

Головач И.Ю.¹ , Егудина Е.Д.² 

¹Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев, Украина

²Клиника современной ревматологии, г. Киев, Украина

Сравнительный анализ рекомендаций по менеджменту пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами и поражением почек

For citation: *По́чки*. 2020;9(2):105-116. doi: 10.22141/2307-1257.9.2.2020.203410

Резюме. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА)-ассоциированные васкулиты (ААВ) представляют собой гетерогенную группу системных некротизирующих васкулитов с преимущественным поражением мелких сосудов. ААВ связаны с высокой заболеваемостью и летальностью, особенно при несвоевременной диагностике и лечении. Рандомизированные контролируемые исследования за последние два десятилетия позволили лучше определить и расширить терапевтические возможности и подготовить почву для высокодоказательных рекомендаций. С 2014 года 4 научных общества систематизировали существующие данные и сформулировали основанные на фактических данных рекомендации для менеджмента пациентов с ААВ. Эти рекомендации включают диагностику, терапию индукции ремиссии и поддерживающее лечение, а также профилактику долгосрочных осложнений. Данный обзор литературы представляет собой сравнительный анализ опубликованных рекомендаций Британского общества ревматологов (BSR) и Британского общества специалистов, оказывающих помощь в области ревматологии (BHPR) (2014); Канадской исследовательской группы по изучению васкулитов CanVasc (2015); Европейской антиревматической лиги (EULAR)/Европейской почечной ассоциации — Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA) (2016), разработанных международной целевой группой EULAR, ERA и Европейским обществом по изучению васкулитов (EUVAS); Бразильского общества ревматологов (SBR) (2017) по менеджменту пациентов с ААВ. Мы определили точки соприкосновения между вышеперечисленными рекомендациями и различия между ними.

Ключевые слова: антинейтрофильные цитоплазматические антитела; васкулиты; почки; нефрит; менеджмент; рекомендации

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА)-ассоциированные васкулиты (ААВ) представляют собой гетерогенную группу системных некротизирующих васкулитов с преимущественным поражением сосудов мелкого калибра [1]. Более 90 % пациентов с ААВ имеют циркулирующие АНЦА [2]. ААВ включают гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1]. Несколько значительных исследований за последние два десятилетия

гармонизировали и оптимизировали лечение ААВ, которые ранее считались смертельными заболеваниями. С имплементацией терапии глюкокортикоидами (ГК) и циклофосфамидом (ЦФ) летальность от ААВ значительно снизилась, однако опасения касались кумулятивной токсичности этих агентов и проблем ведения хронического рецидивирующего заболевания. В результате недавних высокодоказательных клинических исследований появились более эффективные и безопасные схемы индукционной и поддерживающей терапии.

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для корреспонденции: Головач Ирина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, МВА, заслуженный врач Украины, руководитель центра ревматологии, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, ул. Академика Заболотного, 21, г. Киев, 03680, Украина, e-mail: golovachirina@gmail.com

For correspondence: Iryna Golovach, MD, PhD, Professor, MBA, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Center of rheumatology, Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Academic Zabolotny st., 21, Kyiv, 03680, Ukraine, e-mail: golovachirina@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

В этом обзоре литературы мы провели сравнение 4 международных руководств по менеджменту пациентов с ААВ, опубликованных на английском языке: 1) Британского общества ревматологов (BSR) и Британского общества специалистов, оказывающих помощь в области ревматологии (BHPR) (2014) [3]; 2) Канадской исследовательской группы по изучению васкулитов CanVasc (2015) [4]; 3) Европейской антиревматической лиги (EULAR)/Европейской почечной ассоциации — Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA) (2016) [5], разработанных международной целевой группой EULAR, ERA и Европейским обществом по изучению васкулитов (EUVAS); 4) Бразильским обществом ревматологов (SBR) (2017), которое предоставило рекомендации только по индукционной терапии ААВ [6] (табл. 1).

В США нет опубликованных рекомендаций, но представители Американского колледжа ревматологов внесли вклад в создание рекомендаций EULAR/ERA-EDTA. Сила рекомендаций и выводов, сделанных BSR/BHPR, EULAR/ERA-EDTA и CanVasc, базируется на категориях доказательств рабочей группы по разработке, оценке и экспертизе степени обоснованности клинических рекомендаций [7] — от А (наивысший уровень) до D (наименьший). Наша цель состояла в том, чтобы определить точки соприкосновения между рекомендациями и выделить различия между ними, а также ознакомить широкую врачебную общественность с данными рекомендациями.

Диагностика ААВ

CanVasc и EULAR/ERA-EDTA рекомендуют по возможности проводить биопсию ткани при постановке диагноза системного васкулита и поражения почек; EULAR/ERA-EDTA рекомендует проведение биопсии на стартовом диагностическом этапе и при рецидиве. BSR/BHPR и CanVasc особо отмечают, что тестирование АНЦА должно проводиться при помощи реакции непрямой иммунофлуоресценции и твердофазного иммуноферментного анализа; BSR/BHPR рекомендуют проводить тестирование на АНЦА также при рецидиве, при смене терапии, каждые 6 месяцев во время лечения и ежегодно при отсутствии лечения. Исследования только при помощи реакции непрямой иммунофлуоресценции недостаточны для диагностики ААВ из-за способности аутоантител, отличных от протеиназы 3 (ПР-3) и миелопероксидазы (МПО), иметь сходную картину окрашивания. В новом международном

консенсусном заявлении по тестированию АНЦА при подозрении на ААВ рекомендуется провести первоначальное тестирование при помощи иммуноферментного анализа для ПР-3-АНЦА и МПО-АНЦА, что заменяет тестирование реакцией непрямой иммунофлуоресценции [8].

Классификация заболеваний

Все 4 руководства делят пациентов на тех, кто имеет и не имеет жизнеугрожающие поражения органов. CanVasc и EULAR дифференцируют эти группы пациентов как с тяжелыми и нетяжелыми проявлениями. Определения этих двух категорий несколько различаются. Например, CanVasc определяет тяжелое заболевание как «наличие жизнеугрожающих поражений органов, включая тяжелое и прогрессирующее поражение почек; тяжелое альвеолярное кровотечение; значительные поражения желудочно-кишечного тракта, сердца, центральной нервной системы и/или глаз; или любые другие проявления, которые считаются достаточно серьезными, чтобы потребовать индукционного лечения с помощью ЦФ или ритуксимаба (РТК)» [4]. В отличие от этого, BSR/BHPR определяет пациентов с нетяжелыми проявлениями заболеваний как «те, у кого нет признаков повреждения органов, которые могут рассматриваться для терапии индукции ремиссии с помощью метотрексата (MTX) или мофетила микофенолата (ММФ)», а все остальные пациенты должны быть отнесены к группе с тяжелым заболеванием и лечиться ЦФ или РТК [4]. В дополнение к этим категориям CanVasc предлагает использование 5-факторной оценки прогноза ЭГПА и МПА.

