



## МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

# Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов: рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2016 года

П.И. Новиков<sup>1</sup>, А.С. Зыкова<sup>2</sup>, И.О. Смитиенко<sup>3</sup>, С.В. Моисеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, <sup>2</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова, <sup>3</sup>Медицинский центр К+31

В 2016 году опубликованы рекомендации EULAR (European League against Rheumatism) и ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) по лечению системных васкулитов, ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). В статье обсуждаются основные положения этих рекомендаций.

**Ключевые слова.** АНЦА-ассоциированные васкулиты, клинические рекомендации, гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом.

**Клин. фармакол. тер., 2016, 26 (1), 80-87.**

**А**НЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) – это группа относительно редких системных заболеваний, характеризующихся некротизирующим воспалением преимущественно мелких сосудов и включающих в себя гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1]. Ниже приводятся основные положения рекомендаций EULAR/ERA-EDTA 2016 года, в которых рассматриваются современные подходы к лечению ААВ [2].

**Рекомендация 1.** Пациенты с ААВ должны находиться под наблюдением специализированных центров, занимающихся изучением этой проблемы (3/С; здесь и далее в скобках указан класс рекомендаций и уровень доказанности соответствующих положений).

Необходимость привлечения специалистов связана с тем, что дифференциальная диагностика, оценка степени активности ААВ и выбор режима иммуносупрес-

сивной терапии часто представляют сложности. Наблюдение врача, имеющего опыт ведения больных ААВ, имеет особое значение для пациентов с рефрактерным течением системного васкулита, которые не отвечают на стандартную терапию. Кроме того, пациенты с ААВ часто нуждаются в консультации врачей других специальностей, в том числе нефрологов, офтальмологов, оториноларингологов и т.д.

**Рекомендация 2.** Наличие характерных гистологических изменений является весомым аргументом в пользу ААВ, в связи с чем для подтверждения предварительного диагноза рекомендуется проведение биопсии (3/С).

Признаки малоиммунного гломерулонефрита при биопсии почки или некротизирующего васкулита при биопсии другого пораженного органа остаются “золотым стандартом” диагностики ААВ, хотя информативность биопсии зависит от исследуемого органа или ткани. Например, вероятность подтверждения диагноза ГПА при биопсии почки составляет 91,5% [3], а при биопсии слизистой оболочки ЛОР-органов – 68,4% [4]. Чувствительность трансбронхиальной биопсии легких варьируется от 12,0% при ГПА до 66,7% при ЭГПА [5]. Открытая биопсия легкого характеризуется большей чувствительностью, однако является более инвазивным методом [6]. Биопсию почки следует по возможности проводить под контролем ультразвукового исследования. В целом она редко сопровождается развитием осложнений [7], хотя риск кровотечения выше у пациентов, находящихся на лечении плазмаферезом [8]. Другие факторы риска геморрагических осложнений – пожилой возраст, повышенное систолическое АД и нарушение функции почек [9].

**Рекомендация 3.** Для индукции ремиссии у больных с впервые диагностированным ААВ с тяжелым поражением

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5, клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева

органов или жизнеугрожающим течением рекомендуется комбинированная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) с циклофосфамидом (ЦФА; 1a/A для ГПА и МПА; 3/С для ЭГПА) или ритуксимабом (1b/A для ГПА и МПА; 3/С для ЭГПА).

Первоначально индукционная терапия ААВ предполагала применение высоких доз ГКС и пероральный прием ЦФА (максимальная суточная доза – 200 мг) [10]. Однако результаты рандомизированного исследования CYCLOPS показали сопоставимую эффективность и более высокую безопасность пульс-терапии ЦФА по сравнению с его пероральным приемом [11]. Во время пульс-терапии ЦФА возможно назначение противорвотных препаратов. Метаболиты ЦФА оказывают токсическое действие на эпителий мочевых путей и могут вызвать геморрагический цистит, а также злокачественную опухоль в отдаленном периоде [12,13]. Чтобы уменьшить концентрацию метаболитов ЦФА в моче, рекомендуется увеличение потребления жидкости или внутривенное ее введение в день инфузии ЦФА (при отсутствии противопоказаний). Возможно также пероральное или внутривенное введение натриевой соли 2-меркаптоэтансульфоновой кислоты (месна), которая связывает акролеин – токсический метаболит ЦФА. Препарат можно использовать у пациентов, получающих ЦФА внутрь [14]. В случае резкого или нарастающего снижения числа лейкоцитов в крови целесообразно снизить дозу ЦФА или отменить его. Однако иммуносупрессивная терапия может быть продолжена под контролем общего анализа крови, если лейкопения не нарастает. Профилактика инфекции, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, триметопримом/сульфаметазолом (800/160 мг через день или 400/80 мг ежедневно) рекомендуется всем пациентам, получающим ЦФА [15]. Альтернативным препаратом, зарегистрированным в России и указанным в рекомендациях, является дапсон (100 мг/сут).

