

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Современные подходы к лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов с поражением почек с позиций медицины, основанной на доказательствах

Н.М. Буланов¹, Н.Л. Козловская^{2,3}, Е.А. Тао¹, П.И. Новиков¹, С.В.Моисеев^{1,4}

¹Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, ²Центр помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, ГБУЗ "ГКБ им. А.К. Ерамишанцева", Москва, ³Кафедра внутренних болезней с курсами кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, РУДН, Москва, ⁴Кафедра внутренних болезней, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Для корреспонденции:
Н.М.Буланов. 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. nmbulanov@gmail.com

Для цитирования:
Буланов Н.М., Козловская Н.Л., Тао Е.А. и др. Современные подходы к лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов с поражением почек с позиций медицины, основанной на доказательствах. *Клин фармакол тер* 2020;29(4):72-84 [Bulanov N, Kozlovskaya N, Tao E, et al. Evidence-based treatment of ANCA-associated vasculitis with kidney involvement. *Klinicheska ya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(4):72-84 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-72-84.

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) — группа редких аутоиммунных заболеваний, характеризующихся воспалительным поражением преимущественно мелких сосудов различной локализации. Поражение почек — одно из самых частых и тяжелых проявлений ААВ. За последние годы были опубликованы результаты ряда исследований, посвященных проблеме лечения ААВ, в том числе у пациентов с быстро прогрессирующим гломерулонефритом. Основой индукционной терапии ААВ с поражением почек остается сочетание циклофосфида или ритуксимаба с глюкокортикостероидами (ГКС). Однако результаты рандомизированного исследования PEXIVAS, опубликованного в 2020 г., свидетельствуют о возможности сокращения дозы и продолжительности лечения ГКС без ущерба его эффективности. Кроме того, представленные в 2019 г. результаты двух исследований показали возможность применения микофенолата мофетил для индукции ремиссии у пациентов без жизнеугрожающих проявлений заболевания. Менее определенной остается роль плазмообмена в лечении тяжелых форм поражения почек, поскольку в исследовании PEXIVAS этот метод не оказывал значимого положительного влияния на почечную и общую выживаемость. Хорошо изученными препаратами для поддержания ремиссии ААВ с поражением почек являются азатиоприн и ритуксимаб. При этом данные ряда рандомизированных исследований (MAINRITSAN, RITAZAREM) указывают на более высокую эффективность ритуксимаба. Длительность поддерживающего лечения ААВ составляет по крайней мере 18 мес, однако в зависимости от используемого препарата и особенностей течения заболевания она может достигать 24-48 мес. По мере увеличения эффективности иммуносупрессивной терапии и

увеличения продолжительности жизни пациентов все более актуальной становится проблема профилактики осложнений основного заболевания и проводимого лечения, в первую очередь инфекционных и онкологических заболеваний, остеопороза и венозных тромбозомболических осложнений.

Ключевые слова. АНЦА-ассоциированные васкулиты, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, глюкокортикостероиды, циклофосфамид, ритуксимаб, микофенолата мофетил, плазмообмен, азатиоприн.

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) — это группа системных аутоиммунных заболеваний, характеризующихся развитием некротизирующего малоиммунного воспаления стенок преимущественно мелких, реже — средних и крупных сосудов, и ассоциированных с наличием циркулирующих антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), направленных против миелопероксидазы или протеиназы-3 [1]. Этиология ААВ не установлена, однако результаты двух исследований полногеномных ассоциаций указывают на существенное значение в развитии заболевания генетической предрасположенности [2,3]. При этом пусковыми факторами могут быть инфекционные заболевания, лекарственные препараты (D-пеницилламин, левамизол и др.), а также факторы окружающей среды, такие как контакт с кремнием [4–8]. Патогенез ААВ обусловлен дисфункцией как врожденного, так и приобретенного иммунитета, а его ключевыми моментами являются прайминг нейтрофилов под воздействием различных цитокинов и их дальнейшая активация вследствие взаимодействия с АНЦА, активация системы комплемента преимущественно

ТАБЛИЦА 1. Характеристика ААВ в зависимости от тяжести болезни (EUVAS, 2009)

Категория васкулита	Определение	Креатинин сыворотки
Локализованный	Поражение верхних или нижних дыхательных путей без системных проявлений	<120 мкмоль/л
Ранний системный	Любые проявления без угрожающего жизни поражения органов	<120 мкмоль/л
Генерализованный	Тяжелое поражение почек или других жизненно важных органов	<500 мкмоль/л
Тяжелый	Почечная недостаточность или тяжелое поражение других органов	>500 мкмоль/л
Рефрактерный	Прогрессирующая болезнь, не отвечающая на терапию глюкокортикостероидами и ЦФ	Любое значение

по альтернативному пути и нарушение регуляции Т-лимфоцитов, в результате чего происходит повреждение сосудистого эндотелия в различных органах.

Частота поражения органов и систем при ААВ зависит от нозологической формы заболевания и типа циркулирующих АНЦА [9]. При этом одним из самых частых и прогностически значимых проявлений остается поражение почек – АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (АНЦА-ГН), который без раннего адекватного лечения может привести к быстрой и необратимой утрате почечной функции и оказывает негативное влияние на общую выживаемость пациентов [10–12]. Иммуносупрессивная терапия показана всем пациентам с активным АНЦА-ГН, вне зависимости от возраста пациента и внепочечных проявлений заболевания.

Этиотропная терапия ААВ не разработана. В основе патогенетической терапии лежит использование различных комбинаций иммуносупрессивных препаратов для подавления патологического иммунного ответа. В лечении ААВ традиционно выделяют две фазы: индукцию ремиссии, направленную на быстрое подавление активности системного воспаления и клинических проявлений заболевания, и поддержание ремиссии, целью которого является предотвращение обострений у пациентов, достигших ремиссии. За последние годы были опубликованы результаты ряда исследований, которые позволяют пересмотреть сложившиеся представления об оптимальном подходе к лечению ААВ с поражением почек, а также профилактике осложнений заболевания. В большинство рандомизированных исследований включали пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом, в то время как диагноз эозинофильного гранулематоза с полиангиитом часто являлся критерием исключения. Подходы к лечению последнего имеют определенные особенности и в данной статье не рассматриваются.

Индукционная терапия

Иммуносупрессивная терапия позволяет сохранить жизнь пациента и предотвратить необратимое повреждение органов-мишеней при ААВ, однако сопряжена с высокой вероятностью развития тяжелых нежелательных явлений. Чтобы обеспечить оптимальное соотношение риска и пользы проводимого лечения, необходимо определять активность и тяжесть ААВ с использованием существующих инструментов (Бирмингемский индекс активности васкулита – BVAS, результаты гистологического исследования ткани почки) и классификации EUVAS (табл. 1) [13].

В индексе BVAS к признакам, свидетельствующим о

тяжелом, угрожающем летальным исходом или необратимой утратой функции органа, течении ААВ в дебюте или при обострении заболевания, помимо сывороточного уровня креатинина ≥ 500 мкмоль/л, относят нарастание его более чем на 30% от исходного или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) более чем на 25% от исходной, 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 [14]. Следует отметить, что и в классификации ААВ по определению EUVAS, и в индексе BVAS в качестве одного из основных критериев тяжести заболевания используется уровень креатинина, отражающий выраженность повреждения почек. Именно тяжесть нефропатии часто определяет тактику лечения ААВ, включая выбор режима индукционной терапии и продолжительность лечения после достижения ремиссии.

“Золотым стандартом” индукционной терапии ААВ с поражением почек остается сочетание глюкокортикостероидов (ГКС) и различных иммуносупрессивных препаратов, однако представления о выборе препарата, оптимальных дозах и продолжительности лечения могут быть пересмотрены в свете результатов нескольких рандомизированных контролируемых исследований.

Глюкокортикостероиды. В большинстве опубликованных рандомизированных контролируемых исследований для лечения ААВ применяли преднизолон или его аналоги в начальной дозе 1 мг/кг/сут (обычно не более 60–80 мг/сут) [15–18]. В отдельных работах была успешно использована начальная доза 0,5–1,0 мг/кг/сут. Снижение дозы ГКС в различных протоколах начинали через 1–4 недели после начала лечения [15–19]. Рабочей группой EULAR и ERA-EDTA по разработке рекомендаций по лечению ААВ было установлено, что снижение дозы ГКС до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон в среднем проводилось за 19 недель, а до 7,5 мг/сут – за 21 неделю [20]. Принимая во внимание существенное количество тяжелых нежелательных эффектов терапии ГКС, целью многих исследований было уменьшение продолжительности лечения и кумулятивной дозы ГКС.