Индукция ремиссии при тяжелых заболеваниях

Рекомендации по индукции ремиссии, представленные в 4 руководствах, обобщены в табл. 2. Протоколы трех основных исследований, используемые для индукционной терапии, приведены на рис. 1. ЦФ в качестве препарата выбора для индукции ремиссии получил оценку класса А во всех 4 рекомендациях. Предпочтение для внутривенного (в/в) ЦФ в BSR/BHPR основано на результатах исследования CYCLOPS (циклофосамид пероральный по сравнению с пульс-терапией) [9], в котором продемонстрировано более низкое кумулятивное воздействие в/в ЦФ, как и в других рандомизированных контролируемых исследованиях [10]. EULAR/ERA-EDTA также одобрили

Таблица 1. Особенности сравниваемых рекомендаций

Общество	Год публикации	Основные участники
BSR/BHPR	2014	Британское общество ревматологов и Британское общество специалистов, оказывающих помощь в области ревматологии
EULAR/ERA-EDTA	2015	Европейская антиревматическая лига/Европейская почечная ассоциация — Европейская ассоциация диализа и трансплантации
CanVasc	2016	Канадская исследовательская группа по изучению васкулитов
SBR	2017	Бразильское общество ревматологов

Таблица 2. Терапия индукции ремиссии при тяжелых и рефрактерных АНЦА-ассоциированных васкулитах

Категория	Препараты	Общее	Различия
1	2	3	4
Тяжелое заболевание	ЦФ	ЦФ + высокие дозы ГК для индукции ремиссии — терапия первой линии, рекомендуется всем пациентам. Терапия ГК + ЦФ должна быть продолжена в течение 3–6 месяцев с последующей заменой на менее токсичную поддерживающую терапию по достижении ремиссии. Корректировки дозы в зависимости от возраста и скорости клубочковой фильтрации (BSR, CanVasc, SBR)	<p><i>Пути введения</i> SBR и CanVasc: ЦФ либо пероральный, либо в/в, либо пульс-терапия. BSR и EULAR: предпочтительно в/в пульс-терапия. <i>Дозировка</i> BSR, SBR: стандарт 15 мг/кг, максимум 1,2 г (SBR); 15 мг/кг (BSR) пульс-терапия, сначала 3 пульса с интервалом в 2 недели, затем каждые 3 недели, всего 3–6 мес. EULAR: не указано, но рекомендуют следовать результатам исследования CYCLOPS, которые совпадают с рекомендацией BSR</p>
	РТК	Все 4 руководства рекомендуют РТК с высокими дозами ГК для индукции ремиссии как препарат первой линии у пациентов, у которых ЦФ противопоказан или не предпочтителен	<p><i>РТК — препарат первой линии</i> BSR и EULAR рекомендуют РТК в качестве терапии первой линии в целом для всех пациентов с ААВ; EULAR отмечает, что доказательная база является самой слабой для ЭГПА. SBR рекомендует РТК в качестве альтернативы у пациентов, которым ЦФ противопоказан или не предпочтителен. CanVasc рекомендует ГК + РТК в качестве индукции ремиссии первой линии у пациентов с тяжелым ГПА или МПА, у которых ЦФ противопоказан или не является предпочтительным. <i>Способ применения</i> SBR: РТК следует назначать в дозе 375 мг/м² в неделю в течение 4 недель или в дозе 1 г 2 инфузии с перерывом 2 недели. BSR и CanVasc: рекомендуется 375 мг/м² в неделю в течение 4 недель</p>
	ГК	Каждый пациент должен получать системные ГК. При тяжелом течении заболевания терапия может быть начата с в/в пульс-терапии метилпреднизолоном	<p><i>Дозирование и график приема внутрь</i> BSR: пероральный прием преднизолона в дозе 1,0 мг/кг в день (макс. 60 мг/сут), снижение до 15 мг в день к 12-й неделе. SBR: начать прием преднизолона в дозе 0,5–1,0 мг/кг в день (максимум 80 мг/сут) в течение 1–4 недель, снижение на 10 мг в течение 2–4 недель до 20 мг/сут, затем снижение на 2,5–5,0 мг каждые 2–4 недели до полной отмены. CanVasc: начать прием преднизолона 1,0 мг/кг в день (максимум 60–80 мг/сут) в течение 1 мес., затем постепенно снижать. EULAR: 1,0 мг/кг в день (максимум 80 мг/сут). <i>Дозы в/в пульс-терапии метилпреднизолоном</i> BSR: 200–500 мг/сут до или одновременно с первыми 2 дозами ЦФ. CanVasc: 500–1000 мг/сут в течение 1–3 дней. SBR: 500–1000 мг/сут или 15 мг/кг в день в течение 1–3 дней. EULAR: не указано</p>
	В/в ИГ		<p>SBR: пациенты с инфекцией и персистирующим заболеванием, с резистентностью к ГК + ЦФ или противопоказаниями к применению ЦФ или РТК. CanVasc: нет достаточных доказательств для какой-либо конкретной рекомендации в/в ИГ, но он может играть роль в некоторых подгруппах пациентов как дополнительная терапия при рефрактерной болезни, у беременных женщин, которым другие иммунодепрессанты противопоказаны, с тяжелой и/или рецидивирующей инфекцией.</p>

Окончание табл. 2

1	2	3	4
			EULAR: в/в ИГ можно назначать в качестве дополнительной терапии в условиях рефрактерного заболевания
	Другие агенты	Этанерцепт не следует использовать для лечения ААВ; другие иФНО-α имеют ограниченные доказательства для применения (BSR, CanVasc, SBR)	SBR не рекомендует азатиоприн для индукции ремиссии. BSR, CanVasc: возможные экспериментальные варианты для рефрактерной болезни включают меполизумаб для пациентов с ЭГПА, алеmtузу-маб (анти-CD52). BSR: другие экспериментальные варианты включают гусперимус и лефлуномид
Рефрактерное заболевание		Все пациенты с рефрактерным заболеванием должны быть направлены в специализированные центры для лечения (BSR, CanVasc, EULAR)	<i>Пациенты, которые получали ЦФ</i> BSR и EULAR: всем рефрактерным к ЦФ пациентам с тяжелым заболеванием должен быть назначен РТК. CanVasc: пациенты с тяжелым ГПА/МПА, которые не ответили на ЦФ, должны получить РТК. <i>Пациенты, которые получали РТК</i> EULAR: пациентам с рефрактерным заболеванием, получавшим РТК, должен быть назначен ЦФ. Другие стратегии включают в себя добавление в/в ИГ и перевод с пульс-терапии ЦФ на пероральный ЦФ (когда РТК недоступен/не может быть назначен)

Примечания: иФНО-α — ингибиторы фактора некроза опухоли α; ИГ — иммуноглобулин.

в/в ЦФ из-за низкого накопительного индекса токсичности и из-за снижения риска осложнений ЦФ-ассоциированного поражения мочевого пузыря [11].

Однако SBR и CanVasc рекомендуют либо пероральный ЦФ, либо в/в пульс-терапию ЦФ. А CanVasc отмечает потенциальную более низкую частоту рецидивов при длительном назначении перорального ЦФ. Стандартная дозировка перорального ЦФ составляет 2 мг/кг в день (максимум 200 мг/сут), а дозировка для в/в ЦФ составляет 15 мг/кг (максимум 1,2 г/пульс) с 3-кратным введением с интервалом в 2 недели, а затем один раз в/в каждые 3 недели в течение от 3 до 6 месяцев (CYCLOPS) [9].