Ритуксимаб в комбинации с ГКС изучался в двух рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с ГПА и МПА (RAVE и RITUXVAS). По эффективности он не уступал ЦФА, а в исследовании RAVE даже имел преимущество перед последним у пациентов с рецидивом ААВ. Эффективность ритуксимаба у пациентов с ЭГПА в рандомизированных клинических исследованиях не изучалась. По данным ретроспективного анализа 41 пациента с ЭГПА, получавшего ритуксимаб, частота полной ремиссии через 6 мес составила 35%, а через 12 мес – 49% [16]. Одним из оснований для применения ритуксимаба может быть сохранение репродуктивной функции у пациентов более молодого возраста. Случаев развития бесплодия при лечении ритуксимабом не отмечено, в то время как ЦФА может вызывать бесплодие как у женщин, так и мужчин [17,18].

В течение 3 месяцев после начала иммуносупрессивной терапии желательно снизить дозу ГКС до 7,5–10 мг/сут в пересчете на преднизолон, хотя в реальной клинической практике указанные дозировки могут

достигаться в более поздние сроки – через 5 месяцев и более.

**Рекомендация 4.** Для индукции ремиссии у пациентов без поражения жизненно важных органов рекомендуется комбинированная терапия ГКС с метотрексатом (МТ, 1b/B) или микофенолата мофетилом (ММФ, 1b/C).

Данные препараты не должны применяться в следующих случаях: поражение мозговых оболочек, сердца, объемные образования ретроорбитальной области, множественный мононеврит, геморрагический альвеолит любой тяжести. МТ в дозе 20–25 мг/нед по эффективности не уступал ЦФА внутрь через 6 мес, однако в более отдаленные сроки частота рецидивов ААВ была выше у пациентов, получавших МТ. В связи с этим МТ можно применять для индукции ремиссии только при отсутствии поражения жизненно важных органов, в частности почек, например, в следующих случаях:

- поражение слизистой оболочки носа и придаточных пазух без некротических изменений костной и хрящевой ткани, нарушений обоняния или снижения слуха;
- поражение кожи без язв;
- миозит с поражением только поперечно-полосатой мускулатуры;
- поражение легких без формирования полостей распада/инфильтратов и кровохарканья;
- невозможность применения ЦФА или ритуксимаба, противопоказания к их назначению или отказ пациента от лечения этими препаратами.

Эффективность применения МТ для индукционной терапии у пациентов с ААВ изучена лучше, чем ММФ. К настоящему времени проведено только два рандомизированных клинических исследования, в которых ММФ назначали для индукции ремиссии у пациентов с МПА [19,20]. В эти исследования не включали пациентов с геморрагическим альвеолитом и поражением ЦНС, поэтому ММФ не следует применять при жизнеугрожающем течении ААВ.

**Рекомендация 5.** В случае развития тяжелого рецидива ААВ с поражением жизненно важных органов необходим повторный курс иммуносупрессивной терапии ГКС в сочетании с ЦФА (1a/A для ГПА и МПА; 3/С для ЭГПА) или ритуксимабом (1b/A для ГПА и МПА; 4/D для ЭГПА).

В большинство исследований, в которых изучалась эффективность индукционной терапии ААВ, включали пациентов как с впервые установленным диагнозом, так и с рецидивом васкулита, поэтому полученные данные применимы в обеих ситуациях. В самом крупном рандомизированном клиническом исследовании, в котором ритуксимаб использовали для индукции ремиссии ААВ (RAVE), были выделены выборки пациентов с впервые выявленным васкулитом и рецидивом. В последней выборке частота достижения ремиссии через 6 и 12 мес в группе ритуксимаба была выше, чем в группе ЦФА [21]. Учитывая полученные данные и токсичность высоких кумулятивных доз ЦФА, применение ритуксимаба предпочтительно при рецидивирующем течении ААВ. В случае “малого” обострения ААВ, кото-

рое не угрожает жизни или функции органа, возможно временное увеличение дозы ГКС без назначения ЦФА или ритуксимаба [22].

