АНЦА-васкуліти, синдром Гудпасчера: діагностика та лікування

13–14 вересня 2019 р. відбувся щорічний 13-й Курс післядипломної освіти REENA (Renal Eastern Europe Nephrology Academy — Східноєвропейська ниркова академія) за підтримки Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика, Міжнародної асоціації педіатрів-нефрологів (International Pediatric Nephrology Association), Української асоціації дитячих нефрологів (Ukrainian Association of Pediatric Nephrologists), присвячений основним аспектам діагностики та лікування васкулітів у дітей і дорослих.

Як вже повідомляло наше видання, програма 13-го Курсу післядипломної освіти REENA була розподілена на три блоки: перший блок присвячений діагностиці та лікуванню вовчакового нефриту, також приділили увагу ураженням нирок у пацієнтів із системною склеродермією та хворобою Шегрена; другий блок — васкулітам, асоційованим з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА-васкуліт), третій блок — іншим патологіям (синдром Гудпасчера, анкілозивний спондиліт, пурпура Шенлейна — Геноха, саркоїдоз). У цьому матеріалі звертаємо увагу саме на діагностику та лікування АНЦА-васкулітів та деякі аспекти у веденні пацієнтів із синдромом Гудпасчера.

Системні васкуліти

На початку своєї доповіді доктор медичних наук, професор, завідувач Дитячого нефрологічного центру «Науковий центр здоров'я дітей» Російської академії медичних наук, член Міжнародної асоціації педіатрів-нефрологів **Олексій Цигін** відзначив, що **системні васкуліти** — гетерогенна група захворювань, основною морфологічною ознакою яких є запалення судинної стінки, а клінічні прояви визначаються типом, калібром, локалізацією уражених судин і тяжкістю імунозапальних змін.

Класифікація системних васкулітів згідно з Міжнародною консенсусною конференцією в Чапел Хілл (International Chapel Hill Consensus Conference):

1. Васкуліти великих судин:
- артеріїт Такаясу;
- гігантоклітинний артеріїт.

2. Васкуліт судин середнього калібру:
- вузликовий поліартеріїт;
- хвороба Кавасакі.

3. Васкуліти дрібних судин:
- ураження інтрапаренхімальних артерій, артеріол, капілярів, венул.

3.1. АНЦА-васкуліти:
- мікроскопічний поліангіїт;
- гранулематозний поліангіїт (Вегенера);
- еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом (Чарга — Стросса).

3.2. Імунокомплексні васкуліти дрібних судин:
- захворювання, асоційовані з антитілами до базальної мембрани клубочків;
- кріоглобулінемічний васкуліт;
- IgA-васкуліт (Шенлейна — Геноха);
- гіпокомплементемічний уртикарний васкуліт.

Згідно з рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги (European League Against Rheumatism — EULAR) та Європейського товариства дитячої ревматології (Paediatric Rheumatology European Society) була виокремлена **класифікація системних васкулітів у дітей:**

1. Васкуліти великих судин:
- артеріїт Такаясу.

2. Васкуліти судин середнього калібру:
- класичний вузликовий поліартеріїт;
- шкірний поліартеріїт;
- хвороба Кавасакі.

3. Васкуліти дрібних судин:

3.1. Гранулематозні:
- гранулематоз із поліангіїтом (Вегенера);

- еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом (Чарга — Стросса).

3.2. Негранулематозні:
- мікроскопічний поліангіїт;
- IgA-васкуліт (Шенлейна — Геноха);
- ізольований шкірний лейкоцитокластичний васкуліт;
- гіпокомплементемічний уртикарний васкуліт.

АНЦА-васкуліти

АНЦА-васкуліти — група системних захворювань, які характеризуються некротизуючим запаленням переважно дрібних судин (капілярів, венул, артеріол та дрібних артерій), наявністю циркулюючих АНЦА зі специфічністю до мієлопероксидази або протеїнази-3, або відсутністю (чи невеликою кількістю) імунних депозитів (малоімунні (*pauci immune*) васкуліти) (табл. 1).

