

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-3-303-318

Тактика ведения тяжелого АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита: сравнение международных рекомендаций и обзор литературы

А.С. Зыкова^{1,2}, Е.В. Захарова^{1,3,4}

¹ ГБУЗ “Московский многопрофильный научно-клинический центр Боткинская больница” ДЗМ, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, Российская Федерация

² ФФМ Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1, Российская Федерация

³ ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России, 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, Российская Федерация

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

Для цитирования: Зыкова А.С., Захарова Е.В. Тактика ведения тяжелого АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита: сравнение международных рекомендаций и обзор литературы. Нефрология и диализ. 2024. 26(3):303-318. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-303-318

Management of severe ANCA-associated glomerulonephritis: comparison of international recommendations and narrative review

A.S. Zyкова^{1,2}, E.V. Zakharova^{1,3,4}

¹ Botkin Hospital, 5, 2nd Botkinsky drive, 125284, Moscow, Russian Federation

² M.V. Lomonosov Moscow State University, 27/1, Lomonosovsky av, 119991, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Russian Federation Ministry of Health, 2/1, Barrikadnaya Str., 123995, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian University of Health of Russian Federation Ministry of Health, 20, Delegatskaya Str., bld. 1, 127473, Moscow, Russian Federation

For citation: Zyкова A.S., Zakharova E.V. Management of severe ANCA-associated glomerulonephritis: comparison of international recommendations and narrative review. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(3):303-318. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-303-318

Ключевые слова: васкулит ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов, гломерулонефрит, быстро прогрессирующий гломерулонефрит

Резюме

Тяжелое поражение почек при АНЦА-ассоциированном васкулите остается серьезной проблемой для практикующего врача ввиду сложности определения самого термина и ограниченной доказательной базы, что связано с исключением пациентов с наиболее тяжелым поражением почек из большинства протоколов клинических исследований. Обсуждаемые в данном обзоре рекомендации ACR/VF, EULAR и KDIGO призваны ответить на вопросы, возникающие при ведении этой

Адрес для переписки: Зыкова Анастасия Сергеевна
e-mail: ansezy@gmail.com

Corresponding author: Zyкова Anastasiia Sergeevna
e-mail: ansezy@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7674-8643>

категории пациентов, однако ряд рекомендательных позиций, касающихся как индукционной, так и поддерживающей терапии, отличаются между документами, что с одной стороны повышает возможность выбора схем лечения, а с другой – увеличивает неопределенность их ожидаемого эффекта. Важную роль в идентификации пациентов с благоприятным и неблагоприятным почечным прогнозом играет биопсия почки, своевременное выполнение которой необходимо не только для подтверждения диагноза, но для решения вопроса об интенсификации терапии в случае выявления активных изменений и, наоборот, ее прекращения при выявлении преобладания хронических изменений и потребности в постоянной заместительной почечной терапии в отсутствии экстра-ренальных проявлений. В настоящее время разработано несколько шкал для оценки поражения почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах, включающих целый ряд гистологических параметров. Сохраняются противоречия в отношении дозировок глюкокортикоидов и выбора циклофосфамида или ритуксимаба для индукционной терапии и в отношении совместного применения этих препаратов. Наиболее противоречивым до настоящего времени остается вопрос о показаниях к применению плазмообменов, роль которых все еще не определена. Новые возможности лечения АНЦА-ассоциированных нефритов, связанные с применением комплемент-блокирующей терапии, вероятно смогут обеспечить улучшение прогноза при тяжелом поражении почек, принимая во внимание максимальный восстановительный эффект в отношении почечной функции именно для этой категории пациентов.

Abstract

Severe kidney injury in ANCA-associated vasculitis remains a major challenge for healthcare practitioners due to the difficulty in defining the term and the limitations in the evidence base associated with the exclusion of the most severely ill patients from majority of clinical trial protocols. The ACR/VF, EULAR, and KDIGO recommendations intended to answer the questions regarding the management of this patient's population, but some recommendations on both initial and supportive therapy, provided by the expert panels, differ, which increase the number of treatment options, but also leads to the uncertainty of the expected effect of the treatment. Kidney biopsy plays an important role in identifying patients with a favorable and unfavorable kidney prognosis. Timely histological assessment is necessary not only to confirm the diagnosis, but also to decide whether to intensify therapy if active changes are detected, or, conversely, to discontinue immunosuppressive treatment and switch to renal replacement therapy if chronic changes dominate and the extrarenal manifestations are quiescent. Several scoring systems for assessing kidney damage and risks in the ANCA-associated vasculitis were proposed during the last decade. Glucocorticoid's dosing and the choice between cyclophosphamide and rituximab for the initial therapy remains controversial, and the most controversial issue to date remain the indications for the plasma exchange usage. New treatment options for ANCA-associated nephritis, such as the usage of complement-blocking therapy are likely to improve the prognosis for the patients with severe renal damage, taking into account the maximum effect on renal function restoration in this particular category.

Key words: anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, glomerulonephritis, rapidly progressive glomerulonephritis

Введение

Васкулиты, ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА-ассоциированные васкулиты/ААВ) представляют собой группу заболеваний, состоящую из трех нозологических форм – гранулематоза с полиангиитом (ГПА), микроскопического полиангиита (МПА) и эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА), характеризующихся некротизирующим воспалением мелких сосудов [1]. Частота поражения почек (преимущественно АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита) при них высока и варьирует от 90% при МПА до 45% при ЭГПА [2]. В течение длительного времени ААВ характеризовались неблагоприятным прогнозом: в ранних работах стандартизированный коэффициент смертности превышал общепопуляционный почти в 5 раз, а в более поздних работах – в 2-3 раза [3, 4, 5]. Важный фактор такого

успеха – формулировка консенсусных рекомендаций, основанных на доказательной базе; за последние четыре года несколько ведущих сообществ – Американская коллегия ревматологов (ACR) совместно с обществом по изучению васкулитов (Vasculitis Foundation), инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (KDIGO) и Европейская лига по борьбе с ревматизмом (EULAR), опубликовали рекомендации, касающиеся диагностики и ведения ААВ [6, 7, 8]. Кроме того, международной группой экспертов были опубликованы рекомендации, специально касающиеся ЭГПА [9].

Вместе с тем, в реальной клинической практике нередко отмечается значительное отступление от международных рекомендаций, причем не очень высокий уровень приверженности в целом характерен как для развивающихся, так и для развитых стран. В частности, согласно данным опроса European Reference Network, 62% врачей, занимающихся рев-

матическими и мышечно-скелетными заболеваниями, отмечают наличие трудностей при реализации рекомендаций в реальной клинической практике. В качестве основных причин, кроме ограниченного доступа к препаратам, около 40% респондентов указали нехватку времени, а 20% – нехватку знаний о самих рекомендациях [10]. Что касается нефрологического сообщества, в литературе есть оценки в отношении приверженности к рекомендациям по хронической болезни почек (ХБП) от 2012 года: так, по результатам анализа деятельности врачей Бразилии, Германии, США, Франции в промежуток между 2012 и 2017 годами выявлено, что постоянный мониторинг протеинурии и альбуминурии осуществлялся менее чем у половины пациентов во всех странах кроме Франции, и среди специалистов отмечалась значительная вариабельность представлений о целевых значениях АД в зависимости от наличия протеинурии. Это и ряд других наблюдений заставили авторов исследования сделать вывод о низкой приверженности врачей к клиническим рекомендациям, и это касается самой распространенной проблемы в нефрологии [11]. В передовой статье, опубликованной к Всемирному Дню Почек 2024, отмечается что в среднем на введение новых методов лечения в повседневную клиническую практику уходит 17 лет, и в качестве примера указано, что спустя более чем через 15 лет после последнего одобрения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы для лечения пациентов с ХБП и диабетом 2 типа частота их использования в США варьировала от 20 до 40% [12].

Важно отметить, что в связи с наличием нескольких рекомендательных документов по той или иной проблеме, могут возникать несоответствия, что с одной стороны создает предпосылки для будущей научной работы, а с другой – способно дезориентировать практикующего врача, который нередко работает в условиях лимита времени. Настоящий материал представляет собой обзор литературы и сравнение рекомендаций различных сообществ по ведению пациентов с тяжелым ANCA-ассоциированным гломерулонефритом (АНЦА-ГН), патологией, которая представляет значительные трудности в выборе тактики лечения и при этом становится все более распространенной в реальной клинической практике.