**Рекомендация 6.** *Применение плазмафереза возможно у пациентов с быстро прогрессирующим гломерулонефритом (БПГН) и сывороточной концентрацией креатинина >500 мкмоль/л (1b/B) или тяжелым геморрагическим альвеолитом (3/C).*

Эффективность плазмафереза изучалась в исследовании МЕРЕХ, в которое включали пациентов с сывороточной концентрацией креатинина >500 мкмоль/л (5,7 мг/дл) или больных, нуждающихся в лечении диализом [23]. Применение плазмафереза привело к снижению частоты развития терминальной почечной недостаточности или смерти в течение первых трех месяцев [23], но не влияло на отдаленный прогноз [24]. Результаты мета-анализа показали, что применение плазмафереза может снизить частоту развития терминальной почечной недостаточности или смерти у пациентов с малоиммунным гломерулонефритом [25]. Накапливаются данные, свидетельствующие об эффективности плазмафереза в профилактике прогрессирования почечной дисфункции и развитии терминальной стадии хронической болезни почек у пациентов с сывороточной концентрацией креатинина <500 мкмоль/л (5,7 мг/дл). Однако через 5 лет не было выявлено различия смертности между группами пациентов, которым проводили и не проводили плазмаферез, несмотря на улучшение почечной функции [26].

**Рекомендация 7.** *Для поддержания ремиссии ААВ рекомендуется терапия низкими дозами ГКС в сочетании с азатиоприном, ритуксимабом, МТ или ММФ (1b/A для ГПА и МПА; 3/C для азатиоприна при ЭГПА).*

Поддерживающая терапия азатиоприном в дозе 2 мг/кг/сут в течение 18 мес по эффективности в профилактике рецидивов после индукционной терапии ЦФА была сопоставимой с пероральным приемом ЦФА, однако азатиоприн имел преимущества по безопасности. Установлена также эффективность поддерживающей терапии МТ (20-25 мг/нед) у пациентов с сывороточной концентрацией креатинина <130 мкмоль/л, или 1,5 мг/дл [27,28]. Лефлуномид (20-30 мг/сут) по эффективности превосходил МТ, но чаще вызывал побочные эффекты, поэтому его считают препаратом второй линии и рекомендуют применять только при плохой переносимости азатиоприна, МТ, ММФ или ритуксимаба [29]. В исследовании MAINRITSAN сравнивали эффективность поддерживающей терапии ритуксимабом в низкой дозе (500 мг каждые 6 мес) и азатиоприном у пациентов с ГПА или МПА [30]. В группе ритуксимаба частота тяжелых обострений, в том числе почечных, была ниже, чем в группе азатиоприна [30]. В исследовании IMPROVE была показана более высокая эффективность поддерживающей терапии азатиоприном по сравнению с ММФ [31]. Добавление к иммуносупрессивной терапии триметоприма/сульфаметоксазола (800/160 мг два раза в сутки) снижало риск рецидива у пациентов с ГПА, однако монотерапия этим

препаратом может оказаться неэффективной [32]. У пациентов с поражением носа и носительством *Staphylococcus aureus* возможно местное применение антибиотиков, таких как мупироцин [33].

**Рекомендация 8.** *Длительность поддерживающей терапии должна составлять не менее 24 месяцев (4/D), особенно при наличии антител к протеиназе-3 (ПР3-АНЦА).*

Оптимальная длительность поддерживающей терапии в рандомизированных клинических исследованиях не изучалась, однако раннее завершение терапии ассоциируется с высоким риском рецидива [34]. Снижение дозы ГКС следует начинать на фоне продолжения приема других иммуносупрессивных препаратов. Длительный прием ГКС в низких дозах сопровождается снижением риска развития рецидивов ААВ [35]. У пациентов с ААВ и поражением почек прогноз хуже при наличии антител к миелопероксидазе (МПО-АНЦА) [36]. Неблагоприятное прогностическое значение имеют также атрофия канальцев и склероз почечной ткани, выявленные при биопсии [37,38]. Риск рецидивов ААВ выше у пациентов с ПР3-АНЦА, а также с тяжелым поражением сердечно-сосудистой системы и легких [39], поэтому в таких случаях длительность поддерживающей терапии нередко увеличивают по крайней мере до 36 мес.

**Рекомендация 9.** *У пациентов с ААВ, не отвечающих на индукционную терапию, рекомендуется заменить ЦФА на ритуксимаб или ритуксимаб на ЦФА. Таких пациентов рекомендуется направлять на консультацию в специализированные медицинские центры, занимающиеся изучением ААВ (3/C).*

Критериями рефрактерного течения ААВ являются следующие:

- отсутствие положительной динамики или повышение активности заболевания через 4 недели после начала стандартной иммуносупрессивной терапии;
- недостаточный ответ — уменьшение активности заболевания, которую оценивают с помощью BVAS (Бирмингемского индекса активности васкулита), менее чем на 50% через 6 недель после начала иммуносупрессивной терапии;
- хроническое персистирующее заболевание — сохранение хотя бы одного большого (например, кровохарканья) или трех малых (например, болей в суставах, субфебрилитета и активного язвенно-некротического ринита) критериев активности через 12 недель после начала иммуносупрессивной терапии.

