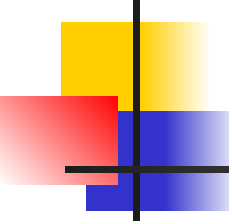


Системные васкулиты

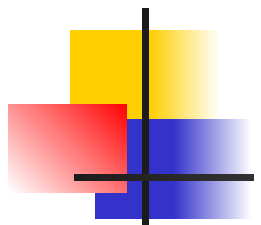
Определение

- 
- СВ- гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является
 - воспаление сосудистой стенки, а
 - клинические проявления зависят от типа, калибра, локализации пораженных сосудов и активности системного воспаления.

В основе современной классификации СВ лежит

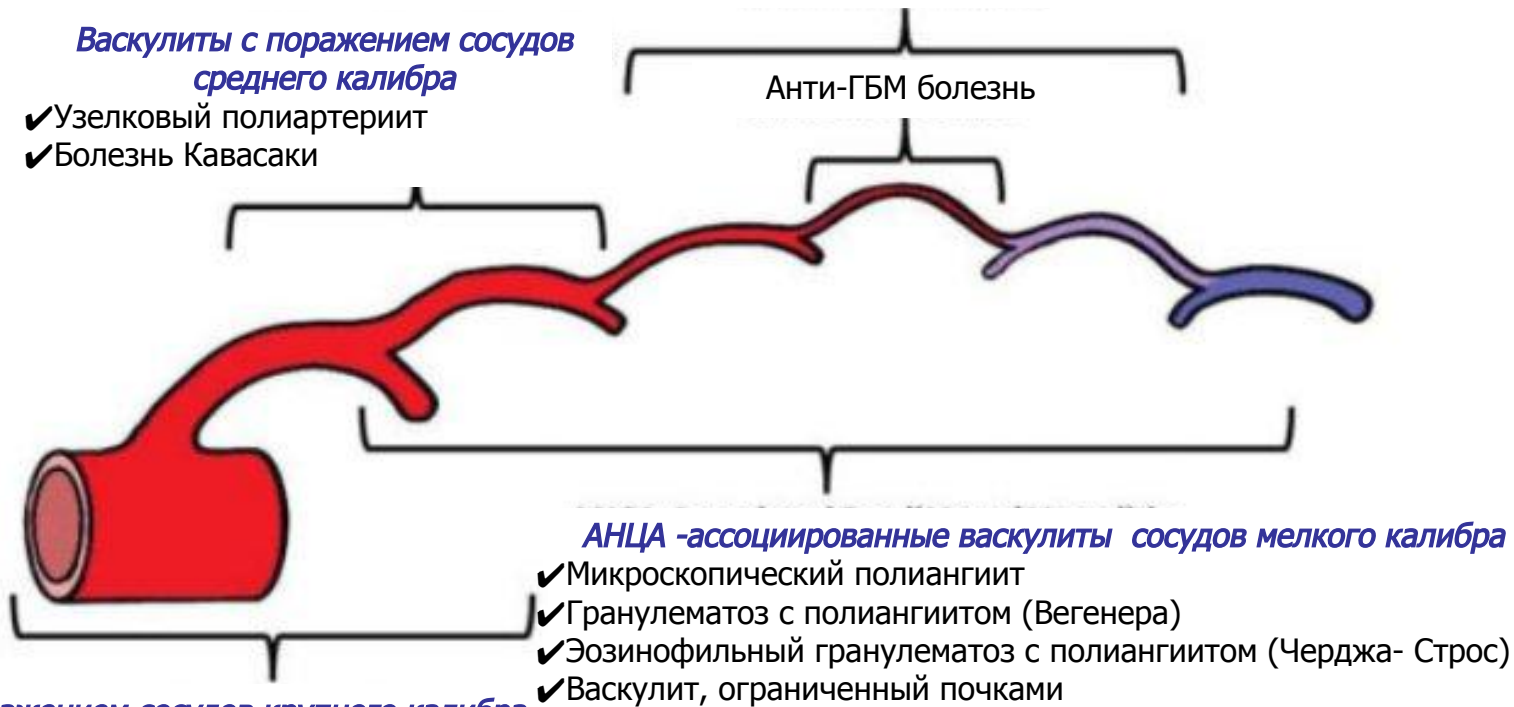
- **калибр пораженных сосудов**, а также
- **основные патогенетические механизмы их**

Международная обновленная *Chapel Hill Consensus Conference* Номенклатура Васкулитов (2012)



Иммунокомплексные васкулиты:

- ✓ Криоглобулинемический васкулит
- ✓ IgA- ассоциированный васкулит (геморрагический васкулит, пурпура Шенлейна- Геноха)
- ✓ Гипокомплементемический уртикарный васкулит (анти-C1q васкулит)



Васкулиты с поражением сосудов крупного калибра

- ✓ Артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит)
- ✓ Гигантоклеточный артериит (болезнь Хортон) и ревматическая полимиалгия

Калибр сосудов и системные васкулиты (Chapel Hill Consensus, 1994)

Charles Jennette et al., 1994



Васкулит крупных артерий

Васкулит артерий среднего калибра

Васкулит артерий небольшого калибра

Грануломатозный

Артериит Такаясу < 50 лет

Гигантоклеточный артериит > 50 лет

Болезнь Kawasaki

Некротизирующий

Узелковый периартериит

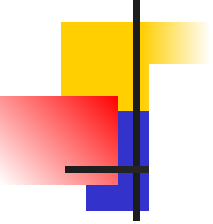
Васкулит артерий небольшого калибра

Иммунокомплексный

ANCA - ассоциированный

- Криоглобулинемический
- Пурпура Геноха-Шенлейна
- Волчаночный, ревматоидный
- Микроскопический полиангиит
- Грануломатоз Вегенера
- Churg-Strauss-синдром

Васкулиты ассоциированные с АНЦА (ААВ)



Группа васкулитов мелких сосудов, которые характеризуются присутствием АНЦА в циркуляции и описываются как малоиммунные (отсутствие или малое количество иммунных депозитов в стенке сосудов).

- ✓ **Микроскопический полиангиит**
- ✓ **Гранулематоз с полиангиитом** (прежнее название Гранулематоз Вегенера)
- ✓ **Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом** (прежнее название - с-м Черджа- Строс)
- ✓ **Васкулит, ограниченный почками**

Эпидемиология АНЦА-АВ

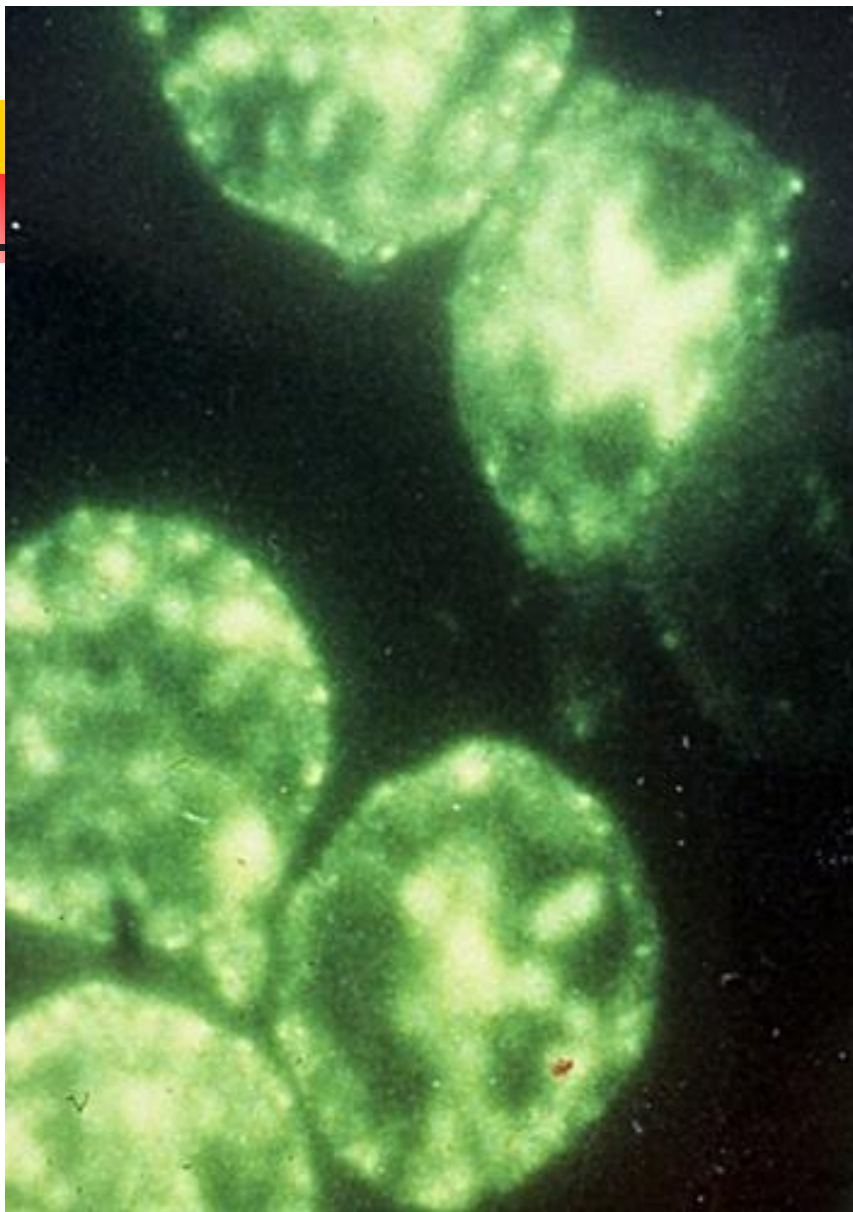
Ежегодная выявляемость (на 1 млн) в 5 регионах Европы (2002)

	Норвегия	Велико-британия	Северная Германия	Южная Германия	Испания
ГВ	10,5	10,6	7,0	5,5	4,9
МПА	2,7	8,4	3,0	1,5	11,6
ЧСС	0,5	0,5	3,1	1,0	0,9
Всего	13,7	19,5	13,1	8,0	17,4