Определение тяжести течения

Экспертные сообщества предлагают различные определения тяжести как ААВ, так и АНЦА-ГН. Так в определительной части рекомендаций ACR/VF указано, что «тяжелое – это жизне- или органо-угрожающее течение» при этом наличие гломерулонефрита автоматически переводит пациента в данный разряд [6]. Эксперты EULAR отмечают, что определение тяжелое/нетяжелое является не очень удачным, поскольку течение болезни может иметь

непредсказуемый характер, и при недостаточно эффективной иммуносупрессивной терапии нетяжелое течение может внезапно и быстро перейти в категорию тяжелого, в связи с чем в рекомендациях используются термины «органоугрожающий» и «жизнеугрожающий» [7]. В рекомендациях KDIGO от 2021 года сохраняется термин «органо- и жизнеугрожающий» без четкой расшифровки значения, однако из дальнейшего текста следует, что тяжелое поражение почек характеризуется повышением креатинина сыворотки свыше 354 мкмоль/л [13], а в пересмотре рекомендаций от 2024 года указан более уже низкий уровень креатинина – 300 мкмоль/л [8]. Следует отметить, что эти пороговые значения не являются произвольными, а заимствованы из протоколов клинических исследований: в первом случае уровень креатинина свыше 354 мкмоль/л служил одним из критериев невключения в исследование RAVE, посвященного сравнению эффективности ритуксимаба (РТМ) и циклофосамида (ЦФ) [14], а во втором – концентрация креатинина 300 мкмоль/л стала пороговым значением для определения целесообразности применения плазмообмена (ПО) по данным мета-анализа, с учетом снижения абсолютного риска терминальной стадии болезни почек на 4,6% к 12 месяцам [15]. В рекомендациях по диагностике и ведению пациентов с ЭГПА при определении тяжести учитываются признаки, входящие в Шкалу Пяти Факторов (Five-factor Score/FFS) – повышение креатинина >1,58 мг/дл (то есть >139 мкмоль/л), протеинурия >1 г/сут, кардиомиопатия, поражение ЖКТ и центральной нервной системы [16], пересмотренный индекс включает в себя возраст старше 65 лет [17] (Табл. 1).

Таким образом, термин «тяжелый ААВ» не является полностью устоявшимся, еще менее четко определена тяжесть АНЦА-ГН, хотя ряд рекомендаций включает выраженность снижения почечной функ-

Таблица 1 | Table 1

Модифицированная шкала Five-Factor Score, используемая для оценки ЭГПА [17]

Updated Five-Factor Score for assessment of EGPA severity [17]

Признак	<ul style="list-style-type: none"> • Протеинурия свыше 1 г/сут • Концентрация креатинина свыше 140 мкмоль/л • Поражение ЖКТ • Кардиомиопатия в рамках васкулита • Поражение ЦНС в рамках васкулита • Возраст старше 65 лет 		
Интерпретация	Общий балл	5-летняя выживаемость, %	Относительный риск
	0	88,1	0,62
	1	71,1	1,35
	>2	54,1	2,4
За каждый пункт плюс один балл			

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЦНС – центральная нервная система

ЖКТ – gastrointestinal tract, ЦНС – central nervous system

ции. Следует также подчеркнуть, что лабораторные маркеры, такие как уровень СОЭ, СРБ или низкая концентрация гемоглобина, которая ассоциирована с неблагоприятным течением [18], или показатели Бирменгемского индекса активности васкулита (BVAS) не указаны как рекомендованные для определения тяжести течения ААВ [19].

Особенности диагностики тяжелого АНЦА-ассоциированного васкулита

Диагностические критерии ААВ в течение длительного времени не пересматривались, и использовались классификационные критерии ACR 1990 для

ГПА (гранулематоза Вегенера) и ЭГПА (синдрома Чарга-Стросс) [20, 21]. Недавно опубликованные критерии ACR/EULAR также являются классификационными, то есть используются преимущественно для отбора пациентов для участия в клинических исследованиях и дифференциальной диагностики между отдельными нозологическими формами ААВ [22-25] (Табл. 2).

Биопсия почки

С точки зрения экспертов KDIGO и EULAR, наличие клинической картины, характерной для васкулита с поражением мелких сосудов в сочетании с положительными тестами на АНЦА, служит обоснованием для начала лечения еще до выполнения биопсии почки [7, 8], однако следует отметить, что морфологическое исследование почечной ткани при ААВ требуется не только для подтверждения диагноза, но и для оценки почечного прогноза.

В настоящее время существует несколько инструментов оценки поражения почек при ААВ. Наиболее известна гистопатологическая классификация, предложенная Berden et al., и основанная на характере гломерулярных повреждений, а именно – присутствие в биоптате $\geq 50\%$ полностью склерозированных клубочков, $\geq 50\%$ нормальных клубочков или $\geq 50\%$ клубочков с полулуниями, на основании чего выделены склеротический, очаговый и полулунный классы соответственно, а при отсутствии четкого паттерна – смешанный класс [26]. Шкала хронических изменений клиники Мейо и Общества почечной патоморфологии (Mayo Clinic/Renal Pathology Society Chronicity Score) используется для оценки выраженности глобального и сегментарного гломерулосклероза, тубулярной атрофии, интерстициального фиброза и артериосклероза (Табл. 3). Шкала почечного риска (ARRS) включает в себя не только патоморфологические изменения клубочков, канальцев и интерстиция, но и расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) на момент установки диагноза (Табл. 4) [27, 28]

В 2023 году группа из клиники Мейо предложила обновленный вариант оценки прогноза при ААВ с гломерулонефритом, с добавлением к шкале хронических изменений шкалы для оценки воспалительной активности, под которой подразумевалось соотношение между количеством полулуний и некротических изменений и общим количеством клубочков в биоптате. Шкала была использована для оценки биопсий 326 пациентов с АНЦА-ГН, согласно результатам, комбинация признаков воспалительной активности и хронических изменений является независимым предиктором почечных исходов у пациентов с АНЦА-ГН [29]. Еще более крупная работа – для валидации было включено 1439 пациентов по всему миру – проведена по оценке улучшенной шкалы Brix et al., которая в отличие от оригиналь-

Таблица 2 | Table 2

Классификационные критерии АНЦА-ассоциированных васкулитов согласно ACR/EULAR 2022 [25]
ACR/EULAR 2022 Classification criteria for ANCA-associated vasculitis [25]

Признак (на момент первичной оценки)	ГПА	МПА	ЭГПА
Клинические признаки			
Проходимость носовых путей	+3	-3	
Поражение хряща	+2		
Кондуктивная или сенсоневральная тугоухость	+1		
Обструкция дыхательных путей			+3
Полипы слизистой носа			+3
Множественные мононевриты			+1
Лабораторный критерии			
Пр3-АНЦА (или цАНЦА)	+5	-1	-3
МПО-АНЦА (или пАНЦА)	-1	+6	
Эозинофилия $\geq 1000/\text{мкл}$	-4	-4	+5
Гематурия			-1
Гистологические критерии			
Гранулема или гранулематозное воспаление или гигантские клетки	+2		
Малоиммунный гломерулонефрит	+1	+3	
Эозинофильное экстравазальное воспаление			+2
Рентгенологические критерии			
Узелки, мягкотканые образования или полости распада	+2		
Фиброз или интерстициальное повреждение		+3	
Синуситы, мастоидиты по данным визуализирующих исследований	+1		
Порог классификационного критерия	≥ 5	≥ 5	≥ 6

ГПА – гранулематоз с полиангиитом, МПА – микроскопический полиангиит, ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов, Пр3-АНЦА – антитела к протеиназе 3, МПО-АНЦА – антитела к миелопероксидазе, цАНЦА – АНЦА с цитоплазматическим типом свечения, пАНЦА – АНЦА с перинуклеарным типом свечения

ГПА – granulomatosis with polyangiitis, МПА – microscopic polyangiitis, ЭГПА – Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, АНЦА – anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, Пр3-АНЦА – ANCA directed to proteinase 3, МПО-АНЦА – ANCA directed to myeloperoxidase, цАНЦА – cytoplasmic ANCA, пАНЦА – perinuclear ANCA

Таблица 3 | Table 3

**Шкала хронических изменений клиники Мейо
и Нефрологического общества патоморфологии
(Mayo Clinic/Renal Pathology Society Chronicity Score) [27]**
Mayo Clinic/Renal Pathology Society Chronicity Score [27]

Светооптический паттерн	Система оценки	Общая сумма и степень тяжести
Глобальный и сегментарный гломерулосклероз	<10%=0	Минимальная 0-1 Легкая 2-4 Умеренная 5-7 Тяжелая ≥8
Тубулярная атрофия	10-25%=1	
Интерстициальный фиброз	26-50%=2	
Артериосклероз	>50%=3	
	Утолщение интимы ≥ утолщение меди = 1	

Таблица 4 | Table 4

Шкала Brix/ANCA-renal risk score [28]
ANCA renal risk score by Brix et al. [28]

Оцениваемый светооптический паттерн	Балл
Процент неизменных клубочков	
N ₀ (>25%)	0
N ₁ (10-25%)	4
N ₂ (<10%)	6
Тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз	
T ₀ (≤25%)	0
T ₁ (>25%)	2
pСКФ на момент установки диагноза	
G ₀ (>15 мл/мин)	0
G ₁ (≤15 мл/мин)	3
Риск (определяется по сумме): низкий – 0 баллов, средний – 2-7 баллов, высокий – 8-11 баллов	

ной, включает более дифференцированную оценку функции почек на момент биопсии. Вместо СКФ, используется концентрация креатинина сыворотки менее 250 мкмоль/л, 250-450 мкмоль/л и свыше 450 мкмоль/л, изменился балл некоторых показателей (N₂, T₁), при этом сумма позволяет разделить пациентов на четыре группы – низкого, среднего, высокого и очень высокого риска, что повысило прогностическую способность шкалы [30].

