

ПРОЕКТ
Национальных рекомендаций по диагностике и лечению
ANCA-ассоциированных гломерулонефритов
(поражение почек при ANCA-ассоциированных
васкулитах)

Разработчик:

Научное общество нефрологов России
Ассоциация нефрологов

Рабочая группа:

Проф. Козловская Н.Л.
Доц. Гордовская Н.Б.
Доц. Коротчаева Ю.В.

2014

Сокращения:

АД- артериальное давление

АЗА- азатиоприн

АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов

АНЦА-СВ – АНЦА-ассоциированный системный васкулит

АНЦА-ГН – АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит

АТ - антитела

БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит

БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина

ВДП – верхние дыхательные пути

ВИГ – внутривенный иммуноглобулин

ГД – гемодиализ

ГПА - гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)

ГК- глюкокортикоиды

ГН- гломерулонефрит

ЗПТ – заместительная почечная терапия

и-АПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЛС – лекарственные средства

ММФ – микофенолат мофетил

МПА - микроскопический полиангиит

МПО –миелопероксидаза

МФК – микофеноловая кислота

НС - нефротический синдром

ПР-3 – протеиназа-3

рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации

УЗИ – ультразвуковое исследование

УП – узелковый периартериит

ХБП - хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЦФ – циклофосфамид

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭГПА - эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синоним – синдром

Чёрга-Страусс)

Оглавление:

1) Методика оценки рекомендаций.....	стр.4
2) Определение, эпидемиология, этиология	стр.6
3) Патогенез	стр.9
4) Классификация АНЦА-ГН.....	стр.9
5) Клинические проявления АНЦА-ГН.....	стр.10
6) Принципы диагностики.....	стр.12
7) Лечение	стр.16
8) Прогноз.....	стр.21
9) Скрининг.....	стр.23
10) Литература.....	стр.23

1. Методика оценки силы рекомендаций и уровня их предсказательности, использованная при составлении данных клинических рекомендаций

- Для рекомендаций сила указана как уровень 1, 2 или «нет степени» (табл.1), качество доказательной базы обозначено как А, В, С (табл.2).

Таблица 1. Оценка силы рекомендаций (составлена в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO)

Уровень	Оценка рекомендаций		
	Со стороны пациентов	Со стороны врача	Дальнейшее направление использования
Уровень 1 «Эксперты рекомендуют»	Подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемым путем и лишь небольшая часть из них отвергли бы этот путь	Подавляющему большинству своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций
Уровень 2 «Эксперты полагают»	Большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта

		соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	
«Нет градации» (НГ)	Данный уровень применяется в тех случаях, когда в основу рекомендации укладывается здравый смысл исследователя-эксперта или тогда, когда обсуждаемая тема не допускает адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике.		

Таблица 2. Оценка качества доказательной базы (составлена в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO)

Качество доказательной базы	Значение
A – высокое	Эксперты уверены, что ожидаемый эффект близок к рассчитываемому
B - среднее	Эксперты полагают, что ожидаемый эффект близок к рассчитываемому эффекту, но может и существенно отличаться
C – низкое	Ожидаемый эффект может существенно отличаться от рассчитываемого эффекта
D – Очень низкое	Ожидаемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от рассчитываемого

- **Методы, используемые для формулировки рекомендаций:** Консенсус экспертов

2. Определение, эпидемиология, этиология (Таблица 3)