В 2020 г. были опубликованы результаты крупного рандомизированного контролируемого исследования PEXIVAS, одной из задач которого было сопоставление эффективности и безопасности двух схем лечения ГКС – традиционной и с быстрым снижением дозы. Во вто-

ТАБЛИЦА 2. Темпы снижения дозы ГКС (мг в пересчете на преднизолон) в протоколе PEXIVAS

Неделя	Масса тела		
	<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

Примечание: после 52 недель - в соответствии с локальной практикой

ром случае начальную дозу 1 мг/кг/сут снижали вдвое со второй недели лечения, а доза 7,5 мг/сут была достигнута к 11-15 недель лечения (табл. 2) [21]. При этом эффективность лечения была сопоставимой в двух группах, в то время как частота нежелательных явлений, в первую очередь инфекционных осложнений, достоверно снизилась при быстром уменьшении дозы ГКС. Следует отметить, что в исследование было включено существенное количество пациентов с тяжелой почечной недостаточностью 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.

В клинической практике лечение пациентов с тяжелым АНЦА-ГН часто начинают с 1-3 инфузий метилпреднизолона в дозе 0,5-1,0 г внутривенно с последующим переходом на пероральный прием ГКС. При этом до последнего времени не проводились исследования по сопоставлению 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 за инфузию) использовалась в составе комбинированной индукционной терапии, оценка ее эффективности не входила в задачи исследований [15, 17, 18].

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. Пациентов разделили на две группы в зависимости от применения в дебюте заболевания метилпреднизолона в режиме пульс-терапии или отказа от него [22]. Показатели выживаемости, частота восстановления функции почек и частота рецидивов были сопоставимыми в двух группах. При этом пульс-терапия ГКС была ассоциирована с более высоким риском развития инфекционных осложнений за

первые 3 мес лечения и сахарного диабета.

Несмотря на недостаточное количество экспериментальных данных в отношении внутривенного введения ГКС, хорошо известно, что кумулятивная доза препарата определяет риск развития тяжелых нежелательных явлений, включая инфекционные осложнения, остеопороз и обменные нарушения. В связи с этим представляется рациональным применять пульс-терапию ГКС лишь при тяжелом или рефрактерном течении ААВ, угрожающем необратимой утратой функции почек или летальным исходом. При улучшении состояния пациента оснований для повторных инфузий ГКС нет. Плановое введение ГКС перед каждой инфузией циклофосфамида (ЦФ), которое нередко практикуется в России, научно не обосновано.

Циклофосфамид (ЦФ). Сочетанная терапия ЦФ и ГКС используется для индукции ремиссии ААВ с 1970-х гг. [23]. До начала 1990-х гг. большинство больных ААВ получали ЦФ перорально на протяжении, как минимум, 1 года после установления диагноза, а также после каждого рецидива заболевания. В связи с этим кумулятивная доза ЦФ обычно была очень высокой, что существенно повышало риск развития геморрагического цистита, онкологических заболеваний (в первую очередь, рака мочевого пузыря) и миелодисплазии, а также нарушений репродуктивной функции [24, 25]. Это стало основанием для изучения возможности применения внутривенных инфузий ЦФ в режиме пульс-терапии с целью уменьшения кумулятивной дозы препарата.

Мета-анализ 3 исследований с участием 143 пациентов показал, что внутривенное применение ЦФ сопряжено с большей вероятностью достижения ремиссии и достоверно меньшей частотой нежелательных явлений, чем пероральный прием препарата [26]. Сходные результаты были получены в рандомизированном исследовании CYCLOPS, в котором пациенты получали ЦФ внутривенно в дозе 15 мг/кг (3 инфузии с интервалом 2 недели, затем - с интервалом 3 недели до достижения ремиссии и в течение 3 мес после этого) или перорально в дозе 2 мг/кг/сут (до достижения ремиссии и в течение еще 3 мес) [15]. Несмотря на более низкую кумулятивную дозу препарата в первой группе по сравнению со второй (8,2 г и 15,9 г, соответственно), время достижения ремиссии, доля пациентов, достигших ремиссии через 9 мес (88,1% и 87,7% соответственно), а также показатели общей и почечной выживаемости были сопоставимыми в двух группах. При этом внутривенное введение ЦФ была ассоциировано с достоверно более низким риском лейкопении. При длительном динамическом наблюдении (4,3 года) было установлено, что риск обострений был достоверно выше в группе пациентов, получавших инфузионную терапию ЦФ, чем у больных, которым препарат назначали внутрь, однако почечная выживаемость в долгосрочной перспективе была сопоставимой [27]. В связи с этим в настоящее время у большинства пациентов с ААВ терапия ЦФ в пероральной форме представ-

ТАБЛИЦА 3. Коррекция дозы ЦФ по возрасту и СКФ в мл/мин/1,73 м² (CYCLOPS) [15]

Возраст, лет	Внутривенно, мг/кг		Прием внутрь, мг/кг/сут	
	СКФ >30	СКФ <30	СКФ >30	СКФ <30
<60	15,0	12,5	2,0	1,5
60-70	12,5	10,0	1,5	1,0
>70	10,0	7,5	1,0	0,5

ляется менее предпочтительной и должна назначаться в ситуациях, когда проведение регулярных инфузий препарата с четким соблюдением временных интервалов между ними невозможно или при необходимости усиления терапии при рефрактерном течении ААВ. При планировании лечения также следует принять во внимание, что ряд медицинских ассоциаций рекомендует ограничивать максимальную кумулятивную дозу ЦФ (за всю жизнь пациента) до 25 г [28].

В рандомизированном контролируемом исследовании CORTAGE были сопоставлены эффективность и безопасность индукционной терапии с использованием фиксированных доз ЦФ (500 мг внутривенно каждые 2-3 недели, не более 6 инфузий) в сочетании с ГКС и стандартной схемы лечения [29]. В исследовании принимали участие 108 пациентов в возрасте ≥ 65 лет с ААВ. Более чем у 60% из них было выявлено поражение почек, а средняя сывороточная концентрация креатинина превышала 200 мкмоль/л. Частота достижения ремиссии, показатели общей и безрецидивной выживаемости оказались сопоставимыми в двух группах, несмотря на вдвое меньшую кумулятивную дозу ЦФ, достигнутую в основной группе, по сравнению с контрольной (2,7 г и 5,6 г, соответственно). При этом серьезные нежелательные явления в экспериментальной группе встречались достоверно реже (60%), чем в контрольной (78%).

Оптимальным представляется проведение пульс-терапии ЦФ по схеме, использованной в протоколе CYCLOPS: в дозе 15 мг/кг внутривенно с интервалом 2 недели между первыми тремя инфузиями, затем – с интервалом 3 недели. Общая продолжительность лечения ЦФ определяется индивидуально в зависимости от достигнутого эффекта, однако не должна превышать 3-6 мес. Уменьшение экскреции ЦФ у пациентов со сниженной функцией почек, а также повышенный риск развития нежелательных эффектов цитостатической терапии, в первую очередь, инфекционных осложнений, у пациентов старшего возраста обосновывают коррекцию дозы препарата при лечении таких больных (табл. 3) [15]. При этом даже у пациентов с сохранной функцией почек разовая доза ЦФ обычно не превышает 1,4 г при внутривенном введении и 200 мг при пероральном приеме. В клинической практике лечение ЦФ нередко начинают с введения уменьшенной дозы (на 30-50% ниже расчетной) для оценки переносимости. Опыт применения ЦФ у пациентов с АНЦА-ГН, получающих лечение гемодиализом, ограничен. Традиционно дозу ЦФ уменьшают до 7,5 мг/кг на инфузию, а препарат вводят после проведения процедуры.

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

Ритуксимаб. Применение ритуксимаба при ААВ было изучено в двух рандомизированных контролируемых исследованиях – RAVE и RITUXVAS [17,18]. В обоих исследованиях были сопоставлены лечение ритуксимабом в сочетании с ГКС и терапия ЦФ в сочетании с ГКС. Результаты обоих исследований подтвердили сопоставимую эффективность ритуксимаба в дозе 375 мг/м² (4 инфузии с интервалом 7 дней) и ЦФ в стандартной дозе (внутривенно в RITUXVAS и внутрь в RAVE) для индукции ремиссии ААВ при сопоставимой частоте инфекционных осложнений.

