

Проект инициативных клинических рекомендаций по диагностике и лечению поражения почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах

**Н.М. Буланов¹, Е.В. Захарова²⁻⁴, Н.Л. Козловская^{5,6}, А.В. Ватазин⁷,
А.В. Карунная⁸, В.А. Добронравов⁸**

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, 119048, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

² ГБУЗ ММНКЦ «Боткинская больница» ДЗМ, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, Российская Федерация

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1 стр. 1, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4, Российская Федерация

⁵ ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» ДЗМ, 129327, Москва, ул. Ленская, 15, Российская Федерация

⁶ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

⁷ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/23, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, Российская Федерация

Для цитирования: Буланов Н.М., Захарова Е.В., Козловская Н.Л. и соавт. Проект инициативных клинических рекомендаций по диагностике и лечению поражения почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Нефрология и диализ. 2025. 27(2):116-166. doi: 10.28996/2618-9801-2025-2-116-166

Clinical recommendations on diagnostics and treatment of kidney involvement in ANCA-associated vasculitis (Draft project)

N.M. Bulanov¹, E.V. Zakharova²⁻⁴, N.L. Kozlovskaya^{5,6}, A.V. Vatazin⁷, A.V. Karunnaya⁸, V.A. Dobronravov⁸

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2 Trubetskaya str., 119048, Moscow, Russian Federation

² Moscow Scientific Clinical Center "Botkin Hospital", 5, 2nd Botkinsky drive, 125284, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 2/1 bld, 1, Barrikadnaya str, 125993, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian University of Medicine, 4, Dolgorukovskaya str., 12700, Moscow, Russian Federation

⁵ A.K. Eramishantsev City Hospital, 15, Lenskaya str., 129327, Moscow, Russian Federation

⁶ RUDN University, 6, Miklukho-Maklaya str., 117198, Moscow, Russian Federation

Адрес для переписки: Николай Михайлович Буланов
e-mail: nmbulanov@gmail.com

Corresponding author: Nikolay Bulanov
e-mail: nmbulanov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

⁷ **Moscow Regional Research and Clinical Institute,
61/23, Shchepkin str., 129110, Moscow, Russian Federation**

⁸ **Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
6-8, Lev Tolstoy str., 197022, Saint Petersburg, Russian Federation**

For citation: Bulanov N.M., Zakharova E.V., Kozlovskaya N.L. et al. Clinical recommendations on diagnostics and treatment of kidney involvement in ANCA-associated vasculitis (Draft project). Nephrology and Dialysis. 2025. 27(2):116-166. doi: 10.28996/2618-9801-2025-2-116-166

Оглавление

Оглавление	117
Список сокращений	118
Термины и определения	119
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	120
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	120
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	120
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	121
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	121
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	122
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	122
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	123
2.1 Жалобы и анамнез	124
2.2 Физикальное обследование	125
2.3 Лабораторные диагностические исследования	125
2.4 Инструментальные диагностические исследования	127
2.5 Иные диагностические исследования	127
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	130
3.1 Индукционная терапия	130
3.2 Поддерживающее лечение, профилактика рецидива болезни	136
3.3 Лечение обострений заболевания	138
3.4 Лечение рефрактерных форм заболевания	139
3.5 Заместительная почечная терапия	140
3.6 Сопроводительная терапия	140
3.7 Лечение особых групп пациентов	142
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	142
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	143
6. Организация оказания медицинской помощи	144
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	145
Критерии оценки качества медицинской помощи	146
Список литературы	148

Приложение А1. Состав объединенной рабочей группы Ассоциации нефрологов, Научного общества нефрологов России и Российского диализного общества по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	156
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	157
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	159
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	160
Приложение В. Информация для пациента	161
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	162

Список сокращений

ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит	Пр3 – протеиназа-3
АКР – Американская коллегия ревматологов	Пр3-АНЦА – антитела к протеиназе-3 (АНЦА к протеиназе-3) (наименование услуги согласно Приказу Минздрава России от 13.10.2017 №804н: «Определение маркеров ANCA-ассоциированных васкулитов: PR3 (c-ANCA), МПО (p-ANCA)»)
Анти-БМК-болезнь – болезнь, обусловленная антителами к БМК	РКИ – рандомизированное клиническое исследование
АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов	РНИФ – реакция непрямой иммунофлюоресценции
АНЦА-ГН – АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит	СЗП – свежемороженая плазма
АФС-нефropатия – нефropатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом	СКФ – скорость клубочковой фильтрации (расчетная СКФ – pCKF)
БМ – базальная мембрана	СОЭ – скорость оседания эритроцитов
БМК – базальная мембрана клубочка	С-РБ – С-реактивный белок
БПНС – быстро прогрессирующий нефритический синдром	ТПН – терминальная почечная недостаточность
В/в – внутривенно	ХБП – хроническая болезнь почек
ВДП – верхние дыхательные пути	цПНЦА (cANCA) – цитоплазматические АНЦА (наименование услуги согласно Приказу Минздрава России от 13.10.2017 №804н: «Определение маркеров ANCA-ассоциированных васкулитов: PR3 (c-ANCA), МПО (p-ANCA)»)
ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения	ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом
ГПА – гранулематоз с полиангиитом	BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score)
ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение	EUVAS – Европейская группа по изучению васкулитов (European Vasculitis Study Group)
ДИ – доверительный интервал	Ig – иммуноглобулины
ЗПТ – заместительная почечная терапия	VDI – индекс повреждения при васкулите (Vasculitis Damage Index)
ИФА – иммуноферментный анализ	** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
КТ – компьютерная томография	# – препарат, применяющийся без соответствия с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)
МА – мета-анализ	
МПА – микроскопический полиангиит	
МПО – миелопероксидаза	
МПО-АНЦА – антитела к миелопероксидазе (АНЦА к миелопероксидазе) (наименование услуги согласно Приказу Минздрава России от 13.10.2017 №804н: «Определение маркеров ANCA-ассоциированных васкулитов: PR3 (c-ANCA), МПО (p-ANCA)»)	
ОР – относительный риск	
пАНЦА (pANCA) – перинуклеарные АНЦА (наименование услуги согласно Приказу Минздрава России от 13.10.2017 №804н: «Определение маркеров ANCA-ассоциированных васкулитов: PR3 (c-ANCA), МПО (p-ANCA)»)	

Термины и определения

Активность ААВ — клинические и морфологические признаки, указывающие на текущее воспаление микрососудов в почках или других органах.

АНЦА-ассоциированный васкулит (ААВ) — группа системных аутоиммунных заболеваний, характеризующихся хроническим олигоиммунным воспалением мелких сосудов различной локализации, полиморфной клинической картиной с частым вовлечением легких и почек и наличием циркулирующих аутоантител к цитоплазме нейтрофилов.

Антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) — семейство антител, реагирующих с различными компонентами первичных гранул цитоплазмы нейтрофилов. Роль в патогенезе ААВ доказана для двух типов АНЦА — антител к протеиназе-3 (Пр3-АНЦА) и антител к миелопероксидазе (МПО-АНЦА).

АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (АНЦА-ГН) — олигоиммунный фокальный и сегментарный некротизирующий ГН, который может развиваться одновременно с другими системными проявлениями ААВ, или в изолированной форме. В основе АНЦА-ГН лежит некротизирующий васкулит капилляров клубочка, ассоциированный с наличием циркулирующих АНЦА.

АНЦА-негативный ААВ — вариант васкулита, при котором у пациентов с характерными для АНЦА-ассоциированного поражением сосудов, клиническими проявлениями и морфологической картиной не удается выявить АНЦА стандартными методами.

Бирмингемский индекс активности васкулита (BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score) — метод количественной оценки активности ААВ, основанный на анализе 66 клинических и лабораторных проявлений ААВ, разделенных на 9 групп в соответствии с вовлечением различных органов и систем.

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (синоним быстропрогрессирующий нефритический синдром) — клинический вариант воспаления клубочков, характеризующийся быстрым снижением функции почек (нарастанием уровня креатинина сыворотки крови в 2 раза или больше за ≤ 3 мес.) на фоне персистирующей протеинурии и гематурии, как правило, в сочетании с артериальной гипертензией и/или отеками.

Гипогаммаглобулинемия — клинически значимое снижение уровня иммуноглобулина G в сыворотке крови, которое может быть обусловлено нежелательными явлениями иммуносупрессивной терапии, цитотоксическими препаратами и ассоциировано с высоким риском развития инфекционных осложнений.

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) — нозологическая форма ААВ, для которой характерно сочетание гранулематозного воспаления с поражением верхних и нижних отделов дыхательных путей и некротизирующего васкулита с преимущественным вовлече-

нием мелких сосудов (капилляры, венулы), реже — сосудов среднего диаметра.

Глюкокортикоиды — синтетические аналоги стероидных гормонов коры надпочечников, используемые для проведения иммуносупрессивной терапии.

Диффузный серповидный гломерулонефрит — синоним гломерулонефрита с полулунными или экстракапиллярного гломерулонефрита, очагового некротизирующего воспаления клубочков (термин возник вследствие неточного перевода на русский Международной классификации болезней 10-го пересмотра).

Иммуносупрессивная терапия — комплексное лечение, направленное на подавление нежелательных иммунных реакций организма.

Индекс повреждения при васкулите (VDI, Vasculitis Damage Index) — метод количественной оценки далеко зашедших и необратимых изменений органов и систем вследствие перенесенного ААВ и нежелательных явлений иммуносупрессивной терапии, основанный на анализе 64 проявлений, отражающих вовлечение 11 органов и систем.

Индукция ремиссии — первая стадия иммуносупрессивной терапии, целью которой является быстрое подавление активности иммунного воспаления и клинических проявлений заболевания.

Микофенолата мофетил** — синтетический цитостатический препарат, ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, механизм действия которого связан с подавлением синтеза нуклеотидов (гуанозин) и, как следствие, торможением пролиферации лимфоцитов.

Микроскопический полиангиит (МПА) — нозологическая форма ААВ, для которой характерно развитие некротизирующего олигоиммунного васкулита, преимущественно мелких сосудов без развития гранулематозного воспаления, бронхиальной астмы или эозинофилии.

Обострение (рецидив) заболевания — нарастание активности клинических проявлений ААВ после достижения ремиссии, требующее усиления иммуносупрессивной терапии.

Поддержание ремиссии — вторая фаза иммуносупрессивной терапии, направленная на предотвращение обострений заболевания.

Ремиссия ААВ — отсутствие клинических признаков активности заболевания (значение индекса BVAS v.3 = 0; при оценке индекса BVAS в динамике не учитывают проявления, которые сохраняются более 3 мес. и выраженность которых не нарастает — см. «Приложение Г» п.1).

Ремиссия АНЦА-ГН — стабильные или улучшившиеся в сравнении с исходными значения креатинина и СКФ при регрессе гематурии (сохраняющаяся протеинурия и гематурия до 5 клеток в поле зрения могут отражать развитие поствоспалительного гло-

мерулосклероза и атрофии канальцев и не противоречат диагнозу ремиссии).

Ритуксимаб** – моноклональное антитело, направленное против CD20 рецепторов В-лимфоцитов.

Тромботическая микроангиопатия – клинкоморфологический синдром, характеризующийся поражением сосудов микроциркуляторного русла, в основе которого лежит повреждение эндотелия с последующим тромбообразованием.

Циклофосфамид** – синтетический цитостатический препарат алкилирующего действия, подавляющий пролиферацию лимфоцитов.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) – нозологическая форма ААВ, для которой характерно сочетание эозинофильного и некротизирующего гранулематозного воспаления с частым поражением органов дыхания, некротизирующего васкулита, преимущественно, мелких сосудов (капилляры, венулы), бронхиальной астмы и эозинофилии.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) – это группа системных аутоиммунных заболеваний, характеризующихся развитием некротизирующего олигоиммунного (без отложения иммунных депозитов или с отложением небольшого их количества) воспаления стенок преимущественно мелких сосудов (капилляры, венулы, артериолы, мелкие артерии) и ассоциированных с наличием циркулирующих антител к энзимам цитоплазмы нейтрофилов – миелопероксидазе (МПО-АНЦА) или протеиназе-3 (Пр3-АНЦА) [1].

АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (АНЦА-ГН) – типичное для ААВ олигоиммунное фокальное или диффузное воспаление капилляров клубочков, ассоциированное с наличием циркулирующих МПО-АНЦА или Пр3-АНЦА и развивающееся одновременно с другими системными проявлениями ААВ или изолированно.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология ААВ до настоящего времени неизвестна. Результаты двух крупных полногеномных исследований указывают на генетическую предрасположенность к болезни. Различные формы ААВ ассоциированы с однонуклеотидными полиморфными вариантами определенных генов: гранулематоз с полиангиитом (ГПА) – с полиморфными вариантами генов, кодирующих аллель HLA-DPB1 главного комплекса гистосовместимости, Пр3 (PRTN3) и ее ингибитор α 1-антитрипсин (SERPINA1); васкулит, ассоциированный с Пр3-АНЦА – с вариантами генов PRTN3 и SERPINA1; микроскопический полиангиит (МПА) и васкулит, ассоциированный с МПО-АНЦА, – с носительством HLA-DQ [2,3]. Пусковыми факторами (триггерами) могут быть различные инфекции, в т.ч. вызванные золотистым стафилококком, лекарственные препараты (пеницилламин**, левамизол** и др.), а также факторы

внешней среды, в частности, контакт с кремнием [4-7].

Роль АНЦА в патогенезе ААВ и АНЦА-ГН доказана в экспериментах *in vitro*, на мышинных моделях системного васкулита, ассоциированного с наличием МПО-АНЦА, а в клинической практике подтверждается наблюдениями новорожденных с почечно-легочным синдромом, который развился в результате трансплацентарной передачи антител от матери с активным васкулитом [8-10]. Кроме того, описана взаимосвязь между повышением титра АНЦА в крови и повышенным риском развития рецидива заболевания [11].

На начальном этапе патогенеза ААВ происходит прайминг нейтрофилов (усиление способности нейтрофилов отвечать на активирующие стимулы) с участием провоспалительных цитокинов, в результате МПО и Пр-3 экспрессируются на поверхности клеток и становятся аутоантигенами [12]. После взаимодействия праймированных нейтрофилов с активированным эндотелием АНЦА связываются с нейтрофилами и активируют их [13]. Активированные нейтрофилы повреждают стенку капилляра вследствие окислительного взрыва и высвобождения протеолитических ферментов путем дегрануляции и формируют инфильтрат в интерстиции [14]. Набухание и некроз клеток эндотелия приводят к его отслойке от базальной мембраны, что, в свою очередь, вызывает тромбоз капилляров и формирование сегментарного некроза клубочка. В результате некроза стенки капилляра и его разрыва происходит образование клеточных полулуний из эпителиальных клеток капсулы Боумена и моноцитов – типичного признака АНЦА-ГН. Существенную роль в патогенезе ААВ играет формирование активированными нейтрофилами экстрацеллюлярных ловушек (NETs), содержащих в своем составе аутоантигены: Пр-3 и МПО, которые обнаруживают в ткани почки пациентов с АНЦА-ГН [15].

Вклад в повреждение эндотелия при ААВ вносит активация системы комплемента по альтернативному

пути, которая может приводить к дополнительному повреждению эндотелиоцитов терминальным комплексом C5b-9. У пациентов с активным АНЦА-ГН выявляют отложение C3d, C4d и C5b-9 компонентов комплемента в ткани почки, а также более высокое, чем у пациентов в ремиссии содержание C3a, C5b-9 и Bb в плазме и C5a в моче [16-18]. Существенную роль в патогенезе играет стимуляция хемотаксиса и прайминга нейтрофилов C5a компонентом комплемента, что подтверждает высокая эффективность применения его ингибиторов C5a компонента у пациентов с активным васкулитом [19].

Развитию ААВ способствует нарушение регуляции Т-клеточного иммунитета, в частности, дисфункция регуляторных Т-лимфоцитов, приводящая к их дифференциации в Th17, преобладание Т-хелперов 1 типа, а также снижение выработки интерлейкина-10 [20, 21].

Таким образом, ААВ является аутоиммунным заболеванием, обусловленным нарушением функционирования как врожденного, так и приобретенного иммунитета, основной мишенью которого является эндотелий микрососудов.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ААВ являются редким заболеванием. Заболеваемость в мире составляет 1,2-3,3 новых случаев на 100 000 в год, распространенность – от 4,6 до 42,1 на 100 000 населения [22, 23]. Заболеваемость и распространенность в России неизвестны.

Доля женщин и мужчин среди заболевших сопоставима, по данным опубликованных отечественных работ среди российских пациентов незначительно преобладают женщины (~1,5:1) [24, 25].

Пик заболеваемости по данным Европейской группы по изучению васкулитов (EUVAS), приходится на возраст 65-75 лет [26]. Средний возраст заболевших, по данным отечественных работ, со-

ставляет от 43 до 56 лет. В отечественном исследовании с участием 115 пациентов с морфологически верифицированным АНЦА-ГН возраст в 40% превышал 60 лет [25].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

АНЦА-ГН относится к группе N08.5* – Гломерулярные поражения при системных болезнях соединительной ткани, которые далее следует дифференцировать как:

- M31.3 – Гранулематоз Вегенера
- M31.7 – Микроскопический полиангит
- M30.1 – Полиартерит с поражением легких [Черджа-Стросс]

В таблице 1 представлены возможные варианты кодирования АНЦА-ГН на основании преобладающих клинических и морфологических проявлений.

Дополнительные коды для описания нарушений функции почек:

- Для обозначения острой дисфункции почек следует применять коды МКБ N17.0/N17.1/ N17.2/N17.8/N17.9. Для случаев нарушения функции почек неизвестной давности используют код N19.
- АНЦА-ГН является хроническим повреждением почки, поэтому все случаи этого заболевания должны быть классифицированы в соответствии с рекомендациями по хронической болезни почек (ХБП) [27].
- Для обозначения стадий ХБП следует использовать коды N18.1-N18.5 (табл. 2), а расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) необходимо выполнять по формуле СКД-ЕРІ в специальных калькуляторах на основании концентрации креатинина в сыворотке крови, пола, возраста и расы пациента.

Таблица 1 | Кодирование АНЦА-ГН по МКБ-10

Клинические проявления (отметить доминирующую форму)	Код МКБ-10	Морфологические проявления (отметить доминирующую форму)	Код МКБ-10
Изолированная протеинурия	N06	Диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит	.3
Рецидивирующая и устойчивая гематурия	N02	Диффузный эндокапиллярный пролиферативный гломерулонефрит	.4
Острый нефритический синдром	N00	Экстракапиллярный гломерулонефрит	.7
Быстропрогрессирующий нефритический синдром	N01	Другие пролиферативные изменения (Пролиферативный гломерулонефрит бездополнительных уточнений)	.8
Хронический нефритический синдром	N03		
Нефротический синдром	N04	Очаговые и сегментарные гломерулярные нарушения (Очаговый и сегментарный гиалиноз/склероз) или очаговый гломерулонефрит	.1

Таблица 2 | Классификация стадий ХБП по уровню СКФ и соответствие кодировке МКБ-10) [27]

Обозначение стадий ХБП	Уровень СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Код МКБ-10*	Название
C1	>90	N18.1	Хроническая болезнь почек, стадия 1
C2	60-89	N18.2	Хроническая болезнь почек, стадия 2
C3a	45-59	N18.3	Хроническая болезнь почек, стадия 3
C3b	30-44		
C4	15-29	N18.4	Хроническая болезнь почек, стадия 4
C5	<15	N18.5	Хроническая болезнь почек, стадия 5

Примечание: * – кодом N18.9 обозначаются случаи ХБП с неуточненной стадией.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В соответствии с определением согласительной конференции в Чепел-Хилл в 2012 г. к группе ААВ относят ГПА, МПА, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) и ААВ с изолированным поражением почек, которые отличаются клиническими проявлениями и преобладающим серотипом АНЦА (табл. 3) [1]. С 2012 г не рекомендуется использовать эпонимы «гранулематоз Вегенера» для ГПА и «синдром Черджа-Стросс» для ЭГПА.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гломерулонефрит может развиваться при всех нозологических формах ААВ вместе с экстраренальными проявлениями или изолированно. Частота вовлечения почек составляет 20-40% при ЭГПА, 60-80% при ГПА и 95-100% при МПА (табл. 3). Спектр возможных клинических проявлений поражения почек включает:

⇒ быстро прогрессирующий гломерулонефрит (наиболее типичный вариант течения);

⇒ острый нефритический синдром (наиболее типичный вариант дебюта);
 ⇒ бессимптомную протеинурию и гематурию;
 ⇒ макрогематурию (редко);
 ⇒ нефротический синдром (редко).

Экстраренальные проявления ААВ могут быть выявлены у большинства пациентов с АНЦА-ГН. Как правило, развитию АНЦА-ГН и ААВ сопутствуют общие симптомы (слабость, снижение аппетита, снижение массы тела ≥ 2 кг, лихорадка, артралгии и миалгии).

Характерной чертой ГПА является развитие гранулематозного поражения верхних (ВДП) и нижних отделов дыхательных путей, орбиты и органа слуха. Гранулематозное воспаление ВДП клинически проявляется ринитом с язвенно-некротическими изменениями слизистой носа и деструктивным процессом в придаточных пазухах носа и носовой перегородке, что может приводить к затруднению носового дыхания, отделению геморрагических корочек или гноя из носовых ходов, носовым кровотечениям, снижению обоняния и деформации носа («седловидный нос»). Вовлечение в патологический процесс трахеи

Таблица 3 | Нозологические формы ААВ

Вариант ААВ	Определение	Тип АНЦА [28-31]	Частота поражения почек, %
Гранулематоз с полиангиитом	ААВ, для которого характерно сочетание гранулематозного воспаления с поражением верхних и нижних отделов дыхательных путей и некротизирующего васкулита с преимущественным вовлечением мелких сосудов (капилляры, вены, артериолы), реже – сосудов среднего диаметра	Пр3-АНЦА 65-75%; МПО-АНЦА 20-25%; АНЦА-негативный до 10%	60-80 [24, 32]
Микроскопический полиангиит	ААВ, для которого характерно развитие некротизирующего олигоиммунного васкулита, преимущественно, мелких сосудов без развития гранулематозного воспаления, бронхиальной астмы или эозинофилии	МПО-АНЦА 60%; Пр3-АНЦА 35%; АНЦА-негативный 0-5%	95-100 [33, 34]
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом	ААВ, для которого характерно сочетание эозинофильного и некротизирующего гранулематозного воспаления с частым поражением органов дыхания, некротизирующего васкулита, преимущественно, мелких сосудов (капилляры, вены), бронхиальной астмы и эозинофилии	МПО-АНЦА 40%; Пр3-АНЦА <5%; АНЦА-негативный >50%	20-40 [35, 36]

быстро приводит к формированию подскладочного стеноза. Поражение легких может сопровождаться формированием полостей распада и мягкотканых образований. Поражение органа зрения при ГПА приводит к развитию эписклерита, псевдоопухолит орбиты с формированием экзофтальма и возможной потерей зрения вследствие ишемии зрительного нерва. Поражение органа слуха может сопровождаться клинической картиной среднего отита, появлением отделяемого из наружного слухового прохода и головной болью. Возможно развитие кондуктивной и нейросенсорной тугоухости. Все эти проявления могут сочетаться с типичными симптомами васкулита мелких сосудов — с поражением легких, АНЦА-ГН, множественными мононевритами и полинейропатией, кожной пурпурой и язвами.

При МПА, в отличие от ГПА, не развивается гранулематозное воспаление с образованием полостей. Поражение легких формируется у 60-80% пациентов в виде интерстициального или интерстициально-альвеолярного воспаления, характерными симптомами которого являются кашель, одышка и кровохарканье, развитие тяжелой дыхательной недостаточности при большом объеме повреждения. При рентгенологическом исследовании выявляют инфильтративные изменения, легочный фиброз (как исход), признаки вовлечения плевры.

