

# Современные подходы к иммуносупрессивной терапии при системной красной волчанке и ANCA-ассоциированных васкулитах

*Томск*

*6 сентября 2019*

*Е.В. Захарова*



*Конфликт интересов отсутствует*

## *Диагностические критерии СКВ АСР (АКР) 1997*

1. Эритема лица в виде «бабочки»
2. Дискоидная сыпь (эритематозная)
3. Фотосенсибилизация
4. Язвы полости рта
5. Артриты/артралгии
6. Серозит (плеврит, перикардит)
7. Поражение ЦНС (судороги, психоз)
8. Поражение почек: активный мочевой осадок (клеточные цилиндры) и персистирующая ПУ > 0,5 г/сутки или 3+
9. Гематологические проявления:
  - Гемолитическая анемия с ретикулоцитозом, или
  - Лейкопения <4000/мкл (как минимум дважды), или
  - Лимфопения <1500/мкл (как минимум дважды), или
  - Тромбоцитопения < 100000/мкл
10. Иммунологические проявления:
  - Антитела к нативной ДНК в повышенном титре, или
  - Анти-Sm антитела, или
  - Антифосфолипидные антитела:
    - Антитела к кардиолипину IgG или IgM
    - Волчаночный антикоагулянт
    - Ложно-положительный ВА в течение как минимум 6 месяцев, подтвержденный РИБТ или РИФ
11. Антиядерные антитела

Классификационные критерии SLICC  
(Systemic Lupus Erythematosus Collaborative Clinic)

2012

**Клинические**

- Острая кожная волчанка
- Хроническая кожная волчанка
- Язвы полости рта
- Алопеция
- Синовит  $\geq 2$  суставов
- Серозит
- Поражение почек
- Неврологические симптомы
- Гемолитическая анемия
- Лейкопения/лимфопения
- Тромбоцитопения

**Иммунологические**

- Антиядерные антитела
- Антитела к двуспиральной ДНК
- Анти-Sm антитела
- Антифосфолипидные антитела
- Гипокомплементемия
- Положительная прямая проба Кумбса

Таблица 11.4. Оценка активности системной красной волчанки по шкале SLEDAI-2K

Баллы	SLEDAI-счет	Симптомы	Определение
8	—	Эпилептический приступ	Недавно возникший. Следует исключить метаболические, инфекционные и лекарственные причины
8	—	Психоз	Нарушение способности выполнять действия в нормальном режиме вследствие выраженного изменения восприятия действительности, включая галлюцинации, беспokoйность мышления, значительное снижение ассоциативных способностей, истощение мыслительной деятельности, выраженная алогичность мышления, странное дезорганизованное или кататоническое поведение. Следует отличать от подобных состояний, вызванных урегией или лекарственными препаратами
8	—	Органические мозговые синдромы	Нарушения умственной деятельности с нарушением ориентации, памяти или других интеллектуальных способностей с острым началом и нестойкими клиническими симптомами, включая затуманенность сознания со сниженной способностью к концентрации и неспособностью сохранять внимание к окружающему, плюс минимум два из следующих: нарушение восприятия, бессвязная речь, бессонница или сонливость в дневное время, снижение или повышение психомоторной активности. Следует исключить вероятность метаболических, инфекционных и лекарственных воздействий
8	—	Зрительные нарушения	Изменения на сетчатке (включая клеточные тельца, кровоизлияния, серозный экссудат или геморагии в сосудистой оболочке) или неврит зрительного нерва. Следует отличать от нарушений, вызванных гипертонзией, инфекцией, лекарственными воздействиями
8	—	Нарушение функций черепно-мозговых нервов	Впервые возникшие чувствительные или двигательные расстройства, обусловленные поражением черепно-мозговых нервов
8	—	Головная боль	Выраженная персистирующая головная боль (может быть мигренозной), не поддающаяся лечению наркотическими анальгетиками
8	—	Нарушение мозгового кровообращения	Впервые возникшее нарушение мозгового кровообращения. Следует отличать от нарушений, возникших вследствие атеросклероза
8	—	Васкулит	Язвы, гангрена, болезненные узелки на пальцах, околоногтевые инфаркты, геморагии или данные биопсии или ангиограммы, подтверждающие васкулит
4	—	Артрит	Боли и признаки воспаления (болезненность, припухлость, выпот) в двух и более суставах

## Индекс активности SLEDAI

Таблица 11.4. Окончание

Баллы	SLEDAI-счет	Симптомы	Определение
4	—	Миозит	Проксимальная мышечная боль/слабость, ассоциированная с повышенным уровнем КФК/альдолазы, или данные ЭМГ или биопсии, подтверждающие миозит
4	—	Цилиндрурия	Зернистые или эритроцитарные цилиндры
4	—	Гематурия	>5 эритроцитов в п/зр. Следует исключить гематурию, обусловленную мочекаменной болезнью, инфекциями и другими причинами
4	—	Протеинурия	>0,5 г/сут
4	—	Лейкоцитурия	>5 лейкоцитов в п/зр. Следует исключить вероятность инфекционных причин лейкоцитурии
2	—	Эритематозные высыпания	Возникновение или рецидив типичных высыпаний
2	—	Алоpecia	Повышенное очаговое или диффузное выпадение волос
2	—	Язвы слизистой оболочки	Изъязвление слизистой оболочки полости рта или носа
2	—	Плеврит	Боль в грудной клетке с шумом трения плевры или выпотом или утолщением плевры
2	—	Перикардит	Перикардальная боль с одним из следующих признаков: шум трения перикарда, электрокардиографическое или эхографическое подтверждение
2	—	Низкий комплемент	Падение уровня СН50, С3 или С4 ниже нижней границы нормы (по данным тестирующей лаборатории)
2	—	Повышенные уровни антител к ДНК	>25% связывания по методу Фарра (Farr) или превышения нормальных значений тестирующей лаборатории
1	—	Лихорадка	>38 °С, следует исключить инфекционные причины
1	—	Тромбоцитопения	<100 000/мм <sup>3</sup> , следует исключить фактор лекарственного воздействия
1	—	Лейкопения	<3 000/мм <sup>3</sup> , следует исключить фактор лекарственного воздействия