Таблиця 1. Характеристика основних нозологічних форм АНЦА-васкулітів

1. Мікроскопічний поліангіїт
Некротизуючий васкуліт з відсутністю чи невеликою кількістю імунних депозитів, з переважним ураженням дрібних судин (капілярів, венул, артеріол). Характерний розвиток некротизуючого гломерулонефриту. Часто приєднується геморагічний альвеоліт. Відсутня гранулематозна запальна реакція
2. Гранулематоз із поліангіїтом (Вегенера)
Некротизуюче гранулематозне запалення із залученням верхнього та нижнього відділів дихальних шляхів. Розвиток некротизуючого васкуліту переважно судин дрібного та середнього калібрів (капілярів, венул, артеріол, артерій та вен). Часто розвивається некротизуючий гломерулонефрит
3. Еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом (Чарга — Стросса)
Еозинофільне та гранулематозне запалення з частим залученням дихальних шляхів. Некротизуючий васкуліт переважно судин дрібного та середнього калібрів. Асоціюється з бронхіальною астмою та еозинофілією

Епідеміологія: АНЦА-васкуліти в країнах Європи (Франція, Швеція) діагностують із частотою 0,45–1,4 випадку на 1 млн дитячого населення на рік, у Канаді — 6,39 випадку на 1 млн дитячого населення на рік (за останні 5 років). Середній вік встановлення діагнозу — 12–14 років, трапляються переважно у дівчат.

Доктор медичних наук, професор **Єлизавета Єгудіна** у своїй доповіді зробила акцент на **фактори, що призводять до виникнення та розвитку АНЦА-васкулітів**:

1. Фактори зовнішнього середовища:
- полютанти в повітрі (кремнієвий пил);
- інфекції, спричинені як грампозитивними (*Staphylococcus aureus*) та грамнегативними (які містять FimH adhesins — ад-

гезин на поверхні уропатогенних *Escherichia coli*) бактеріями, так і вірусами (активація toll-подібних рецепторів-2, -4, -9);
- лікарські засоби (пропілтіоурацил, гідралазин, міноциклін, ізоніазид, інгібітори фактора некрозу пухлини-α, препарати, що містять кокаїн).

2. Генетичні фактори.

Існує вірогідний, але слабкий зв'язок захворювання з генами та їх поліморфізмом. Наприклад, поліморфізм гена *SERPINA1* (кодує α_1-антитрипсин), *PRTN3* (кодує протеїназу-3). Пацієнти з гранулематозом Вегенера можуть мати аномальний α_1-антитрипсин.

Клінічні прояви АНЦА-васкулітів

До **ознак, які дозволяють лікарю запідозрити наявність АНЦА-васкуліту** в пацієнтів, відносять виразки в ротовій порожнині, головний біль, судоми, артеріальну гіпертензію, легеневі інфільтрати або кровотечі, біль у животі, генітальні виразки, артралгію, артрит, міалгію, міозит, ураження шкіри, нейропатію, лейкоцитоз, анемію, тромбоцитоз, еозинофілію, підвищення рівня швидкості осідання еритроцитів, підвищення показника С-реактивного білка, гематурію, протеїнурію, ниркову недостатність.

У пацієнтів із АНЦА-васкулітами **перші симптоми** є неспецифічними, наприклад лихоманка, слабкість, зменшення маси тіла, зниження апетиту, міалгія, артралгія, мігруюча артропатія. Продромальний період триває тижні чи місяці за відсутності ознак специфічного органного ураження.