Отличительными особенностями ЭГПА являются эозинофилия $>1,5 \times 10^9/\text{л}$, бронхиальная астма и эозинофильная пневмония. Как правило, пациенты с ЭГПА имеют длительный анамнез бронхиальной астмы, хотя в некоторых случаях она развивается уже после дебюта васкулита. При рентгенологическом исследовании можно выявить

мигрирующие инфильтраты в легких. Почти у половины пациентов выявляют полипоз полости носа и синусит. Характерным лабораторным проявлением является лейкоцитоз с отчетливой эозинофилией. Течение ЭГПА отличается при АНЦА-позитивном и АНЦА-негативном вариантах заболевания. Проявления АНЦА-позитивного ЭГПА сходны с симптомами васкулита мелких сосудов при МПА и ГПА. АНЦА-негативный вариант ЭГПА характеризуется доминирующим поражением интерстиция (интерстициальными инфильтратами с эозинофилами и плазмócитами), мембранозной нефропатией, мембранопротрофиеративными изменениями клубочков и не является предметом этих рекомендаций.

При сборе анамнеза и осмотре пациентов с подозрением на ААВ/АНЦА-ГН следует обратить внимание на следующие жалобы: периферические отеки, уменьшение объема отделяемой мочи, изменение цвета мочи.

Физикальное исследование пациентов с подозрением на ААВ с поражением почек должен быть также направлен на выявление признаков системного поражения, включая: снижение массы тела; артериальную гипертензию; повышение температуры тела; изменения кожи: пальпируемую пурпуру, язвы, сетчатое ливедо; и видимых слизистых: язвы, гранулематозный («клубничковый») гингивит; периферические отеки; изменения глаз: экзофтальм, инъекция конъюнктивы и склеры; деформации лицевого скелета — «седловидный» нос, болезненность в области проекции придаточных пазух носа; изменения суставов: болезненность при пальпации, припухлость суставов; поражение легких: ослабление дыхания, влажные хрипы.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

На смену устаревшим и не обладавшим достаточной точностью критериям [37-39], в 2022 г. АКР и EULAR были разработаны новые классификационные критерии ГПА, МПА и ЭГПА, которые следует применять в клинической практике для их дифференциальной диагностики (табл. 4-6) [40-42].

АНЦА-ГН является наиболее частой причиной быстро прогрессирующего нефритического синдрома (БПНС) во взрослой популяции, негативно влияя на почечную выживаемость пациентов с ААВ и на прогноз заболевания в целом [43, 44]. Выявление клинических симптомов поражения почек у пациентов с установленным ААВ требует морфологических исследований для точной диагностики АНЦА-ГН у большинства пациентов, не имеющих абсолютных противопоказаний к выполнению биопсии почки [45].

Морфологическая картина АНЦА-ГН обычно соответствует III типу экстракапиллярного гломерулонефрита. Основными гистологическими признаками АНЦА-ГН в активной фазе болезни являются фокально-сегментарный фибриноидный некроз капилляров клубочка и артериол, экстракапиллярная пролиферация с клеточными и/или фиброзно-клеточными полулуниями при отсутствии или незначительном отложении иммуноглобулинов и комплемента в ткани почки. В рамках БПНС при АНЦА-ГН с гломерулярными изменениями могут конкурировать воспалительные изменения тубулоинтерстиция и сосудов, которые также являются объектом терапии (табл. 7).

На долю ААВ приходится более половины всех случаев БПНС у взрослых [44]. Вместе с тем, другие системные аутоиммунные заболевания могут про-

являться БПНС, что требует проведения дифференциальной диагностики, включая болезнь, обусловленную антителами к базальной мембране клубочка (БМК) (анти-БМК болезнь), криоглобулинемический васкулит, иммуноглобулин А-нефрпатия, мембранопротролиферативный гломерулонефрит, СЗ-гломерулоспатии, волчаночный нефрит, первичные и вторичные формы тромботической микроангиопатии (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, атипичный гемолитико-уремический

синдром, типичный гемолитико-уремический синдром, нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом, поражение почек при моноклональных гаммопатиях и системных инфекциях [46, 47].

2.1 Жалобы и анамнез

Особого внимания заслуживают жалобы пациентов, указывающие на одновременное вовлечение различных органов и систем (см. раздел 1.6 и таблицы 4-6).

Таблица 4 | Классификационные критерии гранулематоза с полиангиитом (AKP/EULAR, 2022) [40]

При применении этих критериев следует принять во внимание:	
- Классификационные критерии можно применять для классификации заболевания гранулематоз с полиангиитом, если у пациента был диагностирован васкулит мелких или средних сосудов и - исключены иные заболевания, которые могут имитировать васкулит	
Клинические критерии	Балл
Поражение носа: кровянистое отделяемое, язвы, корочки, заложенность, нарушение носового дыхания, дефект или перфорация носовой перегородки	+3
Поражение хрящевой ткани: воспаление хрящей уха или носа, осиплость голоса или стридор, эндобронхиальное поражение, формирование седловидной деформации спинки носа	+2
Кондуктивная или нейросенсорная тугоухость	+1
Лабораторные, инструментальные и морфологические критерии	
Положительный результат анализа на цитоплазматические антитела к цитоплазме нейтрофилов (цАНЦА) или антитела к протеиназе-3 (ПрЗ-АНЦА)	+5
Узелки, объемные образования или полости в легких при визуализации	+2
Гранулемы, внесосудистое гранулематозное воспаление или гигантские клетки при морфологическом исследовании биоптата	+2
Воспаление, консолидация или выпот в придаточных пазухах носа или признаки мастоидита при визуализации	+1
Олигоиммунный гломерулонефрит по данным биопсии почки	+1
Положительный результат анализа на перинуклеарные антитела к цитоплазме нейтрофилов (пАНЦА) или антитела к миелопероксидазе (МПО-АНЦА)	-1
Число эозинофилов в периферической крови $\geq 1 \times 10^9$ /л	-4
Сложите баллы по всем критериям, которые есть у пациента. Суммарный балл ≥ 5 позволяет классифицировать заболевание как гранулематоз с полиангиитом.	

Таблица 5 | Классификационные критерии микроскопического полиангиита (AKP/EULAR, 2022) [41]

При применении этих критериев следует принять во внимание:	
- Классификационные критерии можно применять для классификации заболевания микроскопический полиангиит, если у пациента был диагностирован васкулит мелких или средних сосудов и - исключены иные заболевания, которые могут имитировать васкулит	
Клинические критерии	Балл
Поражение носа: кровянистое отделяемое, язвы, корочки, заложенность, нарушение носового дыхания, дефект или перфорация носовой перегородки	-3
Лабораторные, инструментальные и морфологические критерии	
Положительный результат анализа на перинуклеарные антитела к цитоплазме нейтрофилов (пАНЦА) или антитела к миелопероксидазе (МПО-АНЦА)	+6
Легочный фиброз или интерстициальное заболевание легких по данным визуализации органов грудной клетки	+3
Олигоиммунный гломерулонефрит по данным исследования биоптата почки	+3
Положительный результат анализа на цитоплазматические антитела к цитоплазме нейтрофилов (цАНЦА) или антитела к протеиназе-3 (ПрЗ-АНЦА)	-1
Число эозинофилов в периферической крови $\geq 1 \times 10^9$ /л	-4
Сложите баллы по всем критериям, которые есть у пациента. Суммарный балл ≥ 5 позволяет классифицировать заболевание как микроскопический полиангиит.	

Таблица 6 | Классификационные критерии эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (AKP/EULAR, 2022) [42]

При применении этих критериев следует принять во внимание:	
- Классификационные критерии можно применять для классификации заболевания эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, если у пациента был диагностирован васкулит мелких или средних сосудов и - исключены иные заболевания, которые могут имитировать васкулит	
Клинические критерии	Балл
Обструктивное заболевание дыхательных путей	+3
Полипы в полости носа	+3
Множественный мононеврит	+1
Лабораторные, инструментальные и морфологические критерии	
Число эозинофилов в периферической крови $\geq 1 \times 10^9 / \text{л}$	+5
Экстравааскулярное воспаление с преобладанием эозинофилов по данным биопсии	+2
Положительный результат анализа на цитоплазматические антитела к цитоплазме нейтрофилов (цАНЦА) или антитела к протеиназе-3 (Пр3-АНЦА)	-3
Гематурия	-1
Сложите баллы по всем критериям, которые есть у пациента. Суммарный балл ≥ 6 позволяет классифицировать заболевание как эозинофильный гранулематоз с полиангиитом.	

Таблица 7 | Основные морфологические проявления АНЦА-ГН

Гломерулярные изменения	
Активные (воспалительные)	Хронические изменения (фибропластические)
Мезангиальная пролиферация	Глобальный склероз
Эндокапиллярная гиперклеточность	Сегментарный склероз
Некроз капиллярных петель	Фиброзные полулуния
Формирование клеточных полулуний	Синехии между эпителием капсулы и капиллярными петлями
Разрывы капсулы Боумена	
Тубулоинтерстициальные изменения	
Активные	Хронические изменения
Тубулит	Атрофия канальцев
Разрушение БМ канальцев	Интерстициальный фиброз
Клеточная инфильтрация интерстиция (с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов в острой фазе)	
Гранулемы	
Перитубулярный капиллярит	
Сосудистые изменения	
Активные	Хронические изменения
Некротизирующие	Эластофиброз артерий
Эндартериит	Артериологиалиноз
Клеточная инфильтрация	Периваскулярный склероз
Тромбоз	
Гранулематозные повреждения	

2.2 Физикальное обследование

Основной целью осмотра пациентов является выявление симптомов, указывающих на одновременное вовлечение различных органов и систем (см. раздел 1.6 и таблицы 4-6).

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- У всех пациентов с подозрением на АНЦА-ГН или известным АНЦА-ГН мы рекомендуем проведение лабораторной диагностики в базо-

вом объеме, предусмотренном рекомендациями по хронической болезни почек (ХБП), для выявления поражения почек, оценки выраженности и мониторингирования дисфункции почек [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: после острой фазы АНЦА-ГН переходит в стадию хронического повреждения почки, поэтому все случаи этого заболевания после 3 месяцев течения или сразу (по морфологии) должны быть классифицированы в соответствии с рекомендациями по хронической болезни почек (ХБП), а пациенты должны получать соответствующее обследование и лечение. Целью лабораторного обследования является выявление признаков поражения почек – изменения мочевого осадка, протеинурия; оценка состояния функции почек – исследование уровня креатинина в крови, определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), исследование уровня калия в крови, а также проявлений воспалительной реакции – исследование скорости оседания эритроцитов (СОЭ), исследование уровня С-реактивного белка (С-РБ) в сыворотке крови. В клинических рекомендациях «Хроническая болезнь почек (ХБП)» 2024 года детально отражены подходы к диагностике дисфункции почек, которые полностью применимы для пациентов с АНЦА-ГН [27].

- Всем пациентам с подозрением на АНЦА-ГН мы рекомендуем проводить исследование уровня С3 фракции комплемента и исследование уровня С4 фракции комплемента для оценки активности и прогноза заболевания [48-50].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: гипокплементемия (преимущественно за счет С3 компонента, но иногда и за счет С4) наблюдается у части пациентов с ААВ и по данным отдельных нерандомизированных сравнительных исследований свидетельствует о неблагоприятном прогнозе АНЦА-ГН [48-50].

- Для диагностики заболевания всем пациентам с подозрением на АНЦА-ГН мы рекомендуем определение содержания АНЦА: количественного определения и типирования Пр3-АНЦА и МПО-АНЦА методом иммуноферментного анализа (ИФА) [51-53].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: АНЦА удается выявить у большинства пациентов с ГПА, МПА и изолированным АНЦА-ГН, а также почти у половины пациентов с ЭГПА. Кроме того, тип циркулирующих АНЦА отчасти определяет особенности течения заболевания и риск рецидивов (выше у пациентов с Пр3-АНЦА).

В метаанализе (МА) показано, что ИФА является более предпочтительным скрининговым методом для выявления Пр3-АНЦА и МПО-АНЦА, чем реакция непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ) [51]. Согласно

международному консенсусу по определению АНЦА наибольшей диагностической ценностью обладает типирование АНЦА к Пр3 и МПО методом ИФА с количественным определением, которое повышает вероятность правильной интерпретации результата [52, 53]. Исследование следует проводить по стандартизированной методике в лицензированной лаборатории, а в описании результатов должны быть представлены единицы измерения и референсные значения [54].

Определение АНЦА методом ИФА обладает высоким показателем отношения правдоподобия положительного результата (выявление Пр3-АНЦА и МПО-АНЦА в 20-70 раз повышает вероятность ААВ, у пациента с клиническими проявлениями васкулита мелких сосудов). Отрицательный результат анализа в 1,7-7 раз увеличивает вероятность отсутствия ААВ.

Использование РНИФ для определения АНЦА уступает ИФА, ввиду большей вариабельности результатов и меньших показателей чувствительности и специфичности [55]. Этот тест можно использовать для предварительной диагностики, но с обязательным подтверждением методом ИФА.

Следует понимать, что АНЦА не являются патогномоничным для ААВ иммунологическим феноменом, и в ряде случаев могут быть выявлены у пациентов с хроническими инфекционными заболеваниями, включая инфекционный эндокардит и туберкулез, воспалительными заболеваниями кишечника, при онкологических заболеваниях и на фоне приема некоторых лекарственных препаратов. Положительный результат анализа на АНЦА в отсутствие клинических проявлений васкулита мелких сосудов не позволяет диагностировать ААВ, однако требует тщательной ревизии клинических данных. Отрицательный результат анализа у пациентов с характерными клиническими проявлениями и/или морфологическими изменениями не является основанием для исключения диагноза ААВ (см. табл. 4-6).

- У пациентов с АНЦА-ГН в период индукции ремиссии мы рекомендуем регулярно мониторировать необходимые лабораторные показатели для оценки изменений выраженности проявлений заболевания на фоне терапии и нежелательных явлений последней [43, 46, 56-62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: целесообразно контролировать следующие показатели, не ограничиваясь ими: общий (клинический) анализ крови развернутый, исследование уровня креатинина в крови, расчетные значения СКФ по формуле СКД-ЕРІ, общий (клинический) анализ мочи, исследование уровня С-РБ в сыворотке крови; определение активности аспаратаминоминотрансферазы и активности аланинаминотрансферазы в крови, исследование уровня глюкозы в крови. Исследование общего (клинического) анализа крови развернутого и маркеров цитолиза позволяет исключить нежелательные явления терапии цитостатиками [58, 59]. Острая глубокая или хроническая

прогрессирующая лейкопения могут быть основанием для коррекции или временного прекращения терапии цитостатиками. Также коррекция доз препаратов может потребоваться пациентам с выраженным снижением функции почек. Лечение глюкокортикоидами у части пациентов приводит к развитию стероидного сахарного диабета, для исключения которого показан регулярный контроль гликемии [43]. Целью регулярного контроля общего (клинического) анализа мочи является, в том числе выявление поражения слизистой мочевого пузыря у пациентов, получающих или получавших лечение циклофосфамидом** [60-62].

Частоту выполнения и объем необходимых исследований (который не исчерпывается перечисленными показателями) следует определять индивидуально с учетом тяжести болезни, текущей клинической симптоматики, применяемой терапии [43, 46, 56-62]. Клиническая оценка динамики состояния пациента должна быть регулярной для оценки ответа на терапию, ее осложнений, регистрации ремиссии или рецидива болезни. Помимо субъективного рутинного исследования, в практике можно использовать специальные инструменты (шкалы), разработанные для объективной оценки активности заболевания (Бирмингемский индекс активности васкулита, BVAS v.3) и накопления необратимых повреждений (Индекс повреждения при васкулите, VDI), при наличии у врача соответствующей подготовки («Приложение Г», п.1 (BVAS v.3) и п.2 (VDI)) [63, 64].

- Пациентам с АНЦА-ГН мы рекомендуем количественное определение содержания антигенов к цитоплазме нейтрофилов в крови – к Пр3 и МПО (Пр3-АНЦА, МПО-АНЦА) методом ИФА не реже 1 раза в 4 месяца для оценки иммунологической активности и прогнозирования обострений заболевания [65-67].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: в МА было установлено, что сохранение повышенного уровня АНЦА у лиц, находящихся в клинической ремиссии, или его повышение в динамике после достижения иммунологической ремиссии имеет значение для прогнозирования рецидивов заболевания [65-67]. Персистирование повышенного уровня АНЦА в ремиссии или его нарастание было ассоциировано с повышением риска развития клинического обострения ААВ [68, 69].

- Мы рекомендуем проводить оценку концентрации иммуноглобулина (Ig) G (исследование уровня IgG в крови) пациентам с АНЦА-ГН, получающим лечение ритуксимабом**, для своевременного выявления снижения этого показателя и коррекции терапии [70, 71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: снижение уровня IgG в крови ассоциировано с применением циклофосфамида** и ритукси-

маба** и зависит от кумулятивной дозы препаратов [70]. Гипогаμμαглобулинемия развивается у 34% пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями, получающими ритуксимаб**, а риск ее формирования наиболее высок при достижении кумулятивной дозы ≥ 6 г [71]. Исследование уровня IgG в крови следует контролировать перед каждым введением препарата и через 3-4 мес. после, более часто у пациентов с инфекционными осложнениями. При выявлении уровня IgG < 5 г/л следует решить вопрос о необходимости коррекции терапии для предупреждения инфекционных осложнений (изменения иммуносупрессии и/или лечения #иммуноглобулином человеческого нормальным**).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Мы рекомендуем всем пациентам с АНЦА-ГН проводить диагностику поражения легких с применением компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости для выявления поражения легких и оценки прогноза в рамках ААВ [72, 73].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: нередко сочетаясь с АНЦА-ГН, поражение легких является одним из наиболее прогностически неблагоприятных проявлений ААВ, часто протекает бессимптомно или со скудной клинической симптоматикой. Точность КТ в диагностике микрососудистого поражения легких существенно выше, чем при рутинной рентгенографии. Кроме того, в МА исследований, в которых интерстициальное поражение легких, выявленное при КТ (но не рентгенографии легких), было негативно ассоциировано с риском смертельного исхода [73].

2.5 Иные диагностические исследования

- Мы рекомендуем всем пациентам с подозрением на АНЦА-ГН безотлагательно выполнять биопсию почки под контролем ультразвукового исследования с проведением патологоанатомического исследования биопсийного материала, в том числе, с применением иммуноморфологических методов, для подтверждения диагноза и оценки прогноза [74-76].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: морфологическое исследование – важный инструмент диагностики ААВ и АНЦА-ГН, позволяющий оценить выраженность и характер активных (воспалительных) и фибропластических изменений. Исследование ткани почки обладает большей диагностической значимостью для определения воспаления микрососудов (91,5%), чем биоптатов слизистой ВДП (53%) и легких, полученных при трансбронхиальной биопсии (12%) [77-79]. Выполнение пункционной биопсии почки под контролем ультразвукового исследования является стандартным диагностическим методом и ассоциировано с низким риском развития осложнений, включая кровотечение [80].

Морфологический анализ важен не только с диагностической, но и с прогностической точки зрения. Морфологическая (гистопатологическая) классификация АНЦА-ГН разработана для оценки [81]. В ее основу положено соотношение между потенциально обратимыми острыми (фибриноидный некроз, клеточные полулуния) и необратимыми хроническими (фиброзные полулуния) гистологическими изменениями в момент манифестации болезни (табл. 8). Данная классификация позволяет оценить вероятность 1- и 5-летнюю почечную выживаемость пациентов с ААВ (установлена связь между расчетной СКФ и классами классификации через 1 год и 5 лет течения гломерулонефрита) и определить интенсивность иммуносупрессивной терапии. В МА 16 исследований с участием 1945 пациентов, который провели Hwang *et al.*, было подтверждено, что почечный прогноз при склеротическом классе АНЦА-ГН достоверно хуже, чем при фокальном классе, нефрите с полулуниями и смешанном классе; почечная выживаемость в группах пациентов с нефритом с полулуниями и смешанным классом была сопоставима [74].

Существенное влияние на почечную выживаемость оказывают параметры, которые не учитываются в классификации Berden *et al.*: доля неизмененных клубочков в биоптате, а также выраженность тубулоинтерстициального фиброза. В 2018 г. Brix *et al.* предложили новый индекс интегральной оценки прогноза, в котором учитывается доля сохранных клубочков, выраженность атрофии канальцев и СКФ на момент обследования – ANCA renal risk score (табл. 9) [82]. Сумма баллов, равная 0, соответствует низкому риску, 2-7 баллов – среднему,

Таблица 8 | Гистопатологическая классификация АНЦА-ГН (Berden *et al.*) [81]

Класс	Основные критерии
Фокальный	≥50% нормальных клубочков
С полулуниями	≥50% клубочков с клеточными полулуниями
Смешанный	<50% нормальных клубочков, <50% с полулуниями, <50% с глобальным склерозом
Склеротический	≥50% глобально склерозированных клубочков

Таблица 9 | ANCA renal risk score [82]

Доля неизмененных клубочков	Баллы
N0 (>25%)	0
N1 (10%-25%)	4
N2 (<10%)	6
Атрофия канальцев и фиброз интерстиция	
T0 (≤25%)	0
T1 (>25%)	2
СКФ на момент установления диагноза	
G0 (>15 мл/мин/1,73 м ²)	0
G1 (≤15 мл/мин/1,73 м ²)	3

Таблица 10 | ANCA Kidney Risk Score

Доля неизмененных клубочков	Баллы
N0 (>25%)	0
N1 (10%-25%)	4
N2 (<10%)	7
Атрофия канальцев и фиброз интерстиция	
T0 (<25%)	0
T1 (≥25%)	3
Концентрация креатинина в сыворотке на момент установления диагноза	
K0 <250 мкмоль/л	0
K1 250-450 мкмоль/л	4
K2 >450 мкмоль/л	11

Примечания: сумма баллов, равная 0-4 баллам, соответствует низкому риску, 5-11 баллам – среднему, 12-18 баллов – высокому, 21 балл – очень высокому.

8-11 – высокому. Показатели почечной выживаемости через 36 мес. наблюдения были равны 100% в группе низкого риска, 83-84% в группе среднего риска и 22-32% в группе высокого риска. Достоверные различия показателей почечной выживаемости между группами риска были подтверждены и в последующих работах, в т.ч. в МА [75, 76, 83].

В 2024 г. был опубликован пересмотр ANCA renal risk score: СКФ была заменена на концентрацию креатинина в сыворотке крови, модифицировано пороговое значение фиброза интерстиция и атрофии канальцев, изменены баллы, начисляемые за различные категории, а также добавлена четвертая группа – очень высокого риска (табл. 10) [84]. В оригинальной работе обновленная шкала оценки, получившая название ANCA Kidney Risk Score (AKRiS), продемонстрировала лучшую способность к дискриминации исходов по сравнению с ARRS. В отечественных ретроспективных исследованиях AKRiS была сопоставима с ARRS и превосходила гистопатологическую классификацию АНЦА-ГН в оценке исходов поражения почек [85, 86].

- При отсутствии достаточных ресурсов и опыта ведения пациентов с подозрением на ААВ/АНЦА-ГН или с известным диагнозом ААВ/АНЦА-ГН мы рекомендуем направлять их в профильные центры, имеющие опыт ведения пациентов с ААВ для своевременной диагностики и лечения заболевания, улучшения исходов [87, 88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: ААВ – редкое заболевание, которое характеризуется полиморфной клинической картиной. При этом тяжесть состояния пациента и прогноз для жизни и здоровья, а, как следствие, и тактика ведения, могут определяться не только вовлечением почек, но и других органов: легких, трахеи, органов зрения и слуха, нервной системы, желудочно-кишечного тракта и др. В связи

с этим особое значение приобретает мультидисциплинарный подход, при котором тактика ведения пациента определяется совместно врачами различных клинических специальностей. Принимая во внимание хронический характер заболевания, возможность развития обострений и нежелательных явлений иммуносупрессивной терапии, спустя много лет после достижения ремиссии, а также ограниченный опыт большинства врачей в отношении этой группы заболеваний, представляется оправданным ведение пациентов в специализированных центрах [87].