Последующий анализ данных RAVE показал, что в группе пациентов с антителами к протеиназе-3 (ПР3-АНЦА) лечение ритуксимабом было сопряжено с достоверно более высокой вероятностью достижения ремиссии через 6 месяцев после начала лечения (отношение шансов [ОШ] 2,11, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,04–4,30), чем терапия ЦФ, а различия оставались значимыми после внесения поправки на пол, возраст и характер течения заболевания (впервые выявленный ААВ или рецидив) [30]. Кроме того, у получавших ритуксимаб пациентов с ПР3-АНЦА и рецидивом заболевания на момент включения в исследование частота достижения ремиссии через 6 мес (ОШ 3,57, 95% ДИ 1,43–8,93) и 12 мес (ОШ 4,32, 95% ДИ 1,53–12,15) была достоверно выше, чем у пациентов, получавших ЦФ [30]. При этом среди пациентов с антителами к миелопероксидазе (МПО-АНЦА) подобных различий выявлено не было.

Однако следует подчеркнуть, что в исследовании RAVE доля пациентов с тяжелым поражением почек была незначительной, поскольку одним из критериев исключения была концентрация креатинина в сыворотке крови, превышавшая 354 мкмоль/л. В исследовании RITUXVAS, напротив, участвовали пациенты с тяжелым АНЦА-ГН, а ритуксимаб не уступал ЦФ в отношении восстановления СКФ. Сопоставимая эффективность ритуксимаба и ЦФ у пациентов с тяжелым АНЦА-ГН (СКФ менее 20 мл/мин, в том числе диализ-зависимая почечная недостаточность) была также продемонстрирована в отдельных сериях наблюдений и ретроспективных исследованиях [31]. В исследовании RITUXVAS введению ритуксимаба предшествовали две инфузии ЦФ, однако в настоящее время в обычной клинической практике подобное сочетание этих препаратов не используется.

Наибольшее количество пациентов с ААВ (n=188), получавших индукционную терапию ритуксимабом по поводу рецидива заболевания, было включено в рандомизированное контролируемое исследование RITAZAREM [32]. Поражение почек было выявлено у 67,6% из этих пациентов, а медиана концентрации креатинина

сыворотки крови составила 97 (42; 542) мкмоль/л. Ремиссия заболевания через 4 мес лечения ритуксимабом (4 инфузии в дозе 375 мг/м² с интервалом 7 дней) и ГКС (0,5 или 1 мг/кг/сут) была достигнута у 90% пациентов, а частота тяжелых нежелательных явлений составила 14,3% и была ниже, чем в исследованиях RAVE (22%) и RITUXVAS (42%).

Хотя частота инфекционных осложнений при применении ЦФ и ритуксимаба в краткосрочной перспективе сопоставима, вероятность отсроченных нежелательных явлений, в том числе онкологических заболеваний, вторичного иммунодефицита, реактивации хронической HBV- и HCV-инфекции, может отличаться [17,33,34]. Одним из факторов, позволяющих оценить риск развития инфекционных осложнений при лечении ритуксимабом, является исходный уровень IgG, снижение которого <3 г/л было сопряжено с большей частотой развития нежелательных явлений в одном из исследований [35].

Таким образом, ритуксимаб представляется эффективной альтернативой ЦФ, однако опыт его применения у пациентов с тяжелым поражением почек в настоящее время ограничен. Ритуксимаб обычно вводят внутривенно в дозе 375 мг/м² (на практике нередко используют фиксированную дозу 500 мг) в виде четырех инфузий с интервалом в 7 дней или в дозе 1 г в виде двух инфузий с интервалом 2 недели. У пациентов с наиболее тяжелыми формами АНЦА-ГН назначение ЦФ представляется предпочтительным. Ритуксимаб может быть рекомендован в качестве препарата первой линии пациентам с непереносимостью или тяжелыми нежелательными эффектами терапии ЦФ, людям молодого возраста, носителям PR3-АНЦА, а также в случае высокого риска утраты репродуктивной функции при применении ЦФ. Немаловажным для России фактором является более высокая стоимость препарата по сравнению с ЦФ, однако существенное значение для решения этой проблемы имеет появление биоаналогов ритуксимаба, эффективность которых была отмечена в небольших сериях случаев [36].

Сочетание ритуксимаба и циклофосфамида. Одно временное применение ритуксимаба и ЦФ для индукции ремиссии ААВ в рандомизированных контролируемых исследованиях не изучалось. Однако эффективность и безопасность подобных схем лечения оценивали в сериях наблюдений, основной целью которых стало определение возможного стероид-сберегающего эффекта комбинированной терапии. В исследование Cortazar и соавт. были включены 129 пациентов с ААВ, у 58,1% из которых был диагностирован быстропрогрессирующий гломерулонефрит [37]. Все пациенты получали ритуксимаб в индукционной дозе 2 г с последующим введением поддерживающей дозы 1,0 г каждые 4 мес, ЦФ внутрь в начальной дозе 2,5 мг/кг/сут на протяжении 7 дней, затем — в дозе 1,5 мг/кг/сут в течение 7 недель с коррекцией дозы по СКФ, и ГКС (преднизолон в начальной дозе 60 мг/сут с последующим быстрым снижением дозы до 15 мг/сут к 5-й неделе

лечения, затем дозу снижали на 2,5 мг/нед до полной отмены). Часть пациентов также получали ГКС в режиме пульс-терапии и плазмообмен. В течение 5 мес ремиссия заболевания была достигнута у 84% пациентов, а в течение последующего года рецидив заболевания развился лишь у одного пациента. Тяжелые инфекционные осложнения были зарегистрированы у 13 пациентов, в том числе у 7 — на фоне нейтропении, что стало причиной трех летальных исходов.

В исследовании Реррег и соавт. участвовали 49 пациентов с ААВ, у 48 из которых было зарегистрировано поражение почек (у 44 подтверждено морфологически) [38]. Все пациенты получали ритуксимаб в суммарной дозе 2 г, ЦФ в виде 6 внутривенных инфузий в дозе 500-750 мг, метилпреднизолон 1-2 г внутривенно, преднизолон внутрь в дозе 0,5 мг/кг (не более 30 мг/сут) в течение 5 дней с последующей отменой в группе 1 и в дозе 60 мг/сут в течение 7 дней с последующим снижением до 45 мг/сут в течение еще 7 дней и последующей отменой в группе 2. Результаты лечения сравнивали с “историческим” контролем, представленным сопоставимыми группами пациентов, участвовавших в клинических исследованиях EUVAS (CYCA ZAREM, CYCLOPS, MEPEX) и RITUXVAS [15,16,18,39]. Частота ремиссии заболевания через 12 мес после начала лечения (98%) и смертность (6,1%) были сопоставимы с таковыми в предыдущих исследованиях. В то же время частота тяжелых инфекций (10,2%) была сопоставима с таковой в исследованиях EUVAS и достоверно ниже, чем в RITUXVAS. Кроме того, среди пациентов, получавших комбинированную терапию, не было зафиксировано ни одного случая стероидного сахарного диабета, частота развития которого в предшествующих исследованиях достигала 8,2%.

Таким образом, ограниченные данные небольших серий наблюдений свидетельствуют о высоком стероид-сберегающем потенциале и приемлемом профиле безопасности комбинированной терапии ритуксимабом и ЦФ, в том числе у пациентов с АНЦА-ГН, однако недостаточно высокое качество опубликованных исследований не позволяет рассматривать применение подобных схем в качестве рутинного подхода к лечению ААВ. Назначение комбинированной терапии ритуксимабом и ЦФ возможно у пациентов с тяжелым течением заболевания и крайне высоким риском нежелательных эффектов терапии ГКС.

Микофенолата мофетил. В 2008 и 2009 гг. были представлены результаты двух небольших китайских исследований, в которых сравнивали эффективность микофенолата мофетила (ММФ) и ЦФ у пациентов с ААВ с поражением почек без жизнеугрожающих проявлений заболевания. В обоих исследованиях применение ММФ позволило добиться восстановления функции почек у части пациентов (эффект сопоставим с применением ЦФ в контрольной группе), а также снижения общей активности заболевания [40,41].

