

Традиционные подходы и новые возможности в лечении ANCA-ассоциированного васкулита. Клинические примеры

М. С. Ветшева¹, К. Э. Лосс², О. Л. Подкорытова², Е. Н. Дьякова²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 13» Департамента здравоохранения г. Москвы

Traditional approaches and new opportunities in treatment of ANCA-associated vasculitis *Clinical examples*

M. S. Vetsheva, K. E. Loss., O. L. Podkorytova, E. N. Dyakova

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, City Clinical Hospital No. 13; Moscow, Russia

Резюме

ANCA-ассоциированные системные васкулиты — это группа аутоиммунных заболеваний, поражающих сосуды мелкого калибра с развитием некротизирующего васкулита, для которых характерна разнообразная клиническая картина с вовлечением в воспалительный процесс жизненно важных органов — легких, почек, ЛОР-органов, ЦНС, желудочно-кишечного тракта и с серьезным прогнозом. Лечение ANCA-СВ включает в себя терапию кортикостероидами, цитостатиками, моноклональными антителами. Однако при развитии жизнеугрожающих состояний (кровохарканье, легочное кровотечение, цереброваскулит) применяются аферентные методы лечения: терапевтический плазмаобмен, терапевтический плазмаферез (ТРЕ) и двойная каскадная плазмафильтрация (ДФФП).

Ключевые слова: ANCA-ассоциированный васкулит, терапевтический плазмаферез, двойная каскадная плазмафильтрация.

Summary

ANCA-associated vasculitis is a group of autoimmune diseases affecting small caliber vessels with the development of necrotizing vasculitis, which are characterized by a diverse clinical picture with the involvement of the inflammatory process of vital organs — lungs, kidneys, upper respiratory tract, central nervous system, gastrointestinal tract — and with a serious prognosis. The treatment of ANCA-CB includes therapy with corticosteroids, cytostatics, monoclonal antibodies. However, with the development of life-threatening conditions (hemoptysis, pulmonary bleeding, cerebrovascular) aferente treatments are used, i.e. herapeutic plasma exchange, therapeutic plasmapheresis (TPE) and double filtration plasmapheresis (DFPP).

Key words: ANCA-associated vasculitis, therapeutic plasmapheresis, double filtration plasmapheresis.

Современное состояние проблемы

Классификация системных васкулитов (СВ) в течение многих десятилетий оставалась сложной задачей. Научные исследования, выполненные в последние годы, позволили внести определенную ясность в понимание процессов развития системных васкулитов. Важным этапом стало формирование понятий о некротизирующих васкулитах и выделении группы ANCA-ассоциированных СВ.

На согласительной конференции в Чэпел Хилле (Chapel Hill, США, 2012) [1] васкулиты было решено разделять в зависимости от калибра поражаемых сосудов.

Однако международной группой экспертов — членов Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR), Европейской ассоциации по изучению болезней почек (European Renal Association — European Dialysis and

Transplant Association, ERA-EDTA) и Европейского общества изучения васкулитов (European Vasculitis Society, EUVAS) проводилась масштабная работа, в итоге которой были согласованы и в начале 2016 года опубликованы новые рекомендации по диагностике и лечению СВ, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) [2, 3], к которым относят гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА).

Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), поражают сосуды мелкого и среднего калибров с развитием некротизирующего васкулита и характеризуются отсутствием (или небольшим количеством) отложения

иммунных депозитов, потреблением комплемента (малоиммунные — рауси-иммунный васкулит). При этих заболеваниях определяется гиперпродукция ANCA со специфичностью к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе-3 (PR-3).

Как указывалось выше, согласно новой классификации привычный гранулематоз Вегенера принято называть гранулематоз с полиангиитом (ГПА) и микроскопический полиангиит с вовлечением в патологический процесс почек до 80–90%; изолированный почечный васкулит (без характерных системных проявлений), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарга-Стросса), при котором поражение почек отмечают в 24–40% случаев.

За последние десятилетия в мире отмечена тенденция к увеличению распространенности

ANCA-ассоциированного васкулита (ANCA-AB). Заболеваемость ANCA-AB колеблется от 4 до 250 случаев на 100 тысяч человек в год. Пик заболеваемости приходится на 45–55 лет, мужчины болеют несколько чаще, чем женщины.

Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера): распространенность на 100 тысяч человек — 8,5 (2 + 12); средний возраст начала заболевания — 45 (1–76) лет;

Микроскопический полиангиит: распространенность на 100 тысяч человек — 6,8 (5,9 + 17); средний возраст начала заболевания — 60 (15–88) лет;

Распространенность эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (Черджа-Строс): на 100 тысяч человек — 2,4 (0,9 + 3,1); средний возраст начала заболевания — 53 (38–63) года. [4, 5, 6]

По данным эпидемиологических исследований, в настоящее время наметилась тенденция к росту заболеваемости системными васкулитами, что, впрочем, может быть связано с улучшением диагностики этих заболеваний.

