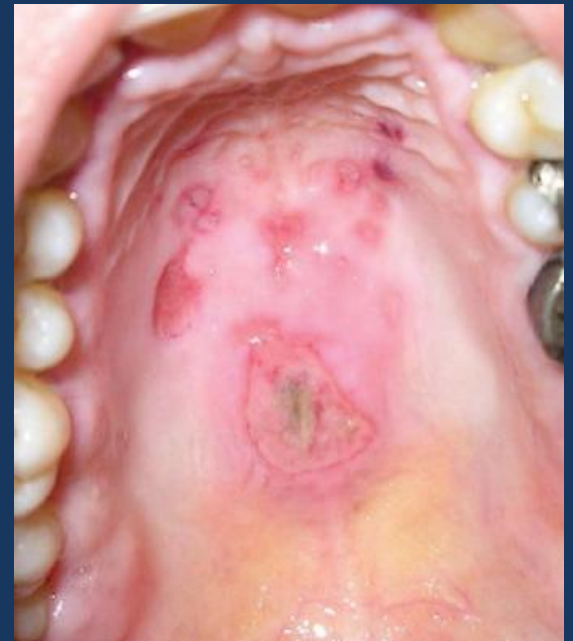
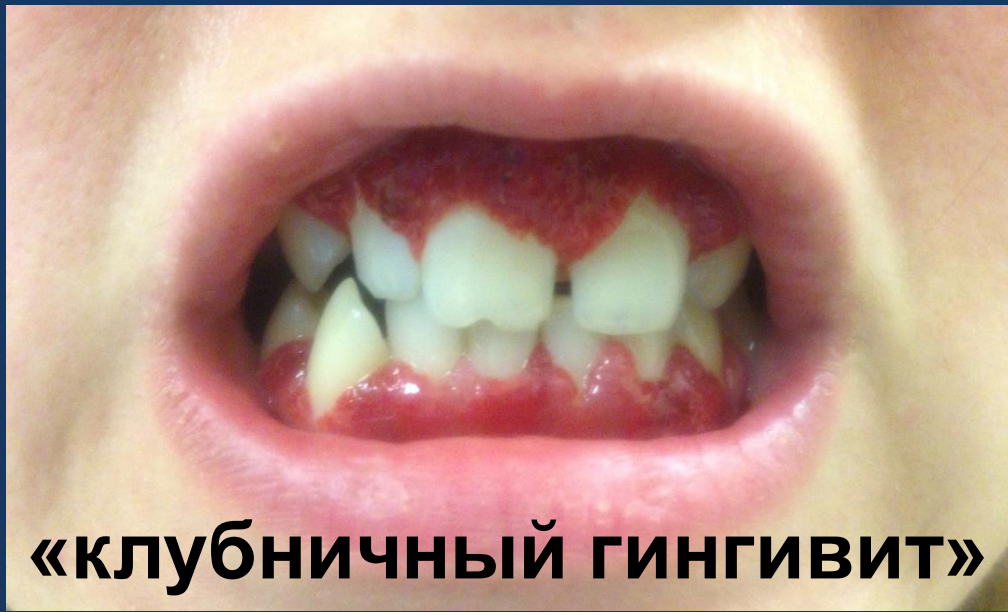
- перфорация носовой перегородки
- деструктивный синусит
- подскладочный стеноз гортани или трахеи
- псевдотумор орбиты
- полиповидное утолщение слизистой придаточных пазух носа, мастоидит (длительностью не менее 3 мес)

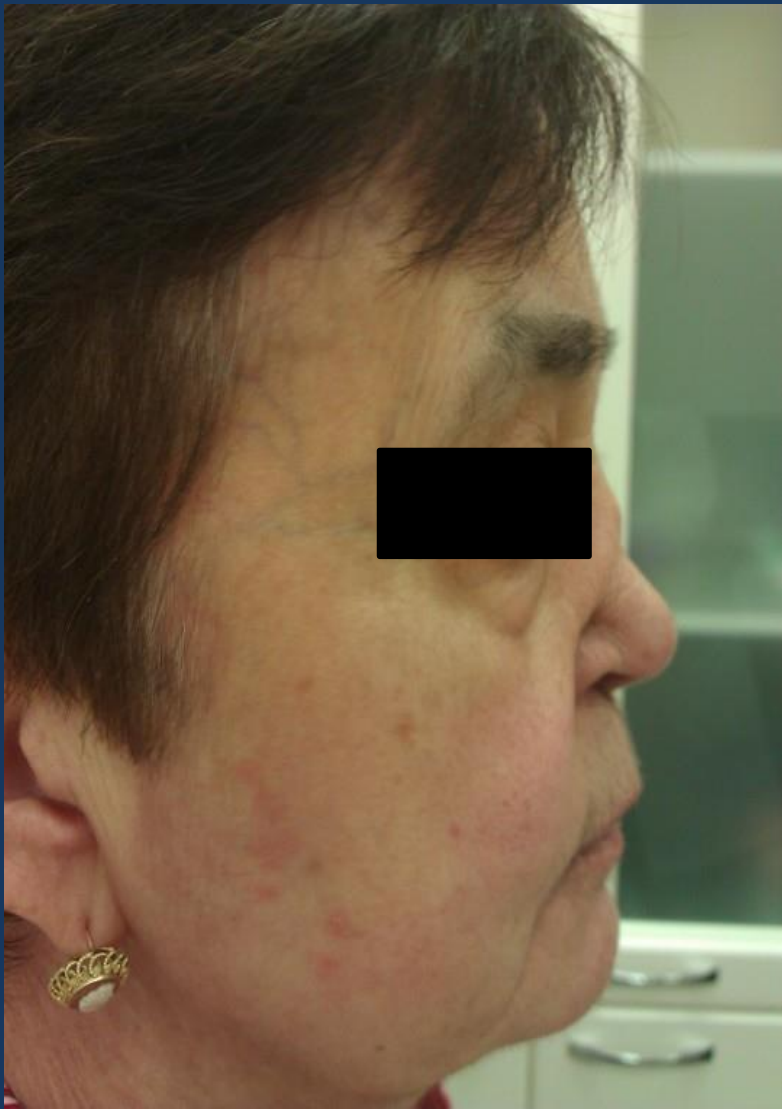


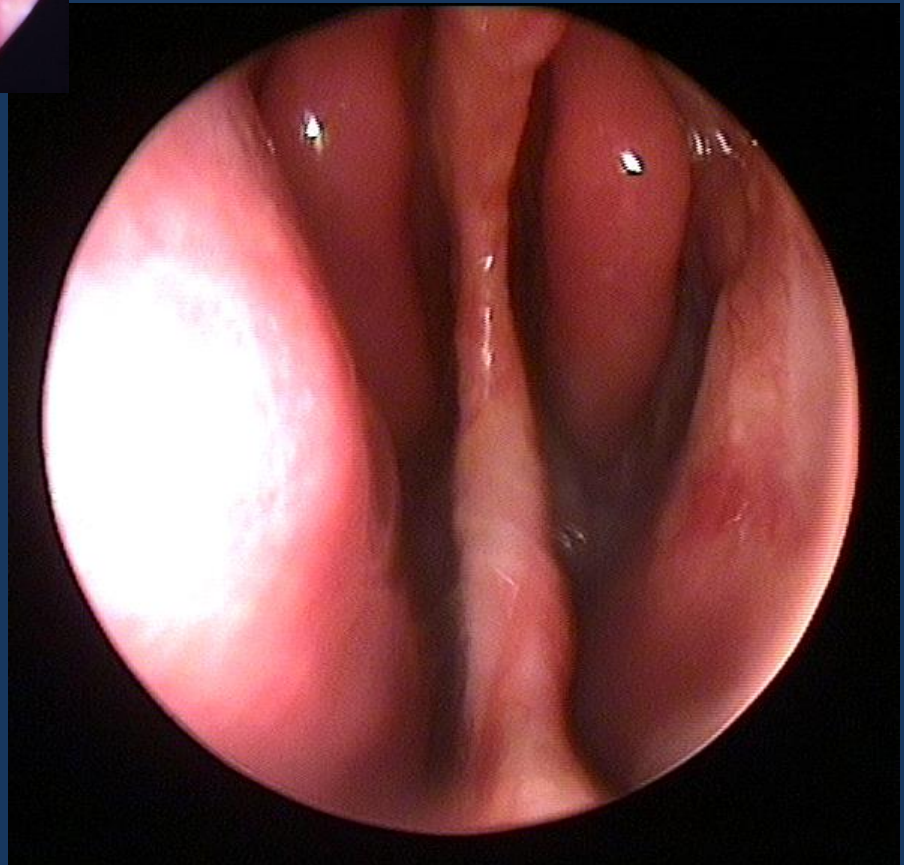
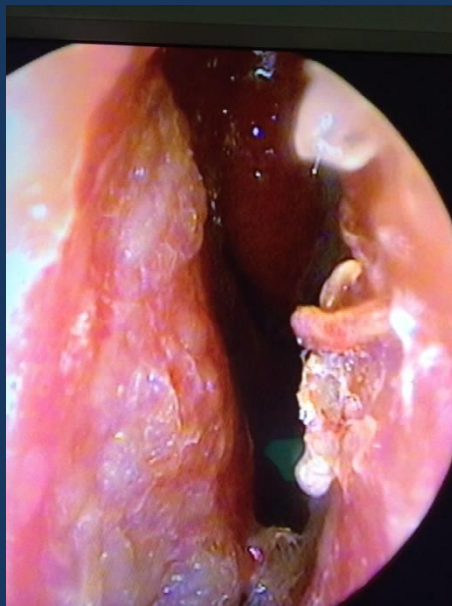
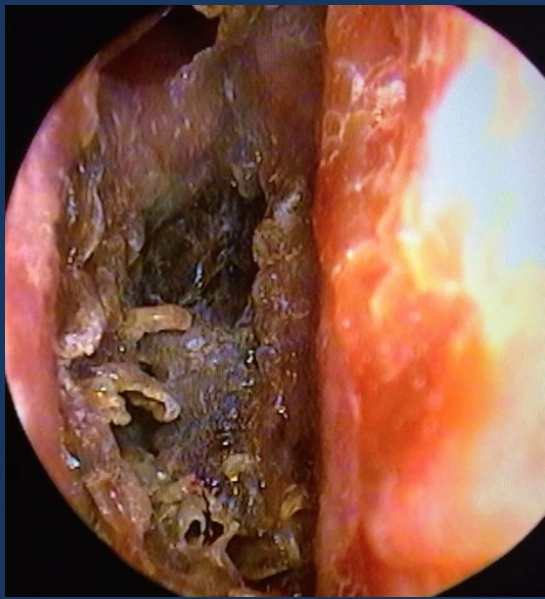




