КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Международные рекомендации по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов

Бекетова Т.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Статья посвящена международным рекомендациям по лечению системных васкулитов (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА, АНЦА-СВ), представляющих собой группу тяжелых жизнеугрожающих иммуновоспалительных заболеваний. К этой группе относятся гранулематоз с полиангиитом Вегенера, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа–Строс. АНЦА-СВ являются одной из важнейших проблем практической ревматологии. Опубликованные в 2016 г. международной группой экспертов рекомендации по лечению АНЦА-СВ, в которых обобщены современные научные достижения и международный клинический опыт, до настоящего времени остаются основополагающими.

Ключевые слова: *антинейтрофильные цитоплазматические антитела; системные васкулиты; гранулематоз с полиангиитом; микроскопический полиангиит; эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; ритуксимаб.*
Контакты*: Татьяна Валентиновна Бекетова;* ***tvbek22@rambler.ru***
Для ссылки: *Бекетова ТВ. Международные рекомендации по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. Современная ревматология. 2019;13(1):19–25.*

International guidelines for the management of ANCA-associated systemic vasculitides

Beketova T.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The paper deals with international guidelines for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitides (SVs) that are a group of severe life-threatening immune-mediated diseases. This group includes granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis), microscopic polyangiitis, and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). ANCA-associated SVs (ANCA-SVs) are an important problem of practical rheumatology. The guidelines for the management of ANCA-SV, which were published by the International Group of Experts, which summarize modern scientific achievements and international clinical experience, currently remain the basis for treatment of these diseases.

Keywords: *antineutrophil cytoplasmic antibodies; systemic vasculitides; granulomatosis with polyangiitis; microscopic polyangiitis; eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; rituximab.*
Contact: *Tatiana Valentinovna Beketova;* ***tvbek@rambler.ru***
For reference: *Beketova TV. International guidelines for the management of ANCA-associated systemic vasculitides. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(1):19–25.*
DOI*: 10.14412/1996-7012-2019-1-19-25*

Системные васкулиты (СВ), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) – АНЦА-СВ, представляют собой группу иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИРЗ), включающую гранулематоз с полиангиитом Вегенера (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа–Строс (ЭГПА). АНЦА-СВ относятся к тяжелым жизнеугрожающим аутоиммунным заболеваниям и остаются одной из важнейших проблем практической ревматологии. В последние десятилетия наблюдается существенное изменение целей терапии АНЦА-СВ в соответствии с современной концепцией «Лечение до достижения цели» (Treat to Target) [1]: от сохранения жизни пациентов до поддержания стабильной ремиссии АНЦА-СВ, снижения уровня нежелательных реакций (НР) лечения, контроля коморбидной патологии и обеспечения высокого качества жизни. Расширение потенциальных целей терапии АНЦА-СВ во многом стало возможно благодаря появлению инновационных стратегий лечения с внедрением анти-В-клеточного препарата ритуксимаб (РТМ). Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) [2, 3] стали основанием для регистрации в мире и в России РТМ для лечения ГПА и МПА. Основные РКИ различных лекарственных препаратов у больных АНЦА-СВ представлены в табл. 1.

Вопросам лечения АНЦА-СВ были посвящены рекомендации Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR), Европейской ассоциации по изучению болезней почек (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association,

