

Клинические рекомендации

# **Поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах (АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит)**

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: N00.7, N01.7, N02.7, N03.7, N08.5, M30.1, M31.3, M31.7

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: **2021**

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация нефрологов России

## Оглавление

Оглавление .....	2
Список сокращений .....	4
Термины и определения .....	6
1. Краткая информация по заболеванию .....	9
1.1 Определение .....	9
1.2 Этиология и патогенез .....	9
1.3 Эпидемиология.....	11
1.4 Особенности кодирования заболевания по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем .....	11
1.5 Классификация .....	11
1.6 Клиническая картина .....	13
2. Диагностика заболевания, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики .....	16
Введение.....	16
2.1 Жалобы и анамнез.....	19
2.2 Физическое обследование.....	19
2.3 Лабораторная диагностика .....	19
2.4 Инструментальные диагностические исследования .....	23
2.5 Иные диагностические исследования.....	24
3. Лечение .....	30
Введение.....	30
3.1 Индукционная терапия.....	31
3.2 Поддерживающее лечение.....	41
3.3 Лечение обострений заболевания.....	47
3.4 Лечение рефрактерных форм заболевания.....	48
3.5 Заместительная почечная терапия .....	49
3.6 Мониторинг.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3.7 Профилактика нежелательных явлений терапии .....	51
3.8 Лечение особых групп пациентов .....	53

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации.....	55
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики .....	57
6. Организация медицинской помощи.....	57
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) .....	59
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	62
Список литературы.....	63
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	75
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	77
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата .....	79
Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....	80
Приложение В. Информация для пациента .....	82
Приложение Г1. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях .....	84

## Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АЗА – азатиоприн  
АКР – Американская коллегия ревматологов  
АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов  
ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит  
АНЦА-ГН – АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит  
АТ – антитела  
БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит  
БПНС – быстро прогрессирующий нефритический синдром  
БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина  
ВДП – верхние дыхательные пути  
ВИГ – внутривенный иммуноглобулин  
ГД – гемодиализ  
ГПА – гранулематоз с полиангиитом  
ГКС – глюкокортикостероиды  
ГН – гломерулонефрит  
ЗПТ – заместительная почечная терапия  
и-АПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИСТ – иммуносупрессивная терапия  
ИФА – иммуноферментный анализ  
КТ – компьютерная томография  
ЛС – лекарственные средства  
ММФ – микофенолата мофетил  
МПА – микроскопический полиангиит  
МПО – миелопероксидаза  
МПО-АНЦА – АНЦА к миелопероксидазе  
НС – нефротический синдром  
Пр3 – протеиназа-3  
Пр3-АНЦА – АНЦА протеиназа-3  
РНИФ – реакция непрямой иммунофлюоресценции  
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

РТМ – ритуксимаб

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТМА – тромботическая микроангиопатия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЦФ – циклофосфамид

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

ЭКГН – экстракапиллярный гломерулонефрит

BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score)

EUVAS – Европейская группа по изучению васкулитов (European Vasculitis Study Group)

VDI – индекс повреждения при васкулите (Vasculitis Damage Index)

## Термины и определения

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

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

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

АНЦА-негативный ААВ – вариант течения АНЦА-ассоциированного васкулита, при котором у пациентов с характерными клиническими проявлениями и морфологической картиной заболевания не удается выявить АНЦА при использовании стандартных методик.

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

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН, синоним быстро прогрессирующий нефритический синдром) – ГН, характеризующийся быстрым снижением азотвыделительной функции почек (двукратным нарастанием уровня креатинина сыворотки крови за  $\leq 3$  мес.)

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

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) – нозологическая форма ААВ, для которой характерно сочетание гранулематозного воспаления с поражением верхних и нижних

отделов дыхательных путей и некротизирующего васкулита с преимущественным вовлечением мелких сосудов (капилляры, вены), реже – сосудов среднего диаметра.

Глюкокортикостероиды (ГКС) – синтетические аналоги стероидных гормонов коры надпочечников, используемые для проведения иммуносупрессивной терапии.

Диффузный серповидный гломерулонефрит – синоним экстракапиллярного гломерулонефрита (гломерулонефрита с полулуниями); термин возник вследствие неточного перевода Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Иммуносупрессивная терапия (ИСТ) – комплексное лечение, направленное на подавление нежелательных иммунных реакций организма.

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

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

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

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

Обострение (рецидив) заболевания – нарастание активности клинических проявлений ААВ, требующее усиления иммуносупрессивной терапии.

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

Ремиссия – отсутствие клинических признаков активности заболевания

Ритуксимаб (РТМ) – генно-инженерный биологический препарат, химерическое моноклональное антитело, направленное против CD20 рецепторов В-лимфоцитов.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – клинко-морфологический синдром, характеризующийся поражением сосудов микроциркуляторного русла, в основе которого лежит повреждение эндотелия с последующим тромбообразованием.

Циклофосфамид (ЦФ) – синтетический цитостатический препарат алкилирующего действия, подавляющий пролиферацию лимфоцитов.

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

## **1. Краткая информация по заболеванию**

### **1.1 Определение**

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

АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (АНЦА-ГН) – малоиммунный фокальный и сегментарный некротизирующий ГН, который может развиваться одновременно с другими системными проявлениями ААВ, но также и в изолированной форме. В основе АНЦА-ГН лежит некротизирующий васкулит капилляров клубочка, ассоциированный с наличием циркулирующих МПО-АНЦА или Пр3-АНЦА.

### **1.2 Этиология и патогенез**

Этиология ААВ до настоящего времени неизвестна. Результаты двух крупных исследований полногеномных ассоциаций указывают на то, что предрасполагающим к их развитию фактором является генетическая предрасположенность. Различные формы ААВ ассоциированы с однонуклеотидными полиморфизмами определенных генов: ГПА – с полиморфизмами генов, кодирующих аллель HLA-DPB1 главного комплекса гистосовместимости, протеиназу-3 (PRTN3) и ее антагонист –  $\alpha_1$ -антитрипсин (SERPINA1); васкулит, ассоциированный с Пр3-АНЦА – с полиморфизмами PRTN3 и SERPINA1; МПА и васкулит, ассоциированный с МПО-АНЦА, – с полиморфизмами HLA-DQ.[2,3] Пусковыми факторами (триггерами) могут быть различные инфекции, в т.ч. вызванные золотистым стафилококком, лекарственные препараты (D-пеницилламин, левамизол и др.), а также факторы внешней среды, в частности контакт с кремнием.[4–7]

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

На начальном этапе патогенеза ААВ происходит прайминг нейтрофилов с участием провоспалительных цитокинов, в результате чего необходимые для связывания с АНЦА антигены – МПО и Пр-3, экспрессируются на поверхности клеток.[12] После взаимодействия праймированных нейтрофилов с активированным эндотелием АНЦА связываются с нейтрофилами и активируют их.[13] Активированные нейтрофилы повреждают эндотелиальные клетки и окружающие ткани вследствие окислительного взрыва и высвобождения протеолитических ферментов путем дегрануляции.[14] Набухание и некроз клеток эндотелия приводят к его отслойке от базальной мембраны, что, в свою очередь, вызывает тромбоз капилляров и формирование сегментарного некроза клубочка. При условии некроза стенки капилляра и его разрыва, возможно формирование клеточных полулуний из эпителиоидных клеток капсулы Боумана и моноцитов. Существенную роль в патогенезе ААВ также играет формирование активированными нейтрофилами экстрацеллюлярных ловушек (NETs), содержащих в своём составе ауоантигены: Пр-3 и МПО, которые обнаруживают в ткани почки пациентов с АНЦА-ГН.[15]

Вклад в повреждение эндотелия при ААВ вносит активация системы комплемента по альтернативному пути, которая приводит к дополнительному повреждению эндотелиоцитов терминальным комплексом C5b-9, а также стимуляции процессов хемотаксиса и прайминга нейтрофилов под воздействием компонента C5a. У пациентов с активным АНЦА-ГН выявляют отложение C3d, C4d и C5b-9 компонентов комплемента в ткани почки, а также более высокое, чем у пациентов в ремиссии, содержание C3a, C5b-9 и Bb в плазме и C5a в моче.[16–18] Кроме того, значимую роль системы комплемента в патогенезе ААВ подтверждает и высокая эффективность применения ингибиторов C5a компонента у пациентов с активным васкулитом в отношении как почечных поражений, так и системных проявлений заболевания, которая была продемонстрирована в клинических исследованиях.[19]

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

Таким образом, не вызывает сомнений, что ААВ по своей природе является аутоиммунным заболеванием, обусловленным нарушением функционирования как врожденного, так и приобретенного иммунитета, основной мишенью которого является сосудистый эндотелий.

### **1.3 Эпидемиология**

ААВ являются редким заболеванием. По данным разных авторов заболеваемость в мире составляет 1,2 – 3,3 новых случаев на 100.000 в год, распространенность – от 4,6 до 42,1 на 100.000 населения.[22,23] Заболеваемость и распространенность в РФ неизвестны.

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

Пик заболеваемости по данным EUVAS приходится на возраст 65 – 75 лет.[26] Средний возраст заболевших по данным отечественных работ составляет от 43 до 56 лет. При этом в отечественном исследовании с участием 115 пациентов с морфологически верифицированным АНЦА-ГН возраст более чем 40% из них превышал 60 лет.[25]

### **1.4 Особенности кодирования заболевания по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

N 00.7 – Острый нефритический синдром. Диффузный серповидный гломерулонефрит

N 01.7 – Быстро прогрессирующий нефритический синдром. Диффузный серповидный гломерулонефрит

N 02.7 – Рецидивирующая и устойчивая гематурия. Диффузный серповидный гломерулонефрит

N 03.7 – Хронический нефритический синдром. Диффузный серповидный гломерулонефрит

N 08.5 – Гломерулярные поражения при системных болезнях соединительной ткани

M 30.1 – Полиартериит с поражением легких [Черджа-Стросс]

M 31.3 – Гранулематоз Вегенера

M 31.7 – Микроскопический полиангиит

### **1.5 Классификация**

В соответствии с определением, принятым на согласительной конференции в Чапел-Хилле в 2012 г, к группе ААВ относят гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) и ААВ с изолированным поражением почек, которые отличаются не только клиническими проявлениями, но и преобладающим серотипом АНЦА (табл. 1).[1] С 2012

г не рекомендуется использовать эпонимы «гранулематоз Вегенера» для ГПА и «синдром Черга-Страусс» для ЭГПА.

**Таблица 1. Нозологические формы ААВ**

<b>Вариант ААВ</b>	<b>Определение</b>	<b>Тип АНЦА[27–30]</b>	<b>Частота поражения почек, %</b>
<b>Гранулематоз с полиангиитом</b>	ААВ, для которого характерно сочетание гранулематозного воспаления с поражением верхних и нижних отделов дыхательных путей и некротизирующего васкулита с преимущественным вовлечением мелких сосудов (капилляры, венулы, артериолы), реже – сосудов среднего диаметра	Пр3-АНЦА 65-75% МПО-АНЦА 20-25% АНЦА-негативный - до 10%	60 – 80[24,31]
<b>Микроскопический полиангиит</b>	ААВ, для которого характерно развитие некротизирующего малоиммунного васкулита преимущественно мелких сосудов без развития гранулематозного воспаления, бронхиальной астмы или эозинофилии	МПО-АНЦА 60% Пр3-АНЦА 35% АНЦА-негативный 0-5%	95 – 100[32,33]
<b>Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом</b>	ААВ, для которого характерно сочетание эозинофильного и некротизирующего гранулематозного воспаления с частым поражением органов дыхания, некротизирующего васкулита преимущественно мелких сосудов (капилляры, венулы), бронхиальной астмы и	МПО-АНЦА 40% ПР3-АНЦА < 5% АНЦА-негативный > 50%	20 – 40[34,35]

	эозинофилии		
--	-------------	--	--

### **1.6 Клиническая картина**

Гломерулонефрит, в том числе быстро прогрессирующего течения, может развиваться при всех нозологических формах ААВ, а также изолированно, при этом частота вовлечения почек неодинакова и составляет 20-40% при ЭГПА, 60-80% при ГПА и 95-100% при МПА (табл. 1). Спектр возможных клинических проявлений поражения почек включает:

- БПГН (наиболее типичный вариант течения)
- Острый нефритический синдром
- Бессимптомную протеинурию и микрогематурию
- Макрогематурию (редко)
- Нефротический синдром (редко)

Клиническая и морфологическая картина поражения почек не позволяет дифференцировать нозологические формы ААВ. Верификацию нозологических форм заболевания проводят с учетом особенностей внепочечных проявлений, которые удается выявить у большинства пациентов с АНЦА-ГН. Как правило, развитию АНЦА-ГН и ААВ в целом сопутствуют общие симптомы (слабость, снижение аппетита, снижение массы тела  $\geq 2$  кг, лихорадка, артралгии и миалгии). Внепочечные проявления ААВ полиморфны и существенно варьируют при различных нозологических формах заболевания.

Отличительной чертой ГПА является развитие гранулематозного поражения верхних (ВДП) и нижних отделов дыхательных путей, орбиты и органа слуха. Гранулематозное воспаление ВДП клинически проявляется ринитом с язвенно-некротическими изменениями слизистой носа и деструктивным процессом в придаточных пазухах носа и носовой перегородке, что может приводить к затруднению носового дыхания, отделению геморрагических корочек или гноя из носовых ходов, носовым кровотечениям, снижению обоняния и деформации носа («седловидный нос»). Вовлечение в патологический процесс трахеи быстро приводит к формированию подскладочного стеноза. Поражение легких может сопровождаться формированием полостей распада и мягкотканых образований. Поражение органа зрения при ГПА приводит к развитию эписклерита, псевдоопухоли орбиты с формированием экзофтальма и возможной потерей зрения вследствие ишемии зрительного нерва. Поражение органа слуха может сопровождаться клинической картиной среднего отита, появлением отделяемого из наружного слухового прохода и головной болью. Возможно развитие кондуктивной и нейросенсорной тугоухости. Все эти проявления могут сочетаться с

типичными симптомами васкулита мелких сосудов – диффузным альвеолярным кровотечением, АНЦА-ГН, множественными мононевритами и полинейропатией, кожной пурпурой и язвами.

Для МПА характерно поражение капилляров почек, легких и других органов. При этом, в отличие от ГПА, не развивается гранулематозное воспаление. Поражение легких формируется у 60-80% пациентов и наиболее часто проявляется альвеолитом, характерными симптомами которого являются кашель, одышка и кровохарканье, возможно быстрое развитие дыхательной недостаточности. При рентгенологическом исследовании выявляют инфильтративные изменения, легочный фиброз, реже – признаки вовлечения плевры. Важной особенностью, отличающей МПА от ГПА, является отсутствие мягкотканых очагов и полостей распада в легких. Как и при ГПА, возможно одновременное развитие тяжелого поражения почек и легких – почечно-легочного синдрома. Выраженность вовлечения жизненно важных органов при МПА варьирует от крайне агрессивного до стертых вариантов течения с медленным прогрессированием поражения легких и почек.

Отличительными особенностями ЭГПА являются эозинофилия  $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ , бронхиальная астма и эозинофильная пневмония. Как правило, пациенты с ЭГПА имеют длительный анамнез бронхиальной астмы, хотя в некоторых случаях она развивается уже после дебюта васкулита. При рентгенологическом исследовании можно выявить мигрирующие инфильтраты в легких. Почти у половины пациентов выявляют полипоз полости носа и синусит. Характерным лабораторным проявлением является лейкоцитоз с эозинофилией более 20%. Течение ЭГПА отличается при АНЦА-позитивном и АНЦА-негативном вариантах заболевания. Проявления АНЦА-позитивного ЭГПА сходны с симптомами васкулита мелких сосудов при МПА и ГПА. АНЦА-негативный вариант ЭГПА характеризуется большей частотой кардиомиопатии и менее благоприятным прогнозом.

Поражение почек у пациентов с ААВ в дебюте заболевания может протекать бессимптомно, однако часто сочетается с внепочечными проявлениями, выявление которых может помочь врачу сузить спектр дифференциально-диагностического поиска. При сборе анамнеза и осмотре пациентов с подозрением на ААВ/АНЦА-ГН следует обратить внимание на следующие жалобы:

- периферические отеки,
- уменьшение объема отделяемой мочи,
- изменение цвета мочи.

Существенное значение в диагностике имеет сочетание признаков поражения почек с симптомами, указывающими на внепочечные проявления заболевания, такие как:

- боли в мышцах и суставах,
- лихорадка,
- снижение массы тела,
- геморрагическая кожная сыпь,
- боли в области лица, носа, орбиты,
- кровянистое или гнойное отделяемое из носовых ходов,
- одышка,
- кашель,
- кровохарканье,
- снижение слуха,
- нарушение чувствительности кистей и др.

Осмотр пациентов с подозрением на ААВ с поражением почек должен быть направлен на выявление признаков поражения различных органов и систем, в связи с чем в него целесообразно включить следующие манипуляции:

- измерение массы тела и роста (снижение массы тела);
- измерение артериального давления (артериальная гипертензия);
- термометрия (лихорадка);
- осмотр кожных покровов (пурпура, язвы, сетчатое ливедо) и видимых слизистых (язвы, гранулематозный («клубничный») гингивит);
- оценка периферических отеков;
- осмотр глаз (экзофтальм, инъекция конъюнктивы и склеры);
- осмотр лица для исключения деформации лицевого скелета («седловидный» нос), пальпация в области проекции придаточных пазух носа для исключения болезненности;
- осмотр и пальпация периферических суставов (болезненность при пальпации, припухлость суставов);
- аускультация органов грудной клетки (крепитация)
- пальпация живота (болезненность при пальпации).

## 2. Диагностика заболевания, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

### Введение

До настоящего времени валидированные диагностические критерии ААВ не разработаны. Классификационные критерии ГПА и ЭГПА, предложенные Американской коллегией ревматологов (АКР) в 1990 г, были созданы для применения, в первую очередь, в научных исследованиях, но не в клинической практике (табл. 2).[36,37] Кроме того, критерии АКР в настоящее время представляются несовершенными с учетом произошедшей с момента их принятия эволюции представлений об ААВ. Крупное исследование 2017 г показало, что чувствительность и специфичность критериев АКР для ГПА и ЭГПА существенно снизилась за последние десятилетия.[38] Поэтому решающее значение в диагностике ААВ и АНЦА-ГН имеет тщательное обследование пациента с выявлением характерных клинических симптомов, а также изменений при лабораторном и инструментальном обследовании.