vasculitis.ru









A

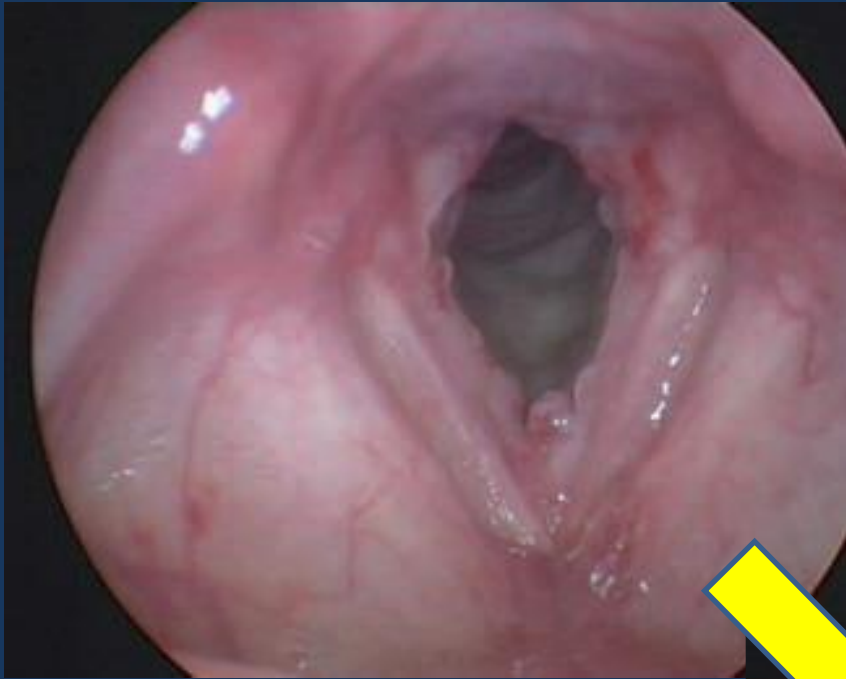
Emotic



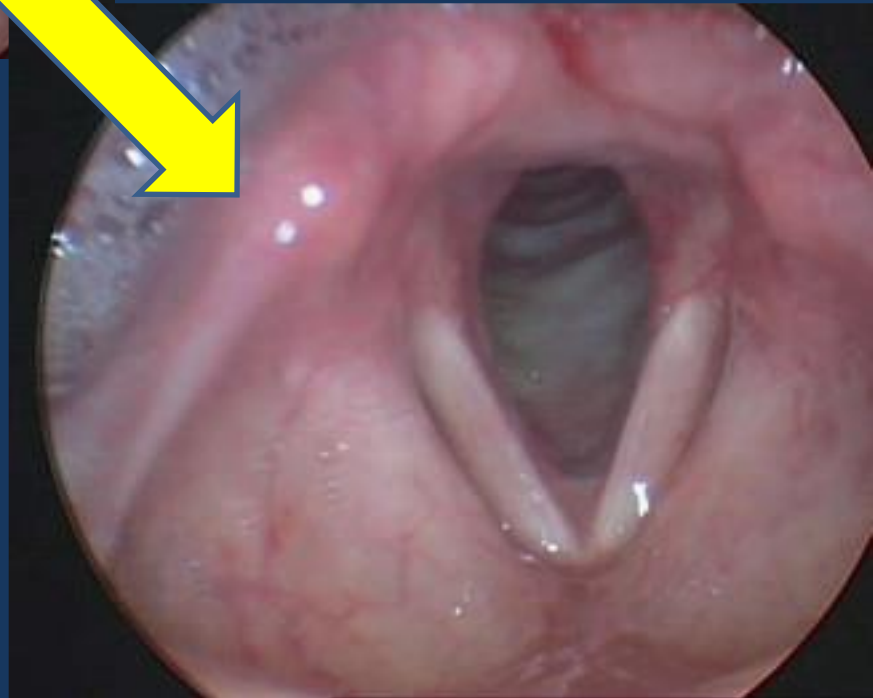
A

Er

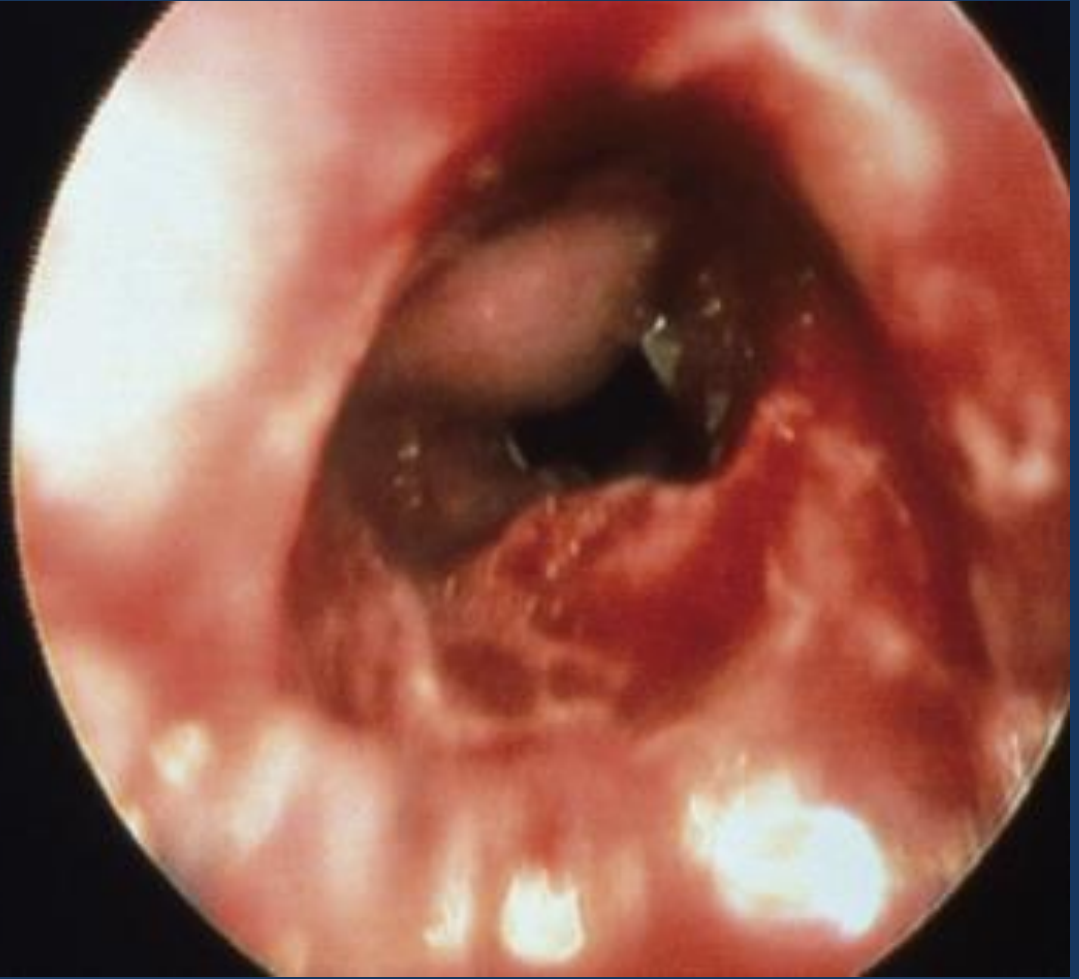




Грануляции  
подскладочного  
пространства гортани

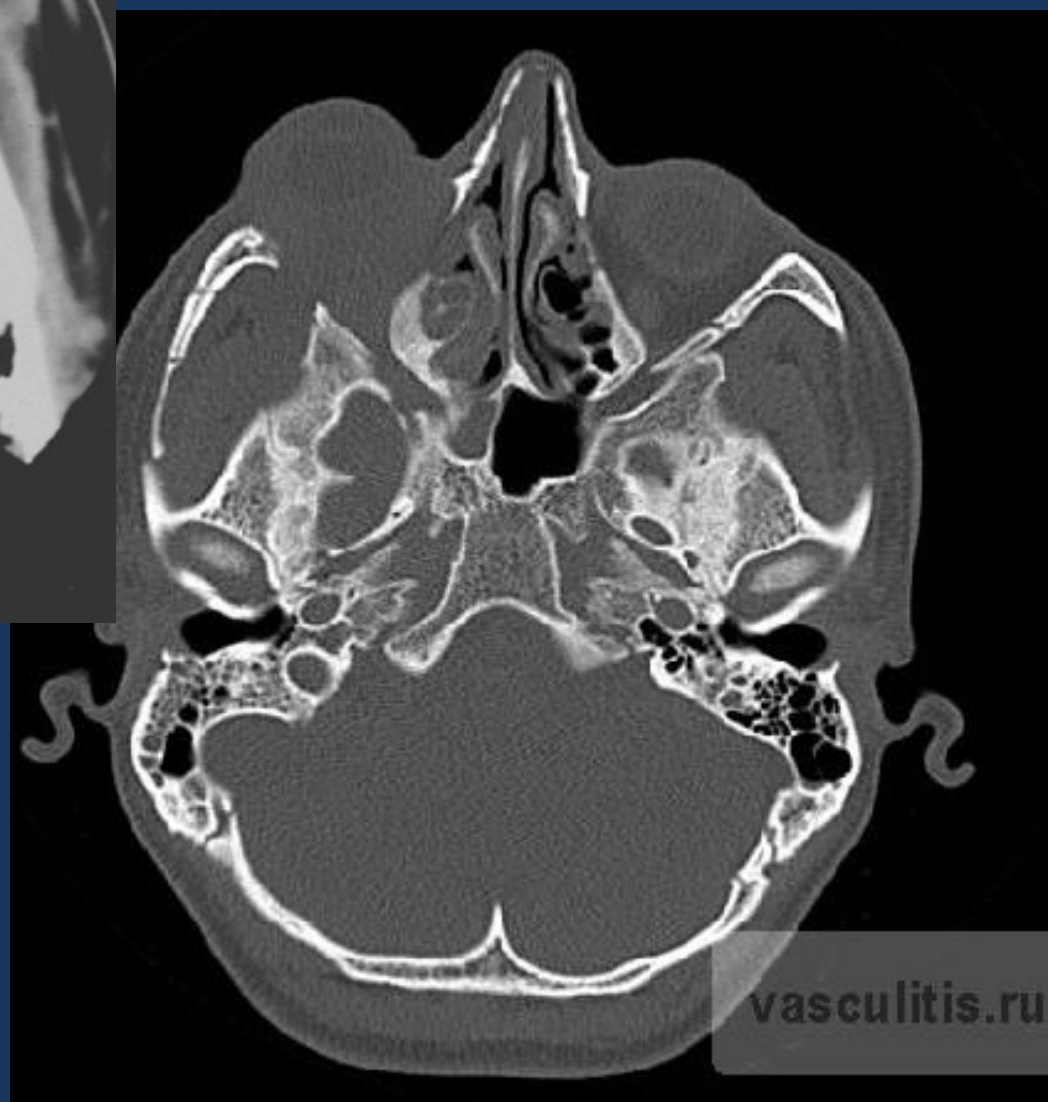


Исчезновение  
грануляций после  
лечения





**Заживление эрозивного эписклерита**

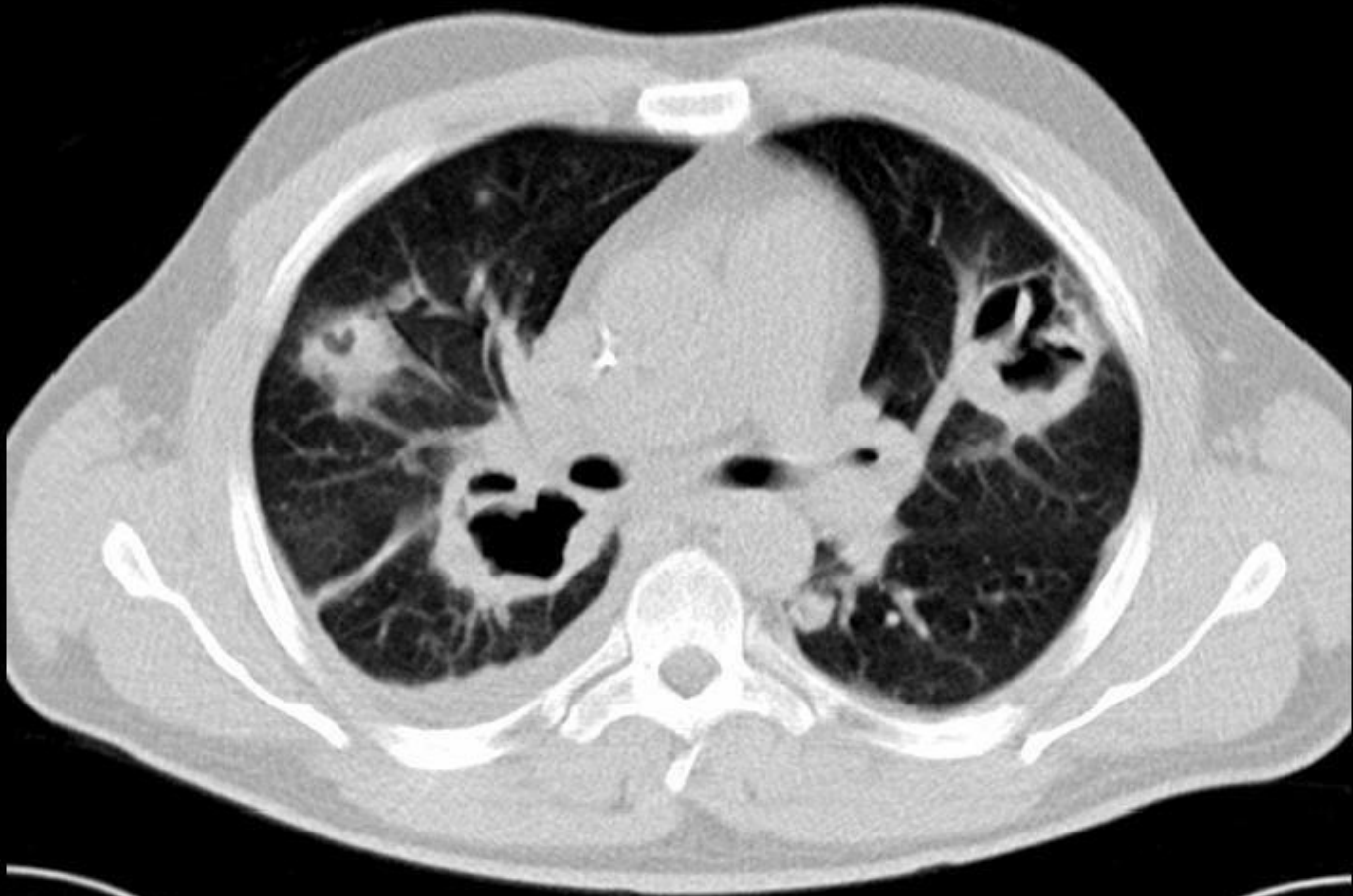






A

ID: 06/16991  
DoB: 17.03.1971  
Date: 11.10.2006  
Time: 11:26:51  
No.: 28  
x 1.4