- У всех пациентов с АНЦА-ГН мы рекомендуем применять шкалу EUVAS и индекс BVAS для оценки тяжести системного васкулита [43, 89].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: проведение иммуносупрессивной терапии позволяет сохранить жизнь пациента и предотвратить необратимое повреждение органов-мишеней при ААВ, однако сопряжено с высоким риском развития серьезных нежелательных явлений. С целью реализации персонализированного подхода к выбору схемы лечения пациентов с АНЦА-ГН и достижения оптимального соотношения риска и пользы от проводимой терапии представляется целесообразным определение тяжести течения ААВ с использованием существующих инструментов и определений. С этой целью EUVAS в 2009 была предложена категоризация ААВ по степени тяжести (табл. 11) [43].

В индексе BVAS к признакам, свидетельствующим о тяжелом (органо- или жизнеугрожающем) течении ААВ в дебюте или при обострении заболевания, помимо уровня креатинина ≥ 500 мкмоль/л, относят нарастание уровня креатинина на $>30\%$ от исходного или снижение СКФ на $>25\%$ от исходного, гангрену, поражение сетчатки (васкулит, тромбоз, экссудат, кровоизлияния), нейросенсорную тугоухость, кровохарканье (альвеолярное кровотечение), дыхательную недостаточность (требующую проведения искусственной вентиляции легких), абдоминальные боли ишемического характера, стенокардию, кардиомиопатию, острое нарушение мозгового кровообращения, поражение спинного мозга, паралич черепно-мозговых нервов и множественный мононеврит. Кроме того, высокое суммарное значение BVAS ассоциировано с неблагоприятными исходами заболевания [89].

Существенным для выбора терапии (см. «Раздел 3» и «Приложение Б») является выделение тяжелого АНЦА-ГН, который протекает с развитием БПНС, повышением уровня креатинина в сыворотке >354 мкмоль/л и/или потребностью в заместительной почечной терапии. Остальные случаи АНЦА-ГН, характеризующиеся менее выраженными проявлениями дисфункции почек, гетерогенны по своим клинико-морфологическим проявлениям и темпам прогрессирования, что также следует учитывать при выборе подхода к лечению (см. «Раздел 3» и «Приложение Б»). При оценке дисфункции почек необходимо убедиться, что она ассоциирована с активностью воспаления, а не с ее необратимыми фибропластическими последствиями.

- Мы рекомендуем проводить пациентам с АНЦА-ГН регулярную диагностику, направленную на раннее выявление инфекционных осложнений для их своевременного лечения и улучшения прогноза [90–97].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: тезис, главным образом, касается случаев на иммуносупрессивной терапии. Инфицированные пациенты должны быть в срочном порядке подвергнуты необходимому лечению, поскольку предупреждение, купирование и должный контроль инфекций является необходимым условием проведения иммуносупрессивной терапии. Особое внимание следует уделять своевременному выявлению и лечению инфекций верхних и, особенно, нижних отделов респираторного тракта, которые занимают ведущие позиции в структуре смертности, доминируя среди инфекционных осложнений у пациентов с ААВ в отечественной популяции [92, 93]. Критическое значение для выявления инфекций легких имеют своевременно выполненные КТ и бронхоскопия с бактериологическими/вирусологическими исследованиями лаважжа.

- При наличии симптомов поражения мочевых путей мы рекомендуем пациентам с АНЦА-ГН, ранее получавшим циклофосфамид**, проводить обследование для выявления ассоциированного поражения слизистой мочевых путей (в т.ч. цистита и рака мочевого пузыря) [60, 61, 98, 99].

Таблица 11 | Характеристика ААВ в зависимости от тяжести болезни (EUVAS, 2009) [43]

Категория васкулита	Определение	Креатинин сыворотки
Локализованный	Поражение ВДП или нижних отделов респираторного тракта без системных проявлений или общих симптомов	<120 мкмоль/л
Ранний системный	Любые проявления без угрожающего жизни поражения органов	<120 мкмоль/л
Генерализованный	Тяжелое поражение почек или других жизненно важных органов	120–500 мкмоль/л
Тяжелый	«Почечная недостаточность» или тяжелое поражение других органов	>500 мкмоль/л
Рефрактерный	Прогрессирующая болезнь, не отвечающая на стандартную терапию глюкокортикоидами и циклофосфамидом**	Любое значение

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: применение циклофосфамида** ассоциировано с повышенным риском развития геморрагического цистита и рака мочевого пузыря [60, 61, 98, 99]. При этом переходноклеточный рак может развиваться, спустя как месяцы, так и годы после применения циклофосфамида**. Риск у курящих пациентов существенно выше, чем у некурящих, в том числе и при применении сравнительно низких доз циклофосфамида**. В связи с этим выявление непочечной гематурии, подтвержденной при микроскопическом исследовании, причины которой неясны, является основанием для консультации врача-уролога с целью решения вопроса о дообследовании, в т.ч. выполнении цистоскопии.

- Мы рекомендуем у всех пациентов с АНЦА-ГН проводить диагностику сердечно-сосудистых и венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и оценку их факторов риска для своевременного их лечения и улучшения прогноза [27, 100-102].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: ААВ, как и другие хронические воспалительные заболевания, ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых и ВТЭО, частота которых при длительном наблюдении может достигать 14% и 8%, соответственно [101, 103-105].

В МА, включавшем данные более чем 14 000 пациентов, было установлено, что среди пациентов с ААВ риск развития всех сердечно-сосудистых событий выше

на 65%, ишемической болезни сердца – на 60%, а цереброваскулярных событий – на 20% [100]. В другом МА, обобщавшем данные 45024 пациентов, риск ОНМК у пациентов с ААВ был выше на 43%, инфаркта миокарда – на 49%, ишемической болезни сердца – на 40%, а смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – на 79% [102]. Существенный вклад в развитие сердечно-сосудистых тромбоэмболических осложнений вносят быстрое прогрессирование атеросклероза и высокая распространенность дислипидемии у пациентов с ААВ. Кроме того, дополнительными факторами риска являются курение, старший возраст, диастолическая артериальная гипертензия, носительство Пр3-АНЦА, поражение почек и легких в рамках основного заболевания [103, 106-109]. Представляется оправданной комплексная оценка всех традиционных факторов сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП, включая курение, сахарный диабет (распространенность при ААВ до 10%) и др., с последующей их коррекцией в соответствии с действующими рекомендациями по ХБП [27].

Развитие ВТЭО ассоциировано с высокой активностью ААВ и чаще всего происходит в течение первых 6 мес. болезни. Традиционные факторы риска ВТЭО, за исключением иммобилизации, по всей видимости, играют меньшую роль, чем в общей популяции. Следует отметить, что по данным крупного когортного исследования снижение СКФ <15 мл/мин/1,73 м² было одним из наиболее значимых факторов, ассоциированных с развитием ВТЭО у пациентов с ААВ [105]. Подходы к скринингу и профилактике ВТЭО при ААВ до настоящего времени не разработаны и должны быть персонализированы.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Прогноз генерализованных форм ААВ в отсутствие лечения неблагоприятен – медиана продолжительности жизни без лечения составляет менее 6 мес. [110]. Иммуносупрессивная терапия в полном объеме показана всем пациентам с АНЦА-ГН.

В основе этиопатогенетической терапии лежит использование различных комбинаций иммуносупрессивных препаратов для подавления патологического иммунного ответа. Выделяют две фазы лечения ААВ: индукцию ремиссии и поддержание ремиссии. Целью индукционной терапии является быстрое подавление активности иммунного воспаления и клинических проявлений заболевания, т.е. достижение ремиссии. Поддерживающее лечение направлено на предотвращение обострений у пациентов, достигших ремиссии. Ее обычно проводят в течение длительного времени, стараясь там, где это возможно, отдавать предпочтение менее агрессивным схемам лечения с применением менее

токсичных препаратов в более низких дозах. При развитии рецидива (обострения) заболевания вновь проводят курс индукционной терапии.

Алгоритмы лечения пациентов с ААВ в зависимости от тяжести течения представлены в разделе «Приложение Б», п.1.

3.1 Индукционная терапия

- Мы рекомендуем всем пациентам с АНЦА-ГН проведение терапии циклофосфамидом** в виде внутривенных инфузий в сочетании с глюкокортикоидами в течение 3-6 месяцев для индукции ремиссии [111].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Мы рекомендуем всем пациентам с АНЦА-ГН при невозможности или при непереносимости внутривенного введения циклофосфамида**

проведение терапии пероральным циклофосфамидом** в сочетании с глюкокортикоидами в течение 3-6 мес. для индукции ремиссии [111].
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Длительность индукционной терапии циклофосфамидом** в сочетании с глюкокортикоидами определяется ранним ответом на лечение (при хорошем ответе прекращена с переходом на поддерживающую, при недостаточном – продолжена). Предпочтительным представляется проведение пульс-терапии циклофосфамидом** в дозе 15 мг/кг внутривенно (в/в) кап. с интервалом 2 нед. между первыми тремя инфузиями, затем – с интервалом 3 нед. Общая продолжительность лечения циклофосфамидом** может составлять от 3 до 6 мес. и определяется ранним ответом на терапию. Уменьшение экскреции циклофосфамида** у пациентов со сниженной функцией почек, а также повышенный риск развития нежелательных явлений, в первую очередь, инфекционных осложнений у пациентов старшего возраста, требует коррекции дозы препарата для этих групп пациентов (табл. 12) [112]. Первую инфузию циклофосфамида** целесообразно проводить с введением уменьшенной дозы (на 30-50% ниже расчетной) для оценки переносимости. Пероральный циклофосфамид** менее предпочтителен из-за кумулятивной токсичности, а его следует применять при невозможности внутривенного введения или соблюдения указанных интервалов между инфузиями, а также при необходимости усиления терапии при рефрактерном течении ААВ.

Опыт применения циклофосфамида** у пациентов с АНЦА-ГН, получающих лечение диализом, ограничен. Представляется оправданным уменьшение дозы препарата до 7,5 мг/кг на инфузию, который следует вводить в междиализные дни. У пациентов с сохранной функцией почек суточная доза per os не должна превышать 200 мг.

До 1990-х гг. пациенты получали высокие кумулятивные дозы циклофосфамида**, что существенно повышало риск развития геморрагического цистита, онкологических заболеваний (в первую очередь, рака мочевого пузыря) и миелодисплазии, а также нарушений репродуктивной функции [99, 113, 114]. МА трех рандомизированных исследований с участием 143 пациентов показал, что применение циклофосфамида** внутривенно в режиме пульс-терапии сопряжено с большей вероятностью достижения ремиссии и достоверно меньшим числом нежелательных явлений, чем пероральный прием препарата [111]. Сходные результаты были получены в рандомизи-

рованном исследовании CYCLOPS, в котором применение циклофосфамида** в режиме пульс-терапии, несмотря на более низкую кумулятивную дозу препарата (8,2 г против 15,9 г), не уступало продолжительному пероральному приему циклофосфамида** по времени достижения ремиссии, показателям общей и почечной выживаемости (несмотря на несколько большую долю рецидивов заболевания в группе, получавшей пульс-терапию) и, в то же время, сопровождалось существенно меньшим риском развития нежелательных явлений терапии [112]. Не следует превышать максимальную кумулятивную дозу циклофосфамида** (за всю жизнь пациента) 25 г [115].

- У пациентов с АНЦА-ГН, уровнем креатинина сыворотки ≤ 354 мкмоль/л и не нуждающихся в заместительной почечной терапии, а также при непереносимости циклофосфамида** мы рекомендуем в качестве альтернативы циклофосфамиду** использовать ритуксимаб** в сочетании с глюкокортикоидами для индукции ремиссии [116, 117].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: сопоставимая эффективность ритуксимаба** и циклофосфамида** для индукции ремиссии ААВ была подтверждена в двух МА РКИ [116, 117]. Применение ритуксимаба** при ААВ впервые было изучено в двух рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) – RAVE и RITUXVAS [118, 119]. В обоих исследованиях все пациенты получали ритуксимаб** в сочетании с глюкокортикоидами в высоких дозах. Результаты работ продемонстрировали сопоставимую эффективность и безопасность ритуксимаба** в дозе 375 мг/м² №4 с интервалом 7 дней и циклофосфамида** в стандартной дозе (в режиме пульс-терапии в RITUXVAS, при пероральном приеме в RAVE) для индукции ремиссии ААВ. Следует отметить, что в протоколе RAVE доля пациентов с тяжелым поражением почек была незначительной. В протоколе RITUXVAS участвовали пациенты с тяжелым АНЦА-ГН, при этом ритуксимаб** не уступал циклофосфамиду** в отношении восстановления показателей СКФ. Сопоставимая с применением циклофосфамида** эффективность ритуксимаба** у пациентов с тяжелым АНЦА-ГН (СКФ < 20 мл/мин/1,73 м², в т.ч. получающих ЗПТ) была также продемонстрирована в отдельных сериях наблюдений и ретроспективных исследованиях [120].

Таким образом, ритуксимаб** представляет эффективной альтернативой циклофосфамиду**, однако

Таблица 12 | Коррекция дозы циклофосфамида** для внутривенного введения и перорального приема [112]

Возраст, лет	Внутривенное введение		Пероральный прием	
	рСКФ > 30 мл/мин/1,73 м ²	рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²	рСКФ > 30 мл/мин/1,73 м ²	рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²
< 60	15 мг/кг	12,5 мг/кг	2,0 мг/кг/сут	1,5 мг/кг/сут
60-70	12,5 мг/кг	10 мг/кг	1,5 мг/кг/сут	1,0 мг/кг/сут
> 70	10 мг/кг	7,5 мг/кг	1,0 мг/кг/сут	0,5 мг/кг/сут

опыт его применения у пациентов с тяжелым поражением почек в настоящее время ограничен. В связи с этим у пациентов с наиболее тяжелыми формами АНЦА-ГН более предпочтительным следует считать назначение циклофосфамида**. Ритуксимаб** следует рассматривать в качестве препарата первого ряда у пациентов молодого возраста с целью сохранения репродуктивной функции, а также у пациентов с непереносимостью или тяжелыми нежелательными явлениями терапии циклофосфамида**.

Следует отметить, что частота развития инфекционных осложнений при применении ритуксимаба** и циклофосфамида** была сопоставима в PKII RAVE (7% и 7%, соответственно) и RITUXVAS (36% и 27%, соответственно) [118, 119]. Опубликованный в 2020 г. МА показал, что в целом частота инфекционных осложнений у пациентов, получавших лечение ритуксимабом** составляет 15,4% (6,5 случаев на 100 пациенто-лет наблюдения) [97].

Ритуксимаб** следует назначать в виде внутривенных инфузий в дозе 375 мг/м² №4 с интервалом 7 дней или в дозе 1000 мг №2 с интервалом 14 дней.

Альтернативой назначению ритуксимаба** в фиксированных дозах может быть индивидуальный режим с контролем числа CD19+ В-лимфоцитов в периферической крови, оправданный при высоком риске развития гипогаммаглобулинемии и других нежелательных явлений терапии. Правила приготовления, хранения, введения ритуксимаба** соответствуют инструкции по применению лекарственного препарата («Приложение А3»).

- У всех пациентов с АНЦА-ГН мы рекомендуем рассмотреть снижение кумулятивной нагрузки глюкокортикоидами в составе комбинированной индукционной терапии за счет более быстрых темпов перехода на поддерживающие дозы (табл. 13) [121-123].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: в большинстве опубликованных PKII для лечения ААВ был использован преднизолон** или его аналоги в начальной дозе 1 мг/кг/сут, иногда с ограничением максимальной дозы до 60-80 мг/сут с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей (5-10 мг/сут) к концу 3-4 мес. лечения [112, 118, 119, 124].

Пациентам с тяжелым АНЦА-ГН или АНЦА-ГН в сочетании с поражением легких при инициации лечения возможно применение глюкокортикоидов в режиме пульс-терапии (метилпреднизолон** 0,25-1,0 г в/в капельно 1-3 инфузии) для индукции ремиссии и более быстрого достижения ремиссии [115, 119, 125] до начала лечения пероральными формами глюкокортикоидов. При достижении положительной динамики состояния пациента оснований проводить повторные инфузии глюкокортикоидов в ходе дальнейшего лечения нет.

Темпы снижения дозы глюкокортикоидов отличались в различных исследованиях. Снижение дозы глю-

Таблица 13 | Темпы снижения дозы глюкокортикоидов (в пересчете на преднизолон**) в протоколе PEXIVAS [121]

Неделя лечения	Масса тела пациента		
	<50 кг	50-75 кг	>75 кг
1	50	60	75
2	25	30	40
3-4	20	25	30
5-6	15	20	25
7-8	12,5	15	20
9-10	10	12,5	15
11-12	7,5	10	12,5
13-14	6	7,5	10
15-16	5	5	7,5
17-18	5	5	7,5
19-20	5	5	5
21-22	5	5	5
23-52	5	5	5
>52	В соответствии со сложившейся локальной практикой		

кокортикоидов начинали после 1-4 недель лечения [112, 118, 119, 124, 126]. Рабочей группой EULAR/ERA-EDTA по разработке рекомендаций по лечению ААВ было установлено, что снижение дозы глюкокортикоидов до 10 мг/сут по преднизолону** в среднем проводили за 19 нед., а до 7,5 мг/сут – за 21 нед. [125].

В PKII PEXIVAS сопоставлены эффективность и безопасность двух схем лечения глюкокортикоидами – традиционной и с быстрым снижением дозы, при котором начальная доза преднизолона** составляла 1 мг/кг/сут и затем снижалась вдвое со второй недели лечения, а доза 7,5 мг/сут была достигнута к 11-15 нед. лечения (табл. 13) [121]. При сопоставимой эффективности лечения, число нежелательных явлений, в первую очередь инфекционных осложнений, было достоверно ниже в группе быстрого снижения дозы глюкокортикоидов. В исследование было включено существенное количество пациентов с выраженной дисфункцией почек на момент начала лечения (концентрация креатинина в дебюте заболевания >500 мкмоль/л у 29% пациентов).

У пациентов с тяжелым АНЦА-ГН может быть оправдано проведение 1-3 инфузий метилпреднизолона** в дозе 0,5-1,0 г в/в кап. до начала лечения пероральными формами глюкокортикоидов. В ретроспективном когортном исследовании 2019 г. были сопоставлены результаты лечения 114 пациентов с ААВ (медиана концентрации креатинина сыворотки до начала лечения 619 (530-790) мкмоль/л), получавших стандартную индукционную терапию, с применением метилпреднизолона** в режиме пульс-терапии или без него [127]. Показатели выживаемости, доля пациентов с восстановлением функции почек и частота рецидивов были сопоставимы в обеих группах. Пульс-терапия была ассоциирована с большим риском развития инфекционных осложнений за первые

3 мес. лечения и сахарного диабета, а ее, вероятно, следует применять в более тяжелых случаях.

Принимая во внимание существенное число тяжелых нежелательных явлений терапии глюкокортикоидами, а также результаты опубликованных исследований, представляется оправданной рациональная минимизация продолжительности лечения глюкокортикоидами. В целом, продолжительность лечения и темпы снижения дозы следует определять индивидуально у каждого пациента, однако максимальная начальная доза не должна превышать 1 мг/кг/сут по преднизолону** (но не более 80 мг/сут), продолжительность лечения в максимальной дозе должна быть по возможности минимизирована.

- У пациентов с АНЦА-ГН, рСКФ ≥ 15 мл/мин/1,73 м², не нуждающихся в проведении заместительной почечной терапии и инвазивной вентиляции легких, мы рекомендуем использовать авакопан в сочетании с циклофосфамидом** или ритуксимабом** в качестве альтернативы назначению глюкокортикоидов в высоких дозах для предупреждения побочных эффектов последних и достижения ремиссии [128, 129].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: авакопан — малая молекула, которая блокирует рецепторы C5a компонента комплемента, тем самым подавляя хемотаксис и активацию нейтрофилов. Клиническое исследование III фазы ADVOCATE показало, что назначение авакопана внутрь в дозе 30 мг 2 р/сут в сочетании с ритуксимабом** или циклофосфамидом** не уступает по эффективности стандартной комбинированной терапии с использованием глюкокортикоидов в отношении частоты достижения ремиссии на сроке 26 нед. и превосходит ее по частоте достижения ремиссии на сроке 52 нед. [128]. В группе лечения авакопаном по сравнению со стандартной терапией также было отмечено увеличение рСКФ по сравнению с исходным значением на сроке 52 нед.; разница между группами составила 3,2 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ, 0,3-6,1), а среди пациентов с исходным значением рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² — 5,6 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ, 1,7-9,5). Post hoc анализ данных исследования ADVOCATE показал, что наиболее выраженный эффект авакопана в отношении восстановления рСКФ наблюдали у пациентов с исходным значением рСКФ ≤ 20 мл/мин/1,73 м²: к 52 нед. рСКФ в среднем увеличилась на 16,1 мл/мин/1,73 м², в то время как в группе стандартной терапии с использованием глюкокортикоидов 7,7 мл/мин/1,73 м² [130]. Кроме того, лечение авакопаном приводило к более быстрому снижению альбуминурии [131].

Следует отметить, что в группе лечения авакопаном 75% пациентов принимали глюкокортикоиды в период скрининга (их доза должна была быть снижена до 20 мг/сут в пересчете на преднизолон** к началу исследования и до полной отмены к 4 неделе). Кумулятивная доза (per os и внутривенно) за все время исследования со-

ставляла в среднем 1349 мг в пересчете на преднизолон** в группе лечения авакопаном и 3655 мг в группе лечения преднизолоном [128]. Нежелательные явления терапии глюкокортикоидами, выраженность которых оценивали количественно по величине индекса токсичности глюкокортикоидов (Glucocorticoid Toxicity Index [132]), были значимо менее выраженными в группе лечения авакопаном. Таким образом, при проведении индукционной терапии может быть применена комбинация авакопана с низкодозными глюкокортикоидами в течение короткого периода времени.

Следует отметить, что в исследовании ADVOCATE не включали пациентов с рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м², а также с диффузным альвеолярным кровотечением, которое требовало инвазивной вентиляции легких. Вместе с тем, данные реальной клинической практики указывают на эффективность авакопана и возможность его применения у этих категорий пациентов [133, 134].

Эффективность и безопасность авакопана на сроке 12 недель лечения была изучена в двух небольших РКИ. В исследовании CLASSIC с участием 42 пациентов были также отмечены более быстрые темпы восстановления рСКФ и большая частота достижения почечного ответа в группе лечения авакопаном в дозе 30 мг 2 р/сут (в сочетании со стандартной терапией) по сравнению с авакопаном в дозе 10 мг 2 р/сут (в сочетании со стандартной терапией) и стандартной терапией (глюкокортикоиды в сочетании с циклофосфамидом** или ритуксимабом**) [135]. В исследовании CLEAR комбинация авакопана (с глюкокортикоидами в низкой дозе или без них) и ритуксимабом** или циклофосфамидом** не уступала стандартной терапии по частоте достижения ответа к 12 нед. лечения [136]. Динамика восстановления рСКФ, а также снижения соотношения альбумин:креатинин были сопоставимы во всех трех группах.

Таким образом, назначение авакопана наиболее предпочтительно у пациентов с высокими рисками развития и/или прогрессирования тяжелых нежелательных явлений терапии системными глюкокортикоидами (оппортунистические инфекции, сахарный диабет, остеопороз, катаракта, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, стероидная атрофия кожи, стероидная миопатия, нейропсихиатрические проявления, ожирение и др.) (см. «Приложение Б» — алгоритмы действий врача).

Длительность лечения авакопаном (52 недели в РКИ ADVOCATE) может быть сокращена, если ремиссия болезни на фоне его применения в составе комбинированной терапии будет достигнута раньше с переходом на поддерживающую терапию. Роль препарата в поддержании ремиссии остается предметом будущих исследований.

- У отдельных пациентов с АНЦА-ГН и высоким риском нежелательных явлений терапии глюкокортикоидами в высоких или средних дозах мы рекомендуем рассмотреть применение комбинации ритуксимаба** с циклофосфамидом** и глюкокортикоидами (в сниженных кумулятив-

ных дозах) для минимизации токсичности последних и индукции ремиссии болезни [137, 138].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: эффективность и безопасность одновременного применения ритуксимаба** и циклофосфамида** для индукции ремиссии ААВ не изучали в РКИ. Однако в исследовании RITUXVAS, в котором участвовали пациенты с тяжелым поражением почек, пациенты в группе лечения ритуксимабом** также получали две инфузии циклофосфамида** в дозе 15 мг/кг в недели 0 и 2.