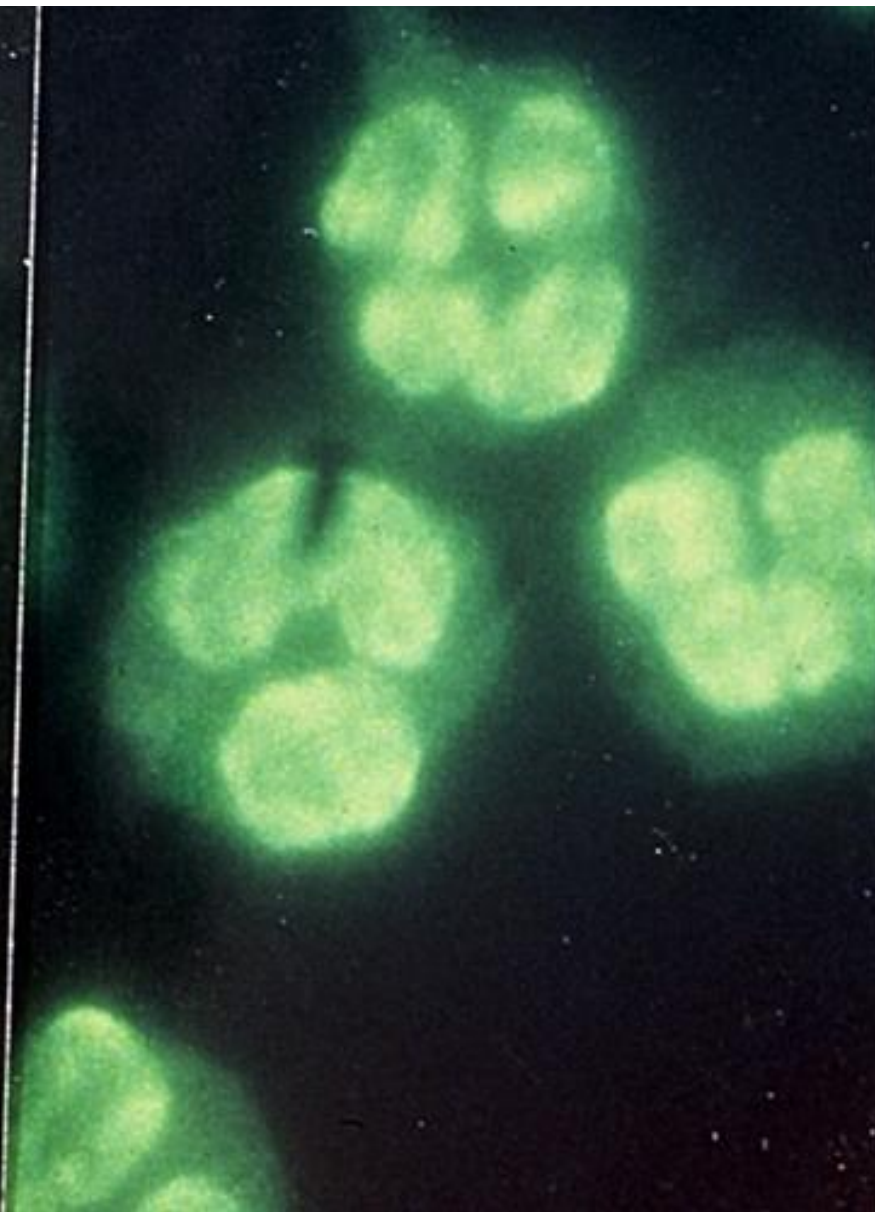
В настоящее время распространенность ААВ в Европе - 15–23 на 1 млн нас (последние эпидемиологические исследования показали, что за период ~12 лет в северной Германии распространенность ААВ увеличилась в 2 раза)

*Watts et al, Ann Rheum Dis 2001
Reinhold-Keller et al, Rheumatology 2002
Herlyn K et al. Rheumatology (Oxford) 2014
Moran S, Little MA. Curr Opin Rheumatol, 2014*

АНЦА - ауто-АТ, направленные против специфических энзимов в гранулах и лизосомах нейтрофилов и моноцитов - протеиназе-3 и миелопероксидазе



Ц-АНЦА, к протеиназе-3

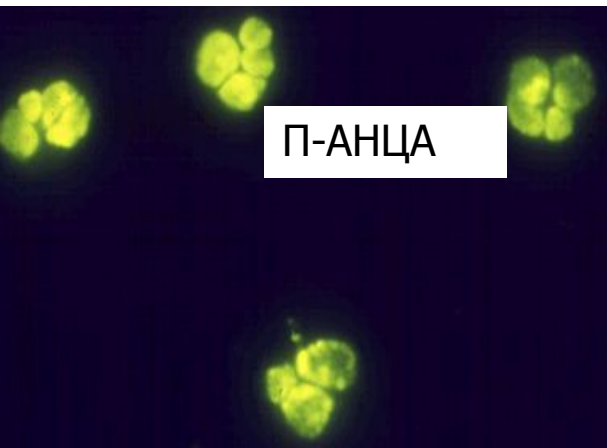


П-АНЦА, к миелопероксидазе

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА)



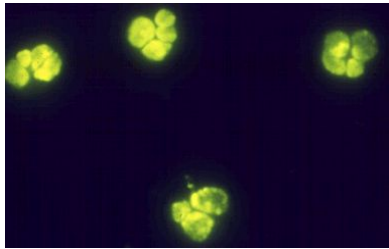
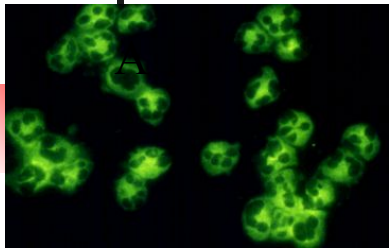
Анти-ПРО-3



Анти-МПО

- АНЦА обнаружены в 1982 г. и выявлена их сильная связь с васкулитами мелких сосудов (ГВ, МПА, ЧСС) и малоиммунными ГН.
- В 1996 г. внедрены стандарты лабораторного тестирования АНЦА, что существенно улучшило диагностику васкулитов.
- Позитивный тест на ц-АНЦА и п-АНЦА имеет **чувствительность 80%** и **специфичность 90%**. В 10-20% малоиммунных ГН не выявляются

Международный стандарт выявления АНЦА



1. **Непрямая иммунофлюоресценция (НРИФ)** имеет основное значение для выявления характерного свечения – *цитоплазматического* или *перинуклеарного* - в клетках крови (с использованием нейтрофилов здоровых доноров, фиксированных этанолом)
2. **При положительном тесте НРИФ – проводят иммуноферментный анализ –ИФА - ELISA тест** с определением специфичности к протеиназе-3 (ПР-3) или миелопероксидазе (МПО).

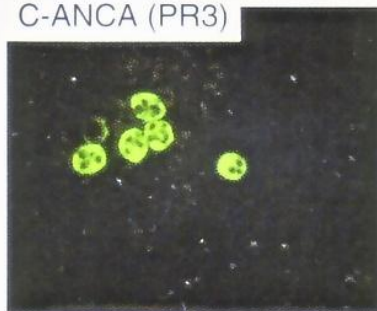
При цАНЦА выявляют АТ к ПР-3, при пАНЦА – АТ к МПО.

Dotblot метод –результат через 2 ч

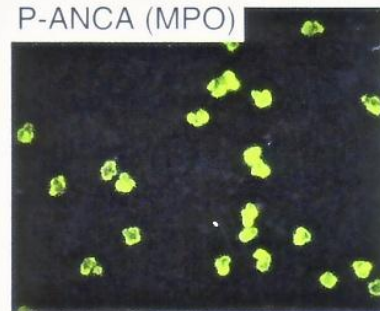
Чувствительность АНЦА при ААВ

	ц-АНЦА	п-АНЦА	АНЦА негатив.
Гранулематоз с полиангиитом	75%	20%	5%
Микроскопический полиангиит	40%	50%	10%
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом	5%		
Васкулит, ограниченный почками	20%	70%	10%

C-ANCA (PR3)




P-ANCA (MPO)



Negative ANCA



- 
- АНЦА, являясь важным диагностическим маркером АНЦА-ГН,

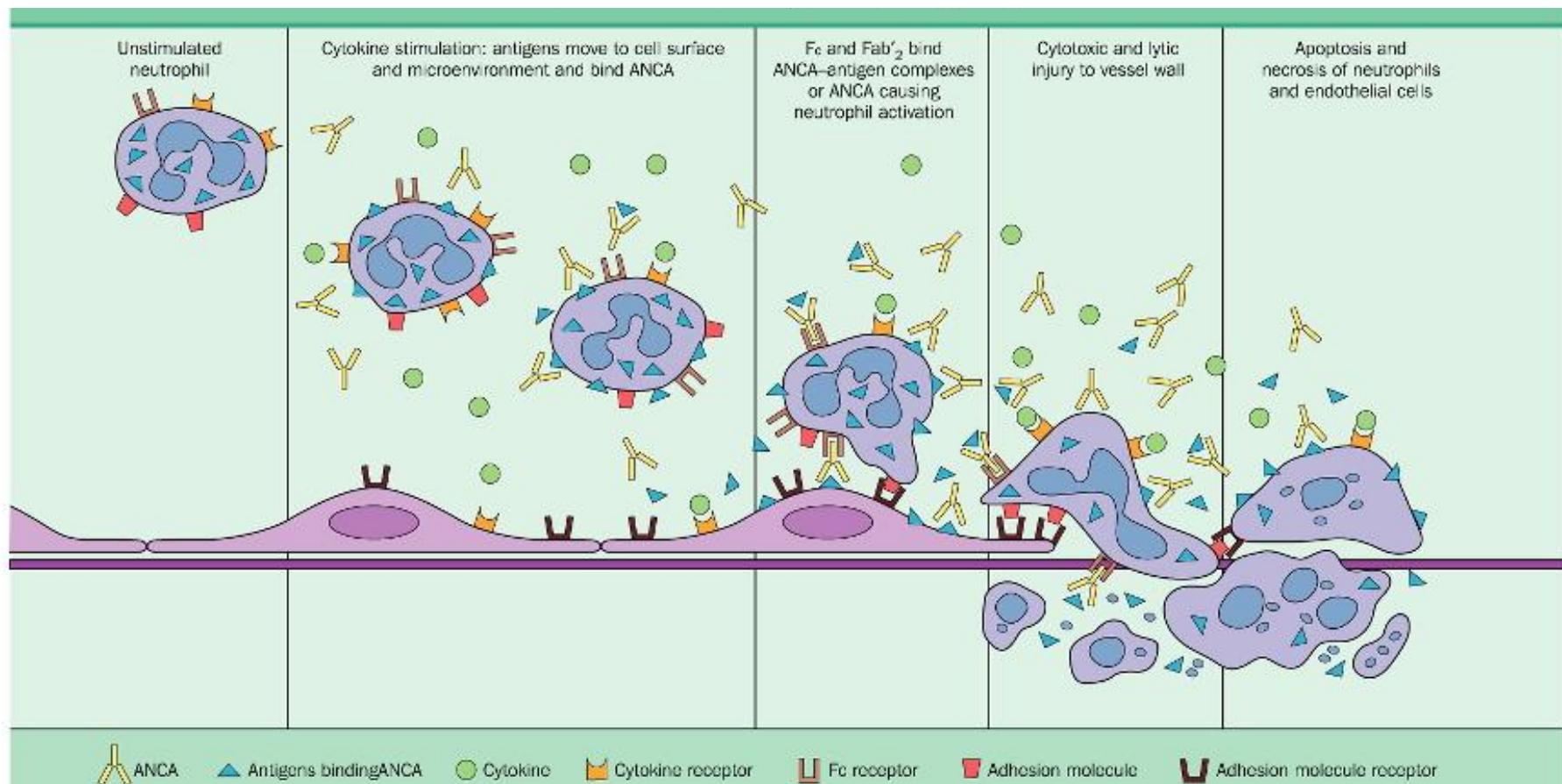
- **имеют невысокую ценность для мониторингования активности заболевания,**

- поскольку могут присутствовать в сыворотке крови даже во время полной клинической ремиссии заболевания.

