



ANCA-ассоциированные васкулиты: методы улучшения исходов

Е.В. Захарова
Сестрорецк
8 декабря 2018

Классификация васкулитов 2012

(Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides)

Крупные сосуды

Артериит Такаясу

Гигантоклеточный артериит

Средние сосуды

Узелковый полиартериит

Болезнь Kawasaki

Мелкие сосуды

ANCA-ассоциированные васкулиты

Микроскопический полиангиит

Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чарга-Стросс)

Иммунокомплексные васкулиты мелких сосудов

Анти-ГБМ болезнь (Гудпасчера)

Криоглобулинемический васкулит

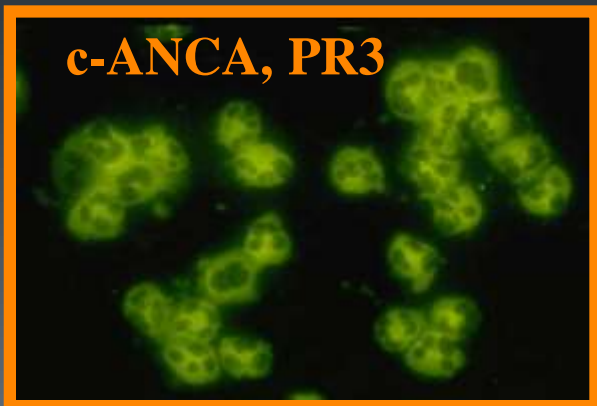
IgA-васкулит (Генох-Шенляйна)

Гипокомплементемический уртикарный васкулит (анти-C1q-васкулит)

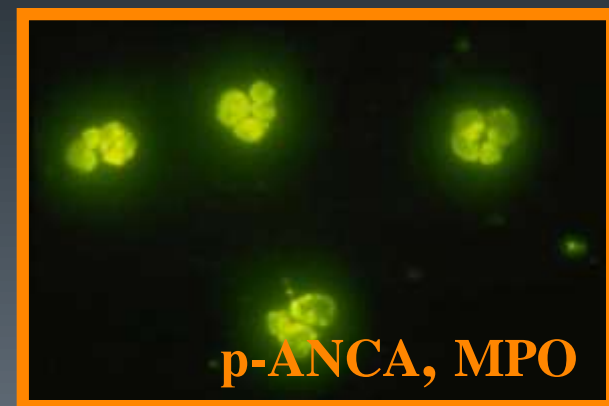
- ❑ Первое упоминание - 1897г (McBride). Описание случая и фотографии деструкции носа у 28-летнего пациента
- ❑ Исторические названия - 1921г (Woods): «Злокачественная гранулема носа»; 1933г (Stewart) «Прогрессирующее летальное гранулематозное изъязвление носа»
- ❑ Первое описание системных проявлений - 1931г (Klinger): лихорадка, суставной синдром, экзофтальм, гломерулонефрит и поражение легких у пациента с седловидной деформацией носа; расценивалось как особая форма узелкового периартериита
- ❑ Выделение симптомокомплекса - 1939г (Wegener). Сообщение о трех пациентах со сходными клиническими и гистологическими проявлениями
- ❑ Определение болезни - 1954г (Goodman and Churg). Выделили триаду морфологических изменений: системный некротизирующий ангиит, некротизирующее воспаление дыхательных путей, и некротизирующий гломерулонефрит, и предложили название «гранулематоз Вегенера»

- ANCA - группа аутоантител к антигенам цитоплазмы нейтрофилов, впервые обнаружены в сыворотке больных с гранулематозом Вегенера в 1985г (*van der Woude*)
- Основные антигены-мишени: миелопероксидаза (pANCA – Falk&Jennett 1988) и протеиназа-3 (cANCA - Niles 1989, Jennett 1990)
- ANCA присутствуют и у здоровых людей, иммуногенез – гиперстимуляция и/или дисрегуляция или феномен «молекулярной мимикрии» - пептиды *S. Aureus* «имитируют» PR3

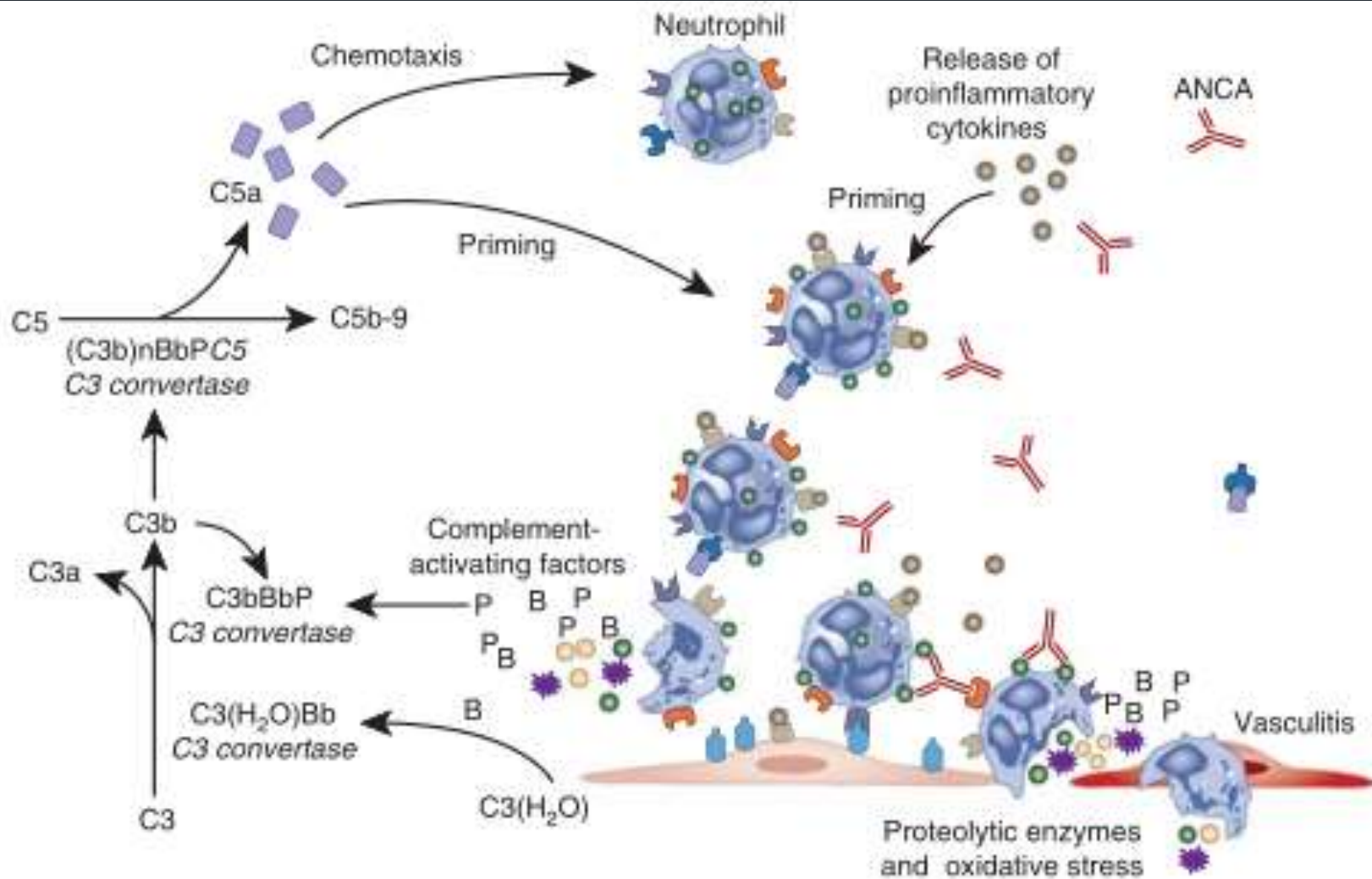
c-ANCA, PR3



p-ANCA, MPO



- Инфекция (*S. Aureus* и др.) – триггер иммунного ответа
- Другие этиологические факторы – силикон, препараты (гидралазин, пропильтиоурацил, кокаин+левамизол)
- Активация Т-лимфоцитов, высвобождение цитокинов (TNF- α , IL-8, IL-17, IL-23), PR-3 и MPO мобилизуются из гранул, повышается их экспрессия на наружной мембране клеток, +стимуляция В-лимфоцитов, продуцирующий ANCA
- Связывание ANCA с нейтрофилами и моноцитами - активация, дегрануляция и высвобождение оксидантов (оксидативный взрыв), адгезия к эндотелию сосудов (медируется интегрином) и повреждению эндотелия
- Активированные полиморфноядерные нейтрофилы обладают цитотоксическим и протеолитическим потенциалом и способны разрушать ткани
- Антитела к MPO взаимодействуют в эндотелиоцитах с моэзином (белок, связанный с цитоскелетом)
- MPO присутствует в клетках клубочков – взаимодействие а/т к MPO ведет к некрозу клеток
- Нейтрофильный антиген NB-1 (экспрессируется на мембранах нейтрофилов вместе с PR-3) способствует активации PR-3 и миграции нейтрофилов к эндотелию



Активация комплемента бактериями

Опсонизация и повреждение нейтрофилов, в т.ч. и C5

Активируется альтернативный путь комплемента - C5 компонент комплемента – хемоаттрактант нейтрофилов

Van Timmeren, Heeringa, Curr Op Rheumat 2012

Генетическая предрасположенность –
полиморфизмы, влияющие на
врожденный и адаптивный
иммунный ответ



Образование
ANCA и утрата Т-
и В-клеточной
толерантности

Нейтрофилы и
моноциты –
медиаторы острого
повреждения

Т-клеточный и
макрофагальный
ответ на
повреждение

Факторы внешней среды:
инфекции, лекарства, адъюванты,
влияющие на иммуногенез

Рецидив

Разрешение

Рубцевание

Спектр и частота выявления антител к цитоплазме нейтрофилов при ANCA-ассоциированных васкулитах

	Частота выявления ANCA в %		
	PR3-ANCA	MPO-ANCA	нет ANCA
ГПА	70	25	5
МПА	40	50	10
ЭГАП	10	60	30

- Классические ANCA бывают «хорошие, плохие и ужасные»
- Отсутствие «традиционных» ANCA не исключает диагноза (15% ANCA-негативны)
- Причины ANCA-негативности – либо недостаточно чувствительные лабораторные методы, либо – другой патогенетический механизм?
- Выявлены антитела к лизосомальному мембранному белку - LAMP2 (Kain 1995, Audrian 2001), катепсину G, лактоферрину, эластазе, плазминогену и др.
- LAMP2=эпитопу FimH фимбриальных бактерий, а/т к LAMP2 перекрестно активируют нейтрофилы и повреждают эндотелий мелких сосудов (аутофагия, вызывают смерть клеток)
- Анти-LAMP2 выявлены у 20% больных с AAB, у 8 из 10 ANCA-негативных больных (R.Kain, ASN 2014)
- ANCA-негативные малоиммунные васкулиты текут хуже – больные моложе, поражение почек тяжелее (трудности диагностики?)