Определение
<p>АНЦА-ассоциированный системный васкулит (АНЦА-СВ) - группа заболеваний, характеризующихся хроническим мало(пауци)-иммунным воспалением стенки мелких сосудов, полиморфной клинической картиной с частым вовлечением легких и почек и наличием циркулирующих аутоантител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА).</p> <p>АНЦА – семейство антител (АТ), реагирующих с различными компонентами первичных гранул цитоплазмы нейтрофилов:</p> <ul style="list-style-type: none">• АТ к протеиназе 3 (сАНЦА)• АТ к миелопероксидазе (рАНЦА) <p>АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (АНЦА-ГН) малоиммунный фокальный и сегментарный некротизирующий ГН. В основе АНЦА-ГН лежит некротизирующий васкулит капилляров клубочка, патогенетически связанный с циркулирующими АНЦА.</p> <p>Синонимы термина: АНЦА-ассоциированный системный васкулит (АНЦА-СВ) с поражением почек; АНЦА-ассоциированный быстро прогрессирующий гломерулонефрит (АНЦА-БПГН);</p> <p>Комментарии: поскольку характерная гистологическая картина АНЦА-ГН складывается из изменений, выявляемых при светооптической и иммунофлюоресцентной микроскопии, возможно употребление терминов «АНЦА- ассоциированный ГН с полулуниями и АНЦА- ассоциированный малоиммунный ГН».</p> <p>В большинстве случаев АНЦА-ГН развивается как одно из клинических проявлений АНЦА-СВ, однако может выступать в качестве изолированного почечного васкулита с поражением капилляров клубочков. В ряде случаев АНЦА-ГН диагностируют в отсутствие</p>

циркулирующих АНЦА. Различные варианты АНЦА-ГН имеют единые морфологические изменения в почках, сходный патогенез, клиническое течение, прогноз и общие подходы к лечению. Современная номенклатура СВ выделяет следующие АНЦА-ассоциированные васкулиты:

- Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) (ГПА)
- Микроскопический полиангиит (МПА)
- Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) (синоним-синдром Чёрга-Страусс)

Нозологическая форма	Определение
Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)	Некротизирующее гранулематозное воспаление с вовлечением дыхательных путей и некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибра (капилляры, вены, артериолы, артерии)
Микроскопический полиангиит	Некротизирующий васкулит преимущественно мелких сосудов (капилляры, вены, артериолы) с отсутствием иммунных депозитов. Могут также поражаться артерии мелкого и среднего калибра
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом	Эозинофильное гранулематозное воспаление с вовлечением дыхательных путей и некротизирующим васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра. Сочетается с бронхиальной астмой и эозинофилией

Эпидемиология

- В Европе и США распространенность АНЦА-ГН составляет 1-2 случая на 100 тыс. населения
- Ежегодная заболеваемость – 20 случаев на 1 млн. населения в год (ГПА – 5 -10; МПА – 6 - 8; ЭГПА 1 – 3 на 1 млн. населения)
- В РФ распространенность АНЦА-ГН не установлена
- Заболевают преимущественно лица среднего и пожилого возраста с

небольшим преобладанием мужчин

- Заболеваемость несколько выше в зимнее время

Этиология

Этиология большинства первичных СВ неизвестна. Установлена определенная связь с:

- носительством золотистого стафилококка (ГВ – в обострении)
- лекарствами (ЭГПА)
- генетическими факторами:
 - наличием HLA-DPB1*0401 (с которым связывают увеличение риска гранулематозного заболевания в Европе)
 - полиморфизмом генов, кодирующих протеиназу 3 (ПР3) и ее основной ингибитор α_1 - антитрипсин (SERPIN A1), что предрасполагает к гиперпродукции антител к протеиназе-3.

3. Патогенез (Таблица 4)

<p style="text-align: center;">Роль АНЦА в патогенезе васкулитов (В1)</p> <p>Ведущую патогенетическую роль в настоящее время отводят АНЦА-гетерогенной популяции антител, реагирующих с содержимым первичных гранул нейтрофилов и лизосом-моноцитов: ПР-3, МПО на поверхности эндотелия, что способствует его повреждению.</p>
<p>Роль АНЦА в патогенезе васкулитов подтверждается:</p> <ul style="list-style-type: none">• Высокой частотой обнаружения АНЦА у больных некротизирующим ГН и васкулитами• Эффективностью иммуносупрессивной терапии при АНЦА – ассоциированных васкулитах• Корреляцией между титрами АНЦА и активностью болезни• Отсутствием АТ к БМК или ИК при малоиммунном АНЦА - ассоциированном васкулите• Связью лекарственно-индуцированных АНЦА с малоиммунным некротизирующим васкулитом, который исчезает при отмене лекарства