РТК обычно рекомендуется в качестве альтернативы ЦФ для терапии индукции ремиссии ААВ. BSR/BNPR (рекомендация уровня В) и EULAR/ERA-EDTA (рекомендация класса А) предлагают РТК в качестве альтернативы терапии первой линии без особых ограничений, хотя EULAR отмечает, что данные остаются самыми слабыми среди пациентов с ЭГПА. SBR также рекомендует РТК в качестве альтернативы, подчеркивая особую роль этого агента у пациентов, которым ЦФ противопоказан или не является предпочтительным для сохранения фертильности или других проблем, или у пациентов с рецидивирующим заболеванием. Рекомендации CanVasc являются наиболее ограничительными в этом вопросе и определяют РТК в качестве терапии индукции ремиссии первой линии только у пациентов с тяжелым ГПА/МПА, которым ЦФ противопоказан и/или не является предпочтительным. Ни одно из руководств не представляет указаний или инструкций против применения РТК в качестве

препарата для индукционного лечения первой линии. В качестве основных недостатков широкого использования РТК приводятся ограничения доступа и/или стоимости.

ГК являются обязательной частью индукционной терапии пациентов с ААВ. Пациентам с тяжелым заболеванием изначально можно назначать в/в пульс-терапию метилпреднизолоном. Все инструкции указывают на ограничение преимуществ в/в метилпреднизолона. BSR/BNPR рекомендуют пульс-терапию 250–500 мг метилпреднизолоном до или одновременно с первыми двумя инфузиями ЦФ. CanVasc и SBR советуют использовать в/в метилпреднизолон 500–1000 мг/сут в течение 3 дней с последующим переходом на пероральные формы. CanVasc дает рекомендацию класса В, а SBR — класса С для использования в/в метилпреднизолона. EULAR не дает конкретных инструкций по использованию в/в метилпреднизолона.

Пациентам следует начинать прием перорального преднизолона в дозе от 0,5 до 1 мг/кг в день с максимальной дозой 60–80 мг/день, с последующим снижением. В CanVasc обсуждаются протоколы снижения дозы преднизолона согласно исследованию RAVE (ритуксимаб для АНЦА-ассоциированного васкулита) [12, 13] и RITUXVAS (ритуксимаб против циклофосфамида при АНЦА-ассоциированном васкулите) [14], и рекомендуется, чтобы доза преднизолона составляла 1 мг/кг в день в течение максимум 1 месяца с постепенным снижением и корректировкой дозы в зависимости от клинического течения заболевания (рекомендация класса С) (рис. 1).

EULAR/ERA-EDTA рекомендуют снижать преднизолон до целевой дозы 10–15 мг в день к 12-й неделе лечения. BSR рекомендует более быстрое снижение преднизолона: до 15 мг/сут на 12-й неделе. SBR, наоборот, предлагает «медленный режим» уменьшения преднизолона, с начальной суточной дозой от 0,5 до 1,0 мг/кг в день (максимум 80 мг/сут) в течение от 1 до 4 недель и последующим снижением на 10 мг каждые 2–4 недели до 20 мг/сут. После этого предлагается уменьшать дозу на 2,5–5,0 мг каждые 2–4 недели до полной отмены. Начальная стартовая доза преднизолона получила рекомендацию класса В во всех руководствах, тогда как режим снижения ГК имеет класс С от CanVasc и BSR/BHPR и класс D — от SBR.

Что касается продолжительности ГК-терапии при AAB, в руководствах имеются различия. CanVasc заявляет, что низкодозированные ГК должны быть частью начальной поддерживающей стратегии, и отмечает, что пока недостаточно доказательств для подтверждения оптимальной продолжительности низкодозированной терапии преднизолоном. EULAR не дает рекоменда-

ций по продолжительности ГК. SBR указывает, чтобы продолжительность терапии ГК составляла не менее 6 месяцев, а в некоторых случаях она может составлять до 1 или 2 лет. У пациентов с рецидивирующим заболеванием может быть необходима более длительная продолжительность приема ГК (рекомендация класса А в BSR/BHPR и класса В — в BSR).

CanVasc заявляет, что плазмаферез может быть приемлемой адъювантной терапией для пациентов, у которых, несмотря на продолжающуюся индукционную терапию ремиссии высокими дозами ГК плюс ЦФ или РТК, происходит ухудшение состояния вследствие активного васкулита. Однако нет достаточных данных для окончательных рекомендаций включения плазмафереза в качестве терапии первой линии у любого пациента с AAB (рекомендация класса D).

BSR/BHPR и EULAR/ERA-EDTA одобряют использование плазмафереза вместе с ЦФ и ГК у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью с сывороточным креатинином > 500 ммоль/л (рекомендация класса В) или с опасными для жизни проявлениями, напри-