Вовлечение различных органов и систем при ANCA-ассоциированных васкулитах

Орган/система	Частота вовлечения в %		
	ГПА	МПА	ЭГПА
Почки	80	90	45
Легкие	90	50	70
ЛОР-органы	90	35	50
Кожа	40	40	60
Нервная система	50	30	70
Желудочно-кишечный тракт	50	50	50
Костно-мышечная система	60	60	50

Критерии диагностики гранулематоза с полиангиитом (Вегенера)

Воспаление носа и полости рта	Язвы полости рта, кровянистые выделения из носа
Рентгенологические изменения в легких	Узелки, инфильтраты, полости
Изменения в моче	Микрогематурия >5 эритроцитов в п/зрения
Биопсия	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или периваскулярном пространстве

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чарга-Стросс) - критерии заболевания (АКР)

Астма

Эозинофилия > 10% от общего количества лейкоцитов

Моно- и полинейропатия

Легочный инфильтраты

Патология гайморовых пазух

Экстравазкулярная эозинофилия при биопсии

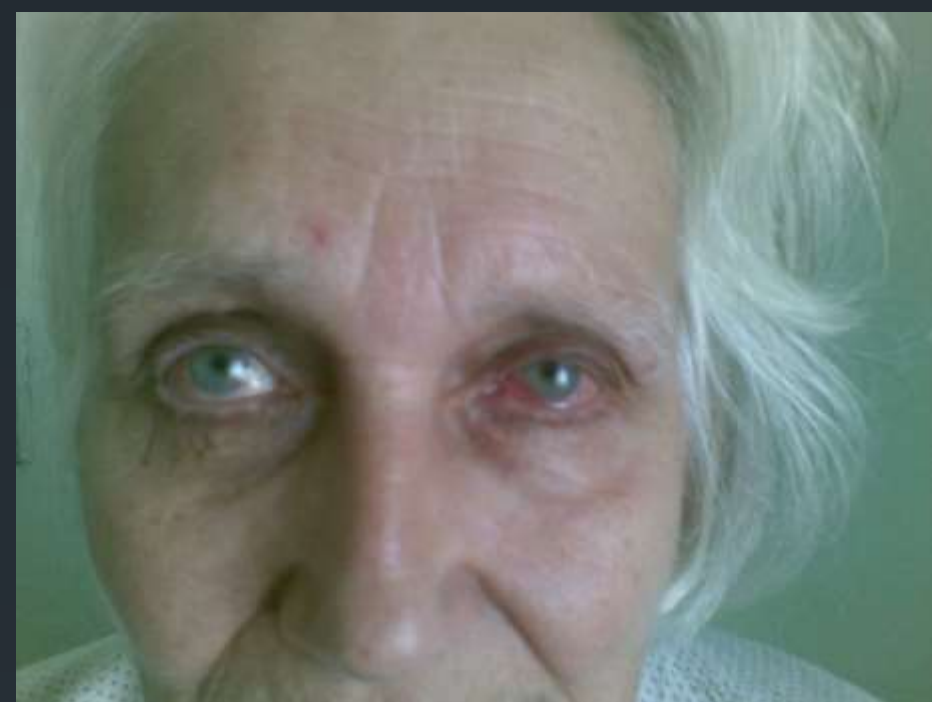
Наличие 4 и более признаков является специфичным в 99,7%

Орган/система	Симптоматика
Легкие	<ul style="list-style-type: none"> • Легочные инфильтраты • Кашель • Кровохарканье • Дискомфорт в грудной клетке • Одышка • Легочные кровотечения • Ателектазы • Притупление легочного звука при перкуссии • Ослабление дыхания, хрипы при аускультации
ЛОР-органы	<ul style="list-style-type: none"> • Синусит • Ринит • Носовые кровотечения • Седловидная деформация носа • Серозный отит • Снижение слуха • Подскладочный стеноз гортани • Стеноз трахеи • «Клубничная» гиперплазия десен
Почки	<ul style="list-style-type: none"> • Протеинурия, гематурия, эритроцитарные цилиндры • Почечная недостаточность • Малоиммунный очаговый и сегментарный некротизирующий гломерулонефрит • Малоиммунный экстракапиллярный (быстро прогрессирующий) гломерулонефрит

Орган/система	Симптоматика
Костно-мышечная система	<ul style="list-style-type: none"> • Артралгии • Артриты • Миалгии
Нервная система	<ul style="list-style-type: none"> • Множественные мононевриты • Сенсомоторная полинейропатия • Парезы черепно-мозговых нервов • Цереброваскулит • Гранулемы орбиты, зрительных нервов, твердой мозговой оболочки, головного мозга
Желудочно-кишечный тракт	<ul style="list-style-type: none"> • Энтероколит • Язвы, перфорации кишечника
Кожа	<ul style="list-style-type: none"> • Пальпируемая пурпура • Язвы кожи • Петехии, везикулы, пустулы, геморрагические буллы • Сетчатое ливедо • Некрозы фаланг, подногтевые геморрагии • Язвы гениталий
Глаза	<ul style="list-style-type: none"> • Конъюнктивит • Эписклерит • Увеит • Васкулит зрительного нерва • Окклюзия артерий сетчатки • Окклюзия слезных протоков • Экзофтальм

Орган/система	Симптоматика
Сердце	<ul style="list-style-type: none"> • Перикардит • Васкулит коронарных артерий • Миокардит • Эндокардит • Гранулемы с вовлечением проводящей системы
Забрюшинная клетчатка	<ul style="list-style-type: none"> • Ретроперитонеальный фиброз
Конституциональные симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка • Ночные поты • Слабость • Сонливость • Потеря аппетита • Снижение веса
Лабораторные признаки	<ul style="list-style-type: none"> • ANCA • Нормохромная анемия • Нейтрофильный лейкоцитоз • Тромбоцитоз • Повышение уровня СРБ, ускорение СОЭ • Повышение титра РФ • Микрогематурия, протеинурия • Повышение уровня креатинина и мочевины

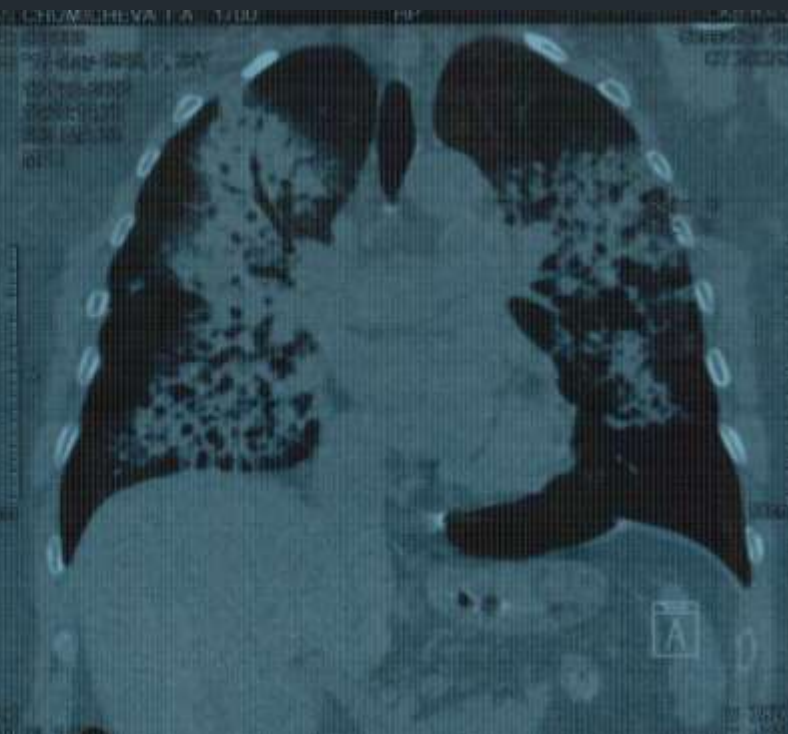
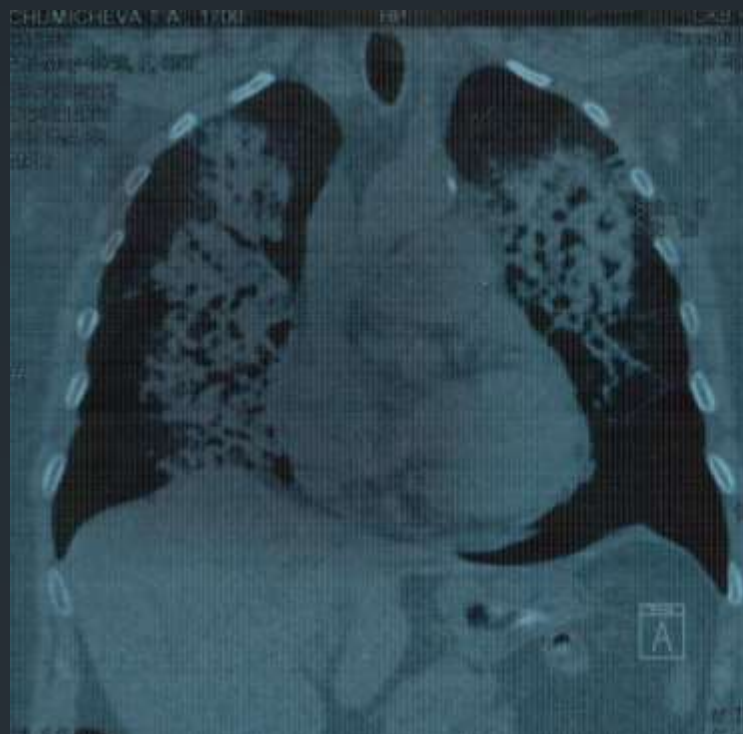






