

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-4-397-434

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ KDIGO 2024
ПО ВЕДЕНИЮ ВАСКУЛИТА, АССОЦИИРОВАННОГО
С АНТИТЕЛАМИ К ЦИТОПЛАЗМЕ НЕЙТРОФИЛОВ (АНЦА)**

**KDIGO 2024 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE
FOR THE MANAGEMENT OF ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC
ANTIBODY (ANCA)-ASSOCIATED VASCULITIS**



Перевод на русский язык Н.М. Буланова под редакцией Е.В. Захаровой

Перевод осуществлен по инициативе РДО и одобрен KDIGO

Translated into Russian by N.M. Bulanov, edited by E.V. Zakharova

Translation initiated by RDS and approved by KDIGO

Для цитирования: Клинические практические рекомендации KDIGO 2024 по ведению васкулита, ассоциированного с анти-телами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). Перевод на русский язык Н.М. Буланова под редакцией Е.В. Захаровой. Нефрология и диализ. 2024. 26(4):397-434. doi: 10.28996/2618-9801-2024-4-397-434

For citation: KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. Translated into Russian by N.M. Bulanov, edited by E.V. Zakharova. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(4):397-434. doi: 10.28996/2618-9801-2024-4-397-434

СОДЕРЖАНИЕ

Клинические практические рекомендации KDIGO 2024 по ведению васкулита, ассоциированного с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА)

399	Рисунки
400	Исполнительный комитет KDIGO
401	Ключевые обозначения
402	Номенклатура ХБП
403	Коэффициенты пересчета
404	Список сокращений
405	Уведомления
406	Предисловие
407	Состав рабочей группы
408	Резюме
409	Основные положения рекомендаций и практических советов
415	Васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА)
432	Список литературы

Эта статья опубликована как часть выпуска журнала, спонсируемая Инициативой по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes/(KDIGO). Мнения и взгляды, высказанные в этой статье – это мнения и взгляды ее авторов, и они не обязательно отражают мнения или рекомендации Международного общества нефрологов (International Society of Nephrology) или издательства Elsevier. Дозировки, показания и методы использования продуктов, на которые ссылаются авторы статьи, могут отражать их клинический опыт или быть получены из медицинской литературы и других клинических источников. Вследствие различий между результатами, полученными *in vitro* и *in vivo*, и между лабораторными моделями на животных и клиническими данными, полученными у человека, данные *in vitro* и у животных не обязательно коррелируют с клиническими результатами.

РИСУНКИ

- 409 Рисунок 1. Стратегия выполнения биопсии почки при подозрении на васкулит с поражением почек
- 416 Рисунок 2. Определения активности заболевания, ремиссии, рецидива и рефрактерного течения при ААВ
- 417 Рисунок 3. Диагностический поиск при быстро прогрессирующем гломерулонефрите
- 417 Рисунок 4. Частота поражения различных органов при ААВ
- 418 Рисунок 5. Гистопатологическая классификация АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита
- 410 Рисунок 6. Схемы лечения ААВ
- 411 Рисунок 7. Факторы, влияющие на выбор между ритуксимабом и циклофосфамидом для индукционной терапии ААВ
- 411 Рисунок 8. Выбор способа введения циклофосфамида при ААВ
- 412 Рисунок 9. Схема снижения дозы преднизолона при ААВ
- 412 Рисунок 10. Дозирование иммуносупрессивных препаратов для лечения ААВ
- 426 Рисунок 11. Дозы и частота плазмообменов для лечения ААВ
- 413 Рисунок 12. Факторы риска рецидива ААВ
- 413 Рисунок 13. Выбор между ритуксимабом и азатиоприном для поддерживающей терапии ААВ
- 414 Рисунок 14. Дозирование иммуносупрессивных препаратов и продолжительность их применения для поддержания ремиссии ААВ

ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЙ КОМИТЕТ KDIGO

Гарабед Эжноян
Норбер Лемер
Сопредседатели – основатели KDIGO

Вольфганг Винкельмайер
Экс-сопредседатель KDIGO

Мишель Жадуль
Сопредседатель KDIGO

Морган Грэмс
Сопредседатель KDIGO

Глория Ашунтантанг
Сунита Баванандан
Ирен де Лурд Норона
Мишель Денбур
Дженифер Флит
Масафуми Фукагава
Иоахим Айкс
Мег Жардин
Маркус Кеттлер

Мишель О'Шонесси
Патрик Россиньоль
Поль Сивенс
Рита Сури
Сидней Танг
Ирма Чохонелидзе
Марчелло Тонелли
Вольфганг Винкельмайер

Персонал KDIGO

Джон Дэвис, Главный исполнительный директор
Даниэлла Грин, Исполнительный директор
Мелисса Томпсон, Главный операционный директор
Майкл Чонг, Главный научный сотрудник
Эми Эрли, Директор по разработке рекомендаций
Дженифер Кинг, Директор по Медицинским текстам
Таня Грин, Директор по мероприятиям
Кэтлин Конн, Директор по связям
Корал Чижевски, Координатор по мероприятиям

Ключевые обозначения

НОМЕНКЛАТУРА И ОПИСАНИЕ ОЦЕНОК РЕКОМЕНДАЦИЙ

Для каждой Рекомендации её сила обозначена как **Уровень 1** или **Уровень 2**, а убедительность поддерживающих доказательств – как **A, B, C** или **D**.

Градация	Значение		
	Для пациентов	Для клиницистов	Для организаторов
Уровень 1 "Сильный" "Мы рекомендуем"	Большинство пациентов в вашей ситуации предпочли бы рекомендуемый курс лечения, и лишь небольшая часть этого не сделала бы	Большинству пациентов следует провести рекомендованный курс лечения	Рекомендацию можно рассматривать как аргумент в разработке политики с сфере организации здравоохранения и как критерий эффективности медицинской помощи
Уровень 2 "Слабый" "Мы предлагаем"	Большая часть пациентов в вашей ситуации выбрали бы рекомендуемый курс лечения, но многие этого бы не сделали	Разные варианты подойдут для разных пациентов. Каждому пациенту нужна помощь в принятии управленческого решения, соответствующего его ценностям и предпочтениям	Рекомендация, вероятно, потребует серьезного обсуждения и участия заинтересованных сторон, прежде чем можно будет выработать организационные решения
Градация	Качество доказательств	Значение	
A	Высокое	Мы уверены, что истинный эффект близок к оценке эффекта	
B	Умеренное	Истинный эффект, вероятно, будет близок к оценке эффекта, но есть вероятность, что он существенно отличается	
C	Низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от оценки эффекта	
D	Очень низкое	Оценка эффекта очень неопределенна, и часто она будет далека от истинного эффекта	

ТЕКУЩАЯ НОМЕНКЛАТУРА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (ХБП), ИСПОЛЬЗУЕМАЯ KDIGO

ХБП определяется как нарушение структуры или функции почек, которые существуют >3 месяцев и оказывают влияние на состояние здоровья. ХБП классифицируется на основании Причины (Cause), категории СКФ (GFR) и категории Альбуминурии (Albuminuria) – классификация ПСА (CGA).

KDIGO: прогноз ХБП на основании категорий СКФ и альбуминурии				Категории персистирующей альбуминурии Описание и уровень		
				A1	A2	A3
				Нормальный или слегка повышенный	Умеренно повышенный	Значительно повышенный
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73 м²) Описание и уровень	C1	Нормальная или высокая	≥90			
	C2	Слегка сниженная	60-89			
	C3a	Слегка-умеренно сниженная	45-59			
	C3b	Умеренно-значительно сниженная	30-44			
	C4	Значительно сниженная	15-29			
	C5	Почечная недостаточность	<15			

Зеленый – низкий риск (если нет других маркеров болезни почек, то нет ХБП); желтый – умеренный риск; оранжевый – высокий риск; красный – очень высокий риск. СКФ, скорость клубочковой фильтрации.

КОЭФФИЦИЕНТЫ ПЕРЕСЧЕТА ОБЫЧНЫХ ЕДИНИЦ В ЕДИНИЦЫ СИ

Обычные единицы измерения		Коэффициент перевода	Единицы СИ
Альбумин	г/дл	10	г/л
Креатинин	мг/дл	88,4	мкмоль/л
Клиренс креатинина	мл/мин	0,01667	мл/сек
Циклоспорин	нг/мл	0,832	нмоль/л
Микофеноловая кислота	мкг/мл	3,12	мкмоль/л
Отношение белка к креатинину	мг/г	0,113	мг/ммоль

Система СИ – международная система единиц
Примечание: обычная единица × коэффициент перевода = единица СИ.

СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ КАТЕГОРИЯМИ АЛЬБУМИНУРИИ И ПРОТЕИНУРИИ

Показатель	Категории		
	Нормальный или слегка повышен (A1)	Умеренно повышен (A2)	Сильно повышен (A3)
СЭА (мг/день)	<30	30–300	>300
СЭБ (мг/день)	<150	150–500	>500
ОАК			
(мг/ммоль)	<3	3–30	>30
(мг/г)	<30	30–300	>300
ОБК			
(мг/ммоль)	<15	15–50	>50
(мг/г)	<150	150–500	>500
Полоска на выявление белка	отрицательно или следы	следы или +	+ или более

ОАК – отношение альбумина к креатинину; СЭА – скорость экскреции альбумина; ОБК – отношение белок-креатинин; СЭБ – скорость экскреции белка. Соотношения между методами измерения внутри категории не совпадают точно. Например, соотношение между СЭА и ОАК, а также между СЭБ и ОБК основано на предположении, что средняя скорость экскреции креатинина составляет приблизительно 1,0 г/сут или 10 ммоль/сут. Преобразования округлены по прагматическим соображениям. (Для точного перевода из мг/г креатинина в мг/ммоль креатинина умножьте на 0,113.) Экскреция креатинина варьирует в зависимости от возраста, пола, расы и рациона питания; поэтому соотношение между этими категориями является лишь приблизительным. Взаимосвязь между результатами анализа мочи с помощью реагентов и другими показателями зависит от концентрации мочи.

Список сокращений

ААВ	АНЦА-ассоциированный васкулит	ОР	Относительный риск
АНЦА	Антитела к цитоплазме нейтрофилов	ОШ	Отношение шансов
в/в	внутривенно	ПРЗ	Протеиназа-3
ГБМ	Гломерулярная базальная мембрана	РКИ	Рандомизированное контролируемое исследование
ГОД	Группа обзора доказательств	рСКФ	Расчетная скорость клубочковой фильтрации
ГПА	Гранулематоз с полиангиитом	СКр	Креатинин сыворотки
ДИ	Доверительный интервал	СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
ММФ	Микофенолата мофетил	ТМП-СМК	Триметоприм-сульфаметоксазол
МПО	Миелопероксидаза	ЭГПА	Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом
МФК	Микофеноловая кислота	IgG	иммуноглобулин G
НЭКГН	Некротизирующий и экстракапиллярный гломерулонефрит	KDIGO	Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек
ОПП	Острое повреждение почек		

Уведомления

РАЗДЕЛ I: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Эти Клинические практические рекомендации основаны на результатах поиска литературы, проведенного в июле 2022 года и обновленного в апреле 2023 года. Рекомендации разработаны для того, чтобы помочь клиницистам в принятии решений. Рекомендации не предназначены для определения стандарта лечения и не должны интерпретироваться как предписывающие исключительный курс лечения. Различия в практике будут неизбежно и уместно возникать, когда врачи будут учитывать потребности отдельных пациентов, доступные ресурсы и ограничения, характерные только для конкретного учреждения или типа практики. Медицинские работники, использующие эти рекомендации, должны решить, как применить их в своей собственной клинической практике.

РАЗДЕЛ II: РАСКРЫТИЕ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ

Инициатива по Улучшению Глобальных Исходов Заболеваний Почек (KDIGO) прилагает все усилия, чтобы избежать любых фактических или обоснованно предполагаемых конфликтов интересов, которые могут возникнуть из-за внешних отношений или личных, профессиональных или деловых интересов члена Рабочей группы. Все члены Рабочей группы должны были заполнить, подписать и представить форму раскрытия информации и подтверждения, в которой указаны все такие отношения, которые могут быть восприняты как фактические конфликты интересов. Этот документ обновляется ежегодно, и информация соответствующим образом корректируется. Вся представленная информация публикуется полностью в конце этого документа в разделе "Раскрытие информации членами Рабочей группы" и хранится в файле KDIGO.

Copyright © 2023, KDIGO. Опубликовано Elsevier Inc. от имени Международного общества нефрологов. Это статья размещена в открытом доступе под лицензией CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). Отдельные копии могут быть сделаны для личного использования в соответствии с национальным законодательством об авторском праве. Для учебных заведений, желающих сделать ксерокопии для некоммерческого использования в образовательных целях, действуют специальные тарифы. Никакая часть этой публикации не может быть воспроизведена, изменена или передана в любой форме или любыми средствами, электронными или механическими, включая фотокопирование, запись или любую систему хранения и поиска информации, без письменного разрешения KDIGO. Подробную информацию о том, как запросить репринт, разрешение на воспроизведение или перевод, а также дополнительную информацию о политике разрешений KDIGO можно получить, связавшись с Мелиссой Томпсон, главным операционным директором KDIGO, по адресу melissa.thompson@kdigo.org.

Ни KDIGO, ни журнал *Kidney International*, ни авторы, ни участники подготовки публикации или редакторы не несут и не могут нести никакой ответственности за любые прямые, не прямые, случайные или намеренные убытки (включая не ограниченные размером потери прибыли) или любой вред/ущерб, причиненный людям или их имуществу, вызванные по любой теории ответственности в результате контрактов, жестких обязательств или правонарушений (включая ответственность за качество продуктов, халатность или что-либо иное) и возникающие в результате любого использования или эксплуатации любых методов, продуктов, инструкций или идей, содержащиеся в данном материале.

Предисловие

Миссия KDIGO состоит в том, чтобы улучшать качество помощи и исходы для лиц с заболеваниями почек во всем мире, осуществляя координирование, сотрудничество и интеграцию инициатив по созданию и внедрению клинических практических рекомендаций. С момента своего создания в 2003 г. KDIGO были опубликованы всесторонние рекомендации по многим конкретным темам, включая Клинические практические рекомендации по ведению гломерулонефритов в 2012 году и по ведению гломерулярных болезней в 2021 году. Это последнее Руководство включило рекомендации по 11 заболеваниям, основанные на доказательствах, доступных на июнь 2020 года. Настоящее обновление, сделанное спустя всего 2 года, отражает беспрецедентные темпы появления научных открытий в этой области и посвящено рекомендациям по диагностике, лечению и мониторингованию поражения почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах.

KDIGO стремится выдерживать самые высокие стандарты совершенства и предоставлять клиницистам самые убедительные основанные на доказательствах рекомендации, объединяя как новейшие достижения, так и общепринятые клинические стандарты. Таким образом, обновленное руководство по АНЦА-ассоциированным васкулитам представляет собой сочетание имеющих градацию рекомендаций с практическими советами. Рекомендации основаны на результатах систематического обзора доказательств и имеют градацию по силе (уровень 1, «мы рекомендуем» или уровень 2, «мы предлагаем») и качеству доказательств (А, «высокое»; В, «среднее»; С, «низкое»; или D, «очень низкое»). Практические советы не имеют градации и представляют собой основанные на консенсусе положения, отражающие экспертное мнение Рабочей группы. Эти практические советы формулируются в случаях, когда не был проведен систематический обзор доказательств. Некоторые практические советы помогают читателю в вопросах внедрения, имеющих градацию рекомен-

даций, и часто представлены в графическом формате. Читатели могут рассматривать практические советы как экспертное руководство или как «положения по наилучшей клинической практике» и использовать их, если находят подходящими для оказания помощи пациентам.