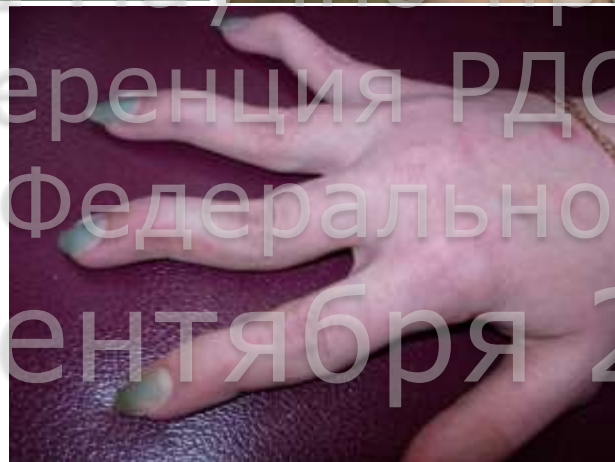
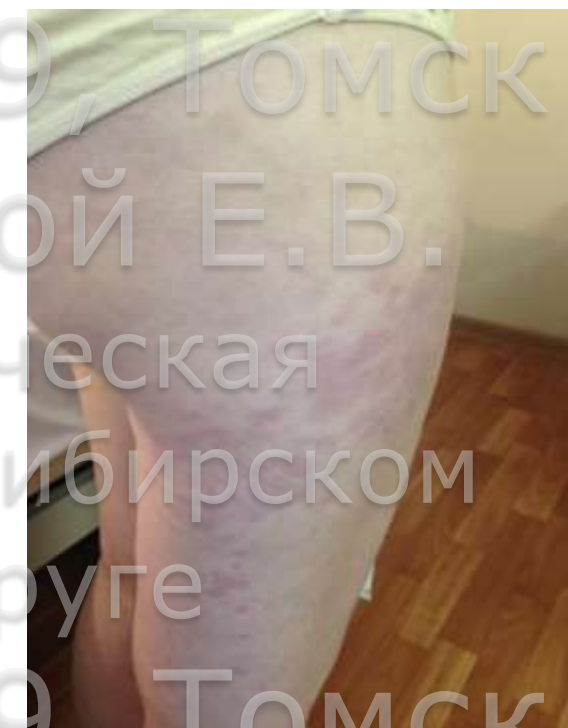
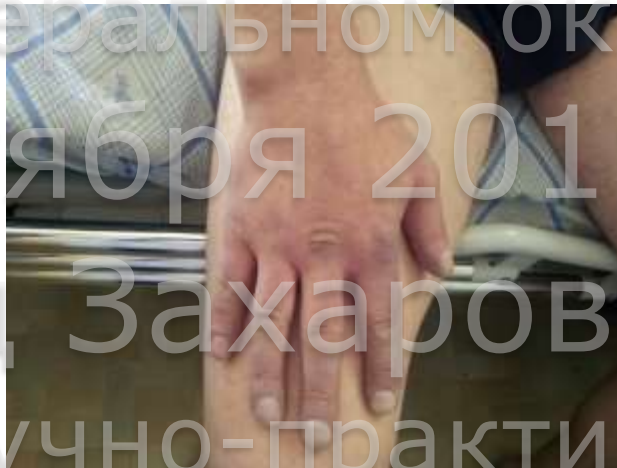
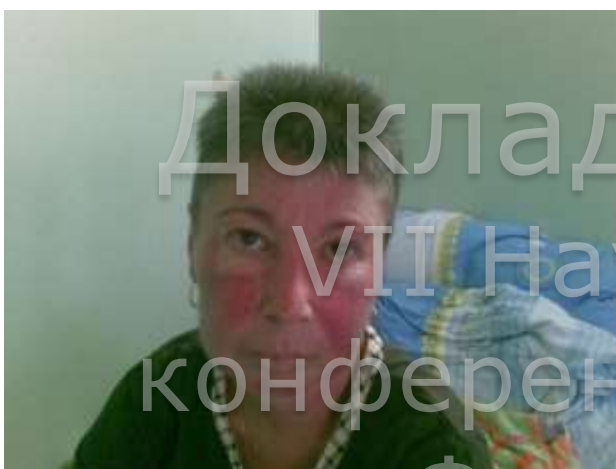
## New ACR and EULAR criteria for classification of SLE

All patients classified as having systemic lupus erythematosus must have a serum titer of antinuclear antibody of at least 1:80 on human epithelial-2-positive cells or an equivalent positive test. In addition, a patient must tally at least 10 points from these criteria. A criterion is not counted if it has a more likely explanation than SLE. Occurrence of the criterion only once is sufficient to tally the relevant points, and the time when a patient is positive for one criterion need not overlap with the time when the patient is positive for other criteria. SLE classification requires points from at least one clinical domain, and if a patient is positive for more than one criterion in a domain only the criterion with the highest point value counts:

Clinical domains	Points	Immunologic domains	Points
<b>Constitutional domain</b>		<b>Antiphospholipid antibody domain</b>	
Fever	2	Anticardiolipin IgG >40 GPL or anti-β2GP1 IgG >40 units or lupus anticoagulant	2
<b>Cutaneous domain</b>		<b>Complement proteins domain</b>	
Nonscarring alopecia	2	Low C3 or low C4	3
Oral ulcers	2	Low C3 and low C4	4
Subacute cutaneous or discoid lupus	4	<b>Highly specific antibodies domain</b>	
Acute cutaneous lupus	6	Anti-dsDNA antibody	6
<b>Arthritis domain</b>		Anti-Smith antibody	6
Synovitis in at least two joints or tenderness in at least two joints, and at least 30 min of morning stiffness	6		
<b>Neurologic domain</b>			
Delirium	2		
Psychosis	3		
Seizure	5		
<b>Serositis domain</b>			
Pleural or pericardial effusion	5		
Acute pericarditis	6		
<b>Hematologic domain</b>			
Leukopenia	3		
Thrombocytopenia	4		
Autoimmune hemolysis	4		
<b>Renal domain</b>			
Proteinuria >0.5g/24 hr	4		
Class II or V lupus nephritis	8		
Class III or IV lupus nephritis	10		

MDedge News

Клинические домены	Баллы	Иммунологические домены	Баллы
<b>Конституциональный домен</b> Лихорадка	2	<b>Домен антифосфолипидных антител</b> Антитела к кардиолипину IgG >40 GPL или к $\beta$ 2ГП1 >40 Ед или волчаночный антикоагулянт	2
<b>Кожный домен</b> Алопеция без образования рубцов Язвы полости рта Подострая кожная или дискоидная волчанка Острая кожная волчанка	2 2 4 6	<b>Домен белков комплемента</b> Низкий С3 или низкий С4 Низкий С3 и низкий С4	3 4
<b>Артритический домен</b> Синовиит как минимум 2 суставов, или болезненность не менее 2 суставов, или утренняя скованность не менее 30 минут	6	<b>Домен высокоспецифичных антител</b> Антитела к двуспиральной ДНК Анти Sm антитела	6 6
<b>Неврологический домен</b> Делирий Психоз Судороги	2 3 5	<b>Новые классификационные критерии СКВ ACR и EULAR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Все пациенты с СКВ должны иметь титр антиядерных антител Her2 не менее 1:80 (или эквивалентный положительный тест)</li> <li>• В дополнение к этому, пациент должен набрать на менее 10 баллов по указанным критериям</li> <li>• Критерий не учитывается, если ему имеется объяснение, более вероятное, чем наличие СКВ</li> <li>• Для присвоения баллов достаточно выявления критерия однократно, и не обязательно одновременно с другими критериями</li> <li>• Необходимо, чтобы хотя бы один из критериев был клиническим</li> <li>• Если имеется несколько критериев из одного домена, учитывается только тот, который соответствует наибольшему количеству баллов</li> </ul>	
<b>Домен серозитов</b> Выпот в плевральных полостях или в перикарде Острый перикардит	5 6		
<b>Гематологический домен</b> Лейкопения Тромбоцитопения Аутоиммунный гемолиз	3 4 4		
<b>Почечный домен</b> Протеинурия >0,5 г/сутки Класс II или V волчаночного нефрита Класс III или IV волчаночного нефрита	4 8 10		



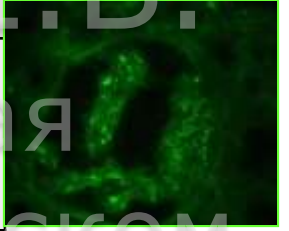
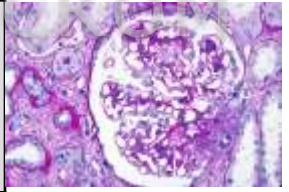
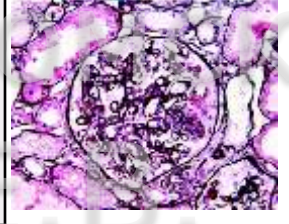



Доклад Захаровой Е.В.  
VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе  
6-7 сентября 2019, Томск  
Доклад Захаровой Е.В.  
VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе  
6-7 сентября 2019, Томск

