



Клиника  
Тареева

СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Клиника им. Е.М. Тареева

## Что нужно помнить нефрологу о внепочечных проявлениях АНЦА-ассоциированных васкулитов?

Н.М. Буланов, П.И. Новиков, С.В. Моисеев

Москва, 23 ноября 2019 г

# Определение и классификация (Chapel Hill, 2012)

**АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ)** – группа системных аутоиммунных заболеваний, характеризующихся некротизирующим поражением преимущественно **мелких сосудов**, в первую очередь **почек** и легких, а также наличием в **циркуляции антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА)**

## Нозологические формы:

- Гранулематоз с полиангиитом (ГПА)
- Микроскопический полиангиит (МПА)
- Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА)
- ААВ с изолированным поражением почек (АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит)

Пациентка N, 25 лет  
ИМТ 20,4 кг/м<sup>2</sup>

2012

2015

2018

I-II.2019

IV.2019

V.2019

X.2019

Суставной синдром

Одышка, хрипы

АД, мм рт.ст.

140/90

N

140/90

N

125/80

Гемоглобин, г/л

N

N

113

110

106

Креатинин, мкмоль/л

150

108

102

103

132

Эритроцитурия, в п/зр

20

10

8

0

1-3

Протеинурия, г/л

1,5

0,15

1,0

0,3

0,1

Диагноз

ХГН  
(«фибропластический»)

Обструкция ВДП  
Стеноз трахеи (3 мм)  
ЭКГН (2012)  
Гранулематоз с полиангиитом  
(ААВ)

МПО-АНЦА N

Лечение

ГКС 1 мг/кг/сут --> отм.  
Нефропротекция ----->

Преднизолон 60 мг/сут 15  
Метотрексат 15 мг/нед ----->  
Ритуксимаб 500 мг в/в N4 500

Б  
и  
о  
п  
с  
и  
я

Ф  
В  
Д

М  
С  
К  
Т

п  
е  
р  
е  
с  
м  
о  
т  
р

Л  
а  
р  
и  
н  
г  
о  
п  
л  
а  
с  
т  
и  
к  
а

Доклад Буланова Н.М.

Общероссийская научно-

практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

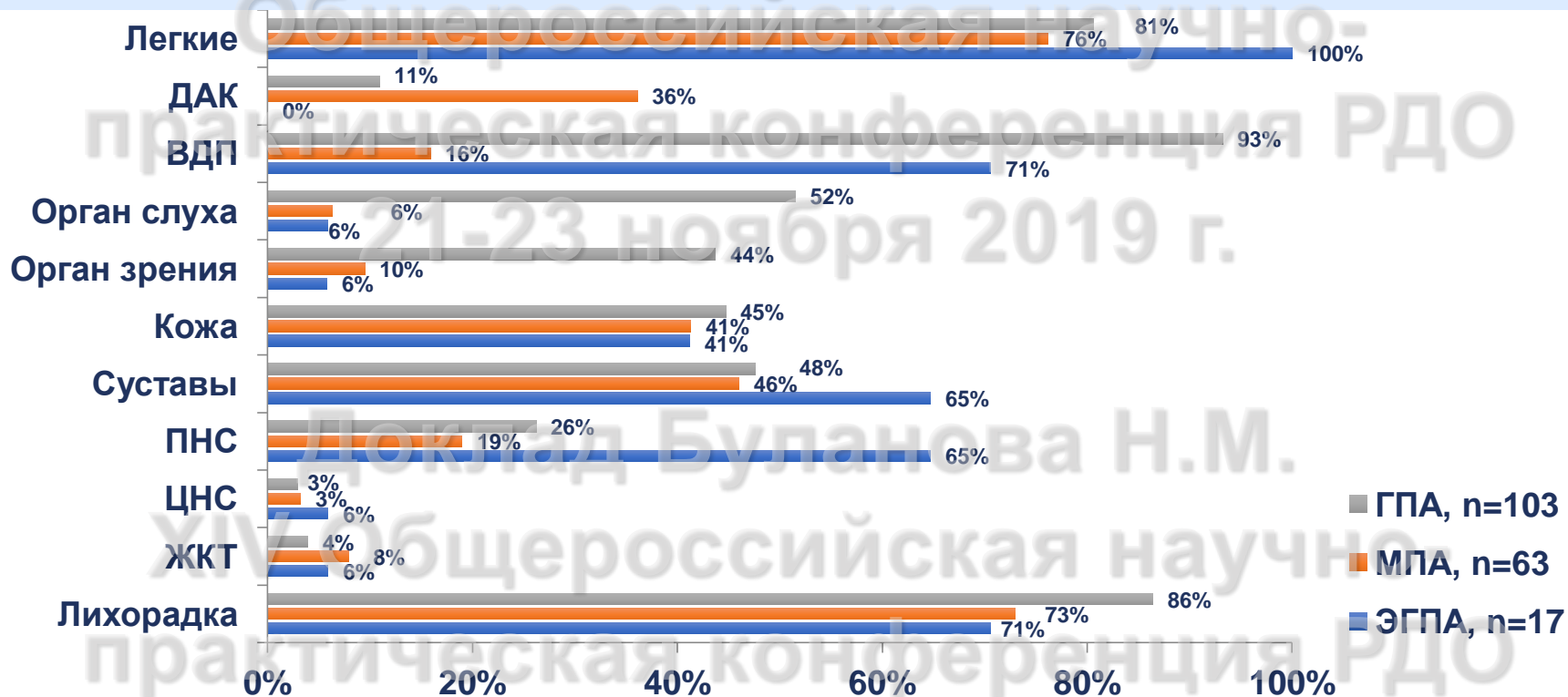
Доклад Буланова Н.М.