Таблица **1**. *Основные РКИ различных препаратов у пациентов с АНЦА-СВ*

РКИ	Год	Препараты, показания	Характеристика пациентов
CYCAZAREM	2003	ЦФ или АЗА, поддерживающая терапия	Генерализованный АНЦА-СВ
SOLUTION	2004	Антитимоцитарный глобулин, индукционная терапия	Рефрактерный АНЦА-СВ
NORAM	2005	ЦФ или МТ, индукционная терапия	Ранняя стадия АНЦА-СВ
MEPEX	2007	Плазмаферез или метипред в/в, индукционная терапия	АНЦА-СВ с тяжелым поражением почек
CYCLOPS	2009	ЦФ в/в или внутрь, индукционная терапия	Генерализованный АНЦА-СВ
IMPROVE	2010	ММФ или АЗА, поддерживающая терапия после индукции ремиссии ЦФ	Генерализованный АНЦА-СВ
RITUXVAS	2010	РТМ или ЦФ, индукционная терапия	Генерализованный АНЦА-СВ с тяжелым поражением почек
RAVE	2010	РТМ или ЦФ, индукционная терапия	Ранняя стадия, рефрактерный, тяжелый рецидив АНЦА-СВ
MYCYC	2013	ММФ или ЦФ, индукционная терапия	Ранняя стадия, генерализованный АНЦА-СВ
MAINRITSAN	2014 2018	РТМ или АЗА, поддерживающая терапия после индукции ремиссии ЦФ	Ремиссия АНЦА-СВ
CLEAR	2017	Авакопан (CCX168) в сочетании с ЦФ/РТМ и ГК или плацебо	АНЦА-СВ с поражением почек
BREVAS	2018	Белимумаб и АЗА, поддерживающая терапия после индукции ремиссии РТМ или ЦФ	Ремиссия АНЦА-СВ

Примечание. В/в – внутривенное введение.

ERA–EDTA), Европейского общества изучения васкулитов (European Vasculitis Society, EUVAS), Британского ревматологического общества, Британской ассоциации ревматологов и целевой группы по ЭГПА, объединившей экспертов из европейских стран и США [4–7]. Однако распространение и повсеместное внедрение рекомендаций по лечению АНЦА-СВ сопряжено с трудностями, связанными с несоответствием между современной номенклатурой, классификацией первичных СВ [8], общепризнанной экспертами всех стран, и МКБ-10, в которой, в частности, отсутствуют понятие «системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами» и термин «микроскопический полиангиит». В 2018 г. ВОЗ представлена МКБ 11-го пересмотра, в которой, исходя из современной классификации СВ, в особый раздел выделены АНЦА-СВ (4А44А), в том числе МПА, ГПА, ЭГПА, другие уточненные АНЦА-СВ, что, несомненно, будет способствовать широкому внедрению новых подходов к лечению АНЦА-СВ (табл. 2).

В 2016 г. международной группой экспертов, членов EULAR, ERA–EDTA и EUVAS, были опубликованы рекомендации по диагностике и лечению АНЦА-СВ [4], обобщившие современные научные достижения, международный клинический опыт и осветившие широкий круг проблем АНЦА-СВ. Из 15 рекомендаций 8 посвящены вопросам терапии АНЦА-СВ (табл. 3), которые до настоящего времени остаются основополагающими. Было подчеркнуто, что ведение больных АНЦА-СВ следует осуществлять при участии экспертных центров (уровень доказательности 3/сила рекомендации С). Редкость АНЦА-СВ, мало известных широкому кругу практикующих врачей, сложность диагностики и ведения этих заболеваний, характеризующихся полиорганным поражением, гетерогенностью клинико-иммунологических форм и разнообразием клинических проявлений, на всех этапах требуют привлечения экспертов в области АНЦА-СВ, как ревматологов, так и врачей других специальностей (нефрологов, специалистов отделения гемодиализа, отоларингологов, офтальмологов, кардиологов, гастроэнтерологов, невропатологов, хирургов).

Лечение АНЦА-СВ включает этапы индукционной и поддерживающей терапии. Термин «индукционная терапия» применяют по отношению к протоколам лечения, направленным на достижение ремиссии заболевания, которые представляют собой относительно короткий (в среднем 6 мес) курс агрессивной терапии. Дальнейшее поддержание ремиссии (см. рисунок) осуществляют при помощи длительной иммуносупрессивной терапии с постепенной ее редукцией. Лечение рецидива АНЦА-СВ, порой превосходящего по тяжести манифестные фазы заболевания, требует возобновления индукционного протокола, характер и длительность которого во многом определяются тяжестью состояния пациента.