4. Морфологические изменения при АНЦА-ГН

АНЦА-БПГН относят к III типу быстро прогрессирующего гломерулонефрита по современной классификации (см. клинические рекомендации по диагностике и лечению БПГН). Наиболее часто БПГН развивается у больных МПА (40-50%), особенно тяжело протекая в случаях наличия антител к ПР-3. Для ЭГПА свойственно более доброкачественное течение ГН. Основными гистологическими признаками АНЦА-ГН являются фибриноидный некроз капилляров клубочка и артериол, экстракапиллярная пролиферация с эпителиальными и/или фиброзно-клеточными полулуниями при отсутствии иммунных депозитов в ткани почки. Характерной особенностью АНЦА-ГН, отличающей его от анти-БМК варианта БПГН,

служит одновременное присутствие в биоптате полулуний разной степени эволюции – от эпителиальных до фиброзных. Наряду с гломерулярными изменениями, при АНЦА-ГН выражены интерстициальные и сосудистые изменения.

Таблица 5. **Морфологическая характеристика АНЦА-ГН**

Гломерулярные изменения	
Активные	Хронические изменения
Мезангиальная пролиферация	Склеротические
Эндокапиллярная гиперклеточность	Глобальный склероз
Некроз капиллярных петель	Сегментарный склероз
Формирование клеточных, фиброзных полулуний > 50%/< 50%	Фиброзные полулуния > 50%/< 50%
Разрывы капсулы Боумена	Синехии между эпителием капсулы и капиллярными петлями Коллапс капиллярных петель
Тубулоинтерстициальные изменения	
Активные	Хронические изменения
Тубулит	Атрофия канальцев
Разрушение БМ канальцев	Интерстициальный фиброз
Клеточная инфильтрация интерстиция	
Гранулематозное изменение	
Перитубулярный капиллярит	
Сосудистые изменения	
Активные	Хронические изменения
Некротизирующие	Артериосклероз
Эндартериит	
Клеточная инфильтрация	
Тромбоз	
Гранулематозные повреждения	

Рекомендация 1. Во всех случаях БПГН необходимо выполнять биопсию почки, по возможности, безотлагательно. Морфологическое исследование ткани почки должно проводиться с обязательным применением люминисцентной микроскопии.

Комментарий: АНЦА-СВ – наиболее частая причина БПГН. Вовлечение почек при этих заболеваниях является фактором неблагоприятного прогноза в отношении как почечной, так и общей выживаемости. В связи с этим биопсия почки чрезвычайно важна не только с диагностической, но и с прогностической точки зрения. Современная морфологическая классификация АНЦА-ГН разработана с целью формализовать прогностическое значение нефробиопсии. В основу этой классификации положено соотношение между потенциально обратимыми острыми (фибриноидный некроз, клеточные полулуния) и необратимыми хроническими (фиброзные полулуния) гистологическими изменениями в момент манифестации болезни. Данная классификация позволяет предсказать 1- и 5-летнюю почечную выживаемость больных с АНЦА-СВ (установлена связь между расчетной СКФ и классами классификации через 1год и 5 лет течения ГН) и может иметь не только прогностическое значение, но и поможет определить интенсивность иммуносупрессивной терапии.

Таблица 6. Гистопатологическая классификация АНЦА- ГН

Класс	Основные критерии
Fokal/фокальный	≥ 50% нормальных клубочков
Crescentic/ (с полулуниями)	≥ 50% клубочков с клеточными полулуниями
Mixed/смешанный	< 50% нормальных клубочков, < 50% с полулуниями, < 50% с глобальным склерозом
Sclerotic/склеротический	≥ 50% глобально склерозированные клубочки

5. Клинические проявления АНЦА-ГН

Таблица 7.

Клинические проявления нефропатий при АНЦА-ассоциированных васкулитах
<p>Поражение почек типично для всех АНЦА-ассоциированных васкулитов, однако частота нефропатий неодинакова: максимальна при МПА (90%) и ГПА (80%), значительно более редка при ЭГПА (20-45%). Спектр клинических проявлений поражения почек включает:</p> <ul style="list-style-type: none"> • БПГН (наиболее типичный вариант течения)

- Нефротический синдром
- Остронефритический синдром
- Бессимптомную протеинурию и микрогематурию
- Макрогематурию(редко)
- АГ, особенностью которой является редкость развития и «мягкое» течение

Комментарии: Патогномоничных для АНЦА-ГН признаков при физикальном обследовании нет. Как правило, развитию АНЦА-ГН сопутствуют общие симптомы (слабость, снижение аппетита, потеря массы тела, лихорадка, артралгии и миалгии).