XIV Общероссийская научно-

практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

# Частота внепочечных проявлений ААВ у пациентов с поражением почек (n=183)



ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение; ВДП – верхние дыхательные пути; ПНС – периферическая нервная система; ЦНС – центральная нервная система; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

# Проблемы диагностики и классификации ААВ

- Диагностические критерии **не разработаны!**
- Определения Chapel Hill (2012) **не являются** критериями<sup>1</sup>
- Классификационные – только для ГПА и ЭГПА (ACR, 1990)<sup>2,3</sup>
  - Наличие АНЦА **не входит** в критерии
- Морфологическая картина поражения почек **сходна** при всех нозологических формах
- Морфологическое исследование других тканей может быть **малоинформативно:**
  - слизистая ВДП – 53%<sup>4</sup>
  - легкое при трансбронхиальной биопсии – 12%<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Jennette J, et al. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1–11.

<sup>2</sup>Bloch DA, et al. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1068–73.

<sup>3</sup>Masi AT, et al. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1094–1100.

<sup>4</sup>Devaney KO, et al. *Am J Surg Pathol.* 1990;14(6):555–64.

<sup>5</sup>Schnabel A, et al. *Eur Respir J.* 1997;10(12):2738–43.

# Классификационные критерии ГПА (ACR, 1990)

- **Воспаление носа и полости рта** Язвы в полости рта; гнойные или кровянистые выделения из носа
- **Изменения в легких при рентгенологическом исследовании** Узелки, инфильтраты или полости в легких
- **Исследование мочи** Гематурия (> 5 эритроцитов в поле зрения) или эритроцитарные цилиндры в осадке мочи
- **Данные биопсии** Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в пери- и экстраваскулярном пространстве

≥ 2 критериев позволяет **классифицировать** как ГПА<sup>1</sup>

**NB! Снижение чувствительности с 88% до **65,6%**, специфичности – с 92% до 88,7% по данным исследования DCVAS (2017)<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Bloch DA, et al. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1068–1073.

<sup>2</sup>Seeliger B, et al. *Rheumatol (Oxford).* 2017;56(7):1154–1161.

# Классификационные критерии ЭГПА (ACR, 1990)

- **Бронхиальная астма** Затруднение дыхания или диффузные хрипы при выдохе
- **Эозинофилия** Свыше 10% общего количества лейкоцитов
- **Моно- и полинейропатия** Мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу перчаток или чулок
- **Мигрирующие легочные инфильтраты** Мигрирующие или преходящие легочные инфильтраты, выявляемые при рентгенологическом исследовании
- **Патология придаточных пазух носа** Боль или рентгенологические изменения
- **Экстравазкулярная эозинофилия** Скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве при биопсии

≥ 4 критериев позволяет **классифицировать** как ЭГПА<sup>1</sup>

**NB! Снижение** чувствительности с 85% до **57%** при прежней специфичности (99%) по данным исследования DCVAS (2017)<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Masi AT, et al. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1094–1100.

<sup>2</sup>Seeliger B, et al. *Rheumatol (Oxford).* 2017;56(7):1154–1161.

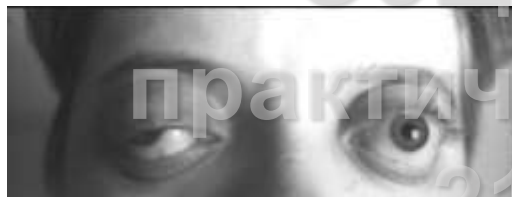
# Суррогатные критерии гранулематозного воспаления

