

АНЦА-АСОЦІЙОВАНІ ВАСКУЛІТИ: ГЕТЕРОГЕННІСТЬ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ, ПРОГНОЗ, СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Яременко О.Б., Петелицька Л.Б.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

l.petelytska@gmail.com

Рецензенти: проф. Лізогуб В.Г., проф. Літус В.І.

Резюме. У статті висвітлені нові погляди на класифікацію і номенклатуру системних васкулітів, значення виявлення антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (АНЦА) в діагностиці та прогнозуванні перебігу захворювання. Представлено дані літератури та власних досліджень щодо клінічних проявів АНЦА-асоційованих васкулітів. Аналізуючи перші клінічні прояви у 41 хворого на гранулематоз з поліангіїтом, ми виділили чотири варіанти дебюту: з ураженням ЛОР-органів (n=21), з ураженням легень без залучення верхніх дихальних шляхів (n=8), з ураженням шкіри, суглобовим синдромом і лихоманкою (n=7) та інші варіанти (n=5). В дебюті захворювання найчастішими проявами були лихоманка (76 %), ураження ЛОР-органів (51 %), шкіри (41 %), нервової системи (39 %) та артрити/артралгії (37 %). В розгорнутій картині гранулематозу з поліангіїтом у порівнянні з дебютом частіше відмічали ураження шкіри (66 % проти 41 %), нервової системи (51 % проти 39 %), нирок (41 % проти 10 %), легень (63 % проти 30 %), очей (32 % проти 10 %) та міалгії (34 % проти 12 %). Серед уражень ЛОР-органів переважали синусит (n=19), риніт (n=8) та отит (n=6), рідше діагностували ларинготрахеїт, субглотковий стеноз, сидлоподібну деформацію носа, деструкцію стінок придаткових пазух, гранульому придаткових пазух та мастоїдит. Наведено останні клінічні рекомендації з лікування хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти, включаючи використання імунобіологічної терапії, а також описано результати власного досвіду використання імунобіологічної терапії у хворих на гранулематоз з поліангіїтом.

Ключові слова: АНЦА-асоційовані васкуліти, гранулематоз з поліангіїтом, клінічні прояви, прогноз, імунобіологічна терапія, ритуксимаб.

Актуальність. Первинні системні васкуліти (ПСВ) – гетерогенна група захворювань невідомої етіології, основним морфологічним проявом яких є запалення та некроз стінки судин, а спектр клінічних проявів залежить від типу, розміру та локалізації пошкоджених судин і тяжкості супутніх запальних порушень [28]. Серед ПСВ виділяють групу захворювань, що характеризуються наявністю антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (АНЦА) і некротичним ураженням судин дрібного калібру – так звані АНЦА-асоційовані васкуліти. До них належать гранулематоз з поліангіїтом (ГПА) – гранулематоз Вегенера, мікроскопічний поліангіїт (МПА), еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом (ЕГПА) – синдром Чарга-Стросса. Ці захворювання об'єднують не тільки подібні серологічні особливості, деякі клінічні характеристики, але і близькі підходи до лікування. АНЦА-асоційовані васкуліти відносяться до рідкісних хвороб: в середньому щорічна захворюваність в Європі становить приблизно 20 випадків на мільйон населення [20], а найпоширенішою нозологічною формою є ГПА [4]. В окремих країнах світу, таких як Японія, Китай, превалює МПА [8]. За даними нашої клініки, серед 42 хворих з вперше виявленим АНЦА-асоційованим

васкулітом в 2011-2015 рр. у 59 % діагностовано ГПА. У середньому, від початку симптомів до встановлення діагнозу, за даними іспанського ретроспективного дослідження, проходить 3,5 місяці (0,5-14 міс.) [18], за даними нашої клініки – 15,4 міс. (1-60 міс.). Ці захворювання зустрічаються в будь-якому віці, включаючи дитячий і старечий, хоча пік захворюваності припадає на 4-6 десятиліття життя [27].

АНЦА-асоційовані системні васкуліти є потенційно смертельними захворюваннями навіть за умов проведення сучасної терапії. Це ілюструють результати проведеного під егідою EUVAS дослідження багаторічної виживаності 535 хворих з АНЦА-асоційованими васкулитами (281 – з ГПА, 254 – з МПА) [7]. Протягом 5 років спостереження померли 133 хворих (25 %), що в 2,6 рази вище рівня загальної смертності в популяції даного віку. Найбільш високим ризик смерті був на 1 році захворювання, серед причин смертей найбільшу питому вагу мали інфекції (48 %) і активний васкуліт (19 %). У наступні роки основними причинами смерті були серцево-судинні захворювання (26 %), злоякісні новоутворення (22 %) та інфекції (20 %). Продemonстровано несприятливе прогностичне значення зни-

Таблиця 1

Оновлена класифікація і номенклатура системних васкулітів (Chapel Hill, 2012)

