

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней № 1

Реферат на тему:

«АНЦА-ассоциированные гломерулонефриты»

Автор: Гриценко О.Д.

Красноярск, 2018 г.

АНЦА-ассоциированный системный васкулит (АНЦА-СВ) - группа заболеваний, характеризующихся хроническим мало(пауци)- иммунным воспалением стенки мелких сосудов, полиморфной клинической картиной с частым вовлечением легких и почек и наличием циркулирующих аутоантител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА).

АНЦА – семейство антител (АТ), реагирующих с различными компонентами первичных гранул цитоплазмы нейтрофилов:

- АТ к протеиназе 3 (сАНЦА)
- АТ к миелопероксидазе (рАНЦА)

АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (АНЦА-ГН) - малоиммунный фокальный и сегментарный некротизирующий ГН. В основе АНЦА-ГН лежит некротизирующий васкулит капилляров клубочка, патогенетически связанный с циркулирующими АНЦА.

Синонимы термина: АНЦА-ассоциированный системный васкулит (АНЦА-СВ) с поражением почек; АНЦА-ассоциированный быстро прогрессирующий гломерулонефрит (АНЦА-БПГН).

Поскольку характерная гистологическая картина АНЦАГН складывается из изменений, выявляемых при светооптической и иммунофлюоресцентной микроскопии, возможно употребление терминов «АНЦА - ассоциированный ГН с полулуниями и АНЦА - ассоциированный малоиммунный ГН». В большинстве случаев АНЦА-ГН развивается как одно из клинических проявлений АНЦА-СВ, однако может выступать в качестве изолированного почечного васкулита с поражением капилляров клубочков. В ряде случаев АНЦА-ГН диагностируют в отсутствие циркулирующих АНЦА. Различные варианты АНЦА-ГН имеют единые морфологические изменения в почках, сходный патогенез, клиническое течение, прогноз и общие подходы к лечению.

Современная номенклатура СВ выделяет следующие АНЦА-ассоциированные васкулиты:

- Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) (ГПА)

- Микроскопический полиангиит (МПА)
- Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) (синоним синдром Чёрга-Страусс)

Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) - Некротизирующее гранулематозное воспаление с вовлечением дыхательных путей и некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибра (капилляры, вены, артериолы, артерии).

Микроскопический полиангиит - Некротизирующий васкулит преимущественно мелких сосудов (капилляры, вены, артериолы) с отсутствием иммунных депозитов. Могут также поражаться артерии мелкого и среднего калибра.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом - Эозинофильное гранулематозное воспаление с вовлечением дыхательных путей и некротизирующим васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра. Сочетается с бронхиальной астмой и эозинофилией.

Эпидемиология

- В Европе и США распространенность АНЦА-ГН составляет 1-2 случая на 100 тыс. населения
- Ежегодная заболеваемость – 20 случаев на 1 млн. населения в год (ПГА – 5 -10; МПА – 6 - 8; ЭГПА 1 – 3 на 1 млн. населения)
- В РФ распространенность АНЦА-ГН не установлена
- Заболевают преимущественно лица среднего и пожилого возраста с небольшим преобладанием мужчин
- Заболеваемость несколько выше в зимнее время

Этиология

Этиология большинства первичных СВ неизвестна. Установлена определенная связь с:

- носительством золотистого стафилококка (ГВ – в обострении)
- лекарствами (ЭГПА)
- генетическими факторами:

§ наличием HLA-DPB1*0401 (с которым связывают увеличение риска гранулематозного заболевания в Европе)

§ полиморфизмом генов, кодирующих протеиназу 3 (ПР3) и ее основной ингибитор $\alpha 1$ - антитрипсин (SERPIN A1), что предрасполагает к гиперпродукции антител к протеиназе-3.

Патогенез

Ведущую патогенетическую роль в настоящее время отводят АНЦА гетерогенной популяции антител, реагирующих с содержимым первичных гранул нейтрофилов и лизосом-моноцитов: ПР-3, МПО на поверхности эндотелия, что способствует его повреждению.