В 2019 г. были опубликованы результаты двух рандомизированных клинических исследований, в которых

сравнивали эффективность индукционной терапии ММФ и ЦФ у пациентов с ААВ. В исследовании Tuin и соавт. 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 [42]. Частота достижения ремиссии в течение 6 мес составила 61% в группе ММФ в дозе 1 г два раза в сутки и была недостоверно ниже, чем в группе ЦФ, который применяли в дозе 2 мг/кг/сут внутрь (81%). Показатели безрецидивной выживаемости через 2 и 4 года наблюдения были сопоставимыми в двух группах.

В исследовании МУСУС была сопоставлена эффективность лечения ММФ в дозе 2 г/сут (с возможностью увеличения дозы до 3 г/сут при неконтролируемом течении заболевания) и ЦФ в дозе 15 мг/кг внутривенно каждые 2-3 недели у пациентов без жизнеугрожающих проявлений заболевания, среди которых поражение почек было зарегистрировано у 81%, а медиана расчетной СКФ составляла 47 (27-70) мл/мин/1,73 м² [43]. Через 6 мес доля пациентов, достигших ремиссии заболевания, была сопоставимой в двух группах (67% в группе ММФ и 61% в группе ЦФ) независимо от типа АНЦА, однако частота рецидивов заболевания была выше при лечении ММФ. Следует отметить, что риск обострений заболевания при применении ММФ был существенно выше у пациентов с ПР3-АНЦА.

Таким образом, ММФ в дозе 2 г/сут (в отдельных случаях 3 г/сут) может рассматриваться в качестве альтернативы ЦФ и ритуксимабу у пациентов с нетяжелым течением АНЦА-ГН без жизнеугрожающих проявлений заболевания. Однако, принимая во внимание более высокую частоту рецидивов у пациентов, получавших ММФ, представляется целесообразным использовать препарат преимущественно у пациентов с МПО-АНЦА, поскольку носительство ПР3-АНЦА является фактором риска развития обострений заболевания.

Плазмообмен. Эффективность плазмообмена при ААВ с поражением почек, в том числе с диализ-зависимой почечной недостаточностью в дебюте заболевания, была первоначально продемонстрирована в небольших рандомизированных исследованиях [44,45]. В исследовании МЕРЕХ у 137 пациентов с АНЦА-ГН и повышением сывороточного уровня креатинина >500 мкмоль/л присоединение плазмафереза к традиционной терапии ЦФ и ГКС характеризовалось высокой эффективностью в отношении восстановления функции почек через 3 мес и 1 год [16]. Однако общая выживаемость была сопоставимой с таковой в группе больных, получавших стандартное лечение.

В самое крупное рандомизированное контролируемое исследование PEXIVAS, посвященное изучению эффективности плазмообмена при ААВ, были включены 704 пациента с тяжелым ААВ [21]. Критериями включения были расчетная СКФ <50 мл/мин/1,73 м² или диффузное альвеолярное кровотечение. Исходно

медиана концентрации креатинина сыворотки крови превышала 300 мкмоль/л, а около 20% пациентов нуждались в лечении диализом. Все пациенты получали лечение ЦФ или ритуксимабом и были случайным образом распределены на четыре группы в соотношении 1:1:1:1: лечение плазмообменом (7 сеансов за 14 дней с объемом эксфузии 60 мл/кг и возмещением 3-5% раствором альбумина, в случае непереносимости последнего использовали свежемороженную плазму) в сочетании с ГКС по стандартной схеме, лечение плазмообменом и ГКС в уменьшенной дозе (см. табл. 2), лечение ГКС в стандартной дозе без плазмообмена и лечение ГКС в уменьшенной дозе (см. табл. 2) без плазмообмена. Частота комбинированной конечной точки (терминальная почечная недостаточность или летальный исход) оказалась сопоставимой у пациентов, которым проводился (28,4%) или не проводился плазмообмен (31,0%).

Учитывая неоднозначные результаты исследований, плазмообмен в настоящее время, по-видимому, не следует рассматривать в качестве стандартного компонента терапии ААВ. Его проведение возможно у пациентов с тяжелым поражением почек или диффузным альвеолярным кровотечением после тщательной индивидуальной оценки показателей риска и пользы. Дополнительным показанием к плазмообмену может служить выявление у пациента с ААВ антител к базальной мембране клубочка (обнаруживают в среднем у 5% пациентов), поскольку их наличие ассоциировано с крайне агрессивным течением почечного процесса [46].

Следует отметить, что объем эксфузии, метод восполнения и число процедур плазмообмена при ААВ не стандартизованы. Во всех крупных исследованиях проводили от 7 до 12 процедур, объем эксфузии составлял 60 мл/кг или 4 л, а возмещение производили 3-5% раствором альбумина с добавлением свежемороженой плазмы по индивидуальным показаниям, таким как коагулопатия, кровотечение, оперативное вмешательство и др. В реалиях отечественной практики в зависимости от тяжести состояния пациента объем эксфузии может составлять 40-60 мл/кг, а возмещение может производиться адекватным объемом 3-5% раствора альбумина и/или свежемороженой плазмы.

Индукционная терапия при обострениях АНЦА-ГН. До недавнего времени проблема выбора препарата для индукции ремиссии у пациентов с впервые выявленным или рецидивирующим ААВ не была предметом изучения в рандомизированных клинических исследованиях. В большинстве исследований участвовали пациенты как с впервые диагностированным ААВ, так и с обострениями заболевания. Анализ результатов исследования RAVE показал, что у пациентов с рецидивом заболевания индукционная терапия ритуксимабом более эффективна, чем применение ЦФ, особенно у пациентов с ПР3-АНЦА [17]. В исследовании RITAZA-REM ремиссии заболевания в течение 4 мес удалось достичь более чем у 90% больных с рецидивом ААВ, которые получали индукционную терапию ритуксима-

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ТАБЛИЦА 4. Индукционная терапия ААВ с поражением почек в рандомизированных контролируемых исследованиях

Препарат	Доза	Комментарий	Исследования
Глюкокортикоиды	1 мг/кг/сут с последующим быстрым снижением (табл. 2) 500-1000 мг внутривенно №1-3 при инициации лечения у пациентов с тяжелым ААВ	Не применяются в режиме монотерапии, только в сочетании с иммуносупрессивными препаратами	PEXIVAS [21], CYCLOPS [15], RAVE [17], RITUXVAS [18], RITAZAREM [32], CORTAGE [29], MYCYC [43], Tuin [42], MEPEX [16]
Циклофосфамид	15 мг/кг внутривенно в недели 0, 2, 4, 7, 10, 13, далее по показаниям с интервалом 3 нед или 2 мг/кг перорально в течение 3-6 мес	Коррекция дозы при снижении СКФ (см. табл. 3)	CYCLOPS [15]
Ритуксимаб	1000 мг внутривенно в недели 0 и 2 или 375 мг/м ² в недели 0, 1, 2, 3	Коррекция дозы по СКФ не требуется. Высоко эффективен при рецидивах. Менее изучен при тяжелом поражении почек	RAVE [17], RITUXVAS [18], RITAZAREM [32]
Микофенолата мофетил	2000 мг/сут (3000 мг/сут по показаниям)	Только при нежизнеугрожающем течении заболевания. Предпочтительно использовать у пациентов с МПО-АНЦА. Выше риск рецидивов	MYCYC [43], Tuin et al [42]
Плазмообмен	Эксфузии до 60 мл/кг с восполнением раствором альбумина и/или свежзамороженной плазмой №7-12	Значимо не влияет на отдаленные показатели общей и почечной выживаемости. Только у пациентов с жизнеугрожающим и/или рефрактерным ААВ	MEPEX [16], PEXIVAS [21]

бом и ГКС [32]. Важным фактором, влияющим на выбор препарата, является кумулятивная доза ЦФ, увеличение которой ассоциировано с риском развития нежелательных явлений: по данным одного исследования, доза более 36 г была ассоциирована с высоким риском онкологических заболеваний [24]. В связи с этим, несмотря на отсутствие данных высококачественных исследований, для лечения пациентов с тяжелыми обострениями АНЦА-ГН предпочтительным представляется применение ритуксимаба.