Несмотря на важную роль биопсии почки, количество клинических работ, которые бы оценивали ее использование у тяжелых пациентов, ограничено. Так согласно результатам недавнего исследования, проведенного в двух крупных клинических центрах в США, и оценивавшего данные о 166 пациентах с гистологически верифицированным АНЦА-ГН и pСКФ <15 мл/мин на момент установки диагноза, у 55,9% отмечено улучшение функции почек к году наблюдения. В этой подгруппе пациентов pСКФ на момент установки диагноза была выше (11,9 против 9,1 мл/мин, $p=0,05$), а выраженность хронических изменений по данным биопсии почки меньше (4 против 6 баллов, $p=0,006$), чем у тех, кто

не продемонстрировал восстановления почечной функции. В подгруппе пациентов, которые начали лечение диализом в течение первых четырех недель, одним из факторов риска, ассоциированным с сохранением потребности в диализе, был смешанный класс по классификации Berden, а очаговый класс, напротив, был ассоциирован с восстановлением почечной функции [31].

Ценность гистологического исследования других тканей, например, ЛОР-органов или легких – только диагностическая [7]. При невозможности проведения биопсии, по мнению всех групп экспертов, допустимо использование суррогатных критериев – сочетания характерной клинической картины и наличия АНЦА.

Иммунологический профиль

В 2017 году международным консенсусом в качестве метода выбора определения АНЦА был признан иммуноферментный анализ, а не непрямая иммунофлюоресценция, как это было прежде [32, 33]. Тем не менее важно отметить, что среди пациентов с ААВ не удавалось выявить повышенные титры АНЦА методом непрямой иммунофлюоресценции в 11-17% случаев, и методом иммуноферментного анализа 9-16% случаев, поэтому в спорной клинической ситуации оправдано использование обоих методов [32].

АНЦА в сыворотке крови у пациентов с ЭГПА в целом выявляются значительно реже, чем у пациентов с ГПА и МПА [34], более того, согласно данным геном-ассоциированных исследований, серопозитивный и серонегативный ЭГПА – два генетически разнородных синдрома [35]. Проявления собственно васкулита, такие как гломерулонефрит, периферическая нейропатия и пурпура чаще выявляются у серопозитивных пациентов, в то время как пациентам с серонегативным типом более присуще так называемые «эозинофильные признаки» – легочные инфильтраты и кардиомиопатия [36]. У пациентов с ГПА и МПА наличие или отсутствие АНЦА в сыворотке крови также может определять клиническую картину, в частности серонегативными чаще бывают пациенты с изолированным поражением почек, ЛОР-органов или орбиты [37]; однако при этом изолированное поражение почек может иметь крайне тяжелое течение. Так, например, в выборке 74 пациентов с АНЦА-негативным малоиммунным гломерулонефритом 28 пациентов умерли в течение 28 месяцев, у 20 пациентов развилась ХБП С5 стадии и у 9 пациентов возникли рецидивы заболевания [38]. Но необходимо отметить, что выборка в этом ретроспективном анализе была гетерогенна, в частности, инфекционная причина малоиммунного гломерулонефрита подозревалась у 9 пациентов, ассоциация с онкопатологией – у 6 пациентов, аутоиммунная природа – у 57 пациентов, что было охарактеризо-

вано исследователями как «первичный» АНЦА-негативный малоиммунный ГН. Согласно данным недавнего мета-анализа, риск развития терминальной почечной недостаточности выше у пациентов с серонегативной формой (ОР 2,28 95% ДИ 1,42-3,65, $p < 0,001$), однако следует иметь в виду, что в финальный анализ вошло 14 исследований с общим размером выборки 146 пациентов, у 32 из которых при иммунологическом исследовании АНЦА не выявлялись [39].

Согласно некоторым исследованиями, наличие антител к протеиназе-3 (Пр-3) предрасполагает к рецидивирующему течению васкулита, а тяжелое поражение почек и развитие диффузного альвеолярного кровотечения более характерно для носителей антител к миелопероксидазе (МПО) [40-43].

Кроме того, как отмечают эксперты KDIGO и EULAR, у пациентов с легочно-почечным синдромом целесообразно исследовать не только АНЦА, но и антитела к гломерулярной базальной мембране (анти-ГБМ АТ) для выявления анти-ГБМ болезни или перекрестных форм, характеризующихся худшим прогнозом и требующих несколько иных подходов к лечению.

Лечение: индукционная терапия

Иммуносупрессивная терапия (ИСТ), включающая глюкокортикоиды (ГК), цитостатики и/или РТМ, остается основой лечения всех форм ААВ и подкреплена результатами многочисленных исследований, однако режимы ИСТ могут существенно варьировать за счет доз препаратов, способов и кратности введения, дополнительного применения ПО и так далее. В этом разделе также будут освещены данные литературы, касающиеся роли комбинированной терапии; использование других агентов (например, мизорибина) скорее носит несистемный характер, и в литературе представлено лишь небольшими клиническими исследованиями или отдельными наблюдениями, и поэтому подробно не рассматривается [44, 45].

Глюкокортикоиды – тенденция к снижению кумулятивной дозы

ИСТ сама по себе является фактором развития и накопления хронических повреждений, что находит отражение в таких инструментах оценки, как Индекс повреждения при васкулитах (Vasculitis Damage Index), учитывающий хронические повреждения как вследствие самого заболевания, так и вследствие осложнений терапии [46]. При этом достаточно давно стало очевидно, что ГК не обладают болезнью-модифицирующим эффектом и требуются на начальном этапе главным образом с учетом их широкого противовоспалительного действия. В ревматологической практике у ряда пациентов есть возможность обхо-

диться без назначения ГК, в связи с чем оказалось возможным и сравнение когорт пациентов с ГК или без них в схеме лечения. Во многих исследованиях было показано, что назначение ГК – независимый фактор риска развития инфекций [47], катаракты [48], остеопороза [49] и сердечно-сосудистых осложнений [50]. За последнее время отчетливо наметилась тенденция к применению более мягких схем лечения, включая стероид-сберегающие режимы, которые можно рассматривать и в контексте тяжелого течения ААВ. Снижение кумулятивных доз ГК может быть осуществлено за счет ограничения использования пульс-терапии, быстрого снижения дозы ГК *per os* или/и применения изначально меньших доз. Согласно результатам одного ретроспективного исследования отказ от пульс-терапии высокими дозами ГК снижал частоту развития сахарного диабета и тяжелых инфекций без уменьшения эффективности лечения [51]. Эксперты EULAR подчеркивают, что использование пульс-терапии ГК не имеет под собой четких обоснований, в то время как в рекомендациях ACR/VF и KDIGO 2024 сохраняется рекомендация о применении пульс-терапии, в последнем случае опять же с оговоркой о малой доказательности такого подхода. Касательно редуцированных доз ГК, используемых перорально, важно отметить, что такая схема основана на результатах исследования PEXIVAS [52], критериями включения в которое было именно тяжелое течение ААВ (Табл. 5). Несмотря на высокое качество доказательств – PEXIVAS самое крупное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) по ААВ, эксперты EULAR предостерегают от использования более низких доз ГК у пациентов с наличием жизнеугрожающих проявлений, в то же время, в тексте рекомендаций KDIGO от 2024 года

Таблица 5 | Table 5

Дозы глюкокортикоидов,
использованные в исследовании PEXIVAS [52]
Steroid tapering according PEXIVAS protocol [52]

Неделя	<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	Дозы согласно национальным рекомендациям		

такого предупреждения нет. Причинами сохраняющегося скепсиса в отношении более низких доз ГК при тяжелом течении ААВ также может служить факт, что большинство пациентов в исследовании REXIVAS получали ЦФ, в связи с чем сохраняются сомнения касательно эффективности более низких доз ГК при выборе РТМ как основного индукционного агента. Также следует помнить, что несмотря на включение в исследование REXIVAS пациентов с рСКФ <15 мл/мин, в том числе и получавших диализ, средний уровень сывороточного креатинина в подгруппе с редуцированной дозой ГК составлял 320 мкмоль/л.

В недавнем исследовании с участием 65 пациентов с ААВ с поражением почек и средней концентрацией креатинина 422 мкмоль/л оценивалось два режима применения ГК – высокие дозы (1500 мг метил-преднизолона в/в и 40–60 мг/сутки преднизолона внутрь) и низкие дозы (250 мг метил-преднизолона в/в и 30 мг/сутки преднизолона внутрь) [53]. Частота достижения ХБП С5 стадии к 6 и 12 месяцам исследования была сходной, в группе использования высоких доз частота нежелательных явлений была выше, также как и смертность – 26,5% против 6,5% ($p=0,05$), однако при проведении многофакторного анализа статистической значимости различий получено не было. Таким образом, в настоящее время большая часть данных свидетельствует о допустимости использования сниженной дозы ГК при тяжелом течении АНЦА-ГН, однако при решении вопроса об ее применении следует учитывать клиническую картину; в частности, остаются под вопросом ее уместность при уровне креатинина превышающем тот, что был у пациентов, включенных в упомянутые выше исследования – особенно принимая во внимание тот факт, что эффект от ГК наступает быстрее, чем от цитостатических и генно-инженерных препаратов.