Роль АНЦА в патогенезе васкулитов подтверждается:

- Высокой частотой обнаружения АНЦА у больных некротизирующим ГН и васкулитами
- Эффективностью иммуносупрессивной терапии при АНЦА – ассоциированных васкулитах
- Корреляцией между титрами АНЦА и активностью болезни
- Отсутствием АТ к БМК или ИК при малоиммунном АНЦА - ассоциированном васкулите
- Связью лекарственно-индуцированных АНЦА с малоиммунным некротизирующим васкулитом, который исчезает при отмене лекарства.

Морфологические изменения при АНЦА-ГН

АНЦА-БПГН относят к III типу быстро прогрессирующего гломерулонефрита по современной классификации. Наиболее часто БПГН развивается у больных МПА (40-50%), особенно тяжело протекая в случаях наличия антител к ПР-3. Для ЭГПА свойственно более доброкачественное течение ГН. Основными гистологическими признаками АНЦА-ГН являются фибриноидный некроз капилляров клубочка и артериол, экстракапиллярная пролиферация с эпителиальными и/или фиброзно-клеточными полулуниями при отсутствии иммунных депозитов в ткани почки. Характерной особенностью АНЦА-ГН, отличающей его от анти-БМК варианта БПГН, служит одновременное присутствие в биоптате полулуний разной степени эволюции –

от эпителиальных до фиброзных. Наряду с гломерулярными изменениями, при АНЦА-ГН выражены интерстициальные и сосудистые изменения.

Во всех случаях БПГН необходимо выполнять биопсию почки, по возможности, безотлагательно. Морфологическое исследование ткани почки должно проводиться с обязательным применением люминесцентной микроскопии.

АНЦА-СВ – наиболее частая причина БПГН. Вовлечение почек при этих заболеваниях является фактором неблагоприятного прогноза в отношении как почечной, так и общей выживаемости. В связи с этим биопсия почки чрезвычайно важна не только с диагностической, но и с прогностической точки зрения. Современная морфологическая классификация АНЦА-ГН разработана с целью формализовать прогностическое значение нефробиопсии. В основу этой классификации положено соотношение между потенциально обратимыми острыми (фибриноидный некроз, клеточные полулуния) и необратимыми хроническими (фиброзные полулуния) гистологическими изменениями в момент манифестации болезни. Данная классификация позволяет предсказать 1- и 5- летнюю почечную выживаемость больных с АНЦА-СВ (установлена связь между расчетной СКФ и классами классификации через 1год и 5 лет течения ГН) и может иметь не только прогностическое значение, но и поможет определить интенсивность иммуносупрессивной терапии.

Гистопатологическая классификация ANCA- ГН

Класс	Основные критерии
Fokal/фокальный	$\geq 50\%$ нормальных клубочков
Crescentic/ (с полулуниями)	$\geq 50\%$ клубочков с клеточными полулуниями
Mixed/смешанный	$< 50\%$ нормальных клубочков, $< 50\%$ с полулуниями, $< 50\%$ с глобальным склерозом
Sclerotic/склеротический	$\geq 50\%$ глобально склерозированные клубочки

Клинические проявления АНЦА-ГН

Поражение почек типично для всех АНЦА-ассоциированных васкулитов, однако частота нефропатий неодинакова: максимальна при МПА (90%) и ГПА (80%), значительно более редка при ЭГПА (20-45%). Спектр клинических проявлений поражения почек включает:

- БПГН (наиболее типичный вариант течения)
- Нефротический синдром
- Остронефритический синдром
- Бессимптомную протеинурию и микрогематурию
- Макрогематурию (редко)

- АГ, особенностью которой является редкость развития и «мягкое» течение

Патогномоничных для АНЦА-ГН признаков при физикальном обследовании нет. Как правило, развитию АНЦА-ГН сопутствуют общие симптомы (слабость, снижение аппетита, потеря массы тела, лихорадка, артралгии и миалгии).