ANCA-ассоциированный васкулит является наиболее частой причиной острого почечного повреждения (ОПП) у лиц пожилого возраста. Пожилые пациенты с ANCA-AB имеют более тяжелые органые поражения, наиболее восприимчивы к вторичной инфекции, в результате чего имеют худший прогноз заболевания по сравнению с более молодыми пациентами. ANCA-AB у пожилых пациентов протекает с распространенным поражением легких, что способствует развитию последующей легочной инфекции на фоне иммуносупрессивной терапии. Возраст и легочная инфекция являются независимыми предикторами смерти. Все это затрудняет результат лечения и заставляет взвешивать все риски и преимущества инициирования иммуносупрессивной терапии [7].

С учетом поражения жизненно важных органов почек и легких, трудностью и возможной фатальностью лечения необходимы быстрая диагностика и своевременное начало патогенетической терапии [8].

Достижение понимания патогенеза системных васкулитов с поражением сосудов мелкого калибра относится к 80-м годам XX века, когда J. Savige и соавт. сообщили о выявлении антител, реагирующих с человеческими нейтрофилами (антинейтрофильные цитоплазматические антитела, АНЦА) у больных с некротизирующими гломерулонефритами.

Как известно, в патогенезе развития некротизирующего васкулита активное участие принимают В-клетки и плазмциты, которые производят ANCA. Цитоплазматические ANCA-антигены высвобождаются на поверхности нейтрофилов и активируют альтернативный путь комплемента, вызывающий некротическое воспаление сосудов. Происхождение ANCA до настоящего времени неизвестно, но они связаны с генетически детерминированной HLA-специфичностью типа В 7, В 8, DR 2, однако, по мнению ведущих специалистов, пусковым моментом могут быть перенесенные вирусные инфекции.

В настоящее время уточнены патогенетические механизмы эндотелиального повреждения: интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли (TNF) увеличивают экспрессию Р- и Е-селектина на поверхности нейтрофила, что ведет к возрастанию адгезии нейтрофилов к эндотелию и трансмиграции нейтрофила с высвобождением цитокинов и повреждением эндотелия [9]. Патогенность ANCA подтверждается в исследованиях *in vitro* R. J. Falk с соавт. [10], где было показано также, что в присутствии ANCA возрастает адгезия нейтрофилов к эндотелиальной стенке, трансмиграция их через эндотелий и дегрануляция с высвобождением цитокинов и хемокинов.

В. Н. Ewert [11] показал в своем исследовании, что при инкубации с нейтрофилами и ANCA происходит повреждение эндотелиальных клеток, то есть ANCA способны *in vitro* вызывать нейтрофил-обусловленное воспаление и эндотелиальное повреждение.

Известно, что ANCA-антитела (ANCA-AT), продуцируемые В-лимфоцитами, были открыты

в 1985 году [12]. Это семейство антител, которые реагируют с различными компонентами первичных гранул цитоплазмы: нейтрофилов, лизосом и моноцитов. Идентифицированы два различных образца свечения — цитоплазматическое, направленное против протеиназы-3 (PR-3 [с-ANCA]), и миелопероксидазы (МПО [р-ANCA]). ANCA-антитела выявляются в большинстве случаев (около 90 %) активного васкулита (антитела к PR-3 или МПО). Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера, ГПА) имеет более тесную ассоциацию с с-ANCA. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарга-Стросса, ЭГПА) — с р-ANCA (МПО), а микроскопический полиангиит (МПА) — и с р-ANCA, и с с-ANCA.

Вместе с тем в 10 % случаев даже при активном васкулите ANCA не обнаруживаются. Также выделяют изолированный почечный васкулит, при котором отсутствуют системные проявления, но имеется клиника гломерулонефрита (ГН) с гиперпродукцией ANCA-AT. Отсутствие ANCA не исключает диагноза ANCA-AB. С другой стороны, ANCA могут быть обнаружены у больных с другими аутоиммунными заболеваниями, воспалительными заболеваниями кишечника, туберкулезом, инфекционным эндокардитом, эхинококкозом, опухолями легких, о чем свидетельствуют немногочисленные публикации [13].

Не так давно обнаружен еще один тип аутоантител, направленный против лизосомального мембранного белка-2 (anti-LAMP-2), выявляемый у anti-PR 3 и anti-MPO позитивных пациентов с активным васкулитом. Anti-LAMP-2 вызывает апоптоз эндотелиальных клеток микрососудистого русла и малоиммунный некротизирующий гломерулонефрит [14].

Интересно, что антитела к комплементарной PR-3 могут перекрестно реагировать с плазминогеном С и анти-плазминогеновыми антителами, обнаруживаемыми у четверти пациентов, с ними связывают высокую частоту венозных тромбозомболических осложнений при ГПА [15]. Они в состоянии тормозить фибринолиз

и ассоциированы с увеличением процента клубочков с фибриноидным некрозом, клеточными полулуниями и более тяжелым снижением почечных функций.

Уточняется роль комплемента в патогенезе ANCA-AB. Недавно было показано, что иммуноглобулин, выделенный от больных с ANCA-AB (и с МРО и с PR-3), может вызывать активацию комплемента в нейтрофилах, а вытяжка из активированных нейтрофилов способна активировать комплемент в нормальной сыворотке с образованием C-5a и нейтрофил-обусловленным воспалением [16].