Гранулематозное воспаление по данным **биопсии** или

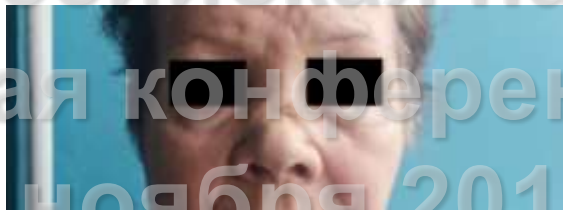
- Стойкие (>1 мес.) инфильтраты/**узлы** в легких с **распадом**, образованием **полостей** и/или стенозирующий эндобронхит
- Поражение ЛОР-органов, органа зрения:
  - кровянистое отделяемое из носа >1 мес., язвы слизистой носа
  - хронический **синусит**, средний **отит** или **мастоидит** >3 мес.
  - **псевдоопухоль** орбиты
  - подскладочный **стеноз** трахеи
  - «седловидная» **деформация** носа, **деструктивный** синусит



# Суррогатные критерии гранулематозного воспаления



Псевдоопухоль орбиты



«Седловидная» деформация носа



Псевдоопухоль орбиты,  
деструктивный синусит



Инфильтраты и полости распада в легких

# Суррогатные критерии васкулита

## ➤ Гломерулонефрит:

➤ гематурия ± протеинурия

➤ гистологическая картина малоиммунного  
гломерулонефрита с полулуниями

**(экстракапиллярный ГН 3 типа)**

## ➤ Внепочечные проявления васкулита:

➤ кожный васкулит

➤ эписклерит

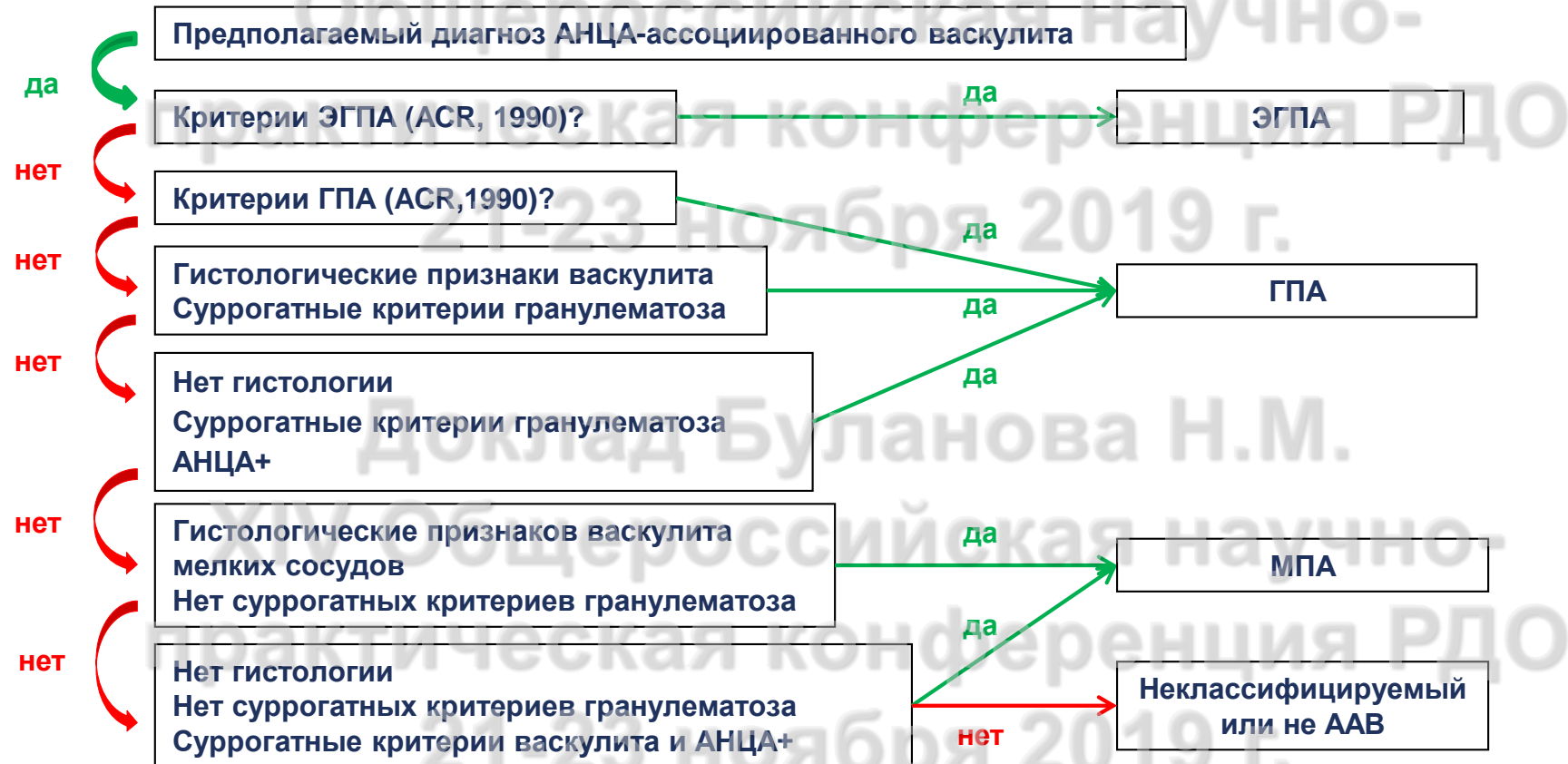
➤ множественный мононеврит



<sup>1</sup>Watts R, et al. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):222–227.