Неотъемлемой частью индукционной и поддерживающей терапии АНЦА-СВ, как стандартной, так и с применением РТМ, по-прежнему остаются глюкокортикоиды (ГК), в том числе в сверхвысоких дозах, во многом обусловливающих спектр НР лечения. В режиме монотерапии ГК не оказывают существенного влияния на прогноз АНЦА-СВ [9], от дозы ГК не зависят частота и скорость развития рецидива АНЦА-СВ [10, 11]. Вместе с тем ГК сохраняют свое значение как важная составляющая индукционной и поддерживающей схем лечения, поскольку способны быстро подавлять воспалительные реакции, предотвращать необратимое повреждение органов и создавать коридор возможно-

Таблица **2**. *Современная классификация первичных СВ [8], ее соответствие МКБ-10 и МКБ-11*

Васкулит с поражением сосудов крупного калибра:
артериит Такаясу (устаревшее: неспецифический аортоартериит): **M31.4→4A44.1**
гигантоклеточный артериит (устаревшее: болезнь Хортона) и ревматическая полимиалгия: **M31.5→4A44.2**

Васкулит с поражением сосудов среднего калибра:
узелковый полиартериит: **M30.0→4A44.4**
болезнь Кавасаки: **M30.3→4A44.5**

Васкулиты с поражением сосудов мелкого калибра:
васкулиты, ассоциированные с АНЦА (отсутствие термина в МКБ-10)**→4A44A**:
микроскопический полиангиит: (отсутствие термина в МКБ-10)**→4A44A0**
гранулематоз с полиангиитом (устаревшее: гранулематоз Вегенера): **M31.3→4A44A1**
эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (устаревшее: синдром Черджа–Строс): **M30.1→4A44A2**
иммунокомплексные васкулиты:
заболевания, ассоциированные с аБМК (устаревшее: синдром Гудпасчера): **M31.0→MK55**
криоглобулинемический васкулит: **D89.1→4A44.90**
IgA-ассоциированный васкулит (устаревшее: геморрагический васкулит Шенлейна–Геноха): **D69.0→4A44.92**
гипокомплементемический уртикарный васкулит (анти-C1q-васкулит): (отсутствие термина в МКБ-10)**→4A44.91**

Вариабельный васкулит:
болезнь Бехчета: **M35.2→4A62**
синдром Когана: **H16.3, H90.3** (отсутствие термина в МКБ-10)**→**отсутствие термина в МКБ-11

Васкулит с поражением сосудов единственного органа:
кожный лейкоцитокластический ангиит: **L95.8→4A44.B0**
кожный артериит: **L95.9→**отсутствие термина в МКБ-11
первичный васкулит ЦНС (отсутствие термина в МКБ-10)**→4A44.7**
изолированный аортит
другие

Примечание. аБМК – антитела к базальной мембране клубочков.

стей для эффектов циклофосфана (ЦФ) и РТМ, реализующихся постепенно. Одновременно ГК существенно повышают риск инфекционных НР и других потенциальных сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, остеопороз, катаракта, сердечно-сосудистые заболевания и желудочно-кишечные осложнения [12].

РТМ включен в рекомендации EULAR/ERA–EDTA [4] как препарат первого ряда для индукционной терапии ГПА и МПА (1B/A), поскольку доказано, что РТМ не уступает в этом отношении ЦФ [2, 3, 6], может его превосходить при рецидивирующем течении заболевания [13] и демонстрирует лучшие отдаленные результаты. При рефрактерном течении АНЦА-СВ рекомендована замена ЦФ на РТМ, при этом такие пациенты должны наблюдаться в экспертных центрах (3/C). Отмечено, что при рефрактерном АНЦА-СВ псевдотумор орбиты хуже поддается терапии, чем другие проявления заболевания [14, 15].

Показания для применения РТМ у больных ГПА и МПА включают: индукцию ремиссии в дебюте заболевания, когда применение ЦФ нежелательно (при наличии таких относительных противопоказаний, как опухоли мочевого пузыря в анамнезе, НР при лечении ЦФ, высокий риск инфекционных осложнений, носительство гепатита С, а также у женщин репродуктивного возраста); индукцию ремиссии при неэффективности ЦФ (в течение 3–6 мес) или в случае рецидива на фоне лечения ЦФ; поддержание ремиссии у пациентов с неэффективностью или плохой переносимостью азатиоприна (АЗА), микофенолата мофетила (ММФ), метотрексата (МТ).