- Развитие ГН, связанное с появлением анти-МПО-АТ и анти-ПРЗ-АТ в отсуствии депозитов в клубочках, определяется как абсолютно новый пример клубочкового


Гипотеза патогенеза АНЦА-АВ (R.Falk, J.Jennette, 2002)

(патогенность АНЦА в настоящее время считается доказанной, также как роль нейтрофилов). Дефектный апоптоз нейтрофилов - появление АНЦА.

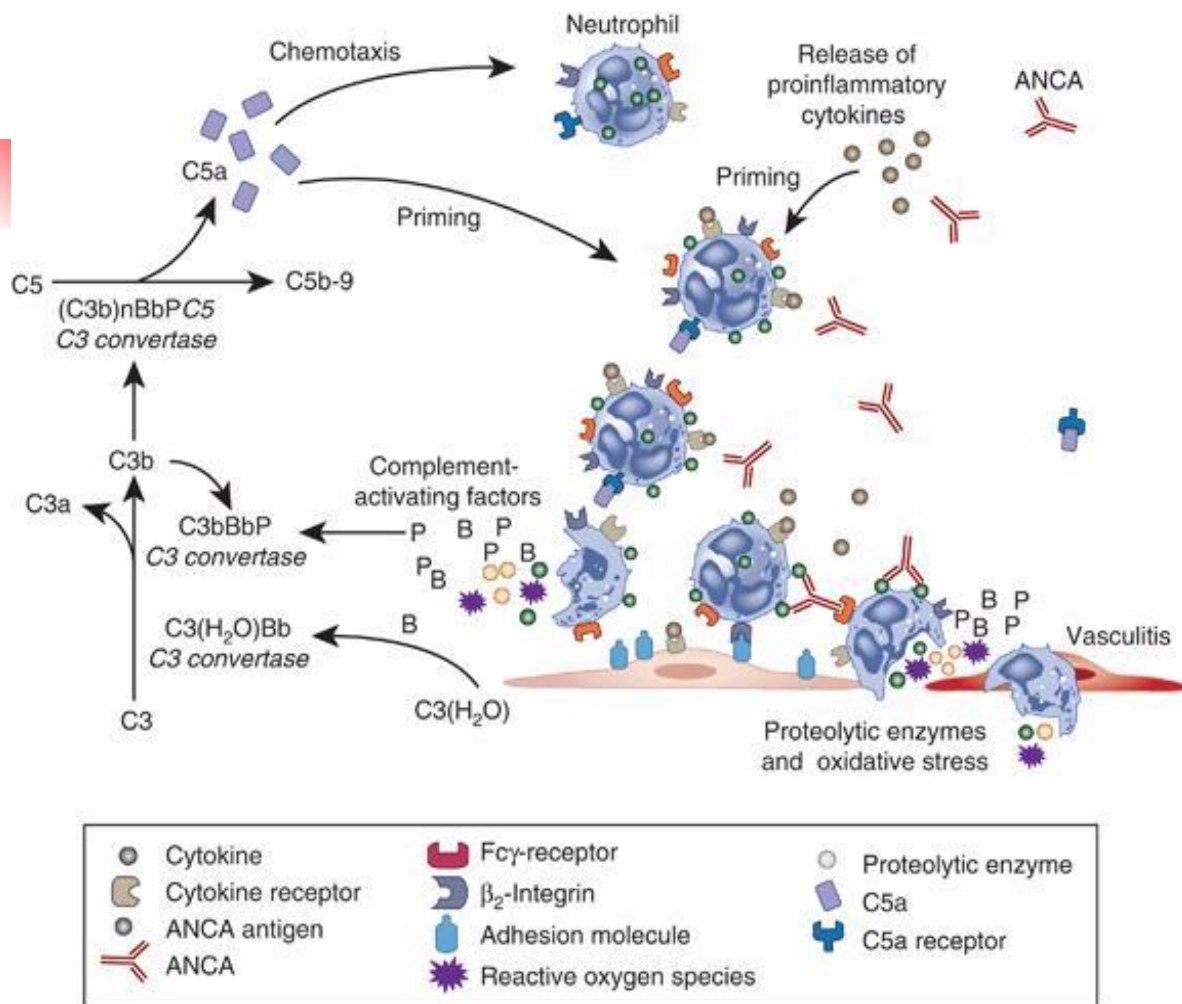


Цитокины, высвобождающиеся в ответ на инфекцию, праймируют нейтрофилы и активизируют адгезивные молекулы на нейтрофилах и эндотелиальных клетках (L и E селектины), что способствует их накоплению в почечных капиллярах.

В праймированных нейтрофилах происходит перераспределение гранул, содержащих МПО и ПРЗ, с перемещением их к клеточной поверхности, и где АНЦА связываются с ними напрямую или через Fc, Fab'2, а также специфичные нейтрофильные рецепторы Mac-1, что вызывает дыхательный взрыв с высвобождением катионных МПО и ПРЗ, а также других протеаз и оксидантов.

- 
- Взаимодействие АНЦА с Аг в гранулах цитоплазмы нейтрофилов, вызывает преждевременную дегрануляцию и активацию нейтрофилов при их маргинации (перемещение нейтрофилов из центра сосудов к периферии), обусловленной провоспалительными цитокинами, что
 - приводит к высвобождению протеаз, кислородных радикалов, цитокинов и некрозам стенок клубочковых капилляров.

Патогенез ААВ



Цитокины (при инфекции) праймируют нейтрофилы и активируют адгезивные молекулы на нейтрофилах и эндотелии

· нейтрофилах - перемещение цитоплазматических гранул на клеточную поверхность, где АНЦА связываются с МПО, ПРЗ, вызывая «дыхательный взрыв» с высвобождением протеаз и оксидантов

Активация нейтрофилов также индуцирует высвобождение пропердина (P) и фактора В (B) с активацией комплемента по альтернативному пути.

· генерация C5a усиливает воспалительный ответ - дополнительное привлечение L и их праймирование для АНЦА-опосредованной активации

Предполагаемые факторы, вызывающие появление АНЦА и развитие ААВ

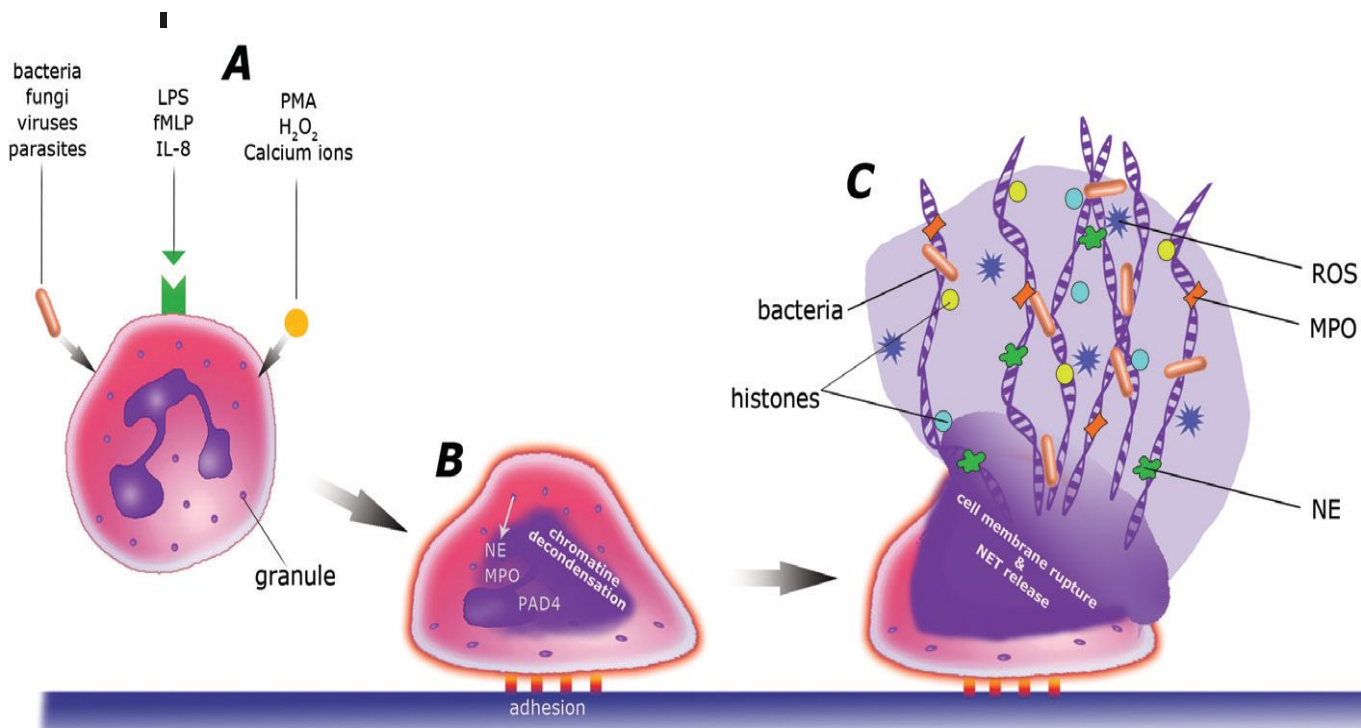
Факторы внешней среды

- **Воздушные поллютанты** (кремневая пыль)
- **Инфекция**, вкл. Грам-(+) (*S. aureus*) и Грам-(-) (содержащие *FimH adhesins* – адгезин на поверхности уропатогенных *Escherichia coli*) бактерии, вирусы (активация TLR-2,4,9)
- **Лекарства** (пропилтиоурацил, гидролазин, кокаин-содержащие, миноциклин, изониазид, и-ФНО α). Например, в эксперименте пропилтиоурацил индуцирует **нетоз нейтрофилов** (*neutrophil extracellular traps, NETs*)

Генетические факторы

- Существует достоверная, но слабая связь с потенциально предрасполагающими генами и их полиморфизмом, вкл., HLA (сильная связь описана у афроамериканцев с DRB1*15) и др. гены. Например, полиморфизм гена SERPINA 1 , кодирующего α 1-

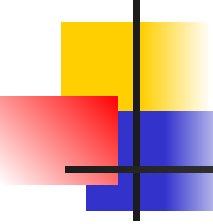
Чрезмерный неттоз (*NETs, neutrophil extracellular traps*) – источник ауто-Аг при СКВ, АНЦА-В



Механизм высвобождения NET
А) Стимуляция рецепторов нейтрофилов триггерами ведет к их адгезии к эндотелию и **В) деконденсации хроматина** вследствие его **расщепления** нейтрофильной эластазой и МПО и цитруллинированию гистона под действием PAD4. **С)** В конечной фазе **высвобождаются нити ДНК, образующие сеть (NETs) и захватывают патогены.**

>70% компонентов NET – компоненты потенциальных ауто-Аг при СКВ и других аутоиммунных болезнях. Возрастающая аутореактивность NET – результат чрезмерного неттоза или уменьшенного клиренса NET.