Мы еще раз благодарим Йоргена Флэге и Брэда Ровина, которые возглавили эту важную инициативу, и мы высоко ценим преданность делу членов Рабочей группы – Дэвида Джейна, Йэна-Стефана Сандерса и Владимира Тезара. Все они добровольно посвятили время и знания созданию настоящих Рекомендаций по АНЦА-ассоциированным васкулитам. Независимая Группа по обзору доказательств (ГОД) из Школы общественного здоровья университета Брауна, возглавляемая Этаном Балком и Крейгом Гордоном, предоставила обновленный обзор доказательств, который и дал информацию для настоящей версии Рекомендаций.

Для обеспечения прозрачности и полноценности общественного обсуждения, согласно политике KDIGO, черновик Рекомендаций был предоставлен для комментирования в мае 2023 года. Мы высоко ценим ту обратную связь, которую мы получили от научного сообщества. Все члены Рабочей группы рассмотрели и одобрили обновления перед выпуском Рекомендаций.

Таким образом, мы рады предоставить эти обновленные Клинические практические рекомендации по ведению АНЦА-ассоциированных васкулитов, отражающие самые последние и самые современные доказательства по оказанию помощи лицам с АНЦА-ассоциированными васкулитами во всем мире. Мы воодушевлены темпами научных достижений и бесконечно благодарны сопредседателям и членам Рабочей группы и другим участникам этой важной работы.

Морган Грэмс
Мишель Жадуль
Сопредседатели KDIGO

Состав рабочей группы

СОПРЕДСЕДАТЕЛИ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

Йорген Флёге
Университетский госпиталь Аахена,
Аахен, Германия

Брэд Ровин
Медицинский колледж Университета штата Огайо,
Колумбус, Огайо, США

РАБОЧАЯ ГРУППА

Дэвид Джейн
Университет Кэмбриджа
Кэмбридж, Соединенное Королевство

Владимир Тезар
Карлов Университет
Прага, Чешская Республика

Йэн-Стефан Сандерс F. Sanders, MD, PhD
Университет Гронингена
Гронинген, Нидерланды

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОМИТЕТА ПО МЕТОДОЛОГИИ

Марчелло Тонелли
Университет Калгари, Калгари, Альберта, Канада

ГРУППА ОБЗОРА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Центр синтеза доказательств по вопросам здоровья,
Школа общественного здоровья университета Брауна, Провиденс, Род-Айленд, США

Этан Балк, директор группы обзора доказательств
Крейг Гордон, содиректор группы обзора доказательств
Гален Адам, специалист по информации

РЕЗЮМЕ

Клинические практические рекомендации KDIGO («Инициативы по Улучшению Глобальных Исходов Заболеваний Почек») 2024 по ведению васкулита, ассоциированного с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), представляют целенаправленное обновление главы Клинических практических рекомендаций KDIGO по ведению гломерулярных заболеваний 2021, посвященной АНЦА-ассоциированному васкулиту. Их основная цель — помочь врачам, оказывающим помощь лицам с АНЦА-ассоциированными васкулитами. Обновление принимает во внимание результаты рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных после февраля 2022 года. Как и в 2021 году, глава построена по той же схеме и представляет руководство по диагностике, оценке прогноза, лечению и действиям в особых ситуациях. Будучи основано на доказательствах, это обновление преимущественно сфокусировано на рекомендациях по лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов. Разработка этих рекомендаций стала результатом детального анализа и оценки доказательной базы. Подходы к лечению и рекомендации основаны на систематическом обзоре релевантных исследований и оценке убедительности доказательной базы и силы рекомендаций по системе «Оценки, разработки и оценивания рекомендаций» (GRADE). В рекомендациях обсуждаются ограничения доказательной базы, а также представлены направления будущих исследований.

Ключевые слова: АНЦА; антитела к цитоплазме нейтрофилов; медицина, основанная на доказательствах; гломерулярные заболевания; гломерулонефрит; рекомендации; KDIGO; нефротический синдром; систематический обзор

ЦИТИРОВАНИЕ

При цитировании этого документа следует использовать следующий формат: 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.

ABSTRACT

The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis represents a focused update of the ANCA-Associated Vasculitis chapter from the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. The aim is to assist clinicians caring for people with ANCA-associated vasculitis. The update takes into consideration evidence from randomized controlled trials published since February 2022. As in 2021, the chapter follows the same template providing guidance related to diagnosis, prognosis, treatment, and special situations. Based on the evidence, this update is mostly focused on guidance related to treatment of ANCA-associated vasculitis. Development of this guideline followed an explicit process of evidence review and appraisal. Treatment approaches and guideline recommendations are based on systematic reviews of relevant studies, and appraisal of the certainty of the evidence and the strength of recommendations followed the “Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation” (GRADE) approach. Limitations of the evidence are discussed and areas of future research are also presented.

Keywords: ANCA; antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; evidence-based; glomerular diseases; glomerulonephritis; guideline; KDIGO; nephrotic syndrome; systematic review

CITATION

In citing this document, the following format should be used: 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.

Основные положения рекомендаций и практических советов

9.1 Диагностика

Практический совет 9.1.1: если клинические проявления соответствуют васкулиту мелких сосудов и при этом выявляются положительные серологические тесты на АНЦА к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе-3 (ПР3), ожидание выполнения биопсии почки или результатов морфологического исследования не должно стать причиной отсроченного начала иммуносупрессивной терапии, в особенности при быстром ухудшении состояния пациента (Рисунок 1).

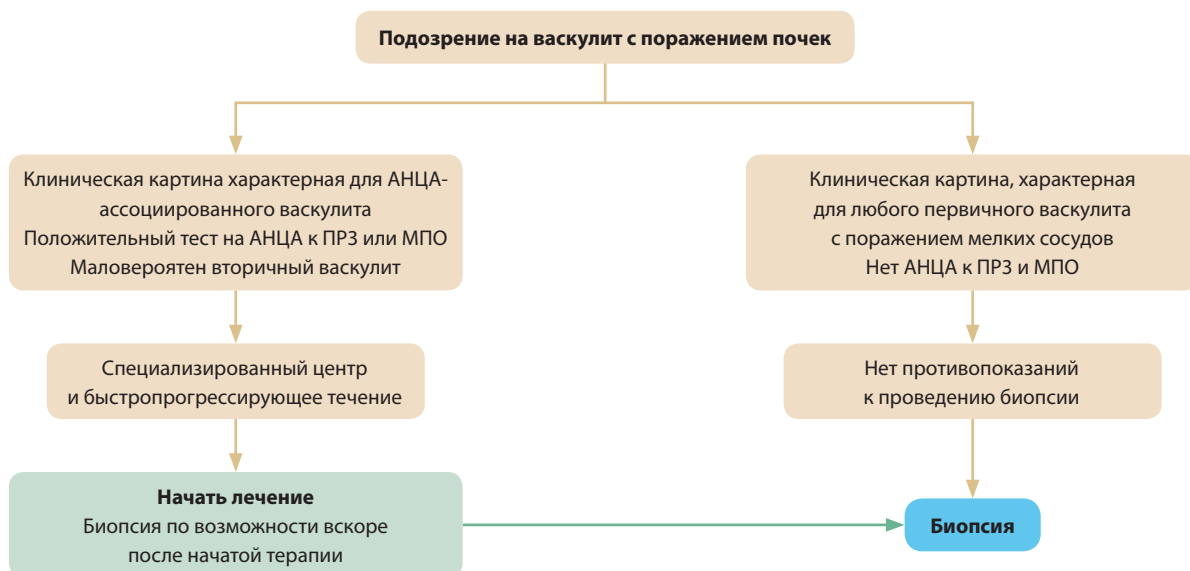


Рисунок 1 | Стратегия выполнения биопсии почки при подозрении на васкулит с поражением почек. АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; МПО, миелопероксидаза; ПР3, протеиназа-3.

Практический совет 9.1.2: лечение пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом (ААВ) следует проводить в центрах, обладающих опытом ведения пациентов с ААВ.

9.2 Прогноз

9.2.1 Выживаемость

[Рекомендации или практические советы отсутствуют]

9.2.2 Почечный прогноз и ремиссия

[Рекомендации или практические советы отсутствуют]

9.2.3 Обострения

Практический совет 9.2.3.1: сохранение повышенных титров АНЦА или их нарастание в динамике, а также обнаружение АНЦА у пациентов, которые ранее были серонегативными, могут быть прогностическим значимыми в отношении будущих обострений заболевания и должны быть приняты во внимание при принятии решений о лечении.

9.3 Лечение

9.3.1 Индукционная терапия

Рекомендация 9.3.1.1: мы рекомендуем глюкокортикоиды в сочетании с ритуксимабом или циклофосфамидом в качестве терапии первой линии при дебюте ААВ (1B).

Практический совет 9.3.1.1: практический алгоритм лечения ААВ с поражением почек представлен на Рисунке 6.

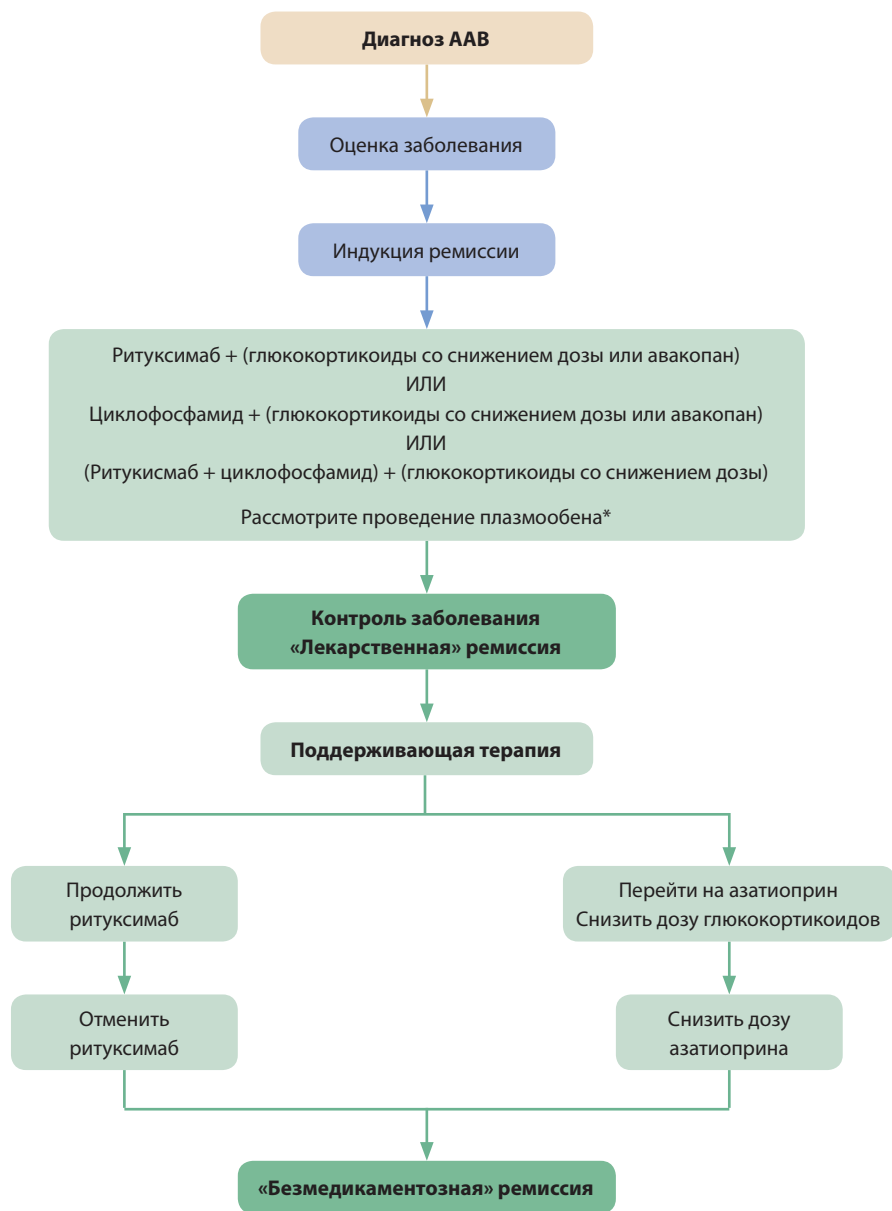


Рисунок 6 | Схемы лечения ААВ. * Смотрите Практический Совет 9.3.1.9. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов.

Практический совет 9.3.1.2: данных, обосновывающих возможность применения комбинации ритуксимаба и глюкокортикоидов для лечения пациентов с выраженным или быстро прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (креатинин сыворотки [СКр] >4 мг/дл [>354 мкмоль/л]), недостаточно. В этой ситуации можно рассмотреть назначение циклофосфамида в комбинации с глюкокортикоидами или ритуксимаба в комбинации с циклофосфамидом.

Практический совет 9.3.1.3: факторы, влияющие на выбор между ритуксимабом и циклофосфамидом для проведения индукционной терапии, представлены на Рисунке 7.

Ритуксимаб предпочтительнее	Циклофосфамид предпочтительнее
• Дети и подростки • Женщины в пре-менопаузе и мужчины, желающие сохранить фертильность • Ослабленные пожилые люди • Необходимость реализации стероид-сберегающего эффекта • Рецидивы заболевания • Наличие ПРЗ-АНЦА	• Ритуксимаб труднодоступен • Тяжелый ГН (сывороточный креатинин >4 мг/дл [354 мкмоль/л])*

Рисунок 7 | Факторы, влияющие на выбор между ритуксимабом и циклофосфамидом для индукционной терапии ААВ. * Можно рассмотреть комбинацию ритуксимаба и двух инфузий циклофосфамида. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; ГН, гломерулонефрит; ПРЗ, протеиназа-3; СКр, сывороточный креатинин.

Практический совет 9.3.1.4: факторы, влияющие на выбор способа введения циклофосфамида, представлены на Рисунке 8.

Внутривенное введение	Пероральный прием
• Пациенты уже получившие умеренную кумулятивную дозу • Пациенты с лейкопенией • Пациенты, которым возможно установить инфузионный катетер • Пациенты, у которых возможны проблемы с приверженностью к лечению при приеме внутрь	• Пациенты, для которых стоимость лечения является значимым фактором • Пациенты, которым затруднительно обеспечить проведение инфузий • Пациенты, для которых самостоятельный прием препарата не является проблемой

Рисунок 8 | Выбор способа введения циклофосфамида при ААВ. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов.

Практический совет 9.3.1.5: рассмотрите возможность прекращения иммуносупрессивной терапии через 3 месяца у пациентов, которые остаются диализ-зависимыми, если у них отсутствуют внепочечные проявления заболевания.

Практический совет 9.3.1.6: рекомендации по снижению дозы глюкокортикоидов для приема внутрь представлены на Рисунке 9.

Неделя лечения	Уменьшенная доза глюкокортикоидов в исследовании PEXIVAS		
	<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		

Рисунок 9 | Схема снижения дозы преднизолона при ААВ. АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; PEXIVAS, Plasma Exchange and Glucocorticoids for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis / Плазмообмен и глюкокортикоиды для лечения АНЦА-ассоциированного васкулита.

Практический совет 9.3.1.7: авакопан может быть использован в качестве альтернативы глюкокортикоидам. Пациенты с повышенным риском развития токсичности глюкокортикоидов с наибольшей вероятностью получают преимущества от назначения авакопана. У пациентов с низкой СКФ может быть достигнуто более значимое восстановление СКФ.

Практический совет 9.3.1.8: рекомендуемые дозы иммуносупрессивных препаратов представлены на Рисунке 10.