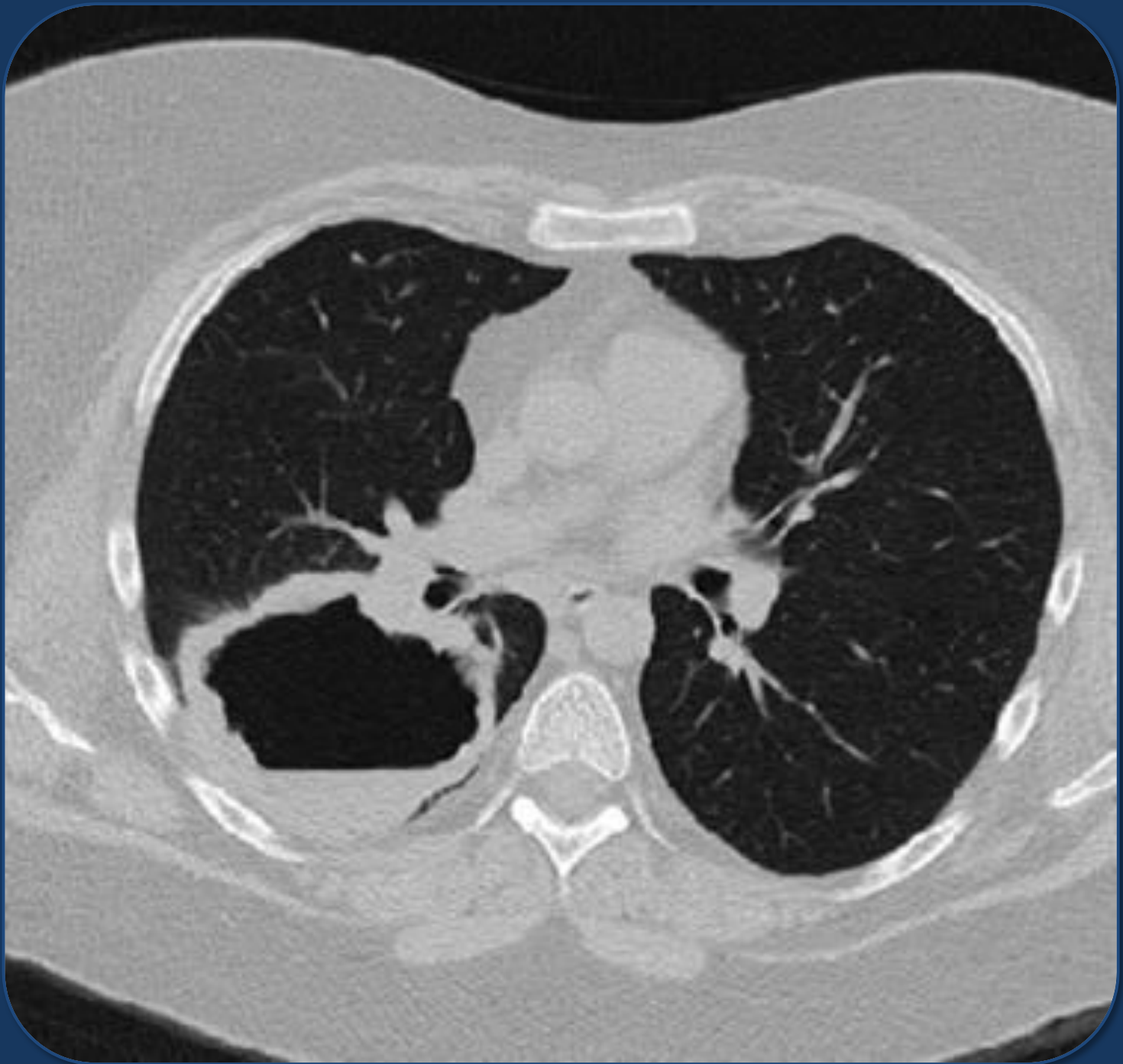


R



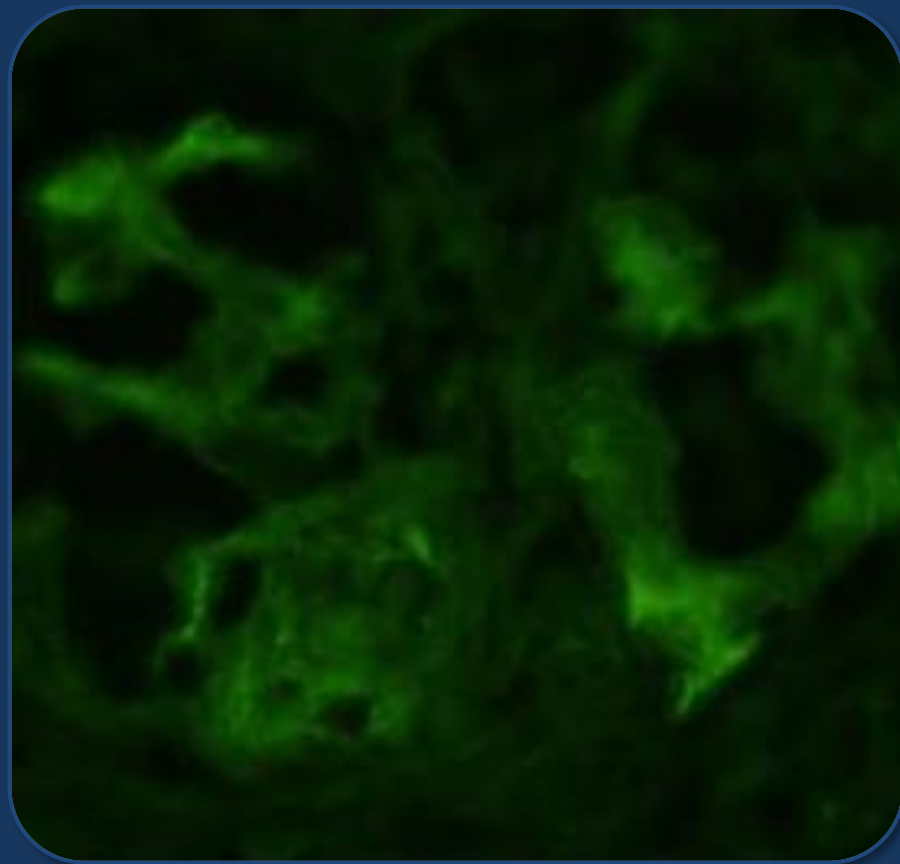
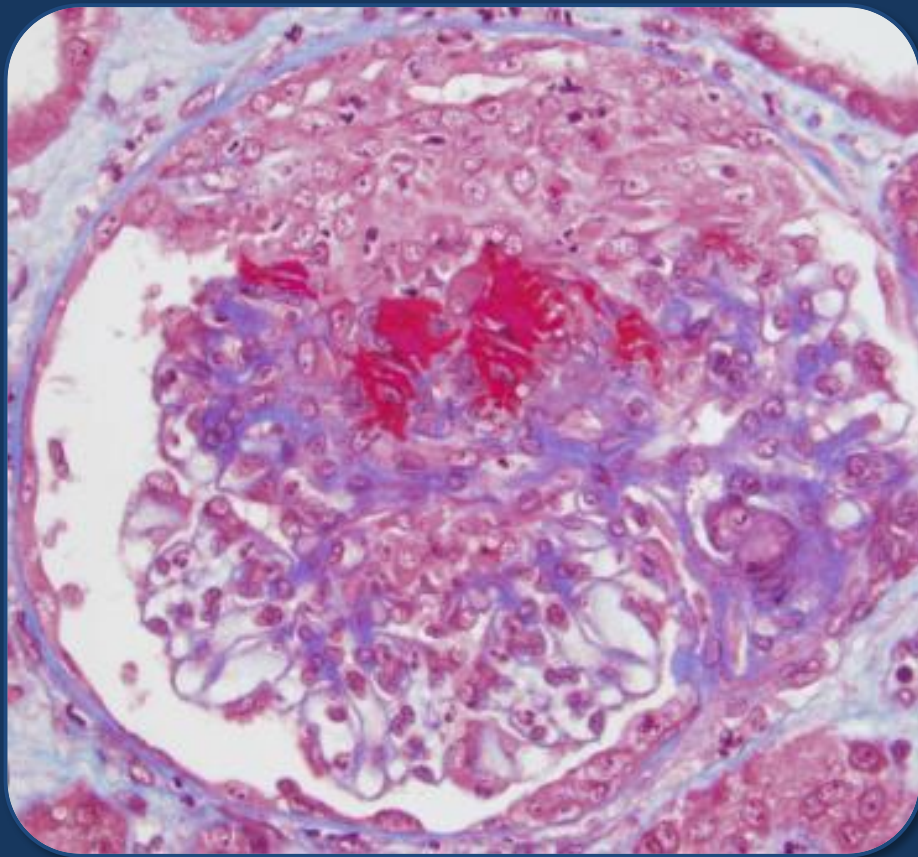
AcqNo: 2  
SL: 151.00  
ST: 7.00  
CS: 2.50  
TI: 500  
kV: 120.00  
mA: 48  
Feed: 15.00

CM:  
GT: 0.00  
ImC:  
W: 01196  
C: -0314  
[vasculitis.ru](http://vasculitis.ru)





# Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (III тип)



# Классификационные критерии гранулематоза с полиангиитом (ACR 1990)

|  |  |
|--|--|
| Воспаление слизистой<br>носовой или ротовой полости          | язвы на слизистой полости рта, гнойные<br>или кровянистые выделения из носа                              |
| Изменения в легких при<br>рентгенологическом<br>исследовании | узелки, инфильтраты или полости в<br>легких  |
| Изменения мочевого осадка                                    | микрогематурия (>5 эритроцитов в поле<br>зрения) или эритроцитарные цилиндры                             |
| Гранулематозное воспаление<br>по данным биопсии              | гранулематозное воспаление в стенке<br>артерии или в периваскулярном и<br>экстраваскулярном пространстве |

Наличие у больного двух и более любых критериев позволяет  
поставить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92%

# Формы ГПА – EUVAS/EULAR 2009

- **Локализованная** – поражение верхнего или нижнего дыхательного тракта без других поражений и системного воспаления
- **Ранняя системная** – любое системное поражение без угрозы потери органа или угрозы жизни
- **Генерализованная** – поражение почек (креатинин **менее** 500 мкмоль/л или 5,5 мг/дл) и/или других органов с угрозой их тяжелого повреждения
- **Тяжелая** – тяжелое поражение почек (креатинин **более** 500 мкмоль/л или 5,5 мг/дл) и/или других органов с угрозой их необратимого повреждения
- **Рефрактерная** – прогресс болезни на фоне лечения ПЗ и ЦФА

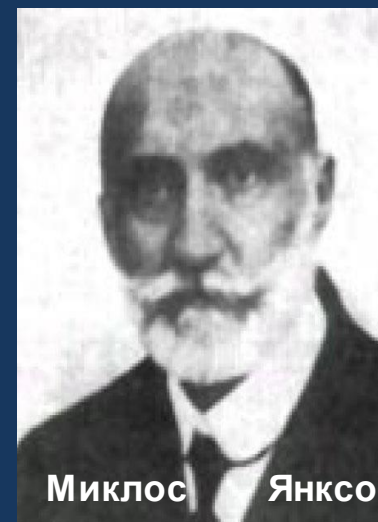
**NB!** Термин «ограниченная форма» ГПА больше не рекомендовано использовать после анализа исследования WGET от 2003

# NB! \*Памятка клиницисту!

## Течение ГПА

- Нет четкой связи между титром АНЦА и тяжестью ГПА
- Повышение титра АНЦА может предвосхищать обострение
- У некоторых пациентов с ГПА могут быть выявлены п-АНЦА или антитела к миелопероксидазе
- Для ГПА характерно «взрывное» ухудшение почечной функции
- В отличие от СКВ, при формировании ХПН и проведении программного гемодиализа у пациентов с ГПА болезнь «НЕ выгорает» и может рецидивировать
- PR3-АНЦА васкулиты склоны к затяжному течению и частым рецидивам

# Микроскопический полиангиит (микроскопический полиартериит)



Некротизирующий васкулит, при котором определяется мало депозитов иммунных комплексов (или их не определяется), с преимущественным поражением мелких сосудов (т.е. капилляров, венул или артериол). Возможно развитие некротизирующего артериита мелких или средних артерий. Очень часто встречается некротизирующий гломерулонефрит. Часто встречается легочный капиллярит. Гранулематозное воспаление отсутствует (**СНСС 2012**).

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

## Национальная предрасположенность

- Отсутствует

## Соотношение полов, м : ж

- $\approx 1:1$

## Типичный возраст, лет

- 55–75

## Заболеваемость, число случаев в год на 1 млн человек

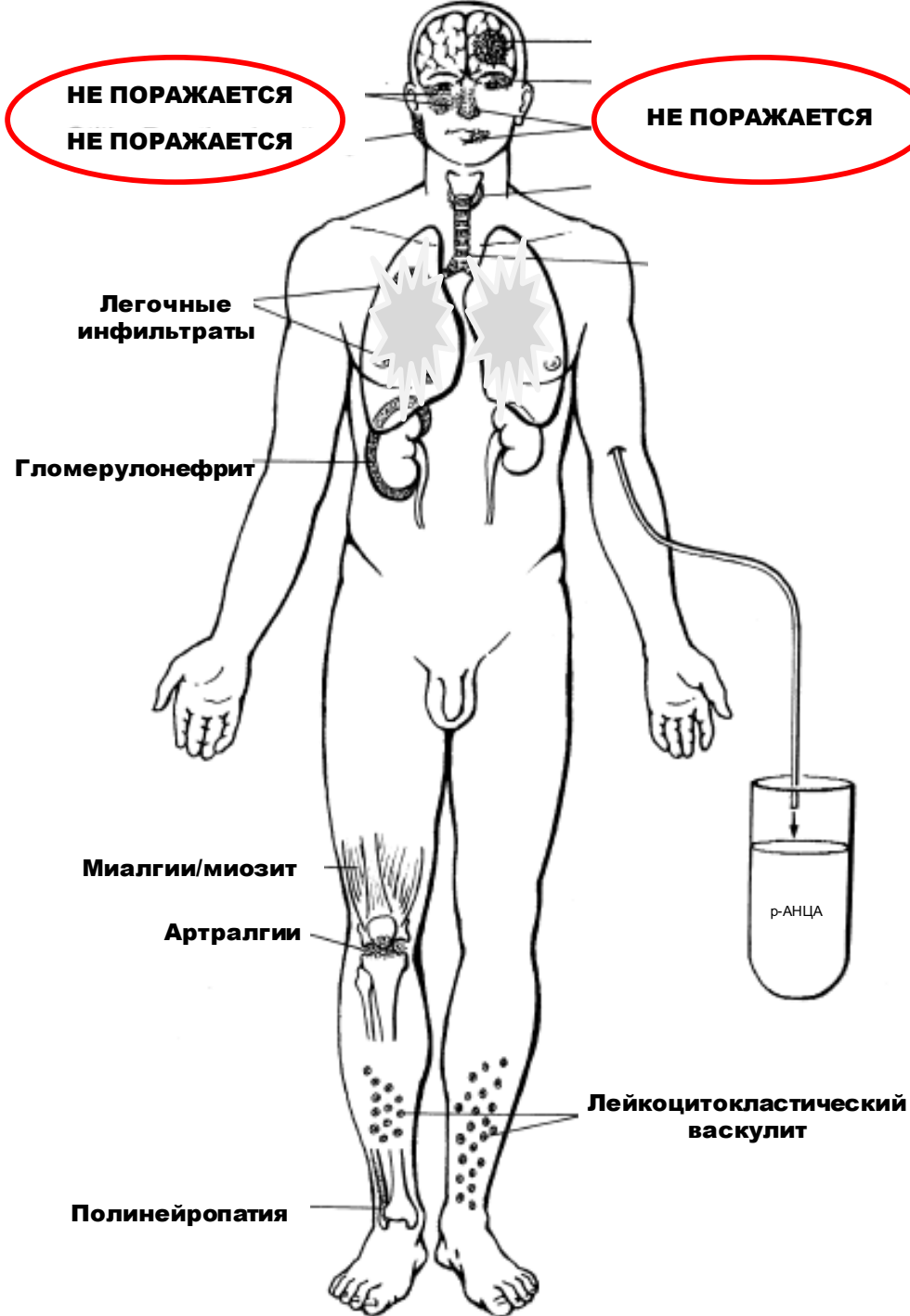
- 3–12 (европейские страны)

## Распространенность, число случаев на 1 млн человек

- ?