**Таблица 2. Классификационные критерии ГПА и ЭГПА, предложенные АКР**

Нозологическая форма	Критерии	Клинико-лабораторные, рентгенологические морфологические проявления
ГПА	Воспаление носа и полости рта	Язвы в полости рта; гнойные или кровянистые выделения из носа
	Изменения в легких при рентгенологическом исследовании	Узелки, инфильтраты или полости в легких
	Исследование мочи	Гематурия (> 5 эритроцитов в поле зрения) или эритроцитарные цилиндры в осадке мочи
	Данные биопсии	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве
Наличие 2 и более критериев позволяет классифицировать заболевание как ГПА с чувствительностью 88%* (65,6%** ) и специфичностью 92%* (88,7%**)		
ЭГПА	Бронхиальная астма	Затруднение дыхания или диффузные хрипы при выдохе

	Эозинофилия	свыше 10% общего количества лейкоцитов
	Моно- и полинейропатия	Мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу перчаток или чулок
	Мигрирующие легочные инфильтраты	Мигрирующие или преходящие легочные инфильтраты, выявляемые при рентгенологическом исследовании
	Патология придаточных пазух носа	Боль или рентгенологические изменения
	Экстравазкулярная эозинофилия	Скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве по данным биопсии
<p>Наличие 4 и более критериев позволяет классифицировать заболевание как ЭГПА с чувствительностью 85%* (57%***) и специфичностью 99%* (99,8***)</p> <p>* в оригинальной когорте 1990 г,  ***) в когорте проекта DCVAS 2017 г</p>		

Ввиду отсутствия классификационных критериев АКР для МПА в 2007 г были также предложены критерии, позволяющие выделить эквиваленты (суррогатные критерии) патологических процессов, обусловленных некротизирующим васкулитом или гранулематозным воспалением (табл. 3) [39,40]. Наличие суррогатных критериев васкулита в отсутствие признаков гранулематозного воспаления позволяет классифицировать заболевание как МПА.

**Таблица 3. Суррогатные критерии гранулематозного воспаления и васкулита (с изменениями по Watts et al[39])**

Критерии гранулематоза	Критерии васкулита
<p>Гранулематозное воспаление по данным биопсии;</p> <p>Стойкие (&gt;1 мес.) инфильтраты/узлы в легких с распадом, образованием полостей и/или стенозирующий эндобронхит;</p> <p>Поражение ЛОР-органов, органа зрения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• кровянистое отделяемое из носа &gt;1 мес., язвы слизистой носа;</li> <li>• хронический синусит, средний отит</li> </ul>	<p>Поражение почек:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• гематурия в сочетании с протеинурией или без протеинурии;</li> <li>• гистологическая картина олигоиммунного некротизирующего гломерулонефрита (с полулуниями или без них).</li> <li>• Васкулит микрососудов интерстиция</li> </ul> <p>Внепочечные проявления васкулита:</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>или мастоидит &gt;3 мес.;</li> <li>• псевдоопухоль орбиты;</li> <li>• подскладочный стеноз трахеи;</li> <li>• «седловидная» деформация носа, деструктивный синусит.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• кожный васкулит;</li> <li>• эписклерит;</li> <li>• множественный мононеврит</li> </ul>
---	---

АНЦА-ГН является наиболее частой БПНС во взрослой популяции и негативно влияет не только на почечную выживаемость пациентов с ААВ, но и на прогноз заболевания в целом.[41,42] Однако выявление клинических и лабораторных симптомов поражения почек у пациентов с установленным ААВ не является достаточным основанием для диагностики АНЦА-ГН вне зависимости от наличия АНЦА в циркуляции. Необходима морфологическая верификация диагноза АНЦА-ГН у большинства пациентов с клиническими признаками вовлечения почек, не имеющих абсолютных противопоказаний к выполнению нефробиопсии.[43]

Морфологическая картина АНЦА-ГН обычно соответствует III типу экстракапиллярного гломерулонефрита. Основными гистологическими признаками АНЦА-ГН являются фокально-сегментарный фибриноидный некроз капилляров клубочка и артериол, экстракапиллярная пролиферация с клеточными и/или фиброзно-клеточными полулуниями в активной фазе болезни при отсутствии или незначительном отложении иммунноглобулинов и комплемента в ткани почки (табл. 4). Наряду с гломерулярными изменениями, при АНЦА-ГН выражены интерстициальные и сосудистые изменения.

Таблица 4. **Основные морфологические проявления АНЦА-ГН**

<b>Гломерулярные изменения</b>	
<b>Активные</b>	<b>Хронические изменения</b>
Мезангиальная пролиферация	Склеротические
Эндокапиллярная гиперклеточность	Глобальный склероз
Некроз капиллярных петель	Сегментарный склероз
Формирование клеточных полулуний	Фиброзные полулуния
Разрывы капсулы Боумена	Синехии между эпителием капсулы и капиллярными петлями
<b>Тубулоинтерстициальные изменения</b>	
<b>Активные</b>	<b>Хронические изменения</b>

Тубулит	Атрофия канальцев
Разрушение БМ канальцев	Интерстициальный фиброз
Клеточная инфильтрация интерстиция с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов	
Гранулемы	
Перитубулярный капиллярит	
<b>Сосудистые изменения</b>	
<b>Активные</b>	<b>Хронические изменения</b>
Некротизирующие	Артериосклероз
Эндартериит	Артериологиалиноз
Клеточная инфильтрация	Периваскулярный склероз
Тромбоз	
Гранулематозные повреждения	

### **2.1 Жалобы и анамнез**

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

### **2.2 Физическое обследование**

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

### **2.3 Лабораторная диагностика**

- У всех пациентов с подозрением на АНЦА-ГН или известным АНЦА-ГН мы **рекомендуем** проведение лабораторной диагностики в базовом объеме, предусмотренном рекомендациями по ХБП, для выявления поражения почек, оценки выраженности **и мониторингования** дисфункции почек, а также выявления системной воспалительной реакции. [44]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарий:** Целью лабораторного обследования является выявление признаков поражения почек (изменения мочевого осадка, протеинурия), оценка состояния функции почек (креатинин, СКФ, калий), а также проявлений воспалительной реакции (СОЭ, СРБ).

В клинических рекомендациях «Хроническая болезнь почек (ХБП)» 2021 года детально отражены подходы к диагностике поражения почек, которые полностью применимы для пациентов с АНЦА-ГН.

- Всем пациентам с подозрением на АНЦА-ГН мы **рекомендуем** проводить исследование уровня С3 фракции комплемента и исследование уровня С4 фракции комплемента для оценки активности и прогноза заболевания.[45–47]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** Гипокомplementемия (преимущественно за счет С3 компонента, но иногда и за счет С4) наблюдается у части пациентов с ААВ и по данным отдельных исследований свидетельствует о неблагоприятном прогнозе АНЦА-ГН.

- Для диагностики заболевания всем пациентам с подозрением на АНЦА-ГН мы **рекомендуем** проведение определения содержания антител к цитоплазме нейтрофилов в крови: количественного определения и типирования Пр3-АНЦА и МПО-АНЦА методом иммуноферментного анализа, а при невозможности его выполнения или отрицательном результате у пациентов с высоко вероятным диагнозом ААВ – определение титра цитоплазматических или перинуклеарных АНЦА в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ).[48]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2 1)**

**Комментарии:** АНЦА удается выявить у большинства пациентов с ГПА, МПА и изолированным АНЦА-ГН, а также почти у половины пациентов с ЭГПА. Кроме того, тип циркулирующих АНЦА отчасти определяет особенности течения заболевания и риск рецидивов (выше у пациентов с Пр3-АНЦА). В связи с этим исследование АНЦА показано всем пациентам с подозрением на ААВ/АНЦА-ГН.

Опубликованный в 2021 г мета-анализ подтвердил выводы предшествующих исследований о том, что ИФА является более предпочтительным скрининговым методом для выявления Пр3-АНЦА и МПО-АНЦА, чем РНИФ.[48] Согласно международному консенсусу по определению АНЦА наибольшей диагностической ценностью обладает типирование АНЦА к протеиназе-3 и миелопероксидазе методом ИФА с количественным определением, которое повышает вероятность правильной интерпретации результата.[49,50] Исследование следует проводить по стандартизированной методике в

лицензированной лаборатории, а в описании результатов должны быть представлены единицы измерения и референсные значения.[51]

Использование РНИФ для определения АНЦА возможно, однако этот метод уступает ИФА, ввиду большей вариабельности результатов и меньших показателей чувствительности и специфичности.[52] Кроме того, авторы продемонстрировали, что определение АНЦА методом ИФА обладает высоким показателем отношения правдоподобия положительного результата, то есть выявление Пр3-АНЦА и МПО-АНЦА существенно повышают вероятность наличия ААВ у пациента (в 20-70 раз), у которого подозревают этот диагноз на основании других проявлений. В то же время этот анализ характеризовался более низким показателем отношения правдоподобия отрицательного результата: отрицательный результат анализа на Пр3-АНЦА и МПО-АНЦА в 1,7-7 раз увеличивает вероятность отсутствия ААВ.

Следует понимать, что АНЦА не являются патогномичным для ААВ иммунологическим феноменом, и в ряде случаев могут быть выявлены у пациентов с хроническими инфекционными заболеваниями, включая инфекционный эндокардит и туберкулез, воспалительными заболеваниями кишечника, при онкологических заболеваниях и на фоне приема некоторых лекарственных препаратов. При этом положительный результат анализа на АНЦА в отсутствие клинических проявлений не позволяет диагностировать ААВ. А отрицательный результат анализа у пациентов с характерными клиническими проявлениями и/или морфологическими изменениями не является основанием для исключения диагноза ААВ.

- Для оценки активности заболевания во время индукции ремиссии и нежелательных явлений терапии пациентам с АНЦА-ГН мы **рекомендуем** регулярно осуществлять мониторинг состояния не реже, чем каждые 2-4 нед., а при ее достижения - каждые 1-3 мес. в течение первого года, затем – каждые 6 мес. С использованием следующих исследований:
  - общий (клинический) анализ крови развернутый, исследование уровня креатинина в крови, расчетные значения СКФ по формуле СКD-EPI, общий (клинический) анализ мочи, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови – на каждом визите определение активности аспартатаминотрансферазы и активности аланинаминотрансферазы в крови, исследование уровня глюкозы в крови
  - [41] [53–55] [60,61] [62–64]
  -

### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

**Комментарии:** Комплексная оценка состояния пациента должна быть произведена врачом-нефрологом на каждом визите пациента в клинику, поскольку обострение заболевания с вовлечением новых органов и систем может развиваться в любое время, что приводит к постепенному накоплению необратимых повреждение органов и систем.[54,56,57] Объем и частота выполняемых исследований должен определяться индивидуально в зависимости от характера течения заболевания и не исчерпывается перечисленными показателями. Кроме того, в практике следует использовать специальные инструменты (шкалы), разработанные для объективной оценки активности заболевания (BVAS v.3) и накопления необратимых повреждений (VDI), при наличии у врача соответствующей подготовки. [58,59] **эти инструменты представлены где-нибудь?**

Комплексная оценка состояния пациента должна проводиться на каждом визите в клинику, поскольку нежелательные явления терапии могут развиваться как в первые дни после начала лечения, так и через нескольких лет после его завершения. Объем и частота выполняемых исследований должен определяться индивидуально в зависимости от особенностей проведенного лечения и не исчерпывается перечисленными показателями. Рекомендуется по возможности использовать в практике специальные инструменты, разработанные для объективной оценки необратимых повреждений (VDI), при наличии у врача соответствующей подготовки. [59]

Исследование ОАК и маркеров цитолиза позволяет исключить нежелательные явления терапии цитостатиками.[60,61] Острая глубокая или хроническая прогрессирующая лейкопения могут быть основанием для коррекции или временного прекращения терапии цитостатиками. Также коррекция доз препаратов может потребоваться пациентам с выраженным снижением азотвыделительной функции почек. Лечение ГКС\*\* у части пациентов приводит к развитию стероидного сахарного диабета, для исключения которого показан регулярный контроль гликемии.[41] Целью регулярного контроля общего анализа мочи является в том числе выявление поражения слизистой мочевого пузыря у пациентов, получающих или получавших лечение циклофосфамидом\*\*.[62–64]

- Пациентам с АНЦА-ГН мы **рекомендуем** осуществлять регулярно проводить определение содержания антител к цитоплазме нейтрофилов в крови - Пр3-АНЦА

и МПО-АНЦА методом ИФА с количественным определением – каждые 3-4 мес. для прогнозирования обострений заболевания.[65]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

В мета-анализе 2012 г было установлено, что сохранение повышенного уровня АНЦА в ремиссии имеет определенную прогностическую значимость при прогнозировании рецидивов заболевания.[65]. Хотя персистирование повышенного уровня АНЦА в ремиссии или его нарастание было ассоциировано с повышением риска развития обострения ААВ, эти признаки нельзя считать единственным эквивалентом обострения заболевания. Диагноз последнего требует тщательного мониторинга других клинических проявлений заболевания.[66,67]

- Мы рекомендуем проводить оценку концентрации иммуноглобулина G пациентам с АНЦА-ГН, получающим лечение ритуксимабом\*\* перед каждым курсом лечения препаратом и через 4 мес. после его проведения, а у пациентов с частыми инфекционными осложнениями – на регулярной основе, с целью своевременного выявления и коррекции гипогаммаглобулинемии. [68,69]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** Развитие гипогаммаглобулинемии ассоциировано с применением ЦФ и РТМ, а его вероятность зависит от кумулятивной дозы препаратов [68]. Гипогаммаглобулинемия развивается у 34% пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями, получающими ритуксимаб\*\*, а риск ее формирования наиболее высок при достижении кумулятивной дозы  $\geq 6$  г.[69] При выявлении выраженной гипогаммаглобулинемии (IgG < 5 г/л) следует решить вопрос о необходимости ее коррекции с помощью регулярного введения ВИГ (0,2-0,4 г/кг каждые 3-4 недели).

#### **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

- Мы рекомендуем всем пациентам с АНЦА-ГН проводить диагностику интерстициального поражения легких с применением обзорной рентгенографии (номенклатура) и КТ легких выполнение компьютерной томографии органов грудной полости для диагностики и оценки прогноза поражения легких в рамках ААВ.[39,70] [Zhou P, Ma J, Wang G. Impact of interstitial lung disease on mortality in ANCA-associated vasculitis: A systematic literature review and meta-analysis. Chron Respir Dis. 2021 Jan-Dec;18:1479973121994562. doi: 10.1177/1479973121994562. PMID: 33605150; PMCID: PMC7897823.](#)

•  
**Уровень убедительности рекомендаций 2 (уровень достоверности доказательств – А)**

**Комментарии:** Поражение легких является одним из прогностически наиболее неблагоприятных проявлений ААВ, часто протекает бессимптомно или со скудной клинической симптоматикой, при этом нередко сочетается с поражением почек. В МА исследований, в которых интерстициальное поражение легких выявляли рентгенологическими методами, последнее было негативно ассоциировано с прогнозом смертности. Рентгенография грудной клетки обладает меньшей информативностью, чем КТ.

- Мы **рекомендуем** пациентам с АНЦА-ГН, получающим лечение ГКС\*\*, не реже одного раза в год проводить рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости с целью раннего выявления и оценки прогрессирования остеопороза. [56]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарий:** Длительный прием глюкокортикоидов, а также развитие ХБП повышают вероятность развития остеопороза, который при длительном наблюдении выявляют у 14,1% пациентов с ААВ.[56] Оценку риска и диагностику остеопороза, а также лечение при установленном диагнозе следует проводить в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

## **2.5 Иные диагностические исследования**

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на АНЦА-ГН безотлагательно выполнять биопсию почки с проведением патолого-анатомического исследования биопсийного материала, в том числе с применением иммуногистохимических методов, с целью верификации диагноза и оценки прогноза.[71,72]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Морфологическое исследование остается золотым стандартом диагностики ААВ и АНЦА-ГН. Исследование ткани почки обладает большей диагностической значимостью (91,5%), чем биоптатов слизистой верхних дыхательных путей (53%) и легких, полученных при трансбронхиальной биопсии (12%).[73–75] При

этом выполнение пункционной нефробиопсии под ультразвуковым контролем ассоциировано со сравнительно низким риском развития осложнений, включая кровотечения [76].

Биопсия почки важна не только с диагностической, но и с прогностической точки зрения. Современная морфологическая классификация АНЦА-ГН разработана с целью формализовать прогностическое значение нефробиопсии [77]. В ее основу положено соотношение между потенциально обратимыми острыми (фибриноидный некроз, клеточные полулуния) и необратимыми хроническими (фиброзные полулуния) гистологическими изменениями в момент манифестации болезни (табл. 5). Данная классификация позволяет предсказать 1- и 5-летнюю почечную выживаемость больных с АНЦА-СВ (установлена связь между расчетной СКФ и классами классификации через 1 год и 5 лет течения ГН) и может иметь не только прогностическое значение, но и поможет определить интенсивность иммуносупрессивной терапии. В мета-анализе 16 исследований с участием 1945 пациентов, который провели Huang et al, было подтверждено, что почечный прогноз при склеротическом классе АНЦА-ГН достоверно хуже, чем при фокальном классе, нефрите с полулуниями и смешанном классе, однако при этом почечная выживаемость в группах пациентов с нефритом с полулуниями и смешанным классом сопоставима [71]. В исследовании 2020 г также было показано, что 10-летняя почечная выживаемость была сопоставима у пациентов со смешанным классом нефрите и нефритом с полулуниями, при этом различия между другими классами были достоверны.[72]

Таблица 5. Гистопатологическая классификация АНЦА-ГН (Berdn et al)[77]

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

Существенное влияние на почечную выживаемость оказывают параметры, которые не учитываются в классификации Berden et al: доля неизмененных клубочков в биоптате, а также выраженность тубулоинтерстициального фиброза. В 2018 г Vrix et al. предложили новый индекс интегральной оценки прогноза, в котором учитывается доля сохранных клубочков, выраженность атрофии канальцев и СКФ на момент обследования – ANCA renal risk score (Табл. 6) [78]. Сумма баллов, равная 0, соответствует низкому риску, 2-7

баллов – среднему, 8-11 высокому. Показатели почечной выживаемости через 36 мес. наблюдения были равны 100% в группе низкого риска, 83-84% в группе среднего риска и 22-32% в группе высокого риска. Достоверные различия показателей почечной выживаемости между группами риска были подтверждены и в последующих работах.[72,79]

Таблица 6. ANCA renal risk score

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

- Мы **рекомендуем** пациентам с подозрением на АНЦА-ГН проводить **необходимое** дообследование в рамках дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, которые могут сопровождаться развитием острого и быстро прогрессирующего нефритического синдрома, во избежание диагностических ошибок и назначения адекватного лечения.[42]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** На долю ААВ приходится более половины всех случаев БПГН во взрослой популяции [42]. Однако сходное течение почечного процесса с быстро нарастающим ухудшением функции почек можно наблюдать при других системных заболеваниях соединительной ткани. В связи с этим в спектр дифференциально-диагностического поиска следует включить следующие нозологии: анти-БМК болезнь, криоглобулинемический васкулит, IgA-нефропатия, волчаночный нефрит, узелковый

полиартериит, первичные и вторичные формы тромботической микроангиопатии (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, атипичный гемолитико-уремический синдром, STEC-гемолитико-уремический синдром, АФС-нефропатия), поражение почек, ассоциированное с гемобластозами, паранеопластическим синдромом, системными инфекциями (инфекционный эндокардит).[55,80]

- При отсутствии достаточных ресурсов для обследования пациентов с подозрением на ААВ/АНЦА-ГН мы рекомендуем направлять их в профильные центры, имеющие опыт ведения пациентов с ААВ для своевременной диагностики и лечения заболевания.[44,81]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** ААВ – редкое заболевание, которое характеризуется полиморфной клинической картиной. При этом тяжесть состояния пациента и прогноз для жизни и здоровья, а, как следствие, и тактика ведения, могут определяться не только вовлечением почек, но и других органов: легких, трахеи, органов зрения и слуха, нервной системы, желудочно-кишечного тракта и др. В связи с этим особое значение приобретает мультидисциплинарный подход, при котором тактика ведения пациента определяется совместно врачами различных клинических специальностей. Принимая во внимание хронический характер заболевания, возможность развития обострений и нежелательных явлений иммуносупрессивной терапии, спустя много лет после достижения ремиссии, а также ограниченный опыт большинства врачей в отношении этой группы заболеваний, представляется оправданным ведение пациентов в сотрудничестве со специалистами профильных центров.[81]

- мы рекомендуем всем пациентам с АНЦА-ГН проводить оценку тяжести течения заболевания с использованием шкалы EUVAS и индекса BVAS с целью определения прогноза заболевания и оптимального объема иммуносупрессивной терапии.[82,83]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарий:** Проведение иммуносупрессивной терапии позволяет сохранить жизнь пациента и предотвратить необратимое повреждение органов-мишеней при ААВ, однако сопряжено с высоким риском развития тяжелых нежелательных явлений. С целью реализации персонализированного подхода к выбору схемы лечения пациентов с АНЦА-

ГН и достижения оптимального соотношения риска и пользы от проводимой терапии представляется целесообразным определением тяжести течения ААВ с использованием существующих инструментов и определений. С этой целью EUVAS в 2009 г была предложена категоризация ААВ по степени тяжести (Табл. 7).[82]

Таблица 7. Характеристика ААВ в зависимости от тяжести болезни (EUVAS, 2009)

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

В индексе BVAS к признакам, свидетельствующим о тяжелом (органо- или жизнеугрожающем) течении ААВ в дебюте или при обострении заболевания, помимо уровня креатинина  $\geq 500$  мкмоль/л, относят нарастание уровня креатинина на  $>30\%$  от исходного или снижение СКФ на  $>25\%$  от исходного, гангрену, поражение сетчатки (васкулит, тромбоз, экссудат, кровоизлияния), нейросенсорную тугоухость, кровохарканье (альвеолярное кровотечение), дыхательную недостаточность (требующую проведения искусственной вентиляции легких), абдоминалгии ишемического характера, стенокардию, кардиомиопатию, острое нарушение мозгового кровообращения, поражение спинного мозга, паралич черепно-мозговых нервов и множественный мононеврит. Кроме того, высокое суммарное значение BVAS ассоциировано с неблагоприятными исходами заболевания [83].