Ритуксимаб и циклофосфамид: дозы, режим использования

В отличие от ГК, в рекомендациях по дозировке РТМ в индукционную фазу терапии изменений не произошло; недавний мета-анализ, включавший в себя ретроспективные исследования, выявил, что эффективность и безопасность двух режимов использования – протокол RAVE (по 375 мг/м² еженедельно в течение 4 недель) и протокол, одобренный для использования РТМ в Евросоюзе (1000 мг дважды с интервалом в 2 недели) не отличаются между собой [54]. Последующие исследования не выявили разницы при применении биоаналогов, что значительно повысило доступность данного вида терапии [55, 56].

Дозы ЦФ также сохраняются прежними, допустимо назначение ЦФ как внутривенно, так и перорально, при этом при использовании ЦФ вну-

тривенно реже наблюдается лейкопения, однако у большего числа пациентов возникают рецидивы. Следует отметить, что использование ЦФ перорально остается актуальным. Так, например, ЦФ перорально назначался рядом специалистов во время пандемии COVID-19 для ограничения частоты посещений стационара, и этот режим назначения сохраняется в рекомендациях ACR/VF и KDIGO 2024 года, в отличие от рекомендаций EULAR, в которых этот режим отдельно не обсуждается. Однако необходимо подчеркнуть, что назначение ЦФ внутрь должно осуществляться с коррекцией по рСКФ и возрасту и со строгим учетом кумулятивной дозы, и подходит лишь для определенной когорты высококомплаентных и нацеленных на лечение пациентов.

Что же касается выбора между ЦФ и РТМ для индукционной терапии, то в этом пункте рекомендации в достаточной степени противоречивы. По мнению экспертов KDIGO (версия рекомендаций от 2024 года), использование РТМ у пациентов с тяжелым почечным повреждением ограничено, в связи с чем предпочтение стоит отдавать ЦФ в сочетании с ГК на период 3–6 месяцев. Использование РТМ поддерживается экспертами KDIGO у следующих групп пациентов: дети и подростки, женщины пременопаузального возраста, женщины и мужчины, для которых важной проблемой является риск бесплодия, пожилые астенизированные пациенты, пациенты, у которых важен стероид-сберегающий эффект, пациенты с рецидивирующим течением заболевания и пациенты с носительством Пр3-АНЦА. В ревматологических рекомендациях скорее отдается предпочтение РТМ, в частности в рекомендациях ACR/VF отмечается спорность использования ЦФ, а эксперты EULAR указывают, что использование РТМ и ЦФ равноценно, однако первому агенту следует отдать предпочтение у пациентов с рецидивом и у молодых пациентов (ввиду нежелательных побочных явлений ЦФ, связанных с репродуктивной функцией и увеличением риска онкологических заболеваний), отмечая при этом, что доказательная база недостаточна и что некоторые эксперты отдают предпочтение ЦФ при наличии у пациентов почечной недостаточности и/или диффузного альвеолярного кровотечения. Причина таких различий связана с тем, что в первых исследованиях, посвященных сравнению РТМ и ЦФ, не были включены пациенты с тяжелым почечным поражением; в частности в исследовании RAVE [14] только у 32 пациентов рСКФ была >30 мл/мин, при этом ответ на терапию был сходен в РТМ и ЦФ группах. Данные *post hoc* анализа исследования RAVE свидетельствуют о предпочтительном назначении РТМ пациентам с Пр3-АНЦА в связи с меньшим числом рецидивов к 6 и 12 месяцам наблюдения. В упомянутом выше недавно опубликованном исследовании, проведенном среди 166 пациентов с ААВ и тяжелым поражением почек [31], восстановление почечной

функции при изначально наиболее тяжелом течении (рСКФ <15 мл/мин) чаще наблюдалось на фоне индукционной терапии РТМ – 47% против 30%, $p=0,014$.

Комбинация ЦФ и РТМ не поддерживается экспертами ACR/VF, в рекомендациях EULAR отмечается ЦФ-сберегающий эффект, продемонстрированный в исследованиях RITUXVAS [57] и CYCLoVas [58], однако и тут «двойной режим» не поддерживается в качестве основного. Основные сомнения по поводу комбинации препаратов связаны с ее эффективностью в сравнении с монотерапией РТМ. Как американское, так и европейское ревматологические сообщества упоминают исследование ENDURANCE-1 (NCT03942887), призванное ответить на этот вопрос. Протокол был опубликован в 2022 году [59] и включает в себя две ветви лечения: РТМ 2000 мг плюс ЦФ 3000 мг в сравнении с только РТМ (кумулятивная доза 2000 мг) на фоне стандартной терапии ГК. Рекомендации KDIGO 2024 отмечают допустимость использования комбинации РТМ и ЦФ по протоколу RITUXVAS при тяжелом поражении почек, отмечая меньшее число нежелательных явлений при сопоставимой с применением только ЦФ частотой ремиссии [8]. Следует отметить, что использование комбинации ЦФ и РТМ в целом может быть оправдано для достижения более быстрой ремиссии, так как РТМ начинает раскрывать свой терапевтический эффект позднее, чем ЦФ.

Плазмообмен – да или нет?

Обоснование применения ПО строилось на доминирующей роли АНЦА в моделях патогенеза васкулита, в связи с чем быстрая элиминация антител с помощью ПО могла бы повысить эффект от проводимой ИСТ [60]. После публикации результатов исследования МЕРЕХ в 2007 году [61], ПО в качестве дополнительной терапии стал стандартом для пациентов с ААВ и тяжелым поражением почек и/или диффузным альвеолярным кровотечением [62]. Поперечное исследование с анализом наиболее крупной электронной базы медицинских карт в США с 2016 по 2020 годы продемонстрировало, что у пациентов, которым ПО назначался в начале заболевания, чаще имелись острое повреждение почек (96% против 90%, $p=0,0007$) требующее проведения диализа (52% против 16%, $p<0,0001$), гипоксемия (40% против 16%, $p<0,0001$), потребность в ИВА (13% против 3%, $p=0,0003$). Общая частота назначения ПО составила 20%, при этом исследователи отмечают, что наиболее часто процедуры проводились в городских университетских клиниках. В исследовании не проводился анализ отдаленных исходов, однако внутрибольничная смертность была одинаковой (0,5%) при значительно больших затратах на лечение и пребывание в стационаре [63].

РЕХIVAS планировалось как исследование для расширения показаний к ПО для пациентов с менее тяжелым поражением почек, однако его результаты свидетельствовали об отсутствии дополнительного положительного эффекта, при этом применение ПО повышало риск развития серьезных инфекции в течение 12 месяцев [52]. Необходимо подчеркнуть, что результаты исследования РЕХIVAS были настолько неожиданными, что дискуссия о необходимости ПО скорее была ими стимулирована, нежели завершена. Согласно опросам медицинских специалистов, спустя 2 года после публикации результатов РЕХIVAS большинство использовало бы ПО при концентрации креатинина свыше 500 мкмоль/л – 39% и 52,9% согласно двум опросам Nephrology Journal Club [64]. Проводились также и опросы пациентов (470 респондентов из 13 стран), при этом следует отметить, что «типичным респондентом» была женщина 55-60 лет с диагнозом ГПА, проживающая в США, не получавшая лечение методами экстракорпоральной гемокоррекции. Практически треть респондентов выбирала применение ПО независимо от клинической ситуации (30,9%), и 17% отказывалась от него вне зависимости от клинической ситуации. В многоуровневой множественной логистической регрессии независимыми факторами выбора в пользу ПО были более молодой возраст пациента, опыт заместительной почечной терапии (ЗПТ) и ПО, предложенные клинические сценарии с уровнем креатинина выше 350 мкмоль/л и 450 мкмоль/л [65].

Одним из веских критических аргументов по поводу исследования РЕХIVAS было отсутствие данных биопсии почек, в связи с чем результаты можно было бы объяснить преобладанием склеротических изменений над полулунными, поскольку как то, так и другое клинически характеризуется значительным нарушением функции почек. С другой стороны, в уже упомянутом недавнем американском исследовании пациентов с ААВ и рСКФ <15 мл/мин в подгруппе пациентов, получивших ПО, частота минимальных и умеренных хронических изменений была выше по сравнению с подгруппой не получавших ПО, и характеризовавшихся преобладаем тяжелого нефросклероза. Тем не менее, использование ПО не было ассоциировано с большей частотой восстановления почечной функции к году наблюдения (лог-ранк тест $p=0,141$) [31]. Французской группой исследователей были предложены шкалы для идентификации пациентов, у которых мог бы быть достигнут эффект от использования ПО в виде снижения смертности и потребности в диализе к году наблюдения (Табл. 6) [66].