АТ к Sm	<input type="text"/>	0,0-25,0 Ед/мл	С3с	<input type="text" value="0,19"/>	0,9-1,8 г/л
АТ к Scl-70	<input type="text"/>	0,0-25,0 Ед/мл	С4	<input type="text" value="0,029"/>	0,1-0,4 г/л
АТ к RNP-70	<input type="text"/>	0,0-25,0 Ед/мл	Ионокальцитониновый тест	<input type="text"/>	< 0,10 нг/мл
Анти центром А	<input type="text"/>	0,0-10,0 Ед/мл	ANCA screen	<input type="text"/>	< 1,0
АТ к dsDNA	<input type="text" value="&gt;300"/>	0,0-20,0 Ед/мл	ANA screen	<input type="text"/>	< 1,2
АТ к pANCA	<input type="text"/>	0,0-25,0 Ед/мл	pANCA/АТ к MPO	<input type="text"/>	0,0-5,0 Ед/мл
АТ к гл мус (ASMA)	<input type="text"/>	отр	cANCA/АТ к PR3	<input type="text"/>	0,0-5,0 Ед/мл (hs) 0,0-10,0 Ед/мл
АТ к АГ жел (АПЖ)	<input type="text"/>	отр	АТ к баз. мемб. клуб. почки	<input type="text"/>	0,0-20,0 Ед/мл
АТ к LKM-1	<input type="text"/>	отр	АТ к митохонд. (AMA-M2)	<input type="text"/>	0,0-10,0 Ед/мл
АТ к АГ миокарда	<input type="text"/>	отр	АТ к циркул. нуклеос.	<input type="text"/>	0,0-20,0 Ед/мл
Паратгормон	<input type="text"/>	15,0-65,0 пг/мл	антитела к гистонам	<input type="text"/>	0,0-40,0 Ед/мл
Витамин D3-25/OH	<input type="text"/>	>30,0 нг/мл	антитела к MCV	<input type="text"/>	0,0-20,0 Ед/мл
Антитела к SLA/LP	<input type="text"/>	< 12,0 МЕ/мл	антитела к c1q	<input type="text"/>	0,0-10,0 Ед/мл
Антитела к LC1	<input type="text"/>	< 12,0 МЕ/мл			
Антинукл АТ (Нер-2)	<input type="text" value="1/1280 h+sp"/>				< 1/160

АТ к LKM-1	<input type="text"/>	< 1/10	АТ к баз. мемб. клуб. почки	<input type="text"/>	0,0-20,0 Ед/мл
АТ к АГ миокарда	<input type="text"/>	< 1/10	АТ к митохонд. (AMA-M2)	<input type="text"/>	0,0-10,0 Ед/мл
Паратгормон	<input type="text"/>	15,0-65,0 пг/мл	АТ к циркул. нуклеос.	<input type="text"/>	0,0-20,0 Ед/мл
Витамин D3-25/OH	<input type="text"/>	>30,0 нг/мл	антитела к гистонам	<input type="text"/>	0,0-40,0 Ед/мл
Антитела к SLA/LP	<input type="text"/>	< 12,0 МЕ/мл	антитела к MCV	<input type="text"/>	0,0-20,0 Ед/мл
Антитела к LC1	<input type="text"/>	< 12,0 МЕ/мл	антитела к c1q	<input type="text" value="&gt;100"/>	0,0-10,0 Ед/мл
Антинукл АТ (Нер-2)	<input type="text"/>				< 1/160



## Классификация ВН 2003г.(ISN/RPS)

Класс	Описание	
I	Минимальный мезангиальный (нормальные клубочки при световой микроскопии, мезангиальные депозиты при иммунофлуоресценции)	
II	Мезангиальный пролиферативный (расширение и/или гиперклеточность мезангия+мезангиальные депозиты)	
III	Очаговый (< 50% клубочков) пролиферативный, активный (A) и/или хронический (C) (сегментарная эндокапиллярная пролиферация, субэндотелиальные депозиты, возможны участки некроза и полулуния)	
IV	Диффузный (> 50% клубочков) пролиферативный с сегментарными (S) или глобальными (G) изменениями, A, A/C, C (эндокапиллярная пролиферация, субэндотелиальные депозиты, проволочные петли, кариорексис, некрозы, полулуния)	
V	Мембранозный (субэпителиальные депозиты)+/- изменения III или IV класса	
V	Склерозирующий (> 90% клубочков)	



# kidney

INTERNATIONAL

OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY

[Articles & Issues](#) ▾ [Focuses](#) ▾ [For Authors & Reviewers](#) ▾ [For Readers](#) ▾ [For Advertisers](#) ▾ [Companion Journal](#)

All Content ▾

[Search](#)

[Advanced Search](#)



[< Previous Article](#)

[Articles in Press](#)

[Next Article >](#)

Article in Press

## Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices

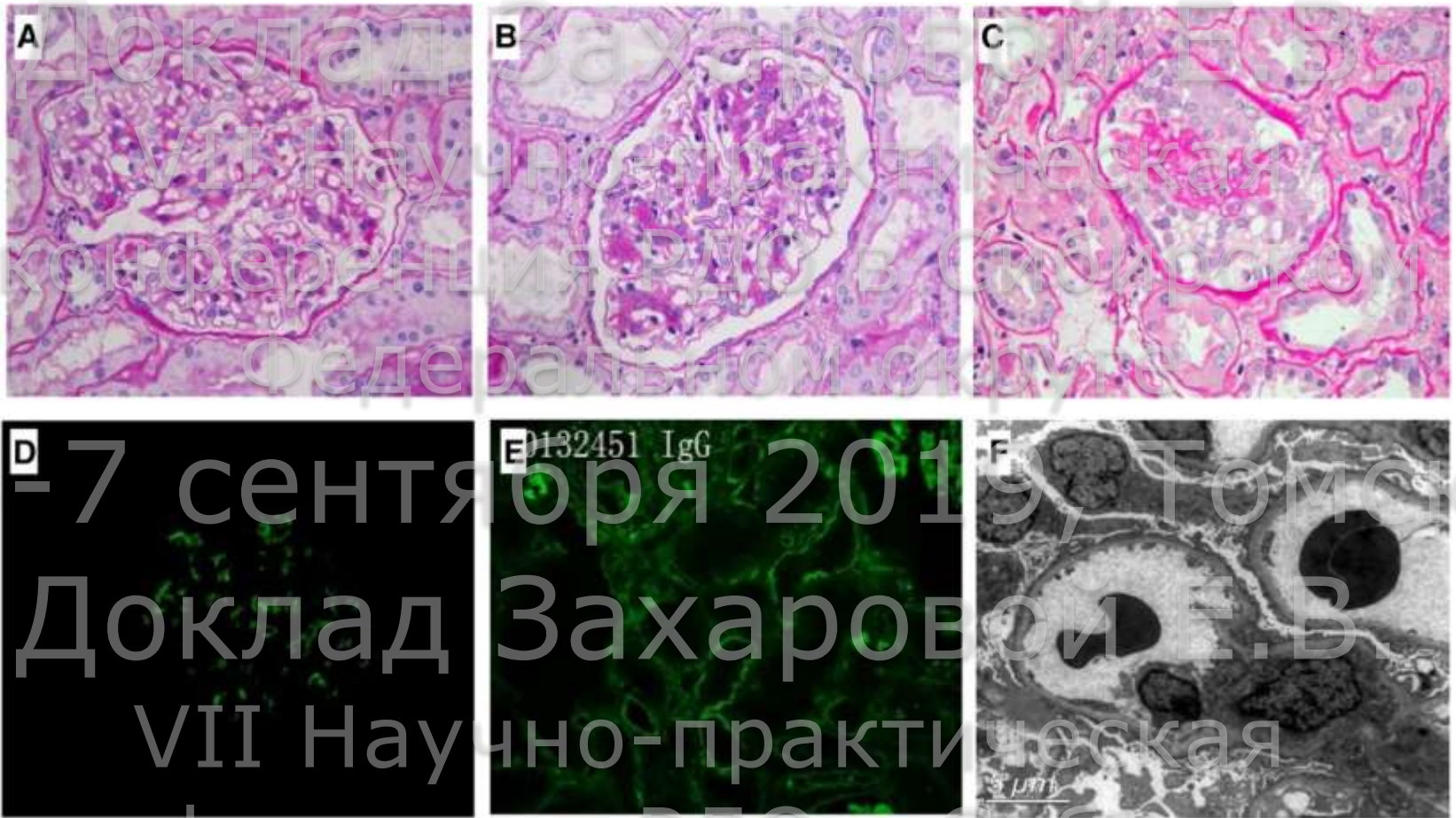
[Ingeborg M. Bajema](#)  , [Suzanne Wilhelmus](#), [Charles E. Alpers](#), [Jan A. Bruijn](#), [Robert B. Colvin](#), [H. Terence Cook](#), [Vivette D. D'Agati](#), [Franco Ferrario](#), [Mark Haas](#), [J. Charles Jennette](#), [Kensuke Joh](#), [Cynthia C. Nast](#), [Laure-Hélène Noël](#), [Emilie C. Rijnink](#), [Ian S.D. Roberts](#), [Surya V. Seshan](#), [Sanjeev Sethi](#), [Agnes B. Fogo](#)