Легочно-почечный синдром

- Микроскопический полиангиит - до 80% от всех случаев
 - Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)
 - Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чарга-Стросс)
-
- Синдром Гудпасчера
 - Пурпура Шенляйн-Геноха
 - Узелковый полиартериит
 - Криоглобулинемический васкулит
 - СКВ
 - АФС
 - Пневмония при ГН
 - Лимфогранулематоз
 - Первичные и метастатические опухоли почек и легких
 - ТЭЛА при тромбозе почечной вены, осложнившем НС
 - Саркоидоз
 - Уремическое легкое



CHUMICHEVA T A 1700

6889

T May 11 49 P 82Y

13 Feb 2002

12 2 54 PM

44 1000

Med

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

CHUMICHEVA T A 1700

Sensation 40 505685

CT 2007S 11 May 1949 P 82Y

13 Feb 2002

12 2 54 PM

44 1000

Med

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

w 1820
c -531 SL 10

CHUMICHEVA T A 1700

Sensation 40 505685

CT 2007S 11 May 1949 P 82Y

13 Feb 2002

12 2 54 PM

44 1000

Med

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

100cm

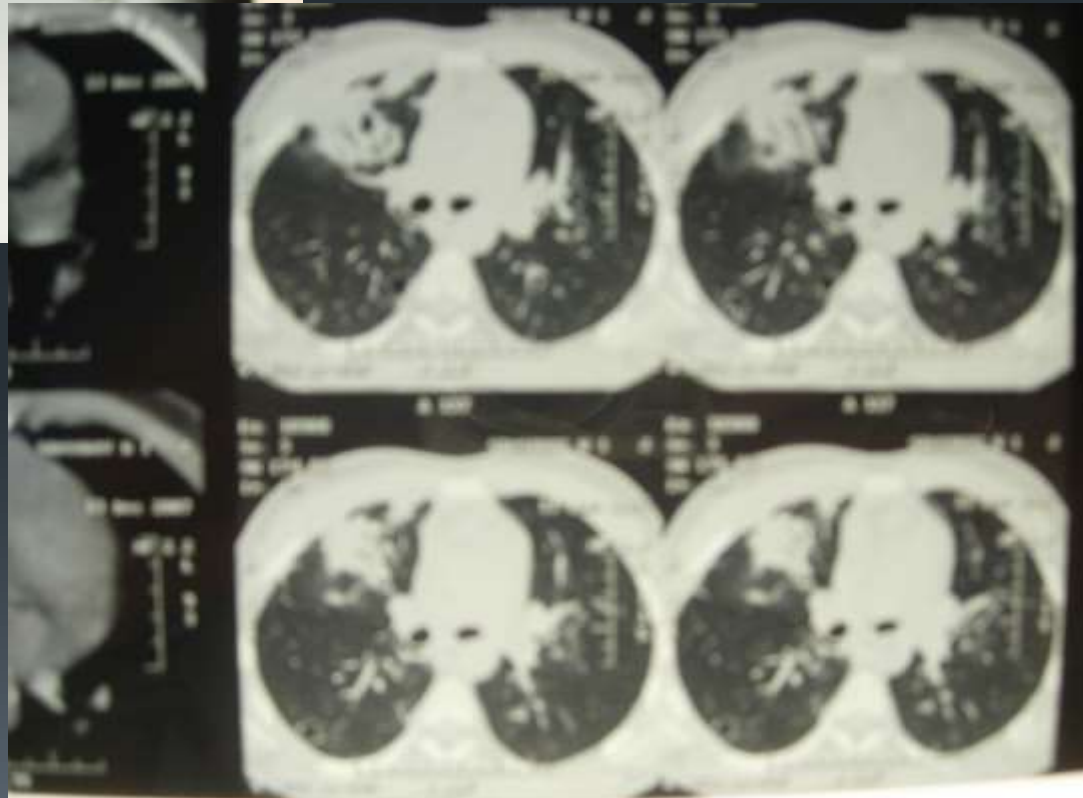
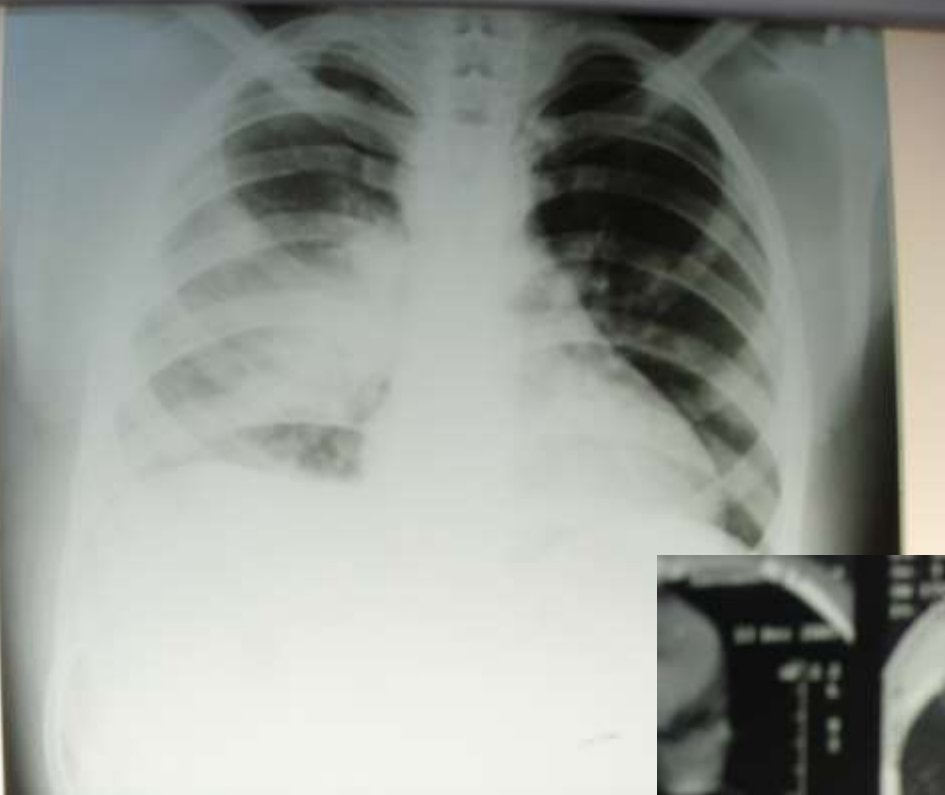
100cm

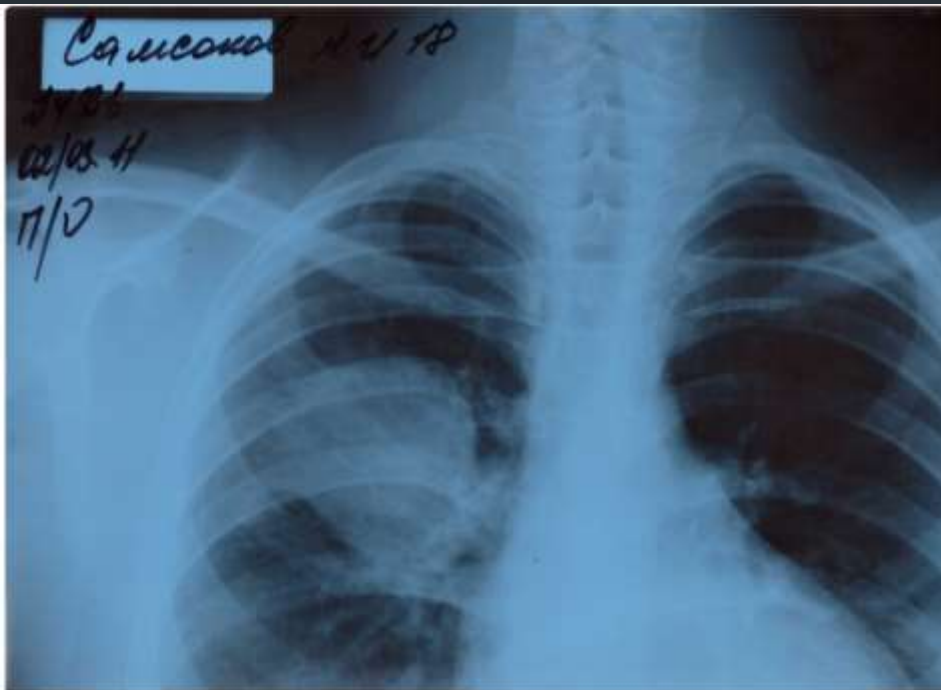
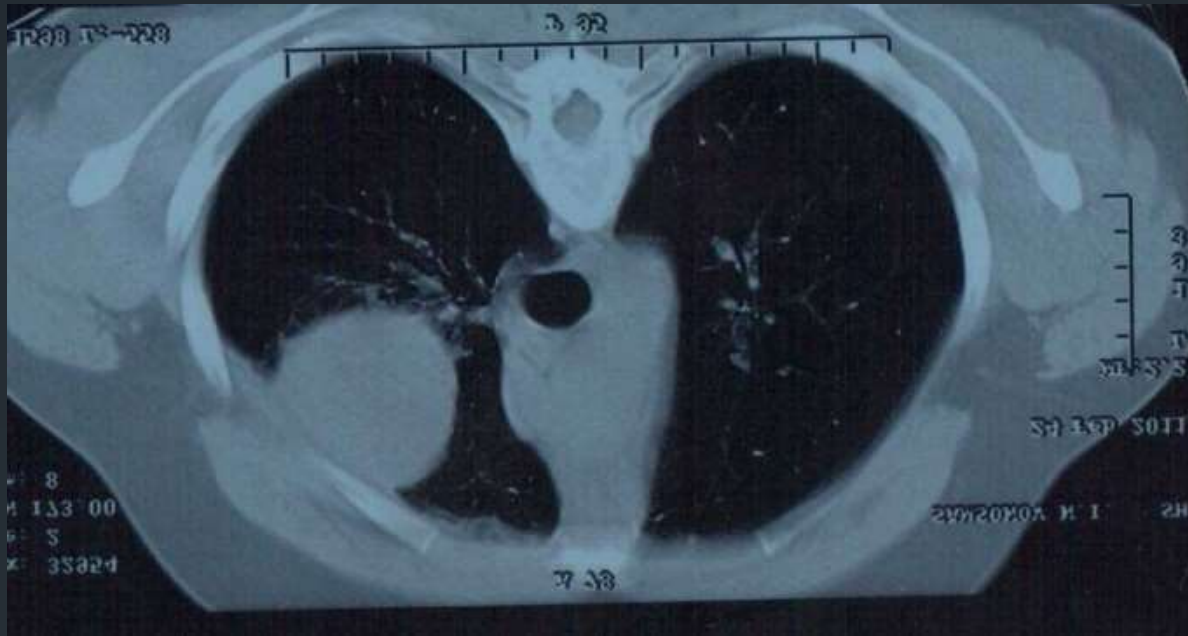
100cm