Известно, что введение ДНК-азы (вызывает деградацию NET) вызывает подавление образования NET и предупреждает воспаление сосудов, например при АНЦА-В, подтверждая роль NETs в патогенезе и новые возможности лечения аутоиммунных болезней.


- 
- **Вне зависимости от нозологических особенностей АНЦА-В,**
 - **АНЦА-ГН имеют единый патогенез, общие морфологические черты и клиническое течение (и как группа лечатся одинаково)**

Поражение почек отмечается при

- **ГПА в 80%,**
- **при МПА – в 90%**
- **болезни Чарга-Стросс – в 45%**

АНЦА-В – наиболее частая причина БПГН, составляя 60% среди всех БПГН.

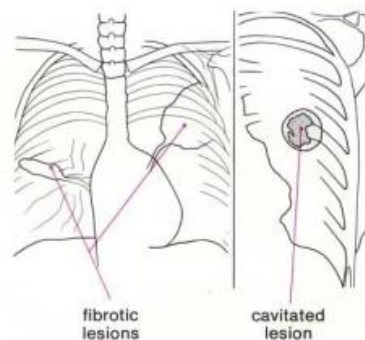
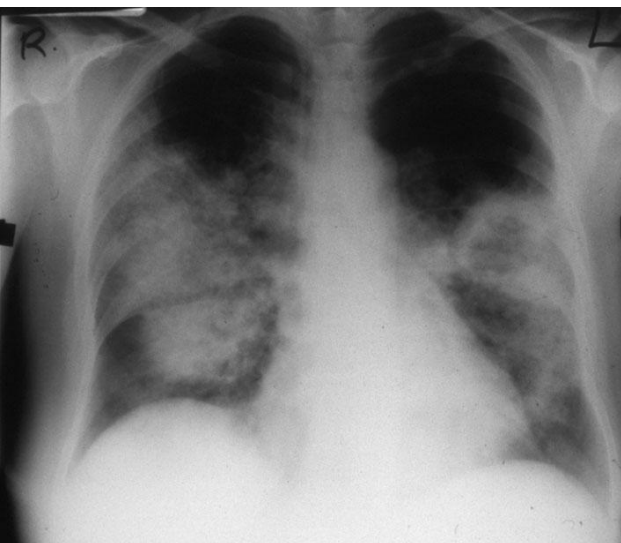
Клинические проявления при ААВ

- 
- ГПА (Вегенера), МПА и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чарджа-Строс) имеют специфические клинические симптомы и ряд общих клинических проявлений

Первыми симптомами часто являются неспецифические конституционные симптомы, например, гриппоподобные:

- **лихорадка, слабость, потеря веса, аппетита, миалгии, арталгии, мигрирующая артропатия**
- Продромальный период может длиться недели/месяцы при отсутствии признаков специфического органного поражения.

Поражение легких



ГПА – 90%

ЭГПА- 70%

МПА- 50%

Слева: Rg-грамма, показывающие 2 инфильтрата с неровными краями.

Справа: Rg-грамма другого пациента – узел с распадом. Отмечается неровная тонкая стенка полости

Легочно-почечный синдром – у больных с ААВ, имеет обычно торпидное течение, несмотря на лечение. Легочное поражение ассоциируется с повышенной смертностью

Спектр проявлений – от летучих инфильтратов, альвеолитов до тяжелых легочных кровотечений (ассоциируются с ПРЗ).

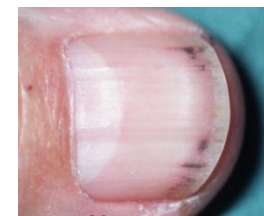
При Rg-графии определяется в виде узлов или инфильтратов, склонных к распаду и формированию полостей

Поражение кожи

ГПА - 40%

МПА – 70%

- Проявляется очаговым фибриноидным некрозом сосудистой стенки, нейтрофильной и моноцитарной инфильтрацией и лейкоцитоклазией.
- Иммунные депозиты не обнаруживаются
- Характерные проявления – пурпура (обычно на н/конечностях). Другие проявления – узелки, петехии, язвы, буллы



Линейные геморрагии

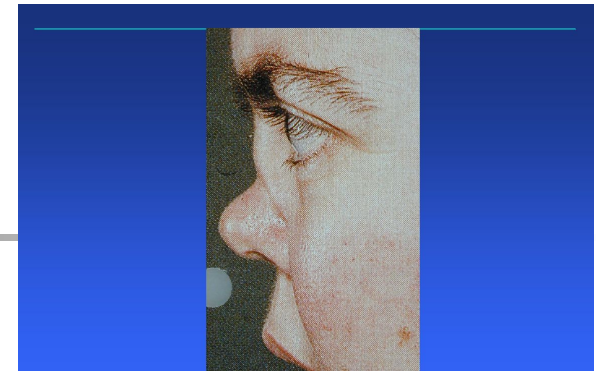
ВДП (поражение уха, носа, горла)

ГПА- 90%

МПА-35%

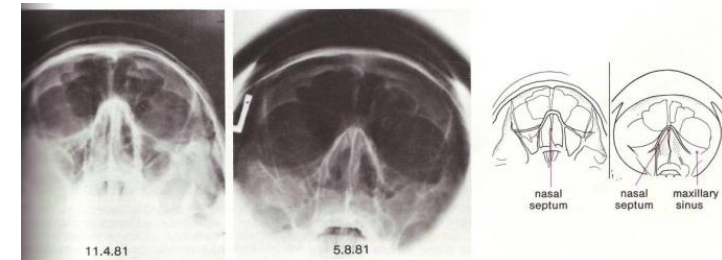
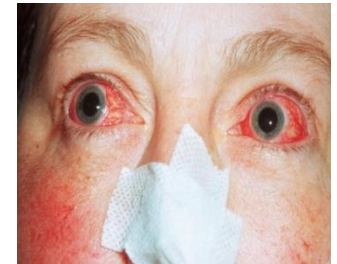
ЭГПА- 50%

- Синусит, ринит или воспаление глаза (эписклерит, увеит, ириит)
- Может осложняться перфорацией носовой перегородки, развитием тяжелого деструктивного пансинусита с распространением



Язвенно-некротическое повреждение носа при ГПА

Склерит у больной МПА



Деструкция носовой перегородки у пациента с ГПА

Поражение периферической НС

ЭГПА 70%

ГПА-50%

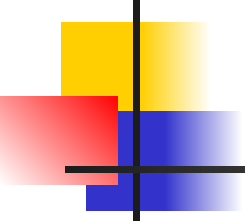
МПА- 30%

- Часто проявляется периферической нейропатией (асимметричным сенсорно- моторным множественным мононевритом)



Атрофия мышц левой кисти у больного МПА

Поражение почек при ААВ

- 
- ГН - одно из наиболее клинически значимых проявлений ААВ, может быть дебютом или присоединиться в ходе последующих обострений ААВ
 - Наиболее часто при МПА (90%) и ГПА (80%) и менее часто при ЭГПА (45%)

ААВ может проявиться как

- **БПГН**
- **Остронефритический синдром** (с переходом в БПНС)
- **ИМС** – бессимптомная протеинурия с микрогематурией (редко макрогематурией)

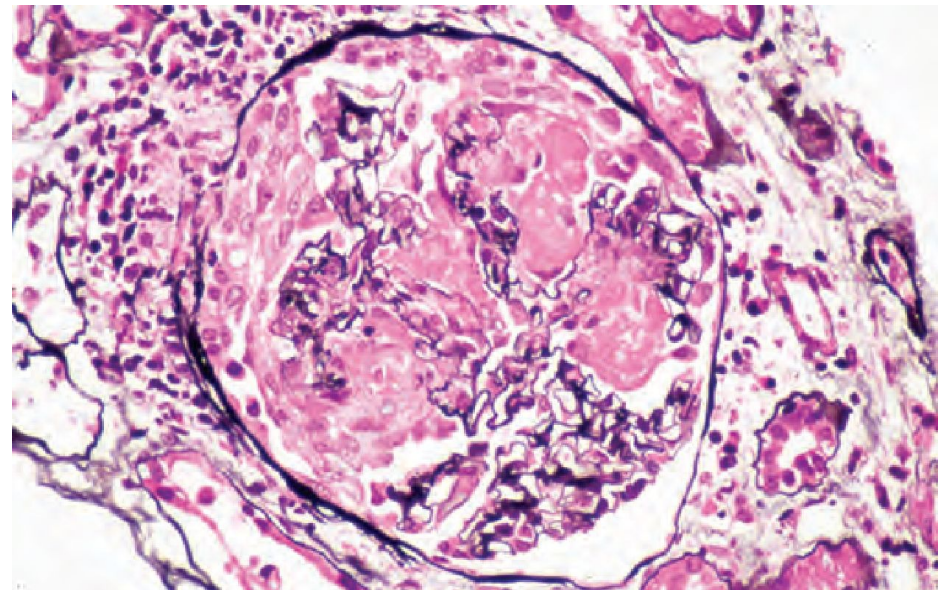
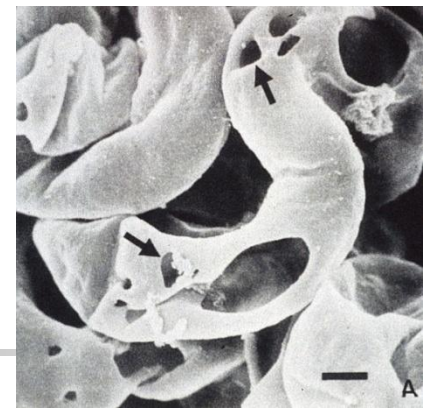
Морфология почек при ААВ

Нефробиопсия – золотой стандарт в диагностике АНЦА-ассоциированного нефрита, особенно при АНЦА (-)