## Рекомендации по классификации ВН, 1 фаза

Категория	Рекомендации	Комментарии к классификации ISN/RPS
Класс II	Уточнено определение мезангиальной пролиферации: $\geq 4$ клеток на зону мезангия, без учета области рукоятки (А)	Не ясен был порог определения гиперклеточности
Класс III и IV	<p>Термин эндокапиллярная пролиферация заменен термином эндокапиллярная гиперклеточность (В)</p> <p>Термин полулуние используется для повреждений, соответствующих экстракапиллярной гиперклеточности, представленной смесью различных клеток. Могут присутствовать фибрин и фиброзный матрикс; должно быть вовлечено <math>\geq 10\%</math> окружности капсулы Боумена                      Клеточное полулуние: <math>&gt;75\%</math> клеток и фибрина, <math>&lt;25\%</math> фиброзного матрикса (С)                      Фиброзное полулуние: <math>&gt;75\%</math> фиброзного матрикса, <math>&lt;25\%</math> клеток и фибрина (Д)                      Фиброзно-клеточное полулуние: 25-75% клеток и фибрина, остальное - фиброзный матрикс (Е)</p> <p>Адгезия: изолированный участок сплошного внеклеточного матрикса, соединяющего петли клубочка и капсулу, даже если нет признаков склероза в самом сегменте клубочка</p> <p>Фибриноидный некроз: фибрин в области разрыва гломерулярной базальной мембраны и/или лизиса мезангиального матрикса; не подразумевает наличие кариорексиса</p> <p>Исключено подразделение изменений IV класса на сегментарные и глобальные</p> <p>Модификация шкалы оценки активных и хронических изменений (см. далее) вместо используемых параметров А, С и А/С</p>	<p>Использовавшийся термин эндокапиллярная пролиферация был не точен</p> <p>Порогом считалось вовлечение <math>&gt;25\%</math> окружности капсулы Боумена. Не было определения фиброзных и фиброзно-клеточных полулуний</p> <p>Не было определения адгезии</p> <p>Не было определения фибриноидного некроза</p> <p>Определение сегментарных и глобальных изменений было неясным, с большим разбросом между экспертами и неопределенным клиническим значением</p> <p>Определение активных и хронических изменений как А, С, и А/С было слишком широким и неспецифичным; следует отдать предпочтение полуколичественной оценке для их описания</p>
Тубуло-интерстициальные повреждения	Указание на наличие интерстициального воспаления в присутствии или в отсутствие интерстициального фиброза	Отсутствие пороговых значений для тяжести интерстициальных повреждений

<b>Модифицированный индекс активности NIH</b>	<b>Определение</b>	<b>Шкала оценки</b>
Эндокапиллярная гиперклеточность	Эндокапиллярная гиперклеточность в <25% (+1), 25-50% (+2), >50% (+3) клубочков	0-3
Нейтрофилы/кариорексис	Нейтрофилы/кариорексис в <25% (+1), 25-50% (+2), >50% (+3) клубочков	0-3
Фибриноидный некроз	Фибриноидный некроз в <25% (+1), 25-50% (+2), >50% (+3) клубочков	(0-3) x 2
Гиалиновые депозиты	Проволочные петли или гиалиновые тромбы в <25% (+1), 25-50% (+2), >50% (+3) клубочков	0-3
Клеточные/фиброзно-клеточные полулуния	Клеточные/фиброзно-клеточные полулуния в <25% (+1), 25-50% (+2), >50% (+3) клубочков	(0-3) x 2
Интерстициальное воспаление	Лейкоциты в интерстиции в <25% (+1), 25-50% (+2), >50% (+3) коры	0-3
<b>Всего</b>		<b>0-24</b>
<b>Модифицированный индекс хронизации NIH</b>	<b>Определение</b>	<b>Шкала оценки</b>
Тотальный гломерулосклероз	Глобальный или сегментарный склероз в <25% (+1), 25-50% (+2), >50% (+3) клубочков	0-3
Фиброзные полулуния	Фиброзные полулуния в <25% (+1), 25-50% (+2), >50% (+3) клубочков	0-3
Атрофия канальцев	Атрофия канальцев в <25% (+1), 25-50% (+2), >50% (+3) корковых канальцев	0-3
Фиброз интерстиция	Фиброз интерстиция в <25% (+1), 25-50% (+2), >50% (+3) коры	0-3
<b>Всего</b>		<b>0-12</b>

## Волчаночная подоцитопатия



Морфологические признаки волчаночной подоцитопатии

- (A) Минимальные изменения
- (B) Мезангиальная пролиферация
- (C) Фокальный сегментарный гломерулосклероз (коллабирующий)
- (D) Депозиты IgG в мезангии
- (E) Депозиты IgG на ТБМ у пациента с ОПП
- (F) Распластывание малых отростков подоцитов и небольшое количество электронно-плотных депозитов в мезангии при отсутствии депозитов на капиллярной стенке