Лечение нетяжелых обострений ААВ остается малоизученным. Традиционный подход предусматривает временное увеличение дозы ГКС (применявшееся в том числе в исследованиях RAVE и WGET), которое позволяет добиться ремиссии заболевания в большинстве случаев, однако сопряжено с высокой частотой ранних повторных рецидивов [47,48]. Назначение ММФ было эффективным у пациентов с обострением заболевания в двух рандомизированных контролируемых исследованиях, однако также сопровождалось высоким риском рецидивов заболевания [42,43].

Обобщенная информация о возможных схемах индукционной терапии ААВ с поражением почек представлена в табл. 4.

Поддержание ремиссии

В течение 5 лет наблюдения обострения ААВ развиваются почти у половины пациентов, чаще в первые полтора года после завершения иммуносупрессивной терапии. При этом даже единственный эпизод обострения АНЦА-ГН является независимым фактором риска неблагоприятного почечного исхода [49]. В связи с этим профилактика обострений АНЦА-ГН имеет критически важное значение для сохранения продолжительности и качества жизни пациентов. По современным представлениям поддерживающая терапия показана всем пациентам, достигшим ремиссии, а

исключение могут составлять лишь те больные, у которых заболевание протекало с изолированным поражением почек и привело к развитию диализпотребной хронической почечной недостаточности (ХПН). Это обусловлено тем, что в указанной группе риск развития обострения ААВ существенно ниже, а риск развития инфекционных осложнений существенно выше, чем у пациентов, не нуждающихся в заместительной почечной терапии [50]. В исследовании Lionaki и соавт. было показано, что частота обострений ААВ существенно снижается после развития терминальной ХПН и начала лечения диализом, однако эти различия достоверны для пациентов с ПРЗ-АНЦА, но не МПО-АНЦА [51]. В то же время проведение поддерживающей иммуносупрессивной терапии у пациентов, получающих лечение диализом, привело к двукратному увеличению риска инфекционных осложнений, в том числе фатальных, по сравнению с группой пациентов, не получавших поддерживающую терапию. В связи с этим сегодня существует мнение о возможности отказа от проведения поддерживающей терапии у диализзависимых пациентов с МПО-АНЦА и изолированным поражением почек, однако подобное решение должно приниматься после тщательной оценки потенциальной пользы и риска для пациента и при наличии возможности динамического наблюдения за активностью болезни на протяжении длительного времени.

В качестве поддерживающей терапии применяют сочетание ГКС с иммунодепрессантами, однако спектр препаратов, их дозы и продолжительность лечения отличаются от индукционной терапии.

Продолжительность поддерживающей терапии. К настоящему времени опубликованных данных недостаточно, чтобы сделать однозначный вывод об оптимальной продолжительности поддерживающей терапии ААВ и возможности сохранения длительной безмедикаментозной ремиссии заболевания после отмены лечения. В

ретроспективном исследовании у больных гранулематозом с полиангиитом было установлено, что более длительное поддерживающее лечение иммуносупрессивными препаратами ассоциировано с меньшим риском обострений заболевания: применение азатиоприна или метотрексата в течение более 36 мес снижало риск рецидива на 66%, а лечение в течение 18–36 мес – на 29% [52]. В рандомизированном контролируемом исследовании REMAIN было показано, что поддерживающая терапия азатиоприном и ГКС на протяжении 48 мес ассоциирована со значительно меньшим количеством обострений заболевания и лучшей почечной выживаемостью, чем аналогичная терапия на протяжении 24 мес [53]. Однако тяжелые обострения заболевания наблюдались у 35% пациентов, завершивших терапию через 24 мес.

Продолжительность поддерживающего лечения ритуксимабом в большинстве рандомизированных контролируемых исследований не превышала 18 мес. При этом в опубликованном в 2020 г. исследовании MAINRITSAN3 было установлено, что продолжение поддерживающей терапии ритуксимабом (инфузии каждые 6 мес) более 18 мес ассоциировано с достоверно более высокой безрецидивной выживаемостью (96%) за 28 мес наблюдения по сравнению с таковой у пациентов, у которых лечение было прекращено через 18 мес (74%) [54].

Актуальным для клинической практики остается вопрос о сроках прекращения поддерживающей терапии ГКС, поскольку их длительное применение даже в низкой дозе повышает риск развития нежелательных явлений. Мета-анализ 8 рандомизированных контролируемых исследований и 5 обсервационных исследований показал, что частота обострений заболевания у пациентов, длительно получавших ГКС в низкой дозе, составила 14% (95% ДИ 10–19%) против 48% (95% ДИ 39–58%) в группе пациентов, получавших лечение ГКС менее 12 мес [55]. Однако авторами были обобщены данные крайне неоднородных 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 [29]. Следует отметить, что в ряде рандомизированных контролируемых исследований поддерживающее лечение ритуксимабом проводилось в режиме монотерапии, а ГКС отменяли вскоре после достижения ремиссии.

Обобщение неоднородных данных позволяет сделать вывод о том, что продолжительность поддерживающего лечения у пациентов с ААВ не должна составлять менее 18 мес, а максимальные его сроки следует устанавливать индивидуально в зависимости от клинических проявлений заболевания, предшествующих рецидивов в анамнезе, наличия почечной недостаточности и серотипа заболевания.

Азатиоприн. В прошлом для поддержания ремиссии ААВ использовали ЦФ, длительное применение которого ассоциировано с различными нежелательными

явлениями [25,56,57]. Исследование CYCAZAREM показало, что применение азатиоприна в дозе 2 мг/кг/сут на протяжении 18 мес сопоставимо по эффективности с ЦФ в отношении профилактики обострений и характеризуется лучшим профилем безопасности [39]. В исследованиях было установлено, что раннее (через 12 мес) прекращение поддерживающего лечения азатиоприном ассоциировано с достоверным увеличением частоты обострений и развития почечной недостаточности при сопоставимых показателях общей выживаемости и частоте нежелательных явлений [53]. При этом не было установлено различий между носителями ПР3-АНЦА и МПО-АНЦА [58].

В настоящее время в отечественной клинической практике именно азатиоприн наиболее часто применяется для поддержания ремиссии ААВ. Препарат назначают в дозе 2 мг/кг/сут, а у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью дозу уменьшают до 1 мг/кг/сут. Следует отметить, что, несмотря на приемлемый профиль безопасности, лечение азатиоприном может приводить к тяжелой нейтропении у небольшой доли пациентов [59]. Кроме того, в России немаловажным фактором являются периодически возникающие перебои в поставках препарата в аптечные сети, что затрудняет планирование поддерживающей терапии с его применением.

Ритуксимаб. Недавние исследования показали, что ритуксимаб может успешно применяться не только для индукции, но и для поддержания ремиссии. В исследовании MAINRITSAN была сопоставлена эффективность поддерживающей терапии азатиоприном в стандартной дозе (на протяжении 22 мес) и ритуксимабом (инфузии по 500 мг в дни 0 и 14, затем – через 6, 12 и 18 мес) у пациентов с ААВ, получивших индукционную терапию ЦФ [19]. В течение 28 мес в группе азатиоприна тяжелые обострения заболевания были зарегистрированы у 29% пациентов (среди них почти у половины с вовлечением почек), в группе ритуксимаба – у 5% (среди них ни одного рецидива АНЦА-ГН), при этом различия были достоверны. В то же время частота легких обострений было сопоставимой в двух группах.

Эффективность поддерживающей терапии азатиоприном или ритуксимабом после индукции ремиссии ритуксимабом у пациентов с рецидивирующим течением ААВ была сопоставлена в рандомизированном контролируемом исследовании RITAZAREM [60]. Установлено, что в течение 20 мес после рандомизации частота обострений ААВ в группе ритуксимаба была достоверно ниже (13%), чем в группе азатиоприна (38%), при сопоставимой частоте нежелательных явлений. Интересно отметить, что в исследовании RITAZAREM поддерживающие дозы ритуксимаба (1000 мг №5) вводили с фиксированным интервалом 4 мес, что не столь часто применяют в клинической практике.

С целью минимизации объемов иммуносупрессивной терапии была предложена концепция гибкой схемы поддерживающей терапии ритуксимабом с введением препарата “по требованию”. В исследовании MAIN-

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

RITSAN2 были сопоставлены две схемы поддерживающей терапии ритуксимабом у пациентов, получавших индукционную терапию ЦФ: в фиксированной дозе 500 мг в дни 0 и 14, а также через 6, 12 и 18 мес и в режиме “по требованию”, при котором ритуксимаб вводили при восстановлении популяции В-лимфоцитов (число CD19+ клеток >0) и/или удвоении титра АНЦА [61]. Частота обострений заболевания и общее количество нежелательных явлений за 28 мес лечения были сопоставимы в двух группах, хотя среднее число введений препарата в группе лечения “по требованию” было меньше, чем в группе стандартного лечения (3 и 5, соответственно).