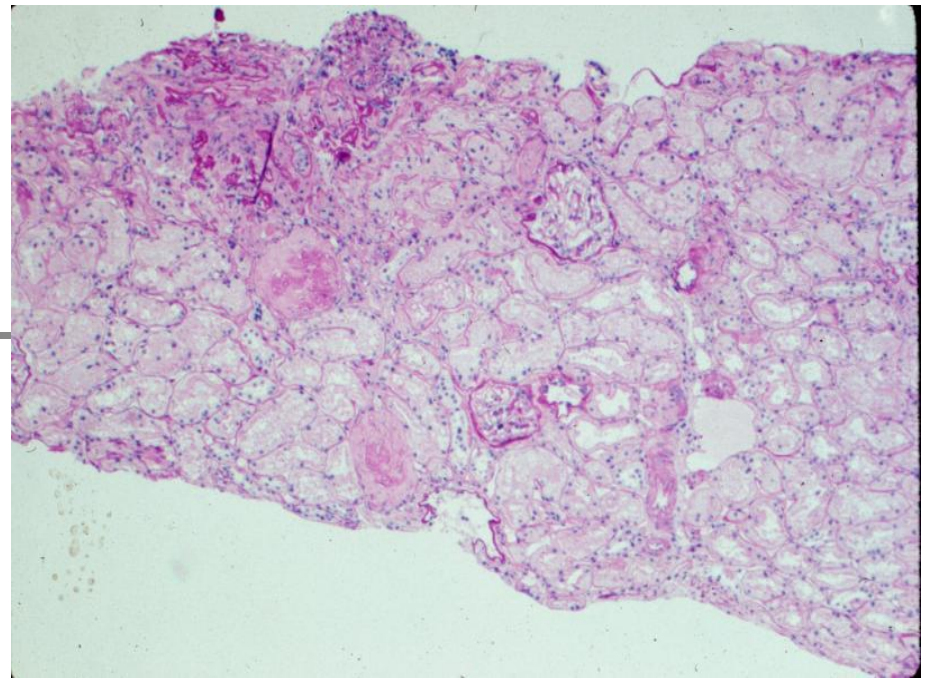
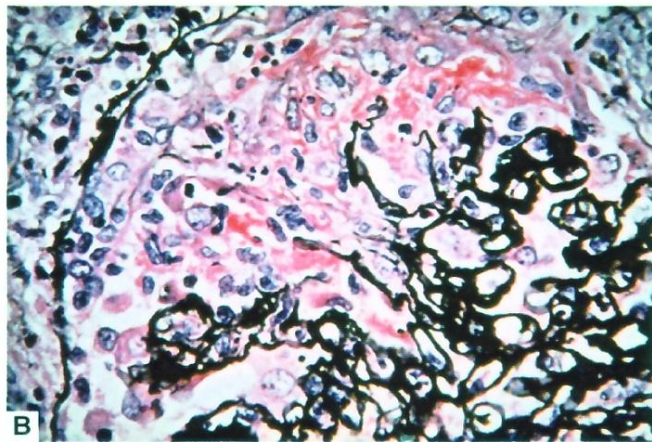
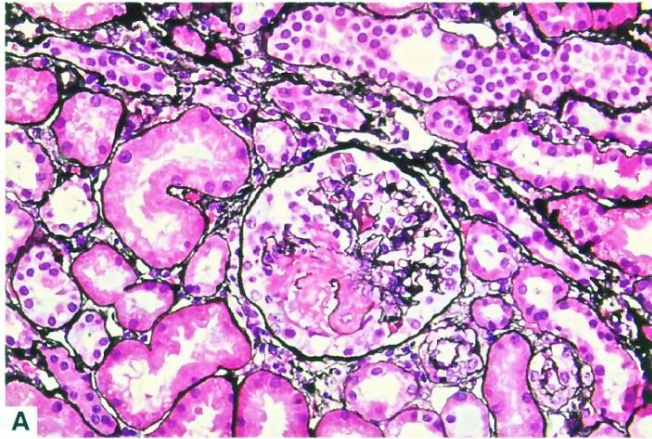
Классические черты АНЦА-ассоциированного нефрита

- **Сегментарный фибриноидный некроз**
- **Клубочковые полулуния (клеточные, фиброзные)**
- **Отсутствие/малое количество иммунных деозитов (малоиммунный ГН)**

- Характерно развитие **фокального некротизирующего и полулунного ГН** с большими дефектами в капиллярных стенках, и
- ассоциированного с **неугасающим течением нефрита**,
- чаще у пожилых лиц,
- нередко в сочетании с экстраренальными проявлениями васкулита
- склонность к БПГН со снижением СКФ более чем на 50% в течение нескольких недель или месяцев;
- умеренная АГ;
- протеинурия, не превышающая 3 г в сутки.



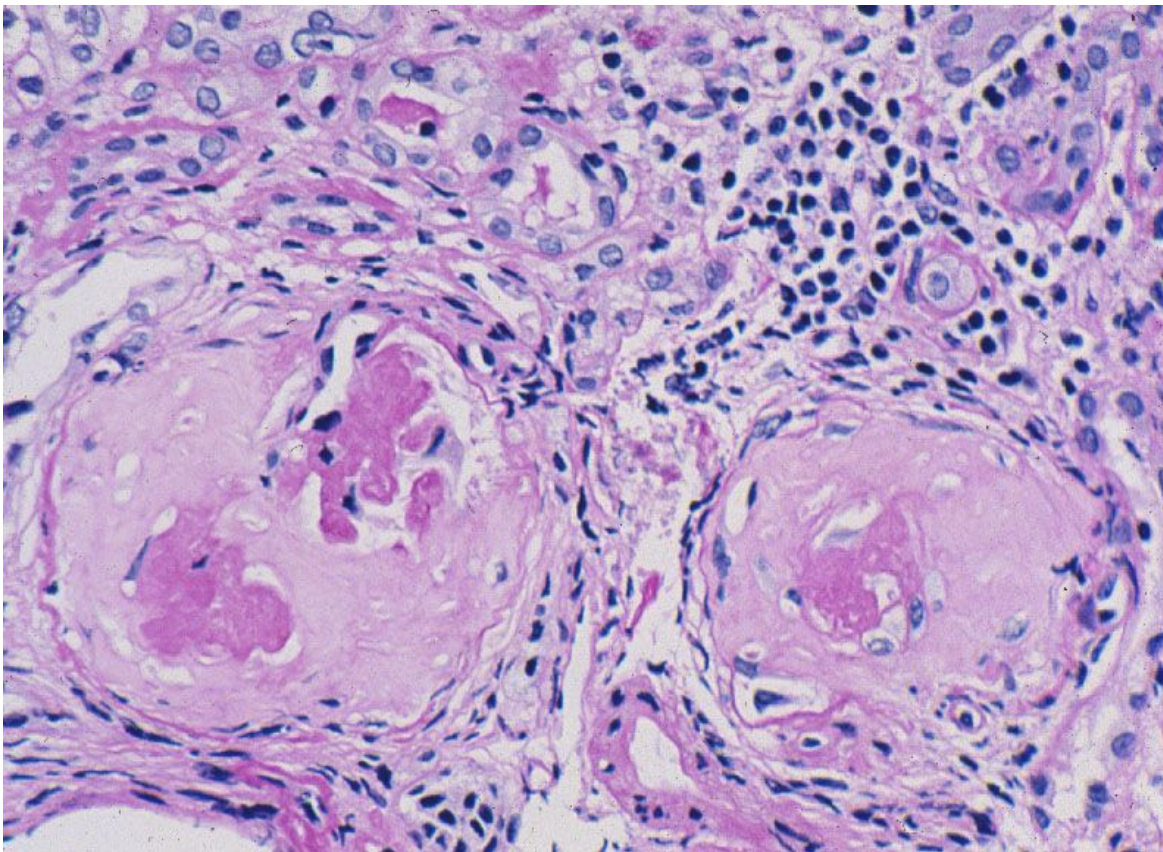
СМ: Полулуния в связи с множественными разрывами в ГБМ (фибриноидный некроз). Участок непораженного сегмента (на ~5 час) с отсутствием пролиферации или ИК при ИФ (ГПА)



Клубочки со свежими сегментарными некрозами петель капилляров, другие – с сформировавшимися полулуниями и коллапсом петель капилляров.

- А. Фокальный сегментарный некротизирующий ГН. Фибриноидный некроз (серебрение по Джонсу x200)
В. Сегментарный некроз, облитерация петель, формирование полулуния. (x400)

При МПА чаще находят **ГН с полулуниями**, чем **фокальный сегментарный некроз капилляров** (более позднее выявление из-за менее выраженной экстраренальной симптоматики).



Фиброзные полулуния,
фрагменты остатков
клубочка (PAS)

Иммунофлюоресценция



Некротизирующий полулунный
ГН без иммунных депозитов
(**малоиммунный, или
рауси-иммунный ГН**)
Описан в 1979 г.

Классификация Berden/EUVAS (2010)

основана на патологии клубочков, оцениваемой при СМ.

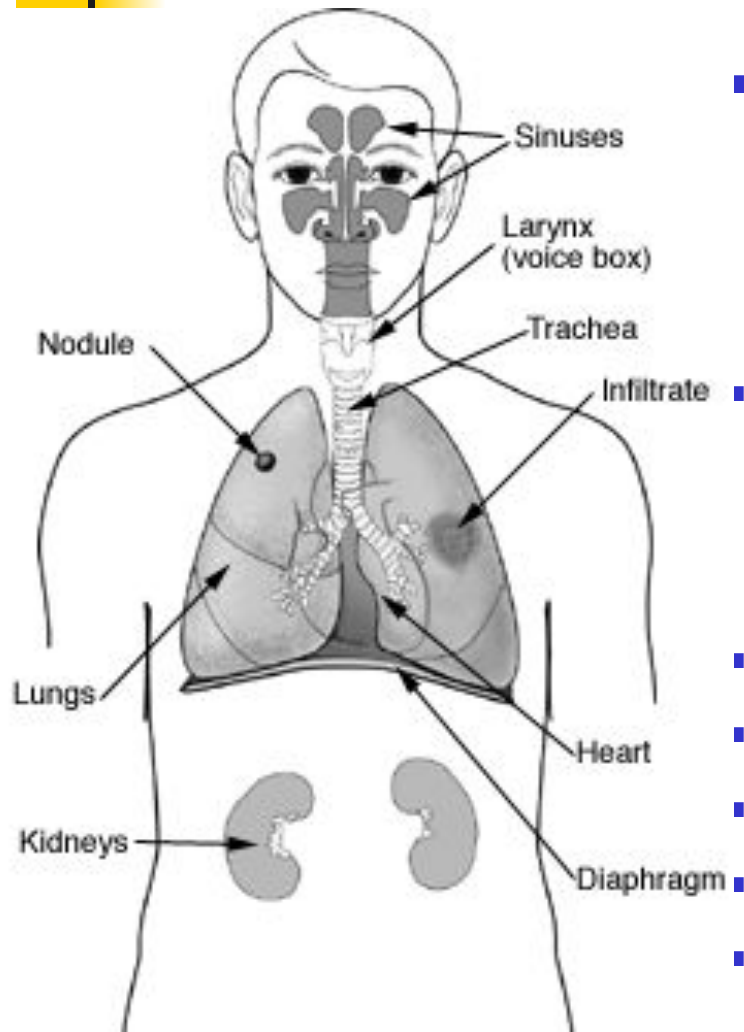
Классы ГН:

- **Фокальный:** $\geq 50\%$ нормальных клубочков,
 - **Полулунный:** $\geq 50\%$ клеточных полулуний,
 - **Смешанный:** комбинация $< 50\%$ нормальных клубочков, $< 50\%$ с клеточными полулуниями, $< 50\%$ полностью склерозированных.
 - **Склеротический:** $\geq 50\%$ полностью склерозированных клубочков.
-
- Ранее было опубликовано много работ с анализом прогностической ценности почечной биопсии при АНЦА-ассоциированных ГН.
 - Консенсуса достигли лишь в 2010, когда была опубликована новая морфологическая классификация АНЦА-ассоциированных ГН, представленная международной рабочей группой нефрологов-морфологов (*Berden и др., 2010*).
 - ***Классификация предложена как метод для оценки прогноза у пациентов в момент установления диагноза.***


Специфические черты ААВ

<i>СНСС2012 название</i>	<i>СНСС2012 определение</i>
Гранулематоз с полиангиитом (ГПА, Вегенера)	Некротизирующее гранулематозное воспаление, обычно вовлекающее верхние и нижние дыхательные пути и некротизирующий васкулит, преимущественно мелких (до средних) сосудов (т.е. капилляры, венулы, артериолы, артерии и вены). Некротизирующий ГН часто.

Особенности клинического течения ГПА (Вегенера)



- ГПА свойственна **триада поражения органов с вовлечением ВДП, легких и почек.**
- У подавляющего большинства больных (>90%), развивается некротизирующее гранулематозное воспаление ВДП:
 - язвенно- некротический ринит,
 - синусит,
 - поражение органа слуха,
 - вовлечение трахеи и гортани с формированием подскладочной гранулемы.

- 
- Решающее значение в диагностике принадлежит **детальному обследованию пациента с выявлением патогномоничных симптомов.**
 - Требуется **целенаправленный поиск поражения респираторного тракта с обязательным проведением риноскопии, ларингоскопии, КТ придаточных пазух и легких,**

ПОСКОЛЬКУ

- **даже выраженные изменения** в придаточных пазухах и тяжелое поражение легких с образованием множественных инфильтратов с деструкцией **могут протекать бессимптомно** или сопровождаться скудной клинической симптоматикой.
- Рентгенография грудной клетки обладает меньшей информативностью, чем КТ.

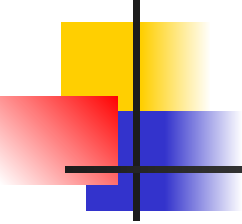
Особенности клинического течения МПА

<i>Название</i>	<i>СНСС2012 определение</i>
Микроскопический полиангиит (МПА)	<p>Некротизирующий васкулит с небольшими или отсутствием депозитов, преимущественно мелких сосудов (т.е. капилляры, венулы или артериолы). Может присутствовать некротизирующий артериит мелких и средних артерий.</p> <p>Некротизирующий ГН очень часто.</p> <p>Может развиться легочный капиллярит.</p> <p>Гранулематозное воспаление отсутствует.</p>

МПА имеет много общих черт с ГПА, отличаясь отсутствием гранулематозного воспаления (не свойственны подскладочный ларингит, седловидная деформация носа, периорбитальные гранулёмы).

1948 – *Davson et al.* МПА был выделен из УП

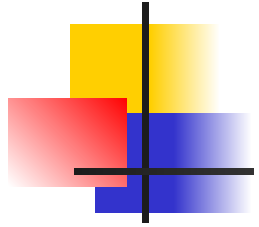
Клинические проявления МПА (5 основных)



- Гломерулонефрит (90%)
- Похудание (>70%)
- Кожные изменения (>60%)
- Неврологические нарушения -
периферические, реже - церебральные (60%)
- Лихорадка (55%)

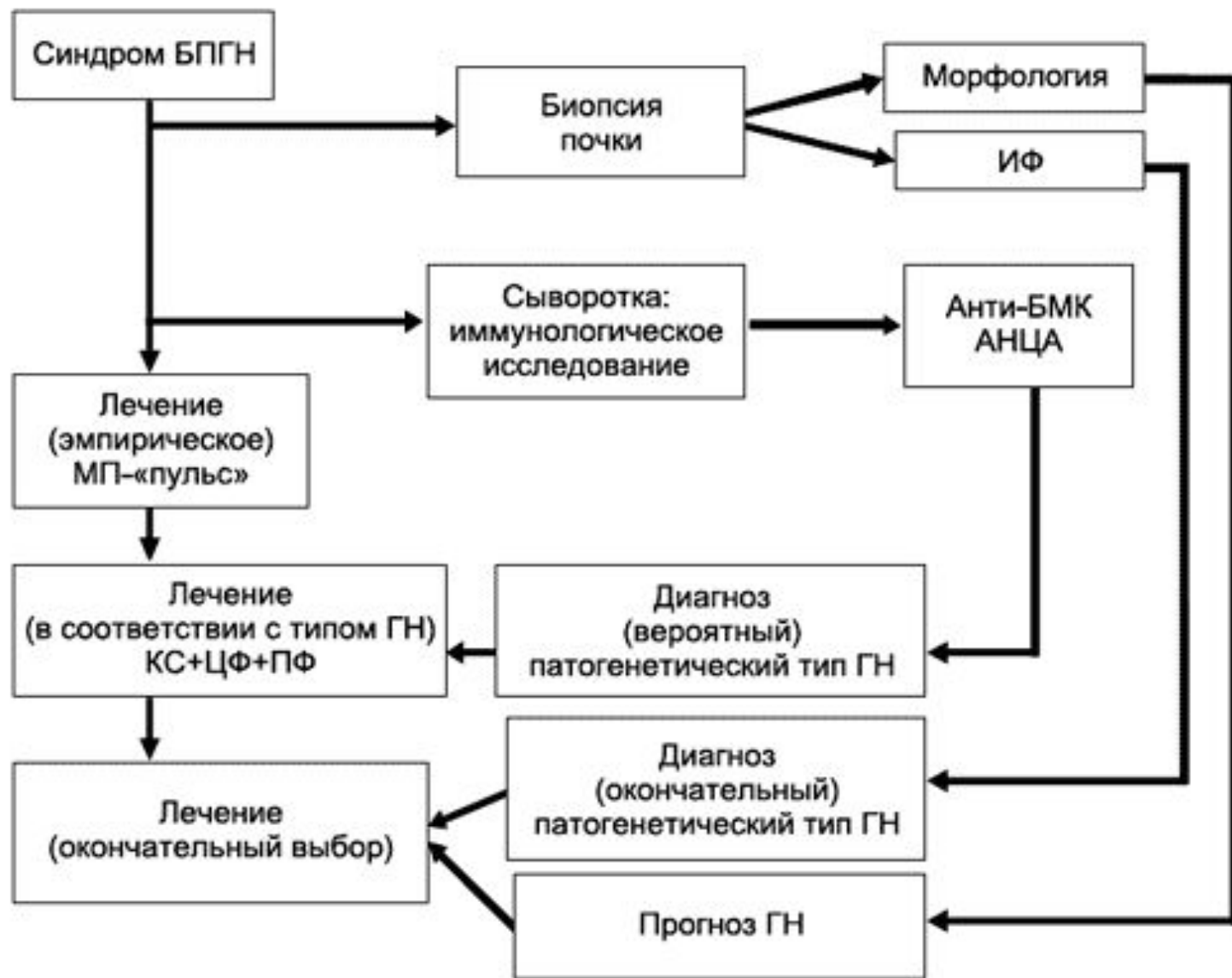
Особенности клинического течения ЭГПА

- Клиническое развитие ЭГПА подразделяют на 3 стадии, которые, как правило, последовательно разворачиваются на протяжении нескольких лет.
- **Для первого этапа** свойственно постепенное развитие симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита, синусита, проявлений лекарственной непереносимости, при этом периферическая эозинофилия не всегда выражена.
- **На второй стадии** присоединяются эпизоды эозинофильной инфильтрации тканей в виде эозинофильной пневмонии или гастроэнтерита, что часто сочетается с периферической эозинофилией $>10\%$.
- **Третья стадия** ЭГПА характеризуется развитием системного некротизирующего васкулита.



- **В то время как каждое из этих болезней имеют свои уникальные черты, но как группа, АНЦА-В лечатся одинаково**
- Лечение прежде всего зависит от тяжести заболевания,
- рисков развития легочного кровотечения,
- прогрессирующей почечной недостаточности

Диагностический алгоритм при БПГН



Показания для определения АНЦА: клиника ОПП *или* БПГН, внепочечные проявления васкулита

Диагностика

- 
- **Клиника ОПП или БПГН**
 - **Внепочечные проявления васкулита**
 - **Анти-МПО-АНЦА и анти-ПРЗ-АНЦА**

- чувствительность АНЦА – 80%

- специфичность – 89%

- Ложно (+) - 14%,

- Ложно (-) – 16%

У 10-20%, т.н. ААВ, анти-МПО и анти-ПРЗ не выявляются

Эти результаты предостерегают от использование одного теста на АНЦА для постановки диагноза

- **Нефробиопсия**

В случае БПГН, легочно-почечного синдрома начало терапии с пульса МП не должно откладываться до получения результатов биопсии

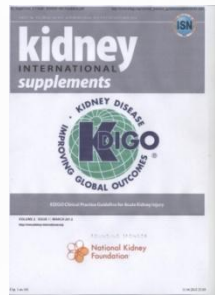
Общие принципы лечения системных васкулитов

Патогенетическую терапию подразделяют на 3 этапа:

- **индукция ремиссии** - короткий курс агрессивной терапии;
- **поддержание ремиссии** – длительная (0,5- 2 года) терапии иммуносупрессантами в дозах, достаточных для достижения стойкой клинико- лабораторной ремиссии;
- **лечение рецидивов.** Среди больных ГПА риск развития обострения выше (65%), чем при МПА или ЭГПА (35%), при этом рецидивы сохраняются и на высоких кумулятивных дозах ЦФ.
- Патогенетической терапии сопутствуют мероприятия, направленные на снижение риска коморбидных заболеваний и лечение осложнений.