Васкуліти судин великого калібру		Гігантклітинний артеріт (ГКА)
		Артеріт Такаюсу
Васкуліти судин середнього калібру		Вузликовий поліартеріт (ВП)
		Хвороба Кавасакі
Васкуліти дрібних судин	АНЦА-асоційовані васкуліти	Мікроскопічний поліангіт (МПА)
		Гранулематоз з поліангіттом (Гранулематоз Вегенера), (ГПА)
	Імуно-комплексні васкуліти	Еозинофільний гранулематоз з поліангіттом (синдром Чарга-Стросса), (ЧС)
		Кріоглобулінемічний васкуліт
		IgA-асоційований васкуліт (Хвороба Шенлейна-Геноха)
		Гіпокомплементний уртикарний васкуліт
		Васкуліт, асоційований з аутоантитілами до базальних мембран клубочкових капілярів нирок
Васкуліти з варіабільним ураженням судин		Хвороба Бехчета
		Синдром Когана
Васкуліти з ураженням одного органу		Шкірний лейкоцитокластичний васкуліт
		Шкірний артеріт
		Первинний васкуліт центральної нервової системи
		Ізольований аортит
Васкуліти, асоційовані з системними захворюваннями		Васкуліт, асоційований з СЧВ
		Васкуліт, асоційований з РА
		Васкуліт, асоційований з саркоїдозом
Васкуліти відомої (передбачуваної) етіології		НСV-асоційований кріоглобулінемічний васкуліт
		Медикаментозно індукований імунокомплексний васкуліт
		Медикаментозно індукований АНЦА-васкуліт
		Паранеопластичний васкуліт

Примітка. СЧВ – системний червоний вовчак, РА – ревматоїдний артрит, HCV – вірус гепатиту С.

ження швидкості клубочкової фільтрації менше 15 мл/хв, старшого віку хворих, високого значення Бірмінгемського індексу активності васкулітів (BVAS), анемії та лейкоцитозу у дебюті захворювання.

У зв'язку з відсутністю діагностичних критеріїв ПСВ для встановлення діагнозу широко використовуються критерії визначення нозологій згідно Міжнародної погоджувальної конференції в Chapel Hill 2012 р. (табл. 1) [14].

Іншою широко вживаною класифікацією васкулітів є класифікація Американської колегії ревматологів (ACR), яка заснована переважно на клінічних даних [16]. Проте обидві класифікації було розроблено для порівняння груп хворих на васкуліт, а не як діагностичні критерії для окремого хворого, тому є недостатньо інформативними і на даний час ведуться розробки по їх покращенню [5]. Так, створено базу даних DSVAC (diagnostic and classification criteria for vasculitis), яка включає 4932 хворих з 32 країн світу і має на меті розробку діагностичних критеріїв ПСВ.

Діагностична цінність аналізу АНЦА не викликає сумнівів. Клінічними показаннями до проведення аналізу на АНЦА є наявність у хворого гломерулонефриту, кровохаркання, шкірного васкуліту з системними проявами, множинних вогнищ в легенях, хронічного деструктивного захворювання верхніх дихальних шляхів, хронічного синуситу чи

отиту, субглоткового стенозу гортані, периферичної полінейропатії чи мононевриту та ретроорбітального утворення [23]. Згідно рекомендацій Міжнародного консенсусу, аналіз крові на АНЦА повинен включати проведення імунофлуоресцентного тесту з визначенням патерну свічення та імуоферментного аналізу (ELISA) з визначенням антитіл (АТ) до протеїнази-3 (ПР-3) та мієлопероксидази (МПО) [11]. У близько 90 % хворих на ГПА виявляють гранульований цитоплазматичний тип флуоресцентного свічення з центральним підсиленням (ц-АНЦА), що, як правило, відповідає ПР-3-специфічності (рис. 1) [23]. Іншим варіантом флуоресцентного свічення є перинуклеарний з ядерним розширенням (п-АНЦА), що відповідає МПО-специфічності і зустрічається у 60 % хворих на МПА та ЕГПА.

Приблизно 10-20 % хворих на ГПА та МПА і 40-50 % хворих на ЕГПА є негативними за АНЦА [21],

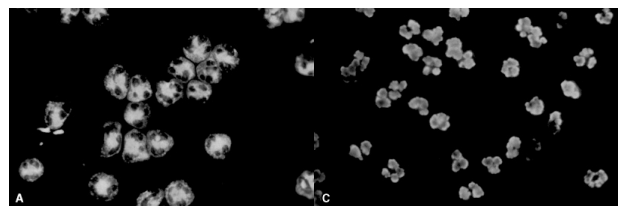


Рис. 1. Імунофлуоресцентні патерни: А – цитоплазматичний тип АНЦА; С- перинуклеарний тип АНЦА (Savige J. і співавт., 2000) [23].