Фото – пациенты клиники им. Е.М. Тареева

# Алгоритм диагностики ААВ с использованием классификационных и суррогатных критериев



с изменениями по Watts R, et al. Ann Rheum Dis. 2007;66(2):222–227.

# Проект Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS)

Цели<sup>1</sup>:

- создание **диагностических** критериев системных васкулитов
- **обновление** существующей классификации



<sup>1</sup>Craven A, et al. Clin Exp Nephrol 2013;17(5):619-21.

# Проект диагностических и классификационных критериев DCVAS

## ГПА

- Кровянистое отделяемое из носа, язвы, корочки, перфорация (+3)
- Поражение хряща (+2)
- Кондуктивная или нейросенсорная тугоухость (+1)
- Малоиммунный гломерулонефрит (+1)
- **цАНЦА или Пр3-АНЦА (+5)**
- **пАНЦА или МПО-АНЦА (-1)**
- Гранулемы при биопсии (+2)
- Очаговое поражение или полости в легких (+2)
- Вовлечение придаточных пазух (+1)
- Число эозинофилов  $>1 \times 10^4/\text{л}$  (-4)

Суммарный балл  $\geq 5$  (чувствительность 93%, специфичность 94%)

## МПА

- Кровянистое отделяемое из носа, язвы, корочки, перфорация перегородки (-3)
- Малоиммунный гломерулонефрит (+3)
- **цАНЦА или Пр3-АНЦА (-1)**
- **пАНЦА или МПО-АНЦА (+6)**
- Легочный фиброз или интерстициальное заболевание легких (+3)
- Число эозинофилов  $>1 \times 10^4/\text{л}$  (-4)

Суммарный балл  $\geq 6$   
(чувствительность 87%,  
специфичность 96%)

## ЭГПА

- Бронхообструкция (+3)
- Полипы в полости носа (+3)
- Множественный мононеврит или моторная нейропатия (+1)
- **Эозинофилия  $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$  (+5)**
- Эозинофильная инфильтрация тканей или эозинофилы в костном мозге (+2)
- **цАНЦА или Пр3-АНЦА (-3)**
- Микрогематурия (-1)

Суммарный балл  $\geq 5$   
(чувствительность 88%,  
специфичность 98%)

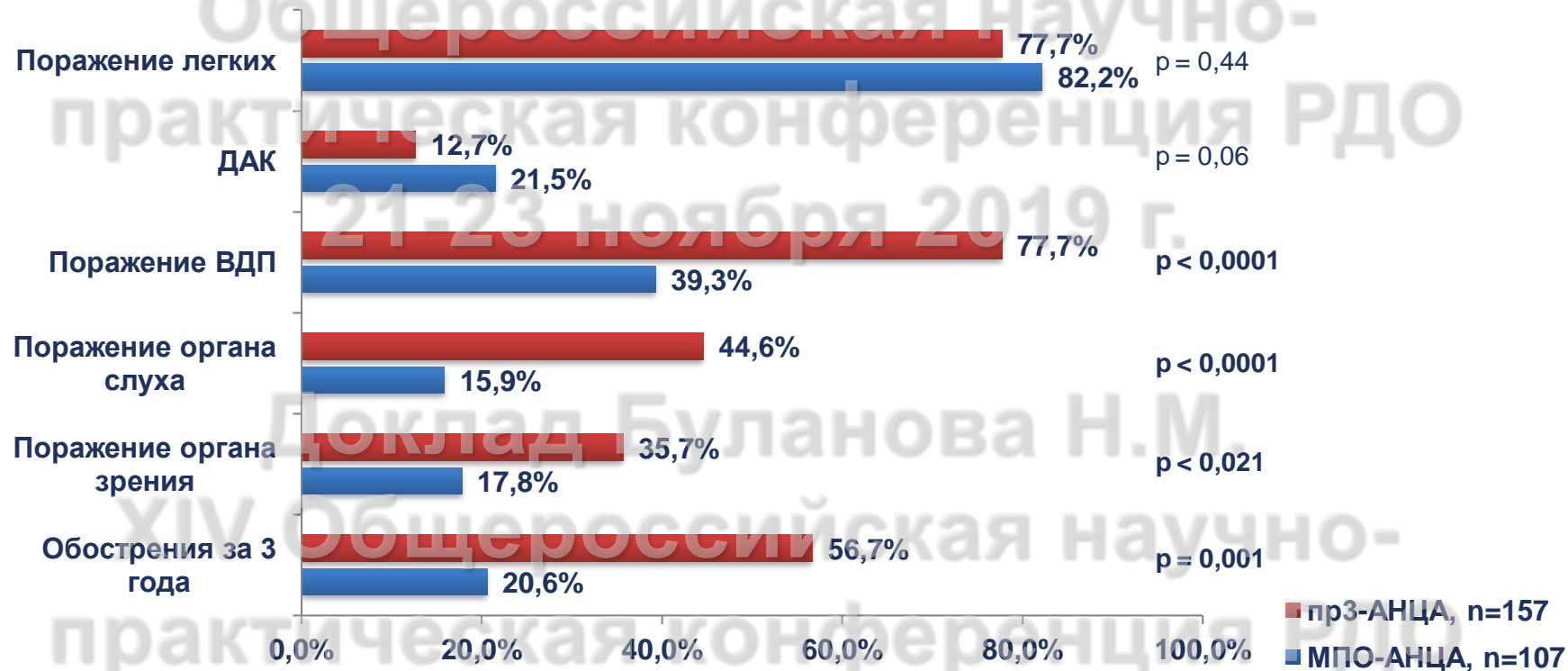
# Рекомендации международного консенсуса по определению АНЦА<sup>1</sup>