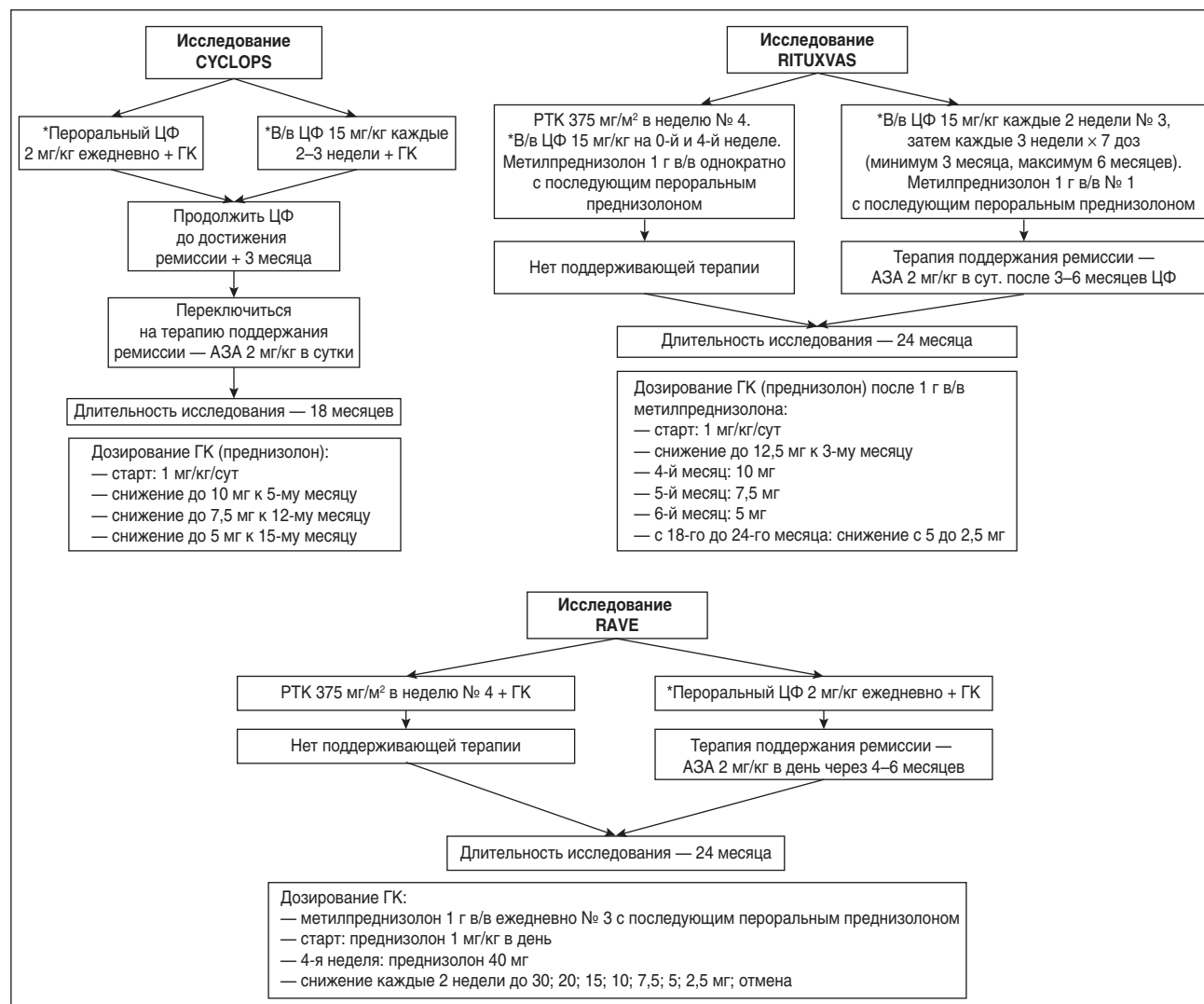


Рисунок 1. Протоколы лечения в исследованиях CYCLOPS, RAVE и RITUXVAS

Примечание: * — доза ЦФ с учетом скорости клубочковой фильтрации и возраста.

мер такими, как легочное кровотечение (рекомендация класса C). SBR высказывается за проведение плазмафереза вместе с ГК и ЦФ у пациентов с сывороточным креатинином > 5,8 мг/дл (рекомендация класса A) и отмечает, что нет достаточных доказательств в поддержку плазмафереза для лечения пациентов с ААВ, которые имеют альвеолярное кровоизлияние (табл. 3) [15].

Исследование PEXIVAS, результаты которого опубликованы в 2020 г., показало отсутствие преимуществ использования плазмафереза при АНЦА-ассоциированном васкулите [16]. Добавление плазмафереза к стандартной терапии не снижало риск смертности от всех причин или терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов с тяжелым ААВ. Исследование также продемонстрировало, что режим быстрого снижения дозы ГК не уступал стандартному протоколу приема, но снижал риск серьезных инфекций. Пациенты в группах с уменьшенной дозой (первая) и стандартной дозой (вторая) ГК получали идентичное лечение в течение первой недели, в начале второй недели доза гормонов в первой группе была снижена приблизительно на 50 %, а во второй — снижалась постепенно начиная с 3-й недели. Через 6 месяцев суммарная доза пероральных ГК в группе с уменьшенной дозой составляла менее 60 % от дозы в группе со стандартной терапией. Через 22 недели обе группы получали 5 мг преднизолона в день до 52-й недели. Однако выводы этого исследования еще не включены ни в одни рекомендации.

Индукция ремиссии при нетяжелом течении ААВ

Метотрексат и мофетила микофенолат

Как правило, пациентам с нетяжелым заболеванием и без жизнеугрожающих поражений органов рекомендуется более мягкий режим лечения, чем применение

ЦФ или РТК. BSR/BHPR и EULAR рекомендуют системные ГК с метотрексатом или ММФ (рекомендация класса B для МТХ и рекомендация класса C для ММФ), тогда как CanVasc и SBR рекомендуют только ГК с МТХ (рекомендация класса A). В руководящих принципах EULAR/ERA-EDTA подчеркивается, что нетяжелые и нежизнеугрожающие поражения имеют различные значения для определения прогноза, перечислены специфические поражения органов, когда использование МТХ нецелесообразно.

Все руководства рекомендуют корректировать дозу МТХ в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). EULAR/ERA-EDTA заявляют, что МТХ можно использовать при отсутствии поражения почек; BSR/BHPR утверждают, что МТХ не следует использовать у пациентов с поражением почек средней или тяжелой степени тяжести (рекомендация класса B). CanVasc указывает на необходимость скорректировать дозу МТХ, когда СКФ составляет 50–80 мл/мин/м², рассмотреть альтернативную терапию при СКФ < 50 мл/мин/м² и избегать использования МТХ в случае СКФ < 10 мл/мин/м². SBR высказывается за уменьшение дозы МТХ на 50 % у пациентов с СКФ 10–50 мл/мин/м² и избегание использования при СКФ < 10 мл/мин/м² (рекомендация класса D).

Пациенты с нетяжелым ЭГПА или МПА без поражения почек

CanVasc заявляет, что лечение пациентов с нетяжелым ЭГПА или МПА без поражения почек должно проводиться только ГК. Приводятся 2 исследования из французской исследовательской группы по васкулитам, которые показали, что только ГК вызвали ремиссию у значительной части пациентов: 93 % пациентов с ЭГПА [17] и 79 % пациентов с МПА или

Таблица 3. Рекомендации по использованию плазмафереза в индукционной терапии АНЦА-ассоциированных васкулитов

Манипуляция	Манифестация заболевания	Общее	Различия
Плазмаферез	Быстро прогрессирующий гломерулонефрит		CanVasc заявляет о недостаточности доказательств для рекомендации плазмафереза пациентам с тяжелой почечной недостаточностью или поражением легких, однако это может быть разумной дополнительной терапией при развитии рефрактерности к высокой дозе ГК + ЦФ/РТК. BSR, SBR и EULAR рекомендуют рассмотреть плазмаферез при быстро прогрессирующем гломерулонефрите с сывороточным креатинином > 500 ммоль/л (5,7 мг/дл)
	Диффузное альвеолярное кровотечение	Существует недостаточно доказательств, но плазмаферез может быть рассмотрен, возможно, в качестве дополнительной терапии при рефрактерности течения заболевания у пациента на фоне терапии ГК + ЦФ/РТК (все 4 рекомендации)	

узелковым полиартериитом [18], хотя были отмечены значительные рецидивы. В этих исследованиях пациентам, у которых ГК были неэффективными или развивался рецидив, назначали азатиоприн (АЗА) или ЦФ, оба из которых проявили свою эффективность. Ни одно из других руководств не рекомендует использовать только ГК при ведении пациентов с нетяжелым течением ААВ.

Терапия поддержания ремиссии

В табл. 4 представлены общие и отличительные положения между рекомендациями касательно терапии поддержания ремиссии и рецидивов при ААВ.

Популяции пациентов

Для пациентов с тяжелой формой ААВ, которые находятся в состоянии ремиссии после успешной индукционной терапии с помощью ГК + ЦФ, во всех руководствах рекомендуется поддерживающая терапия как обязательный следующий шаг терапии. Исключением

являются рекомендации SBR, где представлена только индукционная терапия. CanVasc — это единственное руководство, в котором конкретно обсуждаются пациенты, которые получают ГК + РТК в качестве индукционной терапии, утверждая, что пока нет достаточных доказательств для рекомендации какого-либо конкретного подхода для последующей терапии.