Спектр внепочечных проявлений существенно варьирует при различных нозологических формах АНЦА-СВ:

- **клиническое течение ГПА** определяет триада поражения органов с вовлечением верхних дыхательных путей (ВДП), легких и почек.
- **клиническое течение МПА** у 50% больных проявляется в виде тяжелого легочно-почечного синдрома. Как правило, при МПА наблюдают острое начало и более агрессивное течение, чем при ГПА или ЭГПА
- **клиническое течение ЭГПА** характеризуется наличием практически у всех больных тяжелого бронхообструктивного синдрома.

(подробнее см. рекомендации по диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов)

6. Принципы диагностики АНЦА-ГН

Решающее значение в диагностике АНЦА-ГН имеет тщательное обследование пациента с выявлением патогномоничных симптомов.

Таблица 8. Классификационные критерии АНЦА-СВ (Leavitt R. Et al., 1990; Masi et al.,1990)

Нозологическая форма	Критерии	Клинико-лабораторные, рентгенологические
----------------------	----------	--

		морфологические проявления
Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)	Воспаление носа и полости рта	Язвы в полости рта; гнойные или кровянистые выделения из носа
	Изменения в легких при рентгенологическом исследовании	Узелки, инфильтраты или полости в легких
	Исследование мочи	Гематурия (> 5 эритроцитов в поле зрения) или эритроцитарные цилиндры в осадке мочи
	Данные биопсии	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве
Наличие 2 и более критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92%		
Микроскопический полиангиит	Не разработаны	
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом	Бронхиальная астма	Затруднение дыхания или диффузные хрипы при выдохе
	Эозинофилия	свыше 10% общего количества лейкоцитов
	Моно- и полинейропатия	Мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу перчаток или чулок
	Мигрирующие легочные инфильтраты	Мигрирующие или преходящие легочные инфильтраты, выявляемые при рентгенологическом исследовании
	Патология придаточных пазух носа	Боль или рентгенологические изменения
	Экстраваскулярная эозинофилия	Скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве по данным биопсии
Наличие 4 и более критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 85% и специфичностью 99%		

Комментарии: требуется целенаправленный поиск поражения дыхательных путей (ДП) с обязательным проведением риноскопии, ларингоскопии, КТ придаточных пазух и легких, поскольку даже выраженные изменения в придаточных пазухах при КТ и тяжелое поражение легких могут протекать бессимптомно или сопровождаться скудной клинической симптоматикой. Рентгенография грудной клетки обладает меньшей информативностью, чем КТ.

Таблица 9. Лабораторная диагностика АНЦА-ГН:

- определение АНЦА в сыворотке крови методом непрямой иммунофлюоресценции или с помощью иммуноферментного анализа с определением специфичности к ПР-3 и МПО:
 - для ГПА высокочувствительны и специфичны (>90%) АНЦА с цитоплазматическим типом иммунофлюоресцентного свечения (цАНЦА) или антитела к ПР-3
 - при ЭГПА (70%) обнаруживают АНЦА с перинуклеарным типом свечения (пАНЦА)
 - при МПА частота обнаружения антител к ПР-3/сАНЦА или МПО/рАНЦА примерно равна.
- Общий анализ крови: значительное повышение СОЭ, нормохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, для ЭПГА характерна эозинофилия (>10% общего количества лейкоцитов)
- Общий анализ мочи: протеинурия (от минимальной до массивной), эритроцитурия, как правило, выраженная, наличие эритроцитарных цилиндров, лейкоцитурия.
- Биохимический анализ крови: гипопроtein- и гипоальбуминемия, повышение концентрации креатинина, мочевой кислоты, калия, дислипидемия.
- Снижение СКФ (определенное по клиренсу креатинина - проба

Реберга и/или расчетными методами СКD-EPI, MDRD; использование формулы Кокрофта-Голта не желательно в связи с «завышением» СКФ на 20-30 мл