Накопленная доказательная база эффективности РТМ при ЭГПА [16–19] позволила экспертам EULAR/ERA–EDTA рекомендовать его применение для индукции ремиссии впервые диагностированного ЭГПА тяжелого течения (3/C) и в случаях серьезных рецидивов ЭГПА, жизнеугрожающих или с поражением жизненно важных органов (4/D) [4]. Поскольку РКИ при ЭГПА, наиболее редкой нозологической форме АНЦА-СВ, не проводились, уровень доказательности и степень рекомендаций для применения РТМ при ЭГПА ниже, чем при ГПА и МПА. Кроме того, при ЭГПА присутствуют два иммунологических варианта: АНЦА-ассоциированный и АНЦА-негативный, и при последнем аргументы применения анти-B-клеточной терапии не столь очевидны, как при варианте заболевания, патогенетически обусловленном гиперпродукцией АНЦА. С присутствием АНЦА связывают повышение частоты достижения ремиссии ЭГПА [19]. Несмотря на эффективность РТМ при системных проявлениях ЭГПА, включая рефрактерное к стандартной терапии поражение почек, периферической нервной системы, не во всех случаях такая терапия позволяет контролировать ринит или бронхиальную астму [20], что необходимо учитывать при планировании лечения и оценке его результатов.

Важной проблемой лечения всех нозологических форм АНЦА-СВ является повышенный риск развития на фоне лечения РТМ поздней отсроченной нейтропении, генез которой неясен. Лечение РТМ осложняется нейтропенией значительно чаще у пациентов с АНЦА-СВ, чем у больных РА (у 23 и 3% соответственно [21]) или другими ИРЗ. У больных АНЦА-СВ с поздней отсроченной нейтропенией, ассоциированной с РТМ, отмечается высокая частота тяжелых инфекций, включая сепсис [21], что связывают с развивающимся параллельно дефицитом иммуноглобулинов и гипогаммаглобулинемией. Поскольку снижение уровня иммуноглобулинов вызвано повторным введением ЦФ и РТМ и зависит от кумулятивной дозы препаратов, рекомендовано контролировать содержание иммуноглобулинов крови

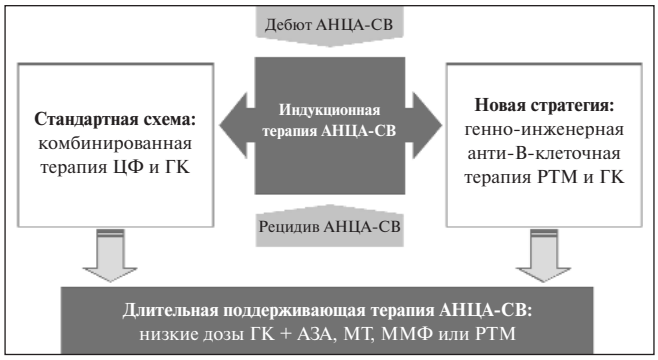
Таблица **3**. *Рекомендации по ведению больных АНЦА-СВ EULAR/ERA–EDTA-2016 [4]*