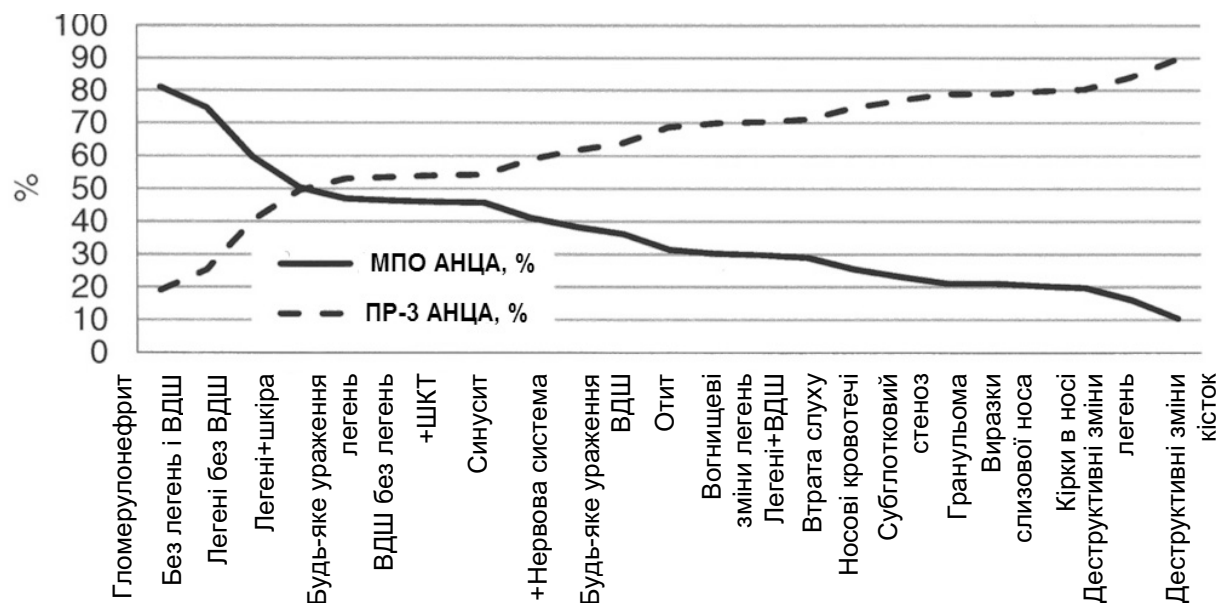


Рис. 2. Частота виявлення різних АНЦА залежно від клінічного фенотипу васкуліту [17].

Примітка. ВДШ – верхні дихальні шляхи, ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

а у 10-20 % хворих на ВП виявляють АНЦА [10]. Позитивність за АНЦА характерна також для кокаїн/левамизол-індукованої патології та бактеріального ендокардиту, що створює труднощі в проведенні диференційної діагностики ПСВ.

Наявність АТ до PR-3 має несприятливе прогностичне значення. Так, ризик рецидиву у хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти з ураженням нирок удвічі вищий у хворих, позитивних за АТ до PR-3, порівняно з хворими, позитивними за АТ до МПО. Ризик загострення, якому передують підвищення АТ до PR-3, залежить від методології вимірювання (використання одного і того ж методу аналізу при подальших дослідженнях), фенотипу захворювання (більш значуще у хворих з переважанням в клінічній картині капіляритів) та вибору лікування (більш значуще при лікуванні ритуксимабом) [15]. Різні клінічні прояви васкулітів асоціюються з певною частотою виявлення АНЦА (рис. 2). У дослідженні більшість хворих з ізольованим ураженням нирок були позитивними за АТ до МПО (81 %), тоді як майже у всіх пацієнтів з руйнуванням кісток або сидлоподібною деформацією носа виявляли АТ до PR-3 (94 %) [17].

Зважаючи на найбільшу поширеність ГПА, варто детальніше зупинитися на його клінічних проявах. Залежно від спектру клінічної симптоматики, ГПА може бути представлений лімітованою або системною формами. Лімітована форма характеризується залученням ЛОР-органів, частими рецидивами, у 50-80 % – позитивністю за АНЦА та формуванням гранульоми. Основними особливостями системної форми ГПА є залучення нирок або

інших життєво важливих органів, позитивність за АНЦА сягає 90 % і переважають васкулітні прояви [4]. За даними нашої клініки, серед 41 хворих з вперше діагностованим ГПА у 35 хворих спостерігали локалізовану форму та у 6 хворих – системну форму захворювання. Основні клінічні прояви дебюту ГПА, за даними літератури та за нашими даними, наведено в таблиці 2.

Аналізуючи перші клінічні прояви ГПА, нами виділено 4 варіанти дебюту: з ураженням ЛОР-органів (n=21), з ураженням легень без залучення ВДШ (n=8), з ураженням шкіри, суглобовим синдромом та лихоманкою (n=7) та інші варіанти (n=5), включаючи ураження нирок + ураження шкіри + суглобовий синдром, ураження нервової системи + ураження шкіри + суглобовий синдром. На доревматологічному етапі хворим на ГПА найчастіше встановлювали діагноз туберкульозу (n=6), РА (n=5), системного захворювання сполучної тканини (n=5), пневмонії (n=4) та сепсису (n=3). Серед діагнозів також зустрічались саркоїдоз, вузлувата еритема, інтерстиційний нефрит, поліневрит, паннікуліт, паранеопластичний синдром, нецукровий діабет та ідіопатичний субглотковий стеноз. В порівнянні з дебютом, в розгорнутій картині ГПА частіше відмічали ураження шкіри, нервової системи, нирок, легень, очей та міалгії (табл. 3).