Следует отметить, что поддерживающая терапия ритуксимабом также сопряжена с риском развития инфекционных осложнений, однако их частота сопоставима с таковой у пациентов, получающих поддерживающее лечение азатиоприном.

В настоящее время поддерживающее лечение ритуксимабом представляется наиболее перспективным вариантом профилактики рецидивов ААВ, превосходящим по эффективности азатиоприн и не уступающим ему по безопасности. Оптимальный режим поддерживающей терапии ритуксимабом не установлен. По индивидуальным показаниям могут рассматриваться варианты лечения, применявшиеся в протоколах MAINRITSAN (500 мг после достижения ремиссии, далее – каждые 6 мес или “по требованию”) или RITAZAREM (1000 мг после достижения ремиссии и затем каждые 4 мес).

Другие препараты. Данные о возможности применения ММФ для поддержания ремиссии ААВ ограничены. Согласно результатам рандомизированного исследования IMPROVE, применение ММФ в дозе 2 г/сут для поддержания ремиссии ААВ у пациентов, получавших индукционную терапию ЦФ и ГКС, сопряжено с большей частотой развития обострений, чем лечение азатиоприном в дозе 2 мг/кг/сут (отношение рисков 1,69, 95% ДИ 1,06-2,70) при сопоставимой частоте нежелательных явлений [62]. При этом показа-

тели азотвыделительной функции почек были сопоставимы в группах сравнения как на момент рандомизации, так и к концу динамического наблюдения. В связи с этим выбор ММФ в качестве препарата первой линии для поддерживающей терапии представляется нежелательным, однако он может быть использован при противопоказаниях к назначению азатиоприна или ритуксимаба или их недоступности, в том числе у пациентов со сниженной СКФ.

Эффективность поддерживающей терапии метотрексатом в дозе 20-25 мг/нед у пациентов без значимого снижения азотвыделительной функции почек, получавших для индукции ремиссии ЦФ, была доказана в нескольких исследованиях [63,64]. Однако применение препарата было сопряжено с высокой частотой почечных рецидивов заболевания. При длительном динамическом наблюдении в рандомизированном контролируемом исследовании WEGENT (29 мес в самом исследовании и до 10 лет в период продленного наблюдения) было установлено, что показатели безрецидивной выживаемости и частота нежелательных явлений у пациентов, получавших поддерживающее лечение азатиоприном (2 мг/кг) и метотрексатом (25 мг/нед) в течение 12 мес, не отличались [65,66]. Следует помнить, что применение метотрексата противопоказано при снижении СКФ менее 45-60 мл/мин ввиду повышения риска развития нежелательных явлений, что существенно ограничивает возможность применения препарата на практике. Таким образом, метотрексат в дозе 25 мг/нед может рассматриваться лишь в качестве препарата второй-третьей линии для поддержания ремиссии у пациентов без значимого снижения СКФ.

В рандомизированном контролируемом BREVAS присоединение к поддерживающей терапии азатиоприном и ГКС анти-В-клеточного препарата белимумаба не повлияло на частоту развития рецидивов заболевания и нежелательных явлений у пациентов, получавших индукционную терапию ЦФ и ГКС [67].

ТАБЛИЦА 5. Поддерживающая терапия ААВ с поражением почек в рандомизированных контролируемых исследованиях

Препарат	Доза	Комментарий	Исследования
Глюкокортикоиды	≤5 мг/сут до 12 мес лечения, далее снижение дозы до полной отмены. Более продолжительный курс (до 24 мес) – по индивидуальным показаниям	Не применяются в режиме монотерапии, только в сочетании с иммуносупрессивным препаратом	PEXIVAS [21], REMAIN [53], WEGENT [65], MAINRITSAN [19], RITAZAREM [32]
Ритуксимаб	500 мг внутривенно после достижения ремиссии, затем в месяцы 6, 12, 18, далее – по индивидуальным показаниям или 1000 мг внутривенно после достижения ремиссии, затем – в месяцы 4, 8, 12, 16	Наиболее эффективный препарат для поддержания ремиссии ААВ В индивидуальных случаях может применяться в дозе 500 мг “по требованию” – при повышении титра АНЦА и/или числа CD19+ лимфоцитов	MAINRITSAN [19], MAINRITSAN2 [61], MAINRITSAN3 [54], RITAZAREM [32]
Азатиоприн	2 мг/кг/сут в течение 18-24 мес. При сохранении стойкой ремиссии после 12 мес лечения возможно снижение дозы на 25 мг каждые 3 мес. По индивидуальным показаниям лечение может быть пролонгировано до 48 мес.	Уступает по эффективности ритуксимабу Обычно используется в сочетании с низкими дозами ГКС (≤7,5 мг/сут)	CYAZAREM [39], MAINRITSAN [19], RITAZAREM [32], WEGENT [65], Karras et al [53], Sanders et al [58]
Микофенолата мофетил	2000 мг/сут в течение 18-24 мес.	Уступает азатиоприну по эффективности	IMPROVE [62]

Подходы к поддерживающей терапии ААВ, изученные в рандомизированных контролируемых исследованиях, обобщены в табл. 5.

Сопутствующая терапия

Иммуносупрессивная терапия ассоциирована с высоким риском развития нежелательных явлений, которые являются одной из ведущих причин смерти и стойкой утраты трудоспособности пациентов с ААВ. Снизить вероятность их развития позволяет назначение ряда лекарственных препаратов.

Одной из основных причин летального исхода у пациентов с ААВ, особенно в старшей возрастной группе, являются инфекционные заболевания, более 30% которых вызваны *P. jirovecii* [68]. В большинстве случаев инфекции, вызванные этим возбудителем, развиваются в период индукции ремиссии у пациентов, не получающих профилактического лечения [69]. Помимо терапии иммуносупрессивными препаратами, в первую очередь ЦФ и ритуксимабом, факторами риска развития инфекции *P. jirovecii* являются возраст старше 55 лет, число лимфоцитов $<0,3 \cdot 10^9/\text{л}$, длительное лечение ГКС в дозе, превышающей 15-20 мг/сут в пересчете на преднизолон [68,70]. Эффективность профилактического лечения не изучалась у пациентов с ААВ, однако опубликованные исследования свидетельствуют о том, что применение сульфаметоксазола/триметоприма (котримоксазола) у пациентов с подавленным иммунитетом снижает риск развития инфекций, вызванных *P. jirovecii*, на 85% (отношение рисков 0,15, 95% ДИ 0,004-0,62) [71]. Принимая во внимание эти данные, терапия сульфаметоксазолом/триметопримом в дозе 400/80 мг/сут (через день при значимом снижении СКФ) представляется оправданной у всех пациентов, получающих индукционную терапию ЦФ или ритуксимабом, а также может применяться по индивидуальным показаниям при наличии других факторов риска.

В течение длительного времени применение вакцинопрофилактики у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями было ограничено из-за опасений спровоцировать обострение заболевания. Однако к настоящему времени вакцины, за исключением живых, широко применяются в этих группах пациентов. В частности, исследования продемонстрировали высокую эффективность вакцинации против гриппа у пациентов с ААВ и отсутствие значимого ее влияния на вероятность развития рецидивов васкулита [72,73]. Недостаточно изученной остается эффективность вакцин во время иммуносупрессивной терапии. В исследовании PNEUMOVAS было показано, что вакцинация против пневмококка с использованием 13- и 23-валентных вакцин у пациентов, получавших индукционную терапию, была малоэффективной [74]. Система тематический обзор литературы, выполненный рабочей группой EULAR, показал, что иммуногенность вакцин против гриппа и пневмококка может быть снижена у пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию [75].

Применение ЦФ ассоциировано с повышенным рис-

ком развития геморрагического цистита и переходноклеточного рака мочевого пузыря [24,57,76]. Одним из эффективных способов профилактики этих осложнений является применение препаратов 2-меркаптоэтансульфоновой кислоты (месна), которые связывают токсичные метаболиты ЦФ и снижают риск повреждения слизистой оболочки мочевых путей [77].