Рекомендации	Содержание	Уровень доказательности/ сила рекомендации
1	Ведение больных АНЦА-СВ следует осуществлять при участии экспертных центров	3/C
2	Рекомендована биопсия для подтверждения диагноза АНЦА-СВ как в дебюте, так и при рецидиве заболевания	3/C
3	Для индукции ремиссии впервые диагностированного АНЦА-СВ, жизнеугрожающего или с поражением жизненно важных органов, рекомендовано лечение ГК в сочетании с ЦФ или РТМ	*ЦФ*: для ГПА и МПА – 1A/A; для ЭГПА — 3/C; *РТМ*: для ГПА и МПА – 1B/A; для ЭГПА — 3/C
4	Для индукции ремиссии АНЦА-СВ без поражения жизненно важных органов рекомендовано лечение ГК в сочетании с МТ или ММФ	*МТ*: 1B/B; *ММФ*: 1B/C
5	В случае серьезного рецидива АНЦА-СВ, жизнеугрожающего или с поражением жизненно важных органов, как и в дебюте АНЦА-СВ, рекомендовано лечение ГК в сочетании с ЦФ или РТМ	*РТМ*: для ГПА и МПА — 1B/A; для ЭГПА — 4/D; *ЦФ*: для ГПА и МПА – 1A/A; для ЭГПА — 3/C
6	Применение ПАФ следует рассматривать при БПГН с уровнем креатинина крови >500 мкмоль/л (5,7 мг/дл) у больных с дебютом или рецидивом АНЦА-СВ ПАФ также можно рассматривать для лечения тяжелого альвеолярного кровотечения	1B/B 3/C
7	Для поддержания ремиссии АНЦА-СВ рекомендовано лечение низкими дозами ГК в сочетании с АЗА, РТМ, МТ или ММФ	*АЗА*: для *ГПА* и *МПА* – 1B/A; *РТМ*: для *ГПА* и *МПА* – 1B/A; *МТ*: для *ГПА* и *МПА* – 1B/A; *ММФ* для *ГПА* и *МПА* – 1B/A; *АЗА*: для ЭГПА – 3/C
8	Длительность поддерживающего лечения АНЦА-СВ после индукции стойкой ремиссии должна быть не менее 24 мес	4/D
9	При рефрактерном АНЦА-СВ рекомендована замена терапии: ЦФ на РТМ или РТМ на ЦФ. Такие пациенты должны наблюдаться в экспертных центрах, следует рассматривать их участие в клинических испытаниях	3/C
10	Решение об изменении схемы лечения АНЦА-СВ должно опираться на комплексное клиническое обследование, а не на результаты определения АНЦА	4/D
11	Рекомендовано обследование больных со стойкой необъяснимой гематурией, ранее получавших лечение ЦФ	2B/B
12	Так как после лечения РТМ наблюдается снижение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови, рекомендован его контроль перед каждым курсом РТМ и у пациентов с рецидивирующей инфекцией	3/C
13	Рекомендована периодическая оценка риска ССЗ у больных АНЦА-СВ	2B/B
14	Больным АНЦА-СВ следует четко объяснять природу их заболевания, варианты лечения и его побочные эффекты, а также краткосрочный и долгосрочный прогноз	3/C
15	В период ремиссии АНЦА-СВ необходим контроль коморбидной патологии	4/D

Примечание. БПГН – быстропрогрессирующий гломерулонефрит; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

перед каждым курсом РТМ и у пациентов с рецидивирующей инфекцией (3/C).

Для применения ЦФ в сочетании с ГК с целью индукции ремиссии впервые диагностированных ГПА и МПА, жизнеугрожающих или с поражением жизненно важных органов, или при серьезном рецидиве заболевания уровень доказательности и сила рекомендации составляют 1A/A, для ЭГПА – 3/C. Обращено внимание на связь токсичности с кумулятивной дозой ЦФ, которая выше при пероральном приеме [22]. Поэтому РТМ рассматривается как более перспективная стратегия, чем ЦФ. Поскольку хорошо известно повреждающее действие ЦФ на слизистую оболочку мочевого пузыря с развитием геморрагического цистита и рака мочевого пузыря, рекомендовано обследование больных со стойкой необъяснимой гематурией, ранее получавших ЦФ (2B/B).



Современные схемы лечения АНЦА-СВ

Плазмаферез (ПАФ) применяют в случаях АНЦА-СВ с быстропрогрессирующим гломерулонефритом с уровнем креатинина крови >500 мкмоль/л (1В/В) или легочным кровотечением (3/С) [23, 24], ПАФ потенциально эффективен в случаях сочетания АНЦА и антител к базальной мембране клубочков (аБМК) при назначении на ранней стадии [24].

Для индукции ремиссии АНЦА-СВ без поражения жизненно важных органов возможно применение ГК в сочетании с МТ (1В/В) или ММФ 1В/С). Подчеркнуто, что МТ или ММФ не применяют для индукции ремиссии при менингеальном синдроме, псевдотуморе орбиты, поражении сердца, мезентериальных сосудов, легочном кровотечении, впервые диагностированном множественном мононеврите. МТ (20–25 мг/нед) может быть назначен при отсутствии признаков поражения почек [25–27], при недеструктивном поражении придаточных пазух носа (без нарушения обоняния или глухоты), неязвенном поражении кожи, миозите скелетных мышц, узелках в легких без деструкции и кровохарканья, при противопоказаниях или отсутствии возможности применения ЦФ или РТМ.