Необходимо попытаться понять, почему пациент не отвечает на лечение:

- правильно ли поставлен диагноз?
- использованы ли иммуносупрессивные препараты в адекватных дозах?
- клинические проявления отражают активность ААВ или необратимые изменения?
- не связаны ли симптомы с инфекцией или злокачественной опухолью?

Результаты дополнительного анализа исследования WEGENT показали, что если при рефрактерном тече-

нии ААВ невозможно назначение ритуксимаба, то следует изменить режим приема ЦФА, в частности перейти с внутривенных инфузий на пероральный прием препарата [40]. В исследовании RAVE лечение ритуксимабом позволяло лучше контролировать течение ААВ у пациентов с ПРЗ-АНЦА [41]. Если не удастся достичь стойкой ремиссии, может быть назначен иммуноглобулин внутривенно в высокой дозе [42]. До инфузии рекомендуется определение иммуноглобулинов сыворотки, так как у пациентов с селективным дефицитом IgA может развиваться анафилактическая реакция.

**Рекомендация 10.** *При оценке необходимости в изменении режима иммуносупрессивной терапии следует ориентироваться на клиническую активность заболевания, а не на концентрацию АНЦА (4/D).*

Значение АНЦА для определения риска развития рецидива ААВ окончательно не доказано [43], а отсутствие этих антител не исключает диагноз системного васкулита при наличии характерной клинической картины [44]. В некоторых исследованиях появление или персистенция АНЦА в крови или четырехкратное увеличение их концентрации на фоне иммуносупрессивной терапии ассоциировалось с высоким риском развития рецидива, однако этот феномен не был подтвержден другими авторами [45,46]. В связи с этим изменение концентрации АНЦА само по себе не может служить основанием для модификации иммуносупрессивной терапии, хотя в таких случаях рекомендуется более тщательное наблюдение. Для определения активности ААВ рекомендуется использовать индексы, предполагающие оценку различных клинических проявлений, такие как BVAS [47-49]. Во время амбулаторного наблюдения лабораторные маркеры воспаления, сывороточную концентрацию креатинина и общий анализ мочи следует контролировать каждые 1-3 месяца [50]. Появление или нарастание лейкопении или ухудшение функции почек могут быть причиной уменьшения доз иммуносупрессивных препаратов или их отмены.

**Рекомендация 11.** *При наличии гематурии неясного генеза перед назначением ЦФА необходимо провести дополнительные исследования для установления ее причины (2b/C).*

Лечение ЦФА ассоциируется с высоким риском рака мочевого пузыря, который может развиваться через несколько лет после его отмены [13]. Применение месны снижает риск геморрагического цистита, однако данных о влиянии препарата на развитие рака мочевого пузыря недостаточно [51]. Риск развития рака выше у курильщиков [12]. При наличии микрогематурии показана консультация уролога.

**Рекомендация 12.** *Ритуксимаб может вызвать гипогаммаглобулинемию, поэтому рекомендуется определять содержание иммуноглобулинов в сыворотке перед каждой инфузией препарата, а также у пациентов с рецидивирующими инфекциями (3/C).*

При лечении ЦФА и ритуксимабом может развиваться гипогаммаглобулинемия, тяжесть которой зависит от

кумулятивной дозы этих препаратов [52]. При введении ЦФА и ритуксимаба необходимо определять сывороточное содержание иммуноглобулинов [52]. Следует отметить, что инфекционные осложнения развиваются не у всех пациентов с гипогаммаглобулинемией [53]. Пациентам с ААВ показана вакцинация против герпетической (за 2-4 недели до начала лечения, если это возможно) и пневмококковой инфекций и гриппа. Введение живых вакцин нежелательно. Более детальную информацию по вакцинации взрослых пациентов с аутоиммунными заболеваниями можно найти в соответствующих рекомендациях EULAR [54].

**Рекомендация 13.** *У пациентов с ААВ рекомендуется периодически оценивать риск сердечно-сосудистых заболеваний (2b/B).*

Поражение почек у пациентов ассоциируется с увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений, факторами риска которых являются также артериальная гипертензия и сахарный диабет, которые часто развиваются на фоне терапии ГКС [55].