Комбинированную терапию ритуксимабом**, циклофосфамидом** и глюкокортикоидами изучали в неконтролируемых исследованиях, основной целью которых стала оценка возможного стероид-сберегающего эффекта комбинированной терапии. В исследовании Cortazar et al были включены 129 пациентов с ААВ, у 58,1% из которых был диагностирован быстропрогрессирующий гломерулонефрит [137]. Все пациенты получали ритуксимаб** в индукционной дозе 2 г с последующим введением поддерживающей дозы 1,0 г каждые 4 мес., циклофосфамид** *per os* в начальной дозе 2,5 мг/кг/сут на протяжении 7 дней, затем — в дозе 1,5 мг/кг/сут в течение 7 нед. с коррекцией дозы по СКФ, и глюкокортикоиды (преднизолон** в начальной дозе 60 мг/сут, с последующим быстрым снижением дозы до 15 мг/сут к 5-й неделе лечения, затем дозу снижали на 2,5 мг/нед до полной отмены). Часть пациентов также получала глюкокортикоиды в режиме пульс-терапии и плазмообмен. Ремиссия заболевания была достигнута у 84% пациентов к 5 мес. лечения, а в течение последующего года рецидив заболевания развился лишь у одного пациента. Эпизоды тяжелых инфекционных осложнений были зарегистрированы у 13 пациентов, среди них — у семи пациентов на фоне нейтропении, что стало причиной трех летальных исходов.

В исследовании Repper et al участвовали 49 пациентов с ААВ, у 48 из которых было зарегистрировано поражение почек (у 44 подтверждено морфологически) [138]. Все пациенты получали ритуксимаб** в суммарной дозе 2 г, циклофосфамид** в виде шести в/в инфузий в дозе 500-750 мг, 1-2 в/в введения метилпреднизолона**, преднизолон** *per os* в дозе 0,5 мг/кг (не более 30 мг/сут) в течение 5 дней с последующей отменой в группе 1 и в дозе 60 мг/сут в течение 7 дней с последующим снижением до 45 мг/сут в течение еще 7 дней и последующей отменой в группе 2. Результаты лечения сравнивали с историческим контролем, представленным сопоставимыми группами пациентов, участвовавших в протоколах EUVAS (CYCAZAREM, CYCLOPS, MEPEX) и RITUXVAS. Доля пациентов, находившихся в состоянии ремиссии заболевания через 12 мес. после начала лечения (98%), а также доля летальных исходов за первые 12 мес. (6,1%) были сопоставимы с группами EUVAS и RITUXVAS. В то же время, частота тяжелых инфекций (10,2%) была сопоставима с группой EUVAS и достоверно ниже, чем в группе RITUXVAS. Кроме того, среди пациентов, получавших комбинированную

терапию, не было зафиксировано ни одного случая стероидного сахарного диабета, частота развития которого в предшествующих исследованиях достигала 8,2%.

Таким образом, данные серий наблюдений свидетельствуют о высоком стероид-сберегающем потенциале и приемлемом профиле безопасности комбинированной терапии ритуксимабом** и циклофосфамидам**, в том числе у пациентов с АНЦА-ГН, однако недостаточно высокое качество опубликованных исследований не позволяет рассматривать применение подобных схем в качестве рутинного подхода к лечению ААВ. Возможность назначения комбинированной цитостатической терапии следует рассматривать у пациентов с тяжелым течением заболевания и высоким риском нежелательных явлений терапии глюкокортикоидами, требующих сокращения их кумулятивной дозы.

- Для индукции ремиссии у отдельных пациентов с нетяжелым АНЦА-ГН (креатинин ≤ 354 мкмоль/л, не нуждающихся в проведении ЗПТ) в отсутствие тяжелых/жизнеугрожающих проявлений ААВ и/или при противопоказаниях к назначению или нежелательности применения циклофосфамида** мы рекомендуем рассмотреть применение #микофенолата мофетила** в дозе 2-3 г/сут в течение 6 мес. в сочетании с глюкокортикоидами [139-141].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: результаты трех МА свидетельствуют о том, что эффективность #микофенолата мофетила** и циклофосфамида** для индукции ремиссии при ААВ не жизнеугрожающего течения сопоставимы [139-141], а частота ремиссий у лиц с АНЦА-ГН достигала (92%, 76-100%) [141].

В 2008 и 2009 гг. были представлены результаты двух небольших исследований, в которых сравнивали эффективность #микофенолата мофетила** и циклофосфамида** у пациентов с ААВ с поражением почек без жизнеугрожающих проявлений заболевания. В обоих исследованиях применение #микофенолата мофетила** позволило добиться восстановления функции почек у части пациентов (эффект сопоставим с применением циклофосфамида** у контрольной группы), а также снижения общей активности заболевания [142, 143].

В 2019 г. были опубликованы результаты двух РКИ, в которых проводилось изучение эффективности #микофенолата мофетила** в сравнении с циклофосфамидом** для индукции ремиссии при ААВ. В исследовании Tiin et al. участвовали пациенты с обострениями ААВ без жизнеугрожающих проявлений заболевания, среди которых поражение почек было у 75%, а медиана концентрации креатинина в сыворотке крови составила 1,2 (1-1,7) мг/дл [144]. Частота достижения ремиссии после 6 мес. лечения составила 61% в группе пациентов, получавших лечение #микофенолата мофетилом** в дозе 1 г 2 р/сут, и была ниже, чем в группе лечения циклофосфамидом** в дозе 2 мг/кг/сут перорально (81%). Показатели безре-

цидивной выживаемости за 2 и 4 года наблюдения были сопоставимы в обеих группах. В исследовании МУСИС была сопоставлена эффективность лечения #микофенолата мофетиллом** в дозе 2 г/сут (с возможностью увеличения дозы до 3 г/сут при неконтролируемом течении заболевания) и циклофосфамидом** в дозе 15 мг/кг в/в кап. каждые 2-3 нед. у пациентов без жизнеугрожающих проявлений заболевания (поражение почек у 81%, медиана рСКФ 47 (27-70) мл/мин/1,73 м²) [145]. Через 6 мес. лечения доля пациентов, достигших ремиссии заболевания, была сопоставима в обеих группах, однако частота развития рецидивов заболевания была выше в группе лечения #микофенолата мофетиллом**.

Таким образом, #микофенолата мофетил** может быть использован в качестве альтернативы циклофосфамиду** и ритуксимабу** у пациентов с АНЦА-ГН нетяжелого течения. Принимая во внимание данные о большей частоте рецидивов у пациентов, получавших #микофенолата мофетил**, представляется целесообразным использовать препарат преимущественно у пациентов с МПО-АНЦА, поскольку Пр3-АНЦА является фактором риска обострения заболевания.

- Мы рекомендуем пациентам с тяжелым АНЦА-ГН и/или с сочетанием АНЦА-ГН с анти-БМК болезнью проводить плазмообмены для подавления активности заболевания и снижения риска развития терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии в краткосрочной перспективе [146, 147].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: объем эксфузии, метод восполнения и число процедур плазмообмена при ААВ не стандартизованы. В зависимости от тяжести состояния пациента объем эксфузии может составлять около 60 мл/кг (1-1,5 расчетного объема), а восстановление и поддержание объема циркулирующей крови при возникновении его дефицита в ходе плазмообмена может производиться адекватным объемом альбумина**, раствор для инфузий, и/или свежезамороженной плазмы (СЗП). Применение СЗП показано у пациентов с диффузным альвеолярным кровотечением (ДАК). Целесообразно проведение 6-9 сеансов с интервалом 1 день, а у пациентов с ДАК – ежедневно.

Эффективность плазмообмена при ААВ с поражением почек, в т.ч. с диализ-зависимой почечной недостаточностью в дебюте заболевания, была изначально продемонстрирована в небольших РКИ [148, 149]. В исследовании МЕРЕХ с участием 137 пациентов с АНЦА-ГН и повышением уровня креатинина >500 мкмоль/л присоединение плазмафереза к традиционной терапии циклофосфамидом** и глюкокортикоидами показало высокую эффективность в отношении восстановления функции почек на сроках 3 мес. и 1 год [124]. Однако общая выживаемость была сопоставима с группой стандартного лечения.

В наиболее крупном РКИ, посвященном изучению эффективности плазмообмена при ААВ, участвовали 704 пациента с тяжелым ААВ [121]. Критериями включения были рСКФ <50 мл/мин/1,73 м² или ДАК, при этом на момент включения медиана концентрации креатинина в сыворотке крови превышала 300 мкмоль/л, а приблизительно 20% пациентов нуждались в лечении диализом. Все пациенты получали лечение циклофосфамидом** или ритуксимабом** и были случайным образом распределены на четыре группы в соотношении 1:1:1:1 (см. табл. 13): лечение плазмообменом в сочетании с глюкокортикоидами по традиционной схеме, лечение плазмообменом и глюкокортикоидами в уменьшенной дозе, лечение глюкокортикоидами в традиционной дозе без плазмообмена, лечение глюкокортикоидами в уменьшенной дозе без плазмообмена. Частота развития комбинированной конечной точки (ТПН или летальный исход) оказалась сопоставимой у пациентов, получавших (28,4%) и не получавших лечение плазмообменом (31,0%).

В МА, опубликованном в 2011 г., были обобщены результаты 9 РКИ, оценивавших влияние плазмообмена на исходы ААВ. Было установлено, что применение плазмообмена в сочетании со стандартной терапией снижает относительный риск развития ТПН на 36% (относительный риск (ОР) 0,64 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,47-0,88), однако не оказывает значимого влияния на риск летального исхода. В МА, который был опубликован в 2021 г. и включал результаты 5 исследований, в т.ч. PEXIVAS, также было подтверждено достоверное снижение относительного риска развития ТПН в краткосрочной перспективе (первые 3 мес. после начала лечения) у пациентов, получавших плазмообмен в дополнение к стандартной терапии [146]. В МА 2022 г. было продемонстрировано, что проведение плазмообмена снижает риск развития ТПН на сроке 12 мес. (относительный риск 0,62 (95% ДИ 0,39-0,98), однако может быть ассоциирован с повышенным риском инфекционных осложнений – ОР 1,27 (95% ДИ 1,08-1,49) [147]. При этом размер эффекта зависел от тяжести поражения почек: снижение абсолютного риска ТПН к 12 месяцам составило 4,6% (95% ДИ: 1,2%-6,8%) у пациентов с уровнем креатинина в сыворотке в диапазоне от 3,4 мг/дл (300 мкмоль/л) до 5,7 мг/дл (500 мкмоль/л) и 16% у пациентов с уровнем креатинина в сыворотке более 5,7 мг/дл (500 мкмоль/л).

Во всех крупных исследованиях объем эксфузии составлял 60 мл/кг или 4 л, а возмещение производили альбумином**, раствор для инфузий, 3-5% с добавлением СЗП по индивидуальным показаниям, таким как коагулопатия, кровотечение, инвазивное вмешательство и др. (табл. 14). Используемые схемы экстракорпоральной гемокоррекции не стандартизованы, а применение плазмафереза с объемом эксфузии менее 60 мл/кг или плазмообмена при АНЦА-ГН не изучено [146].

Плазмообмен является стандартом лечения анти-БМК болезни, сочетание которой с АНЦА-ГН приводит к крайне агрессивному течению почечного процесса [150]. Хотя лечение пациентов с перекрестным синдро-

Таблица 14 | Схемы применения плазмообмена при ААВ в крупных исследованиях

Исследование	Объем эксфузии	Возмещение	Число процедур
MEPEX, 2007 [124]	60 мл/кг	Альбумин**, раствор для инфузий, 5% ± СЗП	7 за 14 дней
PEXIVAS, 2018 [121]	60 мл/кг	Альбумин**, раствор для инфузий, 3-5% или СЗП	7 за 14 дней
Pusey, 1991 [149]	4 л	Альбумин**, раствор для инфузий, 5% ± СЗП 2 дозы	5-9 за 14 дней
Szpiert, 2010 [148]	4 л	Альбумин**, раствор для инфузий, 3%	6-12 через день

мом (ААВ с антителами к БМК и линейным отложением Ig G на базальной мембране клубочка по данным морфологического исследования) не изучено в РКИ, раннее начало процедур плазмообмена может улучшить исходы заболевания.

- Пациентам с АНЦА-ГН мы не рекомендуем назначать #азатиоприн** для индукционной терапии и достижения ремиссии [151].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: доказательства в пользу применения #азатиоприна** для индукции ремиссии АНЦА-ГН отсутствуют. В одном РКИ было установлено, что добавление #азатиоприна** к глюкокортикоидам не влияет на сроки наступления ремиссии, частоту рецидивов и не обладает стероид-сберегающим эффектом у пациентов с ЭГПА и МПА без жизнеугрожающих проявлений заболевания, среди них поражение почек в дебюте было выявлено у 15% [151].

- Пациентам с АНЦА-ГН, остающихся диализ-зависимыми, в отсутствие внепочечных проявлений заболевания, мы рекомендуем прекратить индукционную терапию через 3 мес. для предотвращения развития ее осложнений [152].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

3.2 Поддерживающее лечение, профилактика рецидива болезни

В результате внедрения в практику описанных выше подходов к индукционной терапии произошла трансформация ААВ из острого жизнеугрожающего состояния в хроническое заболевание рецидивирующего течения. По данным различных авторов обострения заболевания развиваются у 30-50% пациентов за 5 лет наблюдения, нередко в течение 12-18 мес. после завершения иммуносупрессивной терапии. Факторами риска рецидива являются [153]:

- ⇒ Молодой возраст
- ⇒ Нозологическая форма васкулита – гранулематоз с полиангиитом
- ⇒ Серологический профиль заболевания – Пр3-АНЦА
- ⇒ Сохраняющийся повышенный уровень АНЦА после индукции клинической ремиссии
- ⇒ Нарастание титра АНЦА в динамике

- ⇒ Поражение верхних дыхательных путей
- ⇒ Относительно сохранная функция почек
- ⇒ Обострения ААВ в анамнезе
- ⇒ Особенности иммуносупрессивной терапии (Ранняя отмена иммуносупрессивной терапии, низкая кумулятивная доза циклофосфамида**, отмена глюкокортикоидов, применение #микофенолата мофетила** для поддерживающего лечения, восстановление популяции В-лимфоцитов после индукции ремиссии ритуксимабом**)
- ⇒ Прочие факторы: хроническое носительство золотистого стафилококка в ВДП, носительство аллеля HLA-DP1*04 (у пациентов с Пр3-АНЦА). Даже единственное обострение АНЦА-ГН является независимым фактором риска неблагоприятного почечного исхода [57]. Профилактика обострений ААВ и АНЦА-ГН играет ключевую роль в сохранении продолжительности и качества жизни пациентов, а длительная поддерживающая терапия, направленная на предотвращение рецидивов заболевания, необходима для большинства пациента.

- Пациентам с АНЦА-ГН после достижения ремиссии мы рекомендуем проводить поддерживающую терапию с целью профилактики обострения ААВ [153].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: См. введение в раздел 3.2.

- Пациентам с АНЦА-ГН, достигшим ремиссии в результате любой индукционной терапии, мы рекомендуем после ее завершения проводить поддерживающую терапию ритуксимабом** с целью профилактики обострений [126, 154-156].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: исследования показали, что ритуксимаб** может успешно применяться не только для индукции ремиссии, но и ее поддержания. В протоколе MAINRITSAN было проведено сравнение эффективности поддерживающей терапии #азатиоприном** в стандартной дозе и ритуксимабом** (5 инфузий по 500 мг), продолжительностью 18 мес. [126]. В группе лечения #азатиоприном** тяжелые обострения заболевания были зарегистрированы у 29% пациентов (среди них почти у половины с вовлечением почек), в группе лечения ритуксимабом** – у 5% (среди них ни одного рецидива

АНЦА-ГН), эти различия были достоверны. Преимущество ритуксимаба** сохранялось и через 60 мес. наблюдения. В исследовании MAINRITSAN2 было проведено сравнение двух схем поддерживающей терапии ритуксимабом**: в фиксированной дозе 500 мг в дни 0 и 14, а также через 6, 12 и 18 мес. лечения и в режиме «по требованию», при котором ритуксимаб** вводили при восстановлении популяции В-лимфоцитов (число CD19+ клеток >0 кл/мкл) и/или повышении или удвоении титра АНЦА [155]. Частота обострений заболевания и общее число нежелательных явлений за 28 мес. лечения были сопоставимы в обеих группах, несмотря на то что медиана числа введений препарата в группе лечения «по требованию» было меньше, чем в группе стандартного лечения (3 и 5 соответственно).

Объединенный анализ исследований MAINRITSAN 1, 2, 3 подтвердил превосходство 18-месячной схемы поддерживающего лечения ритуксимабом** с фиксированными интервалами между инфузиями над азатиоприном и режимом введения «по требованию» (основанном на контроле числа CD19+ В-лимфоцитов в периферической крови) [156].

В большинстве исследований по изучению эффективности ритуксимаба** для поддержания ремиссии ААВ участвовали пациенты, получавшие для индукции ремиссии циклофосфамид**. Сопоставление эффективности поддерживающей терапии #азатиоприном** и ритуксимабом** после индукции ремиссии ритуксимабом** у пациентов с рецидивирующим течением ААВ было проведено в исследовании RITAZAREM [157]. Установлено, что в течение 20 мес. после рандомизации частота обострений ААВ была достоверно ниже в группе лечения ритуксимабом** (13%) по сравнению с группой лечения #азатиоприном** (38%) при сопоставимой частоте нежелательных явлений. Однако схема применения ритуксимаба** в протоколе RITAZAREM отличалась от традиционной — поддерживающие высокие дозы ритуксимаба** (1000 мг №5) вводили с фиксированным интервалом 4 мес.

Таким образом, опубликованные данные свидетельствуют о более высокой эффективности ритуксимаба** для поддержания ремиссии ААВ по сравнению с #азатиоприном**. По данным РКИ доза ритуксимаба** для поддерживающего лечения может составлять 500 мг в/в в дни 0 и 14 после достижения ремиссии, а затем по 500 мг в/в каждые 6 мес. [126], а также 1000 мг в/в после достижения ремиссии, а затем 1000 мг каждые 4 мес. [157].

- Пациентам с АНЦА-ГН, достигшим ремиссии, при непереносимости или противопоказаниях к применению ритуксимаба** или его недоступности мы рекомендуем использовать #азатиоприн** в дозе 2 мг/кг/сут в сочетании с глюкокортикоидами в низкой дозе (не более 10 мг по преднизолону** в сутки) для поддержания ремиссии [59, 158, 159].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: применяемый для индукции ремиссии циклофосфамид** не следует использовать для поддерживающей терапии, поскольку его длительное применение сопряжено с многочисленными нежелательными явлениями [61, 62].

#Азатиоприн** менее эффективен для профилактики обострений, чем ритуксимаб** [126, 155, 157], может представлять разумную альтернативу в отдельных случаях.

Исследование CYCAZAREM показало, что применение #азатиоприна** в дозе 2 мг/кг/сут на протяжении 18 мес. сопоставимо по эффективности с циклофосфамидом** в отношении профилактики обострений, обладая лучшим профилем безопасности [59]. По данным исследования WEGENT поддерживающая терапия #азатиоприном** не уступала по эффективности #метотрексату**, в том числе у пациентов с поражением почек в анамнезе [158]. Двухлетняя безрецидивная выживаемость в группе лечения #азатиоприном** составила 71,8%. По данным РКИ IMPROVE #азатиоприн** превосходил #микофенолата мофетил** по эффективности поддержания ремиссии у пациентов с ГПА и МПА [159].

Стандартная поддерживающая доза #азатиоприна**, применявшаяся в большинстве исследований, составляет 2 мг/кг/сут. В индивидуальных случаях у пациентов с тяжелой дисфункцией почек доза препарата может быть уменьшена до 1 мг/кг.

- Мы рекомендуем пациентам с АНЦА-ГН, достигшим ремиссии, после завершения адекватной индукционной терапии при непереносимости или противопоказаниях к #азатиоприну** проводить поддерживающую терапию #микофенолатом мофетилом** в дозе 2,0 г/сут с целью профилактики обострений [160].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: МА 2021 г показал, что назначение #микофенолата мофетила** ассоциировано с более высоким риском обострения ААВ по сравнению с #азатиоприном** у пациентов, получавших для индукции ремиссии циклофосфамид** [160]. Согласно результатам РКИ IMPROVE применение #микофенолата мофетила** для поддержания ремиссии ААВ сопряжено с большей частотой развития обострений, чем лечение #азатиоприном** [159]. В связи с этим #микофенолата мофетил** не должен рассматриваться в качестве препарата первого ряда для поддерживающей терапии, однако может быть использован (в дозе 2 г/сут) в ситуациях, когда назначение #азатиоприна** или ритуксимаба** противопоказано или сопряжено с осложнениями, в том числе у пациентов со сниженной СКФ. Перед принятием этого решения следует оценить факторы риска обострения ААВ (см. введение к разделу 3.2).

- Мы рекомендуем пациентам с АНЦА-ГН, остающимся диализ-зависимыми, с клинико-иммунологической ремиссией ААВ после индукционной

терапии, рассмотреть отказ от проведения поддерживающего лечения ввиду низкой вероятности развития внепочечных обострений и для предупреждения инфекционных осложнений [152, 161].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: риск развития рецидива ААВ существенно ниже, а риск развития инфекционных осложнений – существенно выше у пациентов с ТПН, получающих лечение диализом [161]. В исследовании Lionaki et al. было показано, что частота развития обострений ААВ существенно снижается после развития ТПН и начала лечения диализом, однако эти различия достоверны для пациентов с Пр3-АНЦА, но не МПО-АНЦА [152]. В то же время, проведение поддерживающей терапии у пациентов, получающих лечение диализом, по сравнению с группой, не получавшей поддерживающую терапию, было ассоциировано с вдвое большей частотой развития инфекционных осложнений, в т.ч. фатальных.

В связи с этим назначение поддерживающей иммуносупрессивной терапии у пациентов без дополнительных факторов риска обострения (см. введение к разделу 3.2) представляется неоправданным. Для своевременного выявления обострений заболевания и их терапии по требованию необходим регулярный мониторинг клинической и иммунологической активности болезни [162].

- Пациентам с АНЦА-ГН, достигшим ремиссии ААВ, мы рекомендуем продолжать поддерживающую терапию не менее 18 мес. при использовании ритуксимаба** и не менее 24 мес. при использовании #азатиоприна** с целью профилактики обострений [126, 155-157, 163, 164].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: в одном из исследований было установлено, что продолжение поддерживающей терапии ритуксимабом** (инфузии каждые 6 мес.) после 18 мес. лечения ассоциировано с достоверно более высокими показателями безрецидивной выживаемости (96%) за 28 мес. наблюдения по сравнению с пациентами, у которых поддерживающее лечение было прекращено через 18 мес. (74%) [165]. Однако последующее обобщение данных RКИ MAINRITSAN 1, 2, 3 не подтвердило значимого снижения риска обострений ААВ при пролонгировании поддерживающего лечения ритуксимабом** до 36 мес. [156].

Пока нет убедительных данных для того, чтобы определить продолжительность поддерживающей терапии.

В ретроспективном исследовании с участием пациентов с ГПА было показано, что применение #азатиоприна** или #метотрексата** на протяжении более чем 36 мес. снижает отношение рисков рецидива на 66%, а лечение в течение 18-36 мес. – на 29% [163]. В RКИ REMAIN было показано, что поддерживающее лечение #азатиоприном** и глюкокортикоидами на протяжении 48 мес. ассоциировано со значимо меньшим числом обо-

стрений заболевания и лучшей почечной выживаемостью, чем поддерживающее лечение на протяжении 24 мес. или меньше [164]. При этом, тяжелые обострения развились у 35% пациентов, завершивших терапию через 24 мес. У пациентов с факторами риска обострения заболевания, например, при стойком повышении Пр3-АНЦА или рецидивами заболевания в анамнезе, следует рассмотреть вопрос о продолжении поддерживающего лечения до 36-48 мес.