Одним из наиболее распространенных осложнений длительной терапии ГКС является остеопороз, частота развития которого у пациентов с ААВ при использовании традиционных схем иммуносупрессивной терапии достигала 14% [78]. Самым перспективным методом профилактики его развития представляется минимизация продолжительности лечения ГКС. Кроме того, всем пациентам, которым планируется длительная терапия ГКС, обычно рекомендуют (при отсутствии противопоказаний) прием препаратов кальция, витамина D, по индивидуальным показаниям – бисфосфонатов.

ААВ ассоциированы с высоким риском развития венозных тромбозомболических осложнений, частота которых существенно превышает показатели в общей популяции [79,80]. При этом до настоящего времени не определены четкие показания к проведению профилактической терапии, поскольку качественные исследования в этой области не проводились.

Заключение

Опубликованные за последние годы результаты клинических исследований позволяют оптимизировать подходы к лечению ААВ. Основными тенденциями являются рациональная минимизация объема и продолжительности индукционной терапии ГКС и иммуносупрессивными препаратами, а также возможность индивидуального подбора схемы лечения с учетом тяжести течения заболевания и серологического профиля пациента. Необходимо подчеркнуть, что стремление к быстрой минимизации дозы ГКС в лечении гломерулонефрита при аутоиммунных заболеваниях представляет собой важный современный тренд в ревматологии и нефрологии. Об этом свидетельствуют и новые рекомендации по лечению волчаночного нефрита, представленные совместно EULAR и ERA-EDTA в 2019 г. [81] Многообразие схем индукционной и поддерживающей терапии, которые успешно применялись в клинических исследованиях, с одной стороны, обогащает терапевтический арсенал врача и обеспечивает возможность реализации персонализированного подхода к лечению пациентов, с другой – создает сложности, сопряженные с проблемой выбора наиболее подходящего метода лечения в клинической практике. При этом ни один из разработанных вариантов терапии нельзя назвать оптимальным для всех категорий пациентов, поскольку более агрессивные режимы лечения сопряжены не только с более высокой эффективностью, но и с большим риском формирования нежелательных явлений терапии, а более “мягкие” – с потенциально отсроченным ответом на лечение и большей вероятностью развития обострений заболевания. Принимая во внимание

накопленный мировой и отечественный опыт, наиболее предпочтительным у пациентов с тяжелым поражением почек и высоким риском необратимой утраты почечной функции в настоящее время представляется применение комбинации ЦФ и ГКС. Недостаточное количество высококачественных исследований, в которых пациенты с тяжелым поражением почек получали для индукции ремиссии ритуксимаб, с точки зрения авторов, делает его применение менее обоснованным. В то же время ритуксимаб может рассматриваться в качестве препарата выбора у пациентов с обострением заболевания, особенно у носителей ПРЗ-АНЦА, а также в ситуациях, когда применение ЦФ по тем или иным причинам нежелательно. Применение ММФ в сочетании с ГКС для индукции ремиссии в настоящее время должно быть зарезервировано для пациентов без угрозы быстрой и необратимой утраты функции почек, в первую очередь носителей МПО-АНЦА. К этой группе можно отнести пациентов с МПО-АНЦА-позитивным микроскопическим полиангиитом или изолированным АНЦА-ГН без быстро прогрессирующей почечной недостаточности и иных жизнеугрожающих проявлений заболевания.

Обобщение данных нескольких крупных исследований позволяет сделать вывод о том, что препаратом выбора для поддержания ремиссии ААВ с поражением почек является ритуксимаб. При этом более надежным представляется введение фиксированных доз препарата (500 мг) через равные промежутки времени (6 мес.), а последующий переход на введение "по требованию", вероятно, можно рассматривать в индивидуальном порядке у пациентов с низким риском обострений заболевания. Менее предпочтительным следует считать сочетание азатиоприна с ГКС в низкой дозе, поскольку его применение ассоциировано с достоверно более высокой частотой рецидивов заболевания. Назначать ММФ для поддержания ремиссии следует с большой осторожностью, учитывая высокий риск обострений заболевания. В качестве кандидатов для применения ММФ можно рассматривать пациентов с МПО-АНЦА без тяжелого поражения почек в дебюте заболевания и рецидивов заболевания в анамнезе, т.е. фактически тех же больных, которые могли получать препарат для индукции ремиссии.

Продолжительность поддерживающей терапии следует определять индивидуально — она не должна составлять менее 18 мес, а увеличение длительности лечения зависит от особенностей серологического профиля (дольше у носителей ПРЗ-АНЦА) и предшествующих рецидивов заболевания в анамнезе.

Следует отметить, что пациенты с тяжелым поражением почек не всегда были репрезентативно представлены в рандомизированных контролируемых исследованиях, что необходимо учитывать при экстраполяции данных исследований в клиническую практику.

Все большее значение приобретает профилактика нежелательных эффектов иммуносупрессивной терапии как за счет сокращения длительности лечения и доз

препаратов, так и с помощью назначения сопутствующего лечения: антимикробной терапии, вакцинопрофилактики, антиостеопоретической терапии. Дальнейшее совершенствование схем иммуносупрессивной терапии ААВ с поражением почек, по всей видимости, будет связано с внедрением в практику новых классов лекарственных препаратов, в частности, антагониста С5а компонента комплемента авакопана, эффективность, безопасность и стероид-сберегающий потенциал которого были продемонстрированы в рандомизированном исследовании CLEAR [82].

Конфликт интересов: нет.

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65(1):1-11.
- Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically Distinct Subsets within ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2012;367(3):214-23.
- 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;65(9):2457-68.
- Tadema H, Abdulahad WH, Lepage N, et al. Bacterial DNA motifs trigger ANCA production in ANCA-associated vasculitis in remission. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(4):689-96.
- Bienaimé F, Clerboux G, Plaisier E, et al. D-penicillamine-induced ANCA-associated crescentic glomerulonephritis in Wilson disease. *Am J Kidney Dis* 2007;50(5):821-25.
- Nolan AL, Jen KY. Pathologic manifestations of levamisole-adulterated cocaine exposure. *Diagn Pathol* 2015;10(1):48.
- Gómez-Puerta JA, Gedmintas L, Costenbader KH. The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2013;12(12):1129-35.
- Rozina T, Fastovets S, Lee O, et al. D-penicillamine-induced autoimmune disorders. *Dig Liver Dis* 2019;51(12):1741-2.
- Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30 Suppl 1:i14-22.
- de Lind van Wijngaarden RAF, Hauer HA, Wolterbeek R, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(8):2264-74.
- Буланов Н.М., Моисеев С.В., Новиков П.И., et al. Поражение почек при различных вариантах АНЦА-ассоциированного васкулита. *Клин фармакол тер* 2016;5:23-9 [Bulanov N, Moiseev S, Novikov P, et al. Renal involvement in ANCA-associated vasculitis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2016;5:23-9 (In Russ.)].
- Томиллина Н.А., Бирюкова Л.С., Фролова Н.Д. и др. Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА-васкулитом. *Нефрология и диализ* 2017;19(4):466-77 [Tomilina NA, Biryukova LS, Frolova ND, et al. Clinical and morphological characteristics and prognosis of different histomorphological variants of rapidly progressing glomerulonephritis associated with ANCA-vasculitis. *Nephrology and dialysis* 2017;19(4):466-77 (In Russ.)].
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(3):310-7.
- 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.
- de Groot K, Harper L, Jayne DRW, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150(10):670-80.
- Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(7):2180-88.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):221-32.
- Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):211-20.
- Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371(19):1771-80.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(9):1583-94.
- Walsh M, Merkel P, Peh C, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, Published online 2020. doi:10.1056/NEJMoa1803537.
- Chanouzas D, McGregor JAG, Nightingale P, et al. Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated vasculitis: A multi-center retrospective cohort study. *BMC Nephrol* 2019;20(1):1-8.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