Пероральный прием циклофосфамида	Внутривенное введение циклофосфамида	Ритуксимаб	Ритуксимаб и циклофосфамид в/в	ММФ	Авакопан
2 мг/кг/сут 3 месяца, максимально 6 месяцев при сохраняющейся активности	15 мг/кг в недели 0, 2, 4, 7, 10 и 13 (при необходимости – в недели 16, 19, 21, 24)	375 мг/м ² /нед × 4 недели ИЛИ 1 г в недели 0 и 2	Ритуксимаб 375 мг/м ² /нед × 4 недели в сочетании с циклофосфамидом 15 мг/кг в/в в недели 0 и 2 ИЛИ Ритуксимаб 1 г в недели 0 и 2 в сочетании с циклофосфамидом 500 мг каждые две недели × 6	2000 мг/сут в несколько приемов, с возможностью увеличения до 3000 мг/сут при недостаточном ответе на лечение	30 мг два раза в день в качестве альтернативы глюкокортикоидам, в комбинации с ритуксимабом или циклофосфамидом
Коррекция дозы по возрасту • 60 лет – 1,5 мг/кг/сут • 70 лет – 1,0 мг/кг/сут Снизить на 0,5 мг/кг/сут при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²	Коррекция дозы по возрасту • 60 лет – 12,5 мг/кг • 70 лет – 10 мг/кг Снизить на 2,5 мг/кг при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²				

Рисунок 10 | Дозирование иммуносупрессивных препаратов для лечения ААВ. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; СКФ, скорость клубочковой фильтрации; в/в, внутривенно; ММФ, микофенолата мофетил.

Практический совет 9.3.1.9: рассмотрите проведение процедур плазмаобмена пациентам с СКр $>3,4$ мг/дл (>300 мкмоль/л), пациентам нуждающимся в лечении диализом, или при быстром нарастании уровня СКр, или пациентам с диффузным альвеолярным кровотечением и гипоксемией.

Практический совет 9.3.1.10: лечение пациентов с перекрестом АНЦА-ассоциированного васкулита и васкулита, ассоциированного с антителами к гломерулярной базальной мембране (ГБМ), следует дополнить процедурами плазмаобмена.

9.3.2 Поддерживающая терапия

Рекомендация 9.3.2.1: после индукции ремиссии мы рекомендуем проводить поддерживающую терапию ритуксимабом или комбинацией азатиоприна и глюкокортикоидов в низкой дозе (1С).

Практический совет 9.3.2.1: после индукционной терапии ритуксимабом поддерживающая терапия должна быть назначена большинству пациентов.

Практический совет 9.3.2.2: оптимальная продолжительность поддерживающей терапии составляет от 18 месяцев до 4 лет с момента индукции ремиссии.

Практический совет 9.3.2.3: при решении вопроса о возможности отмены поддерживающей терапии следует принять во внимание риск рецидивов, а также проинформировать пациентов о необходимости срочного обращения за медицинской помощью при повторном появлении симптомов (Рисунок 12).

Исходные факторы	Факторы, возникающие после установления диагноза	Факторы, связанные с лечением
• Диагноз гранулематоза с полиангиитом • ПРЗ-АНЦА • Низкий уровень сывороточного креатинина • Распространенное заболевание • Поражение ЛОР-органов	• Рецидивы в анамнезе • Серопозитивность по АНЦА в конце индукции ремиссии • Повышение уровня АНЦА	• Низкая кумулятивная доза циклофосфида • Отмена иммуносупрессивной терапии • Отмена глюкокортикоидов

Рисунок 12 | Факторы риска рецидива ААВ. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; ПРЗ, протеиназа-3.

Практический совет 9.3.2.4: рассмотрите возможность назначения микофенолата мофетила (ММФ) или метотрексата в качестве альтернативы азатиоприну для поддержания ремиссии у пациентов с непереносимостью азатиоприна. Метотрексат не следует назначать пациентам с СКФ <60 мл/мин/1,73 м².

Практический совет 9.3.2.5: факторы, влияющие на выбор между ритуксимабом и азатиоприном для поддержания ремиссии, представлены на Рисунке 13.

Ритуксимаб предпочтительнее	Азатиоприн предпочтительнее
• Рецидивирующее заболевание • ПРЗ-АНЦА • Ослабленные пациенты старшего возраста • Необходимость достижения стероид-сберегающего эффекта • Аллергия на азатиоприн	• Низкий исходный уровень IgG (<300 мг/дл) • Ограниченная доступность ритуксимаба

Рисунок 13 | Выбор между ритуксимабом и азатиоприном для поддерживающей терапии ААВ. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; IgG, иммуноглобулин G; ПРЗ, протеиназа-3.

Практический совет 9.3.2.6: рекомендации по выбору дозы и определению продолжительности поддерживающего лечения представлены на Рисунке 14.

Ритуксимаб	Азатиоприн	ММФ
Протокол с регулярным введением: 1. 500 мг x 2 при достижении полной ремиссии, затем по 500 мг в месяцы 6, 12 и 18 (протокол MAINRITSAN) ИЛИ 2. Инфузия 1000 мг после индукции ремиссии и в месяцы 4, 8, 12 и 16 после первой инфузии (протокол RITAZAREM*)	1,5-2 мг/кг/сут после достижения полной ремиссии в течение года после установления диагноза, с последующим снижением дозы на 25 мг каждые три месяца	2000 мг/сут в несколько приемов с момента достижения полной ремиссии в течение двух лет
	Продлить прием азатиоприна до четырех лет после установления диагноза; начать с дозы 1,5-2 мг/кг/сут в течение 18-24 мес., затем снизить до 1 мг/кг/сут до 4 лет после установления диагноза, в дальнейшем постепенно снижать дозу на 25 мг каждые три месяца. Следует продолжать прием глюкокортикоидов в дозе 5-7,5 мг/сут в течение двух лет и затем постепенно снижать дозу на 1 мг каждые два месяца	

Рисунок 14 | Дозирование иммуносупрессивных препаратов и продолжительность их применения для поддержания ремиссии ААВ. MAINRITSAN, Поддержание ремиссии с использованием ритуксимаба при системном АНЦА-ассоциированном васкулите; ММФ, микофенолата мофетил; RITAZAREM, Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis / Ритуксимаб или азатиоприн для поддержания ремиссии при васкулите, ассоциированном с антителами к цитоплазме нейтрофилов (ААВ) * В исследование RITAZAREM участвовали пациенты с рецидивами ААВ.

9.3.3 Рецидивы

Практический совет 9.3.3.1: пациентам с рецидивом заболевания необходимо провести повторный курс индукционной терапии (Рекомендация 9.3.1.1.), предпочтительно ритуксимабом.

9.4 Особые ситуации

9.4.1 Рефрактерное течение заболевания

Практический совет 9.4.1.1: при рефрактерном течении заболевания может быть увеличена доза глюкокортикоидов (внутривенно или внутрь), к лечению может быть добавлен ритуксимаб, если ранее была проведена индукционная терапия циклофосфамидом, и наоборот. Можно рассмотреть возможность проведения процедур плазмаобмена.

Практический совет 9.4.1.2: при развитии диффузного альвеолярного кровотечения с гипоксемией можно рассмотреть возможность проведения процедур плазмаобмена в дополнение к терапии глюкокортикоидами в сочетании с циклофосфамидом или ритуксимабом.

9.4.2 Трансплантация

Практический совет 9.4.2.1: выполнение трансплантации следует отложить до тех пор, пока пациенты не будут в состоянии полной клинической ремиссии в течение ≥6 месяцев. Трансплантацию не следует откладывать на более поздний срок из-за сохранения повышенного уровня АНЦА.

Васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов

9.1 Диагностика

Васкулиты мелких сосудов представляют группу заболеваний, характеризующихся некротизирующим воспалением артериол, капилляров и венул и отсутствием отложения/незначительным отложением иммунных комплексов в стенках сосудов (малоиммунное воспаление). В ряде случаев в патологический процесс могут также быть вовлечены средние или крупные сосуды. К малоиммунным васкулитам мелких сосудов относят гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1]. Поражение почек, ассоциированное с этими заболеваниями, протекает с развитием малоиммунного фокального и сегментарного некротизирующего и экстракапиллярного гломерулонефрита (НЭКГН). Активный малоиммунный васкулит мелких сосудов обычно ассоциирован с наличием циркулирующих антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) и, согласно Консенсусу по определению первичных системных васкулитов, принятому в Чепел-Хилл в 2012 году, ГПА, МПА и ЭГПА были объединены в группу «АНЦА-ассоциированных васкулитов» (ААВ) [1]. НЭКГН может развиваться как одновременно с внепочечными проявлениями заболевания, так и в их отсутствие.

У пациентов с системными васкулитами могут развиваться внепочечные проявления с вовлечением одной или нескольких систем органов, с поражением почек или без него. Наиболее часто вовле-

каются верхние и нижние дыхательные пути, кожа, глаза и нервная система. У 10% пациентов с ААВ возникают легочные кровотечения, ассоциированные с высоким риском летального исхода [2]. Необходимость лечения внепочечных проявлений может повлиять на тактику ведения почечного васкулита.

Клинические проявления, ассоциированные с НЭКГН, включают микрогематурию с преобладанием измененных эритроцитов и эритроцитарными цилиндрами, а также протеинурию, преимущественно умеренную (1-3 г/сут). Малоиммунный НЭКГН часто ассоциирован с быстрым, в течение нескольких дней или недель, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Описано также медленно прогрессирующее течение почечного процесса, и тогда при гистологическом исследовании может быть трудно обнаружить проявления активного васкулита; у части пациентов с поражением почек, в особенности при наличии внепочечных проявлений заболевания, диагноз устанавливают, когда СКФ еще не снижена.

Острое повреждение почек (ОПП) может развиваться одновременно с альвеолярным кровотечением, это состояние нередко называют «легочно-почечным синдромом». Хотя легочно-почечный синдром может быть проявлением нескольких заболеваний, одновременное повреждение легких и почек должно побудить настороженность в отношении васкулита. В этой ситуации ключевое значение для своевременной диагностики имеют

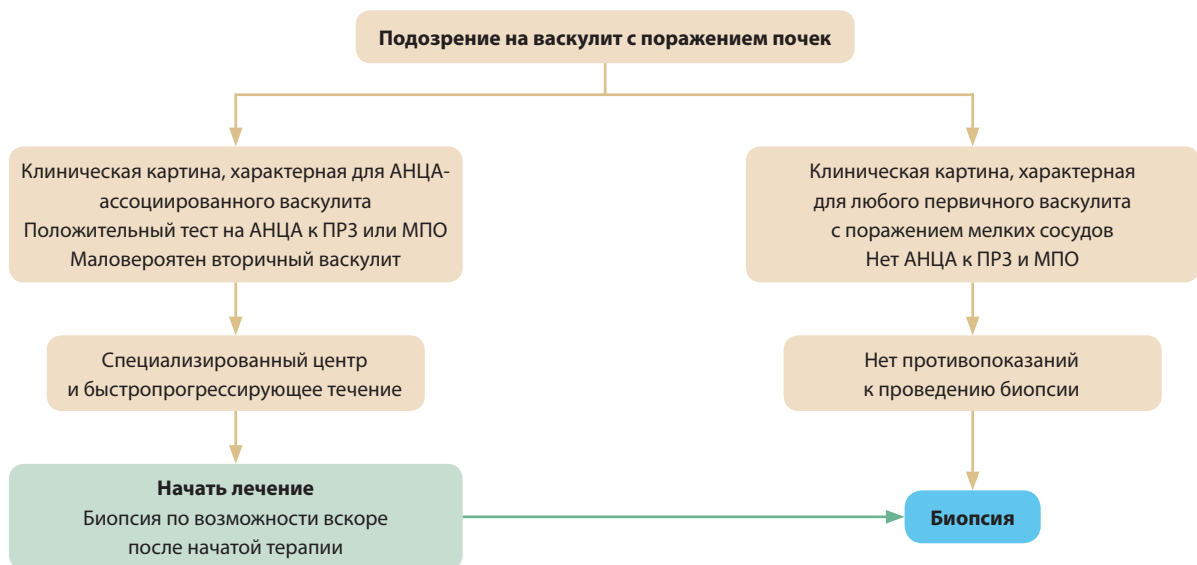


Рисунок 1 | Стратегия выполнения биопсии почки при подозрении на васкулит с поражением почек. АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; МПО, миелопероксидаза; ПРЗ, протеиназа-3.

серологическое обследование и интерпретация его результатов. Положительный результат анализа на антитела к гломерулярной базальной мембране (ГБМ) свидетельствуют в пользу анти-ГБМ болезни (ранее «синдром Гудпасчера»), что требует немедленного, не дожидаясь результатов биопсии, проведения процедур плазмообмена (Рисунок 1), тогда как положительный результат анализа на АНЦА к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе-3 (ПР3) свидетельствует в пользу ААВ. У некоторых пациентов выявляют двойную серопозитивность: наличие и АНЦА, и антител к ГБМ. Диагностика ААВ опирается на сочетание клинических проявлений, результатов визуализирующих и лабораторных методов обследования, таких как определение уровня С-реактивного белка, общий анализ крови, показатели функции почек и исследование осадка мочи.

Примерно у 90% пациентов с васкулитом мелких сосудов или НЭКГН выявляют АНЦА, направленные преимущественно против ферментов гранул нейтрофилов – МПО или ПР3, однако отрицательный результат анализа на АНЦА не исключает диагноз ААВ [3]. В соответствии с пересмотренными в 2017 году положениями международного консенсуса по проведению тестов на АНЦА при ГПА и МПА, предпочтительным методом скрининга на МПО-и ПР3-АНЦА является высококачественный антиген-специфический иммуноферментный анализ [4].

Практический совет 9.1.1: если клинические проявления соответствуют васкулиту мелких сосудов и при этом выявляются положительные серологические тесты на АНЦА к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе-3 (ПР3), ожидание выполнения биопсии почки или результатов морфологического исследования не должно стать причиной отсроченного начала иммуносупрессивной терапии, в особенности при быстром ухудшении состояния пациента (Рисунок 1).

У пациентов с ААВ биопсия почки имеет существенное значение для диагностики как в дебюте заболевания, так и при его обострении. Это также

относится к обострению заболевания после трансплантации почки (Рисунки 2 и 3). Биопсия остается золотым стандартом диагностики, а при ГПА диагностическая мощность биопсии почки может достигать 91,5% [5]. Оценка гистопатологических изменений в клубочках, тубулоинтерстиции и сосудах делает биопсию почки важным прогностическим инструментом [6]. В связи с этим выполнение биопсии почки следует рассматривать у пациентов с подозрением на активное поражение почек, однако в случаях серопозитивности по МПО-или ПР3-АНЦА и при клинической картине, позволяющей заподозрить васкулит мелких сосудов с низкой вероятностью его вторичной этиологии, необходимость в безотлагательном выполнении биопсии может отсутствовать, а ее проведение не должно быть причиной отсроченного начала лечения.

Рекомендации по лечению в этом документе основаны на результатах исследований с участием пациентов с ААВ и/или НЭКГН. Около 10% пациентов с клиническими проявлениями МПА, ГПА или НЭКГН остаются устойчиво АНЦА-негативными. Лечение этих пациентов не отличается от такового у АНЦА-позитивных пациентов, однако исследования, которые изучали бы лечение именно АНЦА-негативных пациентов, отсутствуют. При оценке АНЦА-негативных пациентов следует принять во внимание, что целый ряд других заболеваний, не относящихся к группе васкулитов, могут имитировать васкулит мелких сосудов. В их числе системные ревматические заболевания, такие как системная красная волчанка, а также инфекционные и онкологические заболевания (Рисунок 4 [7]).

Практический совет 9.1.2: лечение пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом (ААВ) следует проводить в центрах, обладающих опытом ведения пациентов с ААВ.