В целом, клинический опыт ведения пациентов с ААВ указывает, что вероятно такую терапию следует проводить длительно для предупреждения неблагоприятных исходов, вместе с тем, стараясь минимизировать ее известные побочные эффекты. Эффективной тактикой, в этом плане, является тщательное мониторирование активности болезни и осложнений терапии.

Решение об отмене терапии должно учитывать риск рецидива болезни. Врач должен составить план мониторинга активности ААВ и АНЦА-ГН, а пациент должен быть осведомлен о необходимости немедленного обращения в случае возникновения симптомов.

- Для предупреждения раннего рецидива пациентам с АНЦА-ГН, достигшим ремиссии ААВ, мы рекомендуем продолжать поддерживающую терапию низкодозными глюкокортикоидами в течение, как минимум, 12 мес. [166].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: МА 8 RКИ и 5 обсервационных исследований показал, что частота обострений заболевания была ниже у пациентов, получавших глюкокортикоиды в низкой дозе в течение ≥ 12 мес. (14% (95% ДИ 10-19%), по сравнению с группой пациентов, получавших лечение глюкокортикоидами до их полной отмены менее 12 мес. – 48% (95% ДИ 39-58%)) [166]. Однако в МА были обобщены данные крайне разнородных исследований. В то же время, в исследовании Французской группы по изучению васкулитов было показано, что сокращение общей продолжительности терапии глюкокортикоидами до 9 мес. не сопровождается повышением риска рецидива [167]. Кроме того, длительное лечение глюкокортикоидами даже в низких дозах повышает вероятность развития нежелательных явлений терапии. В связи с этим у пациентов, находящихся в полной ремиссии в течение 12 мес., следует в индивидуальном порядке рассмотреть вопрос о постепенном снижении дозы глюкокортикоидов до полной отмены.

3.3 Лечение обострений заболевания

- Для лечения обострения болезни мы рекомендуем пациентам с АНЦА-ГН проводить индукционную терапию в соответствии с теми же принципами, что и лечение впервые диагностированного заболевания, отдавая предпочтение глюкокортикоидам или авакопану в сочетании с ритуксимабом**, а при наличии противопоказаний к его применению или его недоступности –

глюкокортикоидам или авакопану в сочетании с циклофосфамидом** (см. раздел 3.1) [119, 128, 131, 157].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: у пациентов, ранее уже получавших циклофосфамид** для индукции ремиссии, назначение ритуксимаба** представляется более предпочтительным для купирования обострений.

В большинстве исследований по изучению препаратов для индукции ремиссии ААВ участвовали как пациенты с впервые выявленным заболеванием, так и с обострениями. Одним из немногих РКИ, в дизайне которых учтен этот фактор, был протокол RAVE. Его результаты показали, что ритуксимаб** более эффективен для индукции ремиссии у пациентов с рецидивом заболевания, чем циклофосфамид** [119]. Кроме того, повторное применение циклофосфамида** для индукции ремиссии ведет к накоплению высокой кумулятивной дозы препарата, что ассоциировано с высоким риском нежелательных явлений.

Наибольшее число пациентов с ААВ, получавших индукционную терапию ритуксимабом** по поводу рецидива заболевания, было включено в исследование RITAZAREM [157]. Поражение почек было выявлено у 67,6% этих пациентов, а медиана концентрации креатинина сыворотки крови составила 97 (42; 542) мкмоль/л. Ремиссия заболевания была достигнута через 4 мес. лечения ритуксимабом** (4 инфузии в дозе 375 мг/м² с интервалом 7 дней) и глюкокортикоидами (0,5 или 1 мг/кг/сут) у 90% пациентов, в то время как частота тяжелых нежелательных явлений составила 14,3% и была ниже, чем в исследованиях RAVE (22%) и RITUXVAS (42%).

Субанализ исследования ADVOCATE подтверждает эффективность применения комбинации авакопана, низкодозных глюкокортикоидов и ритуксимаба, делая ее применение наиболее выгодным для лечения рецидива у пациентов, получивших высокие кумулятивные дозы циклофосфамида** или глюкокортикоидов и/или имевших серьезные осложнения терапии [131].

При наличии противопоказаний к назначению ритуксимаба** пациентам с обострениями заболевания может быть назначен циклофосфамид**, однако следует учитывать кумулятивную дозу препарата, поскольку суммарные дозы более 36 грамм ассоциированы с риском развития злокачественных новообразований [168]. У пациентов, ранее успешно получавших для индукции ремиссии АНЦА-ГН комбинацию ритуксимаба** с циклофосфамидом** и глюкокортикоидами в сниженных дозах, эта схема может быть использована повторно при рецидиве заболевания.

Пациентам с нетяжелым АНЦА-ГН для индукции ремиссии при обострениях заболевания могут быть назначены глюкокортикоиды и #микофенолата мофетил**. В РКИ, в котором участвовали пациенты с не угрожающими жизни обострениями ААВ, ремиссия заболевания через 6 мес. лечения была достигнута у 66% пациентов, получавших глюкокортикоиды и #микофенолата мофе-

тил**, и 81% пациентов, получавших глюкокортикоиды и циклофосфамид** внутрь ($p=0,11$) [144].

3.4 Лечение рефрактерных форм заболевания

Целесообразно применять следующее определение рефрактерному течению ААВ [169]:

- ⇒ Сохранение или нарастание активности ААВ после 4 нед. индукционной терапии или
- ⇒ Недостаточный ответ на лечение: снижение величины индекса BVAS <50% после 6 нед. лечения или
- ⇒ Хроническое персистирующее течение заболевания: сохранение, как минимум одного тяжелого или трех нетяжелых клинических проявлений, оцениваемых по индексу BVAS, после 12 нед. лечения.

Перед тем, как принять решение о модификации терапии у пациентов с рефрактерным течением заболевания, во избежание врачебных ошибок следует ответить на следующие вопросы:

- ⇒ Был ли диагноз АНЦА-ГН/ААВ достоверно верифицирован?
- ⇒ Получает ли пациент рекомендуемые для индукции ремиссии препараты в адекватных дозах?
- ⇒ Являются ли наблюдаемые клинические проявления (например, протеннурия или снижение рСКФ) признаком активности заболевания (воспаления) или отражением необратимого повреждения органов и тканей (фиброза)?
- ⇒ Не связаны ли наблюдаемые симптомы органных поражений с другими процессами, например, инфекционными осложнениями или злокачественными новообразованиями?

- Для достижения ремиссии у пациентов с рефрактерным течением АНЦА-ГН мы рекомендуем изменить проводимое лечение на альтернативное (циклофосфамид** на ритуксимаб** или ритуксимаб** на циклофосфамид**, или заменить внутривенное введение циклофосфамида** на пероральный прием) в сочетании с увеличением дозы глюкокортикоидов [170-172].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: эффективность ритуксимаба** для индукции ремиссии у пациентов с рефрактерным течением ААВ была изучена в небольших сериях наблюдений. При этом у пациентов с рефрактерным АНЦА-ГН вероятность улучшения в результате лечения ритуксимабом** наибольшая [170, 171]. По данным анализа наблюдений пациентов, участвовавших в исследовании RAVE, ритуксимаб** может быть более эффективен, чем циклофосфамид**, для лечения рефрактерного ААВ у пациентов с Пр3-АНЦА [119]. По данным исследования WEGENT возможной стратегией лечения рефрактерного ААВ у пациентов, получающих циклофосфамид** в режиме пульс-терапии, является переход на пероральный прием препарата в дозе

2 мг/кг/сут [172]. Однако этот подход сопряжен с высоким риском развития нежелательных явлений, ввиду накопления высоких кумулятивных доз препарата, а поэтому может рассматриваться только при невозможности применения ритуксимаба**. У пациентов в возрасте 60-70 лет дозу циклофосфамида** *per os* следует снизить до 1,5 мг/кг/сут, в возрасте >70 лет — до 1 мг/кг/сут.

Решение о увеличении дозы глюкокортикоидов при рефрактерном течении заболевания следует принимать индивидуально на основании оценки тяжести течения АНЦА-ГН и внепочечных проявлений заболевания, а также типичных осложнений терапии. Пациентам с тяжелым АНЦА-ГН может быть выполнено в/в введение глюкокортикоидов в режиме пульс-терапии с последующим переходом на прием препарата внутрь. В отсутствие тяжелых органо- или жизнеугрожающих проявлений заболевания может быть увеличена доза глюкокортикоидов для перорального приема без предшествующего внутривенного введения.

Несмотря на отсутствие качественной доказательной базы мы считаем возможным рассмотреть переход на комбинацию ритуксимаба**, циклофосфамида** или глюкокортикоидов для индукции ремиссии при рефрактерном течении АНЦА-ГН у пациентов, получавших в качестве индукционной терапии комбинацию циклофосфамида с глюкокортикоидами или аваканом или ритуксимаба** с глюкокортикоидами и аваканом.

- Мы рекомендуем пациентам с рефрактерным течением АНЦА-ГН добавить к лечению #иммуноглобулин человеческого нормальный** в суммарной дозе 1,5-2 г/кг, разделенной на 2-5 дней, с целью снижения активности заболевания [173].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: применение #иммуноглобулина человеческого нормального** в дополнение к стандартной индукционной терапии наиболее оправдано у пациентов с персистирующей низкой активностью заболевания [174-176]. МА 9 исследований показал, что введение #иммуноглобулина человеческого нормального** у пациентов с ААВ было ассоциировано с быстрым снижением показателей, отражающих активность заболевания: значение индекса BVAS, концентрации С-РБ и АНЦА [173]. Описанные протоколы введения препарата отличались: в большинстве исследований #иммуноглобулин человеческого нормальный** вводили в дозе 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней или 1 г/кг/сут в течение 2 дней, несколько реже — в дозе 0,5 г/кг/сут в течение 4 или 3 дней (на курс 1,5-2 г/кг массы тела) [173].

3.5 Заместительная почечная терапия

Пациентам с ААВ, достигшим ТПН, можно проводить трансплантацию (пересадку) почки. Выживаемость пациентов и трансплантатов при ААВ не отличаются от показателей в группе пациентов с другими заболеваниями [177, 178]. Частота обострений в посттрансплантационном периоде снижается

до 15-20%, что может быть связано с проведением иммуносупрессивной терапии. Надежные предикторы развития рецидива болезни в аллографте почки не установлены.

- Для повышения эффективности пересадки почки мы рекомендуем пациентам с ААВ отложить ее проведение до тех пор, пока длительность полной ремиссии внепочечных проявлений не составит 12 мес. [179].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: оптимальные сроки выполнения пересадки почки после достижения ремиссии не установлены. Однако в одном из исследований наиболее сильным предиктором летального исхода по результатам как однофакторного, так и многофакторного анализа, было выполнение пересадки менее чем через 1 год после достижения ремиссии заболевания [179].

- Для повышения эффективности пересадки почки мы рекомендуем пациентам с ААВ в состоянии полной ремиссии >12 мес., но остающимся АНЦА-позитивными, не откладывать пересадку почки, за исключением ситуаций, когда уровень АНЦА в сыворотке нарастает в динамике [178-180].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: данные о влиянии серопозитивности по АНЦА на момент пересадки почки на частоту обострений заболевания противоречивы. В двух исследованиях было показано, что наличие АНЦА в циркуляции не является значимым фактором риска развития рецидива ААВ [178, 179]. Однако тяжелая васкулопатия трансплантата чаще развивалась у АНЦА-позитивных реципиентов. В опубликованном обзоре серий наблюдений авторами был сделан вывод о значимо более высокой частоте развития обострений у пациентов с повышением уровня АНЦА на момент пересадки [180]. Таким образом, сделать однозначный вывод о том, является ли наличие АНЦА в циркуляции противопоказанием к выполнению операции, не представляется возможным. Решение следует принимать индивидуально в каждом конкретном случае после оценки всех факторов риска рецидива, в частности типа циркулирующих АНЦА и изменения концентрации в динамике.

3.6 Сопроводительная терапия

В настоящее время нежелательные явления иммуносупрессивной терапии постепенно выходят на первый план в структуре причин летального исхода и утраты трудоспособности пациентов с ААВ. В связи с этим профилактика инфекционных осложнений, остеопороза и онкологических осложнений имеет первостепенное значение.

- Мы рекомендуем пациентам с АНЦА-ГН, получающим терапию циклофосфамидом** или

ритуксимабом** в сочетании с глюкокортикоидами, в отсутствие абсолютных противопоказаний проводить профилактическое лечение ко-тримоксазолом [сульфаметоксазол+триметоприм]** с целью предотвращения развития инфекции, вызванной *Pneumocystis jirovecii* [181, 182].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: развитие тяжелых инфекционных осложнений наблюдаются у 39% пациентов с ГПА, при этом до трети из них вызваны *P. jirovecii* [183]. В большинстве случаев инфекции, вызванные этим возбудителем, развиваются в период индукции ремиссии у пациентов, не получающих профилактического лечения [184]. Помимо терапии циклофосфамидом** и ритуксимабом** дополнительными факторами риска развития инфекции являются возраст старше 55 лет, число лимфоцитов $<0,3 \times 10^9/\text{л}$, длительное лечение глюкокортикоидами в дозе, превышающей 15-20 мг/сут по преднизолону [183, 185]. Систематический обзор РКИ показал, что применение ко-тримоксазола [сульфаметоксазол+триметоприм]** у иммунокомпрометированных пациентов без ВИЧ-инфекции снижает риск развития инфекций, вызванных *P. jirovecii* на 85% (ОР 0,15; 95% ДИ 0,004-0,62) [181]. В крупном когортном исследовании было установлено, что профилактическое назначение ко-тримоксазола [сульфаметоксазол+триметоприм]** снижает риск развития тяжелых инфекций у пациентов с ААВ, получающих ритуксимаб**, на 70% (ОР 0,30; 95% ДИ 0,13-0,69) [185].

Профилактическое лечение [сульфаметоксазолом + триметопримом]** проводят перорально в дозе 400/80 мг ежедневно или по альтернирующей схеме (через день), или 800/160 мг по альтернирующей схеме (через день). Профилактику проводят в течение всего курса индукционной терапии, с возможным продлением на 1-3 мес. после ее завершения [182]. У пациентов с рСКФ 15-30 мл/мин/1,73 м² доза препарата не должна превышать 400/80 мг по альтернирующей схеме (через день). Режим дозирования у пациентов с ХБП С5 не изучен. У пациентов, получающих #метотрексат**, препарат следует применять с осторожностью, ввиду повышенного риска токсических эффектов, включая почечные.

Низкую дозу [сульфаметоксазола + триметоприма]** для профилактики пневмоцистной пневмонии применяют на протяжении курса лечения циклофосфамидом или в течение 6 месяцев после индукции ритуксимаба. Более длительное использование может быть рассмотрено у тех, кто получает повторные инфузии ритуксимаба, имеет существенное поражение легких или требующих продолжения/возобновления индукционной иммуносупрессивной или глюкокортикоидной терапии.

- Пациентам с АНЦА-ГН мы рекомендуем проводить вакцинацию, за исключением живых вакцин, в соответствии с национальными рекоменда-

циями по вакцинопрофилактике и национальным календарем, в том числе вакцинацию против пневмококка, с целью снижения риска развития инфекционных осложнений [186].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: хотя вакцинация наиболее эффективна при ее выполнении за 3 нед. до начала лечения, это не является основанием для задержки начала иммуносупрессивной терапии. Вакцинацию против гриппа следует повторять ежегодно у пациентов в ремиссии.

В целом, при необходимости у пациентов с ААВ могут применяться любые инактивированные вакцины, а живые – в ситуациях, в которых отказ от их применения создает непосредственную угрозу жизни пациента. Следует отметить, что в настоящее время показания к вакцинации пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию расширяются, что отражено в ряде профильных рекомендаций [186]. Родственники, проживающие с пациентами, могут быть вакцинированы любыми вакцинами по показаниям, за исключением оральной вакцины против полиомиелита.

В реальной клинической практике провести вакцинацию до начала индукционной терапии в большинстве случаев не удастся. Однако эффективность вакцинации во время иммуносупрессивной терапии неясна. В частности, в пилотном исследовании PNEUMOVAS было показано, что вакцинация пациентов, получавших индукционную терапию, против пневмококка с использованием 13- и 23-валентных вакцин была малоэффективна [187].

- Всем пациентам с АНЦА-ГН проводить мы рекомендуем проводить вакцинацию против гриппа с целью снижения риска развития инфекционных осложнений [188, 189].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: иммуногенность вакцины противогриппозной инактивированной** доказана у пациентов с ААВ, а ее проведение не влияет на риск обострения заболевания [188, 189].

- Мы рекомендуем пациентам с АНЦА-ГН, получающим лечение циклофосфамидом**, назначать препарат месна**, раствор для внутривенного введения, в дни введения циклофосфамида** с целью профилактики токсического повреждения слизистой мочевых путей [190].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: месна** связывает токсичные метаболиты циклофосфамида** (в частности, акролеин), что в сочетании с потреблением достаточного количества жидкости снижает риск повреждения слизистой мочевых путей [190]. Доза рассчитывается в соответствии с инструкцией в зависимости от вводимой дозы и пути введения циклофосфамида**.

3.7 Лечение особых групп пациентов

- Мы рекомендуем пациентам с АНЦА-ГН, имеющим признаки ХБП, проводить диагностику и лечение последней в соответствии с клиническими рекомендациями для улучшения исходов [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: у пациентов с АНЦА-ГН морфологические или функциональные критерии ХБП могут быть выявлены в большинстве случаев. ТПН развивается не менее чем у 20% пациентов с АНЦА-ГН. Однако среди пациентов, у которых ХБП не достигает терминальной стадии, у многих сохраняется стойкое снижение СКФ. По данным опубликованных серий наблюдений частота развития стадий ХБП 3б-5 у пациентов, достигших ремиссии АНЦА-ГН, составляла до 49% [36].

Хорошо известно, что развитие ХБП оказывает независимое негативное влияние на почечную и общую выживаемость, поэтому у всех пациентов с АНЦА-ГН после достижения ремиссии и стабилизации функции почек следует проводить диагностику, стратификацию риска ХБП и мероприятия по нефропротекции и коррекции обменных нарушений в соответствии с рекомендациями [27].

- Мы рекомендуем женщинам с АНЦА-ГН отложить планирование беременности на период после достижения стойкой ремиссии заболевания и прекращения лечения потенциально тератогенными препаратами с целью снижения риска неблагоприятных исходов беременности [191, 192].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: данные о течении беременности при ААВ ограничены, однако по данным отдельных исследований частота развития осложнений ниже в случае наступления беременности в период ремиссии заболевания [191, 192]. По всей видимости, обострения заболевания во время беременности развиваются нечасто, однако существенную проблему могут создавать сформировавшиеся необратимые повреждения органов и тканей (например, ХБП).

Кроме того, большинство препаратов, применяемых для индукции ремиссии (циклофосфамид**, #микофенолата мофетил**) тератогенны или недостаточно изучены при беременности (ритуксимаб**), что обосновывает применение высокоэффективных методов контрацепции на время лечения. В связи с этим, представляется целесообразным отложить зачатие на срок ≥ 6 мес. после достижения ремиссии, при этом оптимальной поддерживающей терапией представляется сочетание #азатиоприна** и низких доз глюкокортикоидов, ввиду их безопасности. Планирование и ведение беременности должно осуществляться совместно с врачом-акушером-гинекологом, врачом-нефрологом и врачом-ревматологом, имеющими соответствующий опыт.

Гонадотоксичность циклофосфамида** может проявляться в кумулятивной дозе 8 г/м^2 , что следует учитывать при планировании лечения у пациентов репродуктивного возраста (как женщин, так и мужчин) [193].

- У беременных женщин с активным АНЦА-ГН мы рекомендуем осуществлять выбор иммуносупрессивной терапии в условиях экспертного центра с целью снижения риска неблагоприятных исходов беременности и достижения ремиссии [194].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: качественная доказательная база в отношении оптимальных подходов к индукционной и поддерживающей терапии АНЦА-ГН и ААВ в целом у беременных пациенток отсутствует. Решение о возможном пролонгировании беременности требует междисциплинарного подхода с привлечением нефрологов, акушеров-гинекологов, ревматологов и других специалистов, наиболее предпочтительно, в условиях центра экспертного уровня. Следует оценить тяжесть проявлений заболевания, потенциальные риски лекарственной терапии для матери и плода. При выборе схемы терапии следует принять во внимание тератогенность циклофосфамида** и #микофенолата мофетила**, и относительную безопасность глюкокортикоидов, в т.ч. при внутривенном введении, #азатиоприна**, #иммуноглобулина человеческого нормального**, сеансов плазмаобмена [194]. Данные о безопасности применения ритуксимаба** и авакопана во время беременности в настоящее время ограничены.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Стандартизованные подходы к медицинской реабилитации пациентов с АНЦА-ГН не разработаны. ААВ – полиорганное заболевание, которое может приводить к необратимому повреждению не только почек, но и легких, дыхательных путей,

сердца, центральной и периферической нервной системы, органа зрения, органа слуха [195, 196]. Внешность пациентов может претерпеть необратимые изменения из-за перенесенных ампутаций пальцев и конечностей (гангрена), деформации

лицевого скелета («седловидный нос») или выраженных рубцовых изменений кожи [197]. Часто пациенты страдают от хронической усталости, мышечной слабости, нейропатической боли, которые длительно сохраняются после достижения ремиссии заболевания [198, 199]. Нежелательные явления иммуносупрессивной терапии (сахарный диабет, остеопороз и низкоэнергетические переломы, онкологические заболевания, гонадотоксичность, угнетение костномозгового кроветворения) в ряде случаев могут привести к необратимым последствиям. Развитие и прогрессирование ХБП является важным фактором, влияющим на качество жизни и общую выживаемость пациентов, в связи с чем все пациенты со стойким снижением СКФ и/или протеинурией нуждаются в регулярном наблюдении врача-нефролога и реализации комплекса мер по предотвращению прогрессирования почечной дисфункции и коррекции сопутствующих обменных нарушений в соответствии с рекомендациями [27].

Развитие ААВ может существенно снизить способность пациента к труду (до четверти пациентов трудоспособного возраста не трудоустроены из-за последствий болезни), помешать продолжению обучения и разрушить социальные связи [200]. Следствием этого может стать депрессия, которую также можно рассматривать в числе отдаленных осложнений ААВ [201].

Многие пациенты нуждаются в медицинской и социальной реабилитации: медикаментозной и хирургической коррекции сформировавшихся осложнений, психологической помощи [202]. Наиболее оправданным представляется персонализированный мультидисциплинарный подход к решению этих проблем.

Исходы ААВ более благоприятны у пациентов, которые информированы об особенностях течения, лечения и прогноза заболевания. Обсуждение с пациентом возможных подходов к лечению с учетом индивидуальных особенностей (включая вопросы

планирования семьи) может существенно повысить приверженность к лечению. Знание пациентом возможных симптомов болезни повышает шансы на раннее обращение пациента за медицинской помощью при развитии обострений. Кроме того, общение врача с пациентом позволяет оградить последнего от необъективных и потенциально опасных сведений, которые могут быть почерпнуты из неконтролируемых открытых источников (интернет, средства массовой информации).

- Мы рекомендуем пациентам с АНЦА-ГН, у которых поражение почек привело к развитию ХБП, планировать и проводить мероприятия по медицинской реабилитации в соответствии с рекомендациями по ХБП для улучшения исходов [27].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Мы рекомендуем врачам-нефрологам после начала лечения пациентов с АНЦА-ГН отслеживать накопление необратимых повреждений органов и тканей, а также осложнений, ассоциированных с основным заболеванием и его лечением, а также осуществлять их коррекцию для улучшения исходов болезни и качества жизни [27, 202].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: См. введение в раздел.

- Мы рекомендуем врачам-нефрологам и врачам других специальностей, начиная с первого контакта с пациентом, давать пациентам с АНЦА-ГН разъяснения о природе и особенностях течения заболевания, целях лечения, возможных подходах к терапии, исходах заболевания для повышения вовлеченности пациента в процесс лечения и приверженности к лечению [27, 203].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: См. введение в раздел.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Методы первичной профилактики АНЦА-ГН и ААВ не разработаны. Однако у пациентов с уже установленным диагнозом и получающим патогенетическую терапию следует реализовать ряд мер, направленных на предотвращение нежелательных явлений терапии, а также сердечно-сосудистых осложнений, которые изложены в разделе 3.7.