Для большинства аутоиммунных заболеваний характерна генетическая предрасположенность в сочетании с инициирующим (бактериальным, инфекционным) фактором. Прогноз при ANCA-AB в отсутствии лечения неблагоприятный, и большинство пациентов умирают в течение первого года болезни вследствие неуклонного прогрессирования заболевания в виде развития тяжелого повреждения легких и легочного кровотечения, острого панкреатита, некрозов слизистой кишечника с профузным кровотечением, поражения ЦНС (цереброваскулит, полинейропатия), поражения сердечно-сосудистой системы (перикардит), быстро прогрессирующего гломеруло-нефрита (БПН) с неизбежным развитием терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН). Даже при применении патогенетической терапии, включающей стандартные иммуносупрессивные препараты (кортикостероиды, циклофосфамид), кумулятивная пятилетняя выживаемость составляет около 70 %, причем 25 % из выживших пациентов остаются на постоянной заместительной почечной терапии (диализзависимые). Известно, что ANCA-AB свойственно рецидивирующее течение, несмотря на патогенетическую терапию.

Для мониторинга течения и прогноза системных васкулитов используют оценку активности и степени повреждения органов по индексу клинической активности васкулита — Birmingham vasculitis activity score (BVAS) и индексу степени повреждения — Vasculitis damage index (VDI) [17].

Индекс BVAS включает в себя симптомы или признаки вовлечения в патологический процесс девяти различных систем органов. Учитывают признаки, обусловленные только васкулитом, которые присутствуют на момент осмотра, а также возникшие или усугубившиеся в течение последнего месяца. Индекс VDI отображает наличие у больного признаков необратимых изменений в 11 системах органов, которые обусловлены воспалительным процессом в сосудах, лечением васкулита или возникшими с момента дебюта повреждениями, не связанными с васкулитом. В динамике индекс VDI может оставаться на прежнем уровне или увеличиваться, но никогда не уменьшается.

В стандартную терапию, которую проводят профильные специалисты, входят глюкокортикоиды и цитостатики. С учетом иммуносупрессивного действия назначаемых препаратов имеется высокий риск инфекционных осложнений, миелотоксичность, онкогенность. В связи с этим в настоящее время проводится и альтернативный метод лечения больных с СВ, который был предложен с 2011 года в Европе, а в РФ с 2013-го применяется генно-инженерный биологический препарат Ритуксимаб (RTX), который считают более безопасным в плане развития побочных эффектов. Ритуксимаб оказывает более селективный эффект, специфически связываясь с трансмембранным антигеном CD 20, который локализуется на поверхности В-клеток, не действуя на стволовые клетки из-за отсутствия на них антигена [18].

Однако пациентам с тяжелым течением заболевания показано включение в состав комплексной терапии сеансов эфферентных методов лечения. Именно их использование с учетом индивидуальных особенностей пациентов и проявлений заболевания позволит, на наш взгляд, улучшить результаты лечения. Ниже для демонстрации исходов комплексной терапии представлены клинические примеры.

В течение длительного времени при ANCA-васкулитах использовался метод плазмаобмена (TPE), который применяется и при других аутоиммунных заболеваниях. Как

известно, методика TPE заключается в отделении плазмы из крови путем фильтрации через большие поры мембраны плазменного фильтра, где идет отделение плазмы от форменных элементов крови, которые впоследствии возвращаются в сосудистое русло пациента, а плазма удаляется. Чтобы поддерживать внутрисосудистый объем, удаленная плазма замещается субститутом различного состава в зависимости от показаний. Это может быть либо только свежемороженая плазма (СЗП), либо комбинация СЗП (80 % объема) с 5-процентным раствором альбумина (20 % объема). По понятным причинам используют плазму в среднем от 3–4 доноров, что может вызвать развитие различных осложнений, в том числе и такого грозного, как синдром TRALI.

В процессе проведения TPE удаляются такие патологические белки, как иммунные комплексы и цитокины. Удаление этих веществ представляет собой основной механизм действия TPE. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что TPE оказывает иммуномодулирующий эффект не только путем удаления Ig, но и влияя на Т-клетки, сдвигая баланс Th1/Th2, т. е. ведет к подавлению Th2, Th3 и Th17, а также увеличению канканавалина-А, обладающего ярко выраженной митогенной активностью в отношении Т-лимфоцитов [19].

Клинический пример 1

Больная А., 28 лет. Из анамнеза: в 2015 году первая беременность, на 38-й неделе гестоз второй половины беременности (отеки ног, протеинурия, АД 140/90 мм рт. ст.) Выполнено кесарево сечение. Через три месяца после родоразрешения контроль лабораторных данных — без патологии, однако появились боли в ногах, покраснение глаза, обратилась к ревматологу по месту жительства, данных за системное заболевание не получено. Проведение какого-либо лечения не рекомендовано. Вышеуказанная симптоматика самостоятельно регрессировала. В последующем чувствовала себя хорошо, к врачам не обращалась.