### Обсуждение

Первые рекомендации EULAR по лечению системных васкулитов с поражением мелких сосудов (ААВ, узелковый полиартериит и криоглобулинемический васкулит) были опубликованы в 2009 году [56]. Иммуносупрессивная терапия привела к значительному улучшению прогноза у пациентов с ААВ. При ГПА, МПА и ЭГПА пятилетняя выживаемость в настоящее время составляет 74-91%, 45-76% и 60-97%, соответственно [57,58]. Выделяют две фазы лечения ААВ – индукцию ремиссии (обычно в течение 3-6 месяцев) и поддерживающую терапию, которую продолжают в течение по крайней мере 2 лет, а нередко – 5 лет и более. При ГПА или МПА индукционная терапия всегда комбинированная и предполагает применение иммунодепрессантов в сочетании с ГКС. Проводить монотерапию ГКС не следует. В то же время у пациентов с ЭГПА при отсутствии поражения внутренних органов, например, сердца, почек или нервной системы, возможно лечение ГКС без иммунодепрессантов.

Выбор схемы иммуносупрессивной терапии зависит от активности, распространенности и тяжести васкулита, в частности наличия поражения внутренних органов (прежде всего почек), которое может привести к смерти или утрате их функции. Стандартная схема индукционной терапии предполагает применение ЦФА внутрь (2 мг/кг/сут) или внутривенно (15 мг/кг с интервалом 2 недели первые 3 инфузии, а затем каждые 3 недели) в сочетании с ГКС в высоких дозах (0,5-1 мг/кг внутрь ± пульс-терапия в дозе до 1000 мг в течение 1-3 дней). У пациентов в возрасте старше 60 лет, а также с нарушением функции почек дозу ЦФА следует снизить (на 25-50%). Лечение ЦФА в настоящее время продолжают в течение не более 3-6 месяцев, а более длительный прием данного препарата считают нецелесообразным с учетом высокой частоты нежелательных эффектов. После достижения ремиссии дозу ГКС постепенно сни-



жают (в идеале до 7,5 мг или полной отмены), ЦФА отменяют и назначают поддерживающую терапию (чаще всего применяют азатиоприн, реже – метотрексат, а при их непереносимости – ММФ или лефлуноמיד).

Вместо ЦФА для индукции ремиссии можно использовать ритуксимаб, который в рекомендациях EULAR/ERA-EDTA рассматривается как основной препарат. В отличие от ЦФА, ритуксимаб не ухудшает репродуктивную функцию, поэтому в первую очередь его целесообразно применять у пациентов более молодого возраста. Кроме того, эффективность ритуксимаба выше у пациентов с рецидивом ААВ. Эффективность и безопасность ритуксимаба установлены у пациентов с ГПА и МПА, в то время как опыт его применения у больных ЭГПА ограничен и пока не позволяет сделать какие-либо окончательные выводы. В настоящее время проводятся рандомизированные клинические исследования REOVAS и MAINRITSEG с целью подтверждения эффективности индукционной терапии ритуксимабом у пациентов с ЭГПА. Следует отметить, что в целом подходы к лечению ЭГПА по-прежнему вызывают много вопросов и имеют определенные особенности, поэтому их следовало бы обсудить отдельно от ГПА и МПА. В настоящее время ритуксимаб все чаще назначают и для поддерживающей терапии, так как в исследовании MAINRITSAN он имел определенные преимущества перед азатиоприном по эффективности в профилактике рецидивов. В исследовании BREVAS, в котором принимают участие и российские центры, изучается эффективность поддерживающей терапии белимумабом у больных ГПА и МПА.