- У пациентов с АНЦА-ГН мы рекомендуем проводить профилактические мероприятия, направленные на предупреждение осложнений дисфункции почек и острого повреждения почек, а также диспансерное наблюдение в объеме, предусмотренном рекомендациями по ХБП, для улучшения исходов болезни [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Основные показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию

(форма – экстренная, неотложная; условия – стационар):

- 1) Первичная диагностика ААВ/АНЦА-ГН;
- 2) У лиц с известным ААВ/АНЦА-ГН – развитие тяжелых органо- и жизнеугрожающих проявлений заболевания (БПНС, ОПП, ДАК поражения желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, органа зрения);
- 3) У лиц с известным ААВ/АНЦА-ГН развитие любого осложнения дисфункции почек, требующего экстренной терапии или начала диализа, включая: нарушение функций центральной нервной системы; серозиты; водно-электролитные нарушения и ацидоз; неконтролируемая гипергидратация (анасарка, отек легких), артериальная гипертензия или гипотензия; белково-энергетическая недостаточность;
- 4) Лечение серьезных осложнений иммуносупрессивной терапии.

Основные показания к выписке пациента из стационара после экстренной госпитализации

- 1) Проведена первичная диагностика ААВ/АНЦА-ГН;
- 2) Проведены диагностика и лечение тяжелых органо- и жизнеугрожающих проявлений заболевания (БПНС, ОПП, ДАК, поражения желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, органа зрения) с регрессом БПНС, альвеолярного кровотечения, дыхательной недостаточности, поражения сетчатки, неврологической симптоматики и других тяжелых проявлений активности заболевания;
- 3) Проведены диагностика и лечение осложнений дисфункции почек, потребовавших экстренного вмешательства;
- 4) Проведены диагностика и лечение серьезных осложнений иммуносупрессивной терапии.

Основные показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию

- 1) Инициация индукционной терапии при рецидиве;
- 2) Продолжение индукционной терапии, включая повторные введения ритуксимаба** или циклофосфамида**;
- 3) Необходимость изменений индукционной терапии и/или диагностики и коррекции нежелательных явлений терапии;
- 4) Необходимость проведения диагностики активности болезни, включая выполнение биопсии почки с последующим проведением патолого-анатомического исследования биопсийного материала, в том числе, с применением иммуноморфологических методов, или других диагностических исследований, требующих госпитализации, в том числе, в региональный или федеральный центр;
- 5) Необходимость проведения диагностики осложнений терапии, включая инфекционные;
- 6) Подготовка к проведению оперативного лечения по разным показаниям;
- 7) Формирование доступа для диализа или предтрансплантационное обследование;
- 8) На фоне беременности.

Основные показания к выписке пациента из стационара после плановой госпитализации:

- 1) Иницирована индукционная терапия при рецидиве в достаточном объеме с оценкой ответа на лечение;
- 2) Выполнен очередной этап индукционной терапии; выполнено очередное введение ритуксимаба** или циклофосфамида**;
- 3) Произведены необходимая коррекция индукционной терапии, диагностика нежелательных явлений терапии и их лечение;
- 4) Произведена диагностика активности болезни, включая выполнение биопсии почки с последующим проведением патолого-анатомического исследования биопсийного материала, в том числе, с применением иммуноморфологических методов, или с использованием других диагностических исследований;
- 5) Проведена подготовка к оперативному лечению;
- 6) Сформирован доступ для диализа, проведено предтрансплантационное обследование;
- 7) Проведена диагностика и лечение активного заболевания, осложнений заболевания и нежелательных явлений терапии на фоне беременности, произведена коррекция терапии с целью снижения риска неблагоприятных исходов беременности.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Средняя продолжительность жизни после установления диагноза у пациентов с ААВ без лечения в наблюдениях середины прошлого века составляла 5 мес. [110]. Хотя применение описанных выше подходов к терапии позволило существенно улучшить прогноз пациентов с ААВ, в течение 10 лет ТПН развивается у 20-30% пациентов.

Основными предикторами почечной выживаемости являются:

- ⇒ Клинические: возраст пациентов, уровень креатинина и СКФ в дебюте заболевания, развитие рецидивов заболевания с вовлечением почек, гипокомплементемия, резистентность к терапии;
- ⇒ Морфологические: класс нефрита, доля сохраненных клубочков в биоптате, выраженность тубулярной атрофии и склероза канальцев (см. раздел 2.5).

Рецидивы ААВ развиваются часто. В систематическом обзоре показано, что кумулятивная вероятность рецидива у пациентов с ААВ, получавших индукцию циклофосфамидом, через 1, 3 и 5 лет составила ~12%, 33% и 47%, соответственно. Их вероятность выше у пациентов с антителами к Пр-3 (почти вдвое по сравнению с носителями антител к МПО), а также при наличии поражения респираторной системы в рамках основного заболевания и в меньшей степени зависит от нозологической формы [204]. В группе пациентов с изолированным поражением почек (у которых преобладают МПО-АНЦА) частота обострений сравнительно невысока

и составляет 25% при среднем сроке наблюдения 62 мес. В то же время тип АНЦА не является независимым предиктором эффективности лечения, почечного или общего исхода [205].

Выживаемость пациентов с ААВ за последние 40 лет значительно улучшилась и при адекватном лечении может быть сопоставима с показателями общей популяции [24, 206]. При этом в структуре причин летального исхода на первый план выходят инфекционные осложнения и сердечно-сосудистые заболевания, а доля проявлений активного заболевания неуклонно снижается.

Хотя ТПН редко является непосредственной причиной летального исхода, она является значимым фактором риска его развития [207]. В частности, развитие гломерулонефрита в дебюте ГПА существенно ухудшает прогноз заболевания в целом (ОР 4,45; 95% ДИ 1,48-13,65), в сочетании со сниженной функцией почек риск летального исхода несколько возрастает (ОР 5,1; 95% ДИ 1,59-10,16) и достигает максимума у пациентов, нуждающихся в проведении ЗПТ (ОР 8,2; 95% ДИ 2,03-33,11). У пациентов с МПА значимое снижение функции почек в дебюте заболевания является маркером неблагоприятного исхода (ОР 3,69; 95% ДИ 1,006-13,4) [208, 209]. Следует помнить, что значимыми факторами, влияющими на выживаемость пациентов с ААВ, являются внепочечные проявления, в частности альвеолярное кровотечение [210, 211].

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнено количественное определение содержания и типирование антител к цитоплазме нейтрофилов – АНЦА к протеиназе-3 и миелопероксидазе методом ИФА	A	1
2.	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости	A	1
3.	При отсутствии противопоказаний выполнена пункционная биопсия почки под контролем ультразвукового исследования, проведено патолого-анатомическое исследование биопсийного материала, в том числе с применением иммуногистохимических методов	A	2
4.	При отсутствии противопоказаний для индукции ремиссии назначен циклофосфамид** или ритуксимаб** в сочетании с глюкокортикоидами	A	1
5.	При нетяжелом АНЦА-ГН у пациентов с непереносимостью циклофосфамида** назначен #микофенолата мофетил** в сочетании с глюкокортикоидами при отсутствии противопоказаний	A	1
6.	После достижения ремиссии назначена поддерживающая терапия ритуксимабом** при отсутствии противопоказаний	A	1
7.	После достижения ремиссии при непереносимости ритуксимаба** назначена поддерживающая терапия азатиоприном** при отсутствии противопоказаний	A	2
8.	Пациентам, получающим циклофосфамид** или ритуксимаб** назначен ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм]** для профилактики инфекции, вызванной <i>Pneumocystis jirovecii</i>	A	1

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов:

БНМ – общая концепция, написание и редактирование текста рукописи. ЗЕВ – общая концепция. КНЛ – общая концепция, редактирование текста рукописи. ВАВ – общая концепция. КАВ – координация работы. ДВА – общая концепция, написание и редактирование текста рукописи.

Author's contribution:

BNM – concept and design, manuscript writing and editing. ZEV – concept and design. KNL – concept and design, manuscript editing. VAV – concept and design. KAV – coordination. DVA – concept and design, manuscript writing and editing.

Информация об авторах:

Буланов Николай Михайлович – к.м.н., доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва. <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>, e-mail: nmbulanov@gmail.com

Захарова Елена Викторовна – к.м.н., заведующая нефрологическим отделением ММНКЦ Боткинская больница Департамента здравоохранения г. Москвы, доцент кафедры нефрологии ФПДО, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>, e-mail: helena.zakharova@gmail.com

Козловская Наталья Львовна – д.м.н., проф., руководитель центра помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры внутренних болезней с курсами кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, «Российский университет дружбы народов», Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>, e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru

Ватазин Андре Владимирович – д.м.н., проф., руководитель хирургического отделения трансплантации почки, зав. кафедрой трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва. Главный внештатный специалист нефролог Минздрава РФ по ЦФО. <https://orcid.org/0000-0001-8497-0693>, e-mail: vatazin@yandex.ru

Карунная Анна Викторовна (секретарь рабочей группы) – врач-нефролог отделения хронического гемодиализа клиники научно-исследовательского института нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-0758-8137>, e-mail: a.v.karunnaya@yandex.ru

Добронравов Владимир Александрович (председатель рабочей группы) – д.м.н., профессор, директор научно-исследовательского института нефрологии, профессор кафедр пропедевтики внутренних болезней с клиникой и нефрологии и диализа, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>, e-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Author's information:

Bulanov Nikolay Mikhailovich, <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>, e-mail: nmbulanov@gmail.com

Zakharova Elena Viktorovna, <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>, e-mail: helena.zakharova@gmail.com

Kozlovskaya Natalia Lvovna, <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>, e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru

Vatazin Andrey Vladimirovich, <https://orcid.org/0000-0001-8497-0693>, e-mail: vatazin@yandex.ru

Karunnaya Anna Viktorovna, <https://orcid.org/0000-0003-0758-8137>, e-mail: a.v.karunnaya@yandex.ru

Dobronravov Vladimir Alexandrovich, <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>, e-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Дата получения статьи: 21.06.2025

Дата принятия к печати: 22.06.2025

Submitted: 21.06.2025

Accepted: 22.06.2025

Список литературы

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi:10.1002/art.37715
2. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S et al. Genetically Distinct Subsets within ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine.* 2012;367(3):214-223. doi:10.1056/NEJMoa1108735
3. Xie G, Rosenthal D, Sherva R et al. Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA-DPB1*04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(9):2457-2468. doi:10.1002/art.38036
4. Tadema H, Abdulbad WH, Lepse N et al. Bacterial DNA motifs trigger ANCA production in ANCA-associated vasculitis in remission. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(4):689-696. doi:10.1093/rheumatology/keq375
5. Bienaimé F, Clerbaux G, Plaisier E et al. d-Penicillamine-Induced ANCA-Associated Crescentic Glomerulonephritis in Wilson Disease. *American Journal of Kidney Diseases.* 2007;50(5):821-825. doi:10.1053/j.ajkd.2007.05.026
6. Nolan AL, Jen KY. Pathologic manifestations of levamisole-adulterated cocaine exposure. *Diagn Pathol.* 2015;10(1). doi:10.1186/s13000-015-0279-z
7. Gómez-Puerta JA, Gedmintas L, Costenbader KH. The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2013;12(12):1129-1135. doi:10.1016/j.autrev.2013.06.016
8. Xiao H, Heeringa P, Hu P et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest.* 2002;110(7):955-963. doi:10.1172/JCI15918
9. Little MA, Al-Ani B, Ren S et al. Anti-proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies recapitulate systemic vasculitis in mice with a humanized immune system. *PLoS One.* 2012;7(1):e28626. doi:10.1371/journal.pone.0028626
10. Schlieben DJ, Korbet SM, Kimura RE et al. Pulmonary-renal syndrome in a newborn with placental transmission of ANCAs. *American Journal of Kidney Diseases.* 2005;45(4):758-761. doi:10.1053/j.ajkd.2005.01.001
11. Kemna MJ, Damoiseaux J, Austen J et al. ANCA as a predictor of relapse: Useful in patients with renal involvement but not in patients with nonrenal disease. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2015;26(3):537-542. doi:10.1681/ASN.2013111233
12. Muller Kobold AC, van der Geld YM, Limburg PC et al. Pathophysiology of ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(6):1366-1375. doi: 10.1093/ndt/14.6.1366
13. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(11):4115-4119.
14. Radford DJ, Lun NT, Hewins P et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies stabilize adhesion and promote migration of flowing neutrophils on endothelial cells. *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2851-2861. doi: 10.1002/1529-0131(200112)44:12<2851::aid-art473>3.0.co;2-2
15. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönhermarck U et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med.* 2009;15(6):623-625. doi:10.1038/nm.1959
16. Hilhorst M, Paassen P Van, Rie H Van et al. Complement in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;32(8):1302-1313. doi:10.1093/ndt/gfv288
17. Gou SJ, Yuan J, Chen M et al. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int.* 2013;83(1):129-137. doi:10.1038/ki.2012.313
18. Gou SJ, Yuan J, Wang C et al. Alternative complement pathway activation products in urine and kidneys of patients with ANCA-associated GN. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2013;8(11):1884-1891. doi:10.2215/CJN.02790313
19. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2017;28(9):2756-2767. doi:10.1681/ASN.2016111179
20. Hruskova Z, Ribova Z, Mareckova H et al. Intracellular cytokine production in ANCA-associated vasculitis: low levels of interleukin-10 in remission are associated with a higher relapse rate in the long-term follow-up. *Arch Med Res.* 2009;40(4):276-284. doi:10.1016/j.arcmed.2009.04.001
21. Lamprecht P, Wieczorek S, Epplen JT et al. Granuloma formation in ANCA-associated vasculitides. *APMIS Suppl.* 2009;(127):32-36. doi:10.1111/j.1600-0463.2009.02474.x
22. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(Suppl1):i14-22. doi:10.1093/ndt/gfv022
23. Berti A, Cornec-Le Gall E, Cornec D et al. Incidence, prevalence, mortality and chronic renal damage of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a 20-year population-based cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2019;34(9):1508-1517. doi:10.1093/ndt/gfy250
24. Новиков ПИ, Моисеев СВ, Кузнецова ЕИ и соавт. Изменение клинического течения и прогноза гранулематоза с полиангиитом (Вегенера): результаты 40-летнего наблюдения. *Клиническая фармакология и терапия.* 2014;23(1):32-37. [Novikov PI, Moiseev SV, Kuznetsova EI et al. Changing patterns of clinical severity and risk of mortality in granulomatosis with polyangiitis over four decades. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;23(1):32-37.] (In Russian)
25. Томилина НА, Бирюкова АС, Фролова и соавт. Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА-вакулитом. *Нефрология и диализ.* 2017;19(4):466-477. [Tomilina NA, Biryukova LS, Frolova NF et al. Clinical and morphological characteristics and prognosis of different histomorphological variants of rapidly progressing glomerulonephritis associated with ANCA-vasculitis. *Nephrology and Dialysis.* 2017;19(4):466-477.] doi:10.28996/1680-4422-2017-4-466-477 (In Russian)

26. *Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Westman KWA et al.* Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology*. 2009;48(12):1560-1565. doi:10.1093/rheumatology/kep304
27. *cr.minzdrav.gov.ru [Internet]*. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек, 2024. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/469_3. Дата обращения 14 июня 2025. [*cr.minzdrav.gov.ru [Internet]*. Clinical guidelines. Chronic kidney disease, 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/469_3.] Accessed June 14, 2025 (In Russian)
28. *Kallenberg CGM.* Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(Suppl 1):i59-i63. doi:10.1136/ard.2010.138024
29. *Novikov P, Smitienko I, Bulanov N et al.* Testing for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs) in patients with systemic vasculitides and other diseases. *Ann Rheum Dis*. 2016;76(8):e23. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210890
30. *Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ.* Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol*. 1989;135(5):921-930.
31. *Bosch X, Mirapec E, Font J et al.* Anti-myeloperoxidase autoantibodies in patients with necrotizing glomerular and alveolar capillaritis. *Am J Kidney Dis*. 1992;20(3):231-239. doi:10.1016/s0272-6386(12)80695-0
32. *Holle JU, Laudien M, Gross WL.* Clinical Manifestations and Treatment of Wegener's Granulomatosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2010;36(3):507-526. doi:10.1016/j.rdc.2010.05.008
33. *Villiger PM, Guillevin L.* Microscopic polyangiitis: Clinical presentation. *Autoimmun Rev*. 2010;9(12):812-819. doi:10.1016/j.autrev.2010.07.009
34. *Шеголева ЕМ, Буланов НМ, Новиков ПИ, Моисеев СВ.* Клинические особенности поражения почек при микроскопическом полиангиите. *Терапевтический архив*. 2018;90(6):55-58. [*Shchegoleva EM, Bulanov NM, Novikov PI, Moiseev SV.* Clinical features of kidney involvement in microscopic polyangiitis. *Tерапевтический архив*. 2018;90(6):55-58.] doi: 10.26442/terarkh201890655-58 (In Russian)
35. *Guillevin L, Cohen P, Gayraud M et al.* Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine*. 1999;78(1):26-37.
36. *Буланов НМ, Моисеев СВ, Новиков ПИ и соавт.* Поражение почек при различных вариантах АНЦА-ассоциированного васкулита. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(5):23-29. [*Bulanov NM, Moiseev SV, Novikov PI et al.* Renal involvement in ANCA-associated vasculitis. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;25(5):23-29.] doi: 10.1097/00005792-199901000-00003 (In Russian)
37. *Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1101-1107. doi:10.1002/ART.1780330807
38. *Masi AT, Hunder GG, Lie JT et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1094-1100. doi:10.1002/art.1780330806
39. *Seeliger B, Sznajd J, Robson JC et al.* Are the 1990 American College of Rheumatology vasculitis classification criteria still valid? *Rheumatology (United Kingdom)*. 2017;56(7):1154-1161. doi:10.1093/rheumatology/kex075
40. *Robson JC, Grayson PC, Ponte C et al.* 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):315-320. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2021-221795
41. *Suppiab R, Robson JC, Grayson PC et al.* 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):321-326. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2021-221796
42. *Grayson PC, Ponte C, Suppiab R et al.* 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):309-314. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2021-221794
43. *Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al.* EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):310-317. doi:10.1136/ard.2008.088096
44. *Jennette JC.* Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2003;63(3):1164-1177. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00843.x
45. *Falk RJ, Moore DT, Hogan SL, Jennette JC.* A renal biopsy in essential for the management of ANCA-positive patients with glomerulonephritis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1996;13(3):230-231.
46. *rusnephrology.org [Internet]*. Клинические рекомендации. Острое повреждение почек. Доступно по ссылке: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf. Дата обращения 14 июня 2025. [*rusnephrology.org [Internet]*. Clinical guidelines. Acute kidney injury. Available at: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf.] Accessed June 14, 2025 (In Russian)
47. *Yu A, Chertow G, Luyckx V et al.* Brenner and Rector's The Kidney, 11th Ed. Publisher Elsevier. 2019. ISBN: 9780323532655
48. *Deshayes S, Aouba A, Khoy K et al.* Hypocomplementemia is associated with worse renal survival in anca-positive granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *PLoS One*. 2018;13(4). doi:10.1371/journal.pone.0195680
49. *Augusto JF, Langs V, Demiselle J et al.* Low serum complement C3 levels at diagnosis of renal ANCA-associated vasculitis is associated with poor prognosis. *PLoS One*. 2016;11(7). doi:10.1371/journal.pone.0158871
50. *Crnogorac M, Horvatic I, Kacinari P et al.* Serum C3 complement levels in ANCA associated vasculitis at diagnosis is a predictor of patient and renal outcome. *J Nephrol*. 2018;31(2):257-262. doi:10.1007/s40620-017-0445-3
51. *Guchelaar NAD, Waling MM, Adhin AA et al.* The value of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing for the diagnosis of ANCA-associated vasculitis, a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(1):102716. doi:10.1016/j.autrev.2020.102716
52. *Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y et al.* Revised

2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(11):683-692. doi:10.1038/nrrheum.2017.140

53. *Damoiseau J, Csernok E, Rasmussen N et al.* Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(4):647-653. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209507

54. *Sanige J, Dimech W, Fritzler M et al.* Addendum to the International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies: Quality Control Guidelines, Comments, and Recommendations for Testing in Other Autoimmune Diseases. *Am J Clin Pathol.* 2003;120(3):312-318. doi:10.1309/waep-adw0-k4lp-uhfn

55. *Csernok E, Damoiseaux J, Rasmussen N et al.* Evaluation of automated multi-parametric indirect immunofluorescence assays to detect anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA). *Autoimmun Rev.* 2016;15(7):736-741. doi:10.1016/j.autrev.2016.03.010

56. *Shah S, Hruskova Z, Segelmark M et al.* Treatment of severe renal disease in ANCA positive and negative small vessel vasculitis with rituximab. *Am J Nephrol.* 2015;41(4-5):296-301. doi:10.1159/000431336

57. *Wester Trejo MAC, Floßmann O, Westman KW et al.* Renal relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: unpredictable, but predictive of renal outcome. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(1):103-109. doi:10.1093/rheumatology/ky260

58. *Chakravarty K, McDonald H, Pullar T et al.* BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists. *Rheumatology.* 2008;47(6):924-925. doi:10.1093/rheumatology/ken216a

59. *Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al.* A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349(1):36-44. doi:10.1056/NEJMoa020286

60. *Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM et al.* Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1996;124(5):477-484. doi:10.7326/0003-4819-124-5-199603010-00003

61. *Knight A, Askeling J, Granath F et al.* Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: Risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(10):1307-1311. doi:10.1136/ard.2003.019125

62. *Stilwell TJ, Benson RC, Dereme R A et al.* Cyclophosphamide-induced bladder toxicity in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(4):465-470. doi:10.1002/art.1780310402

63. *Suppiah R, Mukhtyar C, Flossmann O et al.* A cross-sectional study of the Birmingham vasculitis activity score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology.* 2011;50(5):899-905. doi:10.1093/rheumatology/keq400

64. *Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA et al.* Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum.* 1997;40(2):371-380. doi:10.1002/

art.1780400222

65. *Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD et al.* Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis-a meta-analysis. *Rheumatology.* 2012;51(1):100-109. doi:10.1093/rheumatology/ker280

66. *Al-Soudi A, Vegting Y, Klarenbeek PL, Hilhorst ML.* Do Relapses Follow ANCA Rises? A Systematic Review and Meta-Analysis on the Value of Serial ANCA Level Evaluation. *Front Med (Lausanne).* 2022;9. doi:10.3389/FMED.2022.844112,

67. *Mehta P, Balakrishnan A, Phatak S et al.* Diagnostic accuracy of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in predicting relapses of ANCA-associated vasculitis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2023;43(3):437-448. doi:10.1007/S00296-022-05192-3,

68. *Finkelstein JD, Merkel PA, Schroeder D et al.* Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 2007;147(9):611-619.