В начале февраля 2018 года появились заложенность носа, носовые кровотечения, повышение температуры тела с 37,5 до 38 °С. На амбулаторном этапе диагностирован гайморит и назначена антибактериальная терапия (амоксиклав 1 000 мг два раза в день семь дней). На этом фоне сохранялась лихорадка. При проведении флюорографии — без очаговой патологии. Лабораторно СОЭ 33 мм/час, СРБ 55 мг/л, эритроцитурия до 15 в поле зрения. Назначен вильпрофен — принимала в течение пяти дней без положительного эффекта. Через 13 дней назначена рентгенография — пневмония в верхних долях обоих легких. Присоединилась осиплость голоса. В связи с отсутствием положительной динамики при амбулаторном лечении пациентка госпитализирована по СМП в ГКБ № 52. В приемном отделении выполнена КТ органов грудной клетки (КТ-ОГП) — инфильтративные изменения в верхних долях, прикорневых и кортикальных отделах. При поступлении: лейкоциты $13 \times 10^9/\text{л}$, гранулоциты 73,6%, лимфоциты 13,7%, гемоглобин 110 г/л. Была госпитализирована в шестое терапевтическое отделение, где назначена комплексная антибактериальная терапия (леобег, цефтриаксон), проведено поэтапное дообследование: левосторонний гайморит, фронтит, затем присоединился левосторонний экссудативный средний отит (13.03.18) (выполнено шунтирование барабанной полости левого уха), активный нефритический синдром с сохраненной азотовыделительной функцией почек.

Лабораторно: в общем анализе мочи белок 0,92 г/л, эритроциты 1 107,2 кл/мкл, лейкоциты 42 кл/мкл, СРБ 113–177 мг/л, общий белок 77,0 г/л, мочевина 2,5 ммоль/л, креатинин 79,4 мкмоль/л, Нв в динамике 89 г/л., тромбоциты 344 тыс., лейкоциты 7,6 тыс. Гемостазиограмма: фибриноген 1,9 г/л (N 2–4), протромбиновое время 19,2 с (контроль 16,6), ПТИ 83,33 % (N 85–105), АЧТВ 34,7 с (N 24–34), МНО 1,24 (N 0,85–1,15) На фоне проводимой антибактериальной терапии — без положительной динамики, сохранялась

лихорадка, появилось кровохарканье. При повторном КТ органов грудной клетки от 15.03.18 отрицательная динамика.

Таким образом, динамика клинической картины, лабораторных и прочих обследований позволила заподозрить системный ANCA-ассоциированный васкулит, выполнен анализ крови на системные заболевания, получен высокий титр анти-тел к протеиназе-3 более 200 МЕ/мл, т.е. в ходе госпитализации у пациентки диагностирован системный ANCA-ассоциированный васкулит с гиперпродукцией антител к протеиназе-3. По BVAS индексу: активность васкулита составила 18 баллов. С ухудшением состояния пациентка 15.03.18 переведена в отделение реанимации, где немедленно начата комплексная патогенетическая терапия. В процессе лечения проведены шесть сеансов ПФ, первые три из них ежедневно без использования гепарина, затем через день. Объем замещения свежемороженой плазмой 2 000 мл, скорость кровотока 120–130 мл, с предварительной и последующей премедикацией метипредом суммарно 3 250 мг и обязательным введением октагама по 5,0 г после каждого ПФ (всего 35 г).

С 17.03.18 пациентка переведена на таблетированные формы преднизолона по восемь таблеток в сутки, с 24.03.18 прием преднизолона в дозе 12 таблеток.

С учетом сохраняющейся активности основного заболевания, так как при повторном иммунологическом исследовании титр антител к протеиназе-3 не снижался, 19.03.18 введен циклофосфан в дозе 800 мг внутривенно, введен октагам в дозе 10 г внутривенно.

На фоне проводимой терапии состояние пациентки с положительной динамикой, кровохарканье не рецидивировало, кашель не беспокоит, голос восстановился в полном объеме, уровень гемоглобина стабилизировался, уровень СРБ снизился, при контроле КТ органов грудной клетки — положительная динамика, пациентка переведена в профильное отделение для дальнейшего лечения. Таким образом, на наш взгляд, выбор именно

плазмаобмена в данной ситуации является оптимальным в комплексной терапии активно протекающего ANCA-ассоциированного васкулита, одним из грозных проявлений которого является кровохарканье.

Как известно, альтернативой ТРЕ может служить каскадная фильтрация плазмы (DFPP).

Каскадная фильтрация плазмы (DFPP) — один из современных, хорошо изученных методов афереза, основанный на двойной фильтрации плазмы больного. DFPP направлен на удаление из плазмы больного целого ряда аутоантител, вирусов, иммунных комплексов, холестерина и т.д., являющихся причинами ряда заболеваний без использования донорской плазмы или замещающих растворов. Как известно, метод DFPP включает применение двух фильтров: сепаратора плазмы и сепаратора компонентов плазмы.