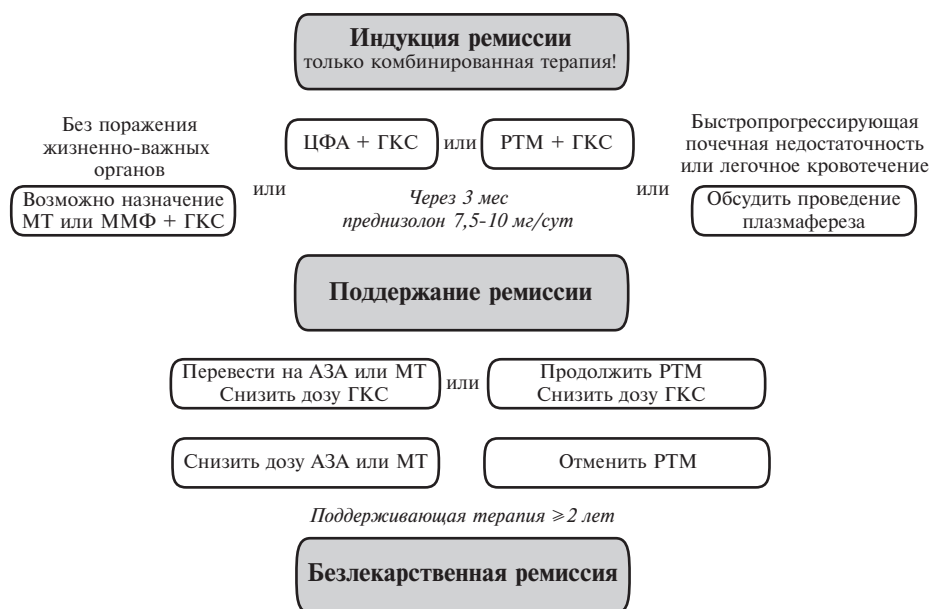
Эксперты EULAR/ERA-EDTA рекомендуют применение плазмафереза в дополнение к иммуносупрессивной терапии у пациентов с БПГН и геморрагическим альвеолитом, хотя вопрос об эффективности этого метода лечения в отдаленные сроки остается открытым. Ответ на него, возможно, будет получен в крупном исследовании PEXIVAS (NCT00987389), в которое включено около 700 пациентов с тяжелым ГПА и МПА. Завершение этого исследования запланировано на 2018 год.

Продолжительность поддерживающей иммуносупрессивной терапии окончательно не определена. В рекомендациях указано, что минимальная ее длительность составляет 2 года. При наличии ПРЗ-АНЦА целесообразно проводить лечение в течение 3–5 лет, учитывая более высокий риск развития рецидивов ААВ по сравнению с таковым у пациентов, у которых определяются МПО-АНЦА. ААВ нередко характеризуются рецидивирующим течением, что вынуждает назначать повторные курсы индукционной терапии, поэтому на практике многие пациенты продолжают иммуносупрессивную терапию годами или пожизненно. В случае развития рецидива ААВ “полноценная” индукционная терапия обоснована не всегда. При нарастании активности заболевания у части пациентов достаточно временного увеличения дозы ГКС (например, при

появлении артрита/миалгий, кожной сыпи, повышении температуры тела и т.п.), однако если рецидив заболевания сопровождается развитием или прогрессированием поражения внутренних органов, например, легких или почек, следует возобновить лечение ЦФА или ритуксимабом.

Нужно ли стремиться к полной отмене ГКС у пациентов с ААВ? Необходимость ограничения доз и длительности терапии ГКС не вызывает сомнения, учитывая высокую частоту осложнений при лечении этими препаратами. Поэтому после уменьшения активности ААВ на фоне индукционной терапии необходимо начинать снижение дозы ГКС (по возможности до 7,5–10 мг/сут через 3–6 месяцев после начала лечения). Однако результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что длительная терапия низкими дозами ГКС ассоциируется со снижением риска рецидивов ААВ, поэтому вопрос о полной отмене этих препаратов следует решать индивидуально, в том числе с учетом их переносимости.

При анализе результатов лечения ААВ необходимо дифференцировать признаки заболевания и необратимые изменения, который оценивают с помощью индексов BVAS и VDI (Vasculitis Damage Index), соответственно. Например, если стабильное снижение скорости клубочковой фильтрации сохраняется в течение по крайней мере 3 месяцев, то это указывает на необратимость поражения почек и, соответственно, не является основанием для усиления или продолжения иммуносупрессивной терапии. В то же время быстрое ухудшение функции почек – это один из ключевых критериев активности ААВ, указывающий на необходимость более агрессивного лечения. В рекомендациях EULAR/ERA-EDTA подчеркивается недостаточная информативность титра АНЦА при оценке активности ААВ и риска развития рецидива. Соответственно, сохранение и даже нарастание титров этих антител на фоне иммуносупрессивной терапии само по себе не может служить достаточным основанием для ее модификации. Тем не менее, клинический опыт свидетельствует о том, что значительное нарастание титра АНЦА может предшествовать развитию “клинического” рецидива ААВ, поэтому такие пациенты должны находиться под более тщательным наблюдением. Им следует провести полноценное обследование для исключения прогрессирования ААВ. Нормальные СОЭ и концентрация С-реактивного белка на фоне иммуносупрессивной терапии не исключают активность ААВ, а их повышение может быть признаком инфекционных осложнений иммуносупрессивной терапии. Попытки разработки более надежных лабораторных маркеров активности ААВ пока не увенчались успехом. Например, концентрация эотаксина-3 и эозинофильного катионного белка были повышенными у пациентов в впервые выявленным ЭГПА, однако после начала иммуносупрессивной терапии мы не выявили какой-либо корреляции этих показателей с клиническими признаками активности системного васкулита.