Найчастішими проявами ураження ЛОР-органів у хворих на ГПА були синусит (n=19), риніт (n=8) та отит (n=6), рідше діагностували ларинготрахеїт, субглотковий стеноз, сидлоподібну деформацію носа, деструкцію стінок придаткових пазух (рис. 3), гранульому придаткових пазух та мастоїдит. Невро-

Таблиця 2

Дані літератури і власні дані щодо клінічних маніфестацій ГПА

Параметри	Джерело, рік							
	Fauci, 1983 [6]	Anderson 1992 [2]	Hoff-man, 1992 [12]	Tural, 1992 [25]	Gonzalez-Gay, 1999 [9]	Rios-Blanco, 2005 [22]	Martinez-Morillo, 2010 [18]	Власні дані, 2014
Кількість хворих	85	265	156	6	9	13	15	41
Середній вік	40,6	50	41	38,3	58,4	44	52,2	43,6
Чол/жін	48/37	146/119	78/78	5/1	3/6	10/3	12/3	14/27
Лихоманка, %	34	-	23	50	44	61	53	76
ВДШ, %	94	75	92	67	67	77	86	59
Легені, %	94	63	90	50	78	69	73	63
Нирки, %	85	60	77	50	89	61	40	41
Нервова система, %	50	-	15	17	-	54	53	51
ССС, %	12	-	6	-	-	31	-	14
Шкіра, %	45	25	46	33	44	23	40	66
Очі, %	58	14	15	-	-	15	13	32

Примітка. СССР- серцево-судинна система.

Таблиця 3
Спектр клінічних проявів ГПА (n = 41) (власні дані)

Клінічні прояви ГПА	Дебют	Розгорнута стадія
Лихоманка, %	76	80
Шкірні прояви, %	41	66
Ураження ЛОР-органів, %	51	59
Ураження нервової системи, %	39	51
Артралгії, %	37	44
Артрит, %	37	39
Міалгії, %	12	34
Ураження нирок, %	10	41
Ураження легень, %	30	63
Ураження очей, %	10	32
Ураження слизових оболонок, %	5	10
Ураження серцево-судинної системи, %	-	14
Лімфаденопатія, %	-	22
Ураження ендокринної системи, %	7	24

логічна симптоматика дебюту ГПА включала сенсо-невральну туговухість (n=6), сенсорну полінейропатію (n=4), головний біль (n=4), неврит з руховими порушеннями (n=1) та гостре порушення мозкового кровообігу (n=1). Ураження шкіри проявлялося появою геморагічної висипки, підшкірними вузликами, папуло-некротичними змінами шкіри (рис. 4), паннікулітом та вузлуватою еритемою. Дебютні прояви уражень легень було представлено здебільшого інфільтративними змінами (n=12), у 3 хворих відмічалася кровохаркання та у одного хворого зафіксовано плеврит. Ураження очей в дебюті ГПА носило характер кон'юнктивіту (n=2), епісклериту (n=1) та гострої втрати зору на одне око (n=1).

До рідкісних клінічних проявів ГПА належить ураження молочних залоз, шийки матки та ендокринної системи (тиреїдит, нецукровий діабет, гіперпролактинемія, пангіпопітуїтаризм). Ураження



Рис. 3. Деструкція медіальної стінки лівої гайморової пазухи у хворого на ГПА.

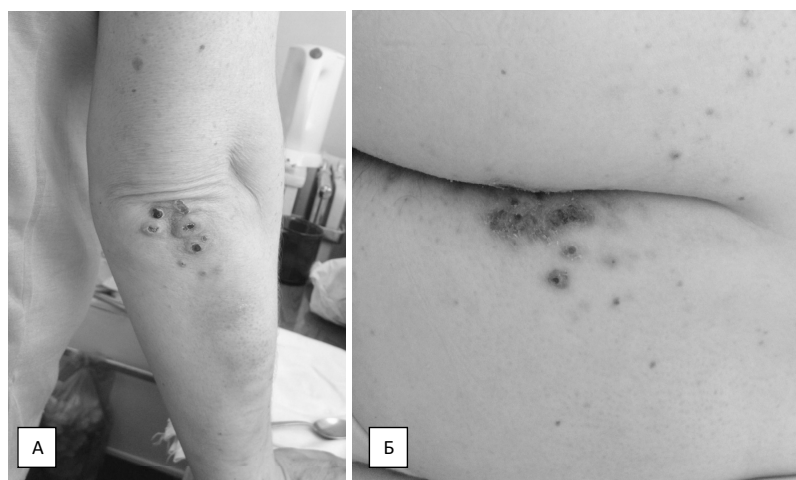


Рис. 4. Папуло-некротичні висипання на розгинальній поверхні ліктового суглобу (А) та в міжсідничній складці (Б).