С помощью первого фильтра внутрисосудистая жидкость разделяется на плазму и форменные элементы крови, на втором из плазмы выделяются молекулы больших размеров и сбрасываются в дренаж. Плазма, проходя через сепаратор плазмы (Plasmaflo OP), затем разделяется на компоненты большего и меньшего молекулярного веса с помощью сепаратора компонентов плазмы (Cascadeflo EC). Плазмасодержащие вещества большого молекулярного веса, включая патогенные субстанции, удаляются. Вещества с меньшим молекулярным весом, включая такие важные, как альбумин, возвращаются обратно пациенту. Фильтры Cascadeflo представлены четырьмя группами мембран с различным размером пор: EC-20W, EC-30W, EC-40W и EC-50W. Cascadeflo EC-20W обладает самым маленьким размером пор, а EC-50W — самым большим. EC-30W (и EC-20W) в основном удаляют IgG (молекулярный вес ~ 150 000 Да). При DFPP удаляется до 75 % Ig G. Так как одновременно удаляется до 40 % альбумина, необходимо его использование в качестве замещающего раствора [20, 21].

Эта методика имеет свои неоспоримые преимущества перед ТРЕ главным образом за счет возврата

собственной плазмы пациента; таким образом, исключаются риски инфицирования гемотрансмиссивными инфекциями, снижая риск возникновения аллергических реакций, реакций на переливание больших объемов СЗП, что дает возможность обработки гораздо большего объема плазмы крови, чем при ТРЕ. При использовании DFPP существенно возрастает селективность терапии (при ТРЕ удаляются не только патогенные субстанции, но и важные для организма вещества), таким образом, снижается риск развития инфекций. Однако могут возникать ситуации, при которых появляется необходимость ежедневных сеансов DFPP, сопровождающихся значительным снижением белков плазмы крови. Как правило, введение альбумина и (или) свежезамороженной плазмы требуется на 5–6 сессии КПФ.

Клинический пример 2

Больной Ш., 68 лет. Из анамнеза: со слов больного, при ежегодных диспансеризациях (последняя около двух лет назад) об изменениях в анализах крови и мочи не говорили, при эпизодическом измерении артериального давления 135/80 мм рт. ст. Около полутора лет назад впервые зафиксировано повышение артериального давления до 160/80 мм рт. ст., гипотензивные препараты не принимал. Ухудшение состояния с середины декабря 2017 года, когда отметил появление малопродуктивного кашля и повышение температуры тела до субфебрильных цифр. К врачам не обращался. 05.01.18 в связи с ухудшением самочувствия и повышением температуры тела до 39 °С госпитализирован в одну из городских больниц, где был установлен диагноз «пневмония», проводилась антибактериальная терапия в течение 10 дней с положительным эффектом; однако в день выписки дома вновь отметил повышение температуры тела до 39,0 °С, вызвал бригаду СМП, проводилась симптоматическая терапия без эффекта.

В связи с сохраняющейся лихорадкой 18.01.18 повторно госпитализирован в другую больницу с диагнозом «лихорадка неясной этиологии».

При лабораторном исследовании обращает на себя внимание лейкоцитоз до 17 тыс., креатинин 119–142 мкмоль/л. После проведения курса антибактериальной терапии (цефотаксим + левофлоксацин.) 24.01.18 был выписан с диагнозом «обострение хронической инфекции мочевых путей», что подтверждено лабораторными исследованиями.

Однако в течение двух дней после выписки сохранялась фебрильная лихорадка, вечером 26.01.18 отметил перебои в работе сердца и резкую слабость. Вновь бригада СМП доставила пациента в одну из клиник города Москвы, в которой, минуя приемное отделение, пациент госпитализирован в ОРИТ с впервые выявленной фибрилляцией предсердий, гипотонией до 80/60 мм рт. ст. После проведенного лечения синусовый ритм был восстановлен. При исследовании крови отмечено повышение креатинина с 216 до 747 мкмоль/л., 30.01.18 переведен в многопрофильную больницу с отделением нефрологии. При обследовании: Rg-ОГК без острой патологии; при УЗИ размеры правой почки 125 × 54 мм, левой — 119 × 53 мм, ЧЛС не расширена. Выполнен полный комплекс лабораторных исследований, наиболее значимыми из которых: в общем анализе мочи протеинурия 7 г/л., эритроцитурия 1–3 в поле зрения, лейкоцитурия 5–9 в поле зрения, суточная экскреция белка 0,06 г/сут. Общий анализ крови: Нв 99–79 г/л, тр. 401–326 тыс., лейкоциты 19,9–15,2 тыс., общий белок 59–58 г/л, мочевины 43,5–53,8 ммоль/л, креатинин 1202 мкмоль/л, калий 5,7 ммоль/л, что свидетельствует о нарастающем почечном повреждении. Вместе с тем исследованы маркеры на наличие системных заболеваний, выявлено повышение АТ к МПО выше 8 Ед/мл ($N < 1$), на основании чего можно предположить наличие СВ.