Выбор поддерживающей терапии

EULAR/EUVAS определяют ремиссию как полное отсутствие клинической активности заболевания, включая васкулитные и гранулематозные проявления, независимо от того, получают пациенты иммуносупрессивную терапию или нет. EULAR/ERA-EDTA рекомендуют использовать низкие дозы ГК в сочетании с АЗА, РТК, МТХ или ММФ (в порядке предпочтения) для поддержания ремиссии. Использование этих агентов для поддержания ремиссии получило рекомендацию класса А для ГПА и МПА и класса С — для ЭГПА.

Таблица 4. Поддерживающая терапия и лечение рецидивов

	Общее	Различия
Поддержание ремиссии	Пациенты с тяжелой формой ААВ в стадии ремиссии после ГК + ЦФ должны получать поддерживающую терапию ГК + иммунодепрессант, среди которых наиболее широко рекомендуют АЗА и МТХ	<p><i>Пациенты, которые должны получать поддерживающую терапию</i> BSR, CanVasc: тяжелый ААВ в стадии ремиссии после терапии ГК + ЦФ. CanVasc: нет четких доказательств необходимости поддерживающей терапии после РТК. EULAR: не указано.</p> <p><i>Препараты</i> BSR: АЗА или МТХ в сочетании с ГК. ЛЕФ, или ММФ, или РТК могут быть альтернативами. CanVasc: АЗА или МТХ, первоначально в сочетании с низкими дозами ГК. ЛЕФ и ММФ — вторая линия. РТК также является вариантом, особенно при ПР-3-АНЦА-позитивном ГПА. ТПМ/СМК следует рассматривать в качестве вспомогательной поддерживающей терапии с иммунодепрессантом у пациентов с ГПА. EULAR: пациенты с ГПА/МПА должны получать низкие дозы ГК и АЗА, РТК, МТХ или ММФ (наибольший консенсус по АЗА); с ЭГПА — должны получать АЗА. ЛЕФ — терапия второй линии. ТПМ/СМК может рассматриваться как адъювантная терапия, но не рекомендуется изолированно. <i>Продолжительность иммунодепрессивной терапии в целом</i> BSR, EULAR: 24 месяца. CanVasc: 18 месяцев, но нет четких доказательств. <i>Продолжительность иммунодепрессивной терапии для ПР3-АНЦА-позитивных пациентов</i> BSR: до 5 лет. EULAR: 36 месяцев. <i>Продолжительность ГК</i> BSR: пациенты с ремиссией в течение 1 года могут начать снижать ГК до отмены. После того как ГК отменены, дозу иммунодепрессанта можно снижать через 6 мес. CanVasc: нет четких доказательств продолжительности терапии ГК</p>
Рецидив	Пациенты с тяжелым рецидивом должны получать ГК, ЦФ или РТК (BSR, CanVasc, EULAR). Нетяжелый рецидив — увеличение дозы ГК в дополнение к иммунодепрессанту (BSR, CanVasc, EULAR)	<p><i>Тяжелый рецидив</i> BSR: тяжелый рецидив следует лечить с помощью ГК + ЦФ или РТК. При повторном назначении ГК + ЦФ дозу ГК следует увеличить; можно рассмотреть дополнительно в/в метилпреднизолон и ПЛФ. Кроме того, должны быть идентифицированы триггеры рецидива. CanVasc: пациенты, которые уже получали ГК + ЦФ, должны получить РТК. EULAR: РТК более предпочтителен, чем ЦФ, при рецидиве из-за кумулятивной токсичности ЦФ</p>

Примечания: ЛЕФ — лефлуномид; ПЛФ — плазмаферез; ТПМ/СМК — триметоприм/сульфаметоксазол.

Лефлуномид был рекомендован в качестве терапии второй линии поддержания ремиссии из-за побочных эффектов, упомянутых EULAR/ERA-EDTA. BSR/BHPR и CanVasc рекомендуют использовать низкие дозы ГК в сочетании с АЗА или МТХ в качестве терапии первой линии для поддержания ремиссии (рекомендация класса А), ММФ (рекомендация класса С в BSR/BHPR и рекомендация класса В в CanVasc) или лефлуномид (рекомендация класса В в BSR/BHPR и CanVasc). Лефлуномид используют в качестве альтернативы при непереносимости, невосприимчивости или противопоказаниях к АЗА и МТХ. РТК также рекомендуется в качестве альтернативного средства в BSR/BHPR (рекомендация класса С). Руководство CanVasc пояснило, что нет никаких убедительных доказательств для принятия решений относительно поддерживающей терапии после индукции ремиссии с помощью РТК. Сообщество рекомендует использовать РТК в качестве альтернативы АЗА для терапии поддержания ремиссии у ПР-3-АНЦА-положительных пациентов (рекомендация класса А).

Продолжительность поддерживающей терапии

BSR/BHPR и EULAR рекомендуют по меньшей мере 24 месяца иммуносупрессивной терапии после успешной индукции ремиссии (BSR/BHPR — рекомендация класса В и EULAR — рекомендация класса D), тогда как CanVasc предлагает по меньшей мере 18 месяцев поддерживающей терапии, после чего лечение прекращается по усмотрению врача в соответствии с индивидуальными характеристиками, толерантностью к лечению и оценкой/пониманием риска рецидива у пациентов (рекомендация класса С).

Тем не менее пациенты с ПР-3-ААВ имеют более высокую вероятность рецидива [13], им обычно рекомендуют более длительный курс поддерживающей терапии (согласно EULAR — 36 месяцев; согласно BSR/BHPR — до 5 лет). BSR/BHPR — единственное руководство, представляющее рекомендации по продолжительности приема РТК для поддерживающей терапии: каждые 4–6 месяцев в течение 2 лет (рекомендация класса В). CanVasc — единственное руководство, которое акцентирует внимание на отсутствии достаточного количества доказательных исследований для определения оптимальной продолжительности ГК-терапии.

CanVasc также рассматривает применение триметоприма/сульфаметоксазола (ТМП/СМК) в качестве адъюванта к иммунодепрессантам или после прекращения иммуносупрессивной терапии у пациентов с ГПА (рекомендация класса С).

Отмена терапии

BSR/BHPR рекомендуют рассмотреть снижение дозы ГК у пациентов с длительностью ремиссии в течение не менее 1 года на поддерживающей терапии. После отмены ГК другая иммуносупрессивная терапия может быть прекращена через 6 месяцев (реко-

мендация класса D). Положения руководств EULAR, CanVasc и SBR не дают никаких рекомендаций относительно отмены иммуносупрессивного лечения.

