

Конаныхин В.А.

*Студент 5 курс, педиатрический факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

Россия, г. Москва

Мануйлова Н.И.

*Студент 5 курс, Педиатрический факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

Россия, г. Москва

Тюрькина Ю.А.

*Студент 5 курс, Лечебный факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

Россия, г. Москва

Шумский И.В.

*Студент 5 курс, Международный факультет,
специалитет “Педиатрия”
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

Россия, г. Москва

АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫЙ ВАСКУЛИТ

Аннотация: Васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), представляют собой гетерогенную группу редких аутоиммунных заболеваний, вызывающих воспаление кровеносных сосудов с различными проявлениями. Данная работа описывает клиническую оценку и ведение АНЦА-ассоциированных васкулитидов и подчеркивает роль врачебной команды в ведении пациентов с этим заболеванием.

Ключевые слова: воспаление кровеносных сосудов, аутоиммунные заболевания, васкулит, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, гранулематоз, полиангиит

Annotation: Antineutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitides are a heterogeneous group of rare autoimmune conditions that causes an inflammation of blood vessels with various manifestations. This activity outlines the clinical evaluation and management of ANCA-associated vasculitides and highlights the role of an interprofessional team in managing patients with this condition.

Key words: inflammation of blood vessels, autoimmune conditions, vasculitis, antineutrophilic cytoplasmic antibody, granulomatosis, polyangiitis

1. Введение

Васкулитиды, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), представляют собой гетерогенную группу редких аутоиммунных заболеваний, вызывающих воспаление кровеносных сосудов с различными проявлениями. В нее входят три основных заболевания: гранулематоз с полиангиитом (ГПА, ранее известный как гранулематоз Вегенера), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА; ранее известный как синдром Чурга-Стросса) и микроскопический полиангиит (МПА). К другим АНЦА-ассоциированным заболеваниям относятся лекарственно-индуцированный васкулит и почечный ограниченный васкулит.

2. Этиология

Связь между этими клиническими синдромами (ГПА, ЭГПА и МПА) и АНЦА была установлена в 1988 году, когда было обнаружено, что сыворотки пациентов с серповидным гломерулонефритом связываются с нейтрофилами в двух различных формах: перинуклеарно или диффузно по всей цитоплазме.

Дальнейшее изучение показало, что эти паттерны отражают два типа антител: Р-ANCA - против миелопероксидазы нейтрофилов (MPO) и С-ANCA - против протеиназы 3 нейтрофилов (PR3)[1][2][3]. Вышеупомянутые клинические синдромы обычно положительны для одного из этих антител, но не для обоих.

3. Эпидемиология

Васкулиты, ассоциированные с АНЦА, являются редкими заболеваниями. Распространенность составляет от 10 до 20 случаев на миллион. ГПА - наиболее распространенное заболевание из трех типов, с частотой встречаемости от 5 до 10 случаев на миллион и пиком заболеваемости в среднем возрасте (около 55 лет). МПА встречается реже, чем ГПА, соотношение мужчин и женщин составляет 2:1, а ЭГПА - самая редкая из всех[4][5][6].

4. Патофизиология

До сих пор неизвестно, как формируются АНЦА. Некоторые исследования предполагают генетическую природу. В двух исследованиях была выявлена взаимосвязь между анти-PR3-ANCA и HLA-DP, PRTN3 (ген, кодирующий протеиназу-3), а анти-MPO АНЦА были связаны в основном с полиморфизмами HLA-DQ[7][8]. Некоторые исследования связывают образование антител ANCA с экологическими причинами или инфекциями, предлагая модель молекулярной мимикрии[9]. Исследования *in vitro* показали, что нейтрофилы сначала праймируются (частично стимулируются) TNF-альфа, липополисахаридом (LPS) или компонентом (C5a), а затем активируются после связывания с АНЦА. После активации он дегранулирует и опосредует повреждение эндотелиальных клеток.

Другие исследования показали, что АНЦА активирует внутриклеточные сигнальные пути, приводящие к изменению экспрессии молекул адгезии, что

облегчает адгезию и миграцию нейтрофилов к сосудистому эндотелию[10][11][12].

5. Гистопатология

Иммуногистология показывает незначительное количество или отсутствие отложений иммуноглобулинов и комплемента, и поэтому они называются пахииммунными васкулитами.