Проводимая терапия: аллопуринол, бисопролол, эральфон, ликферр, метопролол, фрагмин, сеансы гемодиализа 02, 03 и 06.02.18, что позволило снизить уровень уремии. Однако патогенетическая терапия СВ не была начата, так как в связи с сохраняющейся диализпотребной почечной

недостаточностью и активным нефритическим синдромом больной переведен в ГКБ № 52, где экстренно проведен консилиум с участием ведущих специалистов: нефрологов, ревматологов, гематологов, кардиологов, терапевтов, фармакологов и реаниматологов. «Учитывая данные ранее проведенного обследования, наличие 7% плазматических клеток в миелограмме, нельзя полностью исключить плазмоклеточную дискразию с развитием ОПП. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 6 мл/мин. С целью исключения паранеопластического гемобластоza выполнены стерильная пункция (плазматических клеток 7,6%) и иммунохимическое исследование крови и мочи в ГНЦ РАМН — моноклональной секреции нет. Лабораторно выявлен высокий титр АТ к МПО (160 МЕ/л); выполнена КТ органов грудной клетки, придаточных пазух и височных костей — картина соответствует воспалительным изменениям по типу бронхопневмонии в нижних долях обоих легких и верхней доли справа; картина невыраженного воспаления верхнечелюстных пазух и клеток решетчатого лабиринта. Таким образом, у пациента с БПН, ОПП, имеет место ANCA-ассоциированный васкулит с гиперпродукцией АТ к МПО».

По BVAS-индексу активность васкулита составила 18 баллов.

После госпитализации отмечено нарастание лейкоцитоза 7,5–12,0 тыс., СРБ 104–178 мг/л, в связи с чем назначена антибактериальная терапия тациллином с положительным эффектом и патогенетическая пульс-терапия метипредом 1000 мг № 3 с последующим переводом на преднизолон 12 таб./сут. Параллельно с иммуносупрессивной терапией через день проводилась КПФ, которая чередовалась с ЗПТ (сеансы гемодиализа). Всего за время лечения выполнено пять сеансов каскадного плазмафереза с введением ИГ «Вена» 2,5 г внутривенно после КПФ.

КПФ выполнялся на аппарате Plasauto Σ с использованием фильтров Plasmaflo OP-05W(L), Cascadeflo EC-50W. Объем перфузии плазмы: 2,5–3,0 ОЦП. Скорость кровотока

130–150 мл/мин. В качестве антикоагулянта использовался гепарин со скоростью 1000 Ед/ч.

Ухудшение состояния с 19.02.18, когда перед очередным сеансом гемодиализа отмечены нарастание одышки, выраженная слабость, по тяжести состояния был переведен в ОРИТ.

В отделении реанимации проводилась коррекция анемии (переливание отмытых эритроцитов и последующая стимуляция эритропоэза препаратом Эральфон по 2000 МЕ три раза в неделю. Учитывая продолжающуюся лихорадку (38,0 °С), выполнено КТ-исследование ОГК, по данным которой выражена отрицательная динамика — двухсторонняя полисегментарная пневмония с выпотом в правую плевральную полость. Коррекция антибактериальной терапии (меропенем 2 г/сут. внутривенно, бисептол 480 мг/сут. внутривенно).

С целью усиления патогенетической терапии внутривенно введено 7,5 г пентаглобина, 08.03.18 введен Ритуксимаб 500 мг внутривенно с предварительным введением хлоропирамина и метилпреднизолона. Больной переведен в профильное отделение.

На фоне комплексной терапии состояние с положительной динамикой: температура тела нормализовалась, лейкоцитоза нет, уровень Нв стабильный 87 г/л, отмечается значительное увеличение диуреза (до 1,5 л/сут.). СКФ 10 мл/мин., однако повышение креатинина (с 514 по 577 мкмоль/л) и мочевины (с 24,7 по 29,9 ммоль/л) в междиализный период позволило предположить наличие возможной диализпотребной почечной недостаточности. С улучшением состояния пациент выписан на амбулаторное лечение с рекомендациями приема преднизолона как поддерживающей терапии.

Таким образом, проведение лекарственной патогенетической терапии с чередованием КПФ с сеансами ГД позволило добиться улучшения состояния по основному процессу.

Использование КПФ, на наш взгляд, является перспективным направлением, однако не следует утверждать, что он может быть показан всем пациентам. Как известно,

проведение любых афферентных методов лечения подразумевает использование гепарина, в связи с чем после проведения одной процедуры обязательным является исследование основных показателей гемостаза. Например, при наличии у пациентов тяжелых геморрагических осложнений (легочное кровотечение и др.) на фоне основного заболевания, по нашему мнению, целесообразно использовать ТРЕ в связи с возможностью дотации факторов свертывания крови при использовании значительного количества донорской плазмы, что может улучшить показатели гемостаза. Не исключается возможность альтернирующего использования двух методов афереза, а именно на первом этапе ТРЕ, при нормализации основных показателей гемостаза — КПФ.