молочних залоз виникає у 2-3 % хворих, рідко буває ізольованим, частіше супроводжується іншими проявами ГПА і характеризується появою ізольованого або множинних вузлів, виразки або потовщення шкіри над молочною залозою, ретракцією соска або виділеннями з сосків. У 1 % хворих на ГПА виявляють ураження шийки матки, що проявляються кровотечами та дифузною виразкою і некрозом слизової шийки матки при проведенні кольпоскопії [1]. За даними дослідження клініки Мейо, за період часу з 1996 по 2011 рік у них спостерігалось 9 хворих на ГПА з ураженням гіпофіза [3]. У двох хворих на ГПА нашої клініки в дебюті захворювання діагностовано нецукровий діабет.

За даними різних джерел, п'ятирічна виживаність хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти коливається в межах 68,0-86,8 % [7, 13, 24]. Нами проведено дослідження довготривалої виживаності хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти з визначенням предикторів низької виживаності, яке включало 49 хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти (ГПА – 27, МПА – 10, ЕГПА – 12), з середнім віком хворих – 48,5 років і середньою тривалістю спостереження – 62 міс. За час спостереження померли 6 хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти (12,2 %) – 4 хворих на МПА і 2 хворих на ГПА. Виживаність хворих на АНЦА-асоційованих васкулітів на 1, 3, 5 та 10 році спостереження становила 91,8 %, 87,6 %, 87,6 %, 76,7 %, відповідно. Гендерні та вікові кумулятивні функції виживання хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти не відрізнялися. Несприятливими прогностичними чинниками у хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти визначено підвищення рівня креатиніну більше 176 мкмоль/л та наявність геморагічного альвеоліту. Прогнозування перебігу ПСВ необхідне для вибору оптимальної терапевтичної стратегії, у т.ч. стосовно своєчасного застосування імунобіологічної терапії.

Лікування системних васкулітів включає індукцію ремісії і підтримуючу терапію. Вибір методу лікування залежить від наявності уражень життєво важливих органів. У 2016 році представлено оновлені рекомендації Європейської антиревматичної ліги (EULAR) та Європейської ренальної асоціації / Європейської асоціації діалізу і трансплантації (ERA-EDTA) з лікування АНЦА-асоційованих васкулітів [26]. Ці рекомендації базуються на результатах ряду рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, проведених під егідою EUVAS за останні 5 років, і в порівнянні з попередніми рекомендаціями [19] більшу роль відводять застосуванню імунобіологічної терапії, а саме ритуксимабу. Згідно рекомендацій, хворі на АНЦА-асоційовані васкуліти з ураженням життєво важливих органів можуть отримувати глюкокортикоїди (ГК) в поєднанні з циклофосфамідом (ЦФ) або з ритуксимабом для індукції ремісії (табл. 4). Комбінація метот-

рексату (МТ) (перорально або парентерально) чи мікофенолату мофетилу (ММФ) і ГК рекомендована як менш токсична альтернатива ЦФ для індукції ремісії у хворих без ураження життєво важливих органів, а хворим з швидко прогресуючою нирковою недостатністю (рівень креатиніну >500 мкмоль/л, або 5,7 мг/дл) чи геморагічним альвеолітом показана ад'ювантна терапія плазмаферезом. Для підтримуючої терапії рекомендовано застосування низьких доз ГК у поєднанні з азатіоприном (АЗ), ритуксимабом, МТ або ММФ. Тривалість підтримуючої терапії повинна становити не менше 2 років після досягнення стійкої ремісії. За наявності рефрактерного АНЦА-асоційованого васкуліту варто перейти від застосування ЦФ до ритуксимабу чи навпаки.

Серед 32 хворих з ГПА, які перебувають під нашим наглядом, ритуксимаб було застосовано у 3 хворих, у яких, незважаючи на стандартну терапію ЦФ і високі дози ГК, не вдавалося досягти стійкої ремісії. Схема лікування: 2 інфузії ритуксимабу по 1000 мг з інтервалом в 2 тижні. Ефективність лікування оцінювали за індексом клінічної активності васкулітів – Birmingham vasculitis activity score (BVAS), динаміці рівня антитіл до ПР-3 (ц-АНЦА), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) і відновленню пулу CD19+ В-лімфоцитів. Тривалість спостереження складає від 18 до 50 міс. У всіх хворих відзначали нормалізацію рівня ШОЕ, ц-АНЦА, зменшення дози ГК до 5 мг по преднізолону і можливість відміни ЦФ після першого циклу ритуксимабу. У двох хворих на фоні терапії ритуксимабом спостерігали повну ремісію гематуричного нефриту. У однієї хворої після трьох циклів ритуксимабу з інтервалом в 9 і 13 міс. виникла стійка ремісія з відсутністю рецидивів субглоткових стенозів. Серед побічних ефектів відзначено активацію хронічної герпетичної інфекції у 2 випадках. Появі клінічних проявів рецидивів захворювання передували підвищення рівня CD19 + В-лімфоцитів та ц-АНЦА, що було критерієм для проведення повторних курсів ритуксимабу (рис. 5 та 6).