Ураження легень відзначають у 90% пацієнтів із гранулематозом Вегенера, у 70% — з гранулематозом Чарга — Стросса та у 50% — із мікроскопічним поліангіїтом. Легеневий синдром у пацієнтів з АНЦА-васкулітами, незважаючи на лікування, має торпідний перебіг та асоціюється з підвищеною смертністю. Спектр проявів коливається від інфільтратів, альвеолітів до тяжких легеневих кровотеч. У хворих, які мають гранулематоз із поліангіїтом, на рентгенограмі грудної порожнини визначаються інфільтрати, схильні до формування порожнин та розпаду. Для пацієнтів із гранулематозом Чарга — Стросса характерні еозинофільні мігруючі інфільтрати. Найчастіше **шкірні покриви** уражуються у хворих з мікроскопічним поліангіїтом (70%) порівняно з пацієнтами, які мають гранулематоз Вегенера (40%) та гранулематоз Чарга — Стросса (50%). У пацієнтів з'являється геморагічна пурпура (зазвичай на нижніх кінцівках), вузлуваті шкірні висипи (при гранулематозах Вегенера та Чарга — Стросса в ділянці ліктьових суглобів), а також інші прояви: петехії, виразки, вузлики.

Ураження верхніх дихальних шляхів та очей у пацієнтів з АНЦА-васкулітами мають певні особливості:
- синусит, риніт або запалення очей, рідко — несправжня пухлина очної ямки з екзофтальмом та диплопією, неврит зорового нерва, васкуліт ока (може призвести до незворотної втрати зору);
- можуть ускладнюватися розвитком перфорації носової перегородки, тяжкого деструктивного пансинуситу з поширенням гранулематозної тканини в очну ямку, втратою слуху, підглотковим стенозом гортані. Верхні дихальні шляхи та органи зору уражуються у пацієнтів із гранулематозом Вегенера (90%) порівняно з особами з гранулематозом Чарга — Стросса (50%) та мікроскопічним поліангіїтом (35%).

З боку периферичної нервової системи у пацієнтів з АНЦА-васкулітом діагностують асиметричний сенсорно-моторний множинний мононеврит: найчастіше у хворих з гранулематозом Чарга — Стросса (70%) порівняно з пацієнтами, які мають гранулематоз Вегенера (50%) та мікроскопічний поліангіїт (30%). **Серцево-судинні та шлунково-кишкові розлади** у хворих з АНЦА-васкулітом наведені у табл. 2.

Таблиця 2. Ураження з боку серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із АНЦА-васкулітом

Серцево-судинна система	Шлунково-кишковий тракт
• Ураження діагностують частіше у пацієнтів із гранулематозом Чарга – Стросса (у підлітків) • У хворих з гранулематозом Вегенера та мікроскопічним поліангіїтом серцево-судинні розлади становлять <20% • Пацієнтів найчастіше турбує минуща блокада серця, шлункова гіпокінезія, інфаркт міокарда, ендокардит, перикардит	• Частіше уражається у хворих з гранулематозом Чарга – Стросса • Пацієнти скаржаться на біль у животі, кров у калі • Клінічні прояви можуть імітувати панкреатит і гепатит

Ураження нирок у пацієнтів з АНЦА-васкулітами

Гломерулонефрит найчастіше діагностують у пацієнтів із мікроскопічним поліангіїтом (90%) порівняно із хворими з гранулематозом Вегенера (80%) та синдромом Чарга — Стросса (45%). **О. Цигін** нагадав присутнім, що до **клінічних проявів АНЦА-асоційованого швидкопрогресуючого гломерулонефриту** відносять стрімкий розвиток і прогресування ниркової недостатності (зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) на >50%) за короткий період (декілька днів/місяців) та супутні прояви: гематурію та протеїнурію (добова втрата білка з сечею може варіювати), яка рідко досягає нефротичного рівня (3 г/добу), артеріальну гіпертензію. Гістологічну класифікацію АНЦА-асоційованих гломерулонефритів висвітлено в табл. 3.