Клинический пример 3

Больной К., 25 лет. Анамнез: считает себя больным с января 2014 года, когда появились выраженные боли в крупных суставах, обследовался у ревматолога, выявлено повышение мочевой кислоты, соблюдал диету, для обезболивания были назначены НПВП. В конце апреля 2014 года: озноб, слабость, повышение температуры тела до 38,0 °С. Принимал самостоятельно жаропонижающие препараты, продолжал ходить на работу. В начале мая появилась выраженная слабость (не смог встать на работу), боль в горле при глотании, повышение температуры тела до 38,0 °С. В течение пяти дней самостоятельно принимал амоксилав, что не приводило к улучшению состояния, сохранялась выраженная слабость, в связи с чем вызвал СМП, госпитализирован в инфекционную больницу с направительным диагнозом «лакунарная ангина». При госпитализации на коже рук мелко-папулезная сыпь, которая со временем приобрела характер геморрагической. На тыле левой стопы имелся очаг изменения кожи синюшно-багрового цвета диаметром 6–7 см; петехии на слизистой твердого и мягкого неба, щек. На миндалинах налета не было. Подчелюстные лимфоузлы увеличены до 1,5 см. При кашле в течение

последних пяти дней незначительные прожилки крови в мокроте. При лабораторном обследовании (ОАК) выявлено от 15, 18, 19.05.14 соответственно: Нв 96–80–80 г/л; нарастание лейкоцитоза: 16,9–25,4–32,3 тыс.; тромбоцитоза: 353–466–525 тыс.; увеличение СОЭ: 47–96–72 мм. В ОАМ (от 15.05, 18.05 соответственно): протеинурия (1,2–0,85 г/л); лейкоцитурия (150–20 в поле зрения); эритроцитурия (350–100). Кал на скрытую кровь (+). В биохимическом анализе крови от 16.05, 19.05 соответственно: мочевины 22,5–28,7 ммоль/л., креатинин 502–378 мкмоль/л. Был осмотрен трапецом: геморрагический васкулит. ЛОР: острой патологии нет. На рентгене ОГК: обогащен сосудистый интерстициальный рисунок преимущественно в прикорневых зонах. Корни умеренно расширены, структурны. Пациент получал антибактериальную, противогрибковую, гастропротективную, гемостатическую, симптоматическую терапию. На фоне лечения больной не лихорадил. Эрозии на слизистых ротоглотки постепенно эпителизировались. Данных за острое инфекционное заболевание нет. Для дальнейшего лечения переведен в ГКБ № 52 в профильное отделение. При обследовании лабораторно отмечается анемия 81 г/л, лейкоцитоз 39 тыс., тромбоцитоз 644 тыс., мочевины 34,6 ммоль/л, креатинин 470 мкмоль/л. При анализе мочи: протеинурия 3 г/л, эритроциты 550 кл./мкл, лейкоциты 61 кл./мкл. В коагулограмме: фибриноген 1,80 г/л, протромбиновое время 18,2 с, ПТИ 84,1 %, АЧТВ 22,4 с, МНО 1,23. КТ органов грудной клетки: очагово-инфильтративные преимущественно интерстициальные изменения в легких. Индекс оксигенации 297 мм рт. ст. УЗИ почек: признаки уретеропиелозктазии справа, диффузные изменения правой почки со сглаженностью дифференцировки.

В профильном отделении больному установлен диагноз «ANCA-ассоциированный васкулит с поражением легких (пневмонит, легочное кровотечение), почек (БПГН), кожи (некрозы кожи), системы крови (анемия)». По BVAS-индексу активность васкулита составила 21 балл.

Учитывая легочно-почечный синдром, легочное кровотечение был переведен в ОРИТ.

Начата патогенетическая терапия: пульс-терапия МП 20.05, 21.05, 22.05 суммарно 3000 мг, 20.05 введен ЦФ 1000 мг, 22.05.14 введен ЦФ 800 мг, с 23.05.14 перевод на пероральный прием преднизолона по 12 таб./сут., антибактериальная терапия. Проведены два высокообъемных плазмофереза с объемом замещения плазмы по 2,0 л. Сессии выполнялись ежедневно в течение двух дней в безгепариновом режиме. Скорость кровотока 140 мл/мин. В результате чего получен положительный эффект в виде прекращения кровохарканья и в общем анализе мочи белок 0,7 г/л, эритроциты 31,9 кл./мкл, лейкоциты 45 кл./мкл, что позволило в дальнейшем перейти к использованию КПФ.

В данном случае именно такой альтернирующий вариант плазмоочистения был показан в конкретной ситуации.

Таким образом, на фоне проводимой комплексной терапии отмечается значительная положительная динамика: лейкоцитоз периферической крови снизился с 30,2 до 17,4 тыс., показатели азотемии снизились и не нарастают: мочевина с 27,9 до 25,1 ммоль/л, креатинин с 0,28 до 0,17 ммоль/л. Однако сохраняется анемия тяжелой степени (Hb 53 г/л) без наличия признаков кровотечения, рефрактерная к гематрансфузиям, потому к лечению добавлен стимулятор эритропоэза (эритропоэтин). Для дальнейшего лечения и наблюдения больной переведен в профильное отделение. В отделении выполнена нефробиопсия, по данным которой выявлен экстракапиллярный малоиммунный гломерулонефрит с 88 % преимущественно фиброзно-клеточных полунулий.

Пациент выписался из стационара с улучшением, физически стал более активен, кровохарканье не возобновлялось, уровень антител к протеиназе-3 снизился с 2000 до 444, по данным КТ ОГК — умеренно выраженные интерстициальные изменения легких. По сравнению с КТ-исследованием от 27.05.14

выраженная положительная динамика; уровень гемоглобина 117 г/л, уровень азотемии не нарастает, соответствует ХПН 1 ст. ХБП 2 ст. СКФ 71 мл/мин. СРБ 1,2 ммоль/л.