Спектр внепочечных проявлений существенно варьирует при различных нозологических формах АНЦА-СВ:

- клиническое течение ГПА определяет триада поражения органов с вовлечением верхних дыхательных путей (ВДП), легких и почек.
- клиническое течение МПА у 50% больных проявляется в виде тяжелого легочно-почечного синдрома. Как правило, при МПА наблюдают острое начало и более агрессивное течение, чем при ГПА или ЭГПА
- клиническое течение ЭГПА характеризуется наличием практически у всех больных тяжелого бронхообструктивного синдрома.

Принципы диагностики АНЦА-ГН

Решающее значение в диагностике АНЦА-ГН имеет тщательное обследование пациента с выявлением патогномоничных симптомов.

Лабораторная диагностика АНЦА-ГН:

- определение АНЦА в сыворотке крови методом непрямой иммунофлюоресценции или с помощью иммуноферментного анализа с определением специфичности к ПР-3 и МПО:

Ø для ГПА высокочувствительны и специфичны (>90%) АНЦА с цитоплазматическим типом иммунофлюоресцентного свечения (цАНЦА) или антитела к ПР-3

Ø при ЭГПА (70%) обнаруживают АНЦА с перинуклеарным типом свечения (пАНЦА)

Ø при МПА частота обнаружения антител к ПР-3/сАНЦА или МПО/рАНЦА примерно равна.

- Общий анализ крови: значительное повышение СОЭ, нормохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, для ЭПГА характерна эозинофилия (>10% общего количества лейкоцитов)

- Общий анализ мочи: протеинурия (от минимальной до массивной), эритроцитурия, как правило, выраженная, наличие эритроцитарных цилиндров, лейкоцитурия.

- Биохимический анализ крови: гипопроtein- и гипоальбуминемия, повышение концентрации креатинина, мочевой кислоты, калия, дислипидемия.

- Снижение СКФ (определенное по клиренсу креатинина – проба Реберга и/или расчетными методами СКD-EPI, MDRD; использование формулы Кокрофта-Голта не желательно в связи с «завышением» СКФ на 20-30 мл

- Иммунологические исследования. о Повышение С-реактивного белка (СРБ) (отмечается корреляция между уровнем СРБ и активностью АНЦА) о При ЭПГА - часто повышение уровня IgE

- Гистологические исследования биоптата, взятого из пораженной ткани (слизистой оболочки носа, ткани легкого, кожи или почек) желательны при обследовании пациентов с предполагаемым диагнозом АНЦА-ГН. Гистологические признаки васкулита:

- о Инфильтрация сосудистой стенки нейтрофилами, мононуклеарами и/или гигантскими клетками
- о Фибриноидный некроз (разрушение всех слоев стенки сосудов) о Лейкоцитоклазия (разрушение лейкоцитов)
- о Периваскулярная инфильтрация (неспецифический морфологический признак).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику при АНЦА-ГН следует проводить с другими системными заболеваниями, протекающими с поражением почек:

- Синдромом Гудпасчера
- Системной красной волчанкой
- Криоглобулинемическим васкулитом
- Узелковым полиартериитом
- инфекциями (сепсисом, инфекционным эндокардитом, туберкулёзом).
- Альвеолярным раком или метастазами злокачественных опухолей в легкие

Лечение

Учитывая сходные патогенез, клинические проявления, характер течения, прогноз, одинаковые морфологические изменения в почках, нозологические формы, объединенные в группу АНЦА-СВ, следует рассматривать как единое состояние. Лечение АНЦА-ГН необходимо дифференцировать, прежде всего, в зависимости от тяжести заболевания, с учетом рисков прогрессирования почечной недостаточности и развития других осложнений (легочного кровотечения, тяжелого поражения органа зрения, ЦНС). Этой цели служит категоризация АНЦА-СВ по степени тяжести