В настоящее время наиболее значимым в оценке эффективности ПО является мета-анализ, продемонстрировавший отсутствие влияния ПО на смертность, со снижением развития риска ХБП С5, однако не без увеличения риска инфекционных

Таблица 6 | Table 6

Шкалы для идентификации пациентов с потенциальным эффектом от ПО [66]
Scales for identification patients who would be benefit from plasma exchange [66]

Шкала для пациентов с проведенной биопсией почки	Шкала для пациентов без проведенной биопсии почки
Мужской пол «+» 1 балл	Возраст старше 45 лет «-» 2 балла
МПА «+» 5 баллов	МПА «+» 2 балла
Васкулит, ограниченный почками «+» 3 балла	Пр3-АНЦА «-» 5 баллов
Пр3-АНЦА «-» 10 баллов	МПО-АНЦА «-» 2 балла
МПО-АНЦА «-» 3 балла	Концентрация креатинина сыворотки:
Концентрация креатинина сыворотки:	• 251–400 мкмоль/л «+» 4 балла
• 251–400 мкмоль/л «+» 5 баллов	• 401–600 мкмоль/л «+» 6 баллов
• 401–600 мкмоль/л «+» 8 баллов	• Свыше 600 мкмоль/л «+» 11 баллов
• >600 мкмоль/л «+» 16 баллов	
Балл по шкале Brix ≥ 7 «+» 1 балл	
Классификация Berden:	
• Полунный класс «+» 6 баллов	
• Смешанный класс «-» 8 баллов	
Балл свыше 7 оценивается в пользу ПО	Балл свыше 7 оценивается в пользу ПО

МПА – микроскопический полиангиит, АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов, Пр3-АНЦА – антитела к протеиназе 3, МПО-АНЦА – антитела к миелопероксидазе

MPA – microscopic polyangiitis, ANCA – anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, Пр3-АНЦА – ANCA directed to proteinase 3, МПО-АНЦА – ANCA directed to myeloperoxidase

Таблица 7 | Table 7

Показания и режим использования плазмообменов при ААВ согласно рекомендациям KDIGO 2024 [8]
Indications and protocol for plasma exchange according to KDIGO 2024 guidelines [8]

АНЦА-ассоциированный васкулит с тяжелым поражением почек	Диффузное альвеолярное кровотечение с гипоксемией	Ассоциация с анти-ГБМ-антителами
7 процедур в течение максимум 14 дней, объем плазмозамещения – 60 мл/кг, альбумином	Ежедневно до остановки кровотечения, замещение альбумином и свежезамороженной плазмой	Ежедневное в течение 14 дней или пока анти-ГБМ- антитела не перестанут определяться

осложнений [15]. Все приведенные выше противоречия показывают, насколько быстро могут изменяться рекомендации. В частности, в обсуждаемом корпусе руководств наиболее крайнюю позицию занимают рекомендации ACR/VF, которые выступают против рутинного использования ПО при активном АНЦА-ГН и диффузном альвеолярном кровотечении; в то же время, эксперты отмечают, что ПО может применяться у части пациентов с высоким риском прогрессии до ХБП С5, не отвечающих на проводимую терапию, но с учетом рисков развития инфекционных осложнений у конкретного пациента. Важно еще раз подчеркнуть, что рекомендации ACR/AF наиболее ранние и вышли практически сразу после публикации результатов исследования REXIVAS. Согласно рекомендациям EULAR, ПО может быть использован у пациентов с уровнем креатинина >300 мкмоль/л, но при этом не рекомендовано рутинное проведение ПО всем пациентам с диффузным альвеолярным кровотечением. Последний пересмотр рекомендаций KDIGO от 2024 допускает достаточное широкое использование ПО: уровень креатинина >300 мкмоль/л, быстро нарастающая концентрация креатинина, необходимость инициации ЗПТ, диффузное аль-

веолярное кровотечение, перекрестный синдром – комбинация ААВ с анти-ГБМ болезнью (Табл. 7).

**Подходы к индукционной терапии
эозинофильного гранулематоза
с полиангиитом**

С учетом более редкого поражения почек (менее чем у половины пациентов) ЭГПА в нефрологической практике встречается не часто, тем не менее тактику лечения при этом заболевании стоит рассмотреть отдельно. Как уже было упомянуто выше, ЭГПА представляет собой неоднородную группу состояний, характеризующихся эозинофильным или АНЦА-опосредованным воспалением, что формирует крайне вариабельную клиническую картину – от мембранозной нефропатии с нефротическим синдромом до малоиммунного быстро прогрессирующего гломерулонефрита [67, 68]. С учетом того, что любой признак повреждения почек переводит течение васкулита в разряд тяжелого, индукционная терапия должна быть сходна с таковой при МПА и ГПА. В частности, рекомендации ACR/VF 2021, EULAR 2022, и согласительные рекомендации 2023 года [6, 7, 9] в целом не противоречат друг другу – препара-

Таблица 8 | Table 8

Сравнение тактики индукционной терапии согласно различным рекомендациями
(примечание – в таблице не внесена комPLEMENT-блокирующая терапия)

Comparison of induction regimens according different guidelines

ГПА и МПА			
	ACR/VF	EULAR 2022	KDIGO 2024
РТМ/ЦФ	РТМ предпочтительнее ЦФ	РТМ предпочтительнее ЦФ	РТМ или ЦФ
ГК	Низкие дозы ГК	Низкие дозы ГК обсуждаются, однако не рекомендованы	Низкие дозы ГК
Комбинация ЦФ+РТМ	нет	нет	да
ПО	нет	допустимо	допустимо
ЭГПА с поражением почек			
	ACR/VF	EULAR 2022	Согласительные рекомендации от 2023
РТМ/ЦФ	РТМ предпочтительнее	ЦФ предпочтительнее	ЦФ предпочтительнее
ГК		Да, но низкая доза не исследовалась	

ГПА – гранулематоз с полиангиитом, МПА – микроскопический полиангиит, ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, ACR – Американская коллегия ревматологов, VF – общество по изучению васкулитов, EULAR – Европейская лига по борьбе с ревматизмом, KDIGO – инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек, РТМ – ритуксимаб, ЦФ – циклофосфамид, ГК – глюкокортикоиды

ГПА – granulomatosis with polyangiitis, МПА – microscopic polyangiitis, ЭГПА – eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, ACR – American College of Rheumatology, VF – Vasculitis Foundation, EULAR – European Alliance of Associations of Rheumatology, KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcome, РТМ – rituximab, ЦФ – cyclophosphamide, ГК – glucocorticosteroids.

тами выбора для тяжелого течения ЭГПА являются ЦФ и РТМ (Табл. 8). Рекомендации ACR/VF отмечают, что прямых сравнений эффективности РТМ и ЦФ проведено не было, однако АНЦА-серопозитивность и наличие гломерулонефрита делает более предпочтительным РТМ, а кардиомиопатия, поражение ЖКТ и нервной системы – ЦФ. Рекомендации EULAR и согласительные рекомендации 2023 года, напротив, маркируют поражение почек как показание к применению ЦФ в связи с тем, что исследование REOVAS ($n=105$) не продемонстрировало большую эффективность РТМ (кумулятивная доза 2000 мг) в сравнении с ЦФ (9 инфузий в течение 13 недель) [69]. Стоит отметить, что применяемый для лечения рефрактерной астмы препарат меполизумаб (блокатор интерлейкина-5) не рекомендован в качестве индукционной терапии при тяжелом течении ЭГПА ни одной экспертной панелью.

В Таблице 8 приведены основные сведения о выборе тактики индукционной терапии ААВ согласно имеющимся рекомендациям.

КомPLEMENT-блокирующая терапия

Несмотря на то, что комPLEMENT-блокирующая терапия при ААВ широко обсуждается в мире, в России ее использование остается крайне ограниченным ввиду недоступности препарата авакопан, специально разработанного для лечения ААВ. Тем не менее, с учетом наличия такого комPLEMENT-блокирующего препарата как экулизумаб, применяемого при ААВ off-label [70], стоит рассмотреть применение комPLEMENT-блокирующей терапии в контексте АНЦА-ГН.

Как было упомянуто выше, для лечения ААВ основным агентом этой группы препаратов в настоящее время является авакопан, пероральный ингибитор рецептора к С5а, который в комбинации с РТМ или ЦФ может быть использован для индукционной терапии при ГПА или МПА, в том числе и с целью ограничения дозы ГК. Авакопан входит в качестве препарата для индукционной терапии в рекомендации EULAR и KDIGO 2024*, доказательная база основывается прежде всего на результатах крупного исследования ADVOCATE ($n=331$), включавшего пациентов с впервые выявленным ГПА или МПА или рецидивом ААВ, у которых авакопан в дозе 30 мг 2 раза в сутки на фоне стандартной ИСТ сравнивался со сниженной дозой ГК [71]. Первичная конечная точка (ремиссия на 26 неделе) была достигнута у 72,3% пациентов в группе авакопана и у 70,1% пациентов в группе редуцированной дозы ГК, при этом кумулятивная доза ГК при использовании авакопана была ниже на 2,3 г в сравнении с группой ГК без авакопана, что повлияло на более низкий показатель по индексу токсичности глюкокортикоидов (Glucocorticoid Toxicity Index). К 52 неделе частота ремиссии была выше в группе авакопана (65,7%), в сравнении с группой ГК (54,9%). Примечательно, что эффект «восстановления» рСКФ был выше у пациентов с более тяжелым поражением почек, достигая, по данным *post-hoc* анализа 23 из 27 пациентов, максимума в группе с рСКФ <20 мл/мин – 16,1 мл/мин в группе авакопана против 7,7 мл/мин в группе ГК, однако исследование ADVOCATE не включало