Заключение

На основании научных публикаций ведущих специалистов в области нефрологии, ревматологии, реаниматологии, экстракорпоральных методов лечения и собственных наблюдений можно заключить, что современные возможности в лечении пациентов с васкулитами в значительной мере улучшили диагностику и результаты комплексной терапии этой тяжелой категории пациентов.

На фоне стандартных схем лекарственной терапии и использования вновь открытых в последнее десятилетие препаратов (ритуксимаб) применение оптимальных комбинаций эфферентных методов, учитывающих конкретную ситуацию и индивидуальные особенности пациента, позволяет минимизировать возможные осложнения и улучшить качество и продолжительность жизни пациентов с системными васкулитами.

Список литературы

- Jennette J. Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Oct; 17 (5): 603–606.
- Van Daalen E., Ferrario F., Noël L. H., Waldherr R., Hagen E. C., Bruijn J. A., Bajema I. M.: Twenty-five years of RENHIS: a history of histopathological studies within EUVAS / van Daalen E., Ferrario F., Noël L. H., Waldherr R., Hagen E. C., Bruijn J. A., Bajema I. M. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2015. — 30. — P. 31–36.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun 23. pii: annrheumdis-2016-209133. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133.
- Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DGI Epidemiology of systemic vasculitis — a 10 year study. — *Arthritis Rheum* 2000; 43: 422–427.
- Fujimoto S, Watts R, Kobayashi S, et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the UK. — *Rheumatology* 2011; 50: 1916–1920.
- Бекетова Т.В. АНЦА-ассоциированный системный васкулит. Нефрология. Национальное руководство / гл. ред. Н.А. Мухин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
- Manno L. et al. Older patients with ANCA-associated vasculitis and dialysis dependent

renal failure: a retrospective study. — *BMC Nephrology* 2015. 16:88. DOI: 10.1186/s12882-015-0082-9.

- Hilhorst M. et al. Connective tissue growth factor and the cicatrization of cellular crescents in ANCA-associated glomerulonephritis. — *NDT*. Volume 30, Issue 8. Pp. 1291–1299.
- Jeffrey L. Winters. Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. — *American Society of Hematology. Hematology* 2012. 7–12.
- Falk R. J., Terrell R. S., Charles L. A. & Jennette J. C. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. — *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 87, 4115–4119 (1990).
- Ewert B. H., Becker M. E., Jennette J. C. & Falk R. J. Antimyeloperoxidase antibodies induce neutrophil adherence to cultured human endothelial cells. — *Ren. Fail.* 17, 125–133 (1995).
- Van der Woude F., Rasmussen N., Lobatto S. et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. — *Lancet* 1985; 1: 425–9.
- Falk R. J., Terrell R. S., Charles L. A. & Jennette J. C. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. — *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 87, 4115–4119 (1990).
- Roth A. J. et al. Anti-LAMP-2 antibodies are not prevalent in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody glomerulonephritis. — *J. Am. Soc. Nephrol.* 23, 545–555 (2012).
- Berden et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. — *J Am Soc Nephrol*. 2010 Oct; 21 (10): 1628–36. doi: 10.1681/ASN.2010050477. Epub 2010 Jul 8.
- Kallenberg CG et al. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: new possibilities for intervention. — *Am J Kidney Dis*. 2013 Dec; 62 (6): 1176–87. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.05.009. Epub 2013 Jun 28.
- Luqmani R. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis / Luqmani R, Bacon P, Moots R, Janssen B, et al. // *QJM*. — 1994. — 87. — P. 671–678.
- Taylor SR, Salama AD, Joshi L, Pusey CD, Lightman SL. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis / Taylor SR, Salama AD, Joshi L, Pusey CD, Lightman SL. // *Arthritis Rheum*. — 2009. — 60. — 5. — P. 1540–1547.
- Walsh M, Casan A, Flossmann O et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int* 2013; 84: 397–402.
- Ward DM. Conventional apheresis therapies: a review. — *J Clin Apher.* 2011; 26 (5): 230–8. doi: 10.1002/jca.20302. Epub 2011 Aug 31.
- Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dose methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. — *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2180–2188.



Оборудование и расходные материалы
для терапевтического плазмафереза

Plasauto Σ

AsahiKASEI



PLASAUTO Σ ™ – МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
СИСТЕМА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОДЛЕННЫХ
ПРОЦЕДУР ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ
ТЕРАПИИ (CRRT) И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО
ПЛАЗМАФЕРЕЗА

- Плазмообмен (PE)
- Каскадная фильтрация (DFPP)
- Плазмосорбция (PA)
- Функция поддержки печени
- Иммуносорбция
- Лейкоцитаферез (LCAP)
- Гемосорбция (HA)
- Продленная вено-венозная гемофильтрация (CVVH)
- Продленный вено-венозный гемодиализ (CVVHD)
- Продленная вено-венозная гемодиалфильтрация (CVVHDF)
- Медленная продленная ультрафильтрация (SCUF)



ДЕЛРУС

www.delrus.ru

620086, Екатеринбург, ул. Посадская, 23
Тел.: (343) 233-77-79; Факс: (343) 310-30-01