Таблица 30 | Режимы лечения, рекомендуемые для АНЦА-васкулитов с ГН

Препарат	Способ введения	Начальная доза
Циклофосфамид ^a	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 ^b	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/мм³
<i>Альтернативный режим: ЦФ - 15 мг/кг каждые 2 недели № 3, затем 15 мг/кг каждые 3 нед. в течение 3 мес</i>		
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 ^c	в/в	375 мг/м ² еженедельно, 4 введения
Плазмаферез ^d		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



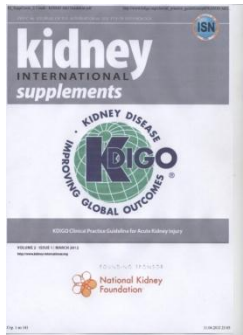
Инициальная терапия малоиммунного ГН

ЦФА и КС

в качестве инициальной терапии (1А)

- Ритуксимаб и КС

в качестве альтернативного режима инициальной терапии у пациентов с менее тяжелыми формами заболевания и тем, у кого имеются противопоказания к ЦФА (1В)

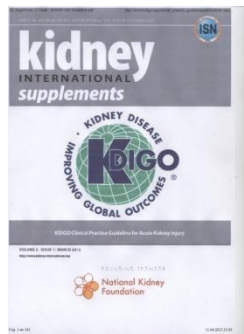


Особые популяции больных ААВ

Дополнительно проведение плазмафереза

пациентам:

- **требующим диализа, и**
- **с быстро нарастающим sCr (1C)**
- **с диффузными легочными кровотечениями (2C)**
- **пациентам с перекрестным синдромом - сочетанием АНЦА-васкулита и анти-ГБМ ГН, в соответствии с предложенными критериями и режимами для анти-ГБМ ГН (2D)**



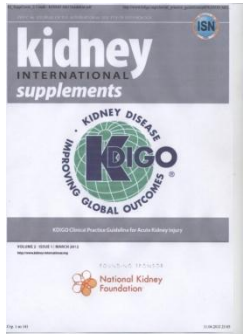
Отменять терапию ЦФА через 3 мес у пациентов,

- **остающихся диализ-зависимыми и не имеющих внепочечных проявлений заболевания (2C)**

Поддерживающая терапия

Пациентам, достигшим ремиссии,

- **проводить** поддерживающую терапию как минимум в течение 18 мес. , если сохраняется полная ремиссия (2D)
- **не проводить** поддерживающую терапию пациентам, остающимся диализ-зависимыми и не имеющим внепочечных проявлений заболевания (1C)



Выбор препаратов для поддерживающей терапии

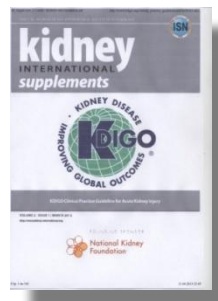
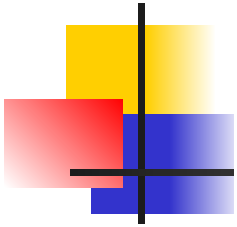
- **Азатиоприн в дозе 1-2 мг/кг/сут внутрь (1B)**
У пациентов с непереносимостью азатиоприна
- **ММФ в дозе до 1 г два раза в день (2C)**

В качестве дополнительного препарата для поддерживающей терапии *у пациентов с поражением верхних дыхательных путей*

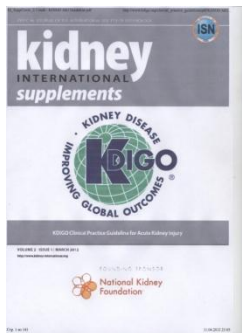
- **триметоприм-сульфаметоксазол (2B)**

У пациентов с непереносимостью азатиоприна и ММФ, но только, если СКФ > 60 мл/мин для поддерживающей терапии

- **метотрексат (в начальной дозе 0,3 мг/кг/нед (max 25 мг/нед) (1C)**



Лечение рефрактерных форм заболевания



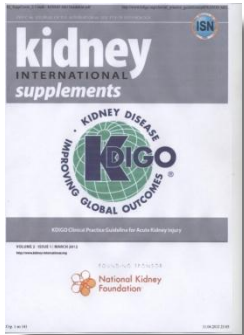
- При АНЦА ГН, резистентном к индукционной терапии ЦФА и КС, добавить к лечению
- **ритукисмаб** (1С), и *в качестве альтернативы* ИСПОЛЬЗОВАТЬ
- **в/в иммуноглобулин** (2С), или
- **плазмаферез** (2D).

Мониторирование


- не менять режим иммуносупрессии на основании только изменений титров АНЦА (2D)

Трансплантация

- **отложить трансплантацию почки до тех пор,** пока длительность полной ремиссии внепочечных проявлений не составит **12 мес (1 C)**
- **не откладывать трансплантацию пациентам,** находящимся в стадии полной ремиссии, но **остающимся АНЦА-положительными (1C)**



Прогноз

- 
- До 25% больных на момент установления диагноза нуждаются в диализе, однако
 - при своевременной и адекватной иммуносупрессии ~ 50% больных с АНЦА-ГН улучшает или восстанавливают почечную функцию;
 - 5-летняя выживаемость составляет 70-80%.

Фазы клинического течения СВ.

Клиническая фаза	Бирмингемский индекс активности	Характеристика
Полная ремиссия	0- 1 балл	Отсутствие признаков клинической активности и необходимости в терапии при нормальном уровне С- реактивного белка.
Частичная ремиссия	50% от исходного	Уменьшение в результате проводимого лечения индекса клинической активности на 50% от исходного.
Легкое обострение	< 5 баллов	Появление клинических признаков заболевания с увеличением общей суммы баллов до 5.
Тяжелое обострение	> 6 баллов	Вовлечение в воспалительный процесс жизненно важных органов или систем (легких, почек, ЦНС, сердечно- сосудистой системы), что требует проведения активного патогенетического лечения.


При выборе тактики лечения больных СВ рекомендуется разделять по степени тяжести заболевания, а так же выделять рефрактерный вариант течения СВ

Таблица 45. Оценка активности васкулитов в баллах (Birmingham Vasculitis Activity Score – BVAS) (R.A. Luqmani et al., 1994)

Проявления	Балл
1. Системные проявления	
нет	0
слабость	1
миалгии	1
артралгии/артрит	1
лихорадка (<38,5° С)	1
лихорадка (>38,5° С)	2
потеря массы тела (<2 кг)	2
потеря массы тела (>2 кг)	3
Максимально возможная сумма баллов	3
2. Кожные покровы	
нет	0
инфаркт	2
пурпура	2
другой васкулит кожи	2
язвы	4
гангрена	6
множественная гангрена пальцев	6
Максимально возможная сумма баллов	6
3. Слизистые оболочки/ глаза	
нет	0
язвы полости рта	1
язвы гениталий	1
конъюнктивит	1
эписклерит/склерит	2
увеит	6
отек сетчатки	6
геморрагии сетчатки	6
Максимально возможная сумма баллов	6
4. ЛОР-органы	
нет	0
выделения из носа или затруднение носового дыхания	2
синусит	2
носовое кровотечение	4
корочки	4
выделения из ушей	4
средний отит	4
вновь возникшая глухота	6
охриплость голоса/ ларингит	2
стеноз гортани	6
Максимально возможная сумма баллов	6
5. Легкие	
нет	0

Проявления	Балл
одышка или затруднение дыхания	2
узелки или фиброз	2
плевральный выпот/плеврит	4
инфильтрат	4
кровохарканье	4
легочное кровотечение	6
Максимально возможная сумма баллов	6
6. Сердечно-сосудистая система	
нет	0
шумы	2
вновь возникшее отсутствие пульса	4
аортальная недостаточность	4
перикардит	4
вновь возникший инфаркт миокарда	6
недостаточность кровообращения, кардиомиопатия	6
Максимально возможная сумма баллов	6
7. Желудочно-кишечный тракт	
нет	0
боль в животе	3
кровавая диарея	6
перфорация желчного пузыря	9
инфаркт кишечника	9
панкреатит	9
Максимально возможная сумма баллов	9
8. Почки	
нет	0
артериальная гипертензия (диастолическое АД > 90 мм рт.ст.)	4
протеинурия (>1г или > 0,2 г/сутки)	4
гематурия (>1 эр. в п/зрения или > 1000 эр./мл)	8
креатинин 125—249 мкмоль/л	8
креатинин 250—499 мкмоль/л	10
креатинин > 500 мкмоль/л	12
повышение креатинина на 10%	12
Максимально возможная сумма баллов	12
9. Нервная система	
нет	0
органические нарушения, деменция	3
судороги	9
инсульт	9
поражение спинного мозга	9
периферическая нейропатия	6
множественный двигательный мононеврит	9
Максимально возможная сумма баллов	9
Общая максимально возможная сумма баллов	63

Мониторинг активности СВ

- 
- Оценка активности СКВ имеет огромное значение для выбора терапии.
 - Мониторинг активности СВ на современном этапе развития ревматологии включает в себя индексы активности, для расчета которого в баллах предложен **Бирмингемский индекс клинической активности** (Birmingham Vasculitis Activity Score) – BVAS.
 - В зависимости от локализации поражения признаки заболевания разделены на 9 групп, при расчете индекса активности суммируются максимальные значения баллов, полученные в каждой группе (максимально возможный суммарный индекс составляет 63 балла).
 - При оценке клинической активности принимают во внимание обусловленные васкулитом симптомы, имеющиеся на момент осмотра, а также появившиеся или прогрессировавшие в