Характеристика АНЦА-СВ в зависимости от тяжести болезни (EUVAS, 2009)*

Категория васкулита	Дефиниции	Креатинин сыворотки
Локализованный	Поражение ВДП или нижних отделов	< 120 мкмоль/л

	респираторного тракта без системных проявлений или общих симптомов	
Ранний системный	Любые проявления без угрожающего жизни поражения органов	< 120 мкмоль/л
Генерализованный	Тяжелое поражение почек или других органов	< 500 мкмоль/л
Тяжелый	Почечная недостаточность или недостаточность других органов	> 500 мкмоль/л
Рефрактерный	Прогрессирующая болезнь, не отвечающая на стандартную терапию ГКС и циклофосфамидом	любой

- Прогноз АНЦА-васкулитов с ГН без лечения крайне неблагоприятен.
- Иммуносупрессивная терапия показана во всех случаях АНЦА-васкулитов с ГН. Редкие исключения могут касаться лишь пациентов с тяжелыми ограниченно-почечными вариантами заболевания, без экстраренальных проявлений васкулита мелких сосудов.
- Лечение кортикостероидами и циклофосфамидом радикально улучшает ближайший и отдаленный прогноз системных АНЦА-васкулитов

Основные принципы лечения системных васкулитов:

- Этиологическое
- Патогенетическое:

ü неспецифическая иммуносупрессивная терапия (ГКС, ЦСТ - циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн)

ü плазмаферез и внутривенное введение донорского поливалентного иммуноглобулина

ü микофенолата мофетил (ММФ) ü биологические препараты (ритуксимаб и др.)

Выделяют два этапа лечения АНЦА - ассоциированного васкулита:

§ Индукция ремиссии (обычно в течение 3-6 месяцев). Цель: быстрое купирование активности болезни

§ Поддержание ремиссии (в течение не менее 18-24 мес, нередко – пожизненно). Цель: предотвратить рецидив болезни, используя менее агрессивные режимы терапии, чем для индукции.

В случае развития рецидивов назначают те же препараты, что использовались для инициальной терапии.

Стандартная схема индукционной терапии

Назначается в дебюте АНЦА-ГН или при развитии рецидива на фоне снижения либо отмены поддерживающего лечения глюкокортикоидами (ГК) и цитостатиками.

В качестве инициальной терапии АНЦА-ГН необходимо назначение циклофосфамида (ЦФА) внутрь (2 мг/кг/сут) или внутривенно (15 мг/кг, но не > 1 г., с интервалом 2 недели первые 3 инфузии, а затем каждые 3 недели) в сочетании с кортикостероидами в высоких дозах (0,5 -1 мг/кг внутрь ± пульс терапия в дозе до 1000 мг в течение 1-3 дней).

- Несвоевременное назначение циклофосфамида способствует более тяжелому течению с высокой клинической активностью, последующему рецидиву заболевания.
- У пациентов в возрасте старше 60 лет, а также с нарушением функции почек дозу ЦФА следует снизить на 25% Лечение ЦФА продолжают в течение 3-12 мес.

У пациентов с менее тяжелыми формами заболевания или имеющих противопоказания к циклофосфамиду, следует назначать ритуксимаб и кортикостероиды в качестве альтернативного режима инициальной терапии.

- Терапия ритуксимабом при АНЦА-ГН сопоставима по эффективности с ЦФА и не различается по частоте побочных эффектов
- Поскольку сравнительные исследования различных режимов дозирования ритуксимаба не проводились, могут быть использованы оба часто используемых режима: ÿ в/в по 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 нед. ÿ или в/в по 1000 мг дважды с интервалом в 2 недели.
- Для снижения риска инфузионных реакций введение ритуксимаба следует проводить на фоне премедикации метилпреднизолоном в/в по 250-500 мг и антигистаминными препаратами (хлоропирамина гидрохлорид (супрастин) по 20 мг в/м)

Пациентам, нуждающимся в лечении диализом, и пациентам с быстро нарастающим СКр показано дополнительное к лечению кортикостероидами и циклофосфамидом проведение плазмафереза.