- Иммунологические исследования.
 - Повышение С-реактивного белка (СРБ) (отмечается корреляция между уровнем СРБ и активностью АНЦА)
 - При ЭПГА - часто повышение уровня IgE
- Гистологические исследования биоптата, взятого из пораженной ткани (слизистой оболочки носа, ткани легкого, кожи или почек) желательны при обследовании пациентов с предполагаемым диагнозом АНЦА-ГН. Гистологические признаки васкулита:
 - Инфильтрация сосудистой стенки нейтрофилами, мононуклеарами и/или гигантскими клетками
 - Фибриноидный некроз (разрушение всех слоев стенки сосудов)
 - Лейкоцитоклазия (разрушение лейкоцитов)
 - Периваскулярная инфильтрация (неспецифический морфологический признак)

Таблица 10. **Дифференциальная диагностика**

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
<p>Дифференциальную диагностику при АНЦА-ГН следует проводить с другими системными заболеваниями, протекающими с поражением почек:</p> <ul style="list-style-type: none">• Синдромом Гудпасчера• Системной красной волчанкой• Криоглобулинемическим васкулитом

- Узелковым полиартериитом
- инфекциями (сепсисом, инфекционным эндокардитом, туберкулёзом).
- Альвеолярным раком или метастазами злокачественных опухолей в легкие

7. Лечение

7.1. Общие принципы лечения АНЦА-ГН

Учитывая сходные патогенез, клинические проявления, характер течения, прогноз, одинаковые морфологические изменения в почках, нозологические формы, объединенные в группу АНЦА-СВ, следует рассматривать как единое состояние. Лечение АНЦА-ГН необходимо дифференцировать, прежде всего, в зависимости от тяжести заболевания, с учетом рисков прогрессирования почечной недостаточности и развития других осложнений (легочного кровотечения, тяжелого поражения органа зрения, ЦНС). Этой цели служит категоризация АНЦА-СВ по степени тяжести (Таблица)

Таблица 11 **Характеристика АНЦА-СВ в зависимости от тяжести болезни (EUVAS, 2009)***

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

* EUVAS – Европейская группа по изучению васкулитов

- Прогноз АНЦА-васкулитов с ГН без лечения крайне неблагоприятен.

- Иммуносупрессивная терапия показана во всех случаях АНЦА-васкулитов с ГН. Редкие исключения могут касаться лишь пациентов с тяжелыми ограничено-почечными вариантами заболевания, без экстраренальных проявлений васкулита мелких сосудов.
- Лечение кортикостероидами и циклофосфамидом радикально улучшает ближайший и отдаленный прогноз системных АНЦА-васкулитов

Основные принципы лечения системных васкулитов:

- Этиологическое
- Патогенетическое:
 - ✓ неспецифическая иммуносупрессивная терапия (ГКС, ЦСТ - циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн)
 - ✓ плазмаферез и внутривенное введение донорского поливалентного иммуноглобулина
 - ✓ микофенолата мофетил (ММФ)
 - ✓ биологические препараты (ритуксимаб и др.)

Выделяют два этапа лечения АНЦА - ассоциированного васкулита:

- Индукция ремиссии (обычно в течение 3-6 месяцев). Цель: быстрое купирование активности болезни
- Поддержание ремиссии (в течение не менее 18-24 мес, нередко – пожизненно). Цель: предотвратить рецидив болезни, используя менее агрессивные режимы терапии, чем для индукции.

В случае развития рецидивов назначают те же препараты, что использовались для инициальной терапии.

7.2. Стандартная схема индукционной терапии

Назначается в дебюте АНЦА-ГН или при развитии рецидива на фоне снижения либо отмены поддерживающего лечения глюкокортикоидами (ГК) и цитостатиками.

Рекомендация 2.1: В качестве инициальной терапии АНЦА-ГН необходимо назначение циклофосфамида (ЦФА) внутрь (2 мг/кг/сут) или внутривенно (15 мг/кг, но не > 1 г., с интервалом 2 недели первые 3 инфузии, а затем каждые 3 недели) в

сочетании с кортикостероидами в высоких дозах (0,5 -1 мг/кг внутрь ± пульс терапия в дозе до 1000 мг в течение 1-3 дней. (1A)

Комментарии:

- Несвоевременное назначение циклофосфамида способствует более тяжелому течению с высокой клинической активностью, последующему рецидиву заболевания.
- У пациентов в возрасте старше 60 лет, а также с нарушением функции почек дозу ЦФА следует снизить на 25%

Лечение ЦФА продолжают в течение 3-12 мес.