**НЕ ПОРАЖАЕТСЯ**  
**НЕ ПОРАЖАЕТСЯ**

**НЕ ПОРАЖАЕТСЯ**



- **НЕ** характерно воспаление носа, околоносовых пазух
- характерно поражение мелких сосудов легких в развитии капиллярита, легочного кровотечения – одышка, кашель, кровохарканье;
- на рентгенограммах легких обнаруживаются инфильтраты **БЕЗ** полостей распада;
- отмечается поражение почек – быстро прогрессирующий гломерулонефрит;
- ведущий диагностический метод – биопсия (неказеозный некроз+васкулит малоиммунный);
- в сыворотке крови у 60-70% больных определяются АНЦА перинуклеарного типа (антитела к миелопероксидазе)



## При биопсии:

малоиммунный  
лейкоцитокластический  
некротизирующий  
васкулит



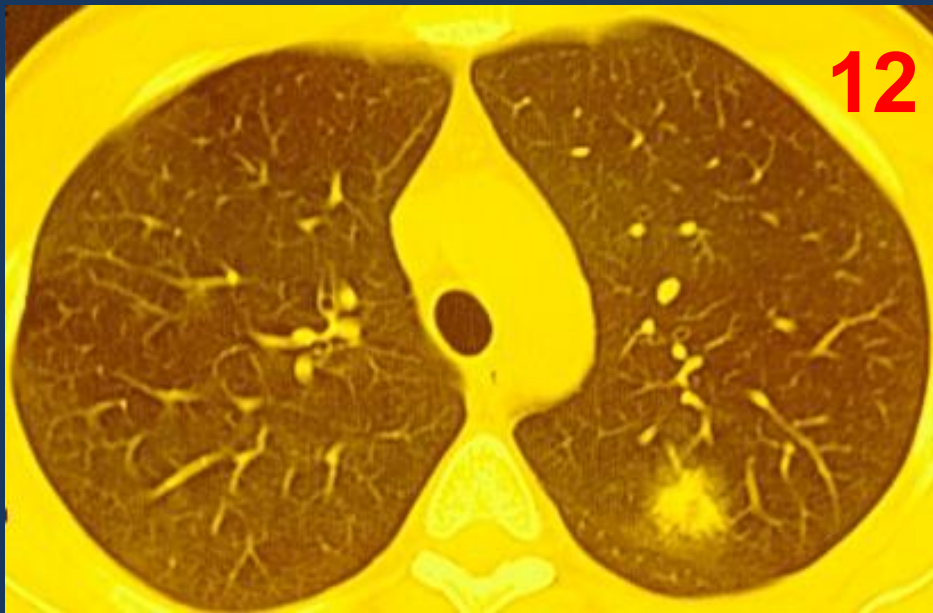
## микроскопический полиангиит

- субфебрилитет
- пурпура рук и ног
- артралгии
- субнефротический синдром
- легочная мелкоочаговая диссеминация
- антитела к миелопероксидазе «+»

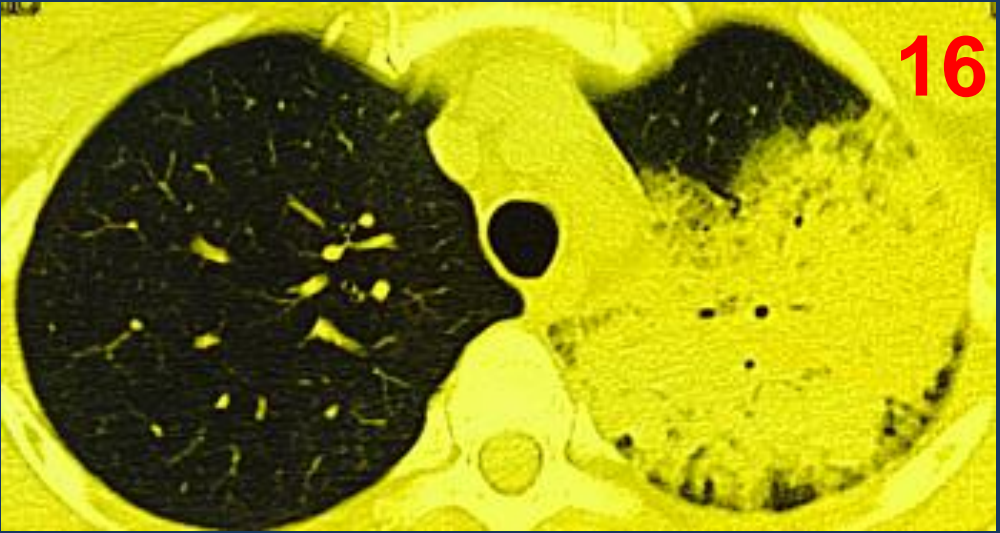
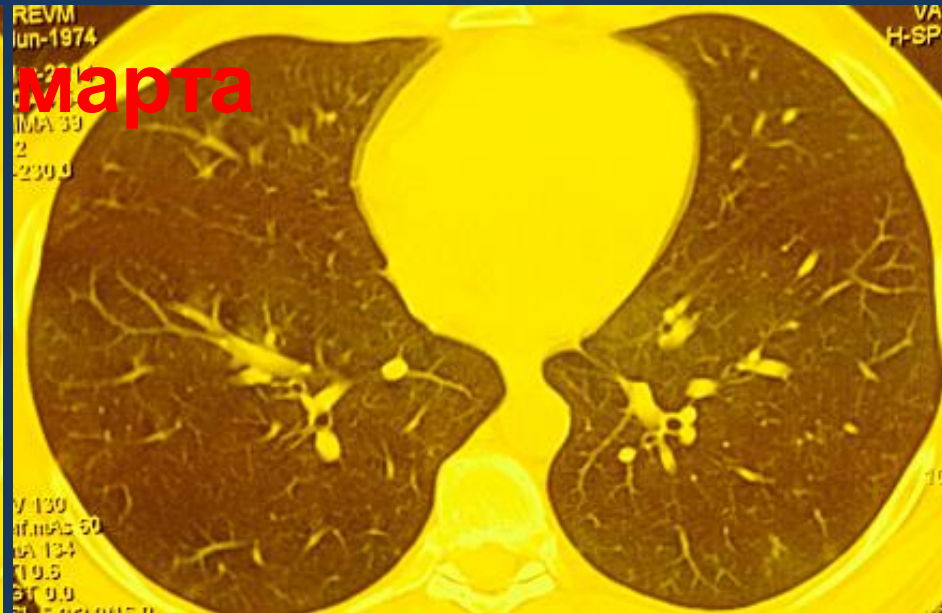




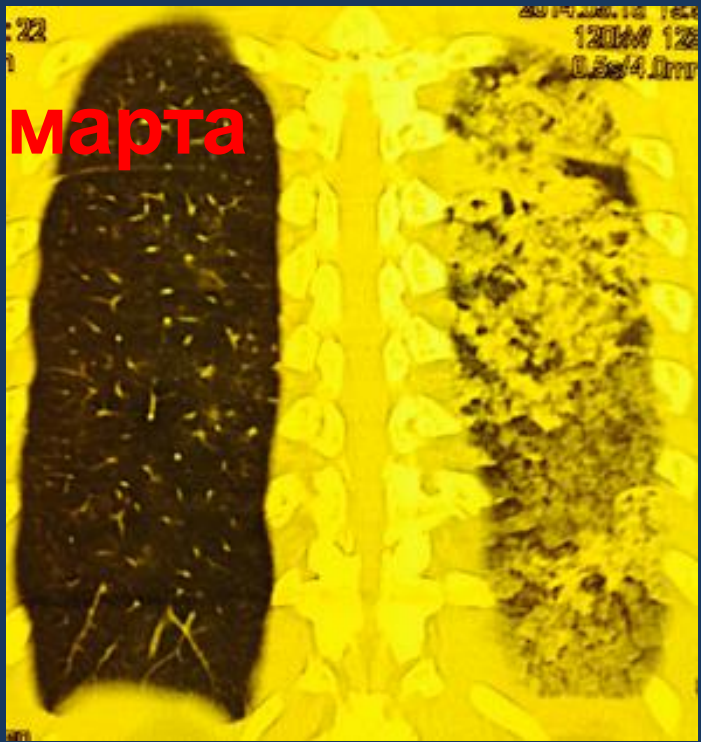




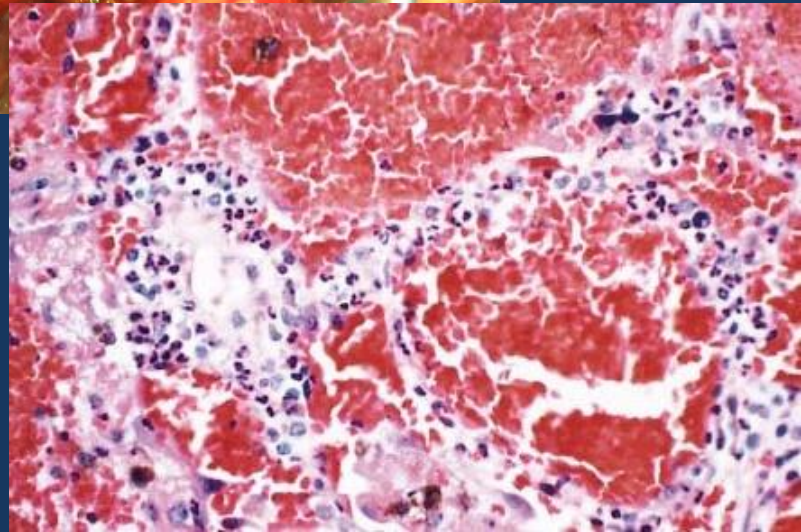
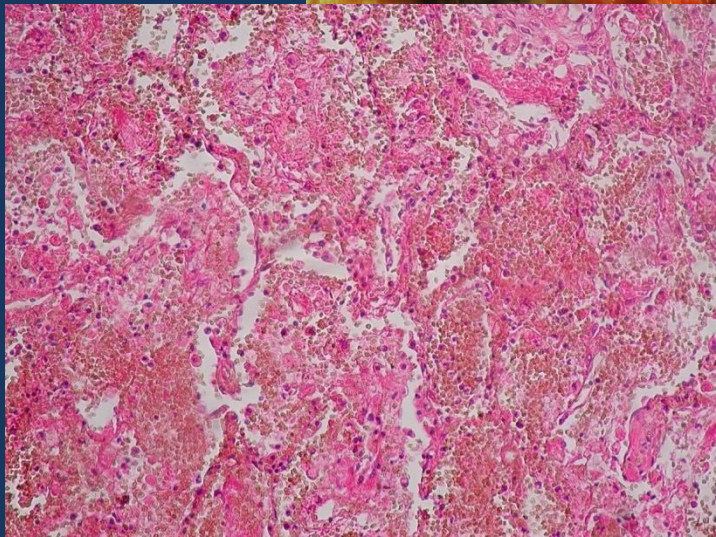
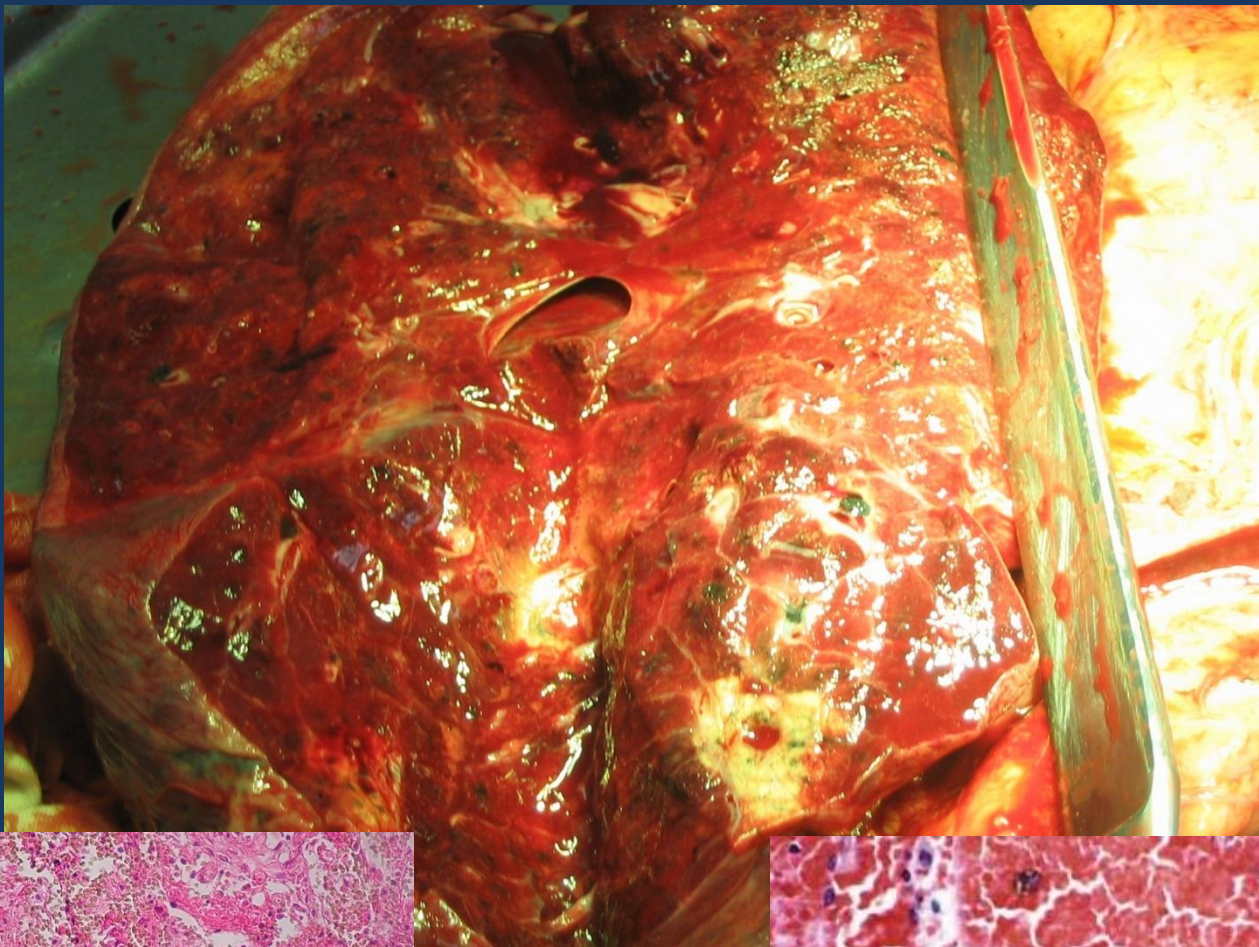
12 марта