**Рис. 1. Схема индукционной и поддерживающей терапии ААВ.** МТ - метотрексат, ЦФА - циклофосфамид, ММФ - микофенолата мофетил, РТМ - ритуксимаб, ГКС - глюкокортикостероиды

В рекомендациях обсуждаются некоторые осложнения иммуносупрессивной терапии, в том числе инфекции, гипогаммаглобулинемия и злокачественные опухоли. Отдельно рассматривается увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений, которое может быть следствием не только атерогенного эффекта терапии ГКС, но и персистирующего воспаления, наблюдающегося при аутоиммунных заболеваниях. В то же время ничего не сказано о венозных тромбозах и тромбоэмболических осложнениях, которые развиваются у 8-16% больных ААВ, преимущественно в активную фазу заболевания. Настороженность в отношении таких осложнений позволяет своевременно начать антикоагулянтную терапию. Необходимо отметить, что в результате улучшения результатов иммуносупрессивной терапии в структуре смертности пациентов с ААВ значительно увеличилась доля осложнений, которые непосредственно не связаны с активностью васкулита, таких как инфекции, сердечно-сосудистые события, злокачественные опухоли. Следует особо подчеркнуть необходимость строгого контроля сердечно-сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия и дислипидемия, и обсудить возможные показания к профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений и остеопороза, скринингу туберкулеза и грибковых инфекций.

В рекомендациях не обсуждаются критерии диагностики или классификации ААВ, которые в настоящее время разрабатываются в исследовании DCVAS. В это международное наблюдательное исследование включены несколько тысяч пациентов с системными васкулитами и другими заболеваниями, имитирующими

васкулит. Анализируется диагностическое и дифференциально-диагностическое значение различных клинических проявлений, а также лабораторных показателей (АНЦА и др.), результатов диагностических методов и гистологического исследования. Тем не менее, в рекомендациях подчеркивается важность биопсии пораженных органов и тканей в диагностике ААВ. Нужно ли проводить гистологическое исследование всем пациентам с предполагаемым диагнозом ААВ? Биопсия необходима в тех случаях, когда диагноз вызывает сомнение или не может быть установлен без гистологического исследования, например, у пациентов с локальными формами ГПА (ретроорбитальная псевдоопухоль, язвенно-некротический ринит и т.п.), у которых могут не определяться АНЦА. В то же время у части пациентов с типичными клиническими и лабораторными проявлениями ААВ окончательный диагноз можно установить и без биопсии. Даже если диагноз ААВ не вызывает сомнения, у пациентов с АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом следует обсуждать проведение биопсии почки, результаты которой имеют не только диагностическое, но и прогностическое значение.

### Заключение

Появление рекомендаций EULAR/ERA-EDTA отражает рост интереса ревматологов и врачей других специальностей к проблеме ААВ. Хотя ААВ относятся к числу относительно редких заболеваний, тем не менее, количество таких пациентов постоянно увеличивается как за счет более частой диагностики, так и увеличения

выживаемости. Например, в нашей клинике наблюдается около 350 пациентов с ГПА, 60 – с МПА и 100 – с ЭГПА. Несмотря на увеличение выживаемости, прогноз у пациентов с ААВ остается серьезным, так как более чем у половины из них на протяжении 3-5 лет развиваются рецидивы заболевания, требующие усиления иммуносупрессивной терапии (при ГПА чаще, чем при МПА), а более чем у 90% пациентов отмечаются необратимые последствия васкулита или осложнения иммуносупрессивной терапии. Хотя стандартные иммуносупрессивные препараты, в том числе ритуксимаб (лечение ААВ отнесено к зарегистрированным показаниям к назначению этого препарата), позволяют достичь ремиссии у большинства больных ААВ, тем не менее, необходимо продолжать изучение альтернативных средств, прежде всего генно-инженерных биологических препаратов, которые могут иметь преимущества по эффективности и/или безопасности. На рис. 1 приведена схема лечения ААВ (с небольшими изменениями).