Центр, обладающий опытом ведения пациентов с ААВ, оснащен адекватным оборудованием для быстрого установления диагноза и начала лечения. Для диагностики заболевания необходимы соответствующие

Активность АНЦА-ассоциированного васкулита определяется клиническими проявлениями или симптомами, которые можно объяснить активным поражением того или иного органа в рамках основного заболевания

Ремиссия – отсутствие клинических проявлений васкулита и ГН (BVAS=0). Ремиссия ГН означает стабильный уровень или увеличение скорости клубочковой фильтрации. Несмотря на то, что гематурия и протеинурия присутствуют при активном заболевании и могут полностью разрешиться, их наличие не обязательно характеризует активность заболевания

Рецидив – появление признаков активности заболевания после периода частичной или полной ремиссии. Возникновение или нарастание гематурии и протеинурии могут указывать на почечный рецидив. Рецидивы по тяжести течения могут быть легкими или тяжелыми, последние характеризуются угрозой для жизни или функции органа (диффузное альвеолярное кровотечение, подскладочный стеноз, ГН и васкулит органа зрения)

Рефрактерное к лечению заболевание определяется как персистирующие или вновь возникшие почечные и/или системные проявления васкулита в период лечения, соответствующего по интенсивности инициальной иммуносупрессивной терапии

Рисунок 2 | Определения активности заболевания, ремиссии, рецидива и рефрактерного течения при ААВ. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score/Бирмингемский индекс активности васкулита; ГН, гломерулонефрит.

ющие серологические и гистологические исследования. В центре также должны быть доступны все варианты лечения, включая ритуксимаб и плазмообмен. Специалисты центра должны обладать опытом в применении этих методов лечения и терапии ассоциированных с их применением осложнений. Наконец, центр должен располагать отделениями интенсивной терапии и острого гемодиализа.

9.2 Прогноз

9.2.1 Выживаемость

В литературе описаны факторы, влияющие на вероятность наступления ремиссии (отсутствие активности заболевания или значение Бирмингемского Ин-

декса Активности Васкулита/Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS] = 0; Рисунок 2), развития обострений, почечную выживаемость и выживаемость пациентов при ААВ [8-10]. Важными факторами, ассоциированными с выживаемостью, являются возраст, функция почек и/или вовлечение почек на момент установления диагноза. В отсутствие иммуносупрессивной терапии ААВ ассоциирован с неблагоприятными исходами. Следовательно, иммуносупрессивная терапия имеет критическое значение для выживаемости пациентов с активным системным ААВ, включая пациентов старшего возраста (>75 лет), у которых применение иммуносупрессивной терапии также ассоциировано с улучшением выживаемости [11].

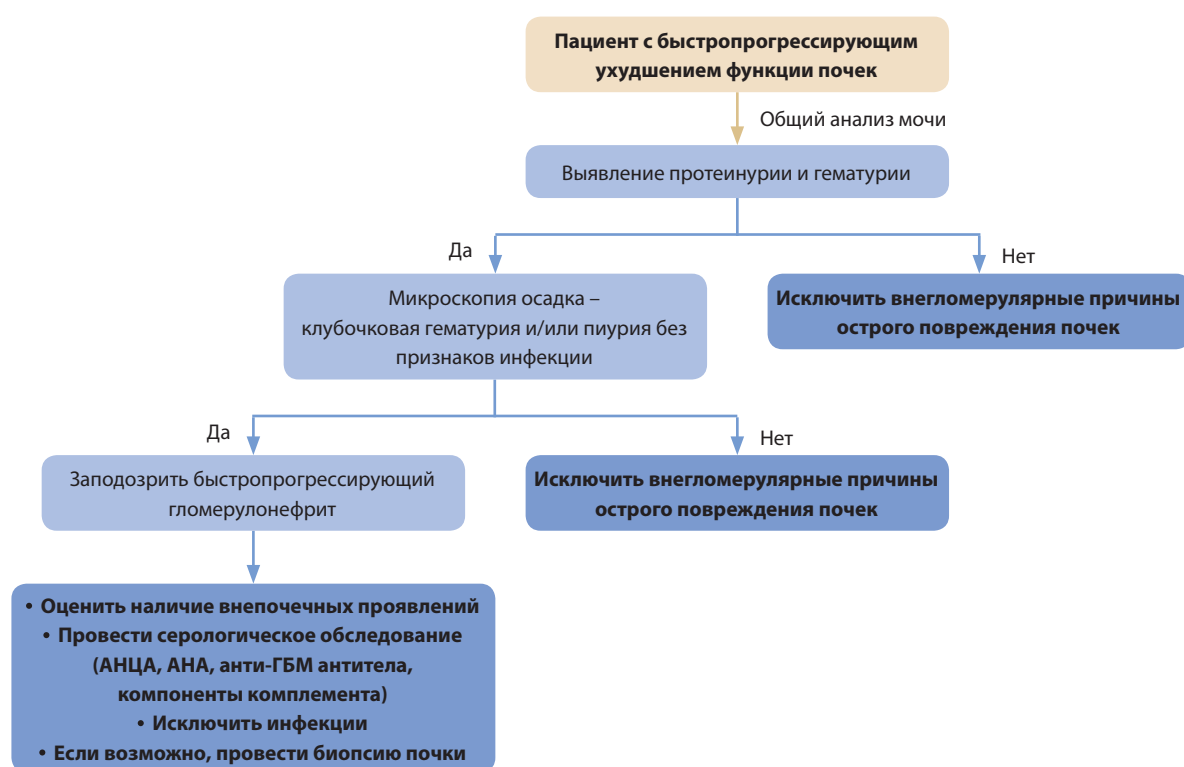


Рисунок 3 | Диагностический поиск при быстро прогрессирующем гломерулонефрите. АНА, антинуклеарные антитела; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; ГБМ, гломерулярная базальная мембрана.

Орган/Система органов	Микроскопический полиангиит, МПА (%)	Гранулематоз с полиангиитом, ГПА (%)	Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, ЭГПА (%)
Кожа	40	40	60
Почки	90	80	45
Легкие	50	90	70
ЛОР-органы	35	90	50
Опорно-двигательная система	60	60	50
Нервная система	30	50	70
Желудочно-кишечный тракт	50	50	50

Рисунок 4 | Частота поражения различных органов при ААВ. Воспроизведено по *The New England Journal of Medicine*, Jennette JC, Falk RJ. Small vessel vasculitis, Volume 337, Pages 1512–1523 [7]. Copyright © 1997 Massachusetts Medical Society. Репринт с разрешения Медицинского общества Массачусетса. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов.

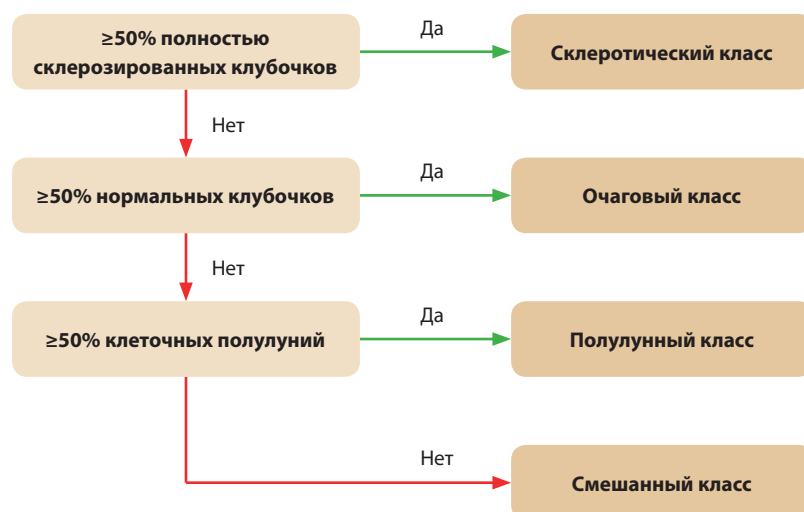


Рисунок 5 | Гистопатологическая классификация АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита. Гломерулярные повреждения в биоптатах следует оценивать в следующем порядке: полностью склерозированные клубочки, нормальные клубочки и клубочки с клеточными полулуниями. Биоптаты, которые не соответствуют ни одной из категорий на основании доминирующего гломерулярного фенотипа должны быть отнесены к смешанной категории [6]. АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов.

9.2.2 Почечный прогноз и ремиссия

Гистологическое исследование ткани почек позволяет прогнозировать долгосрочный риск развития почечной недостаточности; разработаны прогностические шкалы, основанные на данных морфологического исследования (например, Berden *et al.* [6] и Brix *et al.* [12]; Рисунок 5 [6]).

При валидации гистопатологической классификации Berden *et al.* было установлено, что фокальный класс с $>50\%$ сохранных клубочков в биоптате был ассоциирован с благоприятным исходом, в то время как глобальный склероз $>50\%$ клубочков был ассоциирован с неблагоприятным исходом [13]. Согласно шкале оценки почечного риска, разработанной Brix *et al.*, большая доля нормальных клубочков в биоптате ($>25\%$) также была ассоциирована с благоприятными почечными исходами [12]. Вместе с тем, в отношении полулунного класса ($>50\%$ клеточных полулуний) и смешанного класса данные об исходах противоречивы.

Необходимо отметить, что восстановление функции почек может наблюдаться и при далеко зашедшем повреждении, в связи с чем неблагоприятная морфологическая картина не должна быть основанием для отказа от проведения лечения.

Оценка ремиссии почечного васкулита может быть затруднительна ввиду длительного сохранения гематурии и протеинурии, наблюдаемого у 50% пациентов. В таких случаях следует ориентироваться на неуклонное снижение уровня креатинина в сыворотке крови (СКр); достижение контроля над внепочечными проявлениями заболевания и нормализация уровня воспалительных маркеров, например С-реактивного белка также могут быть полезны, однако не позволяют исключить сохраняющуюся

активность почечного процесса. Кроме того, следует принять во внимание другие причины ОПП, не связанные с ААВ, в связи с чем вопрос о выполнении биопсии почки следует рассмотреть в дебюте заболевания, а также в случае плохого ответа на лечение (Рисунок 1).

Гистологическая активность маловероятна в отсутствие гематурии. Сохраняющаяся протеинурия может отражать активность заболевания или хроническое повреждение паренхимы почки вследствие предшествующего воспаления; такое хроническое повреждение вносит вклад в неблагоприятный отдаленный почечный прогноз. Значение персистирующей гематурии неясно. В ретроспективном исследовании не было обнаружено различий по частоте развития почечной недостаточности между пациентами с сохраняющейся гематурией и без нее, однако почечные обострения чаще развивались у пациентов с гематурией [14]. Большее значение имеет повторное возникновение гематурии после ее регресса, что может свидетельствовать о развитии почечного обострения.

9.2.3 Рецидивы

Практический совет 9.2.3.1: сохранение повышенных титров АНЦА или их нарастание в динамике, а также обнаружение АНЦА у пациентов, которые ранее были серонегативными, могут быть прогностическим значимыми в отношении будущих обострений заболевания и должны быть приняты во внимание при принятии решений о лечении.

Как для ПРЗ-, так и для МПО-ААВ характерно развитие рецидивов. У пациентов с ПРЗ-АНЦА ре-

цидивы развиваются чаще, чем у пациентов с МПО-АНЦА [15]. Достижение АНЦА-негативности после индукционной терапии ассоциировано с меньшим риском рецидивов [16, 17]. Как повышение титров АНЦА в динамике, так и их персистирование обладают лишь умеренным прогностическим значением в отношении развития будущих рецидивов [18]. Вместе с тем изменение статуса по АНЦА с серонегативного на серопозитивный ассоциировано с большей частотой возникновения рецидивов, и в такой ситуации следует учитывать необходимость более частого проведения клинического обследования. Однако в целом, касаясь рецидивирующего фенотипа ААВ, терапевтические решения у конкретных пациентов не следует принимать только на основании результатов анализа на АНЦА.

9.3 Лечение

Лечение ААВ обычно разделяют на начальную фазу, обычно называемую «индукционной», и последующую «поддерживающую» фазу.

9.3.1 Индукционная терапия

Рекомендация 9.3.1.1: мы рекомендуем глюкокортикоиды в сочетании с ритуксимабом или циклофосфамидом в качестве терапии первой линии при дебюте ААВ (1В).

Наиболее качественная доказательная база имеется для пациентов с дебютом ААВ. Данные об эффективности индукционной терапии ритуксимабом у пациентов с тяжелым поражением почек (СКр >4 мг/дл [>354 мкмоль/л]) ограничены.

Ключевая информация

Баланс пользы и вреда. Циклофосфамид в сочетании с глюкокортикоидами был использован для индукционной терапии в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). В двух РКИ ритуксимаб в режиме монотерапии или в сочетании с двумя пульсами циклофосфамида оказался так же эффективен, как циклофосфамид, с сопоставимой частотой инфекционных осложнений. (Дополнительная Таблица S4 [19-22]). Однако в исследовании Ритуксимаб при АНЦА-ассоциированном васкулите/Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis (RAVE) при *post hoc* анализе с коррекцией по возрасту, полу и исходной клинической ситуации (дебют заболевания или обострение), была продемонстрирована значимо более высокая частота достижения ремиссии к 6 месяцам лечения у пациентов с ПР3-АНЦА при использовании ритуксимаба; отношение шансов (ОШ) составило 2,11 (95% доверительный интервал [ДИ]: 1,04-4,30) [23]. Среди пациентов с ПР3-ААВ и обострениями заболевания большее число больных достигли ремиссии к 6 и 12 месяцам

при использовании ритуксимаба; ОШ составило 3,57 (95% ДИ: 1,43-8,93) на сроке 6 месяцев и 4,32 (95% ДИ: 1,53-12,15) на сроке 12 месяцев [23]. У пациентов с МПО-ААВ не было обнаружено связи между используемым препаратом и вероятностью достижения ремиссии (исследование RAVE; Дополнительная Таблица S5 [20, 22]).

Результаты применения циклофосфамида перорально и внутривенно (в/в) значимо не отличались, однако в/в введение циклофосфамида позволяет добиться меньшей по сравнению с пероральным приемом кумулятивной дозы препарата. В исследовании Пульс-терапия или постоянный прием циклофосфамида для индукции ремиссии АНЦА-ассоциированных васкулитов/Pulse Versus Continuous Cyclophosphamide for Induction of Remission in ANCA-Associated Vasculitides (CYCLOPS) в/в введение было ассоциировано с меньшей частотой развития лейкопении (Дополнительная Таблица S6 [22, 24]). Тем не менее, при длительном наблюдении обострения чаще развивались у пациентов, получавших циклофосфамид в/в.

При не угрожающем жизни течении заболевания, за исключением случаев быстро прогрессирующего поражения почек, в подгруппе пациентов с МПО-АНЦА в качестве альтернативы циклофосфамиду может быть использован микофенолат мофетил (ММФ). В клиническом исследовании Микофенолат или циклофосфамид при АНЦА-ассоциированном васкулите/Mycophenolate Versus Cyclophosphamide in ANCA Vasculitis (MYCYC [27]) частота достижения ремиссии была сопоставима в группах лечения ММФ и циклофосфамидом у пациентов как с ПР3-, так и с МПО-АНЦА (Дополнительная Таблица S7 [25-28]), однако риск обострений у пациентов с ПР3-АНЦА, получавших ММФ, был существенно выше.

Метотрексат в сочетании с глюкокортикоидами успешно использовали для лечения пациентов с ААВ без поражения почек и необратимого поражения органов, однако его применение было ассоциировано с большей частотой обострений заболевания и более интенсивным отсроченным накоплением необратимых повреждений по сравнению с циклофосфамидом (Дополнительная Таблица S8 [22, 29, 30]).