Хоча ще не отримано віддалені результати застосування імунобіологічної терапії системних васкулітів, проте наявних в даний час даних цілком достатньо для того, щоб розглядати застосування ритуксимабу як оптимістичну альтернативу традиційної фармакотерапії АНЦА-асоційованих васкулітів. З метою оптимізації частоти проведення повторних курсів ритуксимабу доцільно проводити моніторинг рівнів CD19+ В-лімфоцитів та АНЦА.

Наведені в статті літературні дані та результати власних спостережень свідчать, що головною клінічною проблемою є гетерогенність клінічних проявів АНЦА-асоційованих васкулітів, неспецифічність ряду дебютних проявів, що в значній частині випадків обумовлює запізниті виникнення

Таблиця 4

Рекомендації EULAR/ERA-EDTA щодо лікування хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти

Рекомендації	Рівень доказовості	Ступінь рекомендацій
1. Рекомендовано лікування хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти проводити в експертних центрах або в тісній співпраці з ними	3	C
2. Позитивна біопсія підтверджує діагноз васкуліту і вона рекомендована для первинного встановлення діагнозу або при підозрі на рецидив захворювання	3	C
3. Для індукції ремісії вперше встановленого АНЦА-асоційованого васкуліту з ураженням життєво важливих органів рекомендовано застосування комбінації ГК і ЦФ або ритуксимабу	1 для ГПА/МПА, 3 для ЕГПА	A для ГПА/МПА, C для ЕГПА
4. Для індукції ремісії у хворих без ураження життєво важливих органів рекомендовано застосування комбінації ГК і МТ або ММФ	1B	B для МТ, C для ММФ
5. Для тяжкого рецидиву з ураженням життєво важливих органів рекомендовано застосування комбінації ГК і ЦФ або ритуксимабу	1 для ГПА/МПА, 3 для ЕГПА і ЦФ, 4 для ЕГПА і ритуксимабу	A для ГПА/МПА, C для ЕГПА і ЦФ, C для ЕГПА і ритуксимабу
6. Плазмаферез слід розглядати для хворих на швидко прогресуючий гломерулонефрит з рівнем креатиніну в сироватці крові ≥ 500 ммоль/л (5,7 мг/дл) Плазмаферез може також використовуватися для лікування важких форм дифузного геморагічного альвеоліту	1B 3	 B C
7. Для підтримання ремісії рекомендована комбінація низьких доз ГК і/або АЗ, або ритуксимабу, або МТ або ММФ	1B для ГПА/МПА, 3 для ЕГПА і АЗ	A для ГПА/МПА, C для ЕГПА і АЗ
8. Рекомендована тривалість підтримуючої терапії – не менше 24 місяців після досягнення стійкої ремісії	4	D
9. Хворим з відсутністю відповіді на індукційну терапію рекомендовано перехід від ЦФ до ритуксимабу або від ритуксимабу до ЦФ	3	C
10. Рекомендовано використовувати повне клінічне обстеження, а не аналіз АНЦА для вирішення питання про зміни в лікуванні	4	D
11. Рекомендовано контроль стійкої гематурії у хворих, яким застосовували ЦФ	2B	C
12. Після терапії ритуксимабом може спостерігатися гіпоімунглобулінемія, тому рекомендовано контроль рівня імунглобулінів перед кожним курсом ритуксимабу і у хворих з рецидивними інфекціями	3	C
13. Рекомендована періодична оцінка серцево-судинного ризику у хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти	2B	B
14. Рекомендовано ретельно пояснювати хворим суть захворювання, варіанти лікування, побічні ефекти лікування, а також короткотривалий і довготривалий прогнози	3	C
15. Рекомендовано оцінювати наявність та вплив супутніх захворювань	4	D

підозри на розвиток ПСВ. Визначення АНЦА має важливе діагностичне та прогностичне значення, однак відсутність цих антитіл у 20-50 % хворих та недостатньо висока їх специфічність створюють додаткові діагностичні проблеми, підкреслюють пріоритетне значення ретельного аналізу клінічної симптоматики та обумовлюють необхідність пошуку альтернативних, неімунологічних маркерів запально-некротичного ураження судин. Виживаність хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти насамперед визначається тяжкістю ураження нирок та розвит-

ком геморагічного альвеоліту. Своєчасне застосування патогенетичного лікування, включаючи анти-В-клітинну терапію, здатне суттєво поліпшити прогноз хворих з ПСВ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

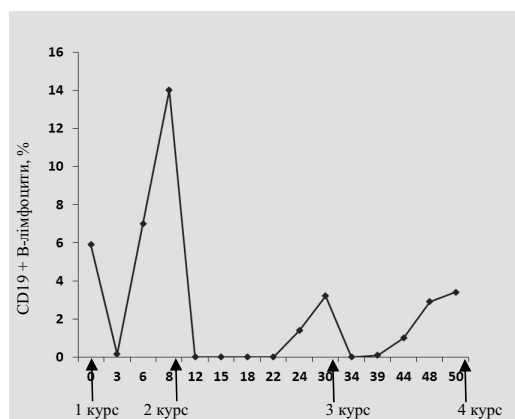


Рис. 5. Динаміка рівнів CD19+ В-лімфоцитів під час лікування ритуксимабом (хвора Т.)