Для лечения нетяжелых рецидивов АНЦА-СВ может быть эффективно временное повышение дозы ГК, но в дальнейшем, как правило, вновь наблюдаются рецидивы [28], в связи с этим для поддержания ремиссии рекомендовано усиление или модификация иммуносупрессивного лечения, включая РТМ. У пациентов с длительной персистенцией низкой активности АНЦА-СВ может быть эффективно применение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) [29]. Перед началом лечения необходим контроль уровня сывороточных иммуноглобулинов, поскольку селективный дефицит IgA сопряжен с развитием анафилактических реакций на введение ВВИГ, а гиперглобулинемия может привести к повышению вязкости крови. В международных рекомендациях, посвященных ЭГПА [7], ВВИГ рассматривается в качестве терапии второй линии у пациентов с рефрактерным ЭГПА, в период беременности, а также при вторичном иммунодефицитном состоянии, ассоциированном с тяжелыми и/или часто рецидивирующими инфекционными осложнениями (уровень доказательности С). Получены данные об эффективности ВВИГ у пациентов с резидуальной периферической невропатией при ЭГПА [30].

В рекомендациях EULAR/ERA–EDTA указано на НР ЦФ, для профилактики инфекции *Pneumocystis jirovecii* одобрено длительное назначение триметоприма/сульфаметоксазола (800/160 мг через день или 400/80 мг/сут), кроме того, дополнительное назначение больным ГПА триметоприма/сульфаметоксазола (800/160 мг дважды в сутки) может способствовать снижению риска рецидива [31], при этом монотерапия триметопримом/сульфаметоксазолом для поддержания ремиссии не показана. Применение триметоприма/сульфаметоксазола требует тщательного контроля безопасности терапии, поскольку этот препарат способен потенцировать угнетение костномозгового кроветворения, вызываемого иммунодепрессантами и цитостатиками. Так, у 6,8% больных АНЦА-СВ лечение триметопримом/сульфаметоксазолом отменяют в связи с появлением НР, прежде всего лейкопении (4,1%) и гепатотоксичности (1,4%) [32]; по данным РКИ, у 20% больных ГПА лечение триметопримом/сульфаметоксазолом было прекращено из-за НР [31].

Индукционное лечение ЦФ или РТМ непременно сочетают с назначением ГК 1 мг/кг в сутки (не более 80 мг/сут), дозу преднизолона постепенно снижают до 7,5–10 мг после 12 нед лечения. Требуется персонифицированный подход к выбору поддерживающей дозы ГК, что особенно важно при ЭГПА [7], поскольку ГК позволяют предотвратить рецидив системных проявлений и контролировать течение бронхиальной астмы. В международных рекомендациях по диагностике и лечению ЭГПА 2015 г. [7] ГК названы основными препаратами для лечения ЭГПА с уровнем доказательности А, назначение цитостатиков (в первую очередь ЦФ) при ЭГПА имеет уровень доказательности В.

Важные результаты недавно получены в РКИ CLEAR [33]: применение перорального ингибитора рецептора С5а авакопана в качестве компонента индукционного лечения АНЦА-СВ эффективно, безопасно и способно заменить высокие дозы ГК. Использование авакопана у больных ГПА и МПА позволило в большом числе случаев достичь полной клинической ремиссии через 12 нед лечения как в сочетании с низкими дозами ГК (86%), так и без ГК (81%), что превосходило результаты контрольной группы, в которой назначали высокие дозы ГК и плацебо (70%; $p \leq 0{,}01$), при этом летальный исход отсутствовал во всех группах, частота серьезных инфекционных НР составляла 4–5%. В группах, получавших авакопан, отмечено снижение по сравнению с контрольной группой частоты НР, обусловленных приемом ГК, таких как сахарный диабет (соответственно 5–0 и 17%), психические расстройства (5–9 и 26%), увеличение массы тела >10 кг (0–5 и 9%), переломы (0 и 4%) и катаракта (0 и 4%).