Применение глюкокортикоидов вносит основной вклад в развитие нежелательных явлений. Внутривенное введение метил-преднизолона в дозе от 1 до 3 г широко используют для лечения тяжелых проявлений заболевания, однако его эффективность не была изучена в РКИ. В большинстве РКИ пациентам назначали преднизолон или преднизон перорально в начальной дозе 1,0 мг/кг/сут, однако эффективность такого подхода не поддерживается данными специальных РКИ, посвященных именно глюкокортикоидам. Темпы снижения дозы глюкокортикоидов отличаются в различных исследованиях: в некоторых стремились к полной отмене препарата к 5 месяцам лечения, в то время

как в других пациенты продолжали принимать препарат в дозе 5-10 мг/сут после 6 месяцев [31]. Исследование Плазмообмен и глюкокортикоиды для лечения АНЦА-ассоциированного васкулита/Plasma Exchange and Glucocorticoids for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis (PEXIVAS) показало, что у пациентов с СКФ <50 мл/мин/1,73 м² схема с более быстрым снижением дозы была сопоставима по эффективности, однако превосходила по безопасности «стандартную» схему снижения дозы [32]. В исследовании Низкие дозы глюкокортикоидов для индукции ремиссии при васкулите/Low-Dose Glucocorticoid Vasculitis Induction Study (LoVAS) сравнили эффективность глюкокортикоидов в уменьшенной дозе и в высокой дозе в сочетании с ритуксимабом для индукции ремиссии ААВ [33]. Из исследования были исключены пациенты с тяжелым гломерулонефритом (расчетная скорость клубочковой фильтрации [рСКФ] <15 мл/мин/1,73 м²) и альвеолярным кровотечением (потребность в ингаляции кислорода >2 л/мин). Пациенты были рандомизированы к лечению преднизолоном в уменьшенной (0,5 мг/кг/сут) или высокой (1 мг/кг/сут) дозе в сочетании с четырьмя инфузиями ритуксимаба в дозе 375 мг/м² с недельными интервалами. Применение глюкокортикоидов в уменьшенной дозе не уступало в эффективности по частоте достижения ремиссии и при этом было ассоциировано с меньшей тяжестью инфекционных осложнений. Поскольку в исследовании участвовали японские пациенты, среди которых преобладали носители МПО-АНЦА, возможность широкого применения такого режим лечения в других популяциях остается неопределенной. В исследовании RAVE кумулятивная доза глюкокортикоидов была ниже в группе лечения ритуксимабом, а наблюдательные исследования подтверждают возможность ранней отмены глюкокортикоидов при использовании ритуксимаба.

Комплемент-блокирующая терапия предоставляет еще одну возможность ограничить нагрузку глюкокортикоидами. Клиническое исследование третьей фазы CCX168 (Авакопан) у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом/CCX168 (Avacopan) in Patients with ANCA-Associated Vasculitis (ADVOCATE) продемонстрировало, что пероральный антагонист рецептора C5a авакопан может быть эффективной альтернативой глюкокортикоидам в лечении ААВ, а также обладает потенциальной возможностью улучшать почечные исходы [34]. В этом РКИ авакопан назначали в дозе 30 мг два раза в сутки. Из исследования были исключены пациенты с наиболее тяжелым поражением органов-мишеней, в частности с рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² и альвеолярным кровотечением, требующим искусственной вентиляции. К 26 неделе ремиссия была достигнута у 72,3% пациентов, получавших авакопан, и у 70,1%, получавших преднизолон, что подтвердило гипотезу о неуступающей эффективности (noninferiority)

препарата. Post hoc анализ результатов исследования ADVOCATE показал, что лечение авакопаном приводило к более раннему снижению альбуминурии и более выраженному улучшению функции почек по сравнению с преднизолоном, в особенности у пациентов с рСКФ <20 мл/мин/1,73 м² [35].

Качество доказательств. Общее качество доказательной базы оценено как среднее. В РКИ, в которых сравнивали ритуксимаб и циклофосфамид, были представлены важные исходы, такие как ремиссия и обострения; достоверность этих данных была расценена как средняя ввиду существенной неточности (Дополнительная Таблица S4 [19-22]). В этих исследованиях оценивали критически значимый исход – смерть от всех причин, однако ни в одном из двух исследований не были представлены данные о частоте развития почечной недостаточности. Только в исследовании RAVE были заслеплены как участники, так и исследователи, в связи с чем с точки зрения рабочей группы оно является наилучшим из доступных источников доказательной базы. Качество доказательств эффективности в отношении достижения ремиссии через 6 месяцев, частоты обострений и тяжелых нежелательных явлениях расценена как средняя. В последующей публикации были представлены данные о достижении ремиссии в подгруппах с различными типами АНЦА, качество доказательств сочли низким ввиду неточности (было проведено только одно исследование). В исследовании не было зарегистрировано различий по частоте почечных исходов, а пациенты с СКр >4 мг/дл (>354 мкмоль/л) были исключены. Кроме того, период наблюдения был непродолжительным и составил 18 месяцев.

Исследования, в которых сравнивали продолжительное лечение циклофосфамидом перорально и в/в, были открытыми (участники и исследователи не были заслеплены; Дополнительная Таблица S9 [22, 36-38]). В целом качество доказательств для таких значимых результатов как частота достижения ремиссии и развития лейкопении было оценено как среднее ввиду ограничений исследования. Другие исходы характеризовались низким качеством доказательств вследствие выраженной неточности, связанной с очень низким числом зарегистрированных событий, в частности обострений и смерти от всех причин. По мнению Рабочей Группы исследование CYCLOPS является лучшим в этой области, в т.ч. из-за назначения азатиоприна в обеих группах, в связи с чем его оценивали отдельно от остальных исследований (Дополнительная Таблица S6 [22, 24]). Качество доказательств для всех ключевых исходов была низкой, ввиду неточности, обусловленной наличием лишь одного исследования.

В РКИ, в которых сравнивали ММФ и циклофосфамид, было зарегистрировано лишь небольшое количество критических и важных исходов, таких как смерть от всех причин, почечная недостаточ-

ность, злокачественные новообразования и серьезные нежелательные явления, в связи с чем качество доказательств оценено как низкое (Дополнительная таблица S7 [25-28]). Однако в отношении конечных точек, связанных с инфекционными осложнениями и обострениями, качество доказательств было средним ввиду ограничений исследований, в частности отсутствия четкого указания на заслепление персонала, оценивавшего исходы. В исследованиях MYCYS [27] и Tuin et al. [28] первичную конечную точку достижения ремиссии на сроке 6 месяцев оценивала независимая заслепленная группа, однако в отношении других работ остаются сомнения касательно заслепления, в связи с чем качество доказательств для этого исхода расценено как среднее.

Оба РКИ, в которых сравнивали стандартную и уменьшенную дозу глюкокортикоидов, были открытыми. Только в одном из них (LoVAS) изучали уменьшенную начальную дозу глюкокортикоидов. В другом РКИ (PEXIVAS) начальная доза глюкокортикоидов была идентичной в обеих группах, однако в одной из них дозу препарата снижали быстрее. Качество доказательств, касающихся достижения стойкой ремиссии, было расценено как среднее, а для других конечных точек, включая нежелательные явления и тяжелые инфекционные осложнения, как низкое, в первую очередь из-за неточных оценок размера эффекта (Дополнительная таблица S10 [32, 33]).

Применение авакопана при ААВ изучали в двух плацебо-контролируемых РКИ. Одно из них (ADVOCATE) не имело серьезных методологических недочетов, однако в другом – Клиническая безопасность и эффективность ингибиторов рецептора C5a при АНЦА-ассоциированном васкулите/Clinical ANCA Vasculitis Safety and Efficacy Study of Inhibitor of C5aR (CLASSIC), были отмечены высокие темпы досрочного выбывания пациентов и изменена а priori первичная конечная точка. Качество доказательств в отношении достижения стойкой ремиссии и тяжелых нежелательных явлений было средним, а данные об инфекционных осложнениях и прекращении терапии вследствие нежелательных явлений – низким (Дополнительная Таблица S11 [34, 39]). В исследовании CLASSIC изучали две дозировки препарата, однако это было исследование 2 фазы с небольшим числом рандомизированных пациентов, вследствие чего качество доказательств в отношении различных доз препарата было очень низким (Дополнительная Таблица S12 [39]). Из исследования ADVOCATE были исключены пациенты с рСКФ <15 мл/мин/1,73 м².

Ценности и предпочтения. Рабочая Группа придает относительно высокое значение достижению ремиссии заболевания, являвшемуся первичной конечной точкой в большинстве исследований. Однако продолжительная иммуносупрессивная терапия должна быть ассоциирована с минимальным числом

нежелательных явлений. В подгруппах пациентов, для которых важно сохранение фертильности, а также у пациентов с рецидивами заболевания назначение ритуксимаба может быть более предпочтительным.

Исходы заболевания при применении циклофосфида внутривенно и перорально сходны. Однако кумулятивная доза при применении препарата в/в ниже. Согласно результатам исследования CYCLOPS риск обострения может быть выше у пациентов, получавших циклофосфамид в/в.

Пациенты негативно относятся к лечению глюкокортикоидами, и применение этих препаратов является одной из ведущих причин развития нежелательных явлений. Использование ритуксимаба или комбинации ритуксимаба с циклофосфамидом может снизить потребность в глюкокортикоидах, что особенно предпочтительно у пациентов с высоким риском развития глюкокортикоидной токсичности [20, 40]. Ингибитор рецептора C5a авакопан является потенциальной альтернативой глюкокортикоидам, к тому же было показано, что препарат не только позволяет эффективно контролировать проявления заболевания у пациентов с ААВ, но и, по сравнению с преднизолоном, улучшает качество жизни [34].

Использование ресурсов и затраты. Ритуксимаб сам по себе дороже циклофосфида, однако, если принять в расчет вторичные расходы на лечение циклофосфамидом (инфузии и мониторинг), а также более низкую цену биоаналогов ритуксимаба, общая стоимость лечения может быть сопоставима. Простота введения и мониторинга, стероид-сберегающий эффект, а также более низкая по сравнению с циклофосфамидом ранняя токсичность ритуксимаба являются дополнительными факторами, определяющими стоимость лечения и использование других ресурсов.

В/в введение циклофосфида сопряжено с накоплением меньшей кумулятивной дозы препарата по сравнению с пероральным приемом. Однако пероральные формы препарата дешевле. При применении как в/в, так и пероральных форм циклофосфида необходимо частое регулярное обследование для мониторинга токсических эффектов терапии, в частности лейкопении.

Существенными препятствиями для более широкого применения авакопана являются его высокая стоимость, ограниченная доступность и отсутствие данных о долгосрочной безопасности.

Соображения, касающиеся внедрения. Выбор схемы лечения зависит от сопутствующих заболеваний, возраста и предпочтений пациента, а также доступности препаратов и их стоимости.

Обоснование

Циклофосфамид в сочетании с глюкокортикоидами применяли для индукционной терапии ААВ в многочисленных РКИ. В двух РКИ было проде-

монстрировано, что эффективность ритуксимаба и циклофосфамида для индукции ремиссии сопоставима [19, 20]. Частота обострений в течение первых 1-6 месяцев лечения ритуксимабом и циклофосфамидом, по всей видимости, не различается или различается очень незначительно (относительный риск [ОР]: 0,63; 95% ДИ: 0,35-1,14). Частота тяжелых нежелательных явлений, включая инфекции, при применении ритуксимаба и циклофосфамида сопоставима. Однако долгосрочный риск развития коморбидных состояний, таких как злокачественные новообразования, реактивация инфекций, вызванных вирусом гепатита В и вирусом гепатита С, и вторичный иммунодефицит, при применении ритуксимаба и циклофосфамида различается и может повлиять на выбор препарата [41, 42].

В исследовании RAVE у пациентов с обострениями заболевания чаще удавалось добиться ремиссии на сроках 6 и 12 месяцев в группе лечения ритуксимабом по сравнению с группой лечения циклофосфамидом и азатиоприном [23, 43]. Анализ данных по АНЦА-статусу показал, что у пациентов с ПР3-АНЦА статистически значимо чаще удавалось добиться ремиссии к 6 месяцам в группе лечения ритуксимабом, чем в группе лечения циклофосфамидом и азатиоприном [23].

При интерпретации результатов исследования RAVE необходимо принять во внимание, что пациенты с тяжелым поражением почек (СКр >4 мг/дл [>354 мкмоль/л]) были исключены. Недавнее ретроспективное одноцентровое исследование показало, что частота достижения ремиссии к 6 месяцам лечения при использовании ритуксимаба и циклофосфамида была сопоставима [44]. Однако проспективные данные об эффективности индукционной терапии ритуксимабом у пациентов с тяжелым поражением почек отсутствуют. В исследовании Ритуксимаб или циклофосфамид при АНЦА-ассоциированных васкулитах/Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Vasculitis (RITUXVAS), напротив, были включены такие пациенты, и было показано, что ритуксимаб в комбинации с двумя инфузиями циклофосфамида и глюкокортикоидами был сопоставим с циклофосфамидом по частоте достижения ремиссии и количеству нежелательных явлений [19].

В четырех РКИ сравнивали индукционную терапию циклофосфамидом в/в и перорально [22, 24, 36-38]. В/в введение и пероральный прием циклофосфамида были сопоставимы по частоте достижения ремиссии, однако лейкопения реже развивалась при в/в введении. В исследовании CYCLOPS в группе лечения циклофосфамидом в/в была зарегистрирована более высокая частота обострений [24]. Этот факт отражает двукратное уменьшение кумулятивной дозы циклофосфамида при в/в введении препарата; короткие курсы лечения циклофосфамидом перорально также сопряжены с более высоким риском обострений.

В нескольких исследованиях сравнивали эффективность ММФ и метотрексата с циклофосфамидом у пациентов с нетяжелым течением заболевания. Значимых различий в результатах лечения ММФ и циклофосфамидом обнаружено не было, однако была отмечена тенденция к большей эффективности и меньшей частоте развития обострений при применении циклофосфамида [22, 25-28]. Лечение метотрексатом было ассоциировано с большей частотой обострений по сравнению с циклофосфамидом (ОР: 1,50; 95% ДИ: 1,03-2,17) [22, 29, 30, 45]. Влияние на другие критические и важные исходы неясно, поскольку о них либо не сообщалось, либо они развивались нечасто.

Глюкокортикоиды являются компонентом индукционной терапии. В исследовании PEXIVAS все пациенты получали преднизолон или преднизон перорально в дозе 1 мг/кг/сут в течение первой недели, после чего дозу снижали по ускоренной или стандартной схеме. В результате разница в кумулятивной дозе глюкокортикоидов за первые 6 месяцев лечения составила примерно 50%. Схема с ускоренным снижением дозы не уступала традиционной по эффективности, при этом превосходила ее по безопасности, поэтому ее применение более предпочтительно [32, 46]. Все пациенты в исследовании PEXIVAS в начале лечения получали метил-преднизолон в/в в дозе 1-3 г; оптимальная доза препарата в настоящее время не определена. Следует отметить, что большинство пациентов в исследовании PEXIVAS получали циклофосфамид.

Авакопан является альтернативой глюкокортикоидам для индукции ремиссии при использовании в комбинации с ритуксимабом или циклофосфамидом. Однако его применение ограничено финансовыми соображениями и отсутствием данных долгосрочного наблюдения. Наибольшую пользу от назначения препарата могут получить пациенты с повышенным риском развития токсичности глюкокортикоидов, в том числе с высоким риском инфекционных осложнений, предсуществующим сахарным диабетом, психическими заболеваниями и остеопорозом. Препарат также может быть предпочтительным у пациентов со снижением функции почек (рСКФ <20 мл/мин/1,73 м²), поскольку лечение авакопаном у таких пациентов было сопряжено с более значимым восстановлением почечной функции [35]. Доза циклофосфамида должна быть снижена при нарушении функции почек и у лиц старшего возраста, поскольку риск инфекционных осложнений у таких пациентов выше.