Поскольку существующие инструменты предназначены для оценки тяжести течения ААВ в целом, мы предлагаем использовать следующие **клинические** определения для **ориентировочной** оценки тяжести АНЦА-ГН:

- АНЦА-ГН легкого течения – **без признаков БПНС**, концентрация креатинина в сыворотке <120 мкмоль/л, рСКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.
- АНЦА-ГН среднетяжелого течения – развитие острого или быстропрогрессирующего нефритического синдрома, концентрация креатинина в сыворотке 120-400 мкмоль/л, отсутствие показаний к заместительной почечной терапии.
- АНЦА-ГН тяжелого течения - развитие острого или быстропрогрессирующего нефритического синдрома, концентрация креатинина в сыворотке >400 мкмоль/л и/или показания к заместительной почечной терапии.
- Мы **рекомендуем** пациентам с АНЦА-ГН перед началом терапии цитостатиками и ГКС\*\* проводить скрининг на хронический гепатит В, ВИЧ-инфекцию, туберкулез с целью профилактики тяжелых обострений инфекционного процесса во время лечения.[84]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Инфицированные пациенты должны быть в срочном порядке консультированы инфекционистом, поскольку проведение иммуносупрессивной терапии возможно лишь при одновременном назначении этиотропного лечения.

- Пациентам с гематурией неуточненной этиологии в ремиссии, ранее получавшим циклофосфамид\*\*, мы **рекомендуем** проводить дообследование для исключения ассоциированного поражения слизистой мочевого пузыря (в т.ч. рака мочевого пузыря).[62,63,85]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** Применение ЦФ ассоциировано с повышенным риском развития геморрагического цистита и рака мочевого пузыря.[62,63,85] При этом переходноклеточный рак может развиваться, спустя как месяцы, так и годы после применения циклофосфамида\*\*. Риск у курящих пациентов существенно выше, чем у некурящих, в том числе и при применении сравнительно низких доз циклофосфамида\*\*. В связи с этим выявление гематурии, подтвержденной при микроскопическом исследовании, причины которой неясны, является основанием для консультации уролога с целью решения вопроса о дообследовании, в т.ч. выполнении цистоскопии.

- Мы **рекомендуем** всем пациентам с АНЦА-ГН регулярно проводить оценку факторов риска сердечно-сосудистых и венозных тромбозных осложнений для своевременного их выявления.[44,86,87]

### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** ААВ, как и другие хронические воспалительные заболевания, ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых (ССО) и венозных тромбозных осложнений (ВТЭО), частота которых при длительном наблюдении может достигать 14% и 8% соответственно. [87–90]

В мета-анализе, включавшем данные более, чем 14000 пациентов, было установлено, что среди пациентов с ААВ риск развития всех сердечно-сосудистых событий выше на 65%, ишемической болезни сердца – на 60%, а цереброваскулярных событий – на 20%.[86] Существенный вклад в развитие ССО вносят быстрое прогрессирование атеросклероза и высокая распространенность дислипидемии у пациентов с ААВ. Кроме того, дополнительными факторами риска ССО являются старший возраст, диастолическая АГ и носительство Пр3-АНЦА [89,91–93]. Однако представляется оправданной комплексная оценка всех традиционных факторов ССО у пациентов с ХБП, включая курение, сахарный диабет (распространенность при ААВ до 10%) и др., с последующей адекватной их коррекцией.[44]

Развитие ВТЭО ассоциировано, в первую очередь, с высокой активностью ААВ и чаще всего происходит в течение первых 6 мес. болезни. Традиционные факторы риска ВТЭО, за исключением иммобилизации, по всей видимости, играют меньшую роль, чем в общей популяции. Следует отметить, что по данным крупного когортного исследования снижение СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> было одним из наиболее значимых факторов, ассоциированных с развитием ВТЭО у пациентов с ААВ.[88] Подходы к скринингу и профилактике ВТЭО при ААВ до настоящего времени не разработаны и должны рассматриваться индивидуально у каждого пациента.

## **3. Лечение**

### **Введение**

Прогноз генерализованных форм ААВ в отсутствие лечения крайне неблагоприятен – медиана продолжительности жизни без лечения составляет менее 6 мес.[94] Иммуносупрессивная терапия в полном объеме показана всем пациентам с АНЦА-ГН.

Этиотропная терапия ААВ не разработана. В основе патогенетической терапии лежит использование различных комбинаций иммуносупрессивных препаратов для подавления патологического иммунного ответа. Выделяют две фазы лечения ААВ: индукцию ремиссии и поддержание ремиссии. Целью индукционной терапии является быстрое подавление активности иммунного воспаления и клинических проявлений заболевания, т.е. достижение ремиссии. Поддерживающее лечение направлено на предотвращение обострений у пациентов, достигших ремиссии, и обычно проводится в течение длительного времени, в связи с чем предпочтение отдают менее агрессивным схемам лечения с применением менее токсичных препаратов в более низких дозах. При развитии рецидива (обострения) заболевания вновь проводят курс индукционной терапии.

### **3.1 Индукционная терапия**

- Мы **рекомендуем** всем пациентам с АНЦА-ГН легкого, среднетяжелого и тяжелого течения для индукции ремиссии проведение сочетанной терапии глюкокортикостероидами\*\* (ГКС\*\*) и циклофосфамидом\*\* (ЦФ):
  - в режиме пульс-терапии в дозе 15 мг/кг (не более 1400 мг на инфузию; 3 инфузии с интервалом 2 недели, последующие – с интервалом 3 нед., с коррекцией по возрасту и функции почек) в течение 3-6 мес.,
  - или при невозможности внутривенного введения – перорально в дозе 2 мг/кг (не более 200 мг/сут, с коррекцией по возрасту и функции почек) в течение 3-6 мес. [95]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Мы **рекомендуем** всем пациентам с АНЦА-ГН легкого, среднетяжелого и тяжелого течения при невозможности или при непереносимости внутривенного введения проведение сочетанной терапии глюкокортикостероидами\*\* (ГКС\*\*) и пероральным циклофосфамидом\*\* (ЦФ) для индукции ремиссии [98]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Сочетанная терапия глюкокортикостероидами\*\* (1 мг/кг/сут в пересчете на преднизолон\*\*, но не более 80 мг/сут, перорально) и циклофосфамидом\*\* (2 мг/кг/сут, но не более 200 мг/сут, перорально) используется для индукции ремиссии ААВ с 1970-х гг.[96] До начала 1990-х гг. большинство больных ААВ получали циклофосфамид\*\* на протяжении, как минимум, 1 года, а также после каждого рецидива

заболевания. В связи с этим кумулятивная доза циклофосфамида\*\* обычно была крайне высока, что существенно повышало риск развития геморрагического цистита, онкологических заболеваний (в первую очередь, рака мочевого пузыря) и миелодисплазии, а также нарушений репродуктивной функции.[85,97] Это стало основанием для изучения возможности применения внутривенных инфузий циклофосфамида\*\* в режиме пульс-терапии. Мета-анализ 3 исследований с участием 143 пациентов показал, что применение циклофосфамида\*\* в режиме пульс-терапии сопряжено с большей вероятностью достижения ремиссии и достоверно меньшим числом нежелательных явлений, чем пероральный прием препарата.[95] Сходные результаты были получены в рандомизированном исследовании CYCLOPS , в котором применение циклофосфамида\*\* в режиме пульс-терапии, несмотря на более низкую кумулятивную дозу препарата (8,2 г против 15,9 г), не уступала продолжительному пероральному приему циклофосфамида\*\* по времени достижения ремиссии, показателям общей и почечной выживаемости (несмотря на несколько большую долю рецидивов заболевания в группе, получавшей пульс-терапию) и, в то же время, сопровождалась существенно меньшим риском развития нежелательных явлений терапии.[98] В связи с этим проведение терапии циклофосфамидом\*\* в пероральной форме в настоящее время представляется менее предпочтительным у большинства пациентов с ААВ и должно быть зарезервировано для ситуаций, в которых требуется усиление иммуносупрессивной терапии. При планировании лечения также следует принять во внимание, что ряд медицинских ассоциаций рекомендует ограничить максимальную кумулятивную дозу ЦФ (за всю жизнь пациента) 25 г[99].

Наиболее предпочтительным представляется проведение пульс-терапии циклофосфамидом\*\* в дозе 15 мг/кг в/в кап. с интервалом 2 недели между первыми тремя инфузиями, затем – с интервалом 3 нед. Общая продолжительность лечения циклофосфамидом\*\* не должна превышать 3-6 мес. Уменьшение экскреции циклофосфамида\*\* у пациентов со сниженной функцией почек, а также повышенный риск развития нежелательных явлений цитостатической терапии, в первую очередь, инфекционных осложнений у пациентов старшего возраста, обосновывает коррекцию дозы препарата при лечении этих групп пациентов (Табл. 8).[98] В клинической практике первую инфузию циклофосфамида\*\* нередко проводят с введением уменьшенной дозы (на 30-50% ниже расчетной) для оценки переносимости. Пероральный прием циклофосфамида\*\* представляется менее предпочтительным и должен применяться исключительно при невозможности внутривенного введения или соблюдения указанных

интервалов между инфузиями, а также при необходимости усиления терапии при рефрактерном течении ААВ.

**Таблица 8. Коррекция дозы циклофосфамида\*\* для внутривенного введения и перорального приема**

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

Опыт применения циклофосфамида\*\* у пациентов с АНЦА-ГН, получающих лечение диализом, ограничен. Представляется оправданным уменьшение дозы препарата до 7,5 мг/кг на инфузию, при этом введение препарата следует проводить в недиализные дни.

У пациентов в возрасте 60-70 лет дозу циклофосфамида\*\* *per os* следует снизить до 1,5 мг/кг/сут, в возрасте >70 лет – до 1 мг/кг/сут; у пациентов со снижением функции почек – до 1,5 мг/кг/сут (Табл. 9). Суточная доза *per os* не должна превышать 200 мг у пациентов с сохранной функцией почек.

Внутримышечное введение ЦФ при АНЦА-ассоциированных васкулитах не изучено, а его применение в клинической практике сопряжено с большей частотой нежелательных явлений терапии – агранулоцитозом, инфекциями мягких тканей, а потому не должно применяться ни при каких обстоятельствах.

- Мы **рекомендуем** в качестве альтернативы циклофосфамиду\*\* для лечения пациентов с АНЦА-ГН легкого и среднетяжелого течения или при непереносимости циклофосфамида\*\* у пациентов с тяжелым течением АНЦА-ГН использовать ритуксимаб\*\* (РТМ) в сочетании с ГКС\*\* для индукции ремиссии.[100]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Сопоставимая эффективность ритуксимаба и циклофосфамида для индукции ремиссии ААВ была подтверждена в мета-анализе, объединившем результаты трех исследований.[100] Применение ритуксимаба\*\* при ААВ впервые было изучено в двух рандомизированных контролируемых исследованиях – RAVE и RITUXVAS.[101,102] В обоих исследованиях все пациенты получали ритуксимаб\*\* в

сочетании с ГКС\*\* в высоких дозах. Результаты работ продемонстрировали сопоставимую эффективность и безопасность ритуксимаба\*\* в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> №4 с интервалом 7 дней и ЦФ\*\* в стандартной дозе (в режиме пульс-терапии в RITUXVAS, при пероральном приеме в RAVE) для индукции ремиссии ААВ. Следует отметить, что в протоколе RAVE доля пациентов с тяжелым поражением почек была незначительной. В протоколе RITUXVAS участвовали пациенты с тяжелым АНЦА-ГН, при этом ритуксимаб\*\* не уступал ЦФ\*\* в отношении восстановления показателей СКФ. Сопоставимая с применением ЦФ\*\* эффективность ритуксимаба\*\* у пациентов с тяжелым АНЦА-ГН (СКФ менее 20 мл/мин, в т.ч. диализ-зависимая почечная недостаточность) была также продемонстрирована в отдельных сериях наблюдений и ретроспективных исследованиях.[103]

Таким образом, ритуксимаб\*\* представляется эффективной альтернативой ЦФ, однако опыт его применения у пациентов с тяжелым поражением почек в настоящее время ограничен. В связи с этим у пациентов с наиболее тяжелыми формами АНЦА-ГН более предпочтительным следует считать назначением ЦФ\*\*. Ритуксимаб\*\* может быть рекомендован в качестве препарата первого ряда у пациентов молодого возраста с целью сохранения репродуктивной функции, а также у пациентов с непереносимостью или тяжелыми нежелательными явлениями терапии ЦФ.

Следует отметить, что частота развития инфекционных осложнений при применении ритуксимаба\*\* и циклофосфамида\*\* была сопоставима в РКИ RAVE (7% и 7% соответственно) и RITUXVAS (36% и 27% соответственно).[101,102] Опубликованный в 2020 г мета-анализ показал, что в целом частота инфекционных осложнений у пациентов, получавших лечение ритуксимабом\*\* составляет 15,4%, а заболеваемость инфекциями может достигать 6,5 случаев на 100 пациенто-лет наблюдения.[104]

Ритуксимаб\*\* следует назначать в виде внутривенных инфузий в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> №4 с интервалом 7 дней или в дозе 1000 мг №2 с интервалом 14 дней. Для снижения риска инфузионных реакций введение ритуксимаба\*\* следует проводить после премедикации метилпреднизолоном\*\* в дозе 100-250 мг в/в, антигистаминными препаратами (хлоропирамина гидрохлорид\*\* по 20 мг в/м или внутрь) и антипиретиками (ацетаминофен\*\* 500 мг внутрь).

- Мы **рекомендуем** всем пациентам с АНЦА-ГН назначение глюкокортикостероидов\*\* внутрь (в комбинации с циклофосфамидом\*\* или ритуксимабом\*\*) в начальной дозе 0,5-1,0 мг/кг/сут (но не более 60 мг/сут или 75 мг/сут для пациентов с массой тела более 75 кг) на протяжении не более чем 28

дней с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей (5-10 мг/сут) к концу 3-4 мес. лечения. [98,101,102,105,106]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** В большинстве опубликованных рандомизированных клинических исследований для лечения ААВ был использован преднизолон\*\* или его аналоги в начальной дозе 1 мг/кг/сут, иногда с ограничением максимальной дозы до 60-80 мг/сут.[98,101,102,105] В отдельных работах была успешно использована начальная доза 0,5-1,0 мг/кг/сут. Темпы снижения дозы ГКС\*\* отличались в различных исследованиях. Снижение дозы ГКС\*\* обычно начинали после 1-4 недель лечения.[98,101,102,105,107] Рабочей группой EULAR/ERA-EDTA по разработке рекомендаций по лечению ААВ было установлено, что снижение дозы ГКС\*\* до 10 мг/сут по преднизолону\*\* в среднем проводилось за 19 нед., а до 7,5 мг/сут – за 21 нед.[108]

Одной из задач рандомизированного исследования PEXIVAS было сопоставление эффективности и безопасности двух схем лечения ГКС\*\* – традиционной и с быстрым снижением дозы, при котором начальная доза преднизолона\*\* составляла 1 мг/кг/сут и затем снижалась вдвое со второй недели лечения, а доза 7,5 мг/сут была достигнута к 11-15 нед. лечения (табл. 9).[106] Эффективность лечения была сопоставима в обеих группах, а число нежелательных явлений терапии, в первую очередь инфекционных осложнений, было достоверно ниже в группе быстрого снижения дозы ГКС\*\*. Следует отметить, что в исследование было включено существенное количество пациентов с выраженной дисфункцией почек на момент начала лечения (концентрация креатинина в дебюте заболевания превышала 500 мкмоль/л у 29% пациентов), в связи с чем его результаты представляют особый интерес при выборе тактики лечения пациентов с АНЦА-ГН.