Для поддержания ремиссии АНЦА-СВ эксперты EULAR/ERA–EDTA рекомендуют лечение низкими дозами ГК в сочетании с АЗА, РТМ, МТ или ММФ (ГПА и МПА: АЗА – 1В/А; РТМ – 1В/А; МТ – 1В/А; ММФ – 1В/А. ЭГПА: АЗА – 3/С). Лефлуномид в связи с худшей переносимостью отнесен к препаратам второго ряда [34]. Эффективность поддерживающей терапии РТМ подтверждена в РКИ MAINRITSAN [35, 36], в котором пациентам с ремиссией АНЦА-СВ, индуцированной ЦФ, в качестве поддерживающей терапии назначали низкие дозы РТМ (1000 мг, затем 500 мг каждые 6 мес) или АЗА. В результате лечения частота рецидивов в течение 28 мес в группе РТМ была достоверно ниже, чем в группе АЗА (5 и 29% соответственно; $p=0{,}002$), при этом отсутствовали различия в частоте НР. Результаты 5-летнего наблюдения [36] свидетельствовали о превосходстве РТМ над АЗА в качестве антирецидивной стратегии (ремиссия у 57,9 и 37,2% соответственно; $p=0{,}012$).

РКИ, в которых оценивалась оптимальная продолжительность лечения АНЦА-СВ, отсутствуют; по данным ко-

гортных долгосрочных наблюдений, ранняя отмена поддерживающей терапии связана с риском рецидива [25, 37]. Попытки снижения дозы ГК должны предшествовать уменьшению дозы иммуносупрессантов. В рекомендациях EULAR/ERA–EDTA указано, что длительность поддерживающего лечения АНЦА-СВ после индукции стойкой ремиссии должна быть не менее 24 мес (4/D). Риск рецидива повышен у больных с поражением легких, специфичностью АНЦА к протеиназе 3; у таких пациентов наблюдается тенденция к продлению лечения до 36 мес и более.

В период ремиссии АНЦА-СВ необходимы контроль коморбидной патологии (4/D) и длительный мониторинг пациентов, поскольку в соответствии с современными представлениями АНЦА-СВ является контролируемым, но неизлечимым заболеванием и часто имеет отдаленные последствия, требующие продолжительного комплексного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Luqmani RA. Treat-to-target in vasculitis: is this a sensible approach? *Clin Exp Rheumatol.* 2012 Jul-Aug;30(4 Suppl 73): S149-53. Epub 2012 Oct 16.
2. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3): 221-32. doi: 10.1056/NEJMoa0909905.
3. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15; 363(3):211-20. doi: 10.1056/NEJMoa0909169.
4. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Sep;75(9): 1583-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133. Epub 2016 Jun 23.
5. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Dec;53(12):2306-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket445. Epub 2014 Apr 11.
6. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Apr;51(4):634-43. doi: 10.1093/rheumatology/ker150. Epub 2011 May 25.
7. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med.* 2015 Sep; 26(7):545-53. doi: 10.1016/j.ejim.2015.04.022.
8. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1): 1-11. doi: 10.1002/art.37715.
9. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, et al; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Different responses to treatment across classified diseases and severities in Japanese patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: a nationwide prospective inception cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2015 Nov 2; 17:305. doi: 10.1186/s13075-015-0815-y.
10. McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, et al. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Feb;7(2): 240-7. doi: 10.2215/CJN.05610611.
11. Pagnoux C, Quemeneur T, Ninet J, et al; French Vasculitis Study Group. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Apr;67(4):1117-27. doi: 10.1002/art.39011.
12. Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Mar;54(3): 471-81. doi: 10.1093/rheumatology/keu366.
13. Silva-Fernandez L, Loza E, Martinez-Taboada VM, et al; Systemic Autoimmune Diseases Study Group of the Spanish Society for Rheumatology (EAS-SER). Biological therapy for systemic vasculitis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Feb;43(4):542-57. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.010. Epub 2013 Aug 24.
14. Holle JU, Voigt C, Both M, et al. Orbital masses in granulomatosis with polyangiitis are associated with a refractory course and a high burden of local damage. *Rheumatology (Oxford).* 2013 May;52(5):875-82. doi: 10.1093/rheumatology/kes382. Epub 2013 Jan 4.
15. Pullerits R, Ljevak M, Vikgren J, et al. Off-trial evaluation of the B cell-targeting treatment in the refractory cases of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: long-term follow-up from a single centre. *Scand J Immunol.* 2012 Oct; 76(4):411-20. doi: 10.1111/j.1365-3083.2012.02747.x.
16. Dønvik KK, Omdal R. Churg-Strauss syndrome successfully treated with rituximab. *Rheumatol Int.* 2011 Jan;31(1):89-91. doi: 10.1007/s00296-009-1146-6. Epub 2009 Sep 30.
17. Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, et al. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Sep;26(9): 2865-71. doi: 10.1093/ndt/gfq852. Epub 2011 Feb 16.
18. Munoz SA, Gandino IJ, Orden AO, Allievi A. Rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Reumatol Clin.* 2015 May-Jun;11(3):165-9. doi: 10.1016/j.reuma.2014.08.005. Epub 2014 Dec 15.
19. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis.* 2016 Feb; 75(2):396-401. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206095. Epub 2014 Dec 2.
20. Aguirre-Valencia D, Posso-Osorio I, Bravo JC, et al. Sequential rituximab and omalizumab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Clin Rheumatol.* 2017 Sep;36(9):2159-2162. doi: 10.1007/s10067-017-3780-9. Epub 2017 Jul 31.
21. Tesfa D, Ajeganova S, Hägglund H, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum.* 2011 Aug;63(8):2209-14. doi: 10.1002/art.30427.
22. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: A data-driven review. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan;62(1):9-21. doi: 10.1002/art.25061.
23. Klemmer PJ, Chalermskulrat W, Reif MS, et al. Plasmapheresis Therapy for Diffuse Alveolar Hemorrhage in Patients with Small-Vessel Vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 2003 Dec; 42(6):1149-53. doi:10.1053/j.ajkd.2003.08.015
24. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int.* 2004 Oct;66(4):1535-40. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00917.x
25. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug;52(8):2461-9. doi:10.1002/art.21142
26. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener's granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with