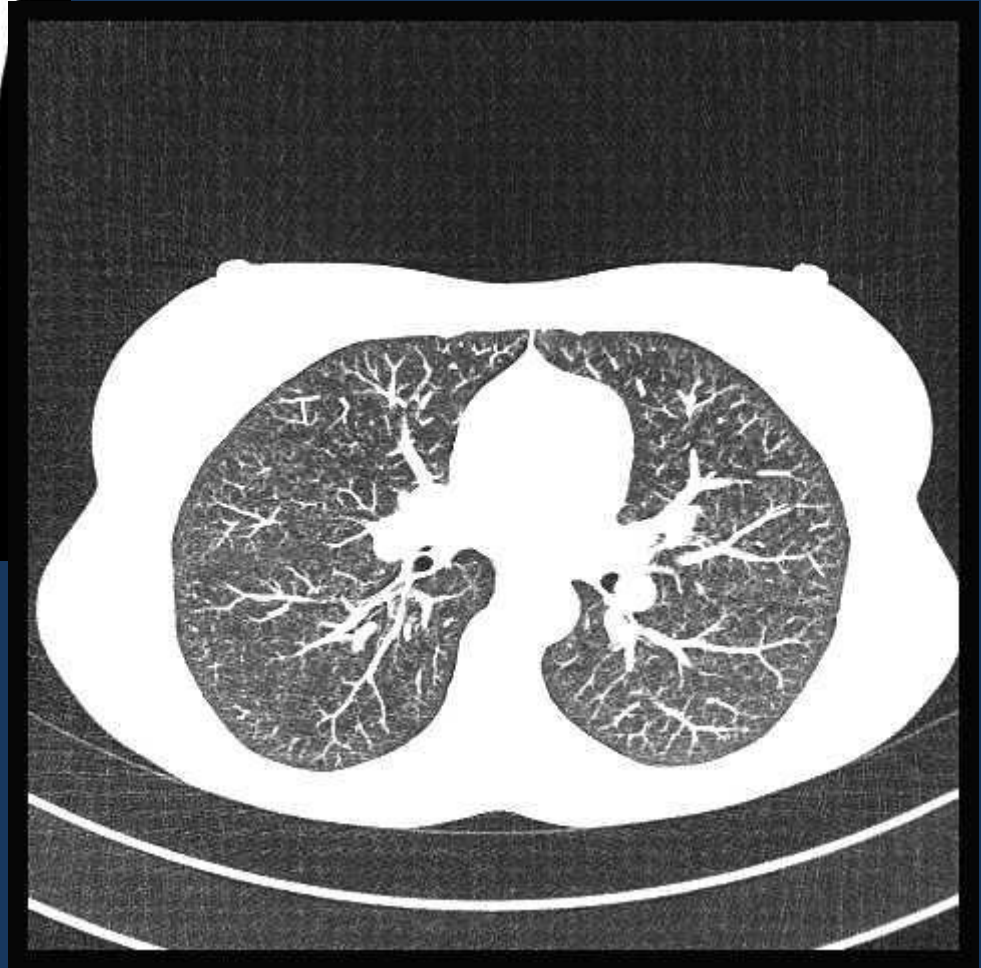


16 марта

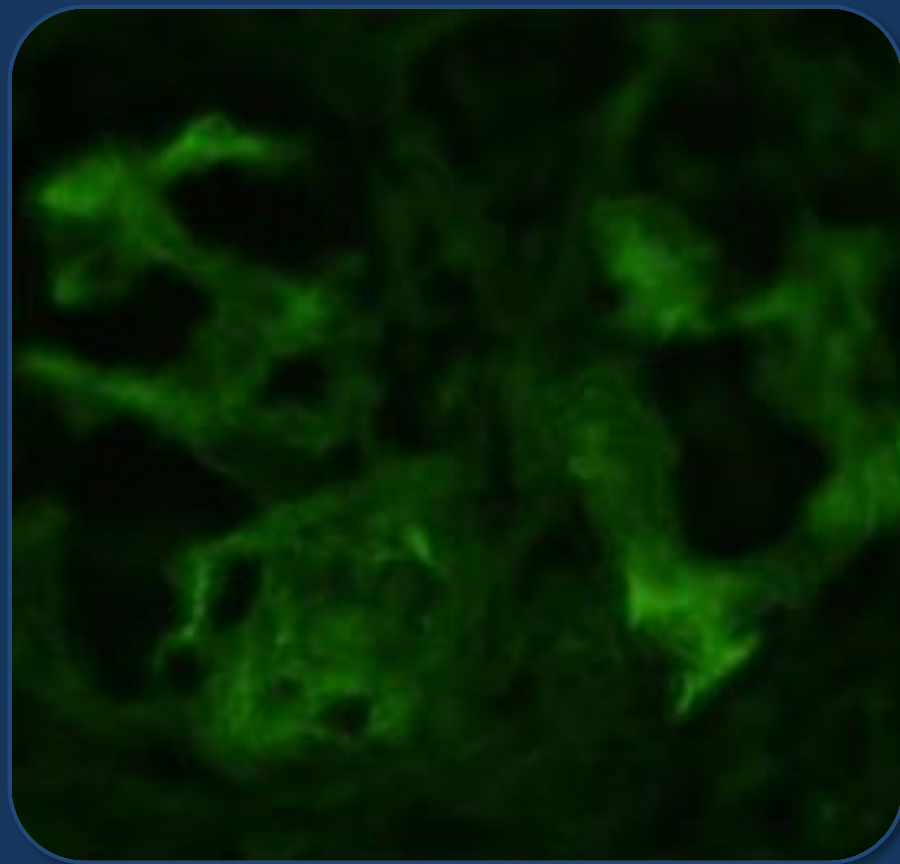
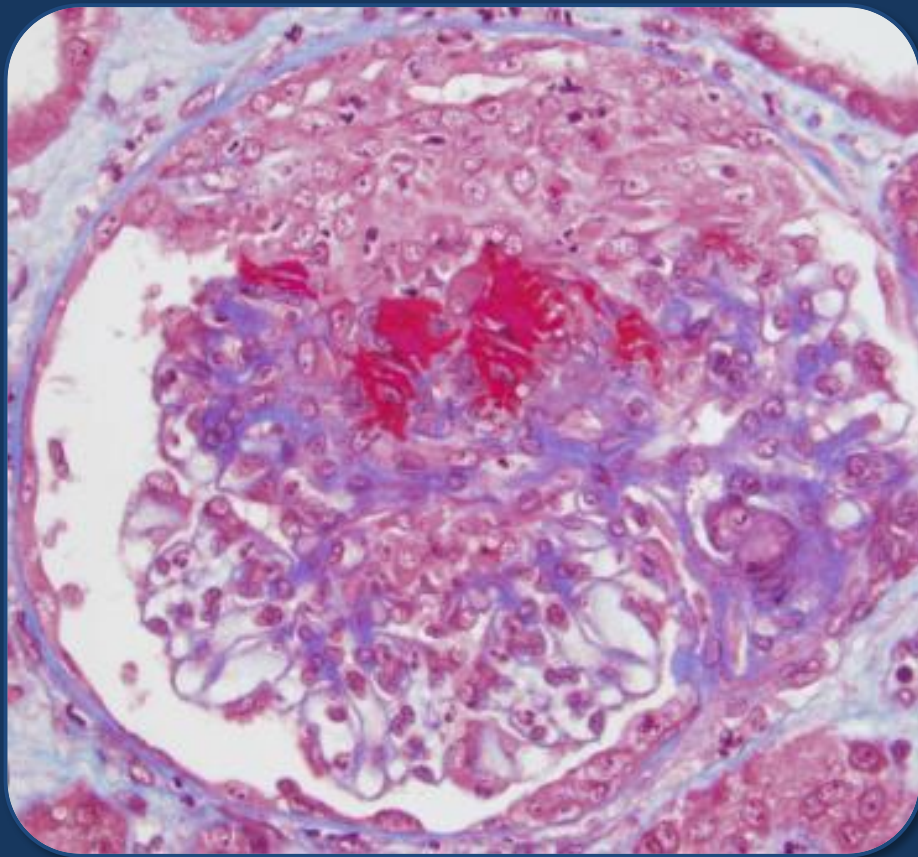


Слайд предоставлен Новиковым П.И.





# Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (III тип)



# Формы течения МПА

- Нет общепринятой классификации тяжести МПА
- Для клинической практики оценка тяжести болезни по BVAS не очень удобна
- Условно можно выделить три формы болезни
  - **Умеренно-легкого течения:** пурпура/эрозии кожи, артриты, сенсорная невропатия, мочевого синдром
  - **Тяжелого течения:** язвы кожи, сенсо-моторная невропатия, нефротический синдром, легочные инфильтраты, геморрагический энтерит
  - **Легочно-почечный синдром:** геморрагический альвеолит+БПГН

# NB! \*Памятка клиницисту!

## Течение МПА

- Длительно может имитировать «доброкачественные» кожные васкулиты: IgA-васкулит, криоглобулинемический васкулит, гиперчувствительный васкулит и др.
- Поражение ЛОР-органов НЕ бывает при МПА и даже при выявлении антител к миелопероксидазе мы расцениваем таких больных как ГПА
- Антитела к миелопероксидазе или p-АНЦА часто бывают при лечении пропилтиоурацилом; иногда при терапии аллопуринолом, левамизолом, гидралазином

# Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА; синдром Черга-Страусс)



Богатое эозинофилами и некротизирующее гранулематозное воспаление часто с поражением дыхательных путей и некротизирующий васкулит с преимущественным поражением мелких и средних сосудов, ассоциированные с бронхиальной астмой и эозинофилией. АНЦА чаще определяются при наличии гломерулонефрита (**СНСС 2012**).

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

## Национальная предрасположенность

- Отсутствует

## Соотношение полов, м : ж

- $\approx 1:1$

## Типичный возраст, лет

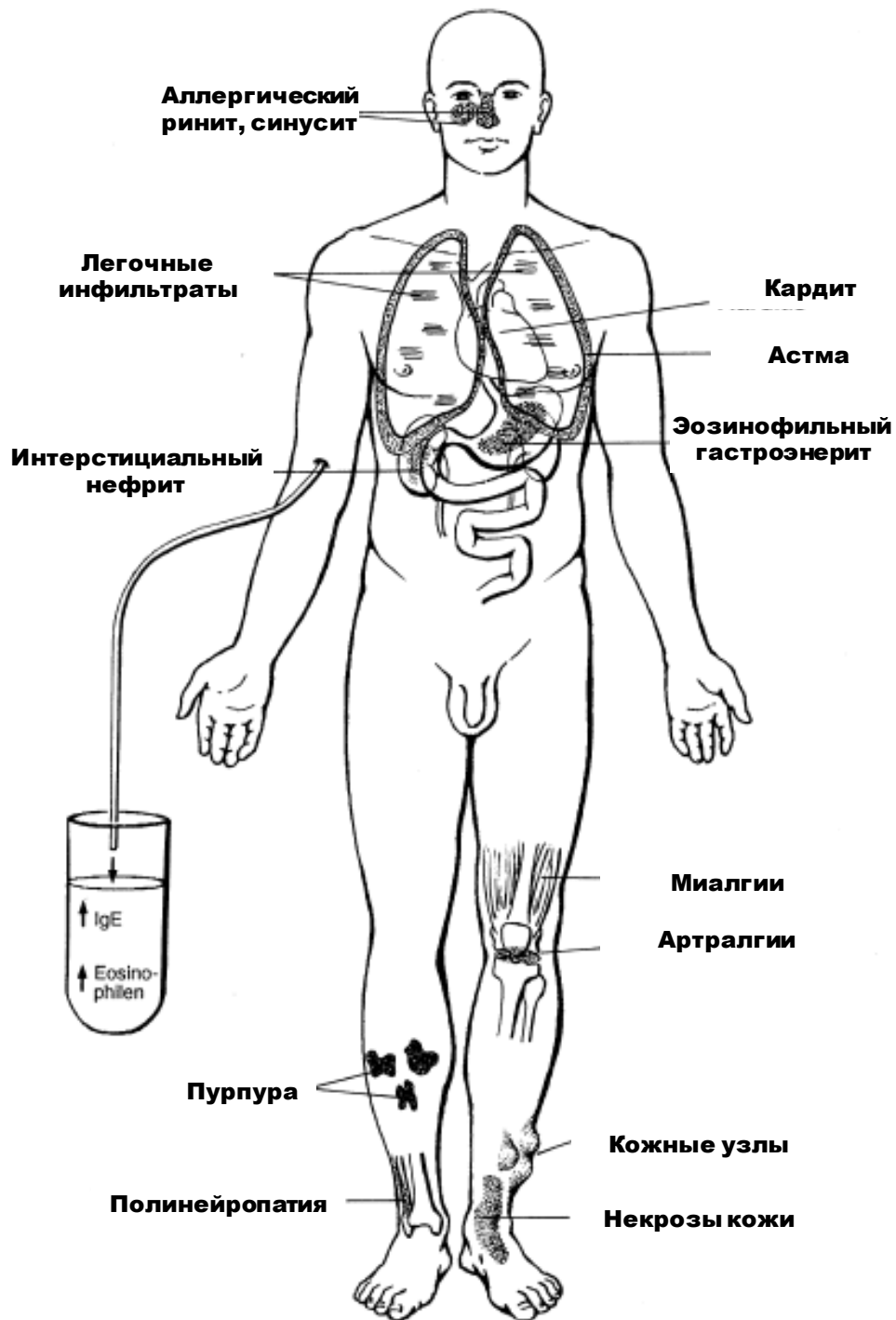
- 30–50

## Заболеваемость, число случаев в год на 1 млн человек

- 0,5–3 (европейские страны)