Таблиця 3. Гістологічна класифікація АНЦА-асоційованих гломерулонефритів

Морфологічний клас	Характеристика
Фокальний	⩾50% нормальних клубочків
З півмісяцями	⩾50% клубочків з півмісяцями
Склеротичний	⩾50% клубочків з глобальним склерозом
Змішаний	<50% нормальних клубочків <50% з півмісяцями <50% з глобальним склерозом

Діагностика та лікування хворих з АНЦА-васкулітами

АНЦА — це аутоантитіла, які направлені проти специфічних ензимів у гранулах та лізосомах нейтрофілів та моноцитів — протеїнази-3 та мієлопероксидази. **Лабораторна діагностика АНЦА-васкулітів:**

1. Непряма імунофлюоресценція (табл. 4).
- ц-АНЦА — цитоплазматичне свічення (протеїназа-3);
- п-АНЦА — перинуклеарне свічення (мієлопероксидаза).

2. Імуноферментний аналіз.

Таблиця 4. Чутливість тесту (%) на визначення АНЦА у пацієнтів з АНЦА-васкулітами

АНЦА-васкуліт	ц-АНЦА	п-АНЦА	АНЦА негативний
Гранулематоз із поліангіїтом	75	20	5
Мікроскопічний поліангіїт	30	60	10
Еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом	5	75	20

Основні витяги з рекомендацій EULAR та Європейської ниркової асоціації — Європейської асоціації діалізу і трансплантата (European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association — ERA-EDTA) щодо **діагностики та лікування пацієнтів з АНЦА-васкулітами:**

1. Для індукції ремісії АНЦА-васкуліту, який вперше діагностований або загрожує життю, або з ураженням життєво важливих органів рекомендовано призначити глюкокортикостероїди з циклофосфамідом або ритуксимабом.

2. Для індукції ремісії АНЦА-васкуліту без ураження життєво важливих органів рекомендовано призначити глюкокортикостероїди з метотрексатом або мофетилу мікофенолат.

3. У разі серйозного рецидиву АНЦА-васкуліту, який загрожує життю чи з ураженням життєво важливих органів, так як і в дебюті АНЦА-васкуліту, рекомендовано призначити глюкокортикостероїди з циклофосфамідом або ритуксимабом.

4. Застосування плазмаферезу слід розглянути при швидкопрогресуючому гломерулонефриті з рівнем креатиніну крові >500 мкмоль/л (>5,7 мг/дл) у хворих з дебютом або рецидивом АНЦА-васкуліту. Плазмаферез також можна розглядати для лікування пацієнтів із тяжкою альвеолярною кровотечею.

5. Для підтримки ремісії АНЦА-васкулітів рекомендовано призначити глюкокортикостероїди в низьких дозах у комбінації з азатіоприном, ритуксимабом, метотрексатом або мофетилу мікофенолатом.

6. Тривалість підтримувального лікування пацієнтів з АНЦА-васкулітом після індукції стійкої ремісії повинна становити не менше 24 міс.

7. При рефрактерному АНЦА-васкуліті рекомендована заміна терапії: циклофосфамід на ритуксимаб або ритуксимаб на циклофосфамід.

Згідно з рекомендаціями Ініціативної групи з покращення глобальних результатів лікування захворювань нирок (The Kidney Disease Improving Global Outcomes), існують нижченаведені режими лікування для пацієнтів, які мають АНЦА-васкуліт із гломерулонефритом (табл. 5).