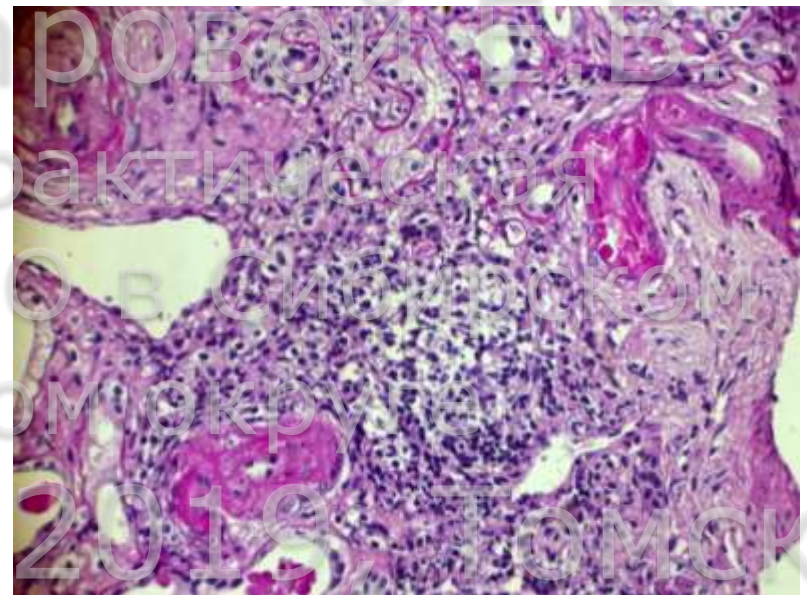
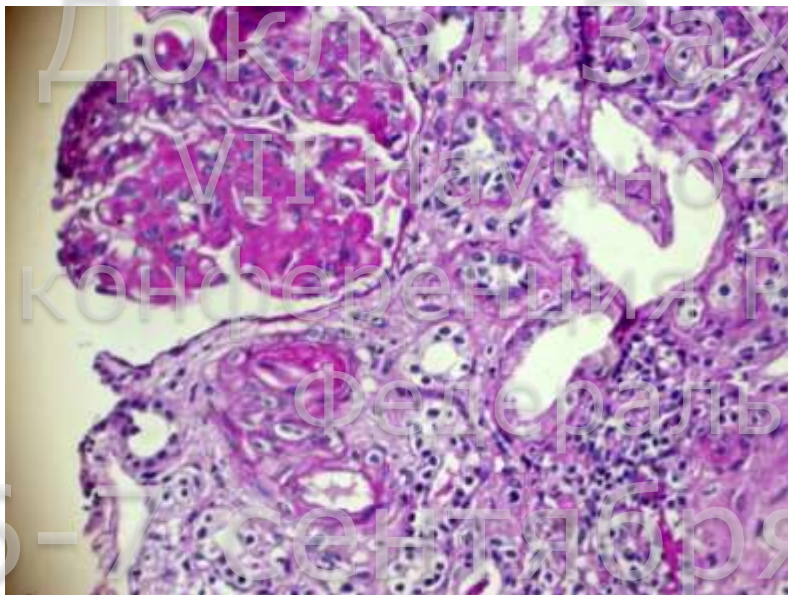
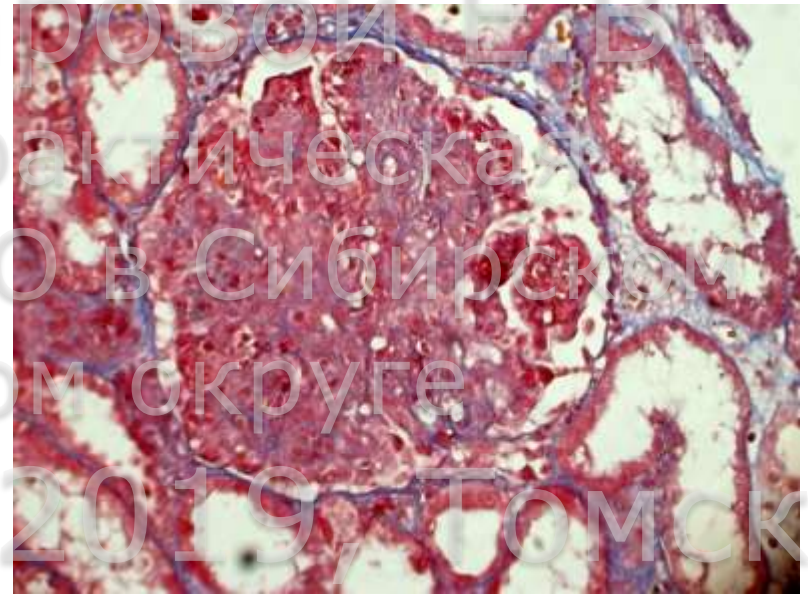
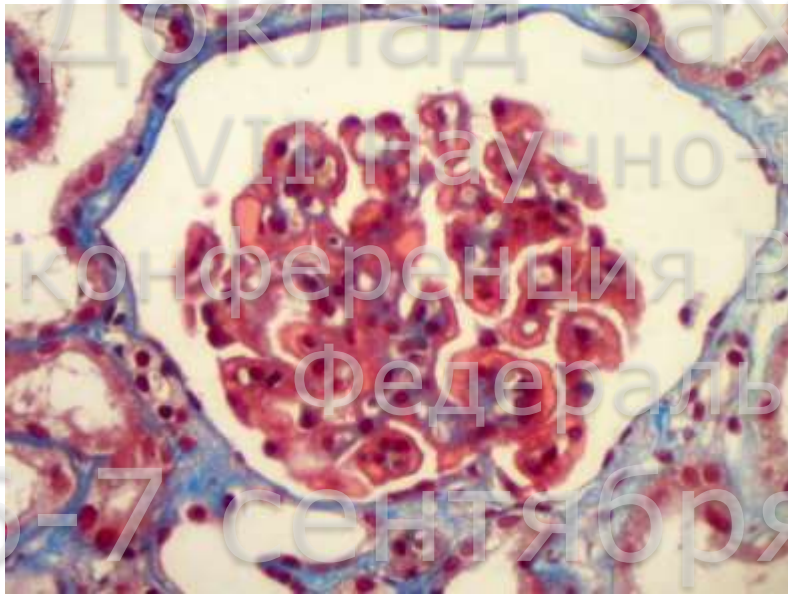
## Предложенные критерии волчаночной подоцитопатии