- Определение АНЦА следует проводить на основании четких **клинических показаний**
- Метод скрининга – определение АНЦА (IgG, IgM) к **протеиназе-3 и миелопероксидазе** методом иммуноферментного анализа (**ИФА**)
  - Двойная серопозитивность нехарактерна для ААВ
- ААВ нельзя исключить на основании отрицательного анализа на АНЦА
- Выявление АНЦА не равнозначно установлению диагноза и является лишь **компонентом** диагностического поиска
- **Количественная** оценка уровня антител повышает вероятность правильной интерпретации результата
  - Низкая концентрация (<4N) недостаточно специфична (67%) для ААВ

<sup>1</sup>Bossuyt X. et al. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017;13(11):683-692.

<sup>2</sup>Houben E, et al. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Oct;95(40):e5096.

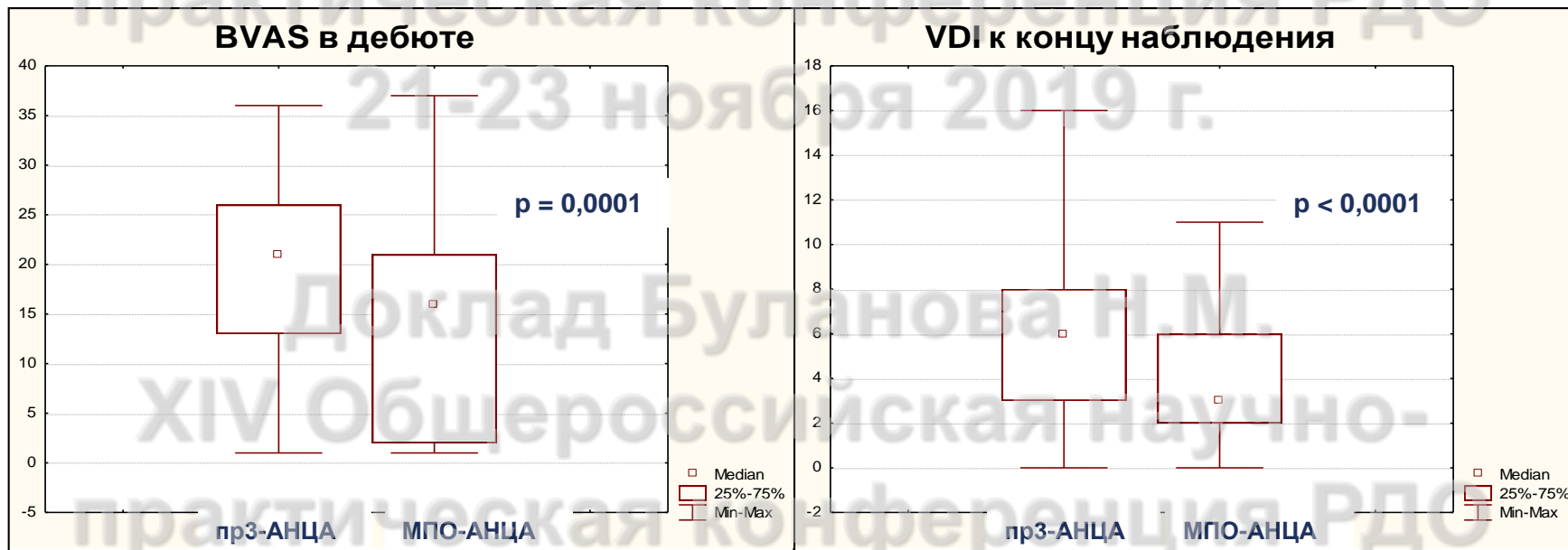
# Влияние серологического профиля на внепочечные проявления ААВ



ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение; ВДП – верхние дыхательные пути

# Влияние серологического профиля на течение ААВ

- Пр3-АНЦА ассоциированы с вовлечением и необратимым повреждением большего числа органов и систем<sup>1</sup>



**BVAS** – Бирмингемский индекс активности васкулита; **VDI** – индекс повреждения при васкулите

<sup>1</sup>Cornec D, et al. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Oct;12(10):570-9.