**Таблица 9. Темпы снижения дозы ГКС\*\* (в пересчете на преднизолон) в протоколе PEXIVAS**

Неделя лечения	Масса тела пациента		
	< 50 кг	50 – 75 кг	> 75 кг
1	50	60	75
2	25	30	40
3 – 4	20	25	30
5 – 6	15	20	25
7 – 8	12,5	15	20
9 – 10	10	12,5	15

11 – 12	7,5	10	12,5
13 – 14	6	7,5	10
15 – 16	5	5	7,5
17 – 18	5	5	7,5
19 – 20	5	5	5
21 – 22	5	5	5
23 – 52	5	5	5
> 52	В соответствии со сложившейся локальной практикой		

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

- Мы **рекомендуем** ограничить применение ГКС\*\* в режиме пульс-терапии (метилпреднизолон\*\* 0,25-1,0 г в/в кап 1-3 инфузии) у пациентов с АНЦА-ГН для индукции ремиссии и использовать его лишь при инициации лечения при тяжелом течении заболевания для более быстрого достижения ремиссии.[109]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** До последнего времени не проводились исследования, в которых бы проводилось сопоставление эффективности и безопасности пероральных и внутривенных форм ГКС\*\* для индукции ремиссии ААВ. Хотя в большинстве клинических протоколов пульс-терапия метилпреднизолоном в дозах 0,5-1,0 г или 15 мг/кг (но не более 1 г) №1-3 использовалась в составе комбинированной индукционной терапии, оценка ее эффективности не входила в задачи исследований.[98,101,102]

В 2019 г были опубликованы результаты ретроспективного когортного исследования, в котором были сопоставлены результаты лечения 114 пациентов с ААВ (медиана концентрации креатинина сыворотки до начала лечения 619 (530-790) мкмоль/л), получавших стандартную индукционную терапию, которых разделили на две группы в зависимости от применения метилпреднизолона\*\* в режиме пульс-терапии в дебюте или отказа от него.[109] Показатели выживаемости, доля пациентов с восстановлением

функции почек и частота рецидивов были сопоставимы в обеих группах. При этом пульс-терапия ГКС\*\* была ассоциирована с большим риском развития инфекционных осложнений за первые 3 мес. лечения и сахарного диабета.

Несмотря на недостаточное количество экспериментальных данных, хорошо известно, что кумулятивная доза ГКС\*\* определяет риск развития тяжелых нежелательных явлений лечения, включая инфекционные осложнения, остеопороз и обменные нарушения. В связи с этим представляется рациональным применять пульс-терапию ГКС\*\* лишь при тяжелом течении АНЦА-ГН и ААВ в целом.

У пациентов с тяжелым АНЦА-ГН может быть оправдано проведение 1-3 инфузий метилпреднизолона\*\* в дозе 0,5-1,0 г в/в кап. до начала лечения пероральными формами ГКС\*\*. При достижении положительной динамики состояния пациента оснований проводить повторные инфузии ГКС\*\* в ходе дальнейшего лечения нет. Плановое внутривенное введение ГКС\*\* перед каждой инфузией ЦФ является научно необоснованным.

- Мы **рекомендуем** пациентам с АНЦА-ГН легкого течения, а также при непереносимости или противопоказаниях к ЦФ и РТМ у пациентов с АНЦА-ГН среднетяжелого течения назначение #микофенолата мофетила (ММФ) в дозе 2-3 г/сут в течение 6 мес. в сочетании с ГКС\*\* для индукции ремиссии.[110,111]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** К настоящему времени накоплен существенный опыт применения #микофенолата мофетила при ААВ. Результаты двух мета-анализов свидетельствуют о том, что эффективность #микофенолата мофетила и циклофосфамида\*\* для индукции ремиссии при ААВ нежизнеугрожающего течения сопоставимы.[110,111]

В 2008 и 2009 гг были представлены результаты двух небольших китайских исследования, в которых сравнивали эффективность #микофенолата мофетила и циклофосфамида\*\* у пациентов с ААВ с поражением почек без жизнеугрожающих проявлений заболевания. В обоих исследованиях применение #микофенолата мофетила позволило добиться восстановления функции почек у части пациентов (эффект сопоставим с применением циклофосфамидом\*\* у контрольной группы), а также снижения общей активности заболевания.[112,113]

В 2019 г были опубликованы результаты двух рандомизированных клинических исследований, в которых проводилось изучение эффективности #микофенолата мофетила в сравнении с циклофосфамидом\*\* для индукции ремиссии при ААВ. В исследовании

Tuin et al. участвовали пациенты с ААВ без жизнеугрожающих проявлений заболевания, среди которых поражение почек было выявлено у 75%, а медиана концентрации креатинина в сыворотке крови составила 1,2 (1-1,7) мг/дл.[114] Частота достижения ремиссии после 6 мес. лечения составила 61% в группе пациентов, получавших лечение #микофенолата мофетиллом в дозе 1 г 2 р/сут, и была статистически незначимо ниже, чем в группе лечения циклофосфамидом\*\* в дозе 2 мг/кг/сут перорально (81%). Показатели безрецидивной выживаемости за 2 и 4 года наблюдения были сопоставимы в обеих группах. В исследовании МУСУС была сопоставлена эффективность лечения #микофенолата мофетиллом в дозе 2 г/сут (с возможностью увеличения дозы до 3 г/сут при неконтролируемом течении заболевания) и циклофосфамидом\*\* в дозе 15 мг/кг в/в кап. каждые 2-3 нед. у пациентов без жизнеугрожающих проявлений заболевания (поражение почек у 81%, медиана рСКФ 47 (27-70) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).[115] Через 6 мес. лечения доля пациентов, достигших ремиссии заболевания, была сопоставима в обеих группах, однако частота развития рецидивов заболевания была выше в группе лечения #микофенолата мофетиллом\*\*.

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

- Мы **рекомендуем** пациентам с АНЦА-ГН при отсутствии противопоказаний проводить плазмообмены с целью подавления активности заболевания и снижения риска развития терминальной почечной недостаточности (тПН), требующей проведения заместительной почечной терапии, в краткосрочной перспективе.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Объем эксфузии, метод восполнения и число процедур плазмообмена при ААВ не стандартизованы. В зависимости от тяжести состояния пациента объем эксфузии может составлять 40-60 мл/кг (1-1,5 расчетного объема), а возмещение может производиться адекватным объемом 3-5% р-ра альбумина\*\* и/или свежезамороженной плазмы (СЗП - 100% или 80% и 20% р-ром альбумина\*\* 3-5%). Применение СЗП особенно целесообразно у пациентов с диффузным альвеолярным

кровотечением (ДАК). Целесообразно проведение 6 – 9 сеансов с интервалом 1 день, а у пациентов с ДАК – ежедневно.

Эффективность плазмообмена при ААВ с поражением почек, в т.ч. с диализ-зависимой почечной недостаточностью в дебюте заболевания, была изначально продемонстрирована в небольших рандомизированных исследованиях.[116,117] В рандомизированном исследовании МЕРЕХ с участием 137 пациентов с АНЦА-ГН и повышением уровня креатинина >500 мкмоль/л присоединение плазмафереза к традиционной терапией ЦФ\*\* и ГКС\*\* показало высокую эффективность в отношении восстановления функции почек на сроках 3 мес. и 1 год.[105] Однако общая выживаемость была сопоставима с группой стандартного лечения.

В наиболее крупном рандомизированном исследовании, посвященном изучению эффективности плазмообмена при ААВ, участвовали 704 пациента с тяжелым ААВ.[106] Критериями включения были рСКФ < 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или диффузное альвеолярное кровотечение, при этом на момент включения медиана концентрации креатинина сыворотки крови превышала 300 мкмоль/л, а приблизительно 20% пациентов нуждались в лечении диализом. Все пациенты получали лечение ЦФ или РТМ и были случайным образом распределены на четыре группы в соотношении 1:1:1:1: лечение плазмообменом в сочетании с ГКС\*\* по традиционной схеме, лечение плазмообменом и ГКС\*\* в уменьшенной дозе (см. табл. 9), лечение ГКС\*\* в традиционной дозе без плазмообмена, лечение ГКС\*\* в уменьшенной дозе (см. табл. 9) без плазмообмена. Частота развития композитной конечной точки (терминальная почечная недостаточность или летальный исход) оказалась сопоставимой у пациентов, получавших (28,4%) и не получавших лечение плазмообменом (31,0%).

В мета-анализе, опубликованном в 2011 г, были обобщены результаты 9 РКИ, оценивавших влияние плазмообмена на исходы ААВ. Было установлено, что применение плазмообмена в сочетании со стандартной терапии снижает относительный риск развития тПН на 36% (ОР 0,64 (95% ДИ; 0,47-0,88), однако не оказывает значимого влияния на риск летального исхода. В мета-анализе, который был опубликован в 2021 г и включал результаты 5 исследований, в т.ч. РЕХIVAS, также было подтверждено достоверное снижение относительного риска развития тПН в краткосрочной перспективе (первые 3 мес. после начала лечения) у пациентов, получавших плазмообмен в дополнение к стандартной терапии.[118]

Во всех крупных исследованиях объем эксфузии составлял 60 мл/кг или 4 л, а возмещение производили 3-5% р-ром альбумина с добавлением СЗП по индивидуальным

показаниям, таким как коагулопатия, кровотечение, инвазивное вмешательство и др. (табл. 10). Используемые схемы экстракорпоральной гемокоррекции не стандартизованы, а применение плазмафереза с объемом эксфузии менее 60 мл/кг или плазмообмена при АНЦА-ГН не изучено.

Таблица 10. Схемы применения плазмообмена при ААВ в крупных исследованиях

Исследование	Объем эксфузии	Возмещение	Число процедур
МЕРЕХ, 2007[105]	60 мл/кг	Альбумин** 5% ±СЗП	7 за 14 дней
РЕХIVAS, 2018[106]	60 мл/кг	Альбумин** 3-5% или СЗП	7 за 14 дней
Pusey, 1991[117]	4 л	Альбумин** 5% ±СЗП 2 дозы	5-9 за 14 дней
Szpiert, 2010[116]	4 л	Альбумин** 3%	6-12 через день

Плазмообмен является стандартом лечения анти-БМК болезни, сочетание которой с АНЦА-ГН приводит к крайне агрессивному течению почечного процесса.[119] Хотя лечение пациентов с перекрестным синдромом (ААВ с антителами к БМК и линейным отложением иммуноглобулина G на базальной мембране клубочка по данным морфологического исследования) не изучено в рандомизированных исследованиях, раннее начало процедур плазмообмена может улучшить исходы заболевания.

Результаты применения плазмообмена, полученные в крупных РКИ, противоречивы, однако мета-анализ данных нескольких исследований указывает на возможное снижение риска развития терминальной почечной недостаточности в первые месяцы болезни у пациентов, получавших плазмообмен. При этом остается сомнительным положительное влияние плазмообмена на выживаемость пациентов. В связи с этим решение о проведении плазмообмена у пациентов с жизнеугрожающим течением АНЦА-ГН должно приниматься индивидуально на усмотрение лечащего врача после тщательной оценки соотношения риска и пользы.

- Пациентам с АНЦА-ГН мы **не рекомендуем** назначать азатиоприн для индукции ремиссии.[120]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** До настоящего времени не опубликованы результаты ни одного исследования, в котором оценивались бы результаты применения азатиоприна для индукции ремиссии АНЦА-ГН. При этом в рандомизированном исследовании было установлено, что добавление азатиоприна к ГКС\*\* не влияет на сроки наступления

ремиссии, частоту рецидивов и не обладает стероид-сберегающим эффектом у пациентов с ЭГПА и МПА без жизнеугрожающих проявлений заболевания, среди них поражение почек в дебюте было выявлено у 15%. [120]

- Пациентам с АНЦА-ГН мы **не рекомендуем** назначать метотрексат для индукции ремиссии. [121]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Метотрексат широко применяется для индукции ремиссии ААВ без жизнеугрожающих проявлений заболевания у пациентов с сохранной функцией почек. Однако метотрексат не изучен у пациентов с поражением почек, а снижение СКФ менее 45-60 мл/мин, которое часто наблюдают при АНЦА-ГН, является противопоказанием к его назначению. [121]

- Пациентам с АНЦА-ГН, остающихся диализ-зависимыми, в отсутствие внепочечных проявлений заболевания и при нормализации уровня АНЦА, мы **рекомендуем** прекратить индукционную терапию через 3 мес. для предотвращения развития нежелательных явлений терапии. [122]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

### **3.2 Поддерживающее лечение**

В результате внедрения в практику современных схем индукционной терапии произошла трансформация ААВ из острого жизнеугрожающего состояния в хроническое заболевание рецидивирующего течения. По данным различных авторов обострения заболевания развиваются у 30-50% пациентов за 5 лет наблюдения, нередко в течение 12-18 мес. после завершения ИСТ. Факторами риска рецидива являются [123]:

- Молодой возраст
  - Серологический профиль заболевания
  - Пр3-АНЦА
  - Сохранение повышенного титра АНЦА после индукции ремиссии
  - Нарастание титра АНЦА в динамике
  - Клинический фенотип заболевания
  - ГПА
  - Поражение легких, ВДП, сердца
  - Сохранная функция почек

- Обострения ААВ в анамнезе
- Особенности ИСТ
  - Ранняя отмена ИСТ
  - Низкая кумулятивная доза циклофосфида\*\*
  - Отмена ГКС\*\*
  - Применение #микофенолата мофетила для поддерживающего лечения
  - Восстановление популяции В-лимфоцитов после индукции ремиссии ритуксимабом\*\*
- Прочие факторы
  - Хроническое носительство золотистого стафилококка в ВДП
  - Носительство аллеля HLA-DP1\*04 (у пациентов с Пр3-АНЦА)

При этом даже единственное обострение АНЦА-ГН является независимым фактором риска неблагоприятного почечного исхода [54]. Профилактика обострений ААВ и АНЦА-ГН играет ключевую роль в сохранении продолжительности и качества жизни пациентов. В связи с этим поддерживающая терапия, направленная на предотвращение рецидивов заболевания, является стандартом ведения для большинства пациента.

- Пациентам с АНЦА-ГН после достижения ремиссии мы **рекомендуем** проводить поддерживающую терапию с целью профилактики обострения ААВ.[123]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** См. введение в раздел 3.2

- Пациентам с АНЦА-ГН, достигшим ремиссии на фоне любой индукционной терапии, мы **рекомендуем** после ее завершения проводить поддерживающую терапию #ритуксимабом в дозе 1000 мг в/в в первые 0-14 дней после достижения ремиссии, а затем по 500-1000 мг в/в каждые 6 мес. с целью профилактики обострений. [107,124]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Недавние исследования показали, что #ритуксимаб может успешно применяться не только для индукции ремиссии, но и ее поддержания. В протоколе MAINRITSAN было проведено сравнение эффективности поддерживающей терапии #азатиоприном\*\* в стандартной дозе и #ритуксимабом (5 инфузий по 500 мг),

продолжительностью 18 мес.[107] В группе лечения #азатиоприном тяжелые обострения заболевания были зарегистрированы у 29% пациентов (среди них почти у половины с вовлечением почек), в группе лечения #ритуксимабом – у 5% (среди них ни одного рецидива АНЦА-ГН), при этом различия были достоверны. Преимущество #ритуксимаба сохранялось и через 60 мес. динамического наблюдения. В исследовании MAINRITSAN2 было проведено сравнение двух схем поддерживающей терапии #ритуксимабом: в фиксированной дозе 500 мг в дни 0 и 14, а также через 6, 12 и 18 мес. лечения и в режиме «по требованию», при котором #ритуксимаб вводили при восстановлении популяции В-лимфоцитов (число CD19+ клеток >0) и/или повышении или удвоении титра АНЦА.[124] Частота обострений заболевания и общее число нежелательных явлений за 28 мес. лечения были сопоставимы в обеих группах, несмотря на то, что среднее число введений препарата в группе лечения «по требованию» было меньше, чем в группе стандартного лечения (3 и 5 соответственно).

В большинстве исследований по изучению эффективности #ритуксимаба\*\* для поддержания ремиссии ААВ участвовали пациенты, получавшие для индукции ремиссии циклофосфамид\*\*. Сопоставление эффективности поддерживающей терапии #азатиоприном и #ритуксимабом после индукции ремиссии #ритуксимабом у пациентов с рецидивирующим течением ААВ было проведено в исследовании RITAZAREM.[125] Установлено, что в течение 20 мес. после рандомизации частота обострений ААВ было достоверно ниже в группе лечения #ритуксимабом (13%) по сравнению с группой лечения #азатиоприном (38%) при сопоставимой частоте нежелательных явлений. Однако схема применения РТМ в протоколе RITAZAREM отличалась от традиционной – поддерживающие дозы #ритуксимаба (1000 мг №5) вводили с фиксированным интервалом 4 мес.

Таким образом, опубликованные данные свидетельствуют о более высокой эффективности #ритуксимаба для поддержания ремиссии ААВ по сравнению с #азатиоприном. Доза #ритуксимаба для поддерживающего лечения обычно составляет 1000 мг после достижения ремиссии, а затем может быть уменьшена до 500-1000 мг каждые 6 мес.

- Пациентам с АНЦА-ГН, достигшим ремиссии, мы **рекомендуем** в качестве альтернативы при невозможности применения #ритуксимаба использовать #азатиоприн (АЗА) в дозе 2 мг/кг/сут в сочетании с ГКС\*\* в низкой дозе (не более 10 мг по преднизолону\*\*) с целью поддержания ремиссии.[61,126,127]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** В прошлом для поддержания ремиссии ААВ использовали циклофосфамид\*\*. [97] Однако длительное применение циклофосфамида\*\* сопряжено с многочисленными нежелательными явлениями. [63,64] Исследование CYCAZAREM показало, что применение #азатиоприна в дозе 2 мг/кг/сут на протяжении 18 мес. сопоставимо по эффективности с циклофосфамидом\*\* в отношении профилактики обострений, при этом обладает лучшим профилем безопасности. [61] По данным исследования WEGENT поддерживающая терапия #азатиоприном не уступала по эффективности метотрексату, в том числе у пациентов с поражением почек в анамнезе. [126] Двухлетняя безрецидивная выживаемость в группе лечения азатиоприном составила 71,8%. По данным РКИ IMPROVE #азатиоприн превосходил #микофенолата мофетил по эффективности поддержания ремиссии у пациентов с ГПА и МПА. [127] Однако #азатиоприн менее эффективен для профилактики обострений, чем #ритуксимаб. [107,124,125]

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

- Мы **не рекомендуем** пациентам с АНЦА-ГН, достигшим ремиссии, после завершения адекватной индукционной терапии рутинно назначать поддерживающую терапию #микофенолата мофетилом в дозе 2,0 г/сут с целью профилактики обострений. [128]
- Мы **рекомендуем** пациентам с АНЦА-ГН, достигшим ремиссии, после завершения адекватной индукционной терапии при непереносимости или противопоказаниях к #ритуксимабу или #азатиоприну поддерживающую терапию #микофенолата мофетилом в дозе 2,0 г/сут с целью профилактики обострений. [128]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Мета-анализ 2021 г показал, что назначение #микофенолата мофетила ассоциировано с более высоким риском обострения ААВ по сравнению с #азатиоприном у пациентов, получавших для индукции ремиссии циклофосфамид\*\*. [128] Согласно результатам рандомизированного исследования IMPROVE применение

#микофенолата мофетила для поддержания ремиссии ААВ сопряжено с большей частотой развития обострений, чем лечение #азатиоприном.[127] В связи с этим #микофенолата мофетил не должен рассматриваться в качестве препарата первого ряда для поддерживающей терапии, однако может быть использован (в дозе 2 г/сут) в ситуациях, когда назначение #азатиоприна или #ритуксимаба противопоказано, в том числе у пациентов со сниженной СКФ. Перед принятием этого решения следует оценить факторы риска обострения ААВ (см. Введение к разделу 3.2).