### Описание клинических и морфологических критериев волчаночной подоцитопатии

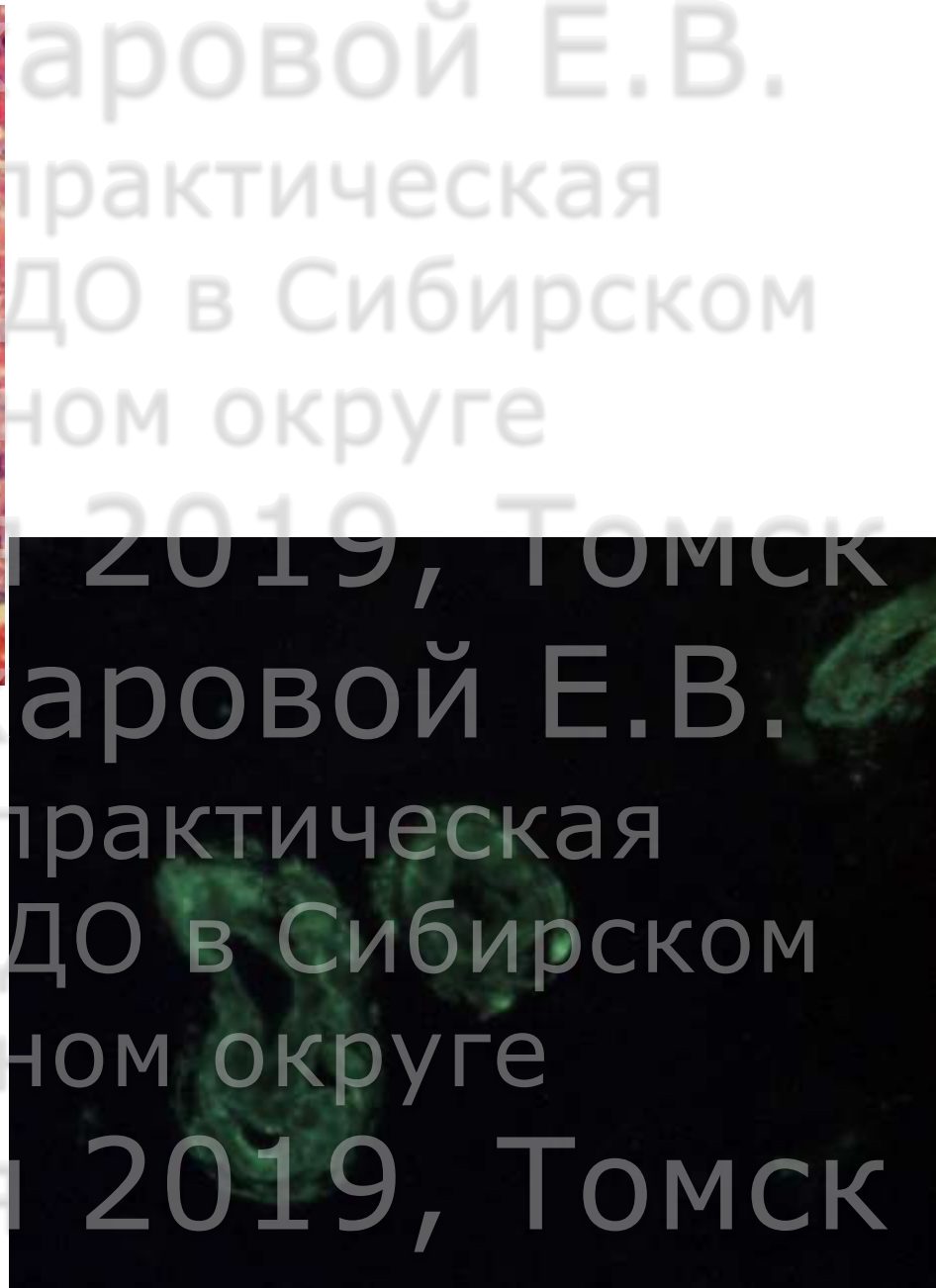
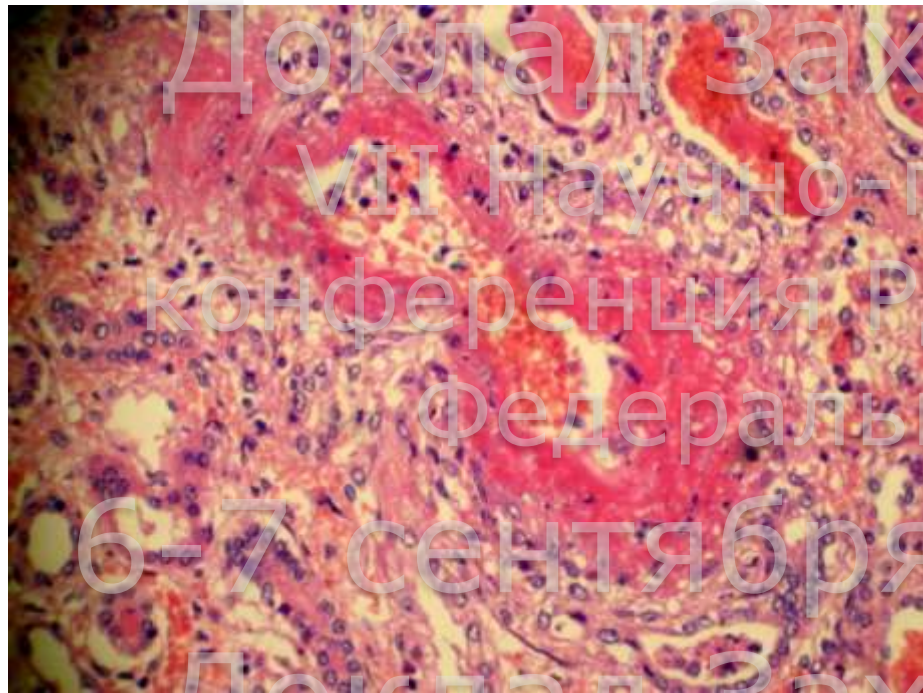
1. Клиника: СКВ; нефротический синдром, часто в сочетании с ОПП (при отсутствии упоминаний об употреблении НПВС в анамнезе)
2. Световая микроскопия: минимальные изменения; мезангиальная пролиферация или ФСГС без субэндотелиальных и субэпителиальных депозитов
3. Иммунофлюоресценция: отсутствие ИК депозитов на капиллярной стенке с депозитами иммуноглобулинов и комплемента в мезангии (или без них)
4. Электронная микроскопия: распластывание малых отростков подоцитов  $\geq 50\%$  (обычно  $\geq 70\%$ ) и электронно-плотные депозиты в мезангии при отсутствии субэндотелиальных и субэпителиальных депозитов

Для диагностики волчаночной подоцитопатии необходимо наличие всех 4 критериев

СКВ, васкулит, васкулопатия и ВН IV класс

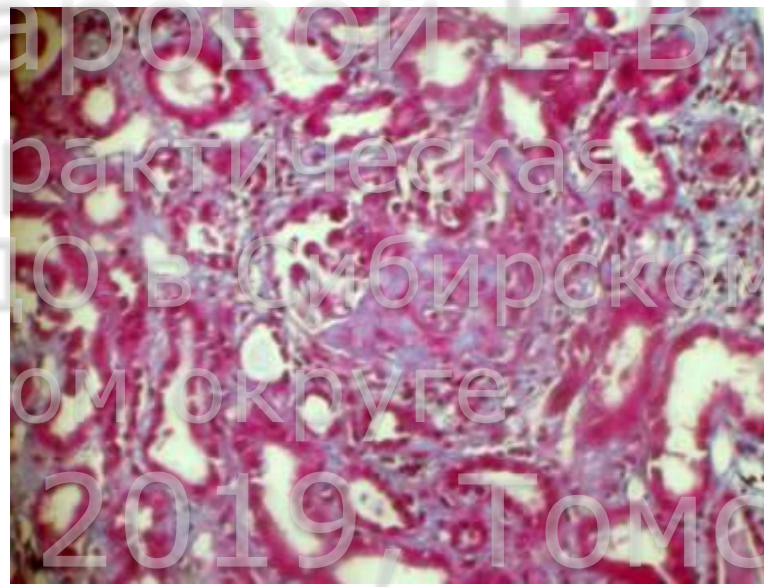
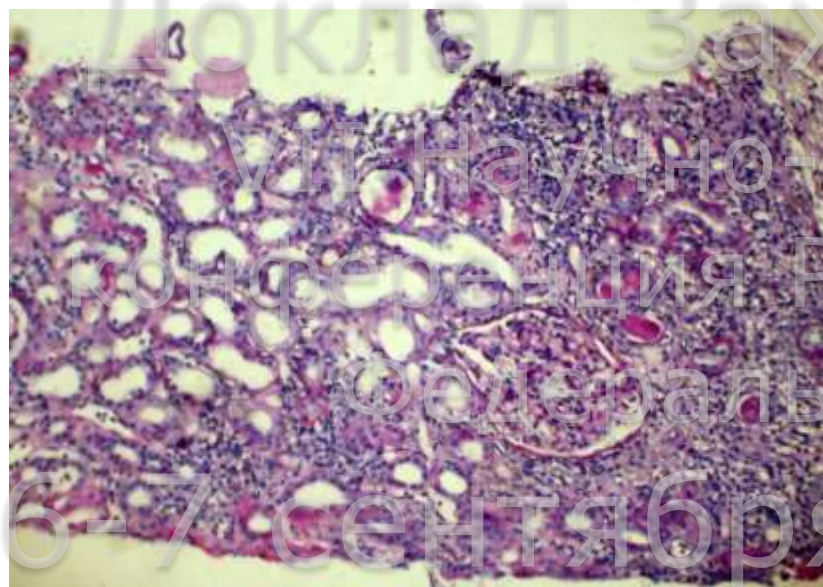
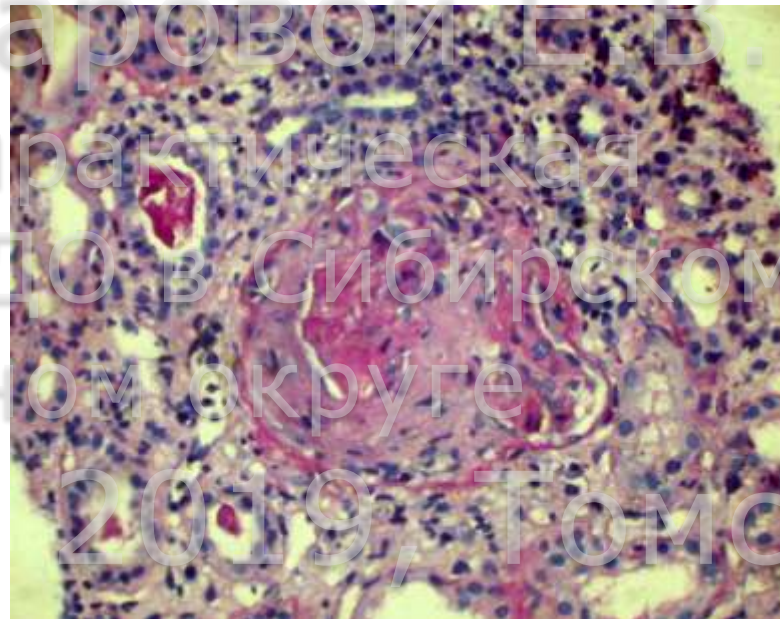
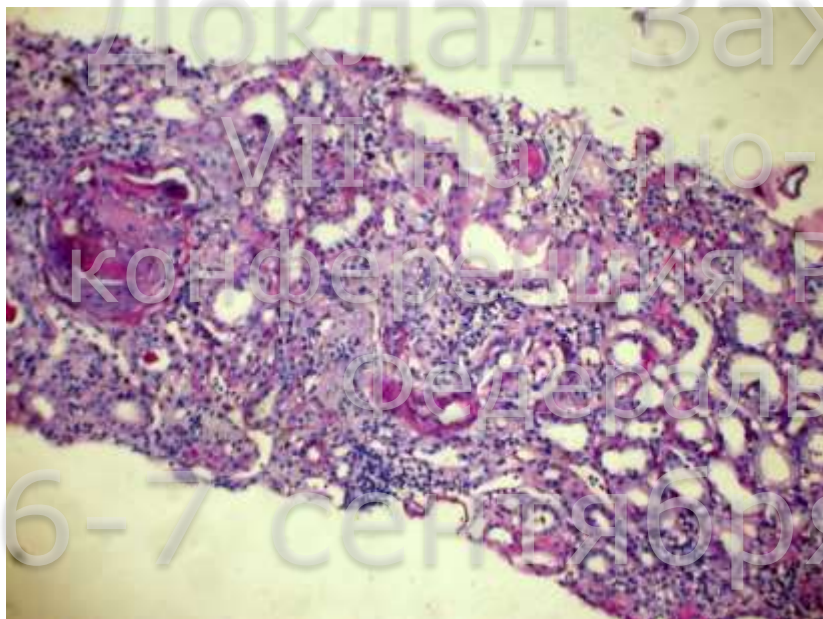