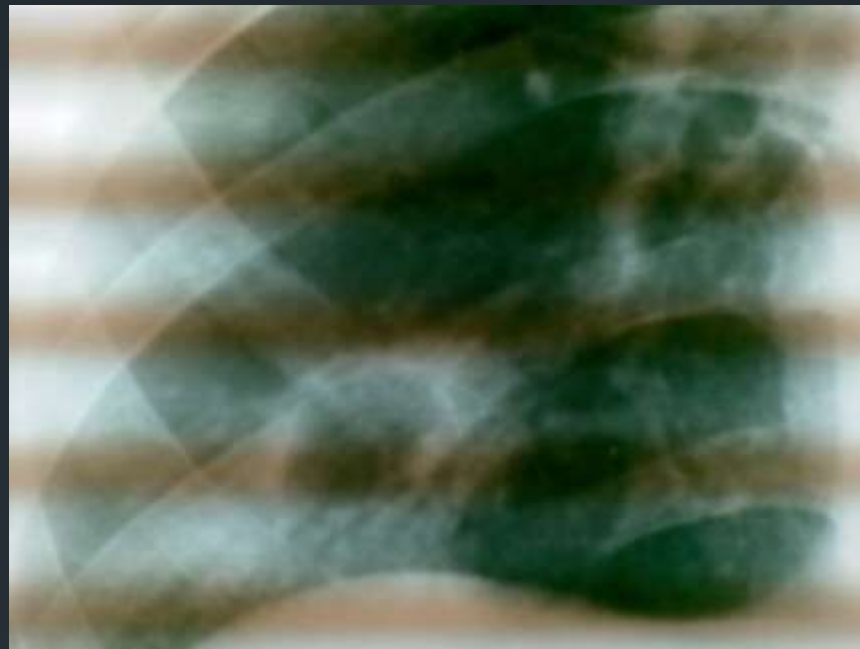
100cm

100cm

w 1820
c -531 SL 10





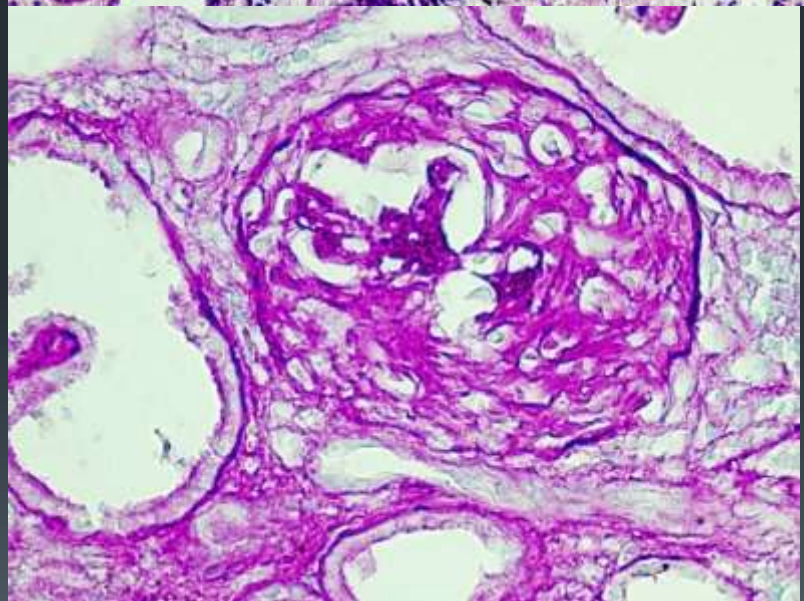
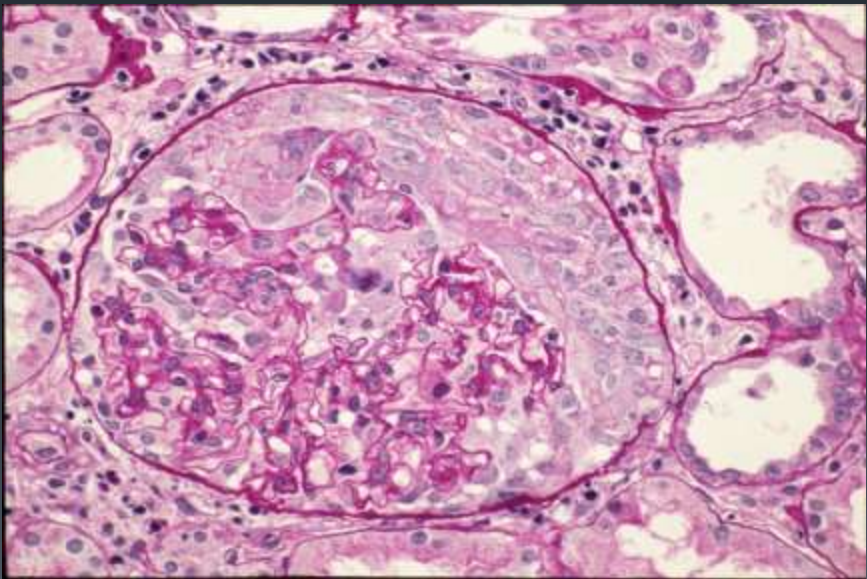
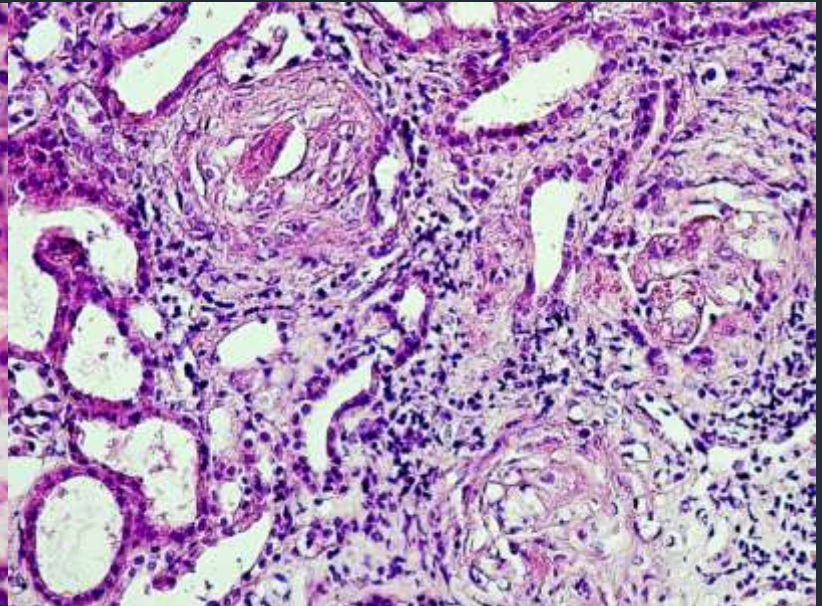
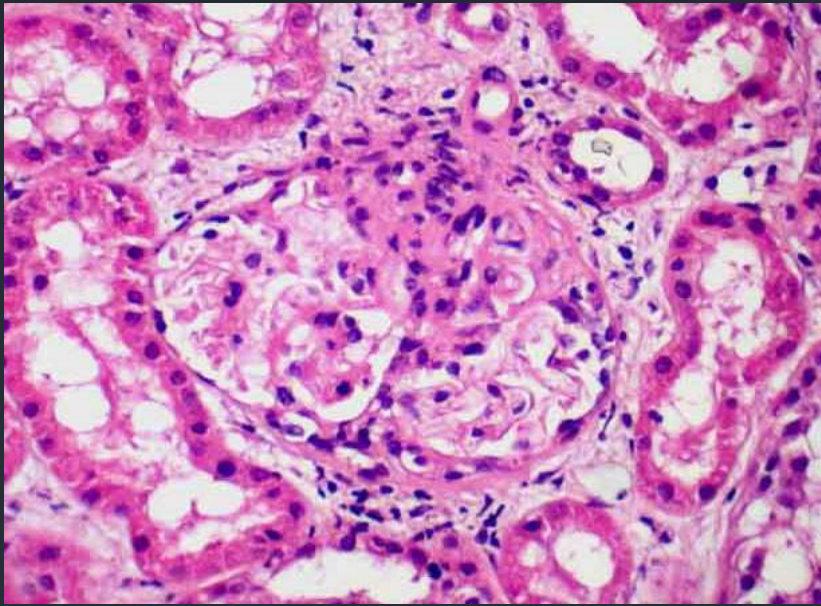