<sup>2</sup>Данные клиники им. Е.М. Тареева, 2018 г



Пациентка N, 19 лет ИМТ 24,1 кг/м <sup>2</sup>	Клиника им. Е.М. Тареева			Клиника им. Е.М. Тареева		
	2015	II-III.2016	IX.2016	XI-XII.2017	I.2018	IV.2018
Пурпура						
Одышка, <b>кровохарканье</b>						
Гемоглобин, г/л	<b>30</b>	66	100	<b>60-53</b>	124	106
СОЭ, мм/ч	80	60	52	68	N	N
СРБ, мг/л	96	20N	3N	10N	N	N
Креатинин, мкмоль/л	154	334	455	824	824	1008
Эритроцитурия, в п/зр	15	40	10	Анурия		
Протеинурия, г/сут	1,8	6	1,6	<b>ДАК</b>		
Пр3-АНЦА, Ед/мл		<b>85</b>		<b>200</b>	<b>109</b>	<b>5</b>
Диагноз	Язва ДПК	<b>АНЦА-ГН</b> (склеротический)	<b>тХПН</b>	<b>Микроскопический полиангиит</b>		
Лечение		ГКС в/в кап. №3 ГКС 0,5 мг/кг/сут ЦФ 0,4 г в/в (3,4 г)	Отм. Гемодиализ	ГКС в/в кап. N3 Преднизолон 1мг/кг/сут ЦФ 7,5 мг/кг в/в	PTM 1,0 г 10 мг/сут	отм. (6,2 г)

## Обострения ААВ у пациентов с тХПН

- Частота обострений **снижается** после достижения тХПН и начала лечения диализом
  - с 0,16 - 0,2 эпизода на пациента в год (~1 в 5 лет) – до 0,08 эпизода на пациента в год (~1 в 13 лет,  $p = 0,0012$ )
  - в группе **Пр3-АНЦА** с 0,34 до 0,11 эпизодов на пациента в год ( $p=0,0015$ )
  - в группе МПО-АНЦА с 0,06 до 0,04 эпизодов на пациента в год ( $p=0,47$ )
- Влияние иммуносупрессии на риск обострения у пациентов с тХПН оценить сложно
  - При этом риск инфекционных осложнений **вдвое выше** в группе лечения ( $p < 0,0001$ )

# Факторы риска обострений ААВ

- Молодой возраст
- Серологический профиль заболевания
  - Пр3-АНЦА
  - Сохранение повышенного титра АНЦА после индукции ремиссии
  - Нарастание титра АНЦА в динамике
- Клинический фенотип заболевания
  - ГПА
  - Поражение легких, ВДП, сердца
  - Сохранная функция почек
  - Обострения ААВ в анамнезе
- Хроническое носительство золотистого стафилококка в ВДП
- Носительство аллели HLA-DP1\*04 (у пациентов с Пр3-АНЦА)

## Факторы риска обострений ААВ (2)

- Низкая кумулятивная доза ЦФ
- **Ранняя отмена** поддерживающей терапии
  - продолжительность **>36 мес.** снижение риска рецидива на 66%, 18-36 мес. – на 29%<sup>1</sup>
  - продолжительность 24 мес. по сравнению с **48 мес.** – ОР рецидива 5,96 (2,58 – 13,77) (REMAIN)<sup>2</sup>
    - **НО!** тяжелые обострения развились лишь у 35% пациентов, завершивших терапию через 24 мес.
  - частота обострений при длительном лечении ГКС в низкой дозе - 14%, при лечении <12 мес. – 48%<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Springer J, et al. *Medicine (United States)*. 2014;93(2):82–90.

<sup>2</sup>Karras A, et al. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1662–68.

<sup>3</sup>Walsh M, et al. *Arthritis Care Res*. 2010;62(8):1166–73.

## Факторы риска обострений ААВ (3)

### Применение микофенолата мофетила (ММФ)

- МУСУС – индукционная терапия<sup>1</sup>
  - в группе МПО-АНЦА частота рецидивов при лечении ЦФ 12%, при лечении ММФ – 15%
  - в группе **Пр3-АНЦА** частота рецидивов в группе лечения ЦФ 24%, в группе лечения ММФ – **48%**
  - Безрецидивная выживаемость ниже в группе ММФ (HR **2,14**, 95% ДИ 1,07 – 4,31)
- IMPROVE – поддерживающая терапия<sup>2</sup>
  - Риск рецидива выше в группе лечения ММФ, чем в группе лечения азатиоприном **1,69** (1,06 – 2,70)

<sup>1</sup>Jones RB, et al. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(3):399-405.