Таблиця 5. Режими лікування для пацієнтів із наявним АНЦА-васкулітом у поєднанні з гломерулонефритом

Препарат	Спосіб введення	Початкова доза
Циклофосфамід	Внутрішньовенно (в/в)	0,75 мг/м² поверхні тіла кожні 3–4 тиж. Знизити початкову дозу до 0,5 кг/м², якщо вік >60 років або ШКФ <20 мл/хв/1,73 м². Коригувати надалі дози так, щоб кількість лейкоцитів через 2 тиж після введення не становила <3000 клітин/мкл
Циклофосфамід	Перорально	1–2 мг/кг/добу, знижувати дозу, якщо вік >60 років або ШКФ <20 мл/хв/1,73 м². Коригувати дозу, щоб підтримувати кількість лейкоцитів >3000 клітин/мкл
Глюкокортикостероїди	В/в	Пульси метилпреднізолону по 500 мг щоденно протягом 3 днів
Глюкокортикостероїди	Перорально	Преднізон 1 мг/кг/добу протягом 4 тиж, не підвищувати дозу до 60 мг/добу, поступово знижувати дозу протягом 3–4 міс
Ритуксимаб	В/в	375 мг/м² щотижня, 4 введення
Плазмаферез	–	Об'єм заміщення 60 мл/кг маси тіла. Васкуліт: 7 процедур протягом 14 днів. При дифузній легеневій кровотечі – щоденно до припинення кровотечі, далі – через день, усього 7–10 процедур. Васкуліт у поєднанні з антитілами до гломерулярної базальної мембрани: щоденно протягом 14 днів, або доти, поки антитіла не будуть визначатися

Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету О.О. Богомольця **Олег Яременко** нагадав усім присутнім, що з 18 листопада 2013 р. в Україні затверджено нове показання для застосування ритуксимабу — лікування пацієнтів із тяжкою формою активного гранулематозу з поліангіїтом (гранулематоз Вегенера) та мікроскопічним поліангіїтом у комбінації з глюкокортикостероїдами з метою індукції ремісії в дорослих пацієнтів.

Синдром Гудпасчера

Кандидат медичних наук, доцент, декан терапевтичного факультету НМАПО імені П.Л. Шупика **Стелла Кушніренко** відзначила, що минуло 100 років з часу відкриття **синдрому Гудпасчера** (1919) — рідкісного захворювання, в основі якого полягає аутоімунна реакція з виробленням аутоантитіл, направлених проти неколагенозного домена α_3-ланцюга колагену IV типу базальних мембран капілярів клубочків нирок та альвеол легень. Захворюваність становить 0,5–1,6 випадку на 1 млн населення на рік, у приблизно 20% хворих патологія супроводжується розвитком швидкопрогресуючого гломерулонефриту, у 40% пацієнтів — ізольованого ураження нирок. **О. Яременко** як лікар відзначив, що у пацієнтів із синдромом Гудпасчера має бути ураження одного чи двох органів: легень (легеневе кровохаркання) або нирок (швидкопрогресуючий гломерулонефрит із некрозом та півмісяцями). **Лікування пацієнтів із синдромом Гудпасчера** повинно включати призначення:

1. 1 мг/кг/добу преднізолону (максимально — 60 мг) зі щотижневим зниженням на 15 мг препарату до 20 мг з подальшим повільнішим зниженням дози (2,5 мг кожні 2 тиж);
2. Циклофосфамід 2–3 мг/кг (у пацієнтів літнього віку 1,5–2 мг) протягом 3 міс.
3. Плазмаферез (60 мл/кг), максимум — до 4 л щоденно протягом 14 днів або до нормалізації титру антитіл до базальної мембрани клубочків, використовуючи 5% розчин альбуміну.

Доктор медичних наук, професор, керівник Центру ревматології клінічної лікарні «Феофанія» **Ірина Головач** у своїй доповіді розповіла про клінічний випадок, з якого можна зробити такі висновки:

- При швидкопрогресуючих ураженнях легень та нирок необхідно подумати про ймовірний діагноз синдрому Гудпасчера, особливо у пацієнтів певного віку: 20–30 та 60–70 років.
- Золотий стандарт терапії синдрому Гудпасчера (плазмаферез, глюкокортикостероїди та циклофосфамід) не завжди ефективний. Виражене зменшення кількості В-лімфоцитів ($CD19^+$) практично до нуля в поєднанні зі зникненням антитіл до базальної мембрани клубочків вже через 2 тиж після першої інфузії ритуксимабу свідчить про В-клітинно-деплеційний ефект препарату в пацієнта із синдромом Гудпасчера.