69. *Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ et al.* Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum.* 2000;43(9):2025-2033. doi:10.1002/1529-0131(200009)43:9<2025::AID-ANR13>3.0.CO;2-O

70. *Venhoff N, Effelsberg NM, Salzer U et al.* Impact of rituximab on immunoglobulin concentrations and B cell numbers after cyclophosphamide treatment in patients with ANCA-associated vasculitides. *PLoS One.* 2012;7(5):e37626. doi:10.1371/journal.pone.0037626

71. *Marco H, Smith RM, Jones RB et al.* The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15(1):178. doi:10.1186/1471-2474-15-178

72. *Feragalli B, Mantini C, Sperandio M et al.* The lung in systemic vasculitis: Radiological patterns and differential diagnosis. *British Journal of Radiology.* 2016;89(1061):20150992. doi:10.1259/bjr.20150992

73. *Zhou P, Ma J, Wang G.* Impact of interstitial lung disease on mortality in ANCA-associated vasculitis: A systematic literature review and meta-analysis. *Chron Respir Dis.* 2021;15(8):1103-1111. doi:10.1177/1479973121994562

74. *Huang S, Shen Q, Yang R et al.* An evaluation of the 2010 histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis: a Bayesian network meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(10):1853-1861. doi:10.1007/s11255-018-1941-7

75. *van Daalen EE, Wester Trejo MAC, Göçeroglu A et al.* Developments in the histopathological classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2020;15(8):1103-1111. doi:10.2215/CJN.14561119

76. *Xia M, Yu R, Zheng Z et al.* Meta-Analytical Accuracy of ANCA Renal Risk Score for Prediction of Renal Outcome in Patients With ANCA-Associated Glomerulonephritis. *Front Med (Lausanne).* 2022;8: 736754. doi:10.3389/FMED.2021.736754,

77. *Aasarød K, Bostad L, Hammerström J et al.* Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2001;16(5):953-960. doi:10.1093/ndt/16.5.953

78. *Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff et al.* Efficacy of

transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *European Respiratory Journal*. 1997;10(12):2738-2743. doi:10.1183/09031936.97.10122738

79. Devaney KO, Travis WD, Hoffman G et al. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *American Journal of Surgical Pathology*. 1990;14(6):555-564. doi:10.1097/00000478-199006000-00006

80. Prasad N, Kumar S, Manjunath R et al. Real-time ultrasound-guided percutaneous renal biopsy with needle guide by nephrologists decreases post-biopsy complications. *Clin Kidney J*. 2015;8(2):151-156. doi:10.1093/ckj/sfv012

81. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1628-1636. doi:10.1681/ASN.2010050477

82. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2018;94(6):1177-1188. doi:10.1016/j.kint.2018.07.020

83. Gervik O, Bilgin E, Solmaz D. Histopathological subgrouping versus renal risk score for the prediction of end-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis. 2020;79(5):675-676. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216742

84. Bate S, McGovern D, Costigliolo F et al. The Improved Kidney Risk Score in ANCA-Associated Vasculitis for Clinical Practice and Trials. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2024;35(3):335-346. doi:10.1681/ASN.0000000000000274

85. Буланов НМ, Тао ЕА, Столяревич ЕС и соавт. Сравнение инструментов оценки прогноза почечной выживаемости у пациентов с АНЦА-ассоциированным гломеруло-нефритом: ретроспективное когортное исследование. 2024;33(4):44-50. [Bulanov NM, Tao EA, Stoliarevich ES et al. Comparison of the different prediction tools for kidney survival in ANCA-associated glomerulonephritis: a retrospective cohort study. *Clin Pharmacol Ther*. 2024;33(4):44-50] doi:10.32756/0869-5490-2024-4-44-50 (In Russian)

86. Добронравов ВА, Карунная АВ, Казимирчик АВ, Смирнов АВ. АНЦА-ассоциированные васкулиты с доминирующим поражением почек: клинико-морфологическая презентация и исходы. *Нефрология*. 2019;23(6):29-44. [Dobronravov VA, Karunnaya AV, Kazimirchik AV, Smirnov AV. ANCA-associated vasculitis with dominant renal involvement: clinical and morphological presentation and outcomes. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(6):29-44.] doi:10.36485/1561-6274-2019-236-29-44 (In Russian)

87. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): Monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):1011-1017. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201531

88. Rovin BH, Adler SG, Barratt J et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4):S1-S276. doi:10.1016/j.kint.2021.05.021

89. Mukhtyar C, Lee R, Brown D et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1827-1832. doi:10.1136/ard.2008.101279

90. Charlier C, Henegar C, Launay O et al. Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):658-663. doi:10.1136/ARD.2008.088302

91. Iudici M, Pagnoux C, Courvoisier DS et al. Granulomatosis with polyangiitis: Study of 795 patients from the French Vasculitis Study Group registry. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(2):339-346. doi:10.1016/j.semarthrit.2021.02.002

92. Литвинова МА, Буланов НМ, Новиков ПИ и соавт. Коморбидные инфекции у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами: проспективное когортное исследование. *Современная ревматология*. 2025;19(2):50-57. [Litvinova MA, Bulanov NM, Novikov PI et al. Comorbid infections in patients with ANCA-associated systemic vasculitis: a prospective cohort study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(2):50-57.] doi:10.14412/1996-7012-2025-2-50-57 (In Russian)

93. Luo W, Liu C, Zhang L et al. Characteristics and risk factors for infection in patients with ANCA-associated vasculitis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2025;24(2):103713. doi:10.1016/j.autrev.2024.103713

94. Leong A, Fong W. Factors associated with cytomegalovirus infection in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A narrative review. *Int J Rheum Dis*. 2022;25(12):1357-1367. doi:10.1111/1756-185X.14444

95. Kronbichler A, Jayne DRW, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(3):346-368. doi:10.1111/ECL.12410

96. Baliga S, Yadav S, Sagdeo P, Balakrishnan C. Invasive fungal infection in ANCA-associated vasculitis: Between the Devil and Deep blue sea. Case series and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2024;43(2):785-797. doi:10.1007/S10067-023-06785-4

97. Thery-Casari C, Euvrard R, Mainbourg S et al. Severe infections in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides receiving rituximab: A meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2020;19(5):102505. doi:10.1016/j.autrev.2020.102505

98. Shang W, Ning Y, Xu X et al. Incidence of Cancer in ANCA-Associated Vasculitis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126016. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0126016

99. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellemejaer L et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol*. 2008;35(1):100-105.

100. Houben E, Penne EL, Voskuyl AE et al. Cardiovascular events in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2018;57(3):555-562. doi:10.1093/rheumatology/kex338

101. Lee JJ, Pope JE. A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):435. doi:10.1186/s13075-014-0435-y

102. Goyal A, Abbasi HQ, Mashkoor Y et al. Assessment of cardiovascular risk in patients with ANCA-associated vasculitis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology: Cardiovascular Risk and Prevention*. 2024;23:200334. doi:10.1016/j.ijcrp.2024.200334

103. *Suppiab R, Judge A, Batra R et al.* A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):588-596. doi:10.1002/acr.20433
104. *Макаров ЕА, Новиков ПИ, Шевцова ТП и соавт.* Венозные тромбозноэмболические осложнения при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(3):37-42. [Makarov EA, Novikov PI, Shevtsova TP et al. Venous thromboembolic events in patients with ANCA-associated vasculitides. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;26 (3):37-42.] (In Russian)
105. *Moiseev S, Kronbichler A, Makarov E et al.* Association of venous thromboembolic events with skin, pulmonary and kidney involvement in ANCA-associated vasculitis: a multinational study. *Rheumatology*. 2021;60(10):4654-4661. doi:10.1093/rheumatology/keab071
106. *Moiseev S, Novikov P, Bulanov N et al.* Cardiovascular risk assessment in patients with ANCA-associated vasculitis. *Arthritis & Rheumatology*. 2020;72(1):200-201. doi:10.1002/art.41080
107. *Кузнецова ЕИ, Моисеев СВ, Новиков ПИ и соавт.* Субклинический атеросклероз периферических артерий у больных гранулематозом с полиангиитом (Вегенера). Клиническая фармакология и терапия. 2013;22(4):36-41. [Kuznetsova EI, Moiseev SV, Novikov PI et al. Subclinical atherosclerosis of peripheral arteries in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Clin Pharmacol Ther*. 2013;22(4):36-41.] (In Russian)
108. *Wallace ZS, Fu X, Liao K et al.* Disease activity, antineutrophil cytoplasmic antibody type, and lipid levels in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1879-1887. doi:10.1002/art.41006
109. *Moiseev S, Bulanov N, Crnogorac M et al.* Traditional and Disease-Specific Risk Factors for Cardiovascular Events in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Multinational Retrospective Study. *Journal of Rheumatology*. 2023;50(9):1145-1151. doi:10.3899/JRHEUM.220851,
110. *Walton EW.* Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J*. 1958;2(5091):265-270.
111. *de Groot K, Adu D, Savage CO et al.* The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(10):2018-2027. doi:10.1093/ndt/16.10.2018
112. *de Groot K, Harper L, Jayne DRW et al.* Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150(10):670-680. doi:10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004
113. *Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY et al.* Wegener Granulomatosis: An Analysis of 158 Patients. *Ann Intern Med*. 1992;116(6):488. doi:10.7326/0003-4819-116-6-488
114. *Novack SN, Pearson CM.* Cyclophosphamide Therapy in Wegener's Granulomatosis. *New England Journal of Medicine*. 1971;284(17):938-942. doi:10.1056/NEJM197104292841703
115. *Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K et al.* BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2014;53(12):2306-2309. doi:10.1093/rheumatology/ket445
116. *Bender TTA, Leyens J, Sellin J et al.* Therapeutic options for patients with rare rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):308. doi:10.1186/s13023-020-01576-5
117. *Lee YH, Song GG.* Comparative efficacy and safety of rituximab, mycophenolate, and cyclophosphamide in active antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2021;59(10):645-653. doi:10.5414/CP204024,
118. *Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T et al.* Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):211-220. doi:10.1056/NEJMoa0909169
119. *Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al.* Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):221-232. doi:10.1056/NEJMoa0909905
120. *Caroti L, Cirami CL, Di Maria L et al.* Rituximab in relapsing and de novo MPO ANCA-associated vasculitis with severe renal involvement: A case series. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):162. doi:10.1186/s12882-019-1350-x
121. *Walsh M, Merkel P, Peb C et al.* Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382:622-631. doi:10.1056/NEJMoa1803537
122. *Alchi MB, Lever R, Flossmann O, Jayne D.* Efficacy and safety of low- versus high-dose glucocorticoid regimens for induction of remission of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Rheumatol*. 2023;52(5):564-573. doi:10.1080/03009742.2023.2211387,
123. *Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y et al.* Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(21):1-10. doi:10.1001/JAMA.2021.6615
124. *Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N et al.* Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(7):2180-2188. doi:10.1681/ASN.2007010090
125. *Yates M, Watts RA, Bajema IM et al.* EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583-1594. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133
126. *Guillevin L, Pagnoux C, Karras A et al.* Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1771-1780. doi:10.1056/NEJMoa1404231
127. *Chanouzas D, McGregor JAG, Nightingale P et al.* Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated Vasculitis: A multi-center retrospective cohort study 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):58. doi:10.1186/s12882-019-1226-0
128. *Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P.* Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2021;384(7):599-609. doi:10.1056/NEJMoa2023386
129. *Gattu R, Demory Beckler M, Kesselman MM.* Superiority of Avacopan and Mepolizumab to Glucocorticoid Tapering in the Treatment of Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis: A Systematic Review. *Cureus*.

2024;16(8):e67161. doi:10.7759/CUREUS.67161

130. Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW *et al.* Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. *Kidney Int Rep.* 2023;8(4):860-870. doi:10.1016/j.ekir.2023.01.039

131. Geetha D, Dua A, Yue H *et al.* Efficacy and safety of avacopan in patients with ANCA-associated vasculitis receiving rituximab in a randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2023;83(2):223-232. doi:10.1136/ARD-2023-224816,

132. Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JWJ *et al.* Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multi-criteria decision analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):543-546. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2016-210002

133. Zonozi R, Aqeel F, Le D *et al.* Real-World Experience With Avacopan in Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2024;9(6):1783-1791. doi:10.1016/J.EKIR.2024.03.022,

134. Chalkia A, Flossmann O, Jones R *et al.* Avacopan for ANCA-associated vasculitis with hypoxic pulmonary haemorrhage. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2024;39(9):1473-1482. doi:10.1093/NDT/GFAE020,

135. Merkel PA, Niles J, Jimenez R *et al.* Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2(11):662-671. doi:10.1002/ACR2.11185,

136. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L *et al.* Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2017;28(9):2756-2767. doi:10.1681/ASN.2016111179,

137. Cortazar FB, Muhsin SA, Pendergraft WF *et al.* Combination Therapy With Rituximab and Cyclophosphamide for Remission Induction in ANCA Vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2018;3(2):394-402. doi:10.1016/j.ekir.2017.11.004

138. Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM *et al.* A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(2):260-268. doi:10.1093/rheumatology/key288

139. Xiong A, Xiong C, Yang G *et al.* The Role of Mycophenolate Mofetil for the Induction of Remission in ANCA-Associated Vasculitis: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:609924. doi:10.3389/fmed.2021.609924

140. Kuzuya K, Morita T, Kumanogoh A. Efficacy of mycophenolate mofetil as a remission induction therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody: Associated vasculitis - A meta-analysis. *RMD Open.* 2020;6(1):e001195. doi:10.1136/rmdopen-2020-001195

141. Berti A, Alsavay M, Jawaideh T *et al.* Induction and maintenance of remission with mycophenolate mofetil in ANCA-associated vasculitis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(11):2190-2200. doi:10.1093/NDT/GFAB357,

142. Hu W, Liu C, Xie H *et al.* Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(4):1307-1312. doi:10.1093/ndt/gfm780

143. Han F, Liu G, Zhang X *et al.* Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of

microscopic polyangiitis. *Am J Nephrol.* 2011;33(2):185-192. doi:10.1159/000324364

144. Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI *et al.* Mycophenolate Mofetil Versus Cyclophosphamide for the Induction of Remission in Nonlife-Threatening Relapses of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2019;14(7):1021-1028. doi:10.2215/cjn.11801018

145. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J *et al.* Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: A randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(3):399-405. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214245

146. Yamada Y, Harada M, Hara Y *et al.* Efficacy of plasma exchange for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):28. doi:10.1186/s13075-021-02415-z

147. Walsh M, Collister D, Zeng L *et al.* The effects of plasma exchange in patients with ANCA-Associated vasculitis: An updated systematic review and meta-Analysis. *The BMJ.* 2022;376:e064604. doi:10.1136/BMJ-2021-064604,

148. Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis clinical randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(1):206-213. doi:10.1093/ndt/gfq360

149. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ *et al.* Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int.* 1991;40(4):757-763. doi:10.1038/ki.1991.272

150. Levy JB, Hammad T, Coulthart A *et al.* Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int.* 2004;66(4):1535-1540. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00917.x

151. Puéchal X, Pagnoux C, Baron G *et al.* Adding Azathioprine to Remission-Induction Glucocorticoids for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss), Microscopic Polyangiitis, or Polyarteritis Nodosa Without Poor Prognosis Factors: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(11):2175-2186. doi:10.1002/art.40205

152. Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE *et al.* The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney Int.* 2009;76(6):644-651. doi:10.1038/ki.2009.218

153. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(1):124-137. doi:10.1053/j.ajkd.2019.04.031

154. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of rituximab, mycophenolate, methotrexate, and cyclophosphamide versus azathioprine as maintenance therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2022;60(2):97-105. doi:10.5414/CP204053

155. Charles P, Terrier B, Perrodeau É *et al.* Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: Results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1144-1150. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212878

156. Delestre F, Charles P, Karras A *et al.* Rituximab as

maintenance therapy for ANCA-associated vasculitides: Pooled analysis and long-term outcome of 277 patients included in the MAINRITSAN trials. *Ann Rheum Dis.* 2023;83(2):233-241. doi:10.1136/ARD-2023-224623,

157. *Smith RM, Jones RB, Specks U et al.* Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1243-1249. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216863

158. *Pagnoux C, Mahr A, Hamidou M et al.* Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008;359:2790-2803. doi:10.1056/NEJMc090138

159. *Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A et al.* Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304(21):2381-2388. doi:10.1001/jama.2010.1658

160. *He P, Hu JP, Tian XJ et al.* Prevalence and risk factors of relapse in patients with ANCA-associated vasculitis receiving cyclophosphamide induction: a systematic review and meta-analysis of large observational studies. *Rheumatology.* 2021;60(3):1067-1079. doi:10.1093/rheumatology/keaa667

161. *Weidanz F, Day CJ, Hewins P et al.* Recurrences and infections during continuous immunosuppressive therapy after beginning dialysis in ANCA-associated vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(1):36-46. doi:10.1053/j.ajkd.2007.04.018

162. *Chen M, Zhao MH.* Severe pulmonary hemorrhage in patients with end-stage renal disease in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Am J Med Sci.* 2009;337(6):411-414. doi:10.1097/MAJ.0b013e3181928d24

163. *Springer J, Nutter B, Langford CA et al.* Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): Impact of maintenance therapy duration. *Medicine (United States).* 2014;93(2):82-90. doi:10.1097/MD.0000000000000020

164. *Karras A, Pagnoux C, Haubitz M et al.* Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):1662-1668. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211123

165. *Charles P, Perrodeau É, Samson M et al.* Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2020;173(3):179-187. doi:10.7326/M19-3827

166. *Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D.* Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(8):1166-1173. doi:10.1002/acr.20176

167. *Pagnoux C, Quéméneur T, Ninet J et al.* Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: Results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheum.* 2015;67(4):1117-1127. doi:10.1002/art.39011

168. *Faurschou M, Sorensen IJ, Møllemejaer L et al.* Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol.* 2008;35(1):100-105.

169. *Hellmich B, Flossmann O, Gross WL et al.* EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical

trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(5):605-617. doi:10.1136/ard.2006.062711

170. *Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U et al.* Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2011;26(9):2865-2871. doi:10.1093/ndt/gfq852

171. *Pullerits R, Ljevack M, Vikgren J, Bokarewa M.* Off-Trial Evaluation of the B cell-Targeting Treatment in the Refractory Cases of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-Associated Vasculitis: Long-Term Follow-Up from a Single Centre. *Scand J Immunol.* 2012;76(4):411-420. doi:10.1111/j.1365-3083.2012.02747.x

172. *Milosavlsky EM, Specks U, Merkel PA et al.* Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(9):2441-2449. doi:10.1002/art.38044

173. *Shimizu T, Morita T, Kumanogoh A.* The therapeutic efficacy of intravenous immunoglobulin in anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Rheumatology (United Kingdom).* 2020;59(5):959-967. doi:10.1093/rheumatology/kez311

174. *Fortin PM, Tejani AM, Bassett K, Musini VM.* Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2013;3:CD0070057. doi:10.1002/14651858.CD007057.pub3

175. *Muso E, Ito-Ihara T, Ono T et al.* Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2004;57(5):S17-18.

176. *Jayne DRW.* Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM.* 2000;93(7):433-439. doi:10.1093/qjmed/93.7.433

177. *O'Shaughnessy MM, Liu S, Montez-Rath ME et al.* Kidney transplantation outcomes across GN subtypes in the United States. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2017;28(2):632-644. doi:10.1681/ASN.2016020126

178. *Geetha D, Eirin A, True K et al.* Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A multicenter experience. *Transplantation.* 2011;91(12):1370-1375. doi:10.1097/TP.0b013e31821ab9aa

179. *Little MA, Hassan B, Jacques S et al.* Renal transplantation in systemic vasculitis: When is it safe. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(10):3219-3225. doi:10.1093/ndt/gfp347

180. *Marco H, Mirapeix E, Arcos E et al.* Long-term outcome of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small vessel vasculitis after renal transplantation. *Clin Transplant.* 2013;27(3):338-347. doi:10.1111/ctr.12084

181. *Stern A, Green H, Paul M et al.* Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD005590. doi:10.1002/14651858.CD005590.pub3

182. *Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S et al.* Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(10):1440-1447. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212861

183. *Mahr A, Girard T, Agber R, Guillemin L.* Analysis of

factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener's granulomatosis and prospective follow-up. *Rheumatology*. 2001;40(5):492-498. doi:10.1093/rheumatology/40.5.492

184. *Bligny D, Mabry A, Toumelin P et al.* Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: A survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2004;51(1):83-91. doi:10.1002/art.20082

185. *Kronbichler A, Jayne DRW, Mayer G.* Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(3):346-368. doi:10.1111/eci.12410

186. *Furer V, Rondaan C, Heijstek MW et al.* 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39-52. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215882

187. *Grob M, Puéchal X, Terrier B et al.* Failure of pneumococcal immunization during remission induction treatment of ANCA-associated vasculitis: The Pneumovas Pilot 1 study. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):643-644. doi:10.1016/j.jbspin.2016.09.019

188. *Stassen PM, Sanders JSF, Kallenberg CGM, Stegeman CA.* Influenza vaccination does not result in an increase in relapses in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;23(2):654-658. doi:10.1093/ndt/gfm640

189. *Jeffs LS, Peh CA, Jose MD et al.* Randomized trial investigating the safety and efficacy of influenza vaccination in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology*. 2015;20(5):343-351. doi:10.1111/nep.12416

190. *Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U et al.* An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum*. 2000;43(5):1021-1032. doi:10.1002/1529-0131(200005)43:5<1021::AID-ANR10>3.0.CO;2-J

191. *Fredi M, Lazgaroni MG, Tani C et al.* Systemic vasculitis and pregnancy: A multicenter study on maternal and neonatal outcome of 65 prospectively followed pregnancies. *Autoimmun Rev*. 2015;14(8):686-691. doi:10.1016/j.autrev.2015.03.009

192. *Veltri NL, Hladunewich M, Bhasin A et al.* De novo antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in pregnancy: a systematic review on maternal, pregnancy and fetal outcomes. *Clin Kidney J*. 2018;11(5):659-666. doi:10.1093/ckj/sfy011

193. *Leroy C, Rigot JM, Leroy M et al.* Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:136. doi:10.1186/s13023-015-0332-8

194. *Riegg L, Pluma A, Hamroun S et al.* EULAR recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update. *Ann Rheum Dis*. 2025;84(6):910-926. doi:10.1016/j.jard.2025.02.023

195. *Langford CA.* Update on Wegener granulomatosis. *Cleve Clin J Med*. 2005;72(8):689-697. doi:10.3949/ccjm.72.8.689

196. *Seo P, Min YI, Holbrook JT et al.* Damage caused by Wegener's granulomatosis and its treatment: prospective data from the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). *Arthritis Rheum*. 2005;52(7):2168-2178. doi:10.1002/art.21117

197. *Flossmann O, Berden A, De Groot K et al.* Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):488-494. doi:10.1136/ard.2010.137778

198. *Basu N, McClean A, Harper L et al.* Explaining fatigue

in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2013;52(9):1680-1685. doi:10.1093/rheumatology/ket191

199. *O'Malley L, Druce K, Chanouzas D et al.* The Longitudinal Course of Fatigue in Anca Associated Vasculitis. *J Rheumatol*. 2020;47(4):572-579. doi:10.3899/jrheum.190113

200. *Basu N, McClean A, Harper L et al.* Markers for work disability in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2014;53(5):953-956. doi:10.1093/rheumatology/ket483

201. *Yun J Di, Ha J, Kim S et al.* Predictor of depressive disorders in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(12):3485-3491. doi:10.1007/s10067-019-04657-4

202. *Basu N, McClean A, Harper L et al.* The characterisation and determinants of quality of life in ANCA associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):207-211. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202750

203. *Herlyn K, Gross WL, Reinhold-Keller E.* Longitudinal effects of structured patient education programs for vasculitis patients. *Z Rheumatol*. 2008;67(3):206-210. doi:10.1007/s00393-008-0290-9 (In German)

204. *Pagnoux C, Hogan SL, Chin H et al.* Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum*. 2008;58(9):2908-2918. doi:10.1002/art.23800

205. *Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL et al.* Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3452-3462. doi:10.1002/art.34562

206. *Holle JU, Gross WL, Latza U et al.* Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):257-266. doi:10.1002/art.27763

207. *de Lind van Wijngaarden RAF, Hauer HA, Wolterbeek R et al.* Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(8):2264-2274. doi:10.1681/ASN.2005080870

208. *Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B et al.* Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):1004-1010. doi:10.1136/ard.2007.071936

209. *Flossmann O, Berden A, de Groot K et al.* Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):488-494. doi:10.1136/ard.2010.137778

210. *Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS et al.* Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(1):23-32. doi: 10.1681/ASN.V7123

211. *Семенкова ЕН, Кривошеев ОГ, Новиков ПИ.* Поражение легких при гранулематозе Вегенера. Клиническая медицина. 2011;1:10-13. [Semenkova EN, Krivosheev OG, Novikov PI. Lung involvement in Wegener's granulomatosis. *Klinicheskaya Meditsina*. 2011;1:10-13.] (In Russian)

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Бобкова Ирина Николаевна – д.м.н., проф., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва. Президент Научного общества нефрологов России. Член правления Национальной Ассоциации нефрологов, irbo.mma@mail.ru
2. Буланов Николай Михайлович – к.м.н., доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва. Член Координационного совета и Исполнительного комитета Российского Диализного Общества. <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>, email: nmbulanov@gmail.com
3. Ватазин Андрей Владимирович – д.м.н., проф., руководитель хирургического отделения трансплантации почки, зав. кафедрой трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва. Главный внештатный специалист нефролог Минздрава РФ по ЦФО. Президент Национальной Ассоциации нефрологов. Заслуженный врач РФ. Заслуженный деятель науки РФ. <https://orcid.org/0000-0001-8497-0693>, email: vatazin@yandex.ru
4. Добронравов Владимир Александрович (сопредседатель рабочей группы) – д.м.н., профессор, директор научно-исследовательского института нефрологии, профессор кафедр пропедевтики внутренних болезней с клиникой и нефрологии и диализа, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Вице-президент Национальной Ассоциации нефрологов. <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>, email: dobronravov@nephrolog.ru
5. Захарова Елена Викторовна – к.м.н., заведующая нефрологическим отделением ММНКЦ Боткинская больница Департамента здравоохранения г. Москвы, доцент кафедры нефрологии ФПДО, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва. Председатель Российского диализного общества. Заслуженный врач Москвы. <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>, e-mail: helena.zakharova@gmail.com
6. Карунная А.В. (секретарь рабочей группы) – врач-нефролог отделения хронического гемодиализа клиники научно-исследовательского института нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Член Национальной Ассоциации нефрологов. <https://orcid.org/0000-0003-0758-8137>, e-mail: a.v.karunnaya@yandex.ru
7. Козловская Наталья Львовна – д.м.н., проф., руководитель центра помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры внутренних болезней с курсами кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, «Российский университет дружбы народов», Москва. Член Координационного совета Российского Диализного Общества. Член Ассоциации нефрологов. <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>, e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru

Конфликт интересов:

Ни у кого из членов рабочей группы при разработке настоящих клинических рекомендаций не возникло конфликта интересов, а именно персональной заинтересованности в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое повлияло бы или могло повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей

Приложение А2.