ГПА: биопсия из легочной ткани показывает признаки васкулита и образование некротизирующей гранулемы, что характерно для этого заболевания. Однако в биоптатах почек гранулемы не обнаруживаются.

МПА: биопсия показывает капиллярит без образования гранулемы в дополнение к лейкоцитопластическим изменениям и серповидному гломерулонефриту в почках.

ЭГПА: биопсия показывает некротизирующий васкулит с эозинофильными инфильтратами и эозинофильными гранулемами[13][14][15].

6. Анамнез и физикальное обследование

При васкулитах с АНЦА пациент обычно жалуется на усталость, лихорадку и потерю веса. Однако васкулитиды АНЦА проявляются различными клиническими синдромами, как указано ниже.

ГПА :

При ГПА, как правило, помимо почек, поражаются верхние и нижние дыхательные пути.

К симптомам со стороны верхних дыхательных путей относятся кровянистые выделения из носа, изъязвления в носу, синусит и хронический средний отит. Повреждение носового хряща может привести к характерной деформации носа в виде седла.

Симптомы поражения нижних дыхательных путей, вызванные альвеолярным кровоизлиянием, иногда могут быть тяжелыми и приводить к летальному исходу. В редких случаях это может привести к стенозу трахеи.

Поражение почек может привести к быстро прогрессирующей почечной недостаточности. У пациента может повыситься артериальное давление, появиться протеинурия гематурия и лейкоцитурия[16][17][18].

МРА :

МРА вызывает некротизирующий васкулит (без образования гранулемы) мелких сосудов и обычно проявляется как гломерулонефрит с характерными признаками и симптомами острой почечной недостаточности. Следует отметить, что поражение почек при МПА встречается практически повсеместно.

Поражение легких встречается реже, чем при ГПА. Оно проявляется в виде капиллярита, вызывающего сильное альвеолярное кровотечение, которое также может быть тяжелым. В добавок может развиваться легочный фиброз.

Иногда заболевание ограничивается поражением почек (без отложения иммуноглобулинов и комплемента), и это иногда называют почечно-ограниченным МПА[19].

ЭГПА :

Может проявляться эозинофильными гранулематозными поражениями кожи, сердца и желудочно-кишечного тракта, также часто встречается вовлечение периферической нервной системы[20].

Лекарственно-индуцированный АНЦА-васкулит:

Многие лекарственные воздействия связаны с развитием васкулита (например, пропилтиоурацил, метимазол, карбимазол, гидралазин и миноциклин).

Часто это заболевание вызывает конституциональные симптомы, такие как артралгии, утомляемость и кожная сыпь.

Однако возможен и полный спектр клинических проявлений, включая быстро прогрессирующую почечную недостаточность и альвеолярное кровоизлияние.

7. Диагностика

Подробный сбор анамнеза и физикальное обследование являются ключевыми в лечении васкулита. Необходимо провести полное обследование, чтобы установить диагноз, исключить другие причины, оценить тяжесть заболевания и степень поражения органов. Для установления диагноза необходимо сочетание клинического обследования с серологическими тестами, а биопсия тканей во многих случаях подтверждает диагноз.

У пациентов с ГПА помимо признаков и симптомов васкулита может наблюдаться картина С-ANCA (с положительными анти-PR3 антителами). Хотя наличия типичных клинических признаков и симптомов при положительной серологии достаточно для постановки диагноза, врачи обычно подтверждают его с помощью биопсии ткани из-за высокого риска лечения. Биопсия тканей при ГПА помогает визуализировать васкулит с некротизирующими гранулемами, за исключением биопсии почек, которая показывает только признаки васкулита без гранулем[21][22].

При МПА серология часто положительна на анти-МПО-антитела с паттерном Р-ANCA.

При ЭГПА серология может быть положительной для МРО или PR3. Однако около 40 % пациентов являются АНЦА-негативными. Характерной особенностью ЭГПА является наличие у пациентов эозинофилии в периферической крови и вовлеченных тканях. Отсутствие эозинофилии должно вызывать сомнения в диагнозе[23].

При лекарственно-индуцированном АНЦА-ассоциированном васкулите в анамнезе присутствуют лекарственные препараты. Многие лекарства связаны с этим состоянием, включая пропилтиоурацил, метимазол,

карбимазол, гидралазин, миноциклин, аллопуринол, пеницилламин, прокаинамид, тиамазол, клозапин, фенитоин, рифампицин, цефотаксим, изониазид и индометацин.