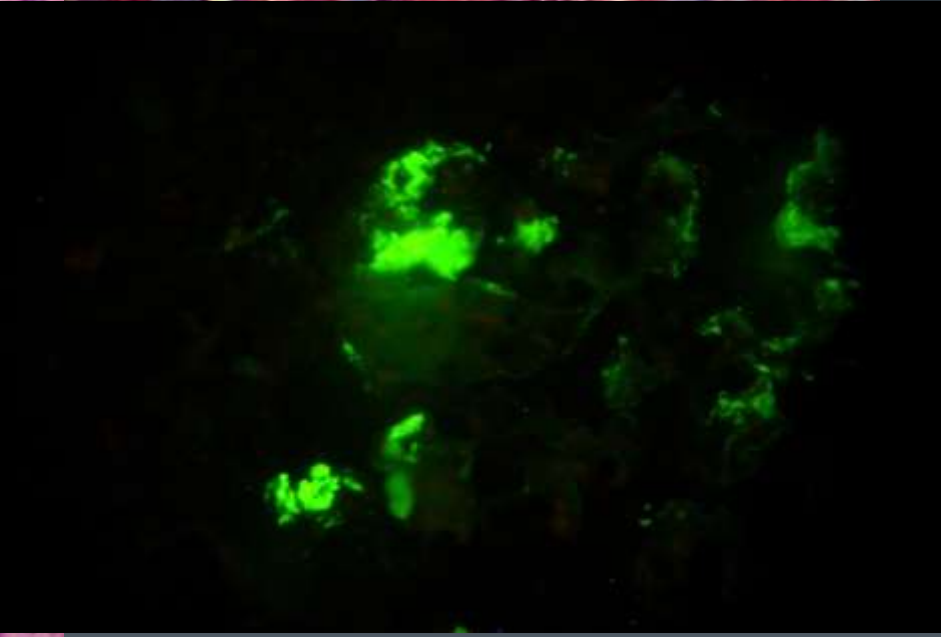
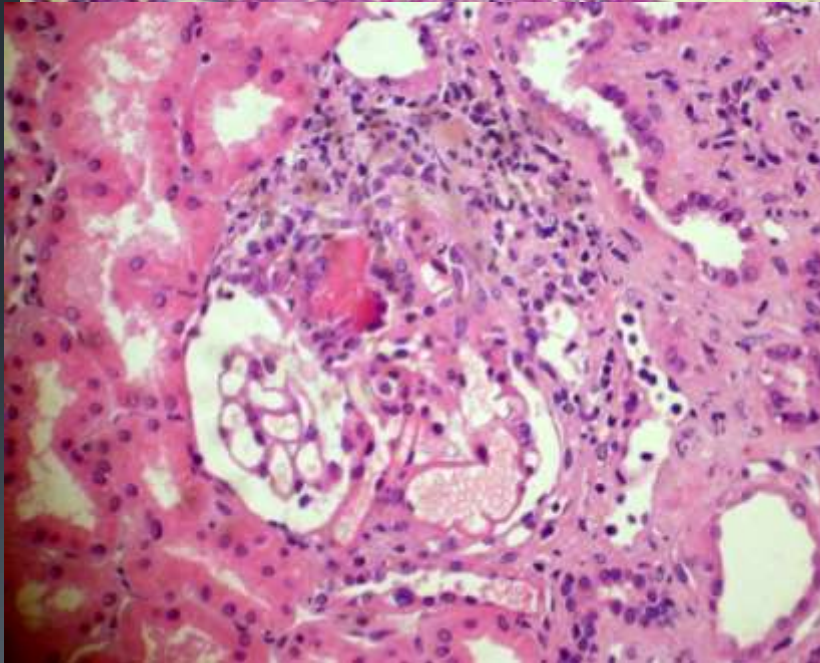
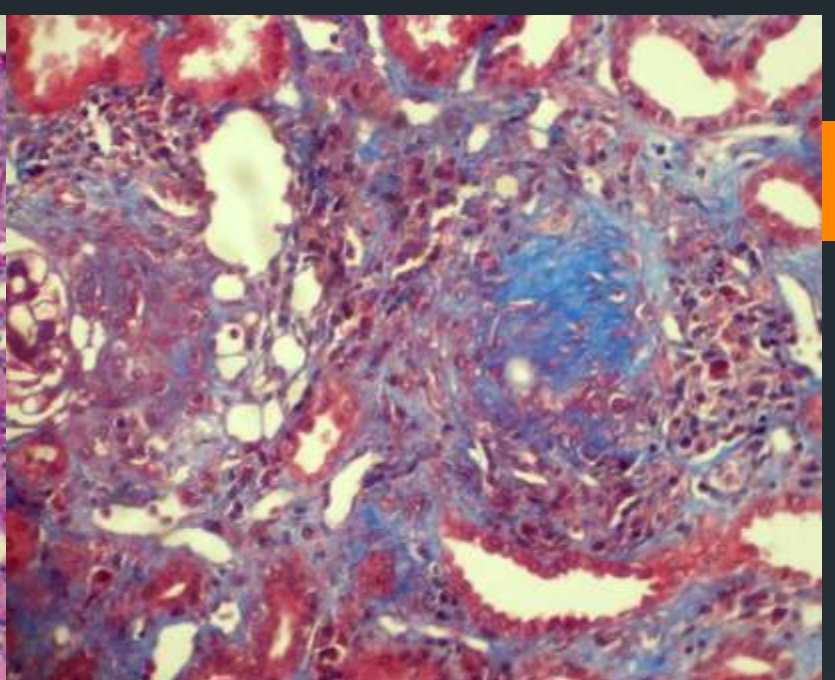
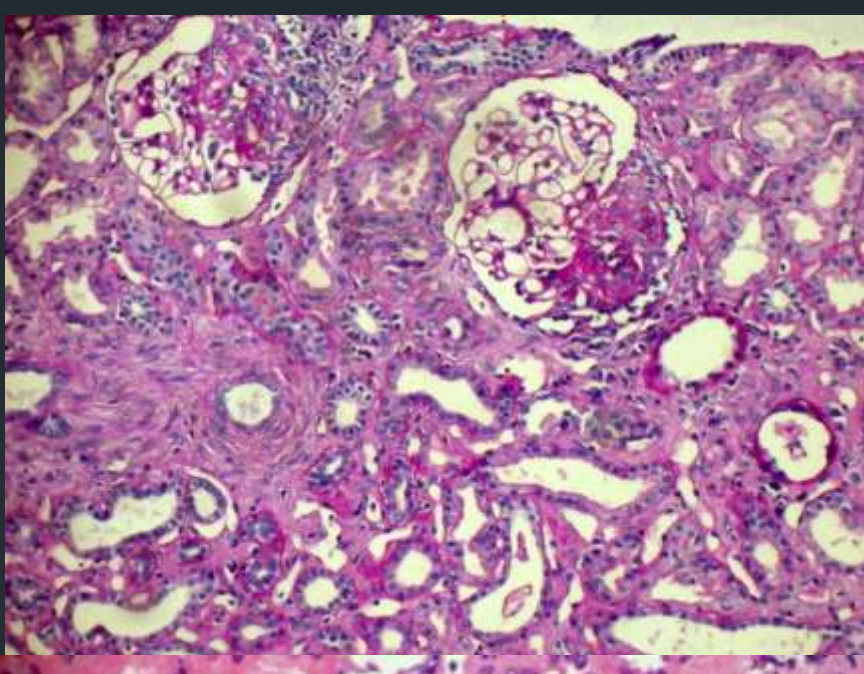


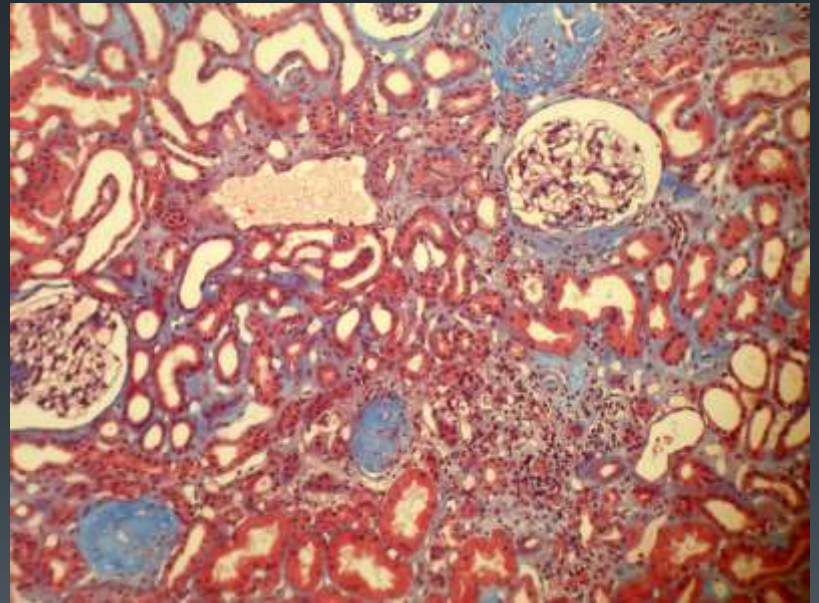
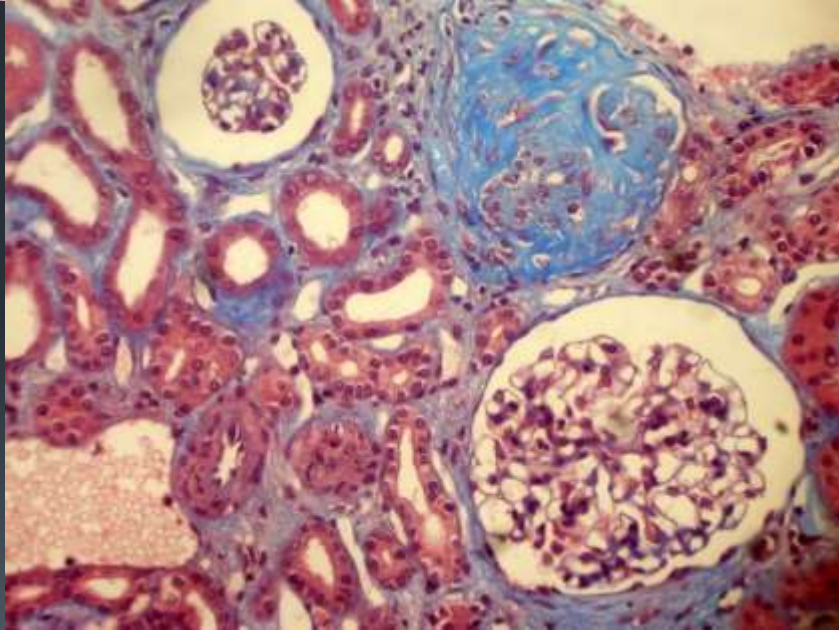
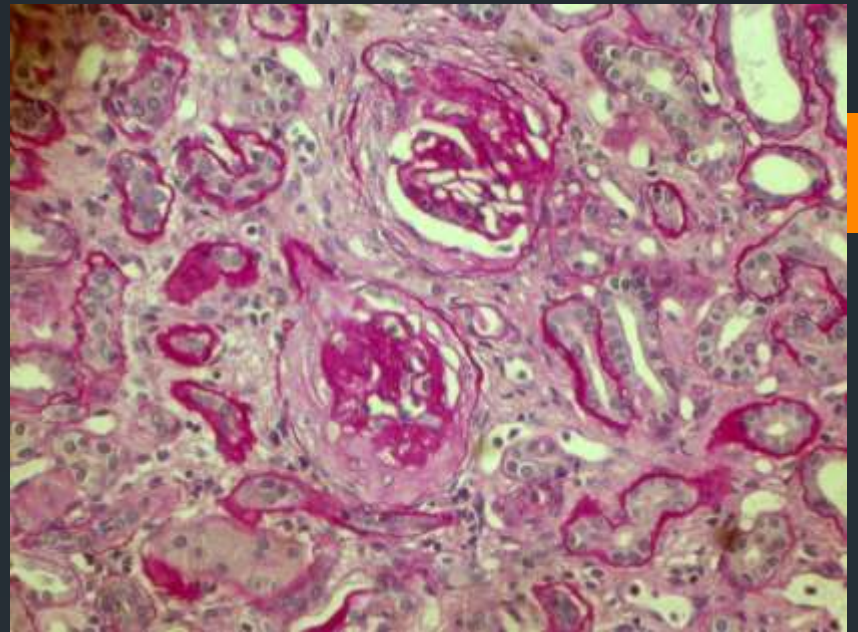
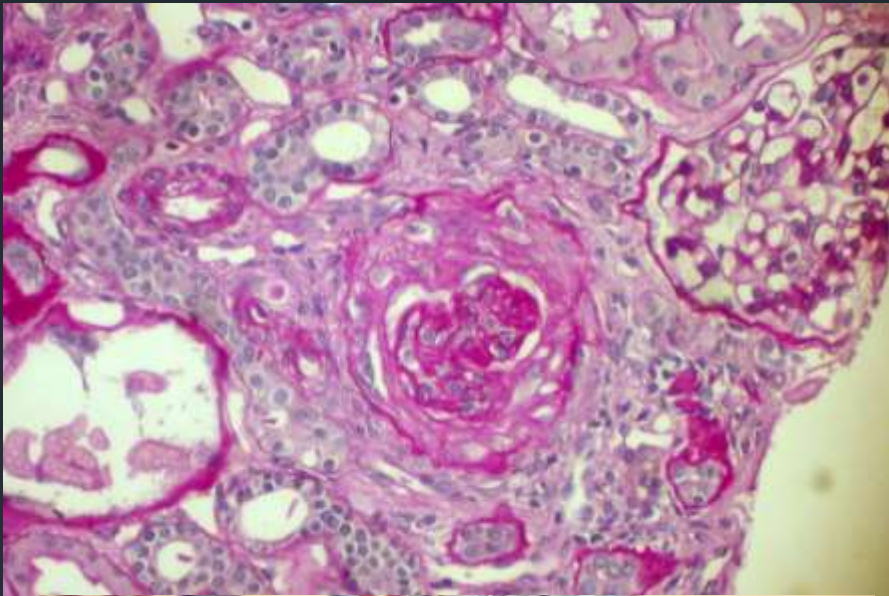