- Новиков П.И., Семенова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. *Клин фармакол тер* 2013;22(1):70-4.
- Yates M, Watts RA, Vajzema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(9):1583-94.
- Aasard K, Bostad L, Hammerstrom J, et al. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transpl* 2001;16(5):953-60.
- Jennings CR, Jones NS, Dugar J, et al. Wegener's granulomatosis - a review of diagnosis and treatment in 53 subjects. *Rhinology* 1998;36(4):188-91.
- Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff K, et al. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Europ Respir J* 1997;10(12):2738-43.
- Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, et al. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. *Amer J Surg Pathol* 1991;15(4):315-33.
- Prasad N, Kumar S, Manjunath R, et al. Real-time ultrasound-guided percutaneous renal biopsy with needle guide by nephrologists decreases post-biopsy complications. *Clin Kidney J* 2015;8(2):151-6.
- Basic-Jukic N, Kes P, Glavas-Boras S, et al. Complications of therapeutic plasma exchange: experience with 4857 treatments. *Ther Apher Dial* 2005;9(5):391-5.
- Corapi KM, Chen JL, Balk EM, Gordon CE. Bleeding complications of native kidney biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Amer J Kidney Dis* 2012;60(1):62-73.
- Novack SN, Pearson CM. Cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis. *NEJM* 1971;284(17):938-42.
- de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150(10):670-80.
- Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996;124(5):477-84.
- Knight A, Askling J, Granath F, et al. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2004;63(10):1307-11.
- 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. *Arthr Rheum* 2000;43(5):1021-32.
- Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Amer J Respir Crit Care Med* 1995;151(3 Pt 1):795-9.
- Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis* 2016;75(2):396-401.
- Mersereau J, Dooley MA. Gonadal failure with cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: advances in fertility preservation. *Rheum Dis Clin N Amer* 2010;36(1):99-108.
- Silva CA, Hallak J, Pasqualotto FF, et al. Gonadal function in male adolescents and young males with juvenile onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29(9):2000-5.
- Hu W, Liu C, Xie H, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(4):1307-12.
- Han F, Liu G, Zhang X, et al. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. *Amer J Nephrol* 2011;33(2):185-92.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-Associated vasculitis. *NEJM* 2010;363(3):221-32.
- Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Outcomes of nonsevere relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with glucocorticoids. *Arthr Rheum* (Hoboken) 2015;67(6):1629-36.
- Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *JASN* 2007;18(7):2180-8.
- Walsh M, Casian A, Flossmann O, et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Intern* 2013;84(2):397-402.
- Walsh M, Catapano F, Szpirt W, et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Amer J Kidney Dis* 2011;57(4):566-74.
- Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis--a clinical randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transpl* 2011;26(1):206-13.
- Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Amer J Med* 2003;114(6):463-9.
- Reinhold-Keller E, Fink CO, Herlyn K, et al. High rate of renal relapse in 71 patients with Wegener's granulomatosis under maintenance of remission with low-dose methotrexate. *Arthr Rheum* 2002;47(3):326-32.
- Metzler C, Miehle N, Manger K, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(7):1087-91.
- Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *NEJM* 2014;371(19):1771-80.
- Hienstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(21):2381-8.
- Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (cotrimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *NEJM* 1996;335(1):16-20.
- Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994;120(1):12-7.
- Springer J, Nutter B, Langford CA, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): impact of maintenance therapy duration. *Medicine* 2014;93(2):82-90.
- Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. The effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthr Care Res* 2010;62(8):1166-73.
- Mohammad AJ, Segelmark M. A population-based study showing better renal prognosis for proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated nephritis versus myeloperoxidase ANCA-associated nephritis. *J Rheumatology* 2014;41(7):1366-73.
- Berden AE, Jones RB, Erasmus DD, et al. Tubular lesions predict renal outcome in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis after rituximab therapy. *JASN* 2012;23(2):313-21.
- Ford SL, Polkinghorne KR, Longano A, et al. Histopathologic and clinical predictors of kidney outcomes in ANCA-associated vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2014;63(2):227-35.
- Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthr Rheum* 2008;58(9):2908-18.
- Seror R, Pagnoux C, Ruivard M, et al. Treatment strategies and outcome of induction-refractory Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis: analysis of 32 patients with first-line induction-refractory disease in the WEGENT trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69(12):2125-30.
- Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthr Rheum* 2013;65(9):2441-9.
- Fortin PM, Tejani AM, Bassett K, Musini VM. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3):CD007057.
- Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, et al. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis--a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(1):100-9.
- Stone JH. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthr Rheum* 2003;48(8):2299-309.
- Finkelmann JD, Merkel PA, Schroeder D, et al. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 2007;147(9):611-9.
- Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthr Rheum* 2000;43(9):2025-33.
- Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009;68(12):1827-32.
- Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthr Rheum* 1997;40(2):371-80.
- Merkel PA, Cuthbertson DD, Hellmich B, et al. Comparison of disease activity measures for anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(1):103-6.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *NEJM* 2003;349(1):36-44.
- Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthr Rheum* 2010;62(1):9-21.
- Venhoff N, Effelsberg NM, Salzer U, et al. Impact of rituximab on immunoglobulin concentrations and B cell numbers after cyclophosphamide treatment in