Дополнительно проведение плазмафереза рекомендовано пациентам с диффузными легочными кровотечениями и пациентам с перекрестным синдромом (сочетанием АНЦА-васкулита и анти-ГБМ ГН, в соответствии с предложенными критериями и режимами для анти-ГБМ ГН).

У пациентов, остающихся диализзависимыми и не имеющих внепочечных проявлений заболевания, терапию циклофосфамидом следует отменить через 3 месяца.

Поддерживающая терапия

После достижения ремиссии дозу КС постепенно снижают (по 1,25 мг) на 25% в месяц до достижения дозы 20 мг/с, затем на 10% каждые 2 недели до 10 мг/с. В дальнейшем возможно снижение дозы ПЗ на 1,25 мг каждые 4 недели (в идеале до 7,5 мг или полной отмены), ЦФА – отменяют и/ или назначают азатиоприн (2 мг/кг/сут), реже - метотрексат, а при их непереносимости – лефлуномид или микофенолата мофетил.

Пациентам, у которых сохраняется полная ремиссия, поддерживающую терапию следует проводить не менее 18 месяцев.

Пациентам, остающимся диализ-зависимыми и не имеющим внепочечных проявлений заболевания, поддерживающую терапию проводить не следует.

В качестве поддерживающей терапии следует назначать азатиоприн в дозе 1-2 мг/кг/сутки внутрь.

Пациентам с непереносимостью азатиоприна в качестве поддерживающей терапии следует применять ММФ в дозе до 1 г два раза в день.

Микофенолата мофетил менее эффективен в отношении поддержания ремиссии при АНЦА-СВ, чем азатиоприн. Рецидивы болезни чаще развиваются у пациентов, получающих ММФ, по сравнению с больными, получающими азатиоприн, в связи с чем ММФ не может считаться препаратом первой линии в качестве поддерживающей терапии. Однако применение ММФ возможно у пациентов со сниженной функцией почек и непереносимостью азатиоприна.

У пациентов с поражением верхних дыхательных путей в качестве дополнительного препарата для поддерживающей терапии следует применять триметоприм-сульфаметоксазол.

У пациентов с непереносимостью азатиоприна и ММФ в качестве поддерживающей терапии возможно использовать метотрексат (в начальной дозе 0,3 мг/кг/нед, максимум 25 мг в неделю), но только если СКФ превышает 60 мл/мин.

Метотрексат можно использовать как альтернативу азатиоприну, поскольку эти препараты обладают равной эффективностью для лечения АНЦА-СВ. Однако метотрексат противопоказан больным с почечной недостаточностью, так как он экскретируется почками и при снижении СКФ накапливается в организме, вызывая тяжелую цитопению и поражение слизистых оболочек.

Больным ГПА в случаях с доказанным носительством *S.aureus* независимо от поражения ВДП и длительное время получавшим лечение циклофосфамидом, а также пациентам с поражением верхних дыхательных путей для профилактики пневмоцистной инфекции и снижения риска рецидива заболевания рекомендовано назначение ко-тримоксазола в дозе 960 мг 3 раза в неделю в качестве дополнительного препарата поддерживающей терапии для.

Список литературы:

1. Бекетова Т.В. ANCA-ассоциированный системный васкулит. Нефрология. Национальное руководство краткое издание, ГЭОТАРМедиа, М., 2014; 287-304
2. Кривошеев О.Г. Поражение почек при васкулитах, ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов (ANCA-васкулитах). Рациональная фармакотерапия в нефрологии. Руководство для практических врачей под ред. Н.А.Мухина, Литтерра, М., 2006; 293-306
3. Козловская Н.Л., Гордовская Н.Б., Коротчаева Ю.В. Национальные рекомендации «Диагностика и лечение ANCA-ассоциированных гломерулонефритов (поражение почек при ANCA-ассоциированных васкулитах)», 2014 г.