Пациенты также должны пройти тестирование на антинуклеарные антитела и антитела к гломерулярным базальным мембранам, поскольку системная красная волчанка (СКВ) и синдром Гудпасчера (болезнь антигломерулярных базальных мембран) могут проявляться схожими клиническими признаками и симптомами. Также необходимо исключить инфекцию, поскольку инфекционный эндокардит и хронический гепатит могут протекать схожим образом.

Оценка активности заболевания включает проверку маркеров воспаления, персистенции АНЦА, функции почек (мочевина и электролиты, количественное определение белка в моче, микроскопия мочи). Активность заболевания можно отслеживать с помощью клинических инструментов, таких как Бирмингемский балл активности васкулита (BVAS), который помогает оценить ее с течением времени.[24][25]

8. Лечение

Лечение васкулитов с АНЦА направлено на достижение ремиссии, чтобы избежать или замедлить поражение органов.

Индукция ремиссии обычно осуществляется с помощью циклофосфамида в дополнение к высоким дозам стероидов. Иногда при угрожающем жизни состоянии или тяжелом поражении почек наряду с индукционной терапией используется плазмаферез.[27][28] В последнее время для индукции ремиссии используют внутривенно ритуксимаб, поскольку он имеет меньше побочных эффектов, чем циклофосфамид, и при этом обеспечивает такой же терапевтический эффект (исследования показали, что ритуксимаб имеет такую же эффективность, как и циклофосфамид, при индукции ремиссии) [29][30]. У пациентов с рецидивом заболевания

исследование RAVE (ритуксимаб против циклофосфида при АНЦА-ассоциированном васкулите) показало, что ритуксимаб превосходит циклофосфамид. В этом исследовании 67% пациентов достигли ремиссии через 6 месяцев по сравнению с 42% пациентов, получавших циклофосфамид.[30] Иногда индукция ремиссии может осуществляться с помощью метотрексата или микофенолата мофетила, но это делается пациентам, у которых нет симптомов поражения органов или угрозы для жизни. Поддержание ремиссии обычно осуществляется с помощью метотрексата или азатиоприна. Хотя единого мнения о продолжительности поддерживающей терапии нет, ее обычно проводят в течение 18-24 месяцев, чтобы избежать рецидива.

9. Дифференциальная диагностика

Васкулиты мелких сосудов относятся либо к АНЦА-ассоциированным васкулитам, либо к иммунокомплексным васкулитам.

Имунокомплексные васкулитиды могут иметь схожие симптомы с АНЦА-ассоциированными васкулитами. Основное отличие заключается в том, что при гистопатологии иммунокомплексные васкулитиды демонстрируют обильное отложение иммунных комплексов в пораженных тканях. Он может быть вызван инфекциями, такими как гепатит В, гепатит С, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Также причиной могут быть аутоиммунные заболевания, такие как СКВ, ревматоидный артрит и синдром Шегрена.

Синдром Гудпасчера, при котором поражаются почки и легкие, может имитировать АНЦА-васкулит. От 10 до 40 процентов пациентов с имеют положительную реакцию на АНЦА (двойная позитивность). Эти пациенты подвержены повышенному риску рецидива.

Злокачественные новообразования иногда могут имитировать васкулит, например при лимфоме, когда вовлекаются кровеносные сосуды, либо может проявляться как паранеопластическое заболевание[31][32].

10. Осложнения

Осложнения могут возникать либо из-за самого заболевания, либо из-за лечения.

К осложнениям заболевания относятся вышеупомянутые проявления и поражение таких органов, как легкие, почки и периферические нервы. Кроме того, у пациентов повышен риск развития гипертонии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, язв во рту и цереброваскулярных заболеваний.

К осложнениям лечения относятся злокачественные новообразования, химический цистит, недостаточность костного мозга, недостаточность функции гонад, диабет и остеопороз [33][34][35].

11. Роль командной работы медицинских работников

Роль врачебных команд для обеспечения комплексного ухода за пациентами с васкулитом очень важна, учитывая мультисистемный характер заболевания. При АНЦА-ассоциированном васкулите в основном поражаются легкие и почки. Участие ревматологов, нефрологов, пульмонологов, фармакологов и медсестер в уходе за пациентами поможет снизить заболеваемость.

12. Вывод

Подводя итоги, можно сказать, что применение комплексного подхода к диагностике и лечению васкулита позволяет снизить риск развития осложнений и повысить качество жизни пациентов.