## Распространенность, число случаев на 1 млн человек

- 0,13 (Норвегия)

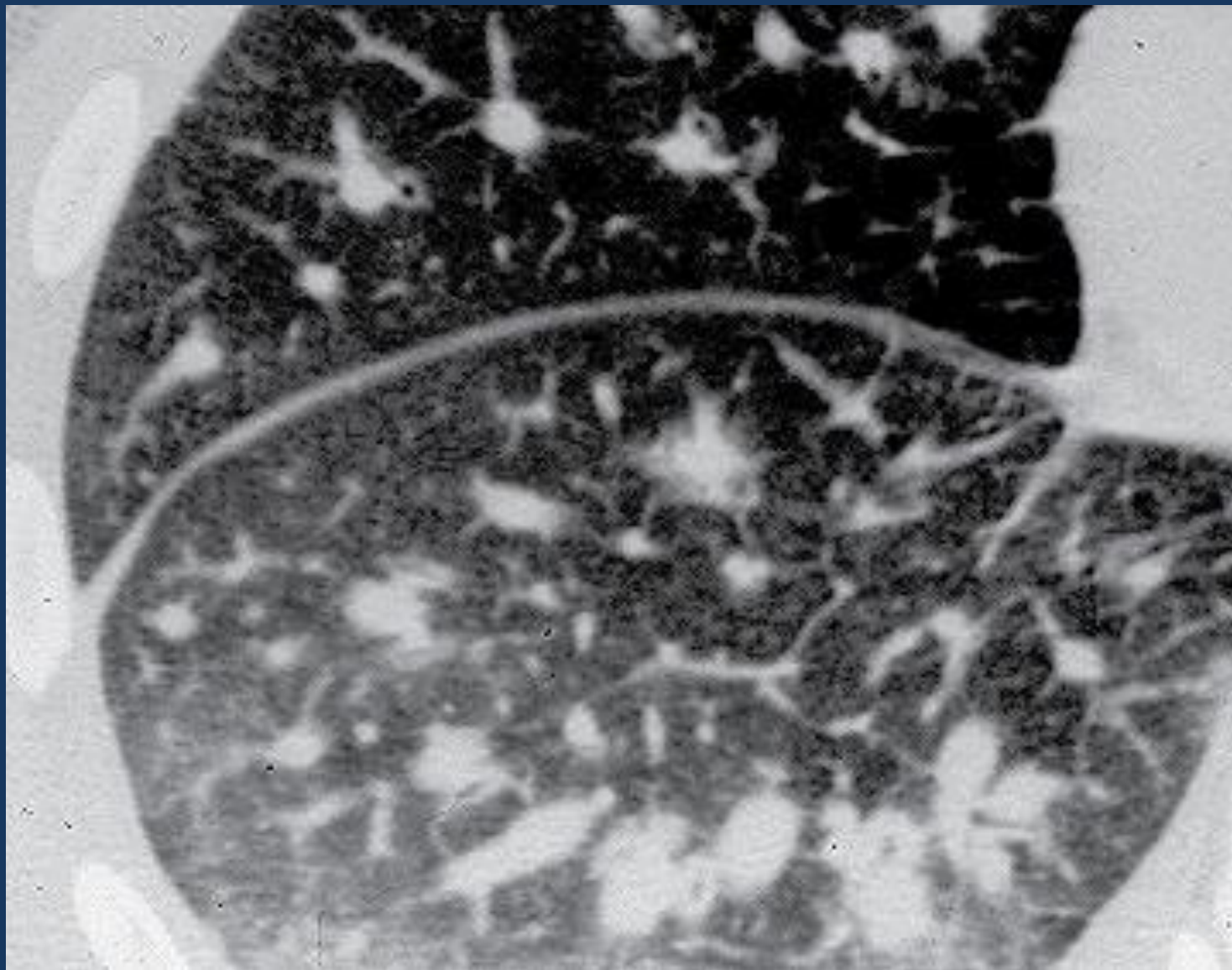


- отягощенный аллергологический анамнез (ринит, поллиноз);
- бронхиальная астма (с началом васкулита выраженность снижается);
- эозинофилия (увеличение содержания эозинофилов 10-90%);
- часто поражение сердца (пери- и миокардит)
- часто поражается периферическая нервная система;
- при рентгенологическом исследовании обнаруживаются летучие инфильтраты в легких;
- в сыворотке крови у 40-50% выявляются АНЦАперинуклеарного типа (антитела к миелопероксидазе)
- диагностический метод – биопсия (внесосудистые скопления эозинофилов ± гранулемы).

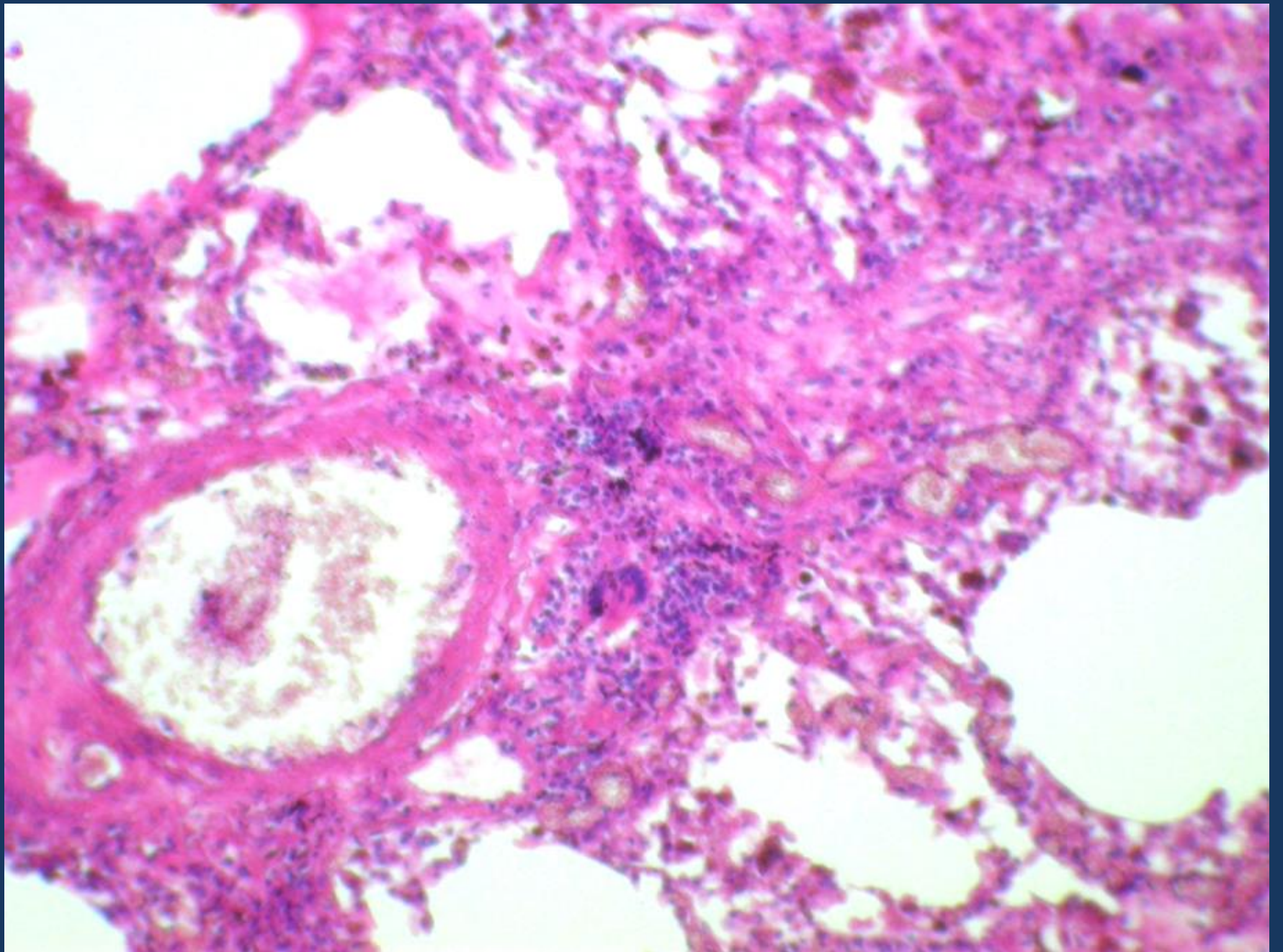




Эрозивно-язвенные поражение разгибательной поверхности локтей



Эозинофильная интерстициальная пневмония



# Классификационные критерии эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ACR 1990)

Бронхиальная астма

Эозинофилия  $> 10\%$

Мононевропатия или полиневропатия

«Летучие» легочные инфильтраты

Изменение околоносовых пазух

Скопление эозинофилов  
экстравааскулярно по данным биопсии

Наличие у больного четырех и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 85% и специфичностью 99,7%

# Формы течения ЭГПА

- Нет общепринятой классификации тяжести МПА
- Для большинства пациентов характерно доброкачественное течение болезни, когда на первый план выходят сенсо-моторные нарушения в рамках васкулита периферической нервной системы

# NB! \*Памятка клиницисту!

## Течение ЭГПА

- Даже после начала активной иммуносупрессивной терапии в течение месяца могут возникнуть сенсомоторные невриты в результате инфарктов нервных стволов в рамках васкулита периферической нервной системы
- При сохранении стойкой эозинофилии на фоне адекватной индукционной иммуносупрессивной терапии – исключить гематологические заболевания как миелоидного, так и лимфоидного роста!
  - Анализ крови на FIP1L1/PDGFRα
  - Анализ крови на клональность T-клеточного рецептора (TCR)

# Индукция ремиссии

только комбинированная терапия!

**BSR 2014  
CanVas2015**

Без вовлечения жизненно  
важных органов

или

ЦФА + ГК

или

РТМ + ГК

или

Угрожающее поражение  
важных органов/жизни  
Креатинин > 500 мкмоль/л

Рассмотреть  
назначение  
МТ/ММФ

Добавить плазмаферез

## Поддерживающая терапия

Перевести на АЗА или МТ  
Постепенно снизить ГК

или

Продолжить РТМ\*  
Постепенно снизить ГК

Постепенно снизить  
АЗА или МТ; ГК

Отменить РТМ

**\*Не зарегистрированное  
показание в РФ**

**Без лекарственная  
ремиссия**

ААВ – ANCA-ассоциированные  
васкулиты  
АЗА - азатиоприн  
ГК – глюкокортикоиды  
ММФ – микофенолата мофетил  
МТ – метотрексат  
РТМ – ритуксимаб  
ЦФА – циклофосфамид

# Лечение легочно-почечного синдрома

(геморрагический альвеолит+БПГН)

нет международных рекомендаций!

1. Метилпреднизолон в/в капельно (**не преднизолон!**): «пульс-терапия» 3-5 дней по 1000 мг
2. Преднизолон 1 мг/кг внутрь; до 60 (80 мг) сут (старт сразу после метилпреднизолонового «пульса!»); в высокой дозе принимать 2-4 недели!!!
3. Циклофосфамид («Циклофосфан», «Эндоксан») максимальная дозировка исходя из функции почек (курс 3-6 месяцев)
  - режим **«CYCLOPS»** 1 раз в 2 недели в/в капельно 800-1200 мг №3, затем перейти на 1 раз в 3 недели длительно (3-6 месяцев)
  - ИЛИ
  - внутрь по 100-200 мг/сутки в зависимости от функции почек (3-6 месяцев)
4. Антибактериальные препараты широкого спектра (с учетом госпитальной инфекции в медицинском центре)

**При возможности обсудить применение:**

- плазмаферез ежедневно или через сутки, удаляя не менее 1 объема циркулирующей плазмы; не менее 5 сеансов (всегда при анти-БМК болезни)
- в/в человеческий иммуноглобулин по 0,3-0,5 г на 1 кг массы тела; курс не менее 5 дней

# Лечение генерализованных или тяжелых форм ГПА и тяжелого течения МПА с ЦФА EULAR 2009; BSR 2014; CanVas2015

- Метилпреднизолон в/в капельно (на усмотрение лечащего врача!)  
— «пульс-терапия» 1-3 дня в/в капельно по 250-500 мг (BSR 2014)
- Преднизолон внутрь – старт с 1 мг/кг (до 60 мг в сут)  
— высокие дозировки держать 1-2 недели; далее быстрое снижение – за 3 месяца снизить с 60 мг/сут до 15 мг/сут
- Циклофосфамид («Циклофосфан», «Эндоксан»)  
— режим «CYCLOPS» 1 раз в 2 недели в/в капельно 800-1200 мг №3, затем перейти на 1 раз в 3 недели длительно (3-6 месяцев)  
ИЛИ  
— внутрь по 100-200 мг/сутки в зависимости от функции почек (3-6 месяцев)