glomerulonephritis. *Arthritis Rheum.* 2000 Aug; 43(8):1836-40. doi:10.1002/1529- 0131 (200008)43: 8<1836: :AID-ANR20>3.0.CO;2-R
27. Metzler C, Hellmich B, Gause A, et al. Churg Strauss syndrome—successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(6 Suppl 36): S52-61.
28. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Outcomes of nonsevere relapses in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with glucocorticoids. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Jun;67(6):1629-36. doi: 10.1002/art.39104.
29. Fortin PM, Tejani AM, Bassett K, et al. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis. *Cochrane Database Syst Rev 2013*;1: CD007057. doi:10.1002/14651858. CD007057.pub3
30. Koike H, Akiyama K, Saito T, et al. Research Group for IVIg for EGPA/CSS in Japan. Intravenous immunoglobulin for chronic residual peripheral neuropathy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome): a multicenter, double-blind trial. *J Neurol.* 2015 Mar;262(3): 752-9. doi: 10.1007/s00415-014-7618-y. Epub 2015 Jan 11.
31. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (Co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med.* 1996 Jul 4;335(1):16-20. doi:10.1056/NEJM199607043350103
32. Katsuyama T, Saito K, Kubo S, et al. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics, based on risk factors found in a retrospective study. *Arthritis Res Ther.* 2014 Feb 5; 16(1):R43. doi: 10.1186/ar4472.
33. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Sep;28(9): 2756-2767. doi: 10.1681/ASN.2016111179. Epub 2017 Apr 11.
34. Metzler C, Miehle N, Manger K, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Jul;46(7):1087-91. Epub 2007 May 22.
35. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014 Nov 6;371(19):1771-80. doi: 10.1056/NEJMoa1404231.
36. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau E, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2018 Aug;77(8): 1150-1156. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-21
37. Springer J, Nutter B, Langford CA, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): impact of maintenance therapy duration. *Medicine (Baltimore).* 2014 Mar;93(2):82-90. doi: 10.1097/MD.0000000000000020

Поступила 15.02.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.