- Мы не рекомендуем пациентам с АНЦА-ГН, достигшим ремиссии ААВ, назначать метотрексат для поддержания ремиссии. [129,130]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** Эффективность поддерживающей терапии метотрекстатом в дозе 20-25 мг/нед у пациентов, получавших для индукции ремиссии ЦФ, без значимого снижения азотвыделительной функции почек (креатинин <130 мкмоль/л) была доказана в нескольких исследованиях.[129,130] Однако применение препарата было сопряжено с высокой частотой почечных рецидивов заболевания. Кроме того, применение метотрексата противопоказано при снижении СКФ менее 45-60 мл/мин.[121] Таким образом, применение метотрексата для поддержания ремиссии АНЦА-ГН представляется неоправданным.

- Мы не рекомендуем пациентам с АНЦА-ГН, остающимся диализ-зависимыми, без внепочечных проявлений заболевания и с нормальным уровнем АНЦА, проводить поддерживающую терапию ввиду низкой вероятности развития внепочечных обострений и высокого риска инфекционных осложнений. [122,131]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** Риск развития рецидива ААВ существенно ниже, а риск развития инфекционных осложнений – существенно выше у пациентов с терминальной тПН, получающих лечение диализом.[131] В исследовании Lionaki et al было показано, что частота развития обострений ААВ существенно снижается после развития тПН и начала лечения диализом, однако эти различия достоверны для пациентов с Пр3-АНЦА, но не МПО-АНЦА.[122] В то же время проведение поддерживающей терапии у пациентов, получающих лечение диализом, по сравнению с группой, не получавшей

поддерживающую терапию, было ассоциировано с вдвое большей частотой развития инфекционных осложнений, в т.ч. фатальных.

В связи с этим назначение поддерживающей иммуносупрессивной терапии у пациентов без дополнительных факторов риска обострения (см. Введение к разделу 3.2) представляет неоправданным. Однако представляется обоснованным продолжить динамическое наблюдение этих пациентов с целью своевременного выявления тяжелых отсроченных обострений заболевания, которые описаны в т.ч. у пациентов, получающих лечение диализом.[132]

- Пациентам с АНЦА-ГН, достигшим ремиссии ААВ, мы **рекомендуем** продолжать поддерживающую терапию не менее 18 мес. при использовании #ритуксимаба и не менее 24 мес. при использовании #азатиоприна с целью профилактики обострений. [107,124,125,133,134]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Продолжительность лечения #ритуксимабом более 18 мес. не исследовалась в рандомизированных исследованиях, а оценить продолжительность эффекта после выполнения последней инфузии представляется затруднительным. В одном из исследований было установлено, что продолжение поддерживающей терапии #ритуксимабом (инфузии каждые 6 мес.) после 18 мес. лечения ассоциировано с достоверно более высокими показателями безрецидивной выживаемости (96%) за 28 мес. наблюдения по сравнению с пациентами, у которых поддерживающее лечение было прекращено через 18 мес. (74%).[135]

До настоящего времени не накоплено достаточного количества данных для того, чтобы определить оптимальную продолжительность поддерживающей терапии. В ретроспективном исследовании с участием пациентов с ГПА было показано, что применение #азатиоприна или метотрексата на протяжении более чем 36 мес. снижает отношение рисков рецидива на 66%, а лечение в течение 18-36 мес. – на 29%. [133] В рандомизированном контролируемом исследовании REMAIN было показано, что поддерживающее лечение #азатиоприном и ГКС\*\* на протяжении 48 мес. ассоциировано со значимо меньшим числом обострений заболевания и лучше почечной выживаемостью, чем поддерживающее лечение на протяжении 24 мес. [134] При этом, тяжелые обострения развились у 35% пациентов, завершивших терапию через 24 мес.

У пациентов с факторами риска обострения заболевания, например при стойком повышении Пр3-АНЦА или рецидивами заболевания в анамнезе, следует рассмотреть вопрос о продолжении поддерживающего лечения до 36–48 мес.

- Пациентам с АНЦА-ГН, достигшим ремиссии ААВ, мы **рекомендуем** продолжать поддерживающую терапию ГКС\*\* в течение, **как минимум**, 12 мес. [136]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Мета-анализ 8 РКИ и 5 обсервационных исследований показал, что частота обострений заболевания была ниже у пациентов, длительно получавших ГКС\*\* в низкой дозе - 14% (95%ДИ 10–19%), по сравнению с группой пациентов, получавших лечение ГКС\*\* менее 12 мес. (48% (95%ДИ 39–58%)).[136] Однако в мета-анализе были обобщены данные крайне разнородных исследований. В то же время в исследовании Французской группы по изучению васкулитов было показано, что сокращение общей продолжительности терапии ГКС\*\* до 9 мес. не сопровождается повышением риска рецидива.[137] Кроме того, длительное лечение ГКС\*\* даже в низких дозах повышает вероятность развития нежелательных явлений терапии. В связи с этим у пациентов, находящихся в полной ремиссии в течение 12 мес. следует в индивидуальном порядке рассмотреть вопрос о постепенном снижении дозы ГКС\*\* до полной отмены.

### **3.3 Лечение обострений заболевания**

- Мы **рекомендуем** пациентам с обострениями АНЦА-ГН проводить индукционную терапию ГКС\*\* в сочетании с ритуксимабом\*\* в соответствии с теми же принципами, что и лечение впервые диагностированного заболевания (см. раздел 3.1). [102,125]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

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

В большинстве исследований по изучению препаратов для индукции ремиссии ААВ участвовали как пациенты с впервые выявленным заболеванием, так и с обострениями. Одним из немногих РКИ, в дизайне которых учтен этот фактор, был протокол RAVE. Его результаты показали, что ритуксимаб\*\* более эффективен для

индукции ремиссии у пациентов с рецидивом заболевания, чем циклофосфамид\*\*.[102] Кроме того, повторное применение циклофосфамида\*\* для индукции ремиссии влечет к накоплению высокой кумулятивной дозы препарата, что ассоциировано с высоким риском нежелательных явлений.

Наибольшее число пациентов с ААВ, получавших индукционную терапию ритуксимабом\*\* по поводу рецидива заболевания, было включено в исследование RITAZAREM.[125] Поражение почек было выявлено у 67,6% этих пациентов, а медиана концентрации креатинина сыворотки крови составила 97 (42; 542) мкмоль/л. Ремиссия заболевания была достигнута через 4 мес. лечения ритуксимабом\*\* (4 инфузии в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> с интервалом 7 дней) и ГКС (0,5 или 1 мг/кг/сут) у 90% пациентов, в то время как частота тяжелых нежелательных явлений составила 14,3% и была ниже, чем в исследованиях RAVE (22%) и RITUXVAS (42%).

### **3.4 Лечение рефрактерных форм заболевания**

EULAR предлагает следующее определение рефрактерному течению ААВ[138]:

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

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

- Был ли диагноз АНЦА-ГН/ААВ достоверно верифицирован?
- Получает ли пациент рекомендуемые для индукции ремиссии препараты в адекватной дозе?
- Являются ли наблюдаемые клинические проявления признаком активности заболевания или отражением необратимого повреждения органов и тканей?
- Не являются ли наблюдаемые симптомы проявлением сопутствующих заболеваний, например, инфекционных осложнений или злокачественных новообразований?

- Мы **рекомендуем** пациентам с рефрактерным течением АНЦА-ГН заменить циклофосфамид\*\* на ритуксимаб\*\* или ритуксимаб\*\* на циклофосфамид\*\*, или заменить внутривенное введение циклофосфамида\*\* на пероральный прием с целью достижения ремиссии. [139–141]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** Эффективность ритуксимаба\*\* для индукции ремиссии у пациентов с рефрактерным течением ААВ была изучена в небольших сериях наблюдениях. При этом у пациентов с рефрактерным АНЦА-ГН вероятность улучшения в результате лечения ритуксимабом\*\* наибольшая.[139,140] По данным анализа наблюдений пациентов, участвовавших в исследовании RAVE, ритуксимаб\*\* может быть более эффективен, чем циклофосфамид\*\*, для лечения рефрактерного ААВ у пациентов с Пр3-АНЦА.[102]

По данным исследования WEGENT возможной стратегией лечения рефрактерного ААВ у пациентов, получающих циклофосфамид\*\* в режиме пульс-терапии, является переход на пероральный прием препарата в дозе 2 мг/кг/сут. [141] Однако этот подход сопряжен с высоким риском развития нежелательных явлений, ввиду накопления высоких кумулятивных доз препарата, а потому может рассматриваться только при невозможности применения ритуксимаба\*\*. У пациентов в возрасте 60-70 лет дозу циклофосфамида\*\* per os следует снизить до 1,5 мг/кг/сут, в возрасте >70 лет – до 1 мг/кг/сут.

- Мы **рекомендуем** пациентам с рефрактерным течением АНЦА-ГН добавить к лечению #внутривенный иммуноглобулин (ВИГ) в дозе 2 г/кг, разделенной на 3-5 дней, с целью снижения активности заболевания. [142]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Применение ВИГ в дополнение к стандартной индукционной терапии наиболее оправдано у пациентов с персистирующей низкой активностью заболевания.[143–145] Недавний мета-анализ 9 исследований показал, что введение внутривенного иммуноглобулина у пациентов с ААВ было ассоциировано с быстрым снижением показателей, отражающих активность заболевания: значение индекса BVAS, концентрации С-реактивного белка и АНЦА.[142]

### **3.5 Заместительная почечная терапия**

Выживаемость пациентов с ААВ, получающих лечение диализом, сопоставима с показателями в общей популяции диализных пациентов.[146,147] Пациентам с ААВ, достигшим терминальной почечной недостаточности можно проводить трансплантацию почки. Выживаемость пациентов и трансплантатов при ААВ не отличаются от показателей в группе пациентов с другими заболеваниями.[148,149] Частота обострений в посттрансплантационном периоде снижается до 15-20%, что может быть связано с проведением более активной иммуносупрессивной терапии. Надежные предикторы развития рецидива в пересаженном органе не установлены.

- Мы **рекомендуем** пациентам с ААВ отложить проведение трансплантации почки до тех пор, пока длительность полной ремиссии внепочечных проявлений не составит 12 месяцев. [150]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** Оптимальные сроки выполнения трансплантации почки после достижения ремиссии не установлены. Однако в одном из исследований наиболее сильным предиктором летального исхода по результатам как однофакторного, так и многофакторного анализа, было выполнение трансплантации менее чем через 1 год после достижения ремиссии заболевания.[150]

- Мы **рекомендуем** пациентам с ААВ в состоянии полной ремиссии >12 мес., но остающимся АНЦА-позитивными, не откладывать трансплантацию почки, за исключением ситуаций, когда уровень АНЦА в сыворотке нарастает в динамике. [149–151]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** Данные о влиянии серопозитивности по АНЦА на момент трансплантации почки на частоту обострений заболевания противоречивы. В двух исследованиях было показано, что наличие АНЦА в циркуляции не является значимым фактором риска развития рецидива ААВ.[149,150] Однако тяжелая васкулопатия трансплантата чаще развивалась у АНЦА-позитивных реципиентов. В опубликованном обзоре серий наблюдений авторами был сделан вывод о значимо более высокой частоте развития обострений у пациентов с повышением уровня АНЦА на момент трансплантации.[151] Таким образом, сделать однозначный вывод о том, является ли наличие АНЦА в циркуляции противопоказанием к выполнению операции, не

представляется возможным. Решение следует принимать индивидуально в каждом конкретном случае после оценки всех факторов риска рецидива, в частности типа циркулирующих АНЦА и изменения концентрации в динамике.

### **3.6 Сопроводительная терапия**

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

- Мы **рекомендуем** пациентам с АНЦА-ГН, получающим терапию циклофосфамидом\*\* или ритуксимабом\*\* в сочетании с ГКС\*\*, в отсутствие абсолютных противопоказаний проводить профилактическое лечение сульфаметоксазолом/триметопримом\*\* (ко-тримоксазолом\*\*) в дозе 400/80 мг/сут (или 800/160 мг 3 р/нед) перорально с коррекцией дозы при снижении СКФ в течение всего курса терапии, а также в течение 3 мес. после ее завершения с целью предотвращения развития инфекции, вызванной *Pneumocystis jirovecii*. [152,153]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** Развитие тяжелых инфекционных осложнений наблюдают у 39% пациентов с ГПА, при этом до трети из них вызваны *P.jirovecii*. [154] В большинстве случаев инфекции, вызванные этим возбудителем, развиваются в период индукции ремиссии у пациентов, не получающих профилактического лечения. [155] Помимо терапии циклофосфамидом\*\* и ритуксимабом\*\* дополнительными факторами риска развития инфекции являются возраст старше 55 лет, число лимфоцитов  $<0,3 \times 10^9/\text{л}$ , длительное лечение ГКС\*\* в дозе, превышающей 15-20 мг/сут по преднизолону. [154,156] Систематический обзор рандомизированных исследований показал, что применение сульфаметоксазола/триметоприма у иммуносупрессированных пациентов без ВИЧ-инфекции снижает риск развития инфекций, вызванных *P.jirovecii* на 85% (ОР 0,15; 95% ДИ: 0,004-0,62). [152] В крупном когортном исследовании было установлено, что профилактическое назначение сульфаметоксазола/триметоприма снижает риск развития тяжелых инфекций у пациентов с ААВ, получающих ритуксимаб\*\*, на 70% (ОР 0,30; 95% ДИ: 0,13-0,69). [153]

Следует обратить внимание на то, что профилактическая доза сульфаметоксазола/триметоприма\*\* (ко-тримоксазола\*\*) отличается от той, что в ряде случаев применяют у пациентов с ГПА с поражением ВДП. Кроме того, у пациентов с СКФ 15-30 мл/мин дозу препарата следует уменьшить до 400/80 мг 3 р/нед. Режим дозирования у пациентов с ХБП С5 не изучен. У пациентов, получающих метотрексат, препарат следует применять с особой осторожностью, ввиду повышенного риска токсических эффектов.

- Пациентам с АНЦА-ГН проводить мы **рекомендуем** проводить вакцинацию, за исключением живых вакцин, в соответствии с национальными рекомендациями по вакцинопрофилактике и национальным календарем, в том числе вакцинацию против пневмококка, с целью снижения риска развития инфекционных осложнений.[157]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

В целом, при необходимости у пациентов с ААВ могут применяться любые инактивированные вакцины, а живые – в ситуациях, в которых отказ от их применения создает непосредственную угрозу жизни пациента. Следует отметить, что в настоящее время показания к вакцинации пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию расширяются, что отражено в ряде профильных рекомендаций.[157] Родственники, проживающие с пациентами, могут вакцинированы любыми вакцинами по показаниям, за исключением оральной вакцины против полиомиелита.

В реальной клинической практике провести вакцинацию до начала индукционной терапии в большинстве случаев не удастся. Однако эффективность вакцинации во время иммуносупрессивной терапии неясна. В частности, в пилотном исследовании Pneumovas было показано, что вакцинация против пневмококка с использованием 13- и 23-валентных вакцин пациентов, получавших индукционную терапию, была малоэффективна.[158]

- Всем пациентам с АНЦА-ГН проводить мы **рекомендуем** проводить вакцинацию против гриппа с целью снижения риска развития инфекционных осложнений. [159,160]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** Иммуногенность вакцины против гриппа доказана у пациентов с ААВ, а ее проведение не влияет на риск обострения заболевания. [159,160]

- Мы **рекомендуем** пациентам, получающим лечение циклофосфамидом\*\*, назначать препараты 2-меркаптоэтансульфоновой кислоты в виде натриевой соли (месна) в дни введения циклофосфамида\*\* с целью профилактики токсического повреждения слизистой мочевых путей. [161]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Месна связывает токсичные метаболиты циклофосфамида\*\* (в частности, акролеин), что в сочетании с потреблением достаточного количества жидкости снижает риск повреждения слизистой мочевых путей. [161] Препарат может применяться как внутрь, так и внутривенно. Доза рассчитывается в соответствии с инструкцией в зависимости от вводимой дозы и пути введения ЦФ.

- Мы **рекомендуем** пациентам с АНЦА-ГН, получающим лечение ГКС\*\*, назначать профилактическую терапию препаратами кальция, витамина D и по индивидуальным показаниям бисфосфонатами для профилактики развития остеопороза и снижения риска развития переломов. [162,163]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Эффективность препаратов кальция и витамина D, а также бисфосфонатов для профилактики снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов, получающих лечение ГКС, была доказана в мета-анализах. [162,163] В связи с этим, всем пациентам, которым планируется длительная терапия ГКС\*\*, следует рекомендовать в отсутствие противопоказаний прием препаратов кальция и холекальциферола.

**3.7 Лечение особых групп пациентов**

- Мы **рекомендуем** пациентам с АНЦА-ГН, достигшим ремиссии, проводить диагностику и лечение хронической болезни почек (ХБП) в соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации нефрологов России (АНР). [44]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Распространенность ХБП у пациентов с ААВ достоверно неизвестна. Терминальная почечная недостаточность развивается не менее чем у 20% пациентов с АНЦА-ГН. Однако среди пациентов, у которых ХБП не достигает терминальной стадии, у многих сохраняется стойкое снижение азотвыделительной функции почек. По данным опубликованных серий наблюдений частота развития стадий ХБП 3б-5 у пациентов, достигших ремиссии АНЦА-ГН, составила до 49%. [35]

Хорошо известно, что развитие ХБП само по себе оказывает значимое негативное влияние на почечную и общую выживаемость. В связи с этим у всех пациентов с АНЦА-ГН после достижения ремиссии и стабилизации азотвыделительной функции почек следует проводить диагностику, стратификацию риска ХБП и соответствующие мероприятия по нефропротекции и коррекции обменных нарушений в соответствии с рекомендациями АНР. [44]

- Мы **рекомендуем** женщинам с АНЦА-ГН отложить планирование беременности на  $\geq 6$  мес. после достижения стойкой ремиссии заболевания с целью снижения риска неблагоприятных исходов беременности. [164,165]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Данные о течении беременности при ААВ ограничены, однако по данным отдельных исследований частота развития осложнений ниже в случае наступления беременности в период ремиссии заболевания. [164,165] По всей видимости, обострения заболевания во время беременности развиваются нечасто, однако существенную проблему могут создавать сформировавшиеся необратимые повреждения органов и тканей (например, ХБП).