Рекомендация 2.2: У пациентов с менее тяжелыми формами заболевания или имеющих противопоказания к циклофосфамиду, следует назначать ритуксимаб и кортикостероиды в качестве альтернативного режима инициальной терапии. (1B)

Комментарии:

- Терапия ритуксимабом при АНЦА-ГН сопоставима по эффективности с ЦФА и не различается по частоте побочных эффектов
- Поскольку сравнительные исследования различных режимов дозирования ритуксимаба не проводились, могут быть использованы оба часто используемых режима:
 - ✓ в/в по 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 нед.
 - ✓ или в/в по 1000 мг дважды с интервалом в 2 недели.
- Для снижения риска инфузионных реакций введение ритуксимаба следует проводить на фоне премедикации метилпреднизолоном в/в по 250-500 мг и антигистаминными препаратами (хлоропирамина гидрохлорид (супрастин) по 20 мг в/м)

Рекомендация 2.3: Пациентам, нуждающимся в лечении диализом, и пациентам с быстро нарастающим СКр показано дополнительное к лечению кортикостероидами и циклофосфамидом проведение плазмафереза (1C)

Рекомендация 2.4: Дополнительно проведение плазмафереза рекомендовано пациентам с диффузными легочными кровотечениями (2C) и пациентам с перекрестным синдромом (сочетанием АНЦА- васкулита и анти-ГБМ ГН, в соответствии с предложенными критериями и режимами для анти-ГБМ ГН). (2D)

Рекомендация 2.5: У пациентов, остающихся диализзависимыми и не имеющих внепочечных проявлений заболевания, терапию циклофосфамидом следует отменить через 3 месяца (2C).

7.3. Поддерживающая терапия

После достижения ремиссии дозу КС постепенно снижают (по 1,25 мг) на 25% в месяц до достижения дозы 20 мг/с, затем на 10% каждые 2 недели до 10 мг/с. В дальнейшем возможно снижение дозы ПЗ на 1,25 мг каждые 4 недели (в идеале до 7,5 мг или полной отмены), ЦФА – отменяют и/ или назначают азатиоприн (2 мг/кг/сут), реже - метотрексат, а при их непереносимости – лефлуномид или микофенолата мофетил.

Рекомендация 3.1: Пациентам, достигшим ремиссии, следует проводить поддерживающую терапию. (1B)

Рекомендация 3.2.: Пациентам, у которых сохраняется полная ремиссия, поддерживающую терапию следует проводить не менее 18 месяцев. (2D)

Рекомендация 3.3.: Пациентам, остающимся диализ-зависимыми и не имеющим внепочечных проявлений заболевания, поддерживающую терапию проводить не следует. (1C)

Рекомендация 3.4.: В качестве поддерживающей терапии следует назначать азатиоприн в дозе 1-2мг/кг/сутки внутрь (1B).

Рекомендация 3.5.: Пациентам с непереносимостью азатиоприна в качестве поддерживающей терапии следует применять ММФ в дозе до 1г два раза в день (2C)
Комментарий: Микофенолата мофетил менее эффективен в отношении поддержания ремиссии при АНЦА-СВ, чем азатиоприн. Рецидивы болезни чаще развиваются у пациентов, получающих ММФ, по сравнению с больными, получающими азатиоприн, в связи с чем ММФ не может считаться препаратом первой линии в качестве поддерживающей терапии. Однако применение ММФ возможно у пациентов со сниженной функцией почек и непереносимостью азатиоприна.

Рекомендация 3.6.: У пациентов с поражением верхних дыхательных путей в качестве дополнительного препарата для поддерживающей терапии следует применять триметоприм-сульфаметоксазол . (2B)

Рекомендация 3.7.: У пациентов с непереносимостью азатиоприна и ММФ в качестве поддерживающей терапии возможно использовать метотрексат (в начальной дозе 0,3мг/кг/нед, максимально 25 мг в неделю), но только если СКФ превышает 60мл/мин.(1C)

Комментарий: Метотрексат можно использовать как альтернативу азатиоприну, поскольку эти препараты обладают равной эффективностью для лечения АНЦА-СВ. Однако метотрексат противопоказан больным с почечной недостаточностью, так как он экскретируется почками и при снижении СКФ накапливается в организме, вызывая тяжелую цитопению и поражение слизистых оболочек.