<sup>2</sup>Hiemstra TF, et al. *JAMA.* 2010;304(21):2381-8.

# Частота венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) у пациентов с ревматическими заболеваниями



# Проект VTE-ANCA (Venous Thromboembolic Events in ANCA-associated vasculitis)

Многоцентровое исследование (n= 2869) – оценка частоты и факторов риска ВТЭО



# Факторы риска ВТЭО (предварительные результаты VTE-ANCA)

## ➤ Активность ААВ

- в 77% случаях ВТЭО развились при BVAS>0

## ➤ Время от дебюта ААВ

- В 65% случаев ВТЭО развились в течение **1-го года болезни**

## ➤ Пр3-АНЦА HR 1,327 (1,029 - 1,710)

## ➤ Поражение кожи HR 1,766 (1,267 - 2,461)

## ➤ Поражение легких HR 1,364 (1,014 – 1,836)

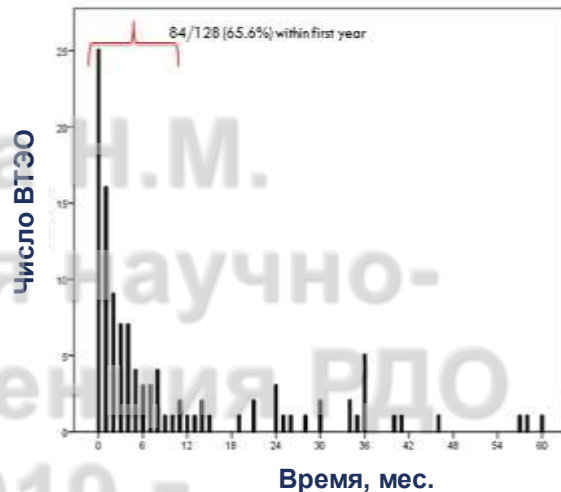
## ➤ Поражение ЖКТ HR 2,724 (1,386 – 5,352)

## Протективные факторы

- Женский пол HR 0,758 (0,591 – 0,971)

- Сохранная СКФ HR 0,988 (0,983 – 0,993)

- Поражение ЛОР-органов HR 0,61 (0,445 – 0,84)





# Факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений при ААВ

- Мета-анализ 14000 наблюдений: риск развития ССО у пациентов с ААВ выше на **65%**, чем в общей популяции (ИБС – на 60%, ОНМК – на 20%)<sup>1</sup>
- **Факторы** риска развития ССО в российской популяции<sup>2</sup>:
  - **Курение** HR 8,36 (1,08 – 64,99)
  - **Возраст** HR 1,10 (1,04 – 1,16)
  - Протективный фактор – женский пол HR 0,30 (0,097 – 0,948)
- Высокая частота **традиционных** факторов сердечно-сосудистого риска в популяции пациентов с ААВ<sup>2</sup>:
  - Дислипидемия 59,3%
  - Артериальная гипертензия 63,8%
  - Избыточная масса тела 25,7%
  - Ожирение 19,4%

<sup>1</sup>Houben E, et al. *Rheumatology*. 2018;57(3):555–62.

<sup>2</sup>Данные клиники им. Е.М. Тареева

# Системные осложнения, индуцированные терапией

**Инфекции** – основная причина летального исхода

- Частота – до 39%, среди них треть вызвана *P.jirovecii*<sup>1</sup>
- Факторы риска: возраст >55 лет, лимфоциты <0,3×10<sup>9</sup>/л, длительное лечение ГКС в дозе 15-20 мг/сут и выше<sup>2</sup>
- Гипогаммаглобулинемия – при накоплении высоких кумулятивных доз РТМ (до 34% всех пациентов) и ЦФ<sup>3</sup>

**Рак мочевого пузыря**<sup>4</sup>

- Применение высоких доз ЦФ, курение
- Настороженность при развитии гематурии в ремиссии!

**Остеопороз** – 14,1% пациентов<sup>5</sup>

**Сахарный диабет** – до 10%<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Mahr A, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(5):492–98.

<sup>2</sup>Kronbichler A, et al. *Europ J Clin Invest*. 2015;45(3):346–68.

<sup>3</sup>Marco H, et al. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15(1).

<sup>4</sup>Talar-Williams C, et al. *Ann Intern Med*. 1996;124(5):477–84.

<sup>5</sup>Robson J, et al. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):177–84.