* В рекомендациях ACR/AF его нет в связи с датой их выхода

пациентов с рСКФ <15 мл/мин и геморрагическим альвеолитом [71]. Что касается тяжелого повреждения почек с рСКФ <15 мл/мин, то опубликованы три клинических наблюдения пациентов с впервые развившимся тяжелым АНЦА-ГН, потребовавшим проведения ЗПТ, у которых применение авакопана привело к улучшению почечной функции и прекращению диализного лечения. Стоит, впрочем, отметить, что у этих пациентов терапия была крайне агрессивной, помимо ЗПТ во всех трех случаях, включая перекрестный синдром с наличием анти-ГБМ-антител, использовался ПО, а в двух случаях в индукционную фазу использовалась также комбинация РТМ с низкой дозой ЦФ [72]. Кроме того, недавно опубликован анализ подгруппы пациентов исследования ADVOCATE, получавших авакопан на фоне индукционной терапии РТМ, результаты сходны с общей когортой – сохранялся стероид-сберегающий эффект, показатели почечной функции в конце наблюдения в группе авакопана были выше [73]. Таким образом, авакопан, как основной представитель комплемент-блокирующей терапии, способен активно замещать ГК, что позволит в будущем улучшить эффективность и переносимость ИСТ. К сожалению, высокая стоимость препарата явно ограничивает его широкое распространение.

Количество случаев использования экулизумаба в литературе также ограничено, наиболее частый клинический сценарий – резистентность к стандартной терапии при тяжелом поражении почек [70]. Следует отметить, что, как и авакопан, данный препарат влияет на C5 компонент комплемента, однако механизм его действия заключается в блокировке распада C5 на C5b и C5a, что с одной стороны создает схожий терапевтический эффект, но с другой стороны повышает риски инфекции в связи с более значительным ингибированием терминального каскада комплемента.

Поддерживающая терапия

ГПА и МПА. Как можно заключить из изложенного выше, индукционная терапия при АНЦА-ГН характеризуется достаточным разнообразием подходов. Что касается поддерживающей терапии (ПТ), выбор в настоящее время сводится РТМ или азатиоприну (АЗА). Другие цитостатики, такие как метотрексат (МТХ) или микофенолата мофетил (ММФ) являются альтернативами АЗА и могут быть использованы при его непереносимости.

Выбор лекарственного препарата для ПТ и ее длительность не зависят от изначальной тяжести поражения почек и васкулита в целом. В рекомендациях KDIGO 2024 и АЗА, и РТМ стоят в одном рекомендательной пункте, тогда как рекомендации EULAR более категоричны, маркируя АЗА скорее как препарат второй линии. В целом, согласно серии протоколов MAINRITSAN, поддерживаю-

щая терапия РТМ более эффективна по сравнению с АЗА, что было показано как после индукции ЦФ (исследование MAINRITSAN), так и после индукции РТМ [74, 75]. Объединенный анализ всех протоколов MAINRITSAN 1,2,3 продемонстрировал, что в группе фиксированных доз РТМ частота обострений к 84 месяцу была на 62% ниже, чем в группе АЗА. При сравнении двух подходов к введению РТМ – фиксировано, то есть через определенные интервалы, или по требованию, то есть при выявлении АНЦА в сыворотке или при восстановлении числа В19-лимфоцитов, преимущество было за фиксированным режимом, при котором частота обострений была в два раза ниже [76]. Длительность терапии сходна в рекомендательных документах – 24-48 месяцев согласно EULAR и 18-48 месяцев согласно KDIGO 2024, при этом для пациентов с исходно тяжелым поражением почек длительность специально не оговорена. Примечательно, что упомянутый выше объединенный анализ не продемонстрировал статистически-значимых преимуществ 36-месячного введения РТМ в сравнении с 18 месяцами в отношении тяжелых рецидивов, однако наличие потенциальных систематических ошибок заставляет интерпретировать эти результаты с большой осторожностью [77].

Также важно отметить, что в тексте рекомендаций KDIGO 2024 и EULAR (без градации силы и качества доказательств) отмечено, что у пациентов, достигших терминальной стадии болезни почек и/или с МПО-позитивностью без внепочечных проявлений, продолжительная поддерживающей терапия может быть нецелесообразна, а вот наличие внепочечных проявлений даже у пациентов на ЗПТ делает поддерживающую терапию необходимой. В целом в литературе крайне скудны сведения о течении ААВ у пациентов с исходно тяжелым почечным повреждением. В широко цитируемом ретроспективном исследовании, опубликованном в 2009 году, 95 из 523 пациентов нуждались в ЗПТ в дебюте заболевания [78]. Исследователями оценивался риск развития рецидивов до и после старта диализа. У пациентов с ХБП С5 стадии, не получавших диализ, рецидивы возникали с частотой 0,2 эпизода/человеко-лет, сходная частота рецидивов была и у пациентов без ХБП С5 – 0,16 эпизодов/человеко-лет, тогда как у пациентов с ХБП С5А частота рецидивов снижалась до 0,08/человеко-лет ($p=0,0012$). Интересно, что в гораздо более ранней работе 1998 года с меньшей выборкой были получены сходные результаты – 0,09 эпизодов/человеко-лет, что свидетельствует о вероятном достижении предела эффективности терапии на тот момент [79]. Тем не менее, общее количество обострений васкулита было слишком невелико, чтобы оценить влияние иммуносупрессии на частоту обострений, в связи с чем неясно, связана ли низкая частота рецидивов с ИСТ или естественным «выцветанием» заболевания. При этом в группе получавших ИСТ частота

инфекционных осложнений была выше – 1,94 эпизода/человеко-лет против 1,03 эпизода/человеко-лет ($p < 0,0001$). По данным французского регистра 229 пациентов с ГПА и МПА на диализе, частота рецидивов до диализа составляла 51 случай на 100 человеко-лет, а после начала диализа – 6 случаев на 100 человеко-лет, при этом риск инфекций был практически в два раза выше у пациентов, получающих ЗПТ. В этом исследовании не проводилось сравнение пациентов на ЗПТ с или без ИСТ, однако из 106 пациентов на диализе, перенесших хотя бы одну тяжелую инфекцию, 54% получали ГК и/или ЦФ либо РТМ [80]. Интересно отметить, что, несмотря на недавнюю дату публикации французского регистра (2021 год), в исследование вошли пациенты, наблюдавшиеся с 2008 по 2012 гг., то есть терапия основывалась на тот момент на рекомендациях EULAR от 2009 года, в которые вошел только что опубликованный к тому времени протокол CYCLOPS [81] без отдаленных исходов, а РТМ указан как препарат второй линии для рецидивирующей или резистентной к ЦФ формы васкулита [82]. Метаанализ 22 исследований также подтвердил указанные тенденции, однако включенные исследования характеризовались большой гетерогенностью – $I^2=99,6\%$ для частоты инфекций и $I^2=46,6\%$ для частоты рецидива, что затрудняет его интерпретацию [83].

ЭГПА. ПТ отличается при тяжелом и нетяжелом течении данной формы васкулита, при этом в первом в случае может быть использованы комбинации ГК с РТМ, меполизумабом или/и цитостатическими препаратами (преимущественно АЗА, МТХ, лефлуноמיד), во втором – ГК с меполизумабом. Согласительные рекомендации, равно как и эксперты EULAR отмечают ограниченность данных, сводящихся в основном к наблюдательным исследованиям [7, 9], при этом единственным цитируемым проспективным исследованием по ПТ среди пациентов с ЭГПА тяжелого течения оказалось сравнение МТХ с ЦФ в небольшой выборке ($n=30$). Разницы в частоте рецидивов не было выявлено, однако с учетом того, что второй цитостатик сопряжен с большим числом

нежелательных явлений, данная схема не была рекомендована к применению [84].