Рекомендация 3.8.: Больным ГПА в случаях с доказанным носительством *S.aureus* независимо от поражения ВДП и длительное время получавшим лечение циклофосфамидом, а также пациентам с поражением верхних дыхательных путей

для профилактики пневмоцистной инфекции и снижения риска рецидива заболевания рекомендовано назначение ко-тримоксазола в дозе 960 мг 3 раза в неделю в качестве дополнительного препарата поддерживающей терапии для (2B)

7.4.: Лечение обострений

Рекомендация 4.1.: Лечение тяжелых обострений АНЦА-васкулитов (с развитием органотрожающих и жизнеугрожающих симптомов) проводится согласно рекомендациям по проведению инициальной терапии (см. рекомендацию 2.1)(1C)

Рекомендация 4.2.: При менее тяжелых обострениях АНЦА-васкулитов следует возобновить иммуносупрессивную терапию или увеличить ее интенсивность, но без применения циклофосфида (назначение или увеличение дозы кортикостероидов в сочетании с азатиоприном или ММФ, либо без них). (2C)

Комментарий: Обострение АНЦА-СВ – это рецидив уже имевшихся или появление новых симптомов васкулита. Менее тяжелые обострения, в отличие от тяжелых, характеризуются отсутствием органотрожающих и жизнеугрожающих проявлений. У больных, получающих поддерживающую терапию, большинство обострений развивается при снижении дозы глюкокортикоидов или цитостатиков, а также после прекращения поддерживающей терапии. В связи с этим недостаточная интенсивность индукционной терапии и ранняя отмена иммуносупрессии является фактором риска обострений.

7.5.: Лечение рефрактерных форм заболевания

Рекомендация 5.1.: При АНЦА-ГН, резистентном к индукционной терапии циклофосфамидом и кортикостероидами, следует добавить к лечению ритуксимаб (в/в по 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 нед. или в/в по 1000 мг дважды с интервалом в 2 недели) (1C). В качестве альтернативы возможно использовать в/в иммуноглобулин (в/в по 0,4-2,0 г/кг 1 раз в сутки в течение 3-5 сут.) (2C) или плазмаферез (7-10 процедур в течение 14 дней с удалением 60 мл/кг плазмы и замещением равным объемом 4,5-5% альбумина человека) (2D).

Рекомендация 5.2.: Пациентам с рефрактерным или рецидивирующим течением заболевания может быть назначен ММФ (по 1-2 г/сут в один или несколько приемов, продолжительностью не менее 6 мес). Поскольку установлены ренопротективные свойства ММФ, он может обладать определенными дополнительными преимуществами при лечении АНЦА-ГН.

Комментарий: Под рефрактерностью (резистентностью) АНЦА-СВ понимают персистенцию или появление почечных и/или экстрапочечных симптомов васкулита несмотря на адекватную инициальную терапию иммуносупрессантами (кортикостероидами и циклофосфамидом). Резистентность к стандартной иммуносупрессивной терапии отмечают примерно у 20% больных. Почечные проявления рефрактерности включают в себя персистенцию гематурии и прогрессирующее ухудшение функции почек.

7.6.: Мониторинг АНЦА-ГН

Пациенты АНЦА-СВ с поражением почек нуждаются в постоянном совместном наблюдении нефролога и ревматолога. После достижения ремиссии пациента следует наблюдать ежеквартально в течение первых 1-2 лет, в последствии 1 раз в 6 мес.

Рекомендация 6.1.: При каждом визите пациента следует контролировать массу тела, АД, сывороточные уровни креатинина и альбумина, СКФ, протеинурию, осадок мочи, АНЦА, СРБ, общий анализ крови.

Рекомендация 6.2.: Изолированное повышение титров АНЦА не является основанием для изменения режима иммуносупрессии. (2D)

Комментарий: Персистирование АНЦА после завершения индукционной терапии или увеличение их титра у пациента с достигнутой и сохраняющейся ремиссией является фактором риска обострения. Однако отсутствие при этом клинических симптомов болезни не означает развития обострения, в связи с чем не нуждается в усилении иммуносупрессивной терапии.