Библиографический список:

1. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 1988 Jun 23;318(25):1651-7.
2. Niles JL, McCluskey RT, Ahmad MF, Arnaout MA. Wegener's granulomatosis autoantigen is a novel neutrophil serine proteinase. *Blood.* 1989 Nov 01;74(6):1888-93.
3. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, van Es LA, van der Giessen M, van der Hem GK, The TH. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet.* 1985 Feb 23;1(8426):425-9.
4. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum.* 2000 Feb;43(2):414-9.
5. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, Rodriguez-Ledo P, Llorca J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum.* 2003 Jun 15;49(3):388-93.
6. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Westman KW, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Dec;48(12):1560-5.
7. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2012 Jul 19;367(3):214-23.
8. Merkel PA, Xie G, Monach PA. Identification of Functional and Expression Polymorphisms Associated With Risk for Antineutrophil Cytoplasmic

Autoantibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2017 May;69(5):1054-1066.

9. Kain R, Exner M, Brandes. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med.* 2008 Oct;14(10):1088-96.

10. Savage CO, Gaskin G, Pusey CD, Pearson JD. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies can recognize vascular endothelial cell-bound anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated autoantigens. *Exp Nephrol.* 1993 May-Jun;1(3):190-5.

11. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, Schneider W, Luft FC, Kettritz R. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Feb;20(2):289-98.

12. Radford DJ, Luu NT, Hewins P, Nash GB, Savage CO. Antineutrophil cytoplasmic antibodies stabilize adhesion and promote migration of flowing neutrophils on endothelial cells. *Arthritis Rheum.* 2001 Dec;44(12):2851-61.

13. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11.

14. Holl-Ulrich K. [Histopathology of systemic vasculitis]. *Pathologe.* 2010 Feb;31(1):67-76.

15. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2014 Aug;10(8):463-73.

16. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev.* 2014 Nov;13(11):1121-5.

17. Daum TE, Specks U, Colby TV, Edell ES, Brutinel MW, Prakash UB, DeRemee RA. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Feb;151(2 Pt 1):522-6.

18. Chang DY, Wu LH, Liu G, Chen M, Kallenberg CG, Zhao MH. Re-evaluation of the histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis: a study of 121 patients in a single center. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Jun;27(6):2343-9.

19. Kallenberg CG. The diagnosis and classification of microscopic polyangiitis. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar;48-49:90-3.
20. Mouthon L, Dunogue B, Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome). *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar;48-49:99-103.
21. van der Geest KSM, Brouwer E, Sanders JS, Sandovici M, Bos NA, Boots AMH, Abdulahad WH, Stegeman CA, Kallenberg CGM, Heeringa P, Rutgers A. Towards precision medicine in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Aug 01;57(8):1332-1339.
22. Cornec D, Cornec-Le Gall E, Fervenza FC, Specks U. ANCA-associated vasculitis - clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Oct;12(10):570-9.
23. Franssen CF, Huitema MG, Muller Kobold AC. In vitro neutrophil activation by antibodies to proteinase 3 and myeloperoxidase from patients with crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1999 Jul;10(7):1506-15.
24. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, Flossmann O, Hall C, Hollywood J, Jayne D, Jones R, Lanyon P, Muir A, Scott D, Young L, Luqmani RA. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis.* 2009 Dec;68(12):1827-32.
25. Koh JH, Kemna MJ, Cohen Tervaert JW, Kim WU. Editorial: Can an Increase in Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody Titer Predict Relapses in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis? *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jul;68(7):1571-3.
26. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2007 May;66(5):605-17.

27. Harper L, Morgan MD, Walsh M. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):955-60.

28. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Dec;53(12):2306-9.

29. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh D, Walsh M, Westman K, Jayne DR., European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):211-20.

30. Stone JH, Merkel PA, Spiera R. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):221-32.

31. STORCK H. [Hemorrhagic phenomena in dermatology]. *Dermatologica*. 1951;102(4-6):197-252.

32. Agnello V, Romain PL. Mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Rheum Dis Clin North Am*. 1996 Feb;22(1):1-21.

33. Robson J, Doll H, Suppiah R. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):177-84.

34. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Carruthers DM, Moots R. Examination of disease severity in systemic vasculitis from the novel perspective of damage using the vasculitis damage index (VDI). *Br J Rheumatol*. 1998 Jan;37(1):57-63.

35. Koldingsnes W, Nossent H. Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 May;41(5):572-81.