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

Гонадотоксичность ЦФ может проявляться в кумулятивной дозе 8 г/м<sup>2</sup>, что следует учитывать при планировании лечения у пациентов репродуктивного возраста (как женщин, так и мужчин).[166]

#### **4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации**

Стандартизованные подходы к медицинской реабилитации пациентов с АНЦА-ГН не разработаны. ААВ – полиорганное заболевание, которое может приводить к необратимому повреждению не только почек, но и легких, дыхательных путей, сердца, центральной и периферической нервной системы, органа зрения, органа слуха.[167,168] Внешность пациентов может претерпеть необратимые изменения из-за перенесенных ампутаций пальцев и конечностей (гангрена), деформации лицевого скелета («седловидный нос») или выраженных рубцовых изменений кожи.[169] Часто пациенты страдают от хронической усталости, мышечной слабости, нейропатической боли, которые длительно сохраняются после достижения ремиссии заболевания. [170,171] Нежелательные явления иммуносупрессивной терапии (сахарный диабет, остеопороз и низкоэнергетические переломы, онкологические заболевания, гонадотоксичность, угнетение костномозгового кроветворения) в ряде случаев могут привести к необратимым последствиям. Развитие и прогрессирование ХБП является важным фактором, влияющим на качество жизни и общую выживаемость пациентов, в связи с чем все пациенты со стойким снижением СКФ и/или протеинурией нуждаются в регулярном наблюдении нефролога и реализации комплекса мер по предотвращению прогрессирования почечной дисфункции и коррекции сопутствующих обменных нарушений в соответствии с рекомендациями АНР.[44]

Развитие ААВ может существенно снизить способность пациента к труду (до четверти пациентов трудоспособного возраста не трудоустроены из-за последствий болезни), помешать продолжению обучения и разрушить социальные связи.[172] Следствием этого может стать депрессия, которую также можно рассматривать в числе отдаленных осложнений ААВ.[173]

В связи с этим многие пациенты нуждаются в медицинской и социальной реабилитации: медикаментозной и хирургической коррекции сформировавшихся осложнений, психологической помощи.[174] Наиболее оправданным представляется персонализированный мультидисциплинарный подход к решению этих проблем.

Исходы ААВ более благоприятны у пациентов, которые информированы об особенностях течения, лечения и прогноза заболевания. Обсуждение с пациентом возможных подходов к лечению с учетом индивидуальных особенностей (включая вопросы планирование семьи) может существенно повысить приверженность к лечению. Знание пациентом возможных симптомов болезни повышает шансы на раннее обращение пациента за медицинской помощью при развитии обострений. Кроме того, общение врача с пациентом позволяет оградить последнего от необъективных и потенциально опасных сведений, которые могут быть почерпнуты из неконтролируемых открытых источников (интернет, средства массовой информации).

- Мы **рекомендуем** врачам-нефрологам планировать мероприятия по медицинской реабилитации пациентов с АНЦА-ГН и ХБП в соответствии с рекомендациями АНР для улучшения общего здоровья и качества жизни пациентов.[44]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Мы **рекомендуем** врачам-нефрологам после начала лечения пациентов с АНЦА-ГН отслеживать накопление необратимых повреждений органов и тканей, а также осложнений, ассоциированных с основным заболеванием и его лечением, а также по возможности организовывать их коррекцию с целью сохранения качества жизни.[44,174]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** См. введение в раздел

- **Рекомендуется** всем пациентам с АНЦА-ГН, начиная с первого контакта с врачом, давать подробные объяснения о природе и особенностях течения заболевания, целях лечения, возможных подходах к терапии, исходах заболевания для повышения вовлеченности пациента в процесс лечения и приверженности к лечению.[44,175]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** См. введение в раздел

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

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

## **6. Организация медицинской помощи**

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

Форма - плановая; условия - стационар, дневной стационар:

- 1) Инициация индукционной терапии при легком течении заболевания;
- 2) Необходимость замены схемы индукционной терапии при легком и среднетяжелом течении заболевания, при рефрактерном течении заболевания или развитии нежелательных явлений терапии;
- 3) Необходимость выполнения нефробиопсии;
- 4) Проведение планового повторного введения ритуксимаба\*\* или циклофосфамида\*\* в отсутствие жизнеугрожающих проявлений заболевания

Форма - экстренная, неотложная; условия - стационар:

- 1) Первичная диагностика ААВ/АНЦА-ГН
- 2) Развитие тяжелых органо- и жизнеугрожающих проявлений заболевания – быстро прогрессирующего гломерулонефрита, диализ-зависимой почечной недостаточности в дебюте, диффузного альвеолярного кровотечения, тяжелого поражения ЖКТ, ЦНС, органа зрения;
- 3) Необходимость продолжения активной иммуносупрессивной терапии у пациентов с инфекционными осложнениями.

Показания к выписке пациента из медицинской организации

- 1) Стойкое улучшение состояния, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжить лечение в амбулаторно-поликлиническом учреждении или домашних условиях;
- 2) При необходимости перевода пациента в другую организацию здравоохранения;
- 3) Грубое нарушение госпитального режима;

- 4) По письменному требованию пациента либо его законного представителя, если выписка не угрожает жизни пациента и не опасна для окружающих. В этом случае выписка может быть произведена только с разрешения главного врача больницы или его заместителя по лечебной работе.

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

Средняя продолжительность жизни после установления диагноза у нелеченых пациентов с ААВ в наблюдениях середины прошлого века составляла 5 мес.[94] Внедрение в клиническую практику ГКС\*\* и цитостатиков позволило существенно улучшить прогноз пациентов с ААВ. Но даже несмотря на адекватную иммуносупрессивную терапию, тХПН развивается у 20-30% больных.

По данным различных исследований независимыми предикторами почечной выживаемости являются:

- Клинические
  - Возраст пациентов
  - Уровень креатинина и СКФ в дебюте заболевания
  - Развитие рецидивов заболевания с вовлечением почек
  - Гипокомплементемия
- Морфологические
  - Морфологический класс нефрита
  - Доля сохранных клубочков в биоптате
  - Выраженность тубулярной атрофии и склероза канальцев.

Морфологическая классификация АНЦА-ГН, предложенная Berden et al (см. раздел 2.5), позволяет оценить прогноз почечной выживаемости пациентов.[77] Так, показатели 1- и 5-летней почечной выживаемости составили для фокального класса 93% и 93%, для нефрита с полулуниями – 84 и 76%, для смешанного класса – 69% и 61%, для склеротического – 50% и 50% соответственно. При этом 7-летняя почечная выживаемость при склеротическом классе составила 25%. Помимо класса АНЦА-ГН единственным достоверным предиктором почечной выживаемости был уровень креатинина сыворотки в дебюте заболевания. Однако классификация Berden et al. не принимает в расчет число сохранных клубочков и выраженность тубулоинтерстициального фиброза, значение которых для оценки прогноза было продемонстрировано в нескольких исследованиях. [176–178] Кроме того, в мета-анализе 16 исследований с участием 1945 пациентов, который провели Huang et al, было подтверждено, что склеротический класс является достоверно наиболее значимым фактором риска развития тХПН, но при этом почечная выживаемость в группах пациентов с нефритом с полулуниями и смешанным классом сопоставима.[71] В связи с этим были предложены альтернативные методы оценки прогноза почечного исхода с учетом морфологической картины.

В 2018 г Vrix et al. предложили новый индекс интегральной оценки прогноза, в котором учитывается доля сохранных клубочков, выраженность атрофии канальцев и СКФ на момент обследования – ANCA renal risk score (Табл. 6) [78]. Сумма баллов, равная 0, соответствует низкому риску, 2-7 баллов – среднему, 8-11 высокому. Показатели почечной выживаемости через 36 мес. наблюдения были равны 100% в группе низкого риска, 83-84% в группе среднего риска и 22-32% в группе высокого риска.

Рецидивы ААВ развиваются почти у 40% пациентов за 3-5 лет наблюдения. По данным крупного исследования их вероятность выше у пациентов с антителами к протеиназе-3 (почти вдвое по сравнению с носителями антител к миелопероксидазе), а также при наличии поражения верхних дыхательных путей в рамках основного заболевания и существенно в меньшей степени зависит от нозологической формы.[179] В группе пациентов с изолированным поражением почек (у которых преобладают МПО-АНЦА) частота обострений сравнительно невысока и составляет 25% при среднем сроке наблюдения 62 мес. В то же время тип АНЦА не является независимым предиктором эффективности лечения, почечного или общего исхода [180].

Выживаемость пациентов с ААВ за последние 40 лет значительно улучшилась и при адекватном лечении может быть сопоставима с показателями общей популяции.[24,181]. При этом в структуре причин летального исхода на первый план выходят инфекционные осложнения и сердечно-сосудистые заболевания, а доля проявлений активного заболевания неуклонно снижается.

Хотя почечная недостаточность редко является непосредственной причиной летального исхода, она является значимым фактором риска его развития [177]. В частности, развитие гломерулонефрита в дебюте ГПА существенно ухудшает прогноз заболевания в целом (ОР 4,45; 95% ДИ: 1,48 - 13,65), в сочетании со сниженной функцией почек риск летального исхода несколько возрастает (ОР 5,1; 95% ДИ: 1,59 – 10,16) и достигает максимума у пациентов, нуждающихся в проведении заместительной почечной терапии (ОР 8,2; 95% ДИ: 2,03 - 33,11). У пациентов с МПА значимое снижение функции почек в дебюте заболевания является маркером неблагоприятного исхода (ОР 3,69; 95% ДИ: 1,006 – 13,4).[182,183] Следует помнить, что значимыми факторами, влияющими на выживаемость пациентов с ААВ, являются внепочечные проявления, в частности альвеолярное кровотечение.[178,184]

## Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнено количественное определение содержания антител к цитоплазме нейтрофилов - АНЦА к протеиназе-3 и миелопероксидазе методом ИФА, или цАНЦА и пАНЦА методом РНИФ	A	2
2.	Выполнена пункционная биопсия почки, проведено патолого-анатомическое исследование биопсийного материала, в том числе с применением иммуногистохимических методов	A	2
3.	Для индукции ремиссии назначен ЦФ** или РТМ** в сочетании с ГКС**	A	1
4.	Назначены ГКС** перорально в дозе 0,5-1,0 г/кг	A	2
5.	При легком течении заболевания или среднетяжелом течении у пациентов с непереносимостью ЦФ** и РТМ** назначены #ММФ в сочетании с ГКС**	A	1
6.	При тяжелом течении АНЦА-ГН и у пациентов с перекрестным синдромом с анти-БМК болезнью проведен плазмообмен	A	1
7.	После достижения ремиссии назначена поддерживающая терапия #РТМ или #АЗА	A	2
8.	При рефрактерном течении заболевания к лечению добавлен #ВИГ	A	2
9.	При проведении терапии ГКС** одновременно проводится профилактика развития остеопороза препаратами кальция, витамина Д или бисфосфонатами	A	1

## Список литературы

1. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol. 65. – № 1. – P.1–11.
2. Lyons P.A., Rayner T.F., Triveldi S., et al. Genetically Distinct Subsets within ANCA-Associated Vasculitis // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – № 3. – P.214–223.
3. Xie G., Roshandel D., Sherva R., et al. Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA-DPB1\*04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis // *Arthritis. Rheum.* – 2013. – Vol. 65. – № 9. – P.2457–2468.
4. Tadema H., Abdulahad W.H., Lapse N., et al. Bacterial DNA motifs trigger ANCA production in ANCA-associated vasculitis in remission // *Rheumatology (Oxford).* – 2011. – Vol. 50. – № 4. – P.689–696.
5. Bienaimé F., Clerboux G., Plaisier E., et al. D-Penicillamine-Induced ANCA-Associated Crescentic Glomerulonephritis in Wilson Disease // *Am. J. Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 50. – № 5. – P.821–825.
6. Nolan A.L., Jen K.Y. Pathologic manifestations of levamisole-adulterated cocaine exposure // *Diagnostic Pathology.* – 2015. – Vol. 10. – P.48.
7. Gómez-Puerta J.A., Gedmintas L., Costenbader K.H. The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: systematic review and meta-analysis // *Autoimmun. Rev.* – 2013. – Vol. 12. – № 12. – P.1129–1135.
8. Xiao H., Heeringa P., Hu P., et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110. – № 7. – P.955–963.
9. Little M.A., Al-Ani B., Ren S., et al. Anti-proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies recapitulate systemic vasculitis in mice with a humanized immune system // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – № 1. – P.e28626.
10. Schlieben D.J., Korbet S.M., Kimura R.E., et al. Pulmonary-renal syndrome in a newborn with placental transmission of ANCAs // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 45. – № 4. – P.758–761.
11. Kemna M.J., Damoiseaux J., Austen J., et al. ANCA as a predictor of relapse: Useful in patients with renal involvement but not in patients with nonrenal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2015. – Vol. 26. – № 3. – P.537–542.
12. Muller Kobold A.C., van der Geld Y.M., Limburg P.C., et al. Pathophysiology of ANCA-associated glomerulonephritis // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – Vol. 14. – № 6. – P.1366–1375.
13. Falk R.J., Terrell R.S., Charles L.A., et al. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 1990. – Vol. 87. – № 11. – P.4115–4119.
14. Radford D.J., Luu N.T., Hewins P., et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies stabilize adhesion and promote migration of flowing neutrophils on endothelial cells // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44. – № 12. – P.2851–2861.
15. Kessenbrock K., Krumbholz M., Schönemarker U., et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis // *Nat. Med.* – 2009. – Vol. 15. – № 6. – P.623–625.
16. Hilhorst M., van Paassen P., van Rie H., et al. Complement in ANCA-associated glomerulonephritis // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2015. – Vol. 32. – № 8. – P.1302–1313.
17. Gou S.J., Yuan J., Chen M., et al. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 83. – № 1. – P.129–137.

18. Gou S.J., Yuan J., Wang C., et al. Alternative complement pathway activation products in urine and kidneys of patients with ANCA-associated GN // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 8. – № 11. – P.1884–1891.
19. Jayne D.R.W., Bruchfeld A.N., Harper L., et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2017. – Vol. 28. – № 9. – P.2756–2767.
20. Hruskova Z., Rihova Z., Mareckova H., et al. Intracellular cytokine production in ANCA-associated vasculitis: low levels of interleukin-10 in remission are associated with a higher relapse rate in the long-term follow-up // *Arch. Med. Res.* – 2009. – Vol. 40. – № 4. – P.276–284.
21. Lamprecht P., Wiczorek S., Epplen J.T., et al. Granuloma formation in ANCA-associated vasculitides // *A.P.M.I.S. Suppl.* – 2009. – № 127. – P.32–36.
22. Watts R.A., Mahr A., Mohammad A.J., et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2015. – Vol. 30. – Suppl. 1. – P.i14-22.
23. Berti A., Gall E.C., Cornec D., et al. Incidence, prevalence, mortality and chronic renal damage of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a 20-year population-based cohort // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2019. – Vol. 34. – № 9. – P.1508–1517.
24. Новиков П.И., Моисеев С.В., Кузнецова Е.И., [и др.]. Изменение клинического течения и прогноза гранулематоза с полиангиитом (Вегенера): результаты 40-летнего наблюдения / *Клиническая фармакология и терапия.* – 2014. – Т. 23. – № 1. С.32-37.
25. Томилина Н.А., Бирюкова Л.С., Фролова Н.Ф., [и др.]. Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА-васкулитом // *Нефрология и диализ.* – 2017. – Т. 19. – № 4. – С.466–477.
26. Mohammad A.J., Jacobsson L.T., Westman K.W., et al. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa // *Rheumatology.* – 2009. – Vol. 48. – № 12. – P.1560–1565.
27. Kallenberg C.G.M. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70. – Suppl. 1. – P.i59–i63.
28. Novikov P., Smitienko I., Bulanov N., et al. Testing for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with systemic vasculitides and other diseases // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 76. – № 8. – P.e23.
29. Jennette J.C., Wilkman A.S., Falk R.J. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis // *Am. J. Pathol.* – 1989. – Vol. 135. – № 5. – P.921–930.
30. Bosch X., Mirapiex E., Font J., et al. Anti-myeloperoxidase autoantibodies in patients with necrotizing glomerular and alveolar capillaritis // *Am. J. Kidney Dis.* – 1992. – Vol. 20. – № 3. – P.231–239.
31. Holle J.U., Laudien M., Gross W.L. Clinical Manifestations and Treatment of Wegener's Granulomatosis // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2010. – Vol. 36. – № 3. – P. 507–526.
32. Villiger P.M., Guillevin L. Microscopic polyangiitis: Clinical presentation // *Autoimmun. Rev.* – 2010. – Vol. 9. – № 12. – P.812–819.
33. Щеголева Е.М., Буланов Н.М., Новиков П.И., и соавт. Клинические особенности поражения почек при микроскопическом полиангиите // *Терапевтический архив.* – 2018. Т. 90. – № 6. – С. 55–58.
34. Guillevin L., Cohen P., Gayraud M., et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients // *Medicine (Baltimore).* – 1999. – Vol. 78. – № 1. – P.26–37.
35. Буланов Н.М., Моисеев С.В., Новиков П.И., [и др.]. Поражение почек при различных вариантах АНЦА-ассоциированного васкулита // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2016. – Т. 25. – № 5. – С.23–29.

36. Leavitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A., et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis // *Arthritis Rheum.* – 1990. – Vol. 33. – № 8. – P.1101–1107.
37. Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T., et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis) // *Arthritis Rheum.* – 1990. – Vol. 33. – № 8. – P.1094–1100.
38. Seeliger B., Sznajd J., Robson J.C., et al. Are the 1990 American College of Rheumatology vasculitis classification criteria still valid? // *Rheumatology (Oxford).* – 2017. – Vol. 56. – № 7. – P.1154–1161.
39. Watts R., Lane S., Hanslik T., et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – № 2. – P.222–227.
40. Бекетова Т.В. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами // *Терапевтический архив.* – 2018. – Т. 90. – № 5. – С.13–21.
41. Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M.C., et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68. – № 3. – P.310–317.
42. Jennette J.C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63. – № 3. – P.1164–1177.
43. Falk R.J., Moore D.T., Hogan S.L., et al. A renal biopsy is essential for the management of ANCA-positive patients with glomerulonephritis // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 1996. – Vol. 13. – № 3. – P.230–231.44.
44. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек. 2020. [https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD\\_final.pdf](https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf)
45. Deshayes S., Aouba A., Khoi K., et al. Hypocomplementemia is associated with worse renal survival in ANCA-positive granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13. – № 4. – P.e0195680.
46. Augusto J.F., Langs V., Demiselle J., et al. Low serum complement C3 levels at diagnosis of renal ANCA-associated vasculitis is associated with poor prognosis // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. – № 7. – P.e0158871.
47. Crnogorac M., Horvatic I., Kacinari P., et al. Serum C3 complement levels in ANCA associated vasculitis at diagnosis is a predictor of patient and renal outcome // *J. Nephrol.* – 2018. – Vol. 31. – № 2. – P.257–262.
48. Guchelaar N.A.D., Waling M., Adhin A., et al. The value of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing for the diagnosis of ANCA-associated vasculitis, a systematic review and meta-analysis // *Autoimmun. Rev.* – 2021. – Vol. 20. – № 1. – P. 102716.
49. Bossuyt X., Cohen Tervaert J.W., Arimura Y., et al. Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2017. – Vol. 13. – № 11. – P.683–692.
50. 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. – Vol. 76. – № 4. – P.647–653.
51. Savige J., Dimech W., Fritzler M., et al. Addendum to the International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies: Quality Control Guidelines, Comments, and Recommendations for Testing in Other Autoimmune Diseases // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2003. – Vol. 120. – № 3. – P.312–318.
52. Csernok E., Damoiseaux J., Rasmussen N., et al. Evaluation of automated multi-parametric indirect immunofluorescence assays to detect anti-neutrophil cytoplasmic antibodies

- (ANCA) in granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA) // *Autoimmun. Rev.* – 2016. – Vol. 15. – № 7. – P.736–741.
53. Hogan P.C.P. et al. Biomarkers Predict Relapse in Granulomatosis with Polyangiitis // *J. Biomarkers.* Hindawi Limited, 2014. Vol. 2014. P. 1–4.
54. Wester Trejo M.A.C., Floßmann O., Westman K.W., et al. Renal relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: unpredictable, but predictive of renal outcome // *Rheumatology (Oxford).* – 2019. – Vol. 58. – № 1. – P.103–109.
55. Смирнов А.В., Ватазин А.В., Голубев Р.В. Клинические рекомендации. Острое повреждение почек. 2020. P. 1–142. [https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI\\_final.pdf](https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf)
56. Robson J., Doll H., Suppiah R., et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74. – № 1. – P. 177–184.
57. Hogan S.L., Falk R.J. Chin H., et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. // *Ann. Intern. Med.* 2005. – Vol. 143. – № 9. – P. 621–631.
58. Suppiah R., Mukhtyar C., Flossman O., et al. A cross-sectional study of the Birmingham vasculitis activity score version 3 in systemic vasculitis // *Rheumatology.* – 2011. – Vol. 50. – № 5. – P. 899–905.
59. Exley A.R., Bacon P.A., Luqmani R.A., et al. Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides // *Arthritis Rheum.* – 1997. – Vol. 40. – № 2. – P. 371–380.
60. Chakravarty K., McDonald H., Pullar T., et al. BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists // *Rheumatology.* – 2008. – Vol. 47. – № 6. – P. 924–925.
61. 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. – Vol. 349. – № 1. – P.36–44.
62. Talar-Williams C., Hijazi Y.M., Walther M.M., et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis // *Ann. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 124. – № 5. – P. 477–484.
63. Knight A., Askling J., Granath F., et al. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: Risks and relation to cyclophosphamide // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – № 10. – P.1307–1311.
64. Stillwell T.J., Benson R.C., DeRemee R.A., et al. Cyclophosphamide-induced bladder toxicity in Wegener's granulomatosis // *Arthritis Rheum.* – 1988. – Vol. 31. – № 4. – P.465–470.
65. Tomasson G., Grayson P.C., Mahr A.D., et al. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis-a meta-analysis // *Rheumatology.* – 2012. – Vol. 51. – № 1. – P. 100–109.
66. Finkielman J.D., Merkel P.A., Schroeder D., et al. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 147. – № 9. – P. 611–619.
67. Boomsma M.M., Stegeman C.A., van der Leij M.J., et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43. – № 9. – P. 2025–2033.
68. Venhoff N., Effelsberg N.M., Salzer U., et al. Impact of rituximab on immunoglobulin concentrations and B cell numbers after cyclophosphamide treatment in patients with ANCA-associated vasculitides // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – № 5. – P.e37626.

69. Marco H., Smith R.M., Jones R.B., et al. The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease // *BMC Musculoskelet. Disord.* – 2014. – Vol. 15. – № 1. – P.178.
70. Feragalli B., Mantini C., Sperandeo M., et al. The lung in systemic vasculitis: Radiological patterns and differential diagnosis // *Br. J. Radiol.* – 2016. – Vol. 89. – № 1061. – P.20150992.
71. Huang S., Shen Q., Yang R., et al. An evaluation of the 2010 histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis: a Bayesian network meta-analysis // *Int. Urol. Nephrol.* – 2018. – Vol. 50. – № 10. – P. 1853–1861.
72. van Daalen E.E., Wester Trejo M.A.C., Göçeroğlu A., et al. Developments in the histopathological classification of ANCA-associated glomerulonephritis // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2020. – Vol. 15. F – № 8. – P. 1103–1111.
73. Aasarød K., Bostad L., Hammerstrøm J., et al. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 16. – № 5. – P.953–960.
74. Schnabel A., Holl-Ulrich K., Dalhoff K., et al. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides // *Eur. Respir. J.* – 1997. – Vol. 10. – № 12. – P.2738–2743.
75. Devaney K.O., Travis W.D., Hoffman G., et al. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1990. – Vol. 14. – № 6. – P.555–564.
76. Prasad N., Kumar S., Manjunath R., et al. Real-time ultrasound-guided percutaneous renal biopsy with needle guide by nephrologists decreases post-biopsy complications // *Clin. Kidney J.* – 2015. – Vol. 8. – № 2. – P.151–156.
77. Berden A.E., Ferrario F., Hagen E.C., et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 21. – № 10. – P.1628–1636.
78. Brix S.R., Noriega M., Tennstedt P., et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis // *Kidney Int.* – 2018. – Vol. 94. – № 6. – P. 1177–1188.
79. Gercik O., Bilgin E., Solmaz D. Histopathological subgrouping versus renal risk score for the prediction of end-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020. – Vol. 79. – № 5. – P. 675-676.
80. Brenner and Rector's *The Kidney* / Yu A. et al. 11th Edition. – Elsevier, 2019. – P. 1192–1277.
81. Moosig F., Bremer J.P., Hellmich B., et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): Monocentric experiences in 150 patients // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 72. – № 6. – P.1011–1017.
82. Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M.C., et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68. – № 3. – P.310–317.
83. Mukhtyar C., Lee R., Brown D., et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68. – № 12. – P.1827–1832.

84. King C., Harper L. Avoidance of Harm From Treatment for ANCA-Associated Vasculitis // *Curr. Treat. Options Rheumatol.* – 2017. – Vol. 3. – № 4. – P. 230–243.
85. Faurschou M., Sorensen I.J., Mellemkjaer L., et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients // *J. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 35. – № 1. – P.100–105.
86. Houben E., Penne E.L., Voskuyl A.E., et al. Cardiovascular events in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis of observational studies // *Rheumatology (Oxford).* – 2018. – Vol. 57. – № 3. – P.555–562.
87. Lee J.J., Pope J.E. A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases // *Arthritis Res. Ther.* – 2014. – Vol. 16. – № 5. – P.435.
88. Moiseev S., Kronbichler A., Makarov E., et al. Association of venous thromboembolic events with skin, pulmonary and kidney involvement in ANCA-associated vasculitis: a multinational study // *Rheumatology.* – 2021. – P. keab071.
89. Suppiah R., Judge A., Batra R., et al. A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* – 2011. – Vol. 63. – № 4. – P.588–596.
90. Макаров Е.А., Новиков П.И., Шевцова Т.П., [и др.]. Венозные тромбоэмболические осложнения при АНЦА-ассоциированных васкулитах // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2017. – Т. 26. – № 3. – С.37–42.
91. Moiseev S., Novikov P., Bulanov N., et al. Cardiovascular risk assessment in patients with ANCA-associated vasculitis // *Arthritis Rheumatol.* – 2019. [Epub ahead of print] doi:10.1002/art.41080
92. Кузнецова Е.И., Моисеев С.В., Новиков П.И., [и др.]. Субклинический атеросклероз периферических артерий у больных гранулематозом с полиангиитом (Вегенера) // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2013. – Т. 22. – № 4. – С.36-41.
93. Wallace Z.S., Fu X., Liao K., et al. Disease activity, antineutrophil cytoplasmic antibody type, and lipid levels in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis // *Arthritis Rheumatol.* – 2019. – Vol. 71. – № 11. – P.1879-1887.
94. Walton E.W. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis) // *Br. Med. J.* – 1958. – Vol. 2. – № 5091. – P.265–270.
95. de Groot K., Adu D., Savage C.O., et al. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 16. – № 10. – P. 2018–2027.
96. Novack S.N., Pearson C.M. Cyclophosphamide Therapy in Wegener's Granulomatosis // *N. Engl. J. Med.* – 1971. – Vol. 284. – № 17. – P.938–942.
97. Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y., et al. Wegener Granulomatosis: An Analysis of 158 Patients // *Ann. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 116. – № 6. – P.488-498.
98. de Groot K., Harper L., Jayne D.R., et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150. – № 10. – P.670–680.
99. Ntatsaki E., Carruthers D., Chakravarty K., et al. BSR and BHRP guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis // *Rheumatology (Oxford).* 2014. – Vol. 53. – № 12. – P.2306–2309.

100. Bender T.T.A., Leyens J., Sellin J., et al. Therapeutic options for patients with rare rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2020. – Vol. 15. – № 1. – P. 308.
101. Jones R.B., Cohen Tervaert J.W., Hauser T., et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – № 3. – P.211–220.
102. Stone J.H., Merkel P.A., Spiera R., et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – № 3. – P.221–232.
103. Caroti L., Cirami C.L., Di Maria L., et al. Rituximab in relapsing and de novo MPO ANCA-associated vasculitis with severe renal involvement: A case series // *BMC Nephrol.* – 2019. – Vol. 20. – № 1. – P.162.
104. Thery-Casari C., Euvrad R., Mainbourg S., et al. Severe infections in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides receiving rituximab: A meta-analysis // *Autoimmun. Rev.* – 2020. – Vol. 19. – № 5. – P.102505.
105. Jayne D.R.W., 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. – Vol. 18. – № 7. – P.2180–2188.107.
106. Walsh M., Merkel P.A., Peh C.-A., et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – №382. – P. 622-631.
107. Guillevin L., Pagnoux C., Karras A., et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – № 19. – P.1771–1780.109.
108. Yates M., Watts R.A., Bajema I.M., et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – № 9. – P. 1583–1594.
109. Chanouzas D., McGregor J.A.G., Nightingale P., et al. Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated Vasculitis: A multi-center retrospective cohort study 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences // *BMC Nephrol.* – 2019. – Vol. 20. – № 1. – P.58.
110. Xiong A., Xiong C., Yang G., et al. The Role of Mycophenolate Mofetil for the Induction of Remission in ANCA-Associated Vasculitis: A Meta-Analysis // *Front. Med.* – 2021. – Vol. 8. – P. 609924.
111. Kuzuya K., Morita T., Kumanogoh A. Efficacy of mycophenolate mofetil as a remission induction therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody: Associated vasculitis - A meta-analysis // *RMD Open.* – 2020. Vol. 6. – № 1. – P. e001195.
112. 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. – Vol. 23. – № 4. – P.1307–1312.
113. 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. – Vol. 33. – № 2. – P.185–192.
114. Tuin J., Stassen P.M., Bogdan D.I., et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for the induction of remission in nonlife-threatening relapses of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2019. – Vol. 14. – № 7. – P.1021–1028.

115. Jones R.B., Hiemstra T.F., Ballarin J., et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: A randomised, non-inferiority trial // *Ann. Rheum. Dis.* – 2019. – Vol. 78. – № 3. – P.399-405.117.
116. Szpirt W.M., Heaf J.G., Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis clinical randomized controlled trial // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – № 1. – P.206–213.
117. Pusey C.D., Rees A.J., Evans D.J., et al. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies // *Kidney Int.* – 1991. – Vol. 40. – № 4. – P.757–763.
118. Yamada Y., Harada M., Hara Y., et al. Efficacy of plasma exchange for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Res. Ther.* – 2021. – Vol. 23. – № 1. – P. 28.
119. Levy J.B., Hammad T., Coulthart A., et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66. – № 4. – P.1535–1540.
120. Puéchal X., Pagnoux C., Baron G., et al. Adding azathioprine to remission-induction glucocorticoids for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (churg-strauss), microscopic polyangiitis, or polyarteritis nodosa without poor prognosis factors: a randomized, controlled trial // *Arthritis Rheumatol.* – 2017. – Vol. 69. – № 11. – P.2175–2186.
121. Метотрексат - инструкция по применению. Государственный реестр лекарственных средств. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ae81c79d-317b-45ce-8a6e-8da5456e9164&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ae81c79d-317b-45ce-8a6e-8da5456e9164&t=)
122. Lionaki S., Hogan S.L., Jennette C.E., et al. The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 76. – № 6. – P.644–651.124.
123. Geetha D., Jefferson J.A. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020 // *Am. J. Kidney Dis.* – 2019. – P. 1–14.
124. 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. – Vol. 77. – № 8. – P.1144–1150.
125. Smith R.M., Jones R.B., Specks U., et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020. – Vol. 79. – № 9. – P. 1243–1249.
126. Pagnoux C., Mahr A., Hamidou M.A., et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2790–2803.
127. Hiemstra T.F., 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. – Vol. 304. – № 21. – P.2381–2388.
128. He P., Hu J.-P., Tian X.-J., et al. Prevalence and risk factors of relapse in patients with ANCA-associated vasculitis receiving cyclophosphamide induction: a systematic review and meta-analysis of large observational studies // *Rheumatology.* – 2021. – Vol. 60. – № 3. – P. 1067–1079.
129. Langford C.A., Talar-Williams C., Barron K.S., et al. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: Extended follow-up and rate of relapse // *Am. J. Med.* – 2003. – Vol. 114. – № 6. – P.463–469.

130. Reinhold-Keller E., Fink C.O., Herlyn K., et al. High rate of renal relapse in 71 patients with Wegener's granulomatosis under maintenance of remission with low-dose methotrexate // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 47. – № 3. – P.326–332.
131. Weidanz F., Day C.J., Hewins P., et al. Recurrences and infections during continuous immunosuppressive therapy after beginning dialysis in ANCA-associated vasculitis // *Am. J. Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 50. – № 1. – P.36–46.
132. Chen M., Zhao M.H. Severe pulmonary hemorrhage in patients with end-stage renal disease in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis // *Am. J. Med. Sci.* – 2009. – Vol. 337. – № 6. – P.411–414.
133. Springer J., Nutter B., Langford C.A. et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): Impact of maintenance therapy duration // *Medicine (Baltimore).* – 2014. – Vol. 93. – № 2. – P.82–90.
134. 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. – Vol. 76. – № 10. – P.1662–1668.
135. 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. – Vol. 173. – № 3. – P. 179–187.
136. Walsh M., Merkel P.A., 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.* – 2010. – Vol. 62. – № 8. – P.1166–1173.
137. Pagnoux C., Quemeneur T., Ninet J., et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: Results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. – Vol. 67. – № 4. – P.1117–1127
138. Hellmich B., Flossman O., Gross W.L., et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – № 5. – P.605–617.
139. Cartin-Ceba R., Keogh K.A., Specks U., et al. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – № 9. – P.2865–2871.
140. Pullerits R., Ljevak M., Vikgren J., et al. Off-trial evaluation of the B cell-targeting treatment in the refractory cases of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: long-term follow-up from a single centre // *Scand. J. Immunol.* – 2012. – Vol. 76. – № 4. – P.411–420.
141. Miloslavsky E.M., Specks U., Merkel P.A., et al. Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol. 65. – № 9. – P.2441–2449.
142. Shimizu T., Morita T., Kumanogoh A. The therapeutic efficacy of intravenous immunoglobulin in anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis // *Rheumatology (United Kingdom).* Oxford University Press, 2020. Vol. 59, № 5. P. 959–967.
143. Fortin P.M., Tejani A.M., Bassett K., et al. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis // *Cochrane Database of Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 3. – P.CD0070057.
144. Muso E., Ito-Ihara T., Ono T., et al. Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan // *Jpn. J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 57. – № 5. – P.S17-8.
145. Jayne D.R., Chapel H., Adu D., et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity // *Q.J.M.* – 2000. – Vol. 93. – № 7. – P.433–439.

146. Tang W., Bose B., McDonald S.P., et al. The outcomes of patients with ESRD and ANCA-associated Vasculitis in Australia and New Zealand // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 8. – № 5. – P.773–780.
147. Hruskova Z., Stel V.S., Jayne D., et al. Characteristics and outcomes of granulomatosis with polyangiitis (Wegener) and microscopic polyangiitis requiring renal replacement therapy: Results from the European renal association-european dialysis and transplant association registry // *Am. J. Kidney Dis.* – 2015. – Vol. 66. – № 4. – P.613–620.
148. O’Shaughnessy M.M., Liu S., Montez-Rath M.E., et al. Kidney transplantation outcomes across GN subtypes in the United States // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2017. – Vol. 28. – № 2. – P.632–644.
149. Geetha D., Eirin A., True K., et al. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A multicenter experience // *Transplantation.* – 2011. – Vol. 91. – № 12. – P.1370–1375.
150. Little M.A., Hassan B., Jackues S., et al. Renal transplantation in systemic vasculitis: When is it safe? // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – № 10. – P.3219–3225.
151. Marco H., Mirapeix E., Arcos E., et al. Long-term outcome of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small vessel vasculitis after renal transplantation // *Clin. Transplant.* – 2013. – Vol. 27. – № 3. – P.338–347.
152. Stern A., Green H., Paul M., et al. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients // *Cochrane database Syst. Rev.* – 2014. – № 10. – P.CD005590.
153. Kronbichler A., Keschbaum J., Gopaluni S., et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2018. – Vol. 77. – № 10. – P. 1440-1147.
154. Mahr A., Girard T., Agher R., et al. Analysis of factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener’s granulomatosis and prospective follow-up // *Rheumatology (Oxford).* – 2001. – Vol. 40. – № 5. – P.492–498.
155. Bligny D., Nahr A., Toumelin P.L., et al. Predicting mortality in systemic Wegener’s granulomatosis: A survival analysis based on 93 patients // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 51. – № 1. – P.83–91.
156. Kronbichler A., Jayne D.R.W., Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis // *European Journal of Clinical Investigation.* – 2015. – Vol. 45. – № 3. – P.346–368.
157. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W., et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020. – Vol. 79. – № 1. P. 39–52.
158. Groh M., Puechal X., Terrier B., et al. Failure of pneumococcal immunization during remission induction treatment of ANCA-associated vasculitis: The Pneumovas Pilot 1 study // *Joint Bone Spine.* – 2017. – Vol. 84. – № 5. – P.643–644.
159. Stassen P.M., Sanders J.S., Kallenberg C.G.M., et al. Influenza vaccination does not result in an increase in relapses in patients with ANCA-associated vasculitis // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23. – № 2. – P.654–658.
160. Jeffs L.S., Peh C.A., Jose M.D., et al. Randomized trial investigating the safety and efficacy of influenza vaccination in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis // *Nephrology.* – 2015. – Vol. 20. – № 5. – P.343–351.
161. Reinhold-Keller E., Beuge N., Latza U., et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener’s granulomatosis: long-term outcome in 155 patients // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43. – № 5. – P. 1021-1032.