7.7.: Трансплантация почки при АНЦА-ГН

Пациентам с АНЦА-СВ, достигшим терминальной почечной недостаточности можно проводить трансплантацию почки, хотя проведение трансплантации почки больным АНЦА-СВ в стадии тХПН ограничивается повышенным риском активации оппортунистических инфекций на фоне тяжелой атрофии слизистой носовой полости и истощения резерва костномозгового кроветворения в результате многолетнего применения иммуносупрессантов. Выживаемость пациента и трансплантата не отличаются от таковых у больных с ХПН другой этиологии. Частота рецидивов АНЦА-СВ в посттрансплантационном периоде снижается до 15-20%, что может быть связано с проведением более активной иммуносупрессивной терапии. Рецидивы чаще возникают после пересадки почки от донора-родственника (что вероятно обусловлено влиянием генетических факторов, формирующих

предрасположенность к АНЦА-СВ). Надежные предикторы развития рецидива в пересаженном органе не установлены.

Рекомендация 7.1.: Больным с АНЦА-СВ проведение трансплантации почки следует отложить до тех пор, пока длительность полной ремиссии внепочечных проявлений не составит 12 месяцев.(1С)

Рекомендация 7.2.: Пациентам, находящимся в стадии полной ремиссии, но остающимся АНЦА-позитивными, не следует откладывать трансплантацию (1С).

8. Прогноз

При определении прогноза необходимо принимать во внимание клинические, лабораторные и морфологические факторы (табл.10) (2С)

Таблица 12. Прогноз при АНЦА-ГН

Без лечения смертность в течение первого года АНЦА-ГН достигает 90%.

Наиболее частые причины смерти:

- 1 год – инфекции, связанные с терапией; тяжелые проявления васкулита (легочное кровотечение, почечная и дыхательная недостаточность)
- 2 - 5 год – сердечно-сосудистые и онкологические заболевания (в 2 раза выше, чем ожидаемые в этой популяции без васкулита)

Предикторы неблагоприятного исхода:

- возраст (старше 60 лет)
- Нарушение функции почек на момент постановки диагноза (креатинин крови > 150 мкмоль/л)
- Почечная выживаемость:
 - 1 год – 84%
 - 5 лет – 73%
 - 10 лет – 63%
 - примерно у 20% больных с АНЦА-СВ развивается тХПН,

9. Скрининг

Скрининг АНЦА- СВ не проводят

10. Литература

1. Бекетова Т.В. АНЦА-ассоциированный системный васкулит. Нефрология. Национальное руководство краткое издание, ГЭОТАР-Медиа, М., 2014; 287-304
2. Кривошеев О.Г. Поражение почек при васкулитах, ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА-васкулитах). Рациональная фармакотерапия в нефрологии. Руководство для практических врачей под ред. Н.А.Мухина, Литтерра, М., 2006; 293-306
3. Пауци-иммунный (малоиммунный) фокальный и сегментарный некротизирующий гломерулонефрит. Клинические практические рекомендации KDIGO по лечению гломерулонефритов. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis Kidney International supplements Volume 2/ issue 2/ June 2012., Нефрология и диализ, 2014, Приложение, с.127-136
4. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol. 2010 Oct;21(10):1628-36.
5. Chen M1, Kallenberg CG. New advances in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. Clin Exp Rheumatol. 2009 Jan-Feb;27(1 Suppl 52):S108-14.
6. Guillevin L. Treatment of severe and/or refractory ANCA-associated vasculitis. Curr Rheumatol Rep. 2014 Aug;16(8):430.
7. Jayne D. New-generation therapy for ANCA-associated vasculitis. Clin Exp Nephrol. 2013 Oct;17(5):694-6.
8. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. Clin Exp Nephrol. 2013 Oct;17(5):603-6
9. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68:310-317 Muso E, Endo T, Itabashi M. et al. Evaluation of the newly proposed simplified histological classification in

Japanese cohorts of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in comparison with other Asian and European cohorts. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Oct;17(5):659-62

10. Scott D. G. I., Watts R. A. Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17:607-610
11. Stone JH, Merkel PA, Spiera R. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):221-32.