Заключение

Выбор тактики ведения тяжелого АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита затрудняется нечеткостью определений этого термина, поскольку само наличие признаков поражения почек, согласно всем рекомендациям, обуславливает необходимость более агрессивных схем ИСТ. Выполнение биопсии почки не всегда возможно у таких пациентов в дебюте, но явно необходимо для решения вопроса о своевременном завершении ИСТ при формировании тотального гломерулосклероза и при отсутствии проявлений активного внепочечного васкулита. Количество исследований, проведенных у пациентов с высоким уровнем сывороточного креатинина и, соответственно, низкой рСКФ, крайне ограничено, и даже в крупных работах при анализе подгрупп можно выявить лишь небольшое количество таких пациентов, что делает доказательную базу рекомендаций менее прочной. Поэтому именно согласительные документы обеспечивают необходимой «арсенал» знаний о возможных вариантах иммуносупрессии. Важно также иметь в виду, что и сами авторы международных рекомендаций могут отступать от них, используя как метил-преднизолон в виде пульс-терапии, так и ПО с комбинацией различных препаратов в попытке интенсификации режима для сохранения почечной функции. Дальнейшие исследования, в том числе ретроспективного характера, позволят получить больше сведений о данной группе пациентов. И, наконец, следует сказать, что неутвержденный до настоящего времени проект Клинических рекомендаций РФ 2021 года «Поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах (АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит)» [85] может оказаться полезен русскоязычному читателю в качестве справочной информации, хотя, как явствует из всего вышесказанного, уже требует обновления в свете появившихся за последние три года новых данных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Вклад авторов:

А.С.З. – разработка концепции, поиск и анализ литературы, написание текста. Е.В.З. – разработка концепции, поиск и анализ литературы, написание и редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

Author's contribution:

A.S.Z. – conceptualization, literature search and analysis, text writing. E.V.Z. – conceptualization, literature search and analysis, text writing and editing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Информация об авторах:

Зыкова Анастасия Сергеевна – канд. мед. наук, врач клинико-диагностического отделения Межкрупного нефрологического центра ММНKC Боткинская больница ДЗМ, ассистент кафедры внутренних болезней Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, ORCID: 0000-0002-7674-8643, e-mail: ansezy@gmail.com

Захарова Елена Викторовна – канд. мед. наук, заведующая нефрологическим отделением №24, ст.н.с. ММНKC Боткинская больница ДЗМ, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа РМАНПО, доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО Российский университет медицины, Москва, <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>, e-mail: helena.zakharova@gmail.com

Author's information:

Zykova Anastasia S., <https://orcid.org/0000-0002-7674-8643>, e-mail: ansezy@gmail.com

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

Список литературы

1. *Jennette J.C.* Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol.* 2013.17(5):603-606. doi: 10.1007/s10157-013-0869-6
2. *Jennette J.C., Falk R.J.* Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med.* 1997. 337(21):1512-23. doi: 10.1056/nejm199711203372106
3. *Lane S.E., Watts R.A., Shepstone L. et al.* Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM.* 2005. 98(2):97-111. doi: 10.1093/qjmed/hci015
4. *Tan J.A., Dehghan N., Chen W. et al.* Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2017. 76:1566-1574. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210942
5. *Wallace Z.S., Fu X., Harkness T., Stone J.H. et al.* All-cause and cause-specific mortality in ANCA-associated vasculitis: overall and according to ANCA type. *Rheumatology (Oxford).* 2020. 59(9):2308-2315. doi: 10.1093/rheumatology/kez589
6. *Chung S.A., Langford C.A., Maz M. et al.* 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021. 73(8):1088-1105. doi: 10.1002/acr.24634
7. *Hellmich B., Sanchez-Alamo B., Schirmer J.H. et al.* EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024. 83(1):30-47. doi: 10.1136/ard-2022-223764
8. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group.* KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Kidney Int.* 2024. 105(3S):S71-S116. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.008
9. *Emmi G., Bettiol A., Gelain E. et al.* Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2023. 19(6):378-393. doi: 10.1038/s41584-023-00958-w
10. *Talarico R., Marinello D., Bombardieri S. et al.* Clinical practice guidelines adherence, knowledge and awareness in rare and complex connective tissue diseases across Europe: results from the first ERN ReCONNECT survey. *RMD Open.* 2020. 6(2):0. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001344
11. *Stengel B., Muenz D., Tu C. et al.* Adherence to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Guideline in Nephrology Practice Across Countries. *Kidney Int Rep.* 2020. 6(2):437-448. doi: 10.1016/j.ekir.2020.11.039
12. *Layckx V.A., Tuttle K.R., Abdellatif D. et al.* Mind the gap in kidney care: translating what we know into what we do. *Kidney Int.* 2024. 105(3):406-417. doi: 10.1016/j.kint.2023.12.003
13. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group.* KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021. 100(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021
14. *Stone J.H., Merkel P.A., Spiera R. et al.* Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010. 363(3):221-232. doi: 10.1056/nejmoa0909905
15. *Walsh M., Collister D., Zeng L. et al.* Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis. *BMJ Rapid Recommendations Group.* The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022. 376:e064604. doi: 10.1136/bmj-2021-064604
16. *Guillevin L., Lhote F., Gayraud M. et al.* Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore).* 1996. 75(1):17-28. doi: 10.1097/00005792-199601000-00003
17. *Guillevin L., Pagnoux C., Seror R. et al.* The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore).* 2011. 90(1):19-27. doi:10.1097/md.0b013e318205a4c6
18. *Baier E., Tampe D., Hakroush S. et al.* Low levels of hemoglobin associate with critical illness and predict disease course in patients with ANCA-associated renal vasculitis. *Sci Rep.* 2022. 12(1):18736. doi: 10.1038/s41598-022-23313-7
19. *Biscetti F., Carbonella A., Parisi F. et al.* The prognostic significance of the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) with systemic vasculitis patients transferred to the intensive care unit (ICU). *Medicine (Baltimore).* 2016. 95(48):e5506. doi: 10.1097/md.0000000000005506
20. *Leavitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A. 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.
21. *Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T. 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.
22. *Suppiat R., Robson J.C., Grayson P.C. et al.* 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic

- polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022. 74:400-406. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221796
23. Robson J.C., Grayson P.C., Ponte C. et al. 2022 American college of rheumatology/European alliance of associations for rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022. 74:386-392. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221795
24. Grayson P.C., Ponte C., Suppiab R. et al. 2022 American college of rheumatology/European alliance of associations for rheumatology classification criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022. 81:309-314. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221794
25. Pyo J.Y., Lee L.E., Park Y.B., Lee S.W. Comparison of the 2022 ACR/EULAR Classification Criteria for Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis with Previous Criteria. *Yonsei Med J.* 2023. 64(1):11-17. doi: 10.3349/ymj.2022.0435
26. Berden A.E., Ferrario F., Hagen E.C. et al. Histopathologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010. 21(10):1628-1636. doi: 10.1681/asn.2010050477
27. Sethi S., Haas M., Markowitz G.S. et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol.* 2016. 27(5):1278-1287. doi: 10.1681/asn.2015060612
28. Brix S.R., 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
29. Casal Moura M.C., Fervenza F.C., Warrington K. et al. Combined activity and chronicity score for prognostic assessment in ANCA-associated vasculitis with glomerulonephritis. #5127. 60th ERA Congress. 2023 Milan. Available at: https://academic.oup.com/ndt/article/38/Supplement_1/gfad063a_5127/7195645
30. Bate S., McGovern D., Costigliolo F., Tan P.G. et al. The Improved Kidney Risk Score in ANCA-Associated Vasculitis for Clinical Practice and Trials. *J Am Soc Nephrol.* 2024. 35(3):335-346. doi: 10.1681/asn.000000000000274
31. Casal Moura M., Zubidat D., Liebana M.P. et al. Predictive Factors of Renal Recovery and Progression to End-Stage Kidney Disease in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis With Severe Kidney Disease. *Kidney Int Rep.* 2024. 9(5):1284-1297. doi: 10.1016/j.ekir.2024.02.1431
32. Bossuyt X., Cohen Tervaert J.W., Arimura Y. et al. Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017. 13: 683-692. doi.org/10.1038/nrrheum.2017.140
33. Savige J., Gillis D., Benson E. et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol.* 1999. 111(4):507-513. doi: 10.1093/ajcp/111.4.507
34. Healy B., Bibby S., Steele R. et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and myeloperoxidase autoantibodies in clinical expression of Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2013. 131(2):571-576. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.058
35. Lyons P.A., Peters J.E., Alberici F. et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun.* 2019. 10: 5120. doi.org/10.1038/s41467-019-12515-9
36. Comarmond C., Pagnoux C., Khlif M. et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013. 65(1):270-281. doi: 10.1002/art.37721
37. Зыкова А.С. Диссертация на соискание ученой степени кандидата мед.наук. Особенности клинической картины и течения АНЦА-ассоциированных васкулитов в зависимости от типа антител к цитоплазме нейтрофилов. 2020.
- Zykova A.S. Dissertatsiya na soiskanie uchenoy stepeni kandidata med. nauk. Osobennosti klinicheskoy kartiny i techeniya ANCA-assotsiirovannykh vaskulitov v zavisimosti ot tipa antitel k cytoplazme neutrofilov. 2020 (In Russian)
38. Ronsin C., Georges M., Chapelet-Debout A. et al. ANCA-Negative Pauci-immune Necrotizing Glomerulonephritis: A Case Series and a New Clinical Classification. *Am J Kidney Dis.* 2022. 79(1):56-68.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.03.027
39. Floyd L., Morris A.D., Elsayed M.E., Shetty A. et al. A Meta-Analysis and Cohort Study of Histopathologic and Clinical Outcomes in ANCA-Negative versus -Positive Vasculitis. *Kidney360.* 2023. 4(1):69-77. doi: 10.34067/kid.0003892022
40. Zakharova E., Zykova A., Makarova T. et al. Kidney Pathology and Outcomes in ANCA-Associated Vasculitis: Retrospective Analysis of 85 Patients. *Kidney Dial.* 2021. 1:61-73
41. de Joode A.A., Sanders J.S., Stegeman C.A. Renal survival in proteinase 3 and myeloperoxidase ANCA-associated systemic vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013. 8(10):1709-1717. doi: 10.2215/cjn.01020113
42. Lionaki S., Blyth E.R., Hogan S.L. 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
43. Tervaert J.W., Goldschmeding R., Elema J.D. et al. Autoantibodies against myeloid lysosomal enzymes in crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1990. 37(2):799-806. doi: 10.1038/ki.
44. Hirayama K., Kobayashi M., Hashimoto Y. et al. Treatment with the purine synthesis inhibitor mizoribine for ANCA-associated renal vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 2004. 44(1):57-63. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.03.030
45. Mase K., Saito C., Usui J. et al. The efficacy and safety of mizoribine for maintenance therapy in patients with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated vasculitis: the usefulness of serum mizoribine monitoring. *Clin Exp Nephrol.* 2022. 26(11):1092-1099. doi: 10.1007/s10157-022-02253-6
46. Vasculitis Damage Index [Internet]. Available at: <https://www.unn.no/siteassets/documents/Kvalitetsregistre/Norsk-Vaskulittregister-og-biobank/VDI.pdf>. Accessed at July 28, 2024
47. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R. et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002. 46(9):2294-2300. doi: 10.1002/art.10529
48. Jobling A.I., Augusteyn R.C. What causes steroid cataracts? A review of steroid-induced posterior subcapsular cataracts. *Clin Exp Optom.* 2002. 85(2):61-75. doi: 10.1111/j.1444-0938.2002.