162. Homik J., Suarez-Almazor M.E., Shea B., et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000. – Vol. 1998. – № 2. – CD000952.
163. Allen C.S., Yeung J.H., Vandermeer B., et al. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis // *Cochrane Database of Syst. Rev.* – 2016. – Vol. 2016. – № 10. – P. CD001347.
164. Fredi M., Lazzaroni M.G., Tani C., et al. Systemic vasculitis and pregnancy: A multicenter study on maternal and neonatal outcome of 65 prospectively followed pregnancies // *Autoimmun. Rev.* – 2015. – Vol. 14. – № 8. – P. 686–691.
165. Veltri N.L., Hladunewich M., Bhasin A., et al. De novo antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in pregnancy: a systematic review on maternal, pregnancy and fetal outcomes // *Clin. Kidney J.* – 2018. – Vol. 11. – № 5. – P. 659–666.
166. Leroy C., Rigor J.-M., Leroy M., et al. Immunosuppressive drugs and fertility // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2015. – Vol. 10. – 136.
167. Langford C.A. Update on Wegener granulomatosis // *Cleve. Clin. J. Med.* – 2005. – Vol. 72. – № 8. – P.689–697.
168. Seo P., Min Y.I., Holbrook J.T., et al. Damage caused by Wegener’s granulomatosis and its treatment: prospective data from the Wegener’s Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52. – № 7. – P.2168–2178.
169. Flossmann O., Berden A., de Groot K., et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70. – № 3. – P.488–494.
170. Basu N., McClean A., Harper L., et al. Explaining fatigue in ANCA-associated vasculitis // *Rheumatology (Oxford).* – 2013. – Vol. 52. – № 9. – P.1680–1685.
171. O’Malley L., Druce K., Chanouzas D., et al. The longitudinal course of fatigue in ANCA associated vasculitis // *J. Rheumatol.* – 2019. – P. jrheum.190113. doi: 10.3899/jrheum.190113.
172. Basu N., McClean A., Harper Let al. Markers for work disability in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis // *Rheumatology (Oxford).* – 2014. – Vol. 53. – № 5. – P.953–956.
173. Yun J.D., Ha J., Kim S., et al. Predictor of depressive disorders in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis // *Clin. Rheumatol.* – 2019. – Vol. 38. – № 12. – P.3485-3491.
174. Basu N., McClean A., Harper L., et al. The characterisation and determinants of quality of life in ANCA associated vasculitis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73. – № 1. – P.207–211.
175. Herlyn K., Gross W.L., Reinhold-Keller E. Longitudinale effekte des strukturierten patientenschulungsprogramms für vaskulitispatienten // *Z. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 67. – № 3. – P. 206–210.
176. Hauer H.A., Bajema I.M., van Houwelingen H.C., et al. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62. – № 5. – P.1732–1742.
177. de Lind van Wijngaarden R.A., Hauer H.A., Wolterbeek R., et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17. – № 8. – P.2264–2274.
178. Hogan S.L., Nachman P.H., Wilkman A.S., et al. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1996. – Vol. 7. – № 1. – P.23–32.
179. Pagnoux C., Hogan S.L., 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. – Vol. 58. – № 9. – P.2908–2918.
180. Lionaki S., Blyth E.R., Hogan S.L., et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for

- myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 64. – № 10. – P.3452–3462
181. Holle J.U., Gross W.L., Latza U., et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades // *Arthritis Rheum.* – 2011. – Vol. 63. – № 1. – P.257–266.
182. Mukhtyar C., Flossman 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. – Vol. 67. – № 7. – P.1004–1010.
183. Flossmann O., Berden A., de Groot K., et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70. – № 3. – P.488–494.
184. Семенкова Е.Н., Кривошеев О.Г., Новиков П.И. Поражение легких при гранулематозе Вегенера // *Клиническая медицина.* – 2011. – Т. 1. – С.10–13.

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

1. Буланов Николай Михайлович – к.м.н., доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, [bulanov\\_n\\_m@staff.sechenov.ru](mailto:bulanov_n_m@staff.sechenov.ru)
2. Добронравов Владимир Александрович – д.м.н., профессор, зам. Директора научно-исследовательского института нефрологии по научной работе, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Главный внештатный специалист нефролог Минздрава РФ по СЗФО. Член Правления Ассоциации нефрологов.
3. Захарова Елена Викторовна – к.м.н. заведующая отделением нефрологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, доцент кафедры нефрологии ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, председатель РДО, [helena.zakharova@gmail.com](mailto:helena.zakharova@gmail.com)
4. Козловская Наталья Львовна – д.м.н., профессор, руководитель центра помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры внутренних болезней с курсами кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева РУДН, [nkozlovskaya@yandex.ru](mailto:nkozlovskaya@yandex.ru)
5. Коротчаева Юлия Вячеславовна – к.м.н., доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), врач-нефролог центра помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, [lumis-j@bk.ru](mailto:lumis-j@bk.ru)

Конфликт интересов:

Ни у кого из членов рабочей группы при разработке настоящих клинических рекомендаций не возникло конфликта интересов, а именно персональной заинтересованности в получении лично либо через представителя компании материальной

выгоды или иного преимущества, которое повлияло бы или могло повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей.

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Указания, представленные в настоящих рекомендациях, основаны на систематическом обзоре литературы, выполненном членами группы. Для обзорного изучения были представлены все статьи, опубликованные до 2019 г. Эксперты в составе группы выполнили обзор этих данных и отдельных статей с максимальным уровнем доказательности.

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-нефрологи
2. Врачи-ревматологи
3. Врачи-терапевты

**Таблица 11. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

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

**Таблица 12. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

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

**Таблица 13. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

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

#### **Порядок обновления клинических рекомендаций.**

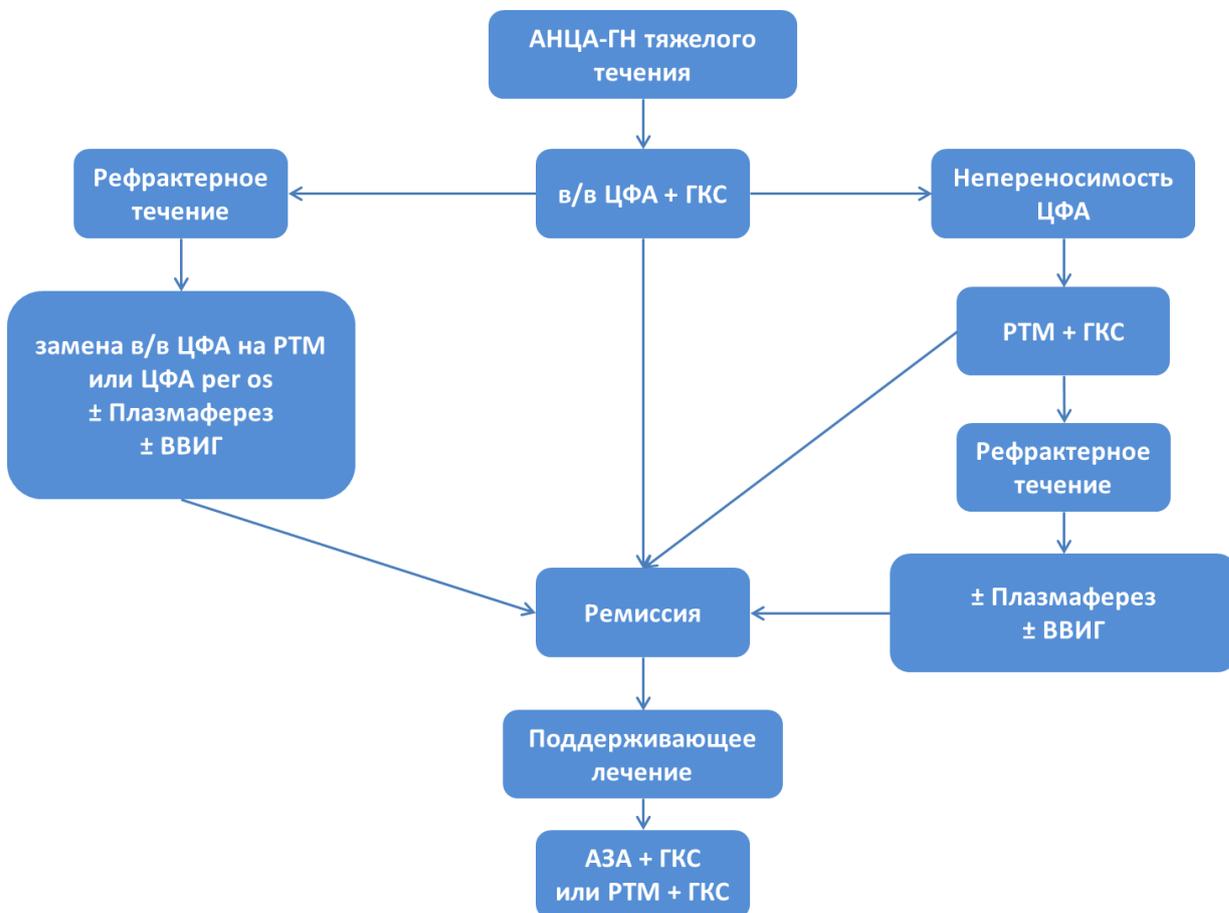
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных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

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

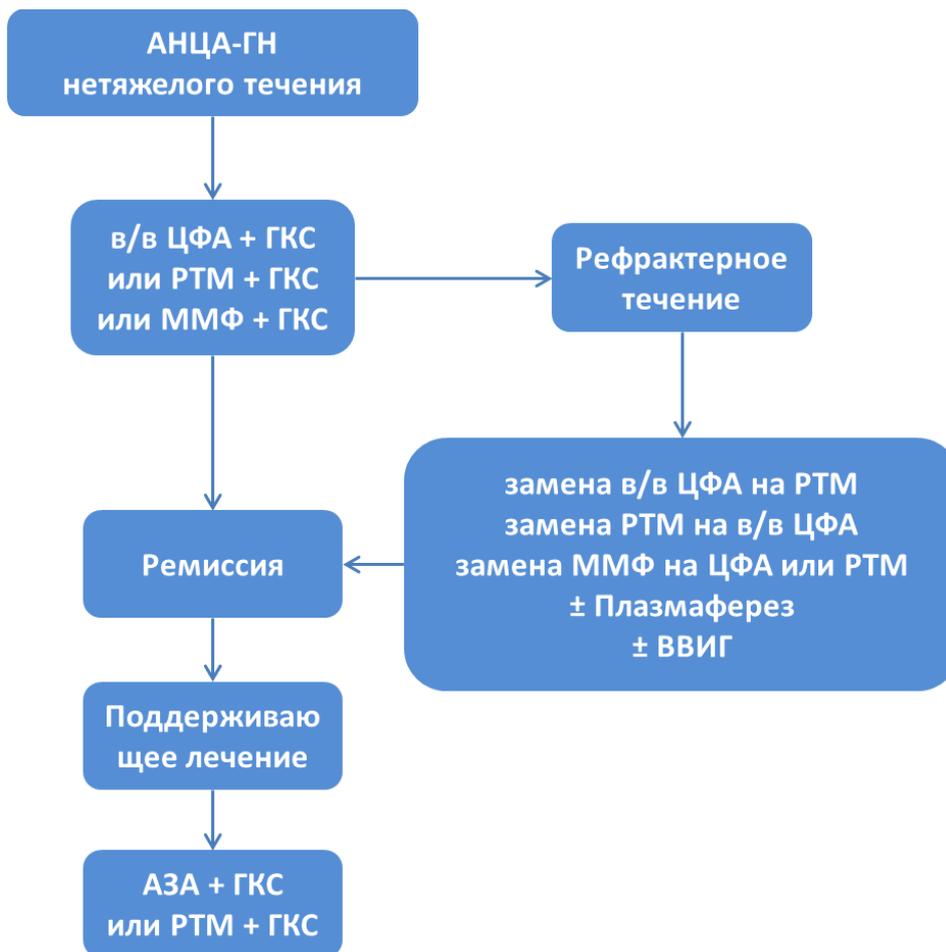
1. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек.  
[https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD\\_final.pdf](https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf)
2. Клинические рекомендации. Острое повреждение почек.  
[https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI\\_final.pdf](https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf)
3. Инструкции по применению лекарственных препаратов – см. Государственный реестр лекарственных препаратов <https://grls.rosminzdrav.ru/>

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача

### Алгоритм лечения АНЦА-ГН тяжелого течения



Алгоритм лечения АНЦА-ГН нетяжелого течения



## Приложение В. Информация для пациента

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

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

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

АНЦА-ассоциированные васкулиты не проходят сами по себе без специального лечения. Отказ пациента от лечения с большой вероятностью приведет к необратимому повреждению почек, легких и других жизненно важных органов с развитием почечной и дыхательной недостаточности, а в тяжелых случаях – к смерти пациента. Существуют различные подходы к лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов, все они направлены на подавление активности иммунной системы, что останавливает повреждение пораженных органов. Врачи могут назначать различные сочетания лекарств, чтобы достичь ремиссии заболевания – состояния, при котором активность болезни отсутствует. Своевременное начало лечения и разумный выбор препаратов позволяют сохранить

высокую продолжительность и качество жизни пациентов. Однако следует помнить о том, что АНЦА-ассоциированные васкулиты – хроническое заболевание, при котором могут развиваться обострения (повторные эпизоды ухудшения) после завершения основной фазы лечения. В связи с этим пациентам следует регулярно наблюдаться у лечащего врача-нефролога и не пропускать запланированные консультации и обследования, несмотря на хорошее самочувствие.

## Приложение Г1. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Название на русском языке: Бирмингемский индекс активности васкулита, версия 3  
 Оригинальное название (если есть): Birmingham vasculitis activity score (BVAS), version 3  
 Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Mukhtyar C. et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68, № 12. P. 1827–1832.

Тип: индекс

Назначение: количественная оценка активности системного васкулита по клиническим проявлениям

Содержание (шаблон):

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

Острая потеря зрения	нет	6
Увеит	2	6
❖ Поражение сетчатки (васкулит/тромбоз/экссудат/кровоизлияние)	2	6
<b>4. ЛОР-органы – максимальный балл</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
Кровянистое отделяемое из носа/ корки/ язвы/ гранулемы	2	4
Синусит	1	2
Подскладочный стеноз	3	6
Кондуктивная тугоухость	1	3
❖ Нейросенсорная тугоухость	2	6
<b>5. Органы грудной полости – максимальный балл</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
Хрипы	1	2
Мягкотканые очаги или полости	нет	3
Плевральный выпот/ плеврит	2	4
Инфильтраты	2	4
Эндобронхиальное поражение	2	4
❖ Массивное кровохарканье/альвеолярное кровотечение	4	6
❖ Дыхательная недостаточность	4	6
<b>6. Сердечно-сосудистые – максимальный балл</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
Отсутствие пульсации периферических артерий	1	4
Поражение клапанов сердца	2	4
Перикардит	1	3
❖ Ишемические боли в области сердца	2	4
❖ Кардиомиопатия	3	6
❖ Застойная сердечная недостаточность	3	6
<b>7. Органы брюшной полости – максимальный балл</b>	<b>4</b>	<b>9</b>
Перитонит	3	9
Диарея с примесью крови	3	9
❖ Боли в животе ишемического типа	2	6
<b>8. Почки – максимальный балл</b>	<b>6</b>	<b>12</b>
Артериальная гипертензия	1	4
Протеинурия >1+	2	4
❖ Гематурия $\geq 10$ в п/зр	3	6
Креатинин сыворотки 125-249 мкмоль/л (1,41 – 2,82 мг/дл)*	2	4
Креатинин сыворотки 250-499 мкмоль/л (2,83 – 5,64 мг/дл)*	3	6
❖ Креатинин сыворотки $\geq 500$ мкмоль/л ( $\geq 5,66$ мг/дл)*	4	8
❖ Повышение уровня креатинина	нет	6

на >30% от исходного или снижение СКФ на >25% от исходного		
*Оценивается только при первом осмотре		
<b>9. Нервная система – максимальный балл</b>	<b>6</b>	<b>9</b>
Головная боль	1	1
Менингит	1	3
Органическое нарушение сознания	1	3
Судороги (не связанные с повышением давления)	3	9
❖ Цереброваскулярная катастрофа	3	9
❖ Поражение спинного мозга	3	9
❖ Поражение черепно-мозговых нервов	3	6
Сенсорная полинейропатия	3	6
❖ Множественный мононеврит	3	9
<b>10. Прочее</b>	<b>нет</b>	<b>нет</b>

❖ Тяжелые поражения

Если сумма баллов в разделе превышает максимальный, при подсчете учитывается максимальный балл за раздел.

### Название на русском языке: Индекс повреждения при васкулите

Оригинальное название (если есть): Vasculitis Damage Index (VDI)

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

Тип: индекс

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

Содержание (шаблон):

При заполнении следует учитывать лишь проявления, которые развились после дебюта системного васкулита и сохраняются  $\geq 3$  мес. В отличие от индекса BVAS следует учитывать не только проявления, развившиеся вследствие заболевания, но и нежелательные явления терапии. Каждое проявление оценивается в один балл. Величина индекса в динамике может лишь увеличиваться или оставаться прежней, но не снижаться (все изменения расцениваются как перманентные).

Пациент:	Дата рождения:	Сумма баллов:
Врач:	Дата оценки:	
	<b>Нет</b>	<b>Да</b>
<b>1. Скелетно-мышечные</b>		
Выраженная мышечная атрофия или слабость		
Деформирующий/ эрозивный артрит		
Остеопороз/ компрессионный перелом позвонка		
Асептический некроз		
Остеомиелит		
<b>2. Кожа/ слизистые оболочки</b>		
Алопеция		

Кожные язвы	
Язвы на слизистых	
<b>3. Орган зрения</b>	
Катаракта	
Изменения сетчатки	
Атрофия зрительного нерва	
Нарушение зрения/ диплопия	
Слепота	
Деструкция стенок орбиты	
<b>4. ЛОР-органы</b>	
Потеря слуха	
Заложенность носа/ отделяемое из носа/ корки	
Перфорация носовой перегородки/ деформация спинки носа	
Хронический синусит/ рентгенологические изменения	
Подскладочный стеноз	
<b>5. Легкие</b>	
Легочная гипертензия	
Легочный фиброз	
Инфаркт легкого	
Фиброз плевры	
Хроническая астма	
Хроническая одышка	
Дыхательная недостаточность	
<b>6. Сердечно-сосудистая система</b>	
Стенокардия/ ангиопластика	
Инфаркт миокарда	
<b>7. Поражение периферических сосудов</b>	
Отсутствие пульсации периферической артерии конечности	
Второй эпизод отсутствия пульсации периферической артерии конечности	
Стеноз крупного сосуда	
Перебегающая хромота >3 мес.	
Малая потеря тканей	
Крупная потеря тканей	
Осложненный венозный тромбоз	
<b>8. Желудочно-кишечный тракт</b>	
Инфаркт кишки/ резекция	
Мезентериальная недостаточность/панкреатит	
Хронический перитонит	
Стриктура пищевода/ операция	
<b>9. Почки</b>	
Снижение СКФ/рСКФ на $\geq 50\%$ от исходной	
Протеинурия $\geq 0,5$ г/сут	
Терминальная почечная недостаточность	
<b>10. Нервная система</b>	
Когнитивные нарушения	
Психоз	
Судороги	
Цереброваскулярная катастрофа	
Поражение черепно-мозговых нервов	

Полинейропатия	
Поперечный миелит	
<b>11. Прочие</b>	
Нарушение функции половых желез	
Миелосупрессия	
Сахарный диабет	
Химический цистит	
Онкологическое заболевание	
Иное	