23. Novack SN, Pearson CM. Cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1971;284(17):938-42.
24. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008;35(1):100-5.
25. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116(6):488-98.
26. de Groot K, Adu D, Savage CO, EUVAS (European vasculitis study group). The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(10):2018-27.
27. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012;71(6):955-60.
28. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(12):2306-9.
29. Pagnoux C, Quéméneur T, Ninet J, et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: Results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthr Rheumatol* 2015;67:1117-27.
30. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky E, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis* 2017;75(6):1166-9.
31. Caroti L, Cirami CL, Di Maria L, et al. Rituximab in relapsing and de novo MPO ANCA-associated vasculitis with severe renal involvement: A case series. *BMC Nephrol* 2019;20(1):1-6.
32. Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(9):1243-9.
33. Wang YH, Fan L, Wang L, et al. Efficacy of prophylactic lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013;21(5):1265-71.
34. Sagnelli E, Pisaturo M, Sagnelli C, Coppola N. Rituximab-based treatment, HCV replication, and hepatic flares. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:945950.
35. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: Incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun* 2015;57:60-5.
36. Новиков П.И., Зыкова А.С., Шеголева Е.М. и др. Оценка краткосрочной эффективности безопасности биоаналога ритуксимаба при АНЦА-ассоциированных васкулитах. *Клин фармакол тер* 2018;27(2):38-42 [Novikov P, Zyкова A, Shegoleva E, et al. Short-term efficacy and safety of biosimilar rituximab in patients with ANCA-associated vasculitis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2018;27(2):38-42 (In Russ.)].
37. Cortazar FB, Muhsin SA, Pendergraft WF, et al. Combination therapy with rituximab and cyclophosphamide for remission induction in ANCA vasculitis. *Kidney Int Reports* 2018;3(2):394-402.
38. Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM, et al. A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(2):260-8.
39. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349(1):36-44.
40. 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.
41. Han F, Liu G, Zhang X, et al. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. *Am J Nephrol* 2011;33(2):185-92.
42. Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for the induction of remission in non life-threatening relapses of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(7):1021-8.
43. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: A randomized, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* 2019;78(3):399-405.
44. Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis: a clinical randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(1):206-13.
45. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, et al. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 1991;40(4):757-63.
46. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004;66(4):1535-40.
47. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Outcomes of nonsevere relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with glucocorticoids. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(6):1629-36.
48. Stone JH. Eitanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352(4):351-61.
49. Wester Trejo MAC, Flömann O, Westman KW, et al. Renal relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: unpredictable, but predictive of renal outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(1):103-9.
50. Weidanz F, Day CJ, Hewins P, et al. Recurrences and infections during continuous immunosuppressive therapy after beginning dialysis in ANCA-associated vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2007;50(1):36-46.
51. Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE, et al. The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney Int* 2009;76(6):644-51.
52. Springer J, Nutter B, Langford CA, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): Impact of maintenance therapy duration. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(2):82-90.
53. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(10):1662-8.
54. Charles P, Perrodeau É, Samson M, et al. Long-term rituximab use to maintain remission of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2020;173(3):179-87.
55. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2010;62(8):1166-73.
56. Stillwell TJ, Benson RC, Dereemee RA, et al. Cyclophosphamide-induced bladder toxicity in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1988;31(4):465-70.
57. 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.
58. Sanders JF, Joode AAE De, Desevaux RG, et al. Extended versus standard azathioprine maintenance therapy in newly diagnosed proteinase-3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis patients who remain cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody-positive after induction of remission. *Nephrol Dial Transpl* 2016;31(9):1453-9.
59. Anstey A, Lennard L, Mayou SC, Kirby JD. Pancytopenia related to azathioprine - An enzyme deficiency caused by a common genetic polymorphism: A review. *J R Soc Med* 1992;85(12):752-6.
60. Smith R, Jayne D, Merkel P. A randomized, controlled trial of rituximab versus azathioprine after induction of remission with rituximab for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(suppl 10). Accessed October 25, 2020. <https://acrabstracts.org/abstract/a-randomized-controlled-trial-of-rituximab-versus-azathioprine-after-induction-of-remission-with-rituximab-for-patients-with-anca-associated-vasculitis-and-relapsing-disease/>.
61. Charles P, Terrier B, Perrodeau F, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: Results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis* 2018;77(8):1144-50.
62. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(21):2381-8.
63. 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. *Am J Med* 2003;114(6):463-9.
64. Reinhold-Keller E, Fink COE, 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;47(3):326-32.
65. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou M, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359:2790-803.
66. Püéchal X, Pagnoux C, Perrodeau É, et al. Long-term outcomes among participants in the WEGENT trial of remission-maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) or microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(3):690-701.
67. Jayne D, Blockmans D, Luqmani R, et al. Efficacy and safety of belimumab and azathioprine for maintenance of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized controlled study. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(6):952-63.
68. Mahr A, Girard T, Agher R, Guillevin L. Analysis of factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener's granulomatosis and prospective follow-up. *Rheumatology* 2001;40(5):492-8.
69. Bigny D, Mahr A, Toumelin P Le, Mouthon L, Guillevin L. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: A survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2004;51(1):83-91.
70. Kronbichler A, Jayne DRW, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest* 2015;45(3):346-68.
71. Stern A, Green H, Paul M, et al. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Syst Rev* 2014;(10):CD005590.
72. Stassen PM, Sanders JSF, Kallenberg CGM, Stegeman CA. Influenza vaccination does not result in an increase in relapses in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(2):654-8.
73. Jeffs LS, Peh CA, Jose MD, et al. Randomized trial investigating the safety and efficacy of influenza vaccination in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology* 2015;20(5):343-51.
74. Groh M, Püéchal X, Terrier B, et al. Failure of pneumococcal immunization during remission induction treatment of ANCA-associated vasculitis: The Pneumovas Pilot 1 study. *J Bone Spine* 2017;84(5):643-4.
75. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: A systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open* 2019;5(2):e001035.
76. 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.
77. 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. 2000 Oct;43(10):2379]. *Arthritis Rheum* 2000;43(5):1021-32.
78. Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Damage in the anca-associated vasculitis: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis* 2015;74(1):177-84.
79. Макаров Е.А., Новиков П.И., Шевцова Т.П. и др. Возможные тромбоземболические осложнения при АНЦА-ассоциированных васкулитах. *Клин фармакол тер* 2017;26(3):37-42 [Makarov E, Novikov P, Shevtsova T, et al. Venous thromboembolic events in ANCA-associated vasculitis. *Klinicheskaya farmakolo-*

- giya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2017;26(3):37-42 (In Russ.)).
80. Lee JJ, Pope JE. A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2014;16(5):435.
 81. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K et al, 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis *Ann Rheum Dis* 2020;0:1–11.
 82. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(9):2756–67.

Evidence-based treatment of ANCA-associated vasculitis with kidney involvement

**N. Bulanov¹, N. Kozlovskaya^{2,3}, E. Tao⁴,
P. Novikov¹, S. Moiseev^{1,4}**

¹Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, ²Center for management of kidney diseases and urological disorders in pregnancy, City Clinical Hospital named after Eramishantsev, Moscow, Russia, ³Department of Internal Diseases, RUDN University, Moscow, Russia, ⁴Department of Internal Diseases, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

ANCA-associated vasculitides (AAV) is a group of rare systemic autoimmune disorders characterized by inflammation of the small blood vessels in different organs. Kidney involvement is one the most common and severe features of AAV. The combination of immunosuppressive medications, predominantly cyclophosphamide and rituximab, with corticosteroids (CS) remains the standard of care for remission induction. The results of the PEXIVAS trial showed that redu-

ced dose CS regimen was noninferior to the standard regimen. The results of two randomized trials suggested that mycophenolate mofetil can be used for remission induction in patients with non-life-threatening AAV. The role of plasma exchange in the treatment of AAV remains unclear, since it did not improve overall or renal survival in the PEXIVAS trial. The most well studied medications for maintenance therapy include azathioprine and rituximab. The results of randomized trials (MAINRITSAN, RITAZAREM) showed the superiority of rituximab over azathioprine in terms of relapse-free survival. The optimal duration of maintenance therapy is undefined and probably should be no less than 18 months. However, some patients might benefit from extended maintenance therapy of up to 48 months. Adverse effects of immune suppressive therapy, e.g. infectious diseases, malignancies, osteoporosis and venous thromboembolic events, are common and often require active prophylaxis.

Key words. *Antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA-associated vasculitis, rapidly progressive glomerulonephritis, corticosteroids, cyclophosphamide, rituximab, mycophenolate mofetil, plasma exchange, azathioprine.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: N. Bulanov. Rossolimo str, 11/5, Moscow 119435, Russia. nmbulanov@gmail.com.

To cite: Bulanov N, Kozlovskaya N, Tao E, et al. Evidence-based treatment of ANCA-associated vasculitis with kidney involvement. *Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(4):72-84 (In Russ.)). DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-72-84.