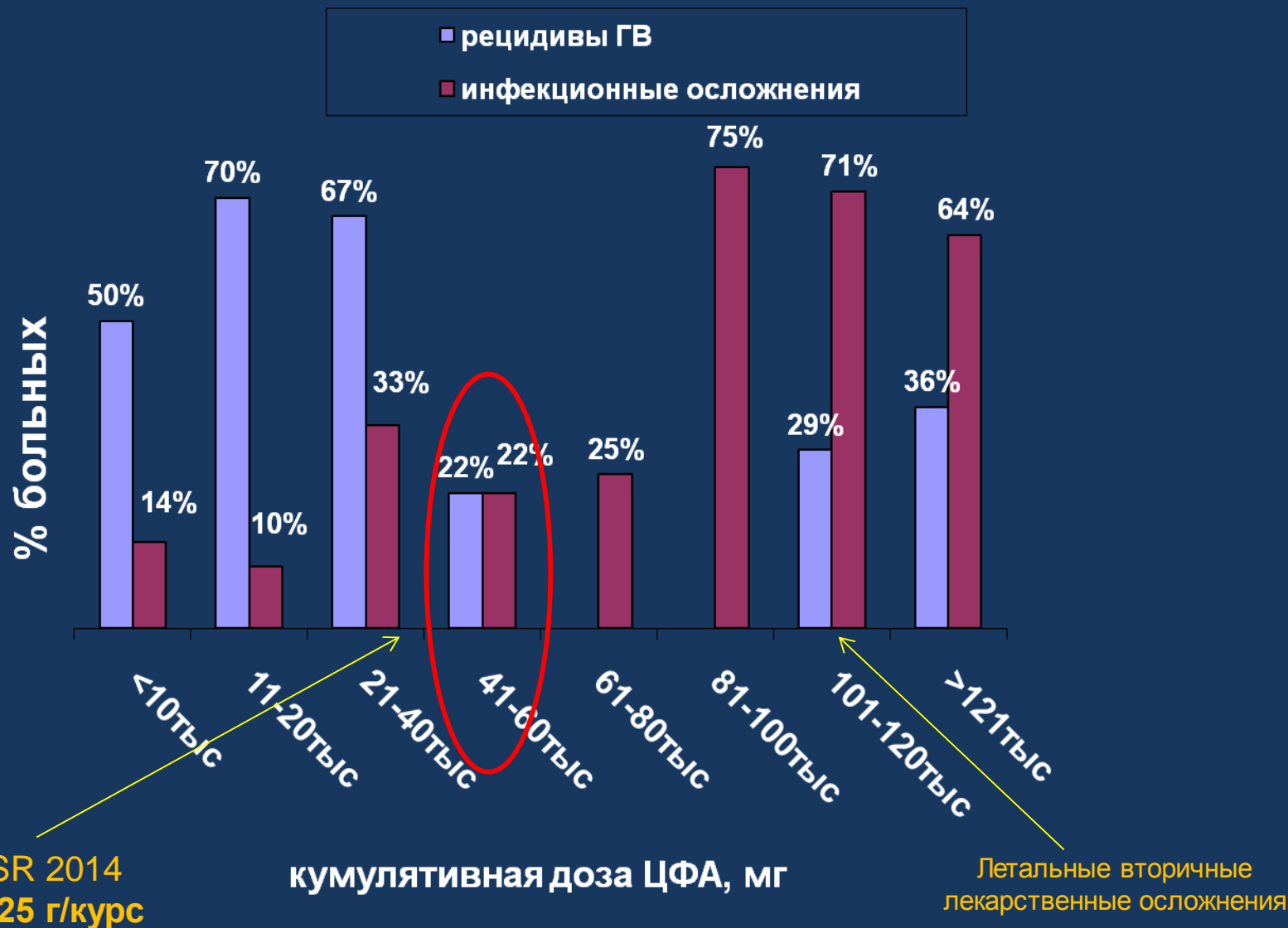
# Циклофосфамид в зависимости от функции почек протокол CYCLOPS

| ВОЗРАСТ   | Креатинин<br>< 300 мкмоль/л          | Креатинин<br>> 300 мкмоль/л |
|-----------|--------------------------------------|-----------------------------|
| < 60 лет  | 15 мг/кг/пульс<br>(не более 1200 мг) | 12,5 мг/кг/пульс            |
| 60-70 лет | 12,5 мг/кг/пульс                     | 10 мг/кг/пульс              |
| > 70 лет  | 10 мг/кг/пульс                       | 7,5 мг/кг/пульс<br>(диализ) |

**NB!** ЦФА вымывается при диализе! Плановое назначение ЦФА утром до диализа – расчетная доза; вечером после диализа 50% от утренней дозы! (Haubitz et al. 2002).

# Частота рецидивов гранулематоза Вегенера и инфекционных осложнений в зависимости от кумулятивной дозы ЦФА (n=67)

Клименко С.В.; клиника им. Е.М.Тареева



Аутопсия больной К., 63 лет, май 2005



Геморрагический (“акролеиновый”) цистит  
Профилактика препаратами уромитексана

# Профилактика уромитексаном («Месна»)

BSR 2014

- В/В инфузия
  - 20% «Месна» от дозы ЦФА; разбить на три введения: за 30 мин до ЦФА; через 2-4 часа после ЦФА; через 6-8 часов после ЦФА
- Внутрь\*
  - 40% «Месна» от дозы ЦФА; разбить на три введения: за 2 часа до ЦФА; через 2-4 часа после ЦФА; через 6-8 часов после ЦФА

\*таблетированная форма в РФ не зарегистрирована!

# Вторичная инфекция

## *Pneumocystis carinii (jiroveci)*

- Сульфаметоксазол+Триметоприм («Бактрим», «Бисептол») ежедневно по 480 мг или три раза в неделю по 960 мг
- Альтернатива: дапсон («Дапсон фатол») по 100 мг/сутки; Атоваквон («Мепрон») 1500 мг/сутки\*
- Длительность лечения – индукция ремиссии или при достижении более 300 CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов/мкл

\* в РФ не зарегистрирован

# Лечение генерализованных/тяжелых форм ГПА и тяжелого течения МПА с ритуксимабом (BSR 2014)

## ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ (общепринятый протокол)

- Ритуксимаб 2000-3000 мг
  - по 500 мг (375 мг/м<sup>2</sup>) в 4 инфузии с интервалом в 7 дней
  - ИЛИ**
  - по 1000 мг в 2 введения с интервалом в 14 дней
- RAVE (n=197) NEJM, 2010 15; 363(3):221-232
- RITUXVAS (n=40) NEJM, 2010 15; 363(3):211-220

## ПОДДЕРЖАНИЕ РЕМИССИИ (эксперимент)

- Ритуксимаб 500-1000 мг – повторный курс - каждые 4-6 месяцев
- MAINRITSAN (n=115) - 500 мг каждые 6 месяцев (28 месяцев наблюдения)  
N Engl J Med 2014;371:1771-80
- RITAZAREM (n=160) - 1000 мг каждые 4 месяца  
Текущее исследование

# Переход с циклофосфамида на ритуксимаб (протокол MAINRITSA<sup>N</sup>\*)

- Циклофосфамид в/в капельно 0,6 г/м<sup>2</sup> каждые 2 недели №3, затем 0,7 г/м<sup>2</sup> каждые 3 недели №3-6
- Через месяц после последней инфузии циклофосфамида ритуксимаб по 500 мг в/в капельно с интервалом в 14 дней
- Далее ритуксимаб по 500 мг каждые 6 месяцев

\*N Engl J Med 2014;371:1771-80

## Рекомендации NICE 2014

### по рациональному использованию ритуксимаба при тяжелых формах ГПА и МПА

- ЦФА противопоказан или плохо переносится
- Превышена максимальная кумулятивная доза ЦФА
- Неэффективность ЦФА в течение 3-6 месяцев
- Планируется деторождение в ближайшем будущем (актуально для обоих полов)
- Неоплазия мочевого тракта в анамнезе

# HB! \*Памятка клиницисту!

## ЛЕЧЕНИЕ ритуксимабом

- При снижении IgG  $\leq 4$  г/л (5-6 г/л) и наличии инфекционных осложнений – дополнительные инфузии человеческого в/в иммуноглобулина
- Скрининг на гепатит В (HBsAg; HbCorAb сумм.; HBsAb)
  - HBsAg «+» — энтекавир или тенофовир 6-12 месяце
  - HBsAg «-»; HbCorAb сумм «+» — ламивудин 6-12 месяцев
  - HBsAg «-»; HbCorAb сумм. «-»; HBsAb «-» — вакцинация
- Индивидуальный подбор интервала (6-18 месяцев)\* поддерживающей дозировки ритуксимаба на основании:
  - Рецидив В-лимфоцитов CD19+ (в любом количестве!)
  - 2-х кратный рост титра АНЦА

# Лечение (EULAR 2009; BSR 2014; CanVas2015):

локализованная/ранняя системная форма ГПА;  
умеренно-легкие формы МПА

- **Индукция ремиссии**
  - Метотрексат 20-25 (30) мг/неделя
  - Микофенолата мофетил («Селлсепт») 2-3 г/сут
- **Поддержание ремиссии**
  - Микофенолата мофетил («Селлсепт») 1-2 г/сут
  - Метотрексат 10-15 мг/неделя
  - Азатиоприн 2 мг/кг в сут
  - Лефлуномид («Арава») 20-30 мг/сут

# Лечение ЭГПА

(EULAR 2009; EGPA consensus 2015)

- В 70% случаев эффективна монотерапия преднизолоном 40-60 мг/сутки внутрь
- Целесообразность проведения «пульс-терапии» или присоединение цитостатиков обсуждается при клинической необходимости

**NB! Ритуксимаб при ЭГПА – off-label\* !!!**

- \* Mohammad AJ et al. **2003-2013** гг. (41 пациент) Ann Rheum Dis 2014;0:1–6
- Novikov P., Moiseev S., Smitienko I., Zagvozdkiinaa E.  
Rituximab as induction therapy in relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a retrospective case series (6 пациентов) Joint Bone Spine 2015 online

# Продолжительность иммуносупрессивной терапии АНЦА-васкулитов

- Базовая терапия: 5-10 мг ПЗ (+ при необходимости низкие дозы АЗА или МТ) до 18-24 месяцев (EULAR 2009; BSR 2014; CanVas 2015)
- При сохранении АНЦА«+» у пациента с ГПА продолжительность непрерывной терапии не менее 5 лет (BSR 2014)
- Поддерживающая терапия ритуксимабом по 1000 мг каждые 4-6 месяцев не менее 2 лет (BSR 2014)

# Щадящая схема терапии АНЦА-васкулитов у лиц старше 65 лет

- Преднизолон – старт с 60 мг/сутки – отмена в течение 9 месяцев!
- Циклофосфамид по 500 мг в/в №3 с интервалом в 2 недели, №3 с интервалом в 3 недели
- Поддерживающая терапия азатиоприном или метотрексатом вместо циклофосфамида в течение 18 месяцев

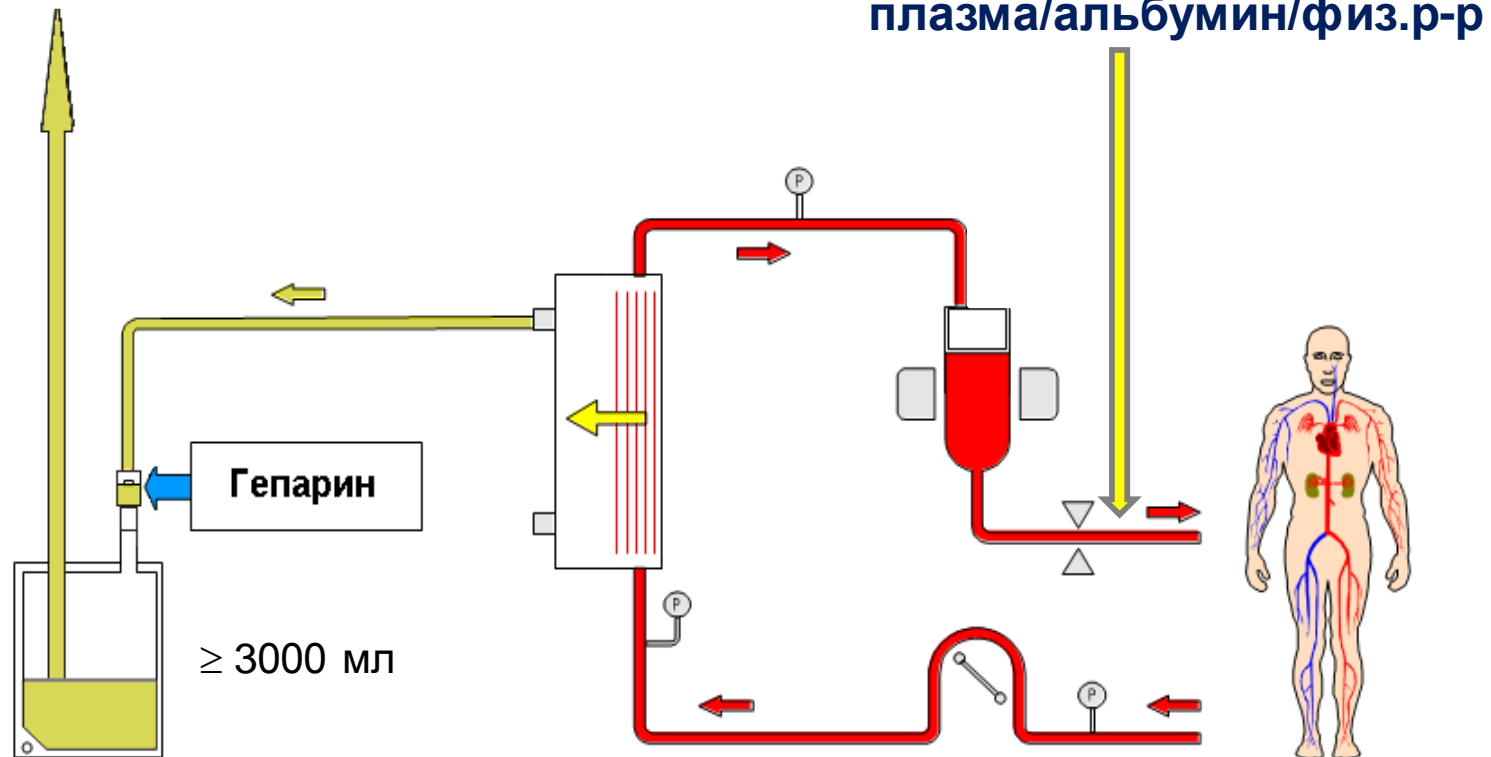
# Показания к плазмаферезу при АНЦА-васкулитах