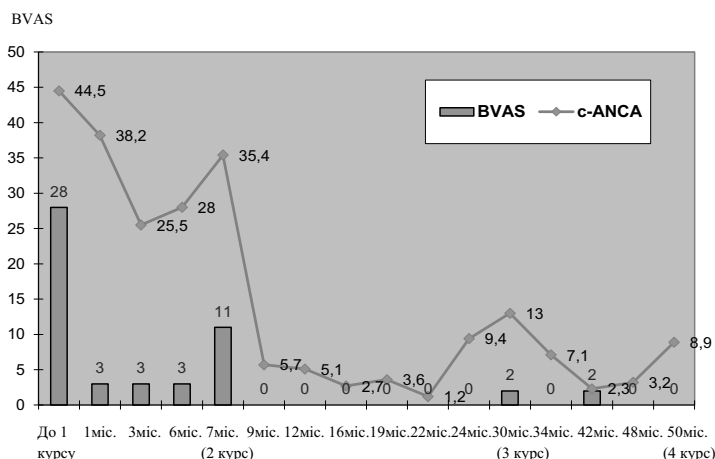


Рис. 6. Динаміка BVAS і титру ц-АНЦА під час лікування ритуксимабом (хвора Т.)

ЛІТЕРАТУРА

- Almouhawi H., Leao J. Wegener's granulomatosis: a review of clinical features and an update in diagnosis and treatment // J Oral Pathol Med. 2013. Vol. 42, No. 7. P. 507-516.
- Anderson G. et al. Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee // Q J Med. 1992. Vol. 83. P. 427-438.
- Cartin-Ceba R., Singh E. Pituitary dysfunction in granulomatosis with polyangiitis // La Presse Médicale. 2013. Vol. 42. P. 710-711.
- Comarmond C., Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment // Autoimmun Rev. 2014. Vol. 13. P. 1121-1125.
- Craven A. et al. ACR/EULAR-endorsed study to develop diagnostic and classification criteria for vasculitis (DCVAS) // Clin Exp Nephrol. 2013. Vol. 17. P. 619-621.
- Fauci A. Vasculitis // J Allergy Clin Immunol. 1983. Vol. 72, No. 3. P. 211-223.
- Flossmann O. et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis // Ann Rheum Dis. 2011. Vol. 70, No. 3. P. 488-494.
- Fujimoto S. et al. Comparison of the epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis between Japan and UK // Rheumatology. 2011. Vol. 2010. P. 1916-1920.
- Gonzalez-Gay M., Garcia-Porrúa C. Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain, 1988-1997. Clinical and epidemiologic aspects // Medicine (Baltimore). 1999. Vol. 78, No. 5. P. 292-308.
- Guillemin L., Visser H., Noel L. Antineutrophil cytoplasm antibodies in systemic polyarteritis nodosa with and without hepatitis B virus infection and Churg-Strauss syndrome – 62 patients // J Rheumatol. 1993. Vol. 20. P. 1345-1349.
- Hagen E. Standardisation of solid phase assays for ANCA determination // Nephrology. 1997. Vol. 3. P. 764-765.
- Hoffman G. et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients // Ann Intern Med. 1992. Vol. 116. P. 488-498.
- Holle J. et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63. P. 257-266.
- Jennette J.C. et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides // ARTHRITIS & RHEUMATISM. 2013. Vol. 65. P. 1-11.
- Kemna M. et al. ANCA as a predictor of relapse: useful in patients with renal involvement but not in patients with nonrenal disease // Am. Soc. Nephrol. 2015. Vol. 26. P. 537-542.
- Lightfoot R.W. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa // Arthritis Rheum. 1990. Vol. 33. P. 88-93.
- Lionaki S., Blyth E., Hogan S. The Role of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody Specificity for Myeloperoxidase or Proteinase 3 in Disease Recognition and Prognosis // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. P. 3452-3462.
- Martinez-Morillo M., Grados D. Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener). Description of 15 Cases // Reumatol Clin. 2012. Vol. 8. P. 15-19.
- Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis // Ann Rheum Dis. – 2009. Vol. 68. P. 310-307.
- Ntatsaki E., Watts R.A., Scott D.G. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis // Rheum. Dis. Clin. North. Am. 2010. Vol. 565. P. 447-461.