tb03011.x

49. Saag K.G., Koehnke R., Caldwell J.R. *et al.* Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med.* 1994. 96(2):115-123. doi: 10.1016/0002-9343(94)90131-7
50. Ruyssen-Witrand A., Fautrel B., Saraux A. *et al.* Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine.* 2011. 78(1):23-30. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.02.040
51. Chanouzas D., McGregor J.A.G., Nightingale P. *et al.* Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated Vasculitis: a multi-center retrospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2019. 20(1):58. doi: 10.1186/s12882-019-1226-0
52. Walsh M., Merkel P.A., Peb C.A. *et al.* PEXIVAS Investigators. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020. 382(7):622-631. doi: 10.1056/nejmoa1803537
53. Floyd L., Morris A.D., Shetty A. *et al.* Low-Dose Intravenous Methylprednisolone in Remission Induction Therapy for ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney360.* 2023. 4(9):e1286-e1292. doi: 10.34067/kid.0000000000000222
54. Bénard V., Farhat C., Zarandi-Nowroozi M. *et al.* Comparison of two rituximab induction regimens for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: systematic review and meta-analysis. *ACR Open Rheumatol.* 2021. 3:484-494. doi: 10.1002/acr2.11274
55. Mittal S., Naidu G.S.R.S.N.K., Jha S. *et al.* Experience with similar biologic rituximab in 77 patients of granulomatosis with polyangiitis—a real-life experience. *Clin Rheumatol.* 2021. 40:645-651. doi:10.1007/s10067-020-05261-7
56. Kwon H.C., Kim M.K., Song J.J. *et al.* Rituximab biosimilar prevents poor outcomes of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis as effectively as rituximab originator. *Yonsei Med J.* 2020. 61:712-719. doi:10.3349/ymj.2020.61.8.712
57. Jones R.B., Tervaert J.W., Hauser T. *et al.* European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010. 363:211-220. doi: 10.1056/nejmoa0909169
58. Mansfield N., Hamour S., Habib A.M. *et al.* Prolonged disease-free remission following rituximab and low-dose cyclophosphamide therapy for renal ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011. 26:3280-3286. doi:10.1093/ndt/gfr127
59. Dirikgil E., van Leeuwen J.R., Bredenvold O.W. *et al.* Exploring Durable Remission with Rituximab in ANCA-associated vasculitis (ENDURANCE trial): protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2022. 12(9):e061339. doi: 10.1136/bmjopen-2022-061339
60. Xiao H., Heeringa P., Hu P. *et al.* Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest.* 2002. 110:955-963. doi: 10.1172/jci15918
61. Jayne D.R., Gaskin G., Rasmussen N. *et al.* European Vasculitis Study Group. 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
62. Yates M., Watts R.A., Bajema I.M. *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
63. Tao J., Yasui O.W., Kamdar N.S. *et al.* Plasmapheresis in ANCA-Associated Vasculitis with Active Kidney Involvement in the United States (2016-2020): A Cross-Sectional Study. *Kidney360.* 2024. Epub ahead of print. doi: 10.34067/kid.0000000000000496
64. Plasma Exchange and Vasculitis: the infamous debate of to PLEX or not to PLEX in AAV? [Internet]. Available at: <https://www.nephjc.com/news/2022/4/12/tentweetnephjc-does-plex-in-vasculitis?rq=Anca>. Accessed July 28, 2024
65. Collister D., Farrar M., Farrar L. *et al.* Plasma Exchange for ANCA-Associated Vasculitis: An International Survey of Patient Preferences. *Kidney Med.* 2022. 5(3):1005-1009. doi: 10.1016/j.xkme.2022.100595
66. Nezam D., Porcher R., Grolleau F. *et al.* Kidney Histopathology Can Predict Kidney Function in ANCA-Associated Vasculitides with Acute Kidney Injury Treated with Plasma Exchanges. *J Am Soc Nephrol.* 2022. 33(3):628-637. doi: 10.1681/asn.2021060771
67. Durel C.A., Sinico R.A., Teixeira V. *et al.* Renal involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): a multicentric retrospective study of 63 biopsy-proven cases. *Rheumatology (Oxford).* 2021. 60(1):359-365. doi: 10.1093/rheumatology/keaa416
68. Doreille A., Buob D., Bay P. *et al.* Renal Involvement in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Kidney Int Rep.* 2021. 6(10):2718-2721. doi: 10.1016/j.ekir.2021.07.002
69. Terrier B., Pugno G., Claire de Moreuil P.G. *et al.* Rituximab versus conventional therapeutic strategy for remission induction in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a double-blind, randomized, controlled trial. *ACR Convergence* 2021. L21. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/rituximab-versus-conventional-therapeutic-strategy-for-remission-induction-in-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-a-double-blind-randomized-controlled-trial/>
70. Huizenga N., Zonozi R., Rosenthal J. *et al.* Treatment of Aggressive Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis With Eculizumab. *Kidney Int Rep.* 2019. 5(4):542-545. doi: 10.1016/j.ekir.2019.11.021
71. Cortazar F.B., Niles J.L., Jayne D. *et al.* Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. *Kidney Int Rep.* 2023. 8: 860-870. doi: 10.1016/j.ekir.2023.01.039
72. Cortazar F.B., Cerda J., Dhanani R. *et al.* Avacopan in Patients With Rapidly Progressive Glomerulonephritis Requiring Dialysis. *Kidney Int Rep.* 2023. 8(8):1687-1691. doi: 10.1016/j.ekir.2023.05.017
73. 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.* 2024. 83(2):223-232. doi: 10.1136/ard-2023-224816
74. 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

75. *Smith R.M., Jones R.B., Specks U. et al.* Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2023. 82(7):937-944. doi: 10.1136/ard-2022-223559
76. *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.* 2024. 83(2):233-241. doi: 10.1136/ard-2023-224623.
77. Duration of Rituximab maintenance in ANCA-associated vasculitis [Internet]. Available at: <https://ard.bmj.com/content/83/2/233.responses>. Accessed at July 2024
78. *Lionaki S., Hogan S.L., Jennette C.E. 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
79. *Allen A., Pusey C., Gaskin G.* Outcome of renal replacement therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 1998. 9(7):1258-1263. doi: 10.1681/asn.v9i71258
80. *Kauffmann M., Bobot M., Robert T.* Disease activity and adverse events in patients with ANCA-associated vasculitides undergoing long-term dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021. 11: 1665-1675. doi: 10.2215/cjn.03190321
81. *de Groot K., Harper L., Jayne D. 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
82. *Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M.C. et al.* EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009. 68:310-317. doi: 10.1136/ard.2008.088096
83. *Pope V., Sivashanmugathas V., Moodley D. et al.* Outcomes in ANCA-associated vasculitis patients with end-stage kidney disease on renal replacement therapy-A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2023. 60:152189. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152189
84. *van Dam LS, Dirikgil E., Bredewold E.W., Ray A. et al.* PR3-ancas predict relapses in ANCA-associated vasculitis patients after rituximab. *Nephrol Dial Transplant.* 2021. 36:1408-1417. doi:10.1093/ndt/gfaa066
85. Проекты клинических рекомендаций РФ. Поражение почек при ANCA-ассоциированных васкулитах (ANCA-ассоциированный гломерулонефрит). Доступно по ссылке: <https://rusnephrology.org/professional/gudlines/>. Дата обращения: 22.08.2024
- Projects of Russian clinical recommendations. Kidney damage in ANCA-associated vasculitis (ANCA-associated glomerulonephritis). Available at: <https://rusnephrology.org/professional/gudlines/> Accessed August, 22, 2024 (In Russian)

Дата получения статьи: 13.08.2024

Дата принятия к печати: 22.08.2024

Submitted: 13.08.2024

Accepted: 22.08.2024