- АНЦА«+» быстро прогрессирующий гломерулонефрит, креатинин  $\geq 250-500$  мкмоль/л; исследование MEPEX (EULAR 2009; BSR 2014)
- Легочно-почечный синдром (мнение автора)
- Наличие высоких титров АНЦА и выявление антител к базальной мембране клубочков (антитела к БМК встречаются до 10% у АНЦА«+» пациентов!) (мнение автора)

# Плазмаферез (протокол МЕРЕХ)

- через сутки; всего 7 сеансов
- удаление объема плазмы 40-60 мл/кг (3-4 л)
- возмещение объема 5% р-ром альбумина

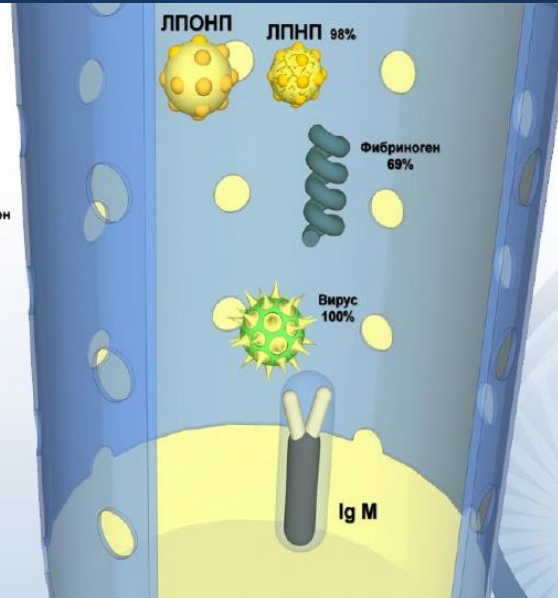
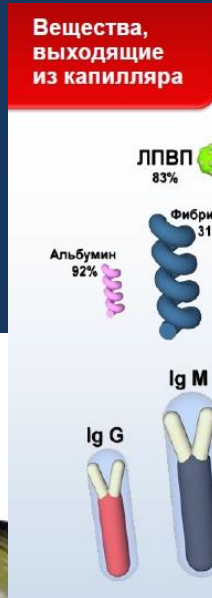
удаление



# Двойной мембранный плазмаферез (ДМПФ) или каскадная фильтрация плазмы

## Фильтр для каскадной фильтрации плазмы

Фильтры представляют из себя пластиковый цилиндр, внутри которого находится много капилляров, по которым течет плазма. Стенки капилляров состоят из мембраны, в которой имеется много отверстий. Через них плазма выходит из капилляров и возвращается пациенту. Молекулы, не прошедшие через отверстие мембраны, остаются в капилляре.



Мембрана фильтров может иметь отверстия величиной 10, 20, 30 нм. Соответственно, чем меньше величина этих отверстий, тем больше молекул может быть отсеяно. В зависимости от величины пор фильтры бывают нескольких видов. Например фильтр с порами 30 нм используется для удаления холестерина, фибриногена, вирусов. А фильтр с величиной пор 10 нм предназначен еще и для удаления аутоантител, ЦИК, криоглобулинов и др.

# Плазмаферез и ритуксимаб (протокол PEXIVAS)

7 процедур плазмафереза через сутки



День 1

День 7

День 14

День 21



Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> №4

- Интервал между введением РТМ и плазмафереза 48 часов
- 2 инфузии РТИ после окончания плазмафереза

# NB! \*Памятка клиницисту!

## ЛЕЧЕНИЕ АНЦА-васкулитов

- Все пациенты с ГПА должны наблюдаться ЛОРом
- Рефрактерное течение легочной формы ГПА расценивать как оппортунистическую инфекцию пока не будет доказано обратное
- Лейкопения НЕ цель при индукции ремиссии ЦФА
- Возможны отсроченное развитие агранулоцитоза после замены ЦФА на АЗА или МТ и снижении дозы преднизолона
- Ретроорбитальные гранулемы, как и гранулемы ЦНС, могут быть рефрактерными к проводимой терапии
- МТ может потенцировать действие бисептола!
- МТ не желателен при креатинине  $\geq 1,5$  мг/дл (130 мкмоль/л);  
МТ противопоказан при креатинине  $\geq 2,0$  мг/дл (170 мкмоль/л);
- Азатиоприн не сочетать с аллопуринолом – возможен агранулоцитоз!
- Блокаторы лейкотриеновых рецепторов можно использовать при ЭГПА
- Плановые вакцинации НЕ обостряют васкулит

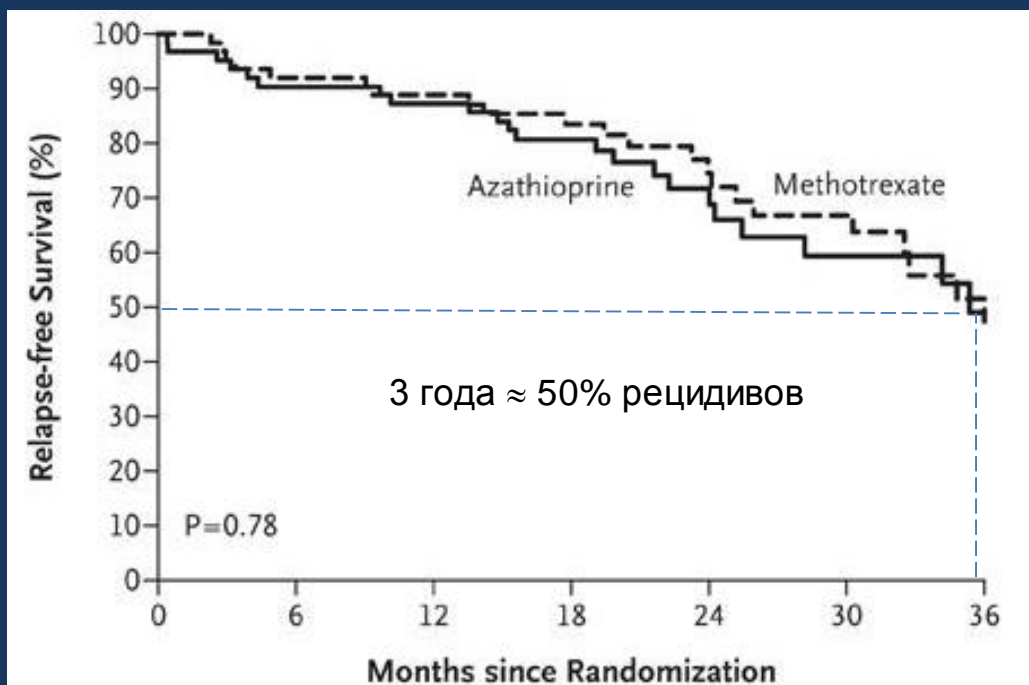
# ВАКЦИНАЦИЯ (BSR 2014)

ДО ИЛИ ВО ВРЕМЯ ИММУНОСУПРЕССИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

- Против пневмококка («ПНЕВМО 23»)
- Против гриппа («Ваксигрип»)
- Против гепатита В («Энджерикс»)

# Прогноз пациентов с АНЦА-васкулитами традиционное иммуносупрессивное лечение

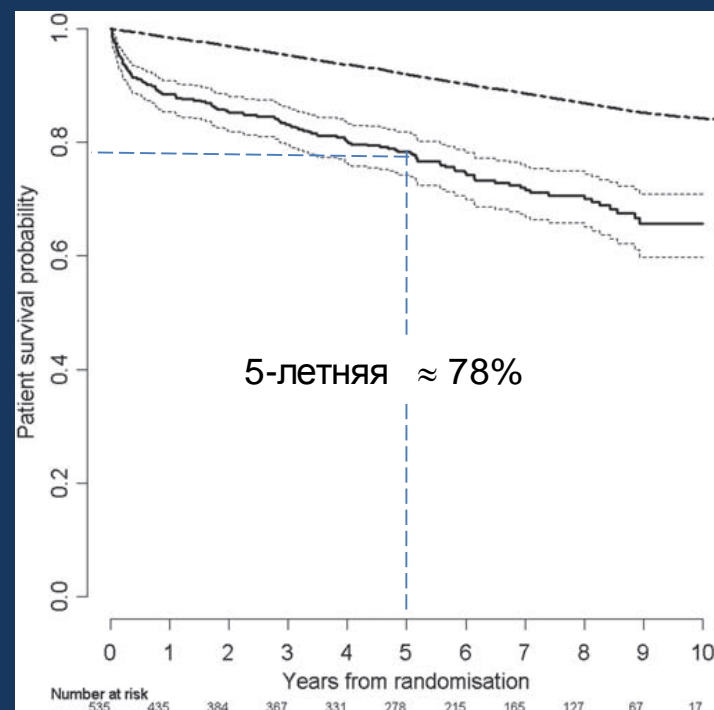
## РЕЦИДИВЫ (WEGENT)



Pagnoux C et al.

Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis  
N Engl J Med 2008;359:2790-2803

## ВЫЖИВАЕМОСТЬ (1995-2002)

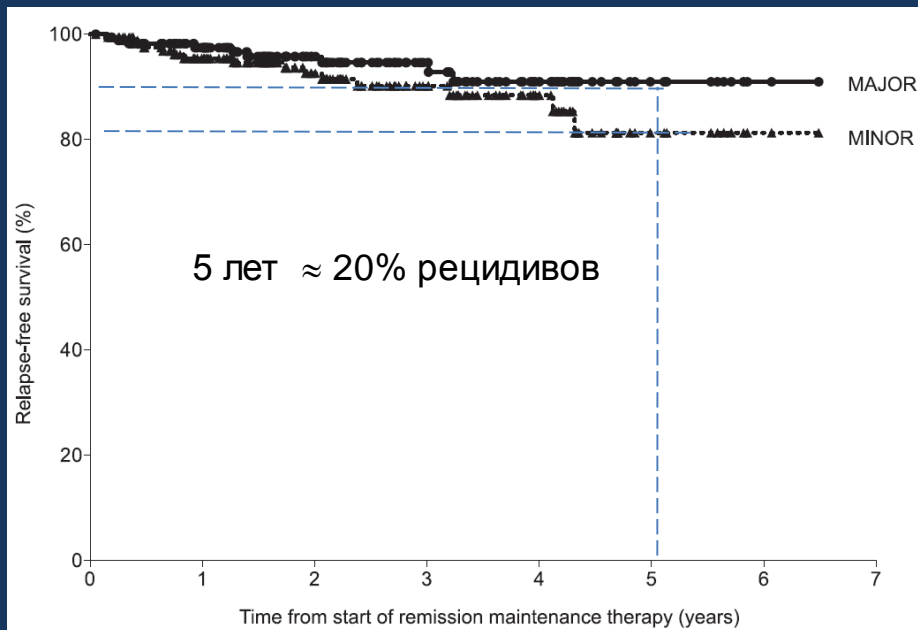


Flossmann O. et al.

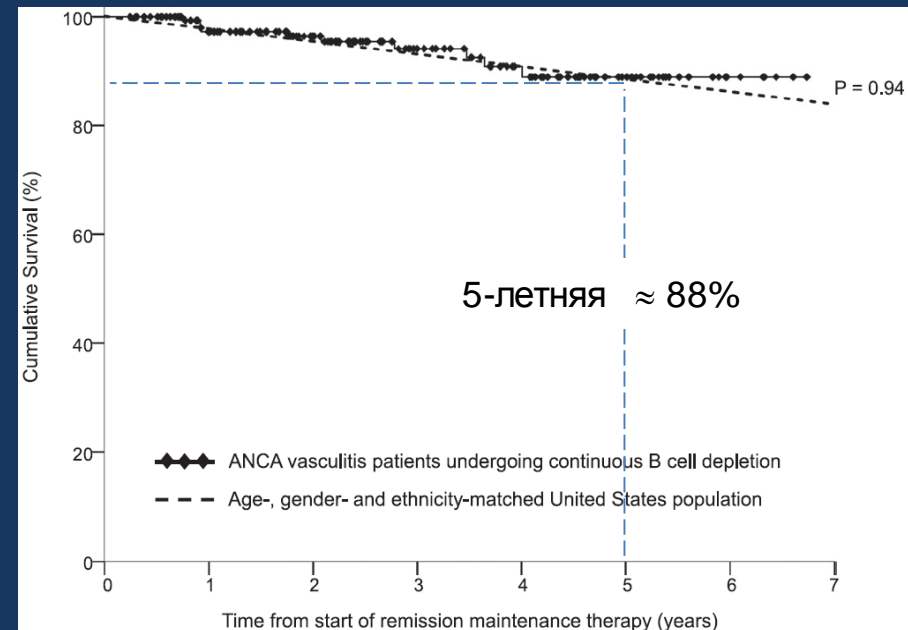
Long-term patient survival in ANCA-associated Vasculitis  
Ann Rheum Dis 2011;70:488-494

# Прогноз пациентов с АНЦА-васкулитами при поддерживающей терапии ритуксимабом по 1000 мг каждые 4 месяца (172 пациента; 7 лет наблюдений; возраст $\approx$ 60 лет)\*

## РЕЦИДИВЫ



## ВЫЖИВАЕМОСТЬ



\* Pendergraft et al. Continuous B-Cell Depletion in ANCA Clin J Am Soc Nephrol 9: 736–744, April, 2014

# Прогноз ЭГПА

- Исторически наиболее благоприятный прогноз из всех АНЦА-ассоциированных васкулитов (ААВ).
- 10-летняя выживаемость почти не отличается от популяционных значений (89%)\*
- Основные причины смерти на ранней стадии болезни: поражение сердца и желудочно-кишечного тракта

\* Ann Rheum Dis. 2013;72(6):1011.



Смитиенко Илья Олегович

8-903-205-11-25

[vasculitis@mail.ru](mailto:vasculitis@mail.ru)

[www.vasculitis.ru](http://www.vasculitis.ru)

[www.petrovkamed.ru](http://www.petrovkamed.ru)