Birmingham Vasculitis Activity Score – BVAS

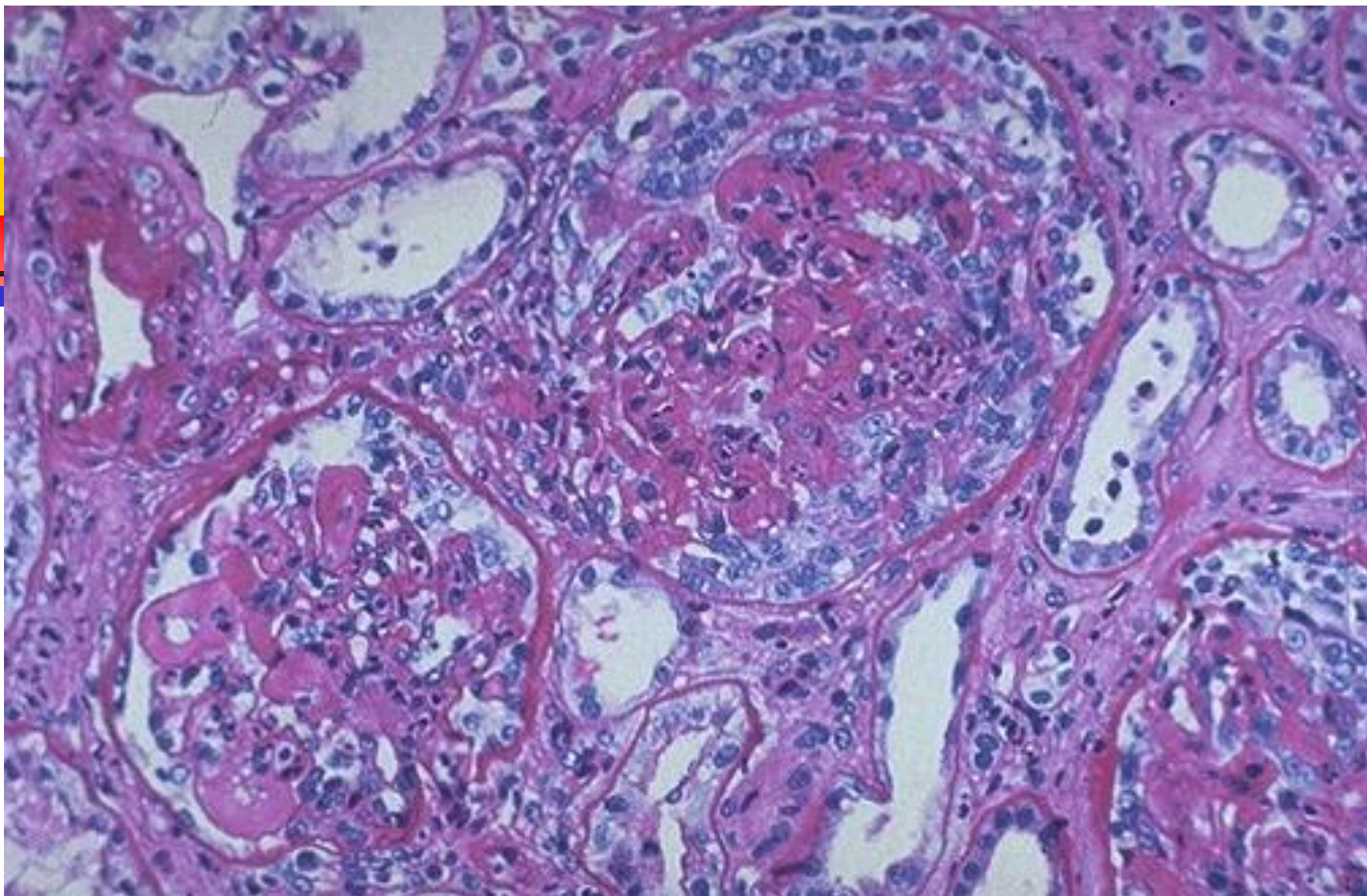
8. Почки	
нет	0
артериальная гипертензия (диастолическое АД > 90 мм рт.ст.)	4
протеинурия (>1г или > 0,2 г/сутки)	4
гематурия (>1 эр. в п/зрения или > 1000 эр./мл)	8
креатинин 125—249 мкмоль/л	8
креатинин 250—499 мкмоль/л	10
креатинин > 500 мкмоль/л	12
повышение креатинина на 10%	12
Максимально возможная сумма баллов	12

Классификация АНЦА-ассоциированных васкулитов по степени тяжести (EUVAS, 2001)

1-локализованные АА-В	Cr сыв.<0,120 ммоль/л, отсутствие общих симптомов, без угрозы потери функции жизненно-важных органов; АНЦА (+)/(-)
2- начальное (раннее) системное поражение	Cr сыв.<0,120 ммоль/л, наличие общих симптомов, без угрозы потери функции жизненно-важных органов; АНЦА (+)/(-)
3-генерализованная форма	Cr сыв.<0,500 ммоль/л, наличие общих симптомов, нарушение функции какого-либо жизненно-важного органа; АНЦА (+)
4-почечный васкулит в тяжелой степени	Cr сыв.>0,500 ммоль/л, наличие общих симптомов; АНЦА (+)
5-рефрактерный к лечению васкулит	Cr сыв.-n/a, угрожающее жизни поражение какого-либо органа; АНЦА (+)/(-)

Дифференциальный диагноз: Болезни, протекающие с ОПП и острой легочной недостаточностью

- Отек легких, вторичный к ОПП любой другой этиологии
- Тяжелая СН с легочной гипоперфузией и легочным отеком
- Тяжелая пневмония (напр., *Legionello*), ассоциированная с ОН
- Почечный венозный тромбоз с ТЭЛА
- Отравление гербицидами
- Исследования на АНЦА, анти-ГБМ, криоглобулины, тесты на HCV, HBV, АНА, уровень комплемента
- Прямая ИФ сосудов в кожно-мышечном лоскуте или нефробиоптате: доминирующие депозиты IgA- при ИГАВ; IgG и IgM депозиты - криоглобулинемическом, отсутствие/минимальное при ААР



Полулунки внутри клубочков, состоящие из пролиферирующих эпителиальных клеток. Одна из причин БПН - волчаночный нефрит. Капиллярные петли левого клубочка значительно утолщены – симптом «проволочных петель», характерный для СКВ.

Гипокомплементемический уртикарный (анти- C1q) васкулит

- АТ направлены на коллагеноподобный фрагмент фактора комплемента C1q.

C1q - основной компонент КП активации комплемента. При взаимодействии с Ig - IgM и IgG (АТ) - C1q приобретает протеазную активность и инициирует запуск каскада комплемента с образованием активного C1 фактора.

АТ реагируют с C1q и ускоряют формирование активного комплемента, что приводит к гипокомплементемии со снижением факторов комплемента C3 и C4.

- **АТ к C1q участвуют в патогенезе гипокомплементемического васкулита, описанного в 1973 году МакДаффи (MacDuffie).**
- **Это заболевание чаще встречается у женщин, приводит к артралгиям и рецидивирующему кожному геморрагическому уртикарному васкулиту.**
- **Рецидив сопровождается снижением факторов комплемента КП (C4 и C3).**

Гипокомплементемический уртикарный (анти- C1q) васкулит-2

- АТ к C1q не встречаются при других вариантах крапивницы, что позволяет использовать этот тест для диагностики уртикарного васкулита.
- **АТ к C1q выявляются у 15-60% пациентов с СКВ, преимущественно с ВН.**
- **Высокие титры этих ауто-АТ выявляются также у пациентов с ВН класса IV, который характеризуется плохим прогнозом.**
- Экспериментальные данные указывают, что C1q АТ играют патогенетическую роль при ВН.
- При обострении ГН частота выявления АТ увеличивается до 70-80%, эффективная терапия снижает концентрацию аутоАТ.
- **АТ к C1q могут использоваться в оценке активности ВН наряду с АТ к дсДНК и АТ к нуклеосомам.**
- **АТ к C1q выявляются у многих пациентов с МПГН.**
- АТ к C1q крайне редко выявляются при других РЗ: васкулитах мелких сосудов, синдроме Фелти (спленомегалия и лейкопения), IgA-нефропатии и синдроме Гудпасчера, а также при смешанной криоглобулинемии на фоне HCV.

Biomarkers of disease activity in AAV

At present there are no reliable biomarkers for monitoring disease activity in AAV. ANCA titre has been shown to correlate to some extent with disease activity, but to make therapeutic decisions based solely on ANCA titre is not encouraged.

Research efforts are now focussed on identifying candidate serum proteins that could serve as biomarkers of disease assessments. There are ongoing studies in different centres worldwide aimed at identifying potential serum biomarkers of disease activity in AAV.

One such recently identified serum protein is B-cell activating factor belonging to the tumour necrosis family (**BAFF**). Serum levels of BAFF have been shown to be elevated in patients with MPO-AAV, with the levels being more elevated during active disease than in remission. Furthermore, BAFF levels have been shown to correlate well with BVAS and ESR levels.

In another recently published study involving patients from the RAVE (Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis) trial with severe AAV, it was shown that the serum proteins, CXCL13 (BCA-1), matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 were better at distinguishing active disease from remission than most other serum biomarkers including C-reactive protein and ESR.

Serum NGAL has also been shown to be useful in assessing disease activity in AAV

- Опубликовано много работ, в которых анализируется прогностическая ценность почечной биопсии при АНЦА-ассоциированных ГН (Hauer и др., 2002; De Lind и др., 2006)
- Однако консенсуса достигли лишь в 2010 году, когда была опубликована новая морфологическая классификация АНЦА- ассоциированных ГН, представленная международной рабочей группой нефрологов-морфологов (Verden и др., 2010)
- Классификация предложена как метод для оценки прогноза у пациентов в момент установления диагноза.
- Выделяется 4 класса ГН: фокальный, полулунный, склеротический и смешанный.
- **Материал и методы.** 2006- 2012 гг, были подвергнуты ретроспективному анализу. Биопсии, принятые к рассмотрению, содержали не менее 10 клубочков; согласно результатам прямой иммунофлюоресценции (для иммуноглобулинов, компонентов комплемента) все были малоиммунные (pauci-immune). Для световой микроскопии использовались окраски: PAS, серебрение по Джонсу, гематоксилин-эозин, трихром по Masson. Классификация Verden/EUVAS, согласно которой были распределены все пациенты, основана на патологии клубочков, оцениваемой при световой микроскопии. Класс фокального ГН определяется в присутствии $\geq 50\%$ нормальных клубочков, полулунного - $\geq 50\%$ клеточных полулуний, смешанного – при комбинации $< 50\%$ нормальных клубочков, $< 50\%$ с клеточными полулуниями, $< 50\%$ полностью склерозированных. Последний класс, склеротического ГН, характеризуется присутствием $\geq 50\%$ полностью склерозированных клубочков.

Классификационные критерии гранулематоза Вегенера (АКР, 1990)

<i>Критерий</i>	<i>Определение</i>
1. Воспаление носа и полости рта	Язвы в полости рта; гнойные или кровянистые выделения из носа
2. Изменение в легких при Rg исследовании	Узлы, инфильтраты или полости в легких
3. Изменения мочи	Микрогематурия (>5 эритроцитов в п/зр) или эритроцитарные цилиндры
4. Биопсия	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или периваскулярно /экстраваскулярном пространстве

Наличие минимум 2 из 4 критериев свидетельствует о вероятном ГВ

Положительные данные биопсии играют большую роль в подтверждении васкулита. При биопсии слизистой носа у больных ГПА редко обнаруживают деструктивно-продуктивный васкулит и гигантоклеточные некротизирующие гранулёмы. Диагностическая ценность крайне редко выполняемой открытой биопсии легкого значительно выше, чем трансбронхиальной или биопсии слизистой оболочки носа и придаточных пазух.