Лечение рефрактерного заболевания

BSR/BHPR, EULAR и CanVasc предоставляют рекомендации для лечения рефрактерного заболевания, в то время как SBR не рассматривает это состояние вообще. Во всех руководствах подчеркивается, что пациентов с рефрактерной болезнью следует госпитализировать в специализированный центр по лечению васкулитов. Определение рефрактерного ААВ отличается в разных руководствах. EULAR определяет рефрактерное заболевание как неизменную или повышенную активность заболевания после 4 недель соответствующей терапии ЦФ + ГК; отсутствие ответа, определяемое как снижение показателя активности заболевания менее чем на 50 % после 4–6 недель лечения; или хроническое персистирующее заболевание, определяемое как наличие по меньшей мере 1 основного или 3 второстепенных элементов в шкале Бирмингемского индекса активности васкулитов (BVAS), несмотря на 8 недель лечения.

CanVasc определяет рефрактерное заболевание как неизменное или ухудшающееся, несмотря на 6 недель соответствующей терапии индукции ремиссии, или наличие постоянной активности заболевания после 3 месяцев соответствующей терапии. BSR/BHPR определяют рефрактерное заболевание как прогрессирующее заболевание, которое не реагирует на текущую терапию, рекомендуют искать причины резистентного заболевания и пересмотреть клинический диагноз. EULAR и CanVasc также рекомендуют убедиться в правильности диагноза, исключить альтернативные инфекционные и/или неопластические причины.

Ритуксимаб и циклофосфамид

Пациенты с тяжелым ААВ, у которых терапия индукции ремиссии препаратами первого ряда ЦФ + ГК не увенчалась успехом, должны получать РТК (BSR/BHPR — рекомендация класса А, EULAR и CanVasc — рекомендация класса С). CanVasc подчеркивает необходимость перехода на РТК для пациентов с тяжелым ГПА и МПА, но отмечает, что для пациентов с ЭГПА такая терапия является менее доказательной. Поскольку все больше пациентов получают РТК в качестве терапии первой линии, EULAR отмечает, что те, кто получил РТК без эффекта, должны поменять его на ЦФ (рекомендация С).

Другие методы лечения рефрактерного заболевания

Существует ряд других экспериментальных методов лечения при рефрактерном ААВ. В/в иммуноглобулин (ИГ) рекомендуется в качестве адъювантной терапии при резистентных ААВ (BSR/BHPR, EULAR и CanVasc — рекомендация класса С). BSR/BHPR и

CanVasc отмечают возможность использования алемтузумаба при рефрактерном течении болезни (рекомендация класса D). Другие агенты, предлагаемые для использования при рефрактерном ААВ согласно BSR/BHPR, включают гусперимус и лефлуномид. BSR/BHPR и CanVasc рекомендуют не использовать этанерцепт (ингибитор фактора некроза опухоли) из-за повышенного риска инфицированности и потенциального риска малигнизации (рекомендация класса A). CanVasc и BSR/BHPR рекомендуют к применению меполизумаб для рефрактерного ЭГПА.

Лечение рецидива заболевания

Тяжелый рецидив

Лечение рецидива проводится аналогично стартовому индукционному лечению и, как правило, включает применение высоких доз ГК, РТК или ЦФ (уровень А — BSR/BHPR, EULAR/ERA-EDTA и CanVasc), причем в случае рецидива РТК является более предпочтительным агентом. В исследовании RAVE [12] среди подгрупп пациентов с рецидивом РТК превосходил ЦФ по эффективности через 6 и 12 месяцев, но разница не была значимой через 18 месяцев.

CanVasc рекомендует использовать РТК преимущественно у пациентов, которые получали ЦФ для начальной терапии индукции ремиссии или предыдущего обострения заболевания. EULAR/ERA-EDTA одобрили использование РТК для лечения рецидивирования заболевания, но не ЦФ из-за его токсичности, связанной с кумулятивным действием. BSR/BHPR рекомендуют добавить в/в метилпреднизолон или плазмаферез при тяжелых и/или серьезных рецидивах (рекомендация класса C) [19]. CanVasc подчеркивает, что нет достаточных доказательств в поддержку рекомендации использовать плазмаферез в качестве терапии первой линии, но предполагает, что этот метод лечения может быть разумной дополнительной терапией для пациентов с рецидивами, у которых наблюдается клиническое ухудшение состояния, несмотря на продолжающееся лечение ГК + ЦФ или РТК (рекомендация класса D).

Для пациентов, которые получают второй курс ЦФ, BSR/BHPR рекомендуют увеличить дозу ГК. ЦФ также может быть подходящим терапевтическим агентом для пациентов, которые получили РТК в качестве терапии первой линии или которые не могут получить РТК из-за наличия противопоказаний.

Нетяжелый рецидив

Пациентам с нетяжелым рецидивом необходимо оптимизировать иммуносупрессивный режим и/или увеличить дозу ГК. BSR/BHPR, EULAR/ERA-EDTA и CanVasc рекомендуют оптимизировать терапию нетяжелых рецидивов с помощью увеличения дозы ГК в дополнение к изменению режима поддерживающей ремиссии (рекомендация класса C) без предоставления конкретных рекомендаций по выбору или изменению иммуносупрессантов и продолжительности терапии после нетяжелого рецидива.

Менеджмент специфических проявлений ААВ

Поражение уха, носа, горла и субглоточный стеноз

Пациентам с ГПА и поражением уха, носа и горла может потребоваться дополнительная местная терапия. Лечение локальным мупироцином рекомендуется для пациентов, у которых высеян золотистый стафилококк (BSR/BHPR и EULAR/ERA-EDTA). BSR настоятельно рекомендует проводить бактериальный мазок в начале исследования и каждые 6–12 месяцев для выявления колонизации *S. aureus*, что связано с повышенным риском рецидива. Тем не менее CanVasc отмечает, что этот метод исследования имеет ограниченную пользу и не показан для снижения риска рецидивов или прогрессирования ГПА. SBR рекомендует, чтобы пациенты с изолированным субглоточным стенозом получали только местную терапию, такую как механическое расширение с инъекцией ГК длительного действия (рекомендация класса C).

Профилактика пневмоцистной инфекции

Все 4 руководства рекомендуют профилактику пневмоцистной инфекции у пациентов с ААВ, получающих индукционную терапию ЦФ или РТК. SBR указывает, что всем пациентам с общим количеством лимфоцитов < 300 клеток/мм³ должна быть назначена профилактическая терапия независимо от вида иммуносупрессивной терапии. Рекомендуемый профилактический агент первой линии во всех рекомендациях при отсутствии аллергии — это триметоприм/сульфаметоксазол в дозе 400/80 мг в день или 800/160 мг 3 раза в неделю. SBR указывает на необходимость коррекции дозы при снижении СКФ. CanVasc рекомендует продолжать профилактику *P. jirovecii* через 3 месяца после окончания терапии ЦФ, однако отмечает, что оптимальная продолжительность профилактики *P. jirovecii* после терапии индукции ремиссии с помощью РТК неизвестна. CanVasc подчеркивает, что нет единого мнения о необходимости профилактики *P. jirovecii* для пациентов с ААВ, которые получают монотерапию высокими дозами ГК. BSR и CanVasc одновременно отмечают, что ТМП/СМК обычно безопасен в профилактической дозе.