Прием триметоприма-сульфаметоксазола (ГМП-СМК) или его аналогов в низкой дозе рекомендован для профилактики пневмоцистной пневмонии на все время лечения циклофосфамидом и в течение 6 месяцев после индукционной терапии ритуксимабом. Более продолжительный курс профилактики

следует рассмотреть у пациентов, получающих повторные инфузии ритуксимаба, при наличии органических заболеваний легких, а также при необходимости продленного лечения иммуносупрессантами или глюкокортикоидами.

В ретроспективном исследовании уровень иммуноглобулина G (IgG) до введения ритуксимаба коррелировал с выраженностью гипогаммаглобулинемии после инфузии препарата [47]. В связи с этим, у пациентов, получающих лечение ритуксимабом, уровень IgG следует определять до начала лечения и затем каждые 6 месяцев. Низкий исходный уровень IgG (<3 г/л) может быть предиктором повышенного риска развития вторичного иммунодефицита при лечении ритуксимабом [47].

Практический совет 9.3.1.1: Практический алгоритм лечения ААВ с поражением почек представлен на Рисунке 6.

Практический совет 9.3.1.2: данных, обосновывающих возможность применения комбинации ритуксимаба и глюкокортикоидов для лечения пациентов с выраженным или быстропрогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (креатинин сыворотки [СКр] >4 мг/дл [>354 мкмоль/л]), недостаточно. В этой ситуации можно рассмотреть назначение циклофосфамида в комбинации с глюкокортикоидами или ритуксимаба в комбинации с циклофосфамидом.

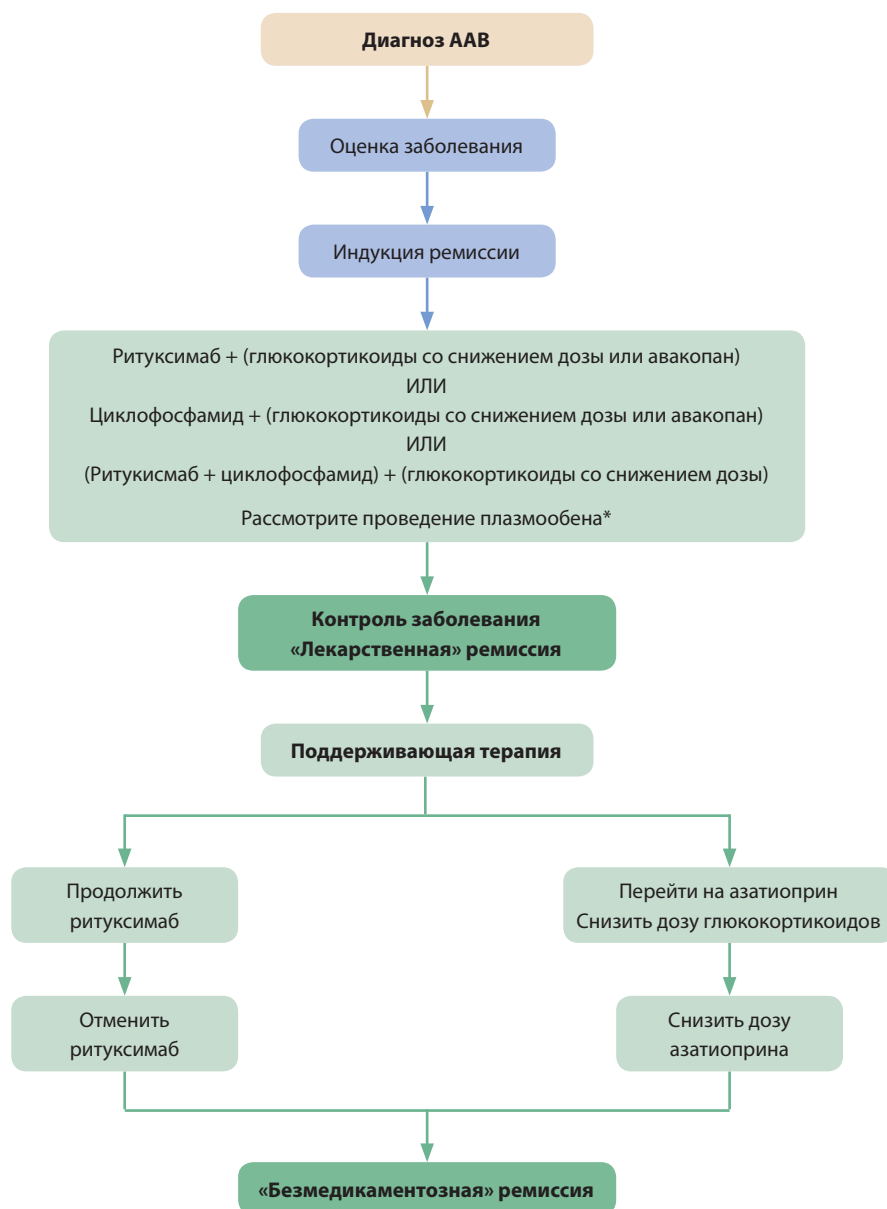


Рисунок 6 | Схемы лечения ААВ. * Смотрите Практический Совет 9.3.1.9. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов.

Ритуксимаб предпочтительнее	Циклофосфамид предпочтительнее
• Дети и подростки • Женщины в пре-менопаузе и мужчины, желающие сохранить фертильность • Ослабленные пожилые люди • Необходимость реализации стероид-сберегающего эффекта • Рецидивы заболевания • Наличие ПРЗ-АНЦА	• Ритуксимаб труднодоступен • Тяжелый ГН (сывороточный креатинин >4 мг/дл [354 мкмоль/л])*

Рисунок 7 | Факторы, влияющие на выбор между ритуксимабом и циклофосфамидом для индукционной терапии ААВ. * Можно рассмотреть комбинацию ритуксимаба и двух инфузий циклофосфамида. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; ГН, гломерулонефрит; ПРЗ, протеиназа-3; СКр, сывороточный креатинин.

Внутривенное введение	Пероральный прием
• Пациенты уже получившие умеренную кумулятивную дозу • Пациенты с лейкопенией • Пациенты, которым возможно установить инфузионный катетер • Пациенты, у которых возможны проблемы с приверженностью к лечению при приеме внутрь	• Пациенты, для которых стоимость лечения является значимым фактором • Пациенты, которым затруднительно обеспечить проведение инфузий • Пациенты, для которых самостоятельный прием препарата не является проблемой

Рисунок 8 | Выбор способа введения циклофосфамида при ААВ. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов.

Пациенты с СКр >4 мг/дл (>354 мкмоль/л) не были включены в исследование RAVE, поэтому данные об эффективности индукционной терапии ритуксимабом у пациентов с тяжёлым поражением почек ограничены, а циклофосфамид остается предпочтительным препаратом для индукционной терапии при тяжелом поражении почек. При тяжелом поражении почек комбинацию четырех инфузий ритуксимаба с интервалом в одну неделю, двух инфузий циклофосфамида и глюкокортикоидов можно рассматривать в качестве альтернативы в/в введению циклофосфамида на протяжении 3–6 месяцев. В исследовании RITUXVAS эта схема лечения была сходна со стандартной терапией циклофосфамидом по частоте достижения ремиссии и развитию нежелательных явлений [19].

Практический совет 9.3.1.3: факторы, влияющие на выбор между ритуксимабом и циклофосфамидом для проведения индукционной терапии, представлены на Рисунке 7.

Практический совет 9.3.1.4: Факторы, влияющие на выбор способа введения циклофосфамида, представлены на Рисунке 8.

Практический совет 9.3.1.5: рассмотрите возможность прекращения иммуносупрессивной терапии через 3 месяца у пациентов, которые остаются диализ-зависимыми, если у них отсутствуют внепочечные проявления заболевания.

Практический совет 9.3.1.6: рекомендации по снижению дозы глюкокортикоидов для приема внутрь представлены на Рисунке 9.

Быстрое снижение пероральной дозы глюкокортикоидов более предпочтительно, чем медленное снижение, поскольку эти два подхода практически не отличаются по частоте достижения устойчивой ремиссии.

После индукции циклофосфамидом доза преднизолона для приёма внутрь должна быть снижена до 5 мг/сут к 6 месяцам. После индукции ритуксимабом преднизолон может быть отменен к 6 месяцам.

Неделя лечения	Уменьшенная доза глюкокортикоидов в исследовании PEXIVAS		
	<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		

Рисунок 9 | Схема снижения дозы преднизолона при ААВ. АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; PEXIVAS, Plasma Exchange and Glucocorticoids for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis / Плазмаобмен и глюкокортикоиды для лечения АНЦА-ассоциированного васкулита.

Пероральный прием циклофосамида	Внутривенное введение циклофосамида	Ритуксимаб	Ритуксимаб и циклофосамид в/в	ММФ	Авакопан
2 мг/кг/сут 3 месяца, максимально 6 месяцев при сохраняющейся активности	15 мг/кг в недели 0, 2, 4, 7, 10 и 13 (при необходимости – в недели 16, 19, 21, 24)	375 мг/м ² /нед × 4 недели ИЛИ 1 г в недели 0 и 2	Ритуксимаб 375 мг/м ² /нед × 4 недели в сочетании с циклофосамидом 15 мг/кг в/в в недели 0 и 2 ИЛИ Ритуксимаб 1 г в недели 0 и 2 в сочетании с циклофосамидом 500 мг каждые две недели × 6	2000 мг/сут в несколько приемов, с возможностью увеличения до 3000 мг/сут при недостаточном ответе на лечение	30 мг два раза в день в качестве альтернативы глюкокортикоидам, в комбинации с индукцией ритуксимабом или циклофосамидом
Коррекция дозы по возрасту • 60 лет – 1,5 мг/кг/сут • 70 лет – 1,0 мг/кг/сут Снизить на 0,5 мг/кг/сут при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²	Коррекция дозы по возрасту • 60 лет – 12,5 мг/кг • 70 лет – 10 мг/кг Снизить на 2,5 мг/кг при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²				

Рисунок 10 | Дозирование иммуносупрессивных препаратов для лечения ААВ. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; СКФ, скорость клубочковой фильтрации; в/в, внутривенно; ММФ, микрофенолата мофетил.

Доза преднизолона внутрь составляет 1 мг/кг/сут в течение первой недели лечения, после чего начинают ее плановое снижение (Рисунок 9). Внутривенные инфузии метилпреднизолона в суммарной дозе 1–3 г часто назначают пациентам с тяжелыми проявлениями заболевания. У этого подхода отсутствует доказательная база и он, весьма вероятно, вносит вклад в развитие глюкокортикоидной токсичности.

Практический совет 9.3.1.7: авакопан может быть использован в качестве альтернативы глюкокортикоидам. Пациенты с повышенным риском развития токсичности глюкокортикоидов с наибольшей вероятностью получают преимущества от назначения авакопана. У пациентов с низкой СКФ может быть достигнуто более значимое восстановление СКФ.

Практический совет 9.3.1.8: рекомендуемые дозы иммуносупрессивных препаратов представлены на Рисунке 10.

Практический совет 9.3.1.9: рассмотрите проведение процедур плазмообмена пациентам с СКр >3,4 мг/дл (>300 мкмоль/л), пациентам, нуждающимся в лечении диализом, или при быстром нарастанием уровня СКр, или пациентам с диффузным альвеолярным кровотечением и гипоксемией.

Исследование Метил-преднизолон или плазмообмен для лечения почечного васкулита/Methylprednisolone Versus Plasma Exchange for Renal Vasculitis (MEPEX) показало улучшение почечных исходов у пациентов с тяжелым поражением почек (СКр >5,7 мг/дл [>500 мкмоль/л]), которые получали лечение плазмообменами [48]. Кроме

того, в мета-анализе было продемонстрировано, что добавление к терапии сеансов плазмообмена было ассоциировано с меньшей частотой развития почечной недостаточности на сроках 3 и 6 месяцев после установления диагноза (Дополнительная таблица S13 [19, 22, 32, 48–54]). Однако исследование PEXIVAS не смогло доказать, что плазмообмен влияет на время до развития почечной недостаточности или до летального исхода у пациентов с ААВ и СКФ <50 мл/мин/1,73 м² или альвеолярным кровотечением, медиана продолжительности динамического наблюдения за которыми составила 2,9 лет [32].

Мета-анализ подтвердил снижение риска развития почечной недостаточности к 12 месяцам при использовании плазмообмена, но также показал и сопутствующее повышение риска инфекционных осложнений [55]. Снижение относительного риска развития почечной недостаточности к 12 месяцам было сопоставимо в подгруппах пациентов с СКр <5,7 мг/дл (500 мкмоль/л) и СКр ≥5,7 мг/дл (500 мкмоль/л) или нуждавшихся в лечении диализом на момент начала лечения. Снижение абсолютного риска развития почечной недостаточности к 12 месяцам составило 4,6% (95% ДИ: 1,2%–6,8%) у пациентов с СКр в диапазоне от 3,4 мг/дл (300 мкмоль/л) до 5,7 мг/дл (500 мкмоль/л), и 16% у пациентов с СКр более 5,7 мг/дл (500 мкмоль/л) [55]. Поэтому проведение процедур плазмообмена следует рассмотреть у пациентов с СКр свыше 3,4 мг/дл (300 мкмоль/л), или при развитии альвеолярного кровотечения и гипоксемии, у которых высок риск летального исхода.

Практический совет 9.3.1.10: лечение пациентов с перекрестом АНЦА-ассоциированного васкулита и васкулита, ассоциированного с антителами

АНЦА-ассоциированный васкулит с тяжелым поражением почек	Васкулит с диффузным альвеолярным кровотечением	Васкулит, ассоциированный с анти-ГБМ антителами
Семь процедур за максимальный период 14 дней, объем замещения 60 мл/кг альбумином	Ежедневно до прекращения кровотечения, заменить альбумин свежемороженой плазмой	Ежедневно в течение двух недель, пока анти-ГБМ антитела не перестанут определяться

Рисунок 11 | Дозы и частота плазмообменов для лечения ААВ. Если у пациента имеется риск кровотечения, замещение следует проводить свежемороженой плазмой. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; ГБМ, гломерулярная базальная мембрана.

к гломерулярной базальной мембране (ГБМ) следует дополнить процедурами плазмообмена.

В одноцентровом исследовании 5% АНЦА-позитивных пациентов были обнаружены также и антитела к ГБМ, а у 32% анти-ГБМ-позитивных пациентов выявлялись АНЦА [56]. Таким образом, двойная серопозитивность по АНЦА и анти-ГБМ антителам встречается часто. Клиническое течение заболевания у таких пациентов больше напоминает анти-ГБМ болезнь, чем ААВ, что обосновывает проведение плазмообмена (Рисунок 11). Однако в отличие от классической анти-ГБМ болезни у этих пациентов могут развиваться обострения, и они должны получать поддерживающую терапию.

9.3.2 Поддерживающая терапия

Рекомендация 9.3.2.1: после индукции ремиссии мы рекомендуем проводить поддерживающую терапию ритуксимабом или комбинацией азатиоприна и глюкокортикоидов в низкой дозе (1С).

Эта рекомендация придает большее значение профилактике рецидивов и сравнительно меньшее значение развитию нежелательных явлений, связанных с иммуносупрессивными препаратами.