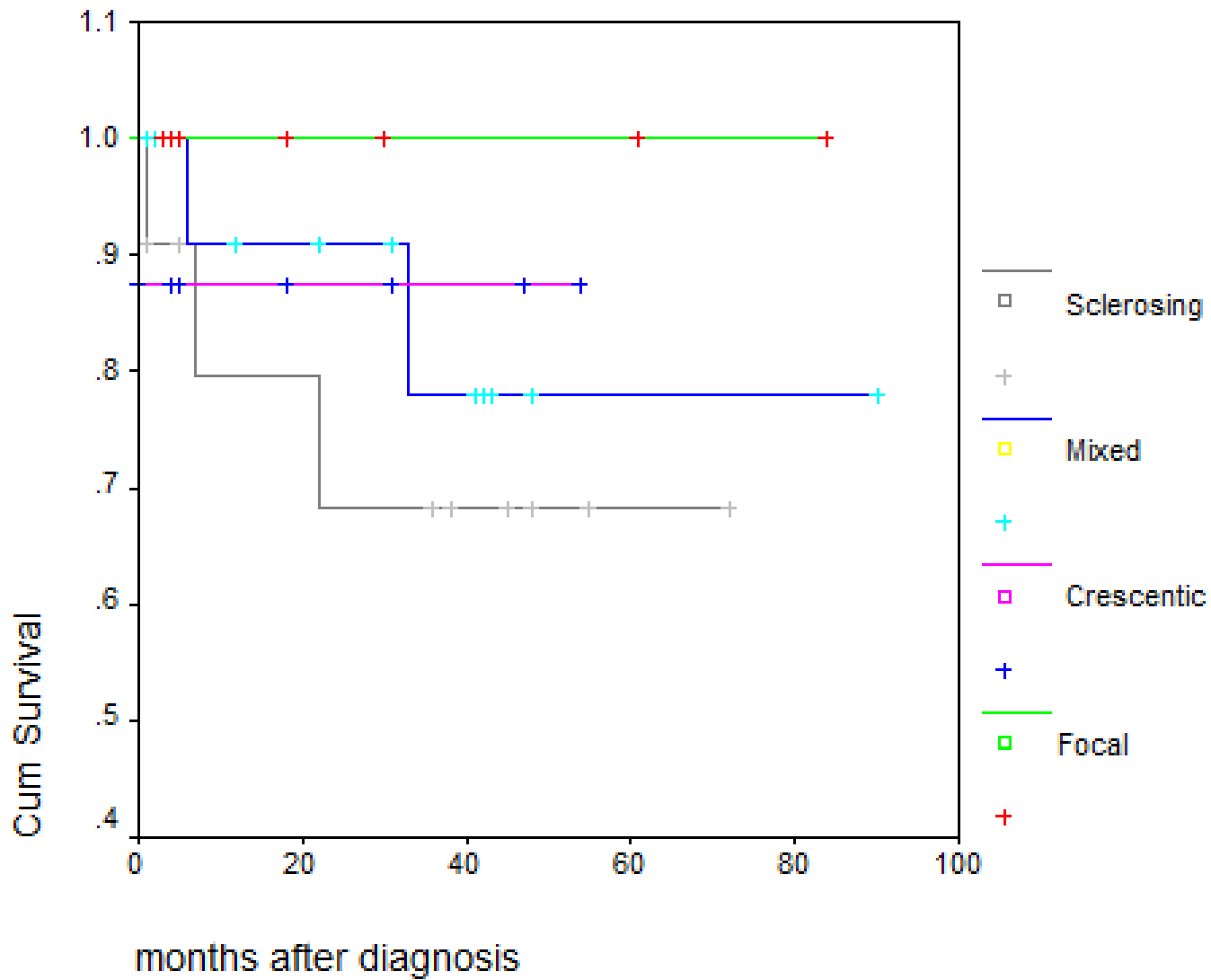







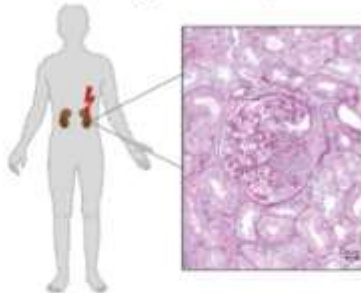



	Фокальный > 50% n клубочков	Полудунный > 50% клеточных полудуний	Смешанный	Склерозирующий > 50% склерозированных клубочков	Общая группа
N больных	7	8	14	11	40
Длительность заболевания на момент установки диагноза (мес)	38[8;240]	4[1;20]	16.5[1;144]	28[2;120]	14.5 [1;240]
Креатинин (мкмоль/л) на момент установки диагноза	152.5±84.3	666.3±396.1	397.4±314.6	440.4±332.9	420.8±341.6
Потребность в диализе на момент установки диагноза (N б-х)	0	4 (50%)	1 (7.1%)	1 (9%)	6 (15%)
Креатинин (мкмоль/л) к концу наблюдения у б-х не на диализе	105.2±37.5	188.2±150.5	200.7±106.1	247.2±150.3	189.4±123.6
«Почечная смерть» (N б-х)	0	1 (12.5%)	2 (14.2%)	3 (27.2%)	6 (15%)
Длительность наблюдения (мес)	18[3;84]	11.5[0.1;54]	32[1;90]	36[1;72]	11[0.1;90]

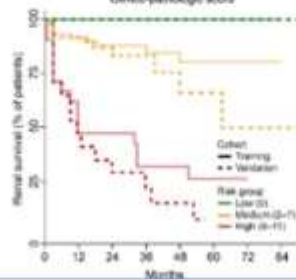



Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis

 Prospective training cohort of 115 patients with a new ANCA-associated glomerulonephritis.




 Development of a renal risk score and validation in a second cohort of 90 patients with ANCA GN.



 Detailed histopathologic and clinical analyses identifying risk factors for ESRD.

Risk factor	HR	P Value	Points
Normal glomeruli (N)			
N0 > 25 %			0
N1 10 – 25 %	4.42	0.027	4
N2 < 10 %	10.9	< 0.001	6
Tubular atrophy (T)			
T0 ≤ 25 %			0
T1 > 25 %	2.22	0.117	2
Renal function (GFR)			
G0 > 15 ml/min			0
G1 ≤ 15 ml/min	2.89	0.019	3

 Implementation of the 'ANCA Renal Risk Score' into an application for mobile devices.