МТХ взаимодействует с ТМП/СМК, поэтому BSR рекомендует принимать ТМП/СМК и МТХ в отдельные дни. Альтернативная терапия ТМП/СМК немного варьирует среди руководящих принципов. SBR рекомендует отдавать предпочтение ингаляционному пентамидину; BSR/BHPR — ингаляционному пентамидину или дапсону; CanVasc и EULAR/ERA-EDTA отдают предпочтение дапсону или атоваквону, а не ингаляционному пентамидину. Предложения CanVasc базируются на исследовании 2008 года, исходя из которого аэрозольный пентамидин менее эффективен, чем ТМП/СМК, для предотвращения *P. jirovecii* [20], а EULAR заявляет, что ингаляционный пентамидин наименее экономически выгоден.

Мониторинг и менеджмент побочных эффектов лечения

Пациенты, получающие циклофосфамид

BSR/BHPR, CanVasc и EULAR/ERA-EDTA обсуждают ряд мер предосторожности для пациентов, получающих ЦФ. Во время лечения ЦФ пациенты должны проходить регулярный мониторинг показателей крови, особенно на предмет наличия лейкопении и/или нейтропении. Необходим также регулярный мониторинг функции печени и почек с возможной коррекцией терапии по мере необходимости. Пациенты, которые получают в/в ЦФ, должны параллельно получать адекватную гидратацию и противорвотные препараты. BSR и EULAR/ERA-EDTA отмечают, что назначение месны может рассматриваться как профилактическое средство для предотвращения возникновения цистита у пациентов, получающих в/в и пероральный ЦФ. Пациентам с возникшей гематурией на фоне терапии ЦФ должна в обязательном порядке быть проведена цистоскопия. BSR и CanVasc подчеркивают необходимость проведения общего анализа мочи каждые 3–6 месяцев в течение всей жизни пациентам, получавшим ЦФ, для мониторинга гематурии. Что касается фертильности, то все 4 руководства обсуждают влияние ЦФ на фертильную функцию у пациентов репродуктивного возраста, отмечая важность рассмотрения вопроса о замене его на РТК при необходимости. Кроме того, BSR рекомендует пациентам, которым планируется проведение терапии ЦФ, предлагать криоконсервацию сперматозоидов и ооцитов, проводить гормональную стимуляцию яичников, использовать аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона.

Пациенты, получающие ритуксимаб

BSR/BHPR, EULAR/ERA-EDTA и SBR обсуждают важность измерения уровней сывороточного ИГ на исходном уровне и перед каждым курсом РТК с возможной модификацией терапии или проведением заместительной терапии по мере необходимости. BSR/BHPR и SBR специально дают рекомендации по проведению вакцинации, включая вакцинацию против гепатита В, пневмококка и ежегодные прививки от гриппа [20]. BSR/BHPR рекомендует вакцинировать пациентов как минимум за 2 недели до начала терапии, но в идеале — за 4–6 недель, тогда как SBR рекомендует интервал в 3 недели. SBR предлагает обследования на ВИЧ, вирус гепатита В и С и сифилис до начала лечения РТК и возможное одновременное противовирусное лечение в сотрудничестве со специалистом по инфекционным заболеваниям.

Другие побочные эффекты, связанные с иммуносупрессией

BSR/BHPR и CanVasc указывают, что пациентам с ААВ необходимо периодически проводить оценку факторов риска остеопороза с соответствующей профилактикой и лечением. BSR/BHPR перечисляют несколько других проблем, таких как скрининг и соответствующее лечение кандидоза полости рта, инвазивной

цервикальной неоплазии и/или вируса папилломы человека среди женщин, туберкулез, тромбоэмболический риск и титры возбудителя ветряной оспы.

Особые группы населения

Беременные

В руководстве CanVasc пациенткам не рекомендуется беременеть ранее чем через 6 месяцев после наступления стойкой ремиссии, и их следует направлять к акушеру-гинекологу, специализирующемуся на беременностях высокого риска.

Общий уход и последующее наблюдение

Большинство руководств (BSR/BHPR, CanVasc и EULAR) рекомендуют направлять или лечить всех пациентов с ААВ в сотрудничестве со специалистами, работающими в специализированных ревматологических центрах, особенно если заболевание является тяжелым, рефрактерным и/или рецидивирующим. BSR/BHPR отмечают необходимость сотрудничества с врачом первичной медико-санитарной помощи для улучшения мониторинга состояния пациента и соблюдения им рекомендаций по лечению, хотя фактическая оценка течения ААВ должна все же проводиться ревматологами.

Пациенты с ААВ должны получить четкое представление о своем заболевании, вариантах лечения, побочных эффектах и прогнозе (BSR, EULAR). BSR рекомендует использовать проверенные инструменты для оценки не только активности и/или степени заболевания, но и качества жизни.

В большинстве руководств (BSR/BHPR, CanVasc, EULAR) указано, что пациенты с ААВ должны периодически проходить систематическую оценку факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Инструменты оценки заболеваний

BSR/BHPR рекомендуют использовать проверенные инструменты для оценки активности заболевания и степени заболевания. Версия 3 BVAS [22] была рекомендована для оценки активности заболевания, а индекс повреждения васкулита (VDI) [23] был рекомендован для определения степени необратимого повреждения, вызванного как заболеванием, так и связанным с лечением повреждением. Также подчеркивается, чтобы BVAS и VDI использовались специалистами, обученными их применению. Оценка качества жизни с использованием SF-36 рекомендована BSR/BHPR. Хотя эти инструменты применяются в клинических испытаниях, BSR/BHPR предлагают использовать эти шкалы в повседневной практике для обеспечения хорошего качества медицинской помощи и проведения оценки исходов заболевания. EULAR, CanVasc и SBR не упоминают об использовании этих инструментов для оценки активности болезни.

Частота оценки заболеваний

BSR/BHPR рекомендуют проводить оценку заболевания ежемесячно во время индукции ремиссии, каждые 3 месяца во время первоначального

поддерживающего лечения ремиссии, затем каждые 6 месяцев, а потом ежегодно. CanVasc рекомендует пациентам, получающим индукционную ремиссию и поддерживающую терапию, регулярно проходить клиническую оценку для мониторинга их реакции на лечение, течения заболевания и побочных эффектов. Частота мониторинга, предложенная CanVasc, составляет 1 раз в месяц во время индукции ремиссии и каждые 3 месяца в течение 2 лет во время терапии поддержания ремиссии, а затем ежегодно. EULAR или SBR не дают рекомендаций по частоте оценки заболеваний.