Також під час конференції приділили увагу аспектам діагностики та лікування пацієнтів із геморагічним васкулітом, анкілозивним спондилітом, псоріазом, саркоїдозом. Президент Української асоціації дитячих нефрологів, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, член Міжнародної асоціації педіатрів-нефрологів **Дмитро Іванов** у другий день роботи конференції запросив усіх присутніх до своєї нової клініки. Захід проходив у форматі «нефрологічного кафе», де учасники обговорили актуальні питання щодо лікування пацієнтів з інфекціями сечової системи та ключові аспекти онконефрології, а також отримали корисні практичні поради від організаторів.

Щодо теми діагностики та лікування пацієнтів із вовчаковим нефритом, яку обговорювали під час першого блоку щорічного 13-го Курсу післядипломної освіти REENA, читайте на шпальтах нашого видання.

Катерина Давіденко,
фото автора

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Вітамін D: користь чи шкода?

Відповідно до результатів рандомізованого дослідження вчених з Університету Калгарі (University of Calgary), Канада, прийом вітаміну D (вD) у вищих дозах у здорових дорослих без дефіциту вD не поліпшує стану кісток і може чинити негативний вплив. У дослідженні взяли участь 311 дорослих (53 чоловіки, середній вік — 62 роки) без остеопорозу з рівнем 25-гідроксивітаміну D (25-OHD) 30–125 нмоль/л. Протягом трьох років вони приймали $вD_3$ в дозі 400; 4000 або 10000 МО/добу. Ті, що споживали з їжею кальцію <1200 мг/добу, додатково приймали добавки з кальцієм. Рівні 25-OHD при початковій оцінці, через 3 міс і 3 роки становили 76,3; 76,7 і 77,4 нмоль/л у групі застосування вD в дозі 400 МО; 81,3; 115,3 і 132,2 нмоль/л — 4000 МО; і 78,4, 188,0 і 144,4 нмоль/л — 10 000 МО.

Через 3 роки об'ємна мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) променевої кістки була значно нижчою у групах застосування вD в дозі 4000 і 10 000 МО порівняно з 400 МО. Середня процентна зміна об'ємної МЩКТ становила –2,4% у групі 4000 МО і –3,5% у групі 10 000 МО порівняно з –1,2% у групі 400 МО. Об'ємна МЩКТ великогомілкової кістки була значно нижчою тільки при прийомі добової дози 10 000 МО. Істотних відмінностей у міцності променевої чи великогомілкової кістки не виявлено.

Вплив високої дози застосовуваних засобів на здоров'я і МЩКТ протягом 3 років не призвів до зниження міцності кісток, але обґрунтовано припустити, що застосування у високих дозах протягом тривалого періоду, більше 3 років, може негативно впливати на міцність кісток. Для людей без дефіциту вD, за результатами дослідження, ніякої користі для кісткової тканини від прийому вD на рівні допустимої верхньої межі споживання (4000 МО/добу) або вище немає. В осіб, які приймали вD у дозі 400 МО/добу, був стабільний, нормальний рівень 25-OHD у сироватці крові протягом дослідження; це свідчить про те, що такої дози достатньо для підтримки позитивного впливу на кісткову тканину, що можна очікувати від вD у людей без дефіциту.

Необхідні подальші дослідження, щоб визначити, чи шкідливе застосування вD у високих дозах, але результати свідчать, що прийом у рекомендованій дозі (400 МО плюс споживання з їжею) є оптимальним для підтримання здоров'я кісткової тканини.

Burt L.A., Billington E.O., Rose M.S. et al. (2019) Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density and Bone Strength. JAMA, 322(8): 736–745.

Анна Хиць