СКВ, васкулит, васкулопатия и ВН IV класс

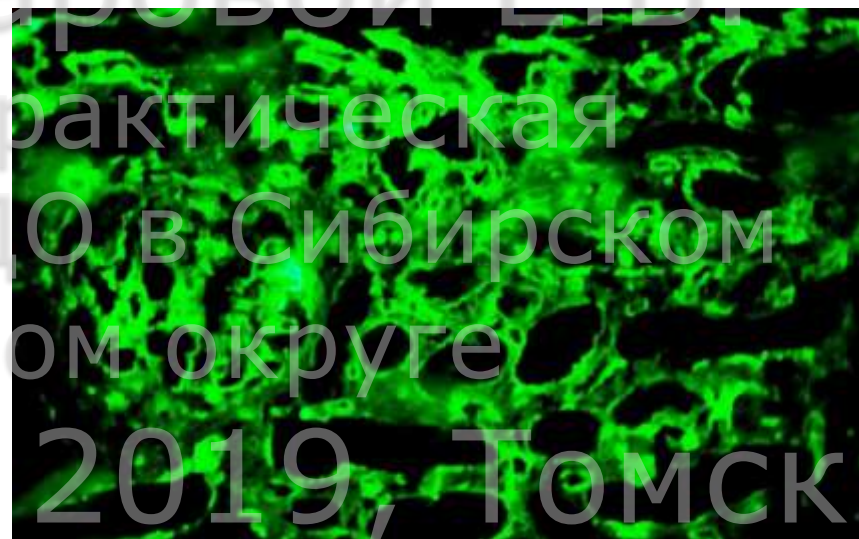
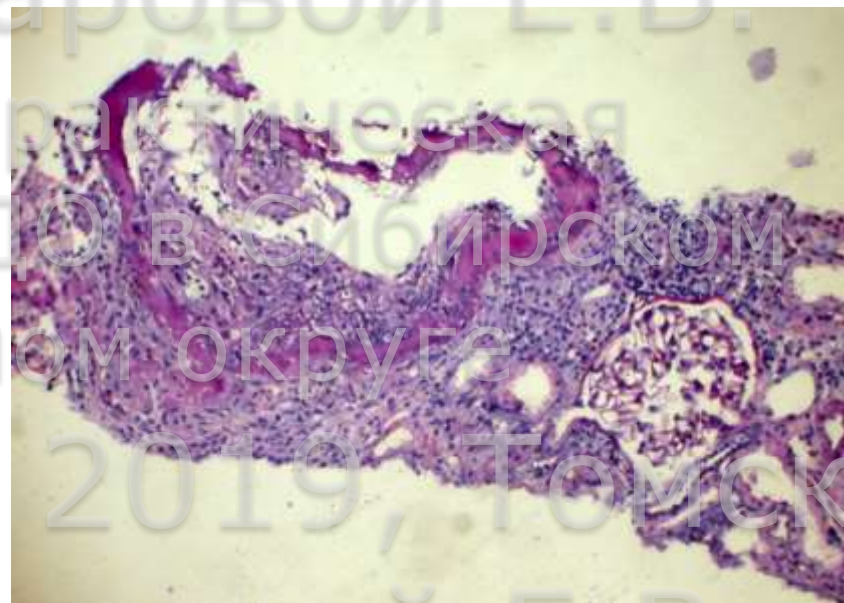
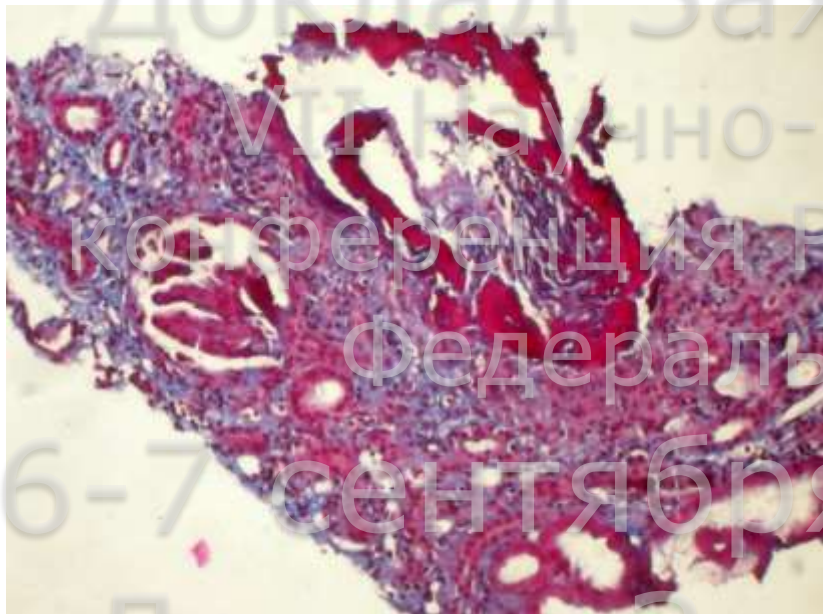