Шкала риска тХПН

a

Risk factor	N (%)	β Coefficient	HR	95% CI	P value	Points
Percentage of normal glomeruli (N)						
N0 >25%	61 (53)	Ref.				0
N1 10%–25%	39 (33.9)	1.49	4.42	1.18–16.5	0.027	4
N2 <10%	15 (13)	2.39	10.9	2.77–42.6	<0.001	6
Tubular atrophy + interstitial fibrosis (T)						
T0 \leq 25%	63 (54.8)	Ref.				0
T1 >25%	52 (45.2)	0.80	2.22	0.82–6	0.117	2
Renal function at time of diagnosis (GFR)						
G0 >15 ml/min	77 (67)	Ref.				0
G1 \leq 15 ml/min	38 (33)	1.06	2.89	1.19–7.02	0.019	3

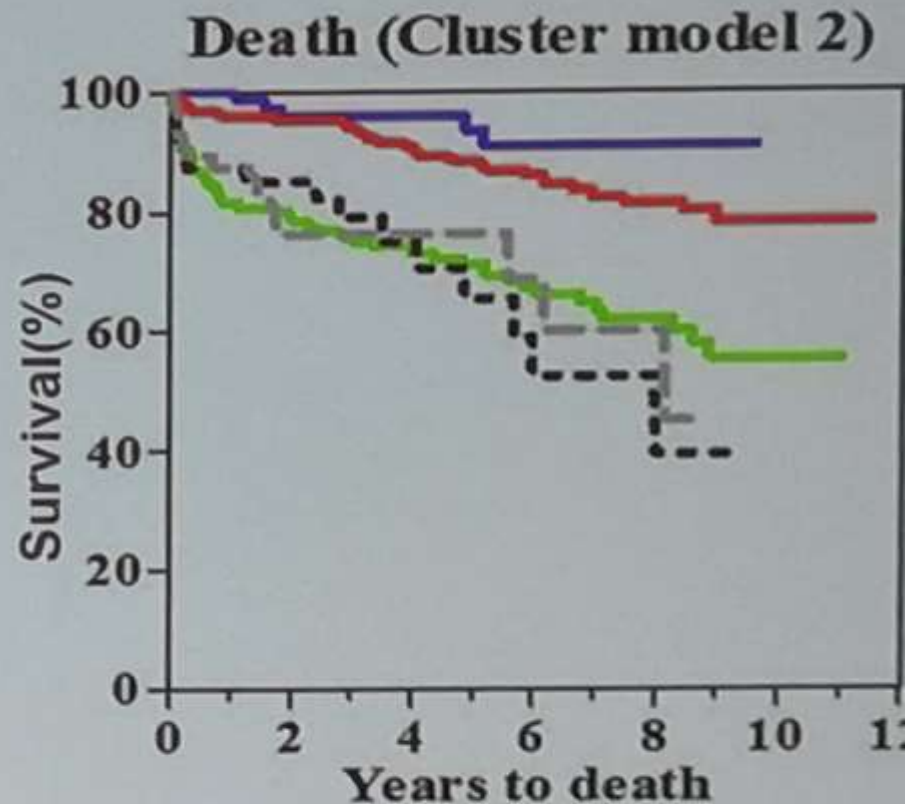
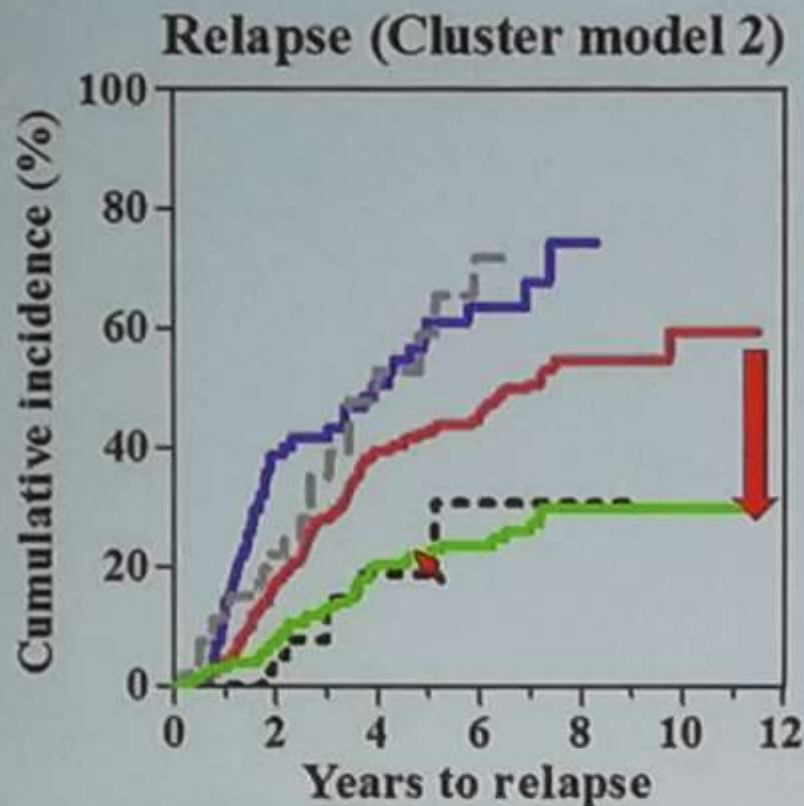
b

Risk group	Points
Low	0
Medium	2–7
High	8–11

- (a) N – нормальные клубочки;
 T – тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз ;
 G – СКФ (GFR) на момент биопсии)
 Сумма баллов от 0 (нет риска) до 11 (N2 <10%, T1 >25%, and G1 \leq 15 ml/min)
- (b) Три группы риска: низкий, 0 баллов; средний, 2–7 баллов; и высокий, 8–11 баллов



Predictors of relapse risk and death in AAV



- Non-renal AAV
- Renal AAV with PR3-ANCA
- Renal AAV without PR3-ANCA
- - Cardiovascular AAV
- - Gastrointestinal AAV

Глава 13: Пауци-иммунный фокальный и сегментарный некротизирующий гломерулонефрит

13.1: Инициальная терапия пауци-иммунного фокального и сегментарного некротизирующего ГН

13.1.1: Мы рекомендуем циклофосфамид и кортикостероиды в качестве инициальной терапии. (1А)

13.1.2: Мы рекомендуем ритуксимаб и кортикостероиды в качестве альтернативного режима инициальной терапии у пациентов с менее тяжелыми формами заболевания и тем, у кого имеются противопоказания к циклофосфамиду. (1В)



13.2: *Особые популяции больных*

13.2.1: Мы рекомендуем дополнительно проведение плазмафереза пациентам, требующим диализа, и пациентам с быстро нарастающим креатинином крови. (1C)

13.2.2: Мы предлагаем дополнительно проведение плазмафереза пациентам с диффузными легочными кровотечениями. (2C)

13.2.3: Мы предлагаем дополнительно проведение плазмафереза пациентам с перекрестным синдромом – сочетанием ANCA-васкулита и анти-ГБМ ГН, в соответствии с предложенными критериями и режимами для анти-ГБМ ГН. (2D)

13.2.4: Мы предлагаем отменять терапию циклофосфамидом через 3 месяца у пациентов, остающихся диализ-зависимыми и не имеющих внепочечных проявлений заболевания. (2C)

Препарат	Способ введения	Начальная доза
Циклофосфамид ^а	в/в	0,75 мг/м ² каждые 3-4 недели Снизить начальную дозу до 0,5 мг/м ² если возраст >60 лет или СКФ <20 мл/мин на 1,73 м ² Корректировать последующие дозы так, чтобы количество лейкоцитов через 2 недели после введения не было < 3000/мм ³
Циклофосфамид ^в	внутри	1-2 мг/кг/сут, снижать дозу если возраст >60 лет или СКФ <20 мл/мин на 1,73 м ² Корректировать дозу, чтобы поддерживать количество лейкоцитов >3000/мм ³
Кортикостероиды	в/в	Пульсы метил-преднизолона по 500 мг ежедневно в течение 3 дней
Кортикостероиды	внутри	Преднизон 1 мг/кг/сут в течение 4 недель, не превышать дозу 60 мг/сут, постепенно снижать дозу в течение 3-4 месяцев
Ритуксимаб ^с	в/в	375 мг/м ² еженедельно, 4 введения
Плазмаферез ^д		Объем замещения 60 мл/кг Васкулит: 7 процедур в течение 14 дней. При диффузном легочном кровотечении – ежедневно до прекращения кровотечения, затем через день, всего 7-10 процедур Васкулит в сочетании с анти-ГБМ-антителами: ежедневно в течение 14 дней, или до тех пор, пока антитела не исчезнут из крови

^a ЦФ назначается совместно со стероидами (в виде пульсов и внутрь). Альтернативный режим введения ЦФ – 15 мг/кг каждые 2 недели трижды, затем 15 мг/кг каждые 3 недели в течение 3 месяцев, уменьшение дозы в зависимости от возраста и рСКФ

^b ЦФ назначается совместно со стероидами (в виде пульсов и внутрь)

^c Ритуксимаб назначается совместно со стероидами (в виде пульсов и внутрь)

^d Плазмаферез не назначается совместно с пульсами метил-преднизолона. Замещение 5% альбумином, добавлять 150-300 мл свежзамороженной плазмы в конце каждой процедуры при легочных кровотечениях, или если проводилось хирургическое вмешательство, в т.ч. биопсия почки

13.3: Поддерживающая терапия

13.3.1: Пациентам, достигшим ремиссии, мы рекомендуем проводить поддерживающую терапию. (1B)

13.3.2: Мы предлагаем проводить поддерживающую терапию как минимум в течение 18 месяцев у пациентов, остающихся в полной ремиссии. (2D)

13.3.3: Мы рекомендуем не проводить поддерживающую терапию пациентам, остающимся диализ-зависимыми и не имеющим внепочечных проявлений заболевания. (1C)

13.4: Выбор препаратов для поддерживающей терапии

13.4.1: Мы рекомендуем азатиоприн в дозе 1-2 мг/кг/сут внутрь в качестве поддерживающей терапии. (1B)

13.4.2: У пациентов с непереносимостью азатиоприна мы предлагаем применять в качестве поддерживающей терапии ММФ в дозе до 1 г два раза в день. (2C)

13.4.3: Мы предлагаем применять триметоприм-сульфаметоксазол в качестве дополнительного препарата для поддерживающей терапии у пациентов с поражением верхних дыхательных путей. (2B)

13.4.4: Мы предлагаем использовать метотрексат (в начальной дозе 0,3 мг/кг/нед, максимально 25 мг/нед) для поддерживающей терапии у пациентов с непереносимостью азатиоприна и ММФ, но только если СКФ > 60 мл/мин. (1C)

13.5: Лечение обострений

13.5.1: Мы рекомендуем проводить лечение тяжелых обострений (с развитием орган-угрожающих и жизне-угрожающих симптомов) согласно рекомендациям по проведению инициальной терапии. (1С)

13.5.2: Менее тяжелые обострения мы предлагаем лечить возобновлением иммуносупрессивной терапии или увеличением ее интенсивности, но без применения ЦФ (назначение кортикостероидов или увеличение их дозы с азатиоприном или ММФ, либо без них). (2С)

13.6: Лечение рефрактерных форм заболевания

13.6.1: При резистентности к индукционной терапии ЦФ и кортикостероидами мы рекомендуем добавить к лечению ритукисмаб (1С), и предлагаем в качестве альтернативы использовать в/в иммуноглобулин (2С), или плазмаферез (2D).