Методология разработки клинических рекомендаций

Инициатором разработки рекомендации являлась Национальная ассоциация нефрологов.

Процесс подготовки рекомендаций состоял из следующих этапов: распределение обязанностей; определение в ходе дискуссий наиболее важных для реальной клинической практики областей, которые должны покрывать рекомендации; определение частных вопросов для исследования и формулировки рекомендаций; разработки приемов поиска доказательной базы; формирование окончательного перечня рекомендаций и его структуры. Указания, представленные в настоящих рекомендациях, основаны на выполненном членами группы анализе исследований в нефрологии и смежных областях медицины, их систематических обзоров и МА, опубликованных до июня 2025 г. включительно. Были учтены и проанализированы международные рекомендации по проблеме и их ревизии.

Члены РГ стремились, чтобы каждая рекомендация базировалась на максимально возможных уровнях достоверности и убедительности рекомендаций. Тем не менее, РГ сочла необходимым оставить ряд рекомендаций, формально имеющих низкий уровень доказательности или основанных на экспертной оценке, с учетом многолетнего опыта ведения пациентов соответствующего профиля и того, что эти рекомендации могут иметь существенное значение для практической работы.

Для оценки качества и силы рекомендации использовали уровни достоверности доказательств и убедительности рекомендаций (табл. 1-3).

- Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**
1. Врач-нефролог.
 2. Врач-ревматолог.
 3. Врач-терапевт.
 4. Врач-терапевт участковый.
 5. Врач общей практики (семейный врач).

Таблица 1 | Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2 | Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3 | Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Побочное действие глюкокортикоидов

Частота развития и выраженность побочных эффектов зависит от длительности применения, величины используемой дозы, соблюдения циркадного ритма назначения препарата.

При применении препаратов могут отмечаться следующие побочные эффекты:

- *со стороны эндокринной системы*: снижение толерантности к глюкозе, стероидный сахарный диабет или манифестация латентного сахарного диабета, угнетение функции надпочечников, синдром Иценко-Кушинга;
- *со стороны пищеварительной системы*: тошнота, рвота, стероидная язва желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный эзофагит, желудочно-кишечные кровотечения, повышение или снижение аппетита;
- *со стороны кожных покровов и слизистых оболочек*: замедленное заживление ран, петехии, гипер- или гипопигментация кожи, угри, стрии, склонность к развитию пиодермии и кандидозов;
- *со стороны опорно-двигательного аппарата*: остеопороз, стероидная миопатия, снижение мышечной массы;
- *обусловленные минералокортикоидной активностью*: задержка жидкости и натрия в организме, гипернатриемия, гипокалиемический синдром.

Полный перечень представлен в инструкции по применению лекарственного препарата (см. Государственный реестр лекарственных средств, <http://grls.rosminzdrav.ru>).

2. Правила приготовления и хранения лекарственного препарата ритуксимаб**

Необходимое количество препарата набирают в асептических условиях и разводят до расчетной концентрации (1-4 мг/мл) в инфузионном флаконе (пакете) с 0,9% раствором хлорида натрия** для инфузий или 5% раствором декстрозы** (растворы должны быть стерильными и апиrogenными). Для перемешивания аккуратно переворачивают флакон (пакет) во избежание пенообразования. Перед введением необходимо осмотреть раствор на предмет отсутствия посторонних примесей или изменения окраски.

Приготовленный инфузионный раствор физически и химически стабилен в течение 12 часов при комнатной температуре или в течение 24 часов при температуре от 2 до 8°C.

Препарат вводят только внутривенно капельно, через отдельный катетер! Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя!

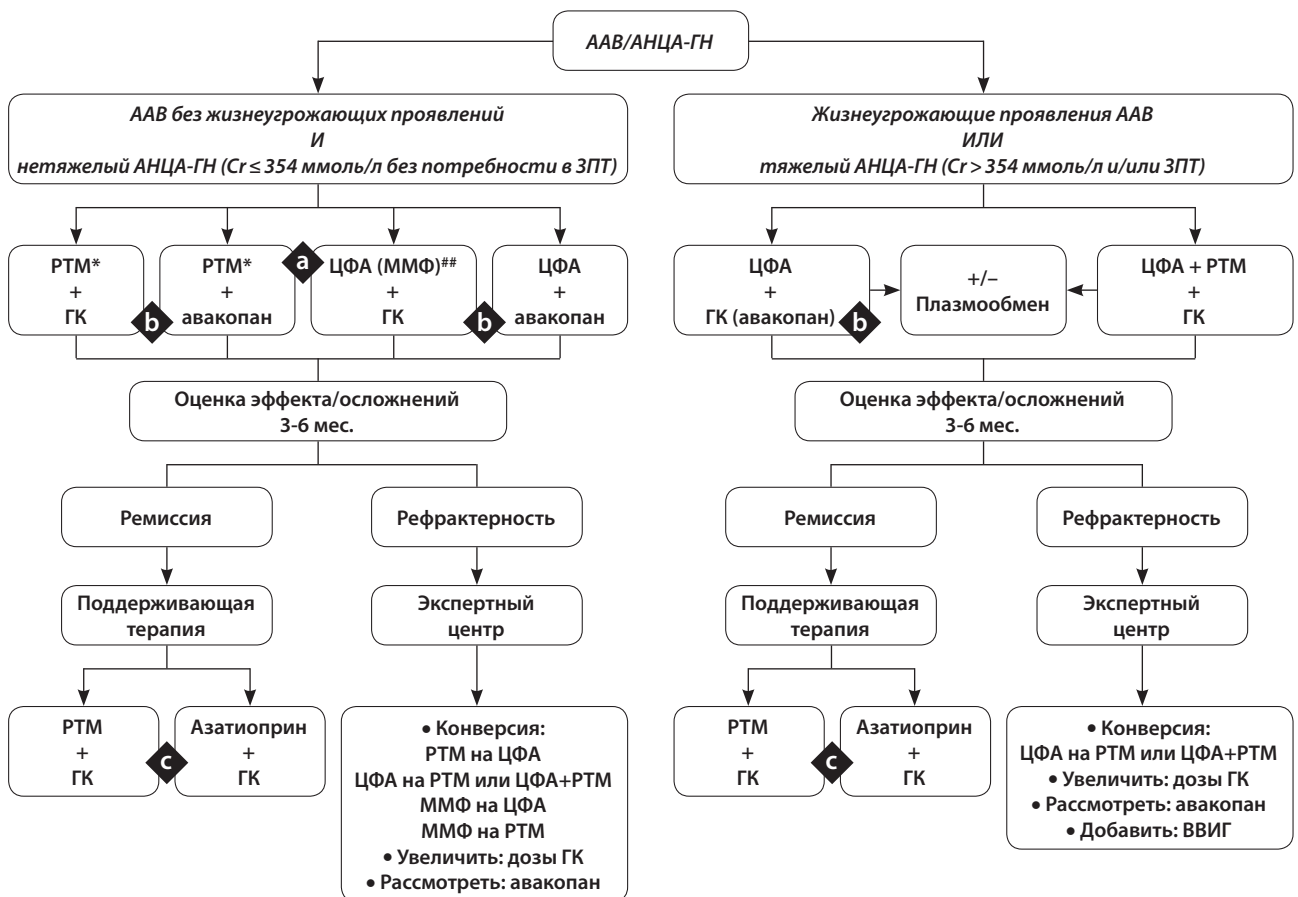
Рекомендуемая начальная скорость первой инфузии 50 мг/час; после первых 30 мин скорость можно увеличивать на 50 мг/час каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/час.

Последующие инфузии можно начинать со скорости 100 мг/час и увеличивать ее на 100 мг/час каждые 30 мин до максимальной скорости 400 мг/час.

Детально информация представлена в инструкции по применению лекарственного препарата (см. Государственный реестр лекарственных средств, <http://grls.rosminzdrav.ru>).

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АНЦА-ГН



Примечания к рисунку:

* Возможно рассмотреть сочетание с 2 инфузиями циклофосфамида**

Комбинация #микофенолата мофетила** и глюкокортикоидов может быть использована для индукции ремиссии у отдельных пациентов с нетяжелым АНЦА-ГН и в отсутствие тяжелых жизнеугрожающих проявлений ААВ и/или при противопоказаниях к назначению или нежелательности применения циклофосфамида

а – Выбор между ритуксимабом** и циклофосфамидом** для индукции ремиссии:

- ритуксимаб** предпочтительнее – сохранение фертильности, немощные люди, важно щадящее применение глюкокортикоидов, иммунофенотип Пр3-АНЦА, непереносимость циклофосфамида**;
- циклофосфамид** предпочтительнее – тяжелое поражение почек с уровнем креатинина в сыворотке >354 мкмоль/л и/или быстрыми темпами снижения рСКФ.

б – Авакопан предпочтительнее, чем высокодозные ГК в следующих ситуациях:

- Пациенты с высоким риском токсичности ГК в анамнезе: сопутствующие заболевания, которые могут ухудшиться из-за ГК; предыдущие эпизоды токсичности ГК
- Пациенты с высоким риском токсичности ГК на основе высокой кумулятивной дозы ГК из-за тяжести заболевания: большая кумулятивная доза в ходе индукции; рецидивы заболевания; рефрактерность заболевания к терапии
- Пациенты с высоким риском терминальной почечной недостаточности: рСКФ в начале лечения <20 мл/мин/1,73 м²; Продолжающаяся прогрессия дисфункции почек в ходе лечения

с – Выбор между ритуксимабом** и #азатиоприном** для поддержания ремиссии:

- ритуксимаб** предпочтительнее – иммунофенотип Пр3-АНЦА, пожилые/ослабленные пациенты, после рецидива ААВ/АНЦА-ГН, непереносимость #азатиоприна**;
- #азатиоприн** предпочтительнее – низкий уровень IgG <3 г/л, недоступность/непереносимость ритуксимаба**.

Сокращения: Cr – креатинин сыворотки; АНЦА-ГН – АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит, ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит, ЦФА – циклофосфамид**, ГК – глюкокортикоиды; РТМ – ритуксимаб**, ММФ – #микофенолата мофетил**, ВВИГ – #иммуноглобулин человеческого нормальный**, АЗА – #азатиоприн**.

Приложение В. Информация для пациента

Системные васкулиты, ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) – это аутоиммунная болезнь, при которой происходит воспаление и повреждение мелких кровеносных сосудов в различных органах. Существует несколько вариантов заболевания, проявления (симптомы) которых отличаются. АНЦА-ассоциированные васкулиты – очень редкое заболевание (за год заболевают 1-2 человека из 100.000), а причины его развития до конца не ясны.

У здоровых людей иммунная система способна правильно распознавать чужеродные элементы, попавшие в организм, например, бактерии и вирусы, и уничтожать их с помощью специальных клеток и антител. Аутоиммунные заболевания развиваются из-за сбоя в работе иммунной системы, которая ошибочно атакует клетки и ткани собственного тела. При АНЦА-ассоциированных васкулитах особый тип антител, АНЦА, взаимодействует с клетками иммунной системы – нейтрофилами, из-за чего они начинают атаковать и повреждать стенки мелких кровеносных сосудов (капилляров). Поэтому при АНЦА-ассоциированных васкулитах в первую очередь страдают органы, в которых много кровеносных сосудов – почки, легкие, кожа, нервная система. Поражение почек при системном васкулите, так называемый АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит, может в течение некоторого времени не сопровождаться болью или отеками, несмотря на высокую активность болезни и быстрое разрушение пораженного органа.

Диагноз АНЦА-ассоциированного васкулита может быть установлен только врачом на основании результатов лабораторного и инструментального обследования. Помимо общего анализа крови и общего анализа мочи, биохимического анализа крови, необходимо выполнить анализ крови на антитела к цитоплазме нейтрофилов. Если обследование указывает на поражение почек (появление клеток крови и белка в моче, повышение концентрации креатинина в крови), врачи проводят биопсию почки – исследование небольшого фрагмента почки, полученного с помощью прокола специальной иглой. Биопсия почки необходима для подтверждения диагноза и оценки прогноза заболевания всем пациентам с признаками поражения почек при АНЦА-ассоциированном васкулите.

АНЦА-ассоциированные васкулиты не проходят сами по себе без специального лечения. Отказ пациента от лечения с большой вероятностью приведет к необратимому повреждению почек, легких и других жизненно важных органов с развитием почечной и дыхательной недостаточности, а в тяжелых случаях – к смерти пациента. Существуют различные подходы к лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов, все они направлены на подавление активности иммунной системы, что останавливает повреждение пораженных органов. Врачи могут назначать различные сочетания лекарств, чтобы достичь ремиссии заболевания – состояния, при котором активность болезни отсутствует. Своевременное начало лечения и разумный выбор препаратов позволяют сохранить высокую продолжительность и качество жизни пациентов. Однако следует помнить о том, что АНЦА-ассоциированные васкулиты – хроническое заболевание, при котором могут развиваться обострения (повторные эпизоды ухудшения) после завершения основной фазы лечения. В связи с этим пациентам следует регулярно наблюдаться у лечащего врача-нефролога и не пропускать запланированные консультации и обследования, несмотря на хорошее самочувствие.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

1. Бирмингемский индекс активности васкулита, версия 3

Название на русском языке: Бирмингемский индекс активности васкулита, версия 3

Оригинальное название: Birmingham vasculitis activity score (BVAS), version 3

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Mukhtyar C. et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68, №12. P. 1827-1832.

Тип:

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить): нет

Назначение: количественная оценка активности системного васкулита по клиническим проявлениям

Содержание (шаблон):

Пациент:	Дата рождения:	Сумма баллов:
Врач:	Дата оценки:	
Отмечайте только пункты, относящиеся к активному васкулиту. Если нарушений, относящихся к разделу не выявлено, отметьте «Нет» Если все проявления обусловлены персистирующей активностью болезни и не являются новыми, т.е. появились раньше, чем за 4 нед. до оценки, то суммируются баллы в столбце «персистирующая». При наличии хотя бы одного нового проявления или отрицательной динамики по одному из них суммируются баллы в столбце «новое проявление/ухудшение»		
	Персистирующая активность	Новое проявление/ухудшение
1. Общие проявления – максимум баллов	2	3
Миалгия	1	1
Артралгия/артрит	1	1
Лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$	2	2
Снижение массы тела на ≥ 2 кг	2	2
2. Кожные – максимум баллов	3	6
Инфаркты кожи	1	2
Пурпура	1	2
Язвы	1	4
❖ Гангрена	2	6
Другие проявления кожного васкулита	1	2
3. Слизистые оболочки/орган зрения – максимальный балл	3	6
Язвы на слизистой полости рта	1	2
Генитальные язвы	1	1
Аднексит	2	4
Значимый птоз	2	4
Склерит/эписклерит	1	2
Конъюнктивит/блефарит/кератит	1	1
Затуманенное зрение	2	3
Острая потеря зрения	нет	6

Увеит	2	6
❖ Поражение сетчатки (васкулит/тромбоз/ экссудат/ кровоизлияние)	2	6
4. ЛОР-органы – максимальный балл	3	6
Кровянистое отделяемое из носа/ корки/ язвы/ гранулемы	2	4
Синусит	1	2
Подскладочный стеноз	3	6
Кондуктивная тугоухость	1	3
❖ Нейросенсорная тугоухость	2	6
5. Органы грудной полости – максимальный балл	3	6
Хрипы	1	2
Мягкотканые очаги или полости	нет	3
Плевральный выпот/ плеврит	2	4
Инфильтраты	2	4
Эндобронхиальное поражение	2	4
❖ Массивное кровохарканье/ альвеолярное кровотечение	4	6
❖ Дыхательная недостаточность	4	6
6. Сердечно-сосудистые – максимальный балл	3	6
Отсутствие пульсации периферических артерий	1	4
Поражение клапанов сердца	2	4
Перикардит	1	3
❖ Ишемические боли в области сердца	2	4
❖ Кардиомиопатия	3	6
❖ Застойная сердечная недостаточность	3	6
7. Органы брюшной полости – максимальный балл	4	9
Перитонит	3	9
Диарея с примесью крови	3	9
❖ Боли в животе ишемического типа	2	6
8. Почки – максимальный балл	6	12
Артериальная гипертензия	1	4
Протеинурия >1+	2	4
❖ Гематурия ≥10 в п/зр	3	6
Креатинин сыворотки 125-249 мкмоль/л (1,41-2,82 мг/дл)*	2	4
Креатинин сыворотки 250-499 мкмоль/л (2,83-5,64 мг/дл)*	3	6
❖ Креатинин сыворотки ≥500 мкмоль/л (≥5,66 мг/дл)*	4	8
❖ Повышение уровня креатинина на >30% от исходного или снижение СКФ на >25% от исходного	нет	6
* Оценивается только при первом осмотре.		
9. Нервная система – максимальный балл	6	9
Головная боль	1	1
Менингит	1	3
Органическое нарушение сознания	1	3
Судороги (не связанные с повышением давления)	3	9
❖ Цереброваскулярная катастрофа	3	9
❖ Поражение спинного мозга	3	9
❖ Поражение черепно-мозговых нервов	3	6
Сенсорная полинейропатия	3	6
❖ Множественный мононеврит	3	9
10. Прочее	нет	нет

❖ Тяжелые поражения.

Ключ (интерпретация): значение BVAS, равное нулю (0) соответствует ремиссии заболевания. Значение BVAS >0 отражает активность АНЦА-ассоциированного васкулита. Более высокие значения BVAS отражают высокую активность заболевания. Проявления, обозначенные как тяжелые, требуют особого внимания врача, поскольку могут в существенной степени определять прогноз заболевания.

Пояснения:

- При первой оценке BVAS отметьте все проявления заболевания у пациента, которые нельзя объяснить другими причинами (например, нежелательными явлениями терапии лекарственными препаратами), кроме активности АНЦА-ассоциированного васкулита как «новое проявление/ухудшение».
- При повторной оценке BVAS в динамике при наличии хотя бы одного нового проявления, появившегося в течение 4 предшествующих недель, или отрицательной динамики по одному из проявлений в течение 4 предшествующих недель, суммируются баллы в столбце «новое проявление/ухудшение».
- При повторной оценке BVAS в динамике, если все проявления обусловлены персистирующей активностью болезни и не являются новыми, т.е. появились в период 4-12 нед. (до 3 мес.) до оценки, а выраженность их не нарастает, то суммируются баллы в столбце «персистирующая активность».
- При повторной оценке BVAS в динамике проявления, которые сохраняются у пациента в течение более чем 3 мес. и не ухудшаются, расцениваются как повреждение и не учитываются.

Если сумма баллов в каком-либо из разделов превышает максимальный балл, указанный в первой строке раздела, то в общем счете учитывается максимальный балл раздела. Например, если у пациента с впервые выявленным поражением почек сумма баллов в разделе «8. Почки» составляет 16, что превышает максимально возможный балл за этот раздел (12), то в общую сумму баллов при подсчете значения BVAS следует добавить не 16 баллов, а 12.

2. Индекс повреждения при васкулите

Название на русском языке: Индекс повреждения при васкулите

Оригинальное название: Vasculitis Damage Index (VDI)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Exley AR, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. // Arthritis. Rheum. 1997. Vol. 40, P. 371-380.

Тип:

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить):

Назначение: количественная оценка накопления необратимых изменений органов и тканей вследствие активности системного васкулита или проводимого лечения

Содержание (шаблон):

Пациент:	Дата рождения:	Сумма баллов:
Врач:	Дата оценки:	
	Нет	Да
1. Скелетно-мышечные		
Выраженная мышечная атрофия или слабость		
Деформирующий/эрозивный артрит		
Остеопороз/компрессионный перелом позвонка		
Асептический некроз		
Остеомиелит		
2. Кожа/слизистые оболочки		
Алопеция		
Язвенные дефекты кожных покровов		
Язвы на слизистых		
3. Орган зрения		
Катаракта		
Изменения сетчатки		
Атрофия зрительного нерва		
Нарушение зрения/диплопия		

Слепота
Деструкция стенок орбиты
4. ЛОР-органы
Потеря слуха
Заложенность носа/ отделяемое из носа/ корки
Перфорация носовой перегородки/ деформация спинки носа
Хронический синусит/ рентгенологические изменения
Подскладочный стеноз
5. Легкие
Легочная гипертензия
Легочный фиброз
Инфаркт легкого
Фиброз плевры
Хроническая астма
Хроническая одышка
Дыхательная недостаточность
6. Сердечно-сосудистая система
Стенокардия/ангиопластика
Инфаркт миокарда
7. Поражение периферических сосудов
Отсутствие пульсации периферической артерии конечности
Второй эпизод отсутствия пульсации периферической артерии конечности
Стеноз крупного сосуда
Перебегающая хромота >3 мес.
Малая потеря тканей
Крупная потеря тканей
Осложненный венозный тромбоз
8. Желудочно-кишечный тракт
Инфаркт кишки/резекция
Мезентериальная недостаточность/панкреатит
Хронический перитонит
Стриктура пищевода/операция
9. Почки
Снижение СКФ/рСКФ на $\geq 50\%$ от исходной
Протеинурия $\geq 0,5$ г/сут
Терминальная почечная недостаточность
10. Нервная система
Когнитивные нарушения
Психоз
Судороги
Цереброваскулярная катастрофа
Поражение черепно-мозговых нервов
Полинейропатия
Поперечный миелит
11. Прочие
Нарушение функции половых желез
Миелосупрессия
Сахарный диабет
Химический цистит
Онкологическое заболевание
Иное

Ключ (интерпретация): увеличение суммарного балла VDI с течением времени указывает на накопление далеко зашедших и/или необратимых изменений органов вследствие повреждения их рамках АНЦА-ассоциированного васкулита, развития осложнений заболевания или его лечения.

Пояснения: при заполнении следует учитывать лишь проявления, которые развились после дебюта системного васкулита и сохраняются ≥ 3 мес. За каждый пункт начисляется один балл. В отличие от индекса BVAS следует учитывать не только проявления, развившиеся вследствие активности заболевания, но и нежелательные явления терапии. Величина индекса в динамике может лишь увеличиваться или оставаться прежней, но не снижаться (все изменения расцениваются как перманентные).