**СКВ, ВН III класс с полулуниями и интерстициальный нефрит**



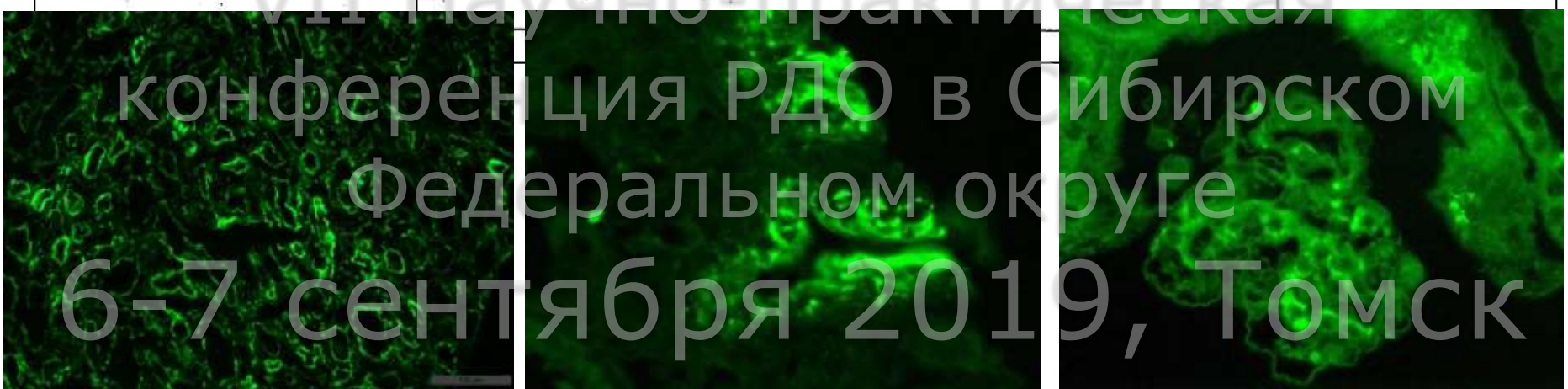
**СКВ, васкулит, тубулоинтерстициальный нефрит и ВН III класс**



## Аутоиммунный тубулоинтерстициальный нефрит (депозиты на ТБМ)

- Волчаночный нефрит
- Синдром Шегрена (в т.ч. при СКВ)
- Гипокомплементемический уртикарный васкулит (в т.ч. при СКВ)
- IgG-4-ассоциированная болезнь
- ТИИ ассоциированный с антителами к щеточной каемке
- Полиомавирусный нефрит
- Криоглобулинемический нефрит
- Парапротейнемическое повреждение

Витамин D3-25(OH)	<input type="text"/>	>30,0 нг/мл	антитела к гистонам	<input type="text"/>	0,0-40,0 Ед/мл
Антитела к SLA/LP	<input type="text"/>	< 12,0 МЕ/мл	антитела к MCV	<input type="text"/>	0,0-20,0 Ед/мл
Антитела к LC1	<input type="text"/>	<12,0 МЕ/мл	антитела к c1q	<input type="text" value="&gt;100"/>	0,0-10,0 Ед/мл
Антинукл АТ (Hep-2)	<input type="text"/>				<1/160



## ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

### Волчаночный нефрит:

I класс – минимальный мезангиальный ВН

II класс – мезангиопролиферативный ВН

III класс - очаговый пролиферативный ВН

IV класс - диффузный пролиферативный ВН

V класс – мембранозный ВН

VI класс – склерозирующий ВН

волчаночная подоцитопатия (может встречаться при классе I/II ВН)

Комбинация класса V с классом III/IV

Васкулитоподобные изменения (сегментарные некротизирующие при классе III/IV)

### Иммунокомплексный интерстициальный нефрит

### Вторичный ретроперитонеальный фиброз

Тромботическая микроангиопатия (АФС, ТТП), волчаночная васкулопатия (ИК)

## 12. Волчаночный нефрит

### Определение ответа на терапию при ВН

Полный ответ - снижение креатинина до предшествующего нормального уровня, а также снижение соотношения белок/креатинин мочи до  $<500\text{мг/г}$  ( $<50\text{мг/ммоль}$ )

Частичный ответ - стабилизация ( $\pm 25\%$ ) или снижение креатинина, но не до нормы, плюс снижение соотношения Б/К мочи  $\geq 50\%$ . При нефротической протеинурии (Б/К  $> 3000\text{мг/г}$  [ $300\text{мг/ммоль}$ ]), об улучшении свидетельствует снижение Б/К  $\geq 50\%$  и достижение Б/К  $< 3000\text{мг/г}$  [ $300\text{мг/ммоль}$ ]

Ухудшение - нет определения ухудшения при ВН, которое бы позволило констатировать отсутствие ответа на терапию, и было бы оценено в проспективных исследованиях в качестве показателя к изменению схемы инициальной терапии. Широко используется сохраняющееся 25%-е повышение креатинина, но этот показатель не был валидирован

### **12.1: Класс I ВН (минимальный мезангиальный ВН)**

**12.1.1:** Мы предлагаем проводить лечение пациентов с классом I ВН в зависимости от выраженности внепочечных проявлений СКВ

### **12.2: Класс II ВН (мезангио-пролиферативный ВН)**

**12.2.1:** Мы предлагаем проводить лечение пациентов с классом II ВН и протеинурией  $< 1\text{ г/сут}$  в зависимости от внепочечных проявлений СКВ

**12.2.2:** Мы предлагаем проводить лечение класса II ВН с протеинурией  $> 3\text{ г/сут}$  кортикостероидами или КНИ, как это описано для БМИ



## **12.4: Класс III и IV ВН – поддерживающая терапия**

**12.4.1:** Мы рекомендуем, после завершения инициальной терапии, проводить пациентам с классом III и IV ВН поддерживающую терапию азатиоприном (1,5-2,5 мг/кг/с) или ММФ (1-2 г/с в два приема), и низкими дозами ГКС внутрь (эквивалентными  $\leq 10$  мг/ст преднизона)

**12.4.2:** Мы предлагаем использовать КНИ и низкие дозы ГКС для поддерживающей терапии у пациентов, которые не переносят ММФ и азатиоприн

**12.4.3:** Мы предлагаем после достижения полной ремиссии продолжать поддерживающую терапию в течение как минимум 1 года, прежде чем рассматривать вопрос о дальнейшем постепенном снижении объема иммуносупрессии

**12.4.4:** Если полная ремиссия не достигнута в течение 12 месяцев поддерживающей терапии, следует решить вопрос о повторной биопсии почки прежде чем определять показания к изменению терапии

**12.4.5:** Если в период уменьшения объема поддерживающей терапии ухудшается функция почек и/или нарастает протеинурия, мы предлагаем усилить терапию до уровня, который позволял контролировать

проявления ВН

## **12.5: Класс V ВН (мембранозный ВН)**

**12.5.1:** Мы предлагаем проводить лечение пациентов с классом V ВН, нормальной функцией почек и суб-нефротической протеинурией антипротеинурическими и антигипертензивными препаратами, и назначать кортикостероиды и иммуносупрессанты, только если имеются показания со стороны внепочечных проявлений системной красной волчанки

**12.5.2:** Мы предлагаем проводить лечение пациентов с «чистым» классом V ВН и персистирующей нефротической протеинурией кортикостероидами в сочетании с иммуносупрессивными препаратами: циклофосфамидом, или КНИ, или ММФ, или азатиоприном



## **12.6: Общие принципы лечения ВН**

**12.6.1:** Мы предлагаем всем пациентам с ВН любого класса проводить лечение гидроксихлорохином (в максимальной суточной дозе 6-6,5мг/кг идеального веса тела), если нет специфических противопоказаний к этому препарату

## **12.8: Обострения ВН**

**12.8.1:** Мы предлагаем проводить лечение обострений ВН, развившихся после достижения полной или частичной ремиссии, по тем же схемам инициальной и поддерживающей терапии, которые были эффективны для достижения первоначальной ремиссии

**12.8.1.1:** Если повторное проведение инициальной терапии ведет к риску накопления высокой кумулятивной дозы ЦФ, мы предлагаем использовать режим без ЦФ

**12.8.2:** Если имеется подозрение, что гистологический класс ВН изменился, или не ясно, зависит ли повышение креатинина крови и/или нарастание протеинурии от выраженности активных или хронических изменений, следует выполнить