# Профилактика нежелательных явлений терапии

- **Оптимизация** режима лечения ГКС и ЦФА
- Сульфаметоксазол/триметоприм (**ко-тримоксазол**) 400/80 мг/сут (при снижении СКФ – через день) на все время лечения ЦФА или РТМ +3 мес.
  - Снижает риск развития инфекций на 85%<sup>1</sup>
- Коррекция гипогаммаглобулинемии (внутривенный **иммуноглобулин**)
- **Вакцинация** против гриппа<sup>2</sup>
  - эффективна у пациентов с ААВ, не влияет на риск обострений
- **Вакцинация** против пневмококка<sup>3</sup>
  - может быть неэффективна во время индукционной терапии
- Профилактика повреждения слизистой мочевого пузыря
  - препараты 2-меркаптоэтансульфоновой кислоты (**месна**)
- **Антиостеопоретическая** терапия (кальций, витамин Д, бисфосфонаты)

<sup>1</sup>Stern A. et al. *Cochrane database Syst Rev.* 2014;10:CD005590.

<sup>2</sup>Jefferis LS, et al. *Nephrology.* 2015;20(5):343–51.

<sup>3</sup>Groh M, et al. *Joint Bone Spine.* 2017;84(5):643–44.

# Предикторы общей выживаемости при ААВ

## Негативно влияет на выживаемость

- Гломерулонефрит в дебюте ГПА - HR 4,45 (95% ДИ: 1,48 - 13,65)<sup>1,2</sup>
  - в сочетании со сниженной функцией почек – HR 5,2 (1,59 – 10,16)
  - потребность в лечении диализом – HR 8,2 (2,03 - 33,11)
- Снижение функции почек в дебюте МПА – HR 3,69 (1,006 – 13,4)<sup>2</sup>
- Поражение легких – HR 3,74 (1,26 – 11,13)<sup>2</sup>

**Фактор благоприятного прогноза** - поражение ВДП – HR 0,31 (0,11-0,84)<sup>3</sup>

**NB!** Выживаемость пациентов с ААВ **улучшилась** за последние 40 лет<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>van Wijngaarden L, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(8):2264-74.

<sup>2</sup>Mukhtyar C., et al. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):1004-10.

<sup>3</sup>Bligny D, et al. *Arthritis Rheum.* 2004;51:83–91.

<sup>4</sup>Новиков П.И. и соавт. *Клин. фармакол. тер.* 2014;23(1):32–37.

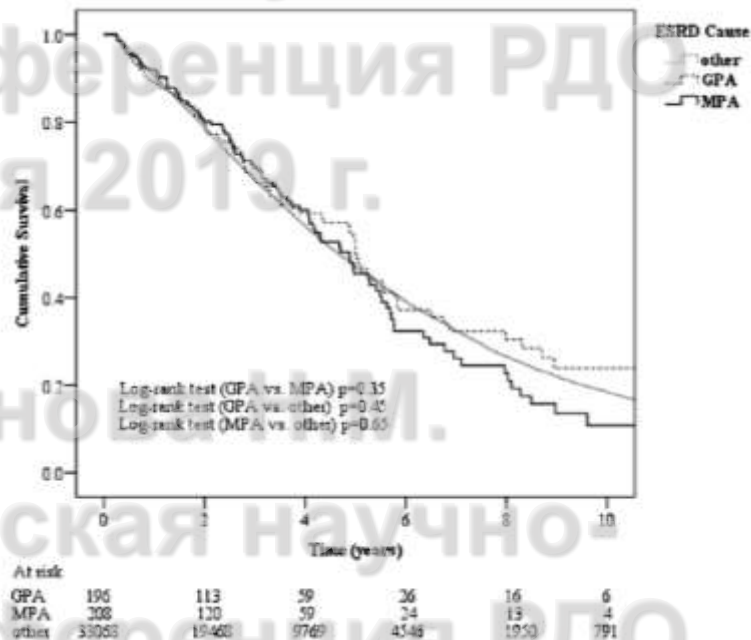
<sup>5</sup>Holle JU, et al. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):257-66.

# Выживаемость пациентов с ААВ на диализе – регистр Австралии и Новой Зеландии

36.884 пациентов с тХПН

228 с МПА и 221 с ГПА

- Выживаемость сопоставима с общей популяцией диализных пациентов
- 1- и 5-летняя выживаемость
  - ГПА 89% и 50%
  - МПА 91% и 47%
  - Не ААВ 92% и 46%



## Заключение

- Внепочечные проявления развиваются у **большинства** пациентов с ААВ, а их частота зависит от нозологической формы и серологического профиля заболевания
- Оценка внепочечных проявлений и серологического профиля необходима для установления правильного **диагноза** и выбора оптимальной тактики лечения
- Внепочечные **обострения** ААВ могут развиваться у пациентов с терминальной ХПН, а их риск зависит от индивидуальных особенностей пациента, применяемого лечения и серологического профиля
- ААВ характеризуются высокой частотой развития **ВТЭО** и **ССО**, риск развития которых определяют как традиционные, так и специфические для васкулита факторы
- Накопление необратимых повреждений органов во многом обусловлено проводимой терапией и требует специфической **профилактики**