Выводы

Несмотря на наличие множества общих консенсусных подходов в менеджменте ААВ согласно 4 сравниваемым руководящим принципам, существуют и фундаментальные различия между ними. Эти различия наблюдаются в значительной степени из-за отсутствия достаточного количества контролируемых исследований по рассматриваемой проблеме с различными мнениями экспертов, несмотря на увеличение активности клинических исследований за последние два десятилетия. Некоторые из различий, отмеченные в руководствах, могут быть отнесены к различным возможностям доступа к препаратам и/или стоимости лечения. Большие успехи были сделаны в усовершенствовании индукционной терапии для ААВ. Нужно признать, что терапия ГК, являясь одним из 2 центральных столпов индукционной терапии, связана с большой токсичностью, но изначальные дозы и режим снижения преднизолона, описанный в рекомендациях, разнится и не основан на фактических данных. Существуют и другие области, в которых отсутствуют доказательства, в том числе лечение тяжелого и рефрактерного ААВ, поскольку такие пациенты преимущественно исключены из клинических исследований; выявление фенотипов ААВ, где лечение бесполезно; лечение ААВ при наличии инфекции и менеджмент ЭГПА. Поскольку использование РТК для индукции ремиссии и поддерживающей терапии расширяется, необходимы дополнительные рекомендации для оценки риска инфекции и рекомендации по ее профилактике. Кроме того, необходимо последующее наблюдение за пациентами с ААВ, включая качество жизни, риск терминальной стадии почечной недостаточности и сердечно-сосудистой смертности, так как данные в этом отношении скудны. Однако всегда нужно помнить, что каждый пациент уникален, и, хотя рекомендации могут помочь врачам в принятии решений, они не заменяют опыт ревматолога в разработке терапевтического режима с учетом индивидуальности пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

References

1. 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. doi:10.1002/art.37715.
2. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3452–3462. doi:10.1002/art.34562.
3. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al. BSR and BHRP guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(12):2306–2309. doi:10.1093/rheumatology/kev445.
4. McGeoch L, Twilt M, Famera L, et al. CanVasc Recommendations for the Management of Antineutrophil Cytoplasm Antibody-associated Vasculitides. *J Rheumatol.* 2016;43(1):97–120. doi:10.3899/jrheum.150376.
5. 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):1583–1594. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133.
6. Souza AWS, Calich AL, Mariz HA, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the induction therapy of ANCA-associated vasculitis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57 Suppl 2:484–496. doi:10.1016/j.rbre.2017.06.003.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008;336(7652):1049–1051. doi:10.1136/bmj.39493.646875.AE.
8. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(11):683–692. doi:10.1038/nrrheum.2017.140.
9. 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):670–680. doi:10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004.
10. 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):2018–2027. doi:10.1093/ndt/16.10.2018.
11. Calatroni M, Buzio C, Vaglio A. The evolving paradigm of cancer risk related to cyclophosphamide therapy in granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(8):1339–1341. doi:10.1093/rheumatology/kev196.
12. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221–232. doi:10.1056/NEJMoa0909905.
13. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1166–1169. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208073.
14. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):211–220. doi:10.1056/NEJMoa0909169.
15. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013;14:73. doi:10.1186/1745-6215-14-73.

16. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382(7):622–631. doi:10.1056/NEJMoa1803537.

17. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):586–594. doi:10.1002/art.23198.

18. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: A prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum*. 2010;62(4):1186–1197. doi:10.1002/art.27340.

19. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1166–1169. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208073.

20. Kimura M, Tanaka S, Ishikawa A, Endo H, Hirohata S, Kondo H. Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole and aerosolized pent-

amidine for primary prophylaxis of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in immunocompromised patients with connective tissue disease. *Rheumatol Int*. 2008;28(7):673–676. doi:10.1007/s00296-007-0505-4.

21. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309–318. doi:10.1093/cid/cit816.

22. Suppiah R, Mukhtyar C, Flossmann O, et al. A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(5):899–905. doi:10.1093/rheumatology/keq400.

23. Merkel PA, Aydin SZ, Boers M, et al. The OMERACT core set of outcome measures for use in clinical trials of ANCA-associated vasculitis. *J Rheumatol*. 2011;38(7):1480–1486. doi:10.3899/jrheum.110276.

Получено/Received 08.02.2020

Рецензовано/Revised 20.02.2020

Прийнято в печать/Accepted 02.04.2020 ■

Information about authors

I.Yu. Golovach, MD, PhD in medicine, professor, Head of the Center of rheumatology, Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine, e-mail: golovachirina@gmail.com; phone: +38 (050) 654-21-88; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6930-354X>

Ye.D. Yehudina, MD, PhD, professor, Head of the Educational Center, Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8702-5638>

Головач І.Ю.¹, Єгудіна Є.Д.²

¹Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

²Клініка сучасної ревматології, м. Київ, Україна

Порівняльний аналіз рекомендацій щодо менеджменту пацієнтів з АНЦА-асоційованими васкулітами й ураженням нирок

Резюме. Антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (АНЦА)-асоційовані васкуліти (ААВ) являють собою гетерогенну групу системних некротизуючих васкулітів з переважним ураженням дрібних судин. ААВ пов'язані з високою захворюваністю й летальністю, особливо при несвоечасній діагностиці та лікуванні. Рандомізовані контрольовані дослідження за останні два десятиліття дозволили краще визначити та розширити терапевтичні можливості й підготувати ґрунт для високоефективних рекомендацій. З 2014 року 4 наукових суспільства систематизували існуючі дані та сформулювали засновані на фактичних даних рекомендації для менеджменту пацієнтів з ААВ. Ці рекомендації включають діагностику, терапію індукції ремісії і підтримуючу терапію, а також профілактику довгострокових ускладнень. Даний огляд літератури

являє собою порівняльний аналіз опублікованих рекомендацій Британського товариства ревматологів (BSR) і Британського товариства фахівців, які надають допомогу в галузі ревматології (BHPR) (2014); Канадської дослідницької групи з вивчення васкулітів CanVasc (2015); Європейської антиревматичної ліги (EULAR)/Європейської ниркової асоціації — Європейської асоціації діалізу і трансплантації (ERA-EDTA) (2016), розроблені міжнародною цільовою групою EULAR, ERA і Європейським товариством вивчення васкулітів (EUVAS); Бразильського суспільства ревматологів (SBR) (2017) з менеджменту пацієнтів з ААВ. Ми визначили точки дотику між вищепереліченими рекомендаціями і відмінності між ними.

Ключові слова: антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла; васкуліти; нирки; нефрит; менеджмент; рекомендації

I.Yu. Golovach¹, Ye.D. Yehudina²

¹Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

²Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine

Comparative analysis of recommendations for the management of patients with ANCA-associated vasculitis and kidney damage

Abstract. Antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis (AAV) are a heterogeneous group of systemic necrotizing vasculitis with a primary lesion of small vessels. AAV are associated with high morbidity and mortality, especially with untimely diagnosis and treatment. Randomized controlled trials over the past two decades have made it possible to better identify and expand therapeutic options and pave the way for highly relevant recommendations. Since 2014, four scientific societies have systematized existing data and formulated evidence-based guidelines for the management of AAV patients. These recommendations include diagnosis, remission induction therapy and supportive care, as well as the prevention of long-term complications. This literature review is a comparative

analysis of published recommendations from the British Society for Rheumatology and the British Health Professionals in Rheumatology (2014); Canadian Vasculitis Research Network (2015); European League Against Rheumatism (EULAR)/European Renal Association (ERA) — European Dialysis and Transplant Association (2016), developed by the international task force EULAR, ERA and the European Vasculitis Society, and the Brazilian Society of Rheumatology (2017) for the management of patients with AAV. We have identified common ground between the above guidelines and the differences between them.

Keywords: antineutrophil cytoplasmic antibodies; vasculitis; kidneys; nephritis; management; guidelines