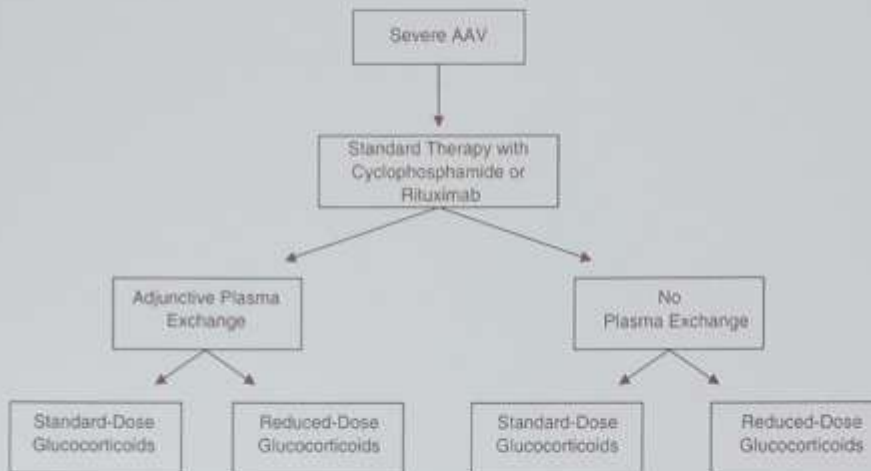
13.7: Мониторирование

13.7.1: Мы предлагаем не менять режим иммуносупрессии на основании только изменений титров ANCA. (2D)

Плазмаобмен

Исследование PEXIVAS не выявило преимуществ плазмаобмена в отношении выживаемости больных и почечной выживаемости

PEXIVAS Study Schema



Plasma Exchange

- 7 exchanges within 14 days of randomization
 - Filter separation or centrifugation
 - 60 ml/kg exchange volumes
 - Albumin replacement fluid (plasma if bleeding)
- Access and anticoagulation left to local practice



Ритуксимаб в качестве препарата для поддерживающей терапии при ANCA-ассоциированных васкулитах

По данным ранее проведенных исследований: RAVE (1 эпизод Rtx=Cyc, обострение Rtx>Cyc), CYCAZAREM, WEGENT - частота обострений достигает 30%. RITUXVAS (Rtx=Cyc, но 1 курс Rtx=18 месяцам стандартной терапии)

*Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. A prospective study on 117 patients (MAINRITSAN)
A.Karras et al. ERA-EDTA 2014, Amsterdam*

MAINRITSAN

Индукционная терапия: 3 «пульса» МП, ПЗ 1 мг/кг/с с постепенным снижением, «пульсы» ЦФ 0,6 мг/м² x 3, и 0,7 мг/м² x 3

Поддерживающая терапия: Ритуксимаб по 500 мг x 5 (2 введения с интервалом 2 недели, и еще 3 с интервалом 6 месяцев), или азатиоприн

Ритуксимаб – частота обострений 5%

Азатиоприн – частота обострений 29%

Побочные эффекты не различались по частоте и тяжести

Induction

Rapidly progressive ANCA-associated vasculitis

> 4 mg/dl sCr
or crescentic GN

+ Pulmonary
hemorrhage

CYC with GCs

RTX with GCs

PLEX

+/-

Remission

Yes

No

AZA for at least
18 months

RTX
on demand*

RTX on a
fixed schedule

Refractory
disease

Switching from
CYC to RTX
or vice versa

Taper AZA
or stop RTX

Maintenance



Режимы применения ритуксимаба при ANCA-ассоциированных васкулитах

Индукция

4 введения по 375мг/м² с интервалом в неделю между введениями

4 введения по 375мг/м² с интервалом в неделю между введениями плюс 1 введение через 1-2 месяца

Поддержка

1000 мг каждые 6 месяцев

1000 мг каждые 4 месяца

1000 мг каждые 6 месяцев в течение 2 лет

4 введения по 375мг/м² с интервалом в неделю между введениями, или 2 введения по 1000 мг с интервалом в 2 недели на основании лабораторных данных

1000 мг каждые 12 месяцев

500 мг дважды с интервалом в 2 недели, повторять каждые 6 месяцев, всего 5 курсов

Рекомендации EULAR-ERA/EDTA

- ❑ Поддерживающая терапия не менее 24 месяцев
 - Препараты выбора:
 - Азатиоприн
 - Метотрексат
 - Ритуксимаб
 - Микофенолаты
- ❑ Обострения в зависимости от выбора препарата
Азатиоприн 29% vs ритуксимаб 5%
- ❑ Обострения чаще развиваются у молодых пациентов, которые получили меньшие дозы циклофосфамида и поддерживающую терапию микофенолатами

Подходы и концепции на сегодняшний день:

- Циклофосфамид и ритуксимаб в сочетании с кортикостероидами эффективны и достаточно безопасны для индукционной терапии, эффективность ритуксимаба не превышает эффективность циклофосфамида
- Режимы без использования циклофосфамида, или с использованием его в меньших дозах ассоциированы с более высокой частотой рецидивов
- Ремиссии 39-93%, рецидивы 0-50% (чаще если анти-PR-3)
- Поддерживающая терапия требуется всем пациентам, за исключением тех, кто остается диализ-зависимым после 3-4 месяцев иммуносупрессивной терапии и не имеет внепочечных проявлений
- В качестве поддерживающего препарата ритуксимаб обладает преимуществами перед азатиоприном
- В 2018г ритуксимаб был одобрен FDA для поддерживающей терапии ANCA-ассоциированных васкулитов
- Концепция L-TROT (Long Term Remission off Therapy): требуется 12-60 месяцев до достижения, нужны более быстрые препараты с меньшим риском инфекционных осложнений (Rtx>Аза)

Минимизация использования кортикостероидов

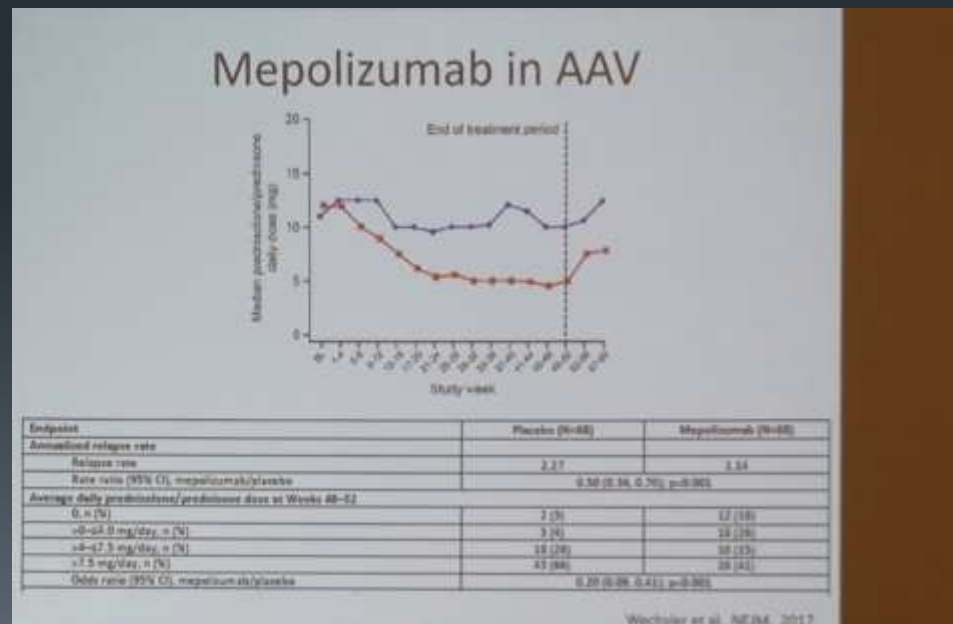
- Индукция: 2 дозы ритуксимаба, низкие дозы циклофосфамида в течение 3 месяцев, короткий курс кортикостероидов (1-2 недели)
- Результаты: 49 больных, наблюдение в течение 12 месяцев. Все пациенты достигли ремиссии, 2 больных, требовавших диализа в начале терапии, сошли с диализа. Только в 3 случаях потребовалось возобновление кортикостероидов

Extreme glucocorticoid minimisation in AAV

	Group 1	Group 2
Induction therapy		
RTX	2 × 1 g Days 0 and 7	2 × 1 g Days 0 and 14
CYC	6 × pulses 500–750 mg Weeks 0, 2, 4, 6, 8 and 10	6 × pulses 500 mg Weeks 0, 2, 4, 6, 8 and 10
Corticosteroids		
Methylprednisolone	2 × 250–500 mg Days 0 and 7	250 mg–1 g (n=15)
Oral prednisolone	0.5 mg/kg (max 30 mg)/day Days 2–6 inclusive	60 mg/day 1 week 45 mg/day 1 week

Новые возможные препараты в лечении ААВ:

- Анти TNF
- Ингибиторы MAP-киназы
- Ко-стимуляторная блокада B7-CD28 (блокада сигнала между АП- и Т-клетками) – абатасепт, белатасепт
- Белimumаб
- Анти С5:
 - Авакопан – ингибитор рецепторов к С5а. Исследование CLEAR – снижение активности по шкале BVAS > 50% в течение 12 недель
 - Меполизумаб





Заключение

- Циклофосфан - индукция
- Ритукисмаб - поддержка
- Плазмаобмен – легочные кровотечения и перекрестный синдром (ANCA+анти ГБМ)
- Кортикостероиды - поменьше
- Блокада C5a – все впереди...
- И самое главное – вовремя поставленный диагноз!