Ключевая информация

Баланс пользы и вреда. До настоящего времени большинство исследований, в которых изучали эффективность поддерживающей терапии, проводились после индукции ремиссии с помощью циклофосфамида и глюкокортикоидов. Схемы поддерживающей терапии со временем менялись, а в исследованиях были изучены различные препараты. Азатиоприн, назначенный после индукционной терапии циклофосфамидом в течение ≥ 3 месяцев, был так же эффективен, как и продленный до 12 месяцев курс лечения циклофосфамидом в отношении профилактики рецидивов, и при этом реже приводил к развитию лейкопении (Дополнительная Таблица S14 [22, 57]). По сравнению с азатиоприном ММФ в качестве поддерживающего препарата был менее эффективен для профилактики рецидивов и не превосходил его по частоте развития инфекционных

осложнений (Дополнительная Таблица S15 [22, 58]). И напротив, метотрексат и азатиоприн были сопоставимы по эффективности для профилактики рецидивов, обладали сходной токсичностью и не отличались по отдаленным исходам (Дополнительная Таблица S16 [22, 59]). В целом, азатиоприн оставался стандартным препаратом для поддерживающей терапии ААВ на протяжении последних нескольких лет.

Была изучена и продолжительность поддерживающей терапии азатиоприном. По сравнению с постепенным снижением дозы азатиоприна после 12 месяцев лечения, более продолжительный прием препарата со снижением дозы спустя 4 года лечения сопровождался меньшей частотой развития рецидивов и почечной недостаточности [30, 60]. Преимущества длительной поддерживающей терапии азатиоприном были сопоставимы у пациентов с ПРЗ- и МПО-АНЦА, а также у пациентов, которые достигли АНЦА-негативного статуса после 12 месяцев лечения по сравнению с теми, у кого сохранялся повышенный уровень АНЦА. В этих исследованиях не было выявлено значимых различий между группами лечения по смертности от всех причин, частоте развития инфекционных осложнений и тяжелых нежелательных явлений, однако качество доказательств было очень низким (Дополнительная Таблица S17 [22, 30, 60]).

После того, как была доказана эффективность ритуксимаба для индукции ремиссии ААВ, была изучена возможность применения препарата для поддерживающей терапии. После индукционной терапии циклофосфамидом у пациентов с дебютом ААВ поддерживающая терапия ритуксимабом позволила снизить риск развития тяжелых («больших»), но не легких («малых») рецидивов, по сравнению с азатиоприном (исследование Поддержание ремиссии при использовании ритуксимаба при системных АНЦА-ассоциированных васкулитах/MAINRITSAN; Дополнительная Таблица S18 [22, 61]). Однако в другом исследовании – Ритуксимаб или азатиоприн для поддержания ремиссии при васкулите, ассоциированном с антителами к цитоплазме нейтрофилов/Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis

[RITAZAREM]) [62], у пациентов с рецидивами AAB поддерживающая терапия ритуксимабом после индукции ремиссии ритуксимабом снижала последующий риск развития и тяжелых, и легких обострений заболевания по сравнению с азатиоприном. При этом частота инфекционных осложнений при использовании азатиоприна и ритуксимаба не отличалась (Дополнительная Таблица S19 [22, 62, 63]).

При проведении поддерживающей терапии ритуксимаб можно вводить через фиксированные промежутки времени либо при повторном появлении в циркуляции CD19+ В-лимфоцитов и/или АНЦА. Хотя обе эти схемы были одинаково эффективны для профилактики рецидивов, введение ритуксимаба при нарастании числа В-лимфоцитов требовало меньшего количества инфузий препарата. Частота нежелательных явлений не различалась (MAINRITSAN2; Дополнительная Таблица S18 [22, 61]). В исследовании MAINRITSAN3 после 18 месяцев поддерживающей терапии пациенты были рандомизированы к продолжению инфузий препарата или плацебо 2 раза в год. Поддерживающая терапия ритуксимабом позволила снизить количество рецидивов по сравнению с плацебо (ОР: 0,16; 95% ДИ: 0,04-0,66), однако данные о частоте инфекционных осложнений и других исходах были неточными ввиду малого размера выборки (Дополнительная Таблица S20 [61]).

Дополнительное назначение к поддерживающей терапии ТМП-СМК (160/800 мг) практически не оказывало влияния на поддержание ремиссии через 1 и 2 года по сравнению с плацебо (Дополнительная Таблица S21 [22, 64, 65]).

Качество доказательств. Общее качество доказательной базы было низким ввиду более низкого качества данных о поддерживающей терапии ритуксимабом, которые основаны на результатах меньшего числа РКИ по сравнению с азатиоприном. Для всех сравнений, за исключением продолжительности терапии азатиоприном, были использованы данные единичных исследований со сравнительно небольшим числом пациентов и ограниченной продолжительностью динамического наблюдения, что привело к широким ДИ размеров эффектов и значительной неточности, в особенности в отношении критически значимых исходов, таких как смерть от всех причин и почечная недостаточность. Качество доказательств в отношении поддерживающей терапии азатиоприном для профилактики обострений было средним и основывалось на РКИ, в которых сравнивали азатиоприн с циклофосфамидом (Дополнительная Таблица S14 [22, 57]), метотрексатом (Дополнительная Таблица S16 [22, 59]) и ММФ (Дополнительная Таблица S15 [22, 58]), а также на РКИ, в котором сравнивали стандартную и продленную поддерживающую терапию азатиоприном (Дополнительная Таблица S17 [22, 30, 60]). Оценка качества доказательств была снижена ввиду

неточности, поскольку каждое сравнение проводили на основании только одного исследования. Сравнение ММФ и азатиоприна обладало низким качеством доказательности в отношении риска инфекционных осложнений (вследствие широких ДИ, которые указывали на неопределенность наблюдаемого эффекта). Качество доказательств, касающихся продолжения терапии ритуксимабом после 18 месяцев лечения, было оценено как очень низкое из-за выраженной неточности.

Доступная доказательная база, касающаяся поддерживающей терапии после индукции ремиссии ритуксимабом и глюкокортикоидами, в настоящее время ограничена. Качество доказательств о тяжелых рецидивах, полученное в исследованиях, в которых сравнивали ритуксимаб и азатиоприн, было низким ввиду отсутствия заслепления исследователей, оценивавших результаты лечения, а также выраженной неточности, обусловленной наличием лишь двух РКИ, в которых проводили это сравнение (Дополнительные Таблицы S18 [22, 61] и S19 [22, 60, 63]). РКИ, в котором изучали схему введения ритуксимаба «по требованию» при восстановлении пула CD19+ В-лимфоцитов и повышении уровня АНЦА, характеризовалось низким качеством доказательств в отношении больших рецидивов и нежелательных явлений, включая смерть от всех причин, инфекционные осложнения и злокачественные новообразования (Дополнительная Таблица S18 [22, 61]). Оценка качества доказательств в этом РКИ была снижена ввиду выраженной неточности, поскольку это было единственное исследование, а его исходы характеризовались очень широкими границами ДИ, указывающими на низкую убедительность данных об эффекте лечения. Качество доказательств для большинства исходов единственного исследования, в котором сравнивали поддерживающее лечение ритуксимабом и плацебо, было очень низким из-за выраженной неточности, обусловленной малым размером выборки; и только качество доказательств этого исследования в отношении рецидивов было оценено как низкое, поскольку выявленный эффект был сильным и статистически значимым (Дополнительная Таблица S20 [61]).

Данные о продолжении терапии глюкокортикоидами в период поддерживающей терапии также ограничены. В большинстве РКИ глюкокортикоиды отменяли еще в период индукционной терапии или вскоре после ее завершения. Однако в Рандомизированном контролируемом исследовании пролонгированного лечения АНЦА-ассоциированного васкулита в фазе ремиссии/Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis (REMAIN) пациенты в качестве поддерживающей терапии получали комбинацию низких доз глюкокортикоидов и азатиоприна [30]. В мета-анализе наблюдательных исследований и РКИ более продолжительное лечение глюкокор-

тикоидами при ААВ было ассоциировано с меньшим количеством рецидивов [66].

Ценности и предпочтения. Рабочая Группа придает относительно высокую ценность профилактике рецидивов, которые влияют на общую тяжесть течения заболевания и рекомендует назначать поддерживающую терапию всем пациентам после индукции ремиссии. Однако продолжительная иммуносупрессивная терапия должна быть ассоциирована с наименьшим числом нежелательных явлений, а риск рецидивов может влиять на решение об инициации поддерживающей терапии, на выбор препарата и продолжительность лечения.

Ранее были установлены несколько факторов риска рецидивов ААВ, в том числе предшествующие рецидивы в анамнезе и наличие ПРЗ-АНЦА, а не МПО-АНЦА в циркуляции [15, 67]. В исследовании RAVE пациенты не получали поддерживающее лечение после индукционной терапии ритуксимабом, и высокая частота рецидивов была отмечена как в группе ритуксимаба, так и циклофосфамида-азатиоприна, но следует иметь в виду что глюкокортикоиды были отменены на сроке до 6 месяцев [23]. В современной практике и, как следствие в экспертном сообществе, не сложилось единого мнения о возможности отказаться от проведения поддерживающей терапии у пациентов с МПО-ААВ после индукции ремиссии ритуксимабом. Мнения в отношении необходимости применения глюкокортикоидов для поддерживающего лечения, а также его продолжительности, также разнятся. В исследовании REMAIN, в котором участвовали пациенты с почечным васкулитом в анамнезе, не было отмечено различий в риске рецидивов между различными серотипами АНЦА. В случае, если поддерживающее лечение не проводится, следует расценивать риск развития рецидива как высокий и проводить соответствующее наблюдение [30].

В подгруппе пациентов с МПО-ААВ и хронической почечной недостаточностью, но без внепочечных проявлений заболевания риск рецидивов низкий, так что риск инфекционных осложнений вследствие иммуносупрессивной терапии может перевешивать пользу профилактики рецидивов [68]. Поэтому пациенты с МПО-АНЦА, которые получают лечение диализом и у которых не было выявлено внепочечных проявлений заболевания при тщательном обследовании, в том числе проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, риски поддерживающей терапии могут перевешивать ее пользу. Более того, при достижении полной клинической ремиссии часть пациентов с МПО-АНЦА и нарушением функции почек может не нуждаться в поддерживающем лечении, и вместо этого возможно тщательное динамическое наблюдение с регулярной оценкой уровня АНЦА.

Таким образом наилучшая доказательная база накоплена в отношении эффективной профилактики

рецидивов при поддерживающей терапии ритуксимабом или при длительном применении азатиоприна в сочетании с глюкокортикоидами в низкой дозе. Однако ритуксимаб может иметь преимущество над азатиоприном. В исследовании MAINRITSAN сравнивали качество жизни, обусловленное состоянием здоровья у пациентов, получавших ритуксимаб или азатиоприн. Среднее улучшение показателей по Опроснику оценки состояния здоровья/Health Assessment Questionnaire (HAQ) к 24 месяцам по сравнению с исходными было значительно более выраженным у пациентов, получавших ритуксимаб [69].

В связи с этим Рабочая Группа отдает предпочтение поддерживающему лечению ритуксимабом, в особенности у пациентов с рецидивирующим течением заболевания, ПРЗ-АНЦА, непереносимостью азатиоприна, а также после индукционной терапии ритуксимабом (RITAZAREM). Однако при использовании препарата следует проявить некоторую осторожность, поскольку данные о долгосрочных эффектах поддерживающей терапии ритуксимабом ограничены. Несмотря на то, что в РКИ не было отмечено значимого снижения уровня IgG после лечения ритуксимабом, данные продолжительных наблюдательных исследований указывают на повышенный риск развития вторичного иммунодефицита в этой популяции.

Использование ресурсов и затраты. Ритуксимаб — сравнительно дорогой препарат, который недоступен в некоторых регионах мира, однако появление биоаналогов потенциально может повысить его доступность. Кроме того, профилактика рецидивов снижает расходы как на стационарное лечение, так и на повторную индукционную терапию, которая сопряжена с частым обращением в медицинские учреждения. Использование ритуксимаба также позволяет отменить глюкокортикоиды.

Соображения по внедрению. Внепочечные рецидивы ААВ могут развиваться и в действительности развиваются даже у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, поэтому ремиссию следует закрепить поддерживающим лечением. Пациенты с почечной недостаточностью и МПО-АНЦА в отсутствие внепочечных проявлений могут не нуждаться в длительной поддерживающей терапии. В этой ситуации потребность в проведении поддерживающей терапии и ее продолжительность следует оценивать индивидуально.

Обоснование

Рабочая Группа рекомендует проводить поддерживающую терапию всем пациентам с ААВ после индукции ремиссии циклофосфамидом или ритуксимабом. Целью поддерживающей терапии является профилактика рецидивов заболевания после достижения ремиссии. Ремиссия определяется как отсутствие проявлений васкулита. Для оценки клиниче-

ских признаков активности заболевания может быть использован валидированный инструмент, например BVAS [70]. В ходе динамического наблюдения всем пациентам следует проводить структурированное клиническое обследование и оценку уровня лабораторных маркеров воспалительной активности и функции почек.

Поддерживающая терапия ритуксимабом после индукции ремиссии циклофосфамидом показала свое превосходство над азатиоприном в одном РКИ. По всей видимости ритуксимаб снижает число тяжелых рецидивов заболевания; различий по частоте нежелательных явлений отмечено не было (MAINRITSAN) [61]. Продолжение поддерживающей терапии ритуксимабом после 18 месяцев лечения было ассоциировано с меньшей частотой рецидивов по сравнению с плацебо [71]. Поддерживающее лечение азатиоприном в течение 18 месяцев после индукции ремиссии циклофосфамидом было сопоставимо по эффективности с продолжением терапии циклофосфамидом (Циклофосфамид или азатиоприн в фазу ранней ремиссии васкулита/Cyclophosphamide versus Azathioprine for Early Remission Phase of Vasculitis [CYCAZAREM]) в течение 1 года с последующим переходом на азатиоприн [58].

Доказательная база в отношении минимальной продолжительности поддерживающей терапии остается слабой; более длительное лечение снижает частоту рецидивов, однако может быть ассоциировано с большим числом нежелательных явлений. Лечение азатиоприном на протяжении 4 лет снижает число рецидивов по сравнению с двухлетним курсом лечения (исследование REMAIN; Продленный или стандартный курс поддерживающей терапии азатиоприном у пациентов с впервые диагностированным васкулитом, ассоциированным с антителами к протеиназе-3, у которых сохраняется серопозитивность по АНЦА после индукции ремиссии/Extended versus standard azathioprine maintenance therapy in newly diagnosed proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis patients who remain cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive after induction of remission: a randomized clinical trial [AZA-ANCA]) [30, 60].

Поскольку целью поддерживающей терапии является профилактика рецидивов, их риск следует принять во внимание при выборе как иммуносупрессивного препарата, так и продолжительности терапии.

К известным факторам риска рецидивов относятся ПР3-АНЦА (по сравнению с МПО-АНЦА), а также поражение сердечно-сосудистой системы и легких [15, 67]. Также была установлена роль персистирования повышенного уровня АНЦА после индукции ремиссии [30, 72]. РКИ, в котором сравнивали четырёхлетний и двухлетний курсы поддерживающей терапии азатиоприном у пациентов

с сохраняющимся повышением ПР3-АНЦА, продемонстрировало различия, не достигавшие статистической значимости (частота обострений за 4 года составила 24% и 48%, соответственно), однако мощность исследования была недостаточной [60].

Сравнение с другими рекомендациями. В рекомендациях Европейского альянса ревматологических ассоциаций/ European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) ритуксимаб также признан предпочтительным, чем азатиоприн для поддержания ремиссии [31]. Рекомендации EULAR советуют продолжать поддерживающую терапию на протяжении 24-48 месяцев после индукции ремиссии. Наша группа рекомендует продолжительность лечения в диапазоне от 18 месяцев до 4 лет после индукции ремиссии в соответствии с индивидуальной оценкой риска рецидивов и с учетом препаратов, используемых для поддерживающей терапии. Кроме того, после индукции ремиссии ритуксимабом у пациентов с МПО-ААВ иногда можно воздержаться от проведения поддерживающей терапии, если возможен тщательный мониторинг состояния. Однако это положение основано на экспертном мнении, поскольку доказательная база очень ограничена, а консенсус даже между экспертами не достигнут.