21. Radice A., Sinico R. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) // *Autoimmunity*. 2005. Vol. 38. P. 93-103.
22. Rnos Blanco J., Gymez Cerezo J., V6zquez Mucoz E. Clinical-biological and radiological study of Wegener's granulomatosis in a university hospital // *Rev Clin Esp*. 2005. Vol. 205, No. 8. – P. 367-373.
23. Savige J. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: A review of the clinical and laboratory features // *Kidney International*. 2000. Vol. 57. P. 846-862.
24. Slot M. et al. Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement // *Kidney Int*. 2003. Vol. 63. P. 670-677.
25. Tural C. et al. Granulomatosis de Wegener: descripciyn de 6 pacientes // *Med Clin*. 1992. Vol. 99, No. 5. P. 63-66.
26. Yates M., Watts R., Bajema I. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis // *Ann Rheum Dis*. 2016. Vol. 75, No. 9. P. 1583-1594.
27. Watts R.A., Scott D.G.I. *Epidemiology of vasculitis* // *Vasculitis*. 2nd ed. Oxford University Press. 2008. Vol. 250. P. 7-22.
28. Watts R.A. *Vasculitis in Clinical Practice* Oxford University Press. 2008. P. 4-5.

Отримано 07.11.2017

АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫЕ ВАСКУЛИТЫ: ГЕТЕРОГЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ПРОГНОЗ, СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Яременко О.Б., Петелицька Л.Б.

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ, Україна

Резюме. В статье освещены новые взгляды на классификацию и номенклатуру системных васкулитов, значение выявления антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) в диагностике и прогнозировании течения заболевания. Представлены данные литературы и собственных исследований клинических проявлений АНЦА-ассоциированных васкулитов. Анализируя первые клинические проявления у 41 больного гранулематозом с полиангиитом, мы выделили четыре варианта дебюта: с поражением ЛОР-органов (n=21), с поражением легких без вовлечения верхних дыхательных путей (n=8), с поражением кожи, суставным синдромом и лихорадкой (n=7) и другие варианты (n=5). В дебюте заболевания наиболее частыми проявлениями были лихорадка (76 %), поражение ЛОР-органов (51 %), кожи (41 %), нервной системы (39 %) и артриты/артралгии (37 %). В развернутой картине гранулематоза с полиангиитом по сравнению с дебютом чаще отмечали поражения кожи (66 % против 41 %), нервной системы (51 % против 39 %), почек (41 % против 10 %), легких (63 % против 30 %), глаз (32 % против 10 %) и миалгии (34 % против 12 %). Среди поражений ЛОР-органов преобладали синусит (n=19), ринит (n=8) и отит (n=6), реже диагностировали ларинготрахеит, субглоточный стеноз, седловидную деформацию носа, разрушение стенок придаточных пазух, гранулема придаточных пазух и мастоидит. Приведены последние клинические рекомендации по лечению больных АНЦА-ассоциированными васкулитами, включая использование иммунобиологической терапии, а также описаны результаты собственного опыта использования иммунобиологической терапии у больных гранулематозом с полиангиитом.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированные васкулиты, гранулематоз с полиангиитом, клинические проявления, прогноз, иммунобиологическая терапия, ритуксимаб.

ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS: HETEROGENEITY OF CLINICAL MANIFESTATIONS, PROGNOSIS, CURRENT OPPORTUNITIES OF PHARMACOTHERAPY

Yaremenko O.B., Petelytska L.B.

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. The article highlights the new views on classification and nomenclature of systemic vasculitis, the meaning of detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in the diagnosis and prognosis of the disease. The literature data and own research regarding clinical manifestations of ANCA-associated vasculitis are presented. Analyzing the first clinical manifestations in 41 patients with granulomatosis with polyangiitis, we identified four variants of the debut: with involvement of ENT organs (n=21), with lung lesions without involvement of the upper respiratory tract (n=8), with skin lesions, joint involvement and fever (n=7) and other variants (n=5). Fever (76%), involvement of ENT organs (51%), skin (41%), nervous system (39%) and arthritis/arthralgia (37%) were the most frequent first manifestations of granulomatosis with polyangiitis. In comparison with the presenting features there were more often lesions of the skin (66% vs. 41%), nervous system (51% vs. 39%), kidneys (41% vs. 10%), lungs (63% vs. 30%), eyes (32% vs. 10%) and myalgia (34% vs. 12%) throughout course of disease. Among the lesions of the ENT organs, sinusitis (n=19), rhinitis (n=8) and otitis (n=6) were predominate, laryngotracheitis, sublottic stenosis, saddle-shaped deformation of the nose, destruction of the walls of the paranasal sinuses and mastoiditis were diagnosed less frequently. The latest clinical recommendations for treating patients with ANCA-associated vasculitis, including the use of immunobiological therapy are presented, as well as describing of the results of our own experience in the using of immunobiological therapy in patients with granulomatosis with polyangiitis.

Keywords: ANCA-associated vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, clinical features, prognosis, immunobiological therapy, rituximab.