Практический совет 9.3.2.1: после индукционной терапии ритуксимабом поддерживающая терапия должна быть назначена большинству пациентов.

Опираясь на результаты наблюдательных исследований и неопубликованные данные исследования RITAZAREM Рабочая Группа отдает предпочтение использованию ритуксимаба для поддержания ремиссии. В исследовании RITAZAREM также было показано, что после индукционной терапии ритуксимабом по поводу рецидивов ААВ, поддерживающая терапия ритуксимабом сопровождалась меньшим числом тяжелых и легких рецидивов по сравнению с азатиоприном (RITAZAREM) [62]. Тем не менее, комбинацию азатиоприна и глюкокортикоидов можно рассматривать в качестве альтернативы ритуксимабу.

В исследовании RAVE поддерживающую терапию после индукции ремиссии не проводили. Частота рецидивов у пациентов с МПО-ААВ была ниже, чем у пациентов с ПР3-ААВ. На основании этих данных некоторые эксперты пришли к выводу о том, что пациенты с МПО-ААВ, достигшие полной клинической ремиссии после индукционной терапии ритуксимабом и с низким риском рецидивов, могут не нуждаться в поддерживающей терапии. Вместо этого можно проводить тщательный мониторинг с регулярным определением уровня АНЦА и выполнением анализов мочи. Однако Рабочей Группой KDIGO не был достигнут консенсус в отношении возможности отказа от проведения поддерживающей терапии.

Исходные факторы	Факторы, возникающие после установления диагноза	Факторы, связанные с лечением
• Диагноз гранулематоза с полиангиитом • ПРЗ-АНЦА • Низкий уровень сувороточного креатинина • Распространенное заболевание • Поражение ЛОР-органов	• Рецидивы в анамнезе • Серопозитивность по АНЦА в конце индукции ремиссии • Повышение уровня АНЦА	• Низкая кумулятивная доза циклофосамида • Отмена иммуносупрессивной терапии • Отмена глюкокортикоидов

Рисунок 12 | Факторы риска рецидива ААВ. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; ПРЗ, протеиназа-3.

Ритуксимаб предпочтительнее	Азатиоприн предпочтительнее
• Рецидивирующее заболевание • ПРЗ-АНЦА • Ослабленные пациенты старшего возраста • Необходимость достижения стероид-сберегающего эффекта • Аллергия на азатиоприн	• Низкий исходный уровень IgG (<300 мг/дл) • Ограниченная доступность ритуксимаба

Рисунок 13 | Выбор между ритуксимабом и азатиоприном для поддерживающей терапии ААВ. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; IgG, иммуноглобулин G; ПРЗ, протеиназа-3.

Ритуксимаб	Азатиоприн	ММФ
Протокол с регулярным введением: 1. 500 мг x 2 при достижении полной ремиссии, затем по 500 мг в месяцы 6, 12 и 18 (протокол MAINRITSAN) ИЛИ 2. Инфузия 1000 мг после индукции ремиссии и в месяцы 4, 8, 12 и 16 после первой инфузии (протокол RITAZAREM*)	1,5-2 мг/кг/сут после достижения полной ремиссии в течение года после установления диагноза, с последующим снижением дозы на 25 мг каждые три месяца	2000 мг/сут в несколько приемов с момента достижения полной ремиссии в течение двух лет
	Продлить прием азатиоприна до четырех лет после установления диагноза; начать с дозы 1,5-2 мг/кг/сут в течение 18-24 мес., затем снизить до 1 мг/кг/сут до 4 лет после установления диагноза, в дальнейшем постепенно снижать дозу на 25 мг каждые три месяца. Следует продолжать прием глюкокортикоидов в дозе 5-7,5 мг/сут в течение двух лет и затем постепенно снижать дозу на 1 мг каждые два месяца	

Рисунок 14 | Дозирование иммуносупрессивных препаратов и продолжительность их применения для поддержания ремиссии ААВ. MAINRITSAN, Поддержание ремиссии с использованием ритуксимаба при системном АНЦА-ассоциированном васкулите; ММФ, микофенолата мофетил; RITAZAREM, Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis / Ритуксимаб или азатиоприн для поддержания ремиссии при васкулите, ассоциированном с антителами к цитоплазме нейтрофилов (ААВ) * В исследовании RITAZAREM участвовали пациенты с рецидивами ААВ.

Практический совет 9.3.2.2: оптимальная продолжительность поддерживающей терапии составляет от 18 месяцев до 4 лет с момента индукции ремиссии.

Практический совет 9.3.2.3: при решении вопроса о возможности отмены поддерживающей терапии следует принять во внимание риск рецидивов, а также проинформировать пациентов о необходимости срочного обращения за медицинской помощью при повторном появлении симптомов (Рисунок 12).

Практический совет 9.3.2.4: рассмотрите возможность назначения микофенолата мофетила

(ММФ) или метотрексата в качестве альтернативы азатиоприну для поддержания ремиссии у пациентов с непереносимостью азатиоприна. Метотрексат не следует назначать пациентам с СКФ <60 мл/мин/1,73 м².

Практический совет 9.3.2.5: факторы, влияющие на выбор между ритуксимабом и азатиоприном для поддержания ремиссии, представлены на Рисунке 13.

Практический совет 9.3.2.6: рекомендации по выбору дозы и определению продолжительности поддерживающего лечения представлены на Рисунке 14.

9.3.3 Рецидивы заболевания

Практический совет 9.3.3.1: пациентам с рецидивом заболевания необходимо провести повторный курс индукционной терапии (Рекомендация 9.3.1.1.), предпочтительно ритуксимабом.

При рецидивах заболевания частота достижения ремиссии в ответ на иммуносупрессивную терапию не отличается от таковой при первом эпизоде, и при тяжелых рецидивах следует заново инициировать индукционную терапию. При решении вопроса о допустимости повторного назначения циклофосфамида следует принять во внимание накопленную кумулятивную дозу препарата. Кумулятивные дозы более 36 г ассоциированы с развитием злокачественных новообразований [73]. При *post hoc* анализе исследования RAVE в группе лечения ритуксимабом по сравнению с группой циклофосфамида была отмечена более высокая частота достижения ремиссии у пациентов с рецидивами, особенно у пациентов с ПРЗ-АНЦА [23]. В связи с этим ритуксимаб предпочтителен при рецидивах ААВ. В исследовании RITAZAREM оценивали эффект индукционной терапии ритуксимабом у 187 пациентов с рецидивами ГПА или МПА, в результате была отмечена высокая частота достижения ремиссии (>90% за 4 месяца лечения) [74].

У пациентов с нетяжелыми рецидивами иммуносупрессивная терапия должна быть усилена, но при этом назначения циклофосфамида следует избегать. Эффективность ММФ в комбинации с глюкокортикоидами для индукционной терапии у пациентов с рецидивами была изучена в РКИ, однако данные об эффективности других схем лечения отсутствуют [27, 28]. Однако лечение нетяжелых обострений ММФ сопряжено с повышенным риском последу-

ющих рецидивов, а кумулятивная доза глюкокортикоидов также увеличивается, в связи с чем в этих рекомендациях предпочтение отдано ритуксимабу.

9.4 Особые ситуации

9.4.2 Трансплантация почки

Практический совет 9.4.2.1: выполнение трансплантации следует отложить до тех пор, пока пациенты не будут в состоянии полной клинической ремиссии в течение ≥ 6 месяцев. Трансплантацию не следует откладывать на более поздний срок из-за сохранения повышенного уровня АНЦА.

После трансплантации почки могут развиваться рецидивы ААВ. Частота рецидивов ААВ в нескольких ретроспективных исследованиях составляла 0,02-0,03 случая на пациенто-лет [75, 76]. Частота рецидивов не зависела от продолжительности ремиссии или уровня АНЦА до трансплантации [75].

Рекомендации по проведению дальнейших исследований

- Необходимы РКИ, направленные на оценку исходов, сообщаемых пациентами, отдаленных исходов заболевания, определение роли ритуксимаба при тяжелом ААВ, а также оценку эффективности лечения в этнически разнородных популяциях.
- Необходимы исследования для идентификации ранних маркеров обострений заболевания, маркеров, способствующих выбору оптимальной терапии, в т.ч. плазмообмена, оптимальных доз и интервалов между введениями ритуксимаба, а также суррогатных маркеров ремиссии заболевания.

С разделами методы разработки рекомендаций, биографии и раскрытие конфликта интересов, благодарности, и дополнительные материалы можно ознакомиться в оригинальной публикации: 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.

Список литературы

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1–11.
- Mohammad AJ, Mortensen KH, Babar J et al. Pulmonary involvement in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: the influence of ANCA subtype. *J Rheumatol.* 2017;44:1458–1467.
- Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:647–653.
- Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y et al. Position paper: revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:683–692.
- Aasard K, Bostad L, Hammerstrom J et al. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:953–960.
- Berden AE, Ferrario F, Hagen EC et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1628–1636.
- Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med.* 1997;337:1512–1523.
- Flossmann O, Berden A, de Groot K et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:488–494.
- Heijl C, Mohammad AJ, Westman K et al. Long-term patient survival in a Swedish population-based cohort of patients with ANCA-associated vasculitis. *RMD Open.* 2017;3:.
- 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;67:1004–1010.
- Weiner M, Goh SM, Mohammad AJ et al. Outcome and treatment of elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:1128–1135.
- Brix SR, Noriega M, Tennstedt P et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2018;94:1177–1188.
- Berden AE, Wester Trejo MAC, Bajema IM. Investigations in systemic vasculitis—the role of renal pathology. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32:83–93.
- Vandenbussche C, Bitton L, Bataille P et al. Prognostic value of microscopic hematuria after induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis. *Am J Nephrol.* 2019;49:479–486.
- Walsh M, Flossmann O, Berden A et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:542–548.
- McClure ME, Wason J, Gopaluni S et al. Evaluation of PR3-ANCA status after rituximab for ANCA-associated vasculitis. *J Clin Rheumatol.* 2019;25:217–223.
- Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG et al. Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:724–729.
- 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 (Oxford).* 2012;51:100–109.
- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:211–220.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221–232.
- Walters G, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;9:CD003232.
- Walters GD, Willis NS, Cooper TE et al. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1:CD003232.
- Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1166–1169.
- de Groot K, Harper L, Jayne DR et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:670–680.
- 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;33:185–192.
- 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;23:1307–1312.
- 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;78:399–405.
- 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: randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14:1021–1028.
- De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2461–2469.
- 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;76:1662–1668.
- Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83:30–47.
- Walsh M, Merkel PA, Peh CA et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382:622–631.
- 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;325:2178–2187.
- Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ et al. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384:599–609.
- 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;8:860–870.
- Adu D, Pall A, Luqmani RA et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM.* 1997;90:401–409.
- Guillevin L, Cordier JF, Lhote F et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1997;40:2187–2198.
- Haubitz M, Schellong S, Gobel U et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1835–1844.
- 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;2:662–671.
- Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM et al. A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58:260–268.
- McClure M, Gopaluni S, Jayne D et al. B cell therapy in ANCA-associated vasculitis: current and emerging treatment options. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14:580–591.

- 42 van Daalen EE, Rizzo R, Kronbichler A et al. Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1064–1069.
- 43 Specks U, Merkel PA, Seo P et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:417–427.
- 44 Casal Moura M, Irazabal MV, Eirin A et al. Efficacy of rituximab and plasma exchange in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with severe kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:2688–2704.
- 45 Maritati F, Alberici F, Oliva E et al. Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: a randomised trial. *PLoS One*. 2017;12:.
- 46 US National Library of Medicine. Plasma exchange and glucocorticoids for treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitis (PEXIVAS). Accessed May 5, 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00987389>.
- 47 Roberts DM, Jones RB, Smith RM et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun*. 2015;57:60–65.
- 48 Jayne DR, 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;18:2180–2188.
- 49 Cole E, Cattran D, Magil A et al. A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. The Canadian Apheresis Study Group. *Am J Kidney Dis*. 1992;20:261–269.
- 50 Glockner WM, Sieberth HG, Wichmann HE et al. Plasma exchange and immunosuppression in rapidly progressive glomerulonephritis: a controlled, multi-center study. *Clin Nephrol*. 1988;29:1–8.
- 51 Mauri JM, Gonzalez MT, Poveda R. Therapeutic plasma exchange in the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis. *Plasma Ther Transfus Technol*. 1985;6:587–591.
- 52 Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ et al. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int*. 1991;40:757–763.
- 53 Rife G, Chalopin JM, Zech P et al. Treatment of idiopathic acute crescentic glomerulonephritis by immunodepression and plasma-exchanges. A prospective randomised study. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1981;18:493–502.
- 54 Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis—a clinical randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:206–213.
- 55 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. *BMJ*. 2022;376:.
- 56 Levy JB, Hammad T, Coulthart A et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int*. 2004;66:1535–1540.
- 57 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;349:36–44.
- 58 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;304:2381–2388.
- 59 Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2008;359:2790–2803.
- 60 Sanders JS, de Joode AA, DeSevaux RG et al. Extended versus standard azathioprine maintenance therapy in newly diagnosed proteinase-3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis patients who remain cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive after induction of remission: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:1453–1459.
- 61 Charles P, Terrier B, Perrodeau E 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;77:1143–1149.
- 62 Smith RM, Jones RB, 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;82:937–944.
- 63 Guillemin L, Pagnoux C, Karras A et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1771–1780.
- 64 Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335:16–20.
- 65 Zycinska K, Wardyn KA, Zielonka TM et al. Co-trimoxazole and prevention of relapses of PR3-ANCA positive vasculitis with pulmonary involvement. *Eur J Med Res*. 2009;14(suppl 4):265–267.
- 66 Walsh M, Merkel PA, Mahr A et al. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1166–1173.
- 67 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;58:2908–2918.
- 68 Romeu M, Couchoud C, Delarozziere JC et al. Survival of patients with ANCA-associated vasculitis on chronic dialysis: data from the French REIN registry from 2002 to 2011. *QJM*. 2014;107:545–555.
- 69 Pugnet G, Pagnoux C, Terrier B et al. Rituximab versus azathioprine for ANCA-associated vasculitis maintenance therapy: impact on global disability and health-related quality of life. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:S54–S59.
- 70 Mukhtyar C, Lee R, Brown D et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1827–1832.
- 71 Charles P, Perrodeau E, Samson M et al. Long-term rituximab use to maintain remission of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020;173:179–187.
- 72 Slot MC, Tervaert JW, Boomsma MM et al. Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2004;51:269–273.
- 73 Faurischou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol*. 2008;35:100–105.
- 74 Smith RM, Jones RB, Specks U et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1243–1249.
- 75 Geetha D, Eirin A, True K et al. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a multicenter experience. *Transplantation*. 2011;91:1370–1375.
- 76 Goceroglu A, Rahmattulla C, Berden AE et al. The Dutch Transplantation in Vasculitis (DUTRAVAS) Study: outcome of renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Transplantation*. 2016;100:916–924.
- 77 Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4S):S1–S276.
- 78 Institute of Medicine (IOM). Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. In: Graham R, Mancher M, Miller Wolman Det al., et al., eds. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
- 79 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:1308–1311.
- 80 Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD002922.
- 81 Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley; 2019.
- 82 Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ et al. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:380–382.

- 83 Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
- 84 Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557–560.
- 85 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:1283–1293.
- 86 Brunetti M, Shemilt I, Pregno S et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol*. 2013;66:140–150.

Дата получения статьи: 11.11.2024

Дата принятия к печати: 14.11.2024

Submitted: 11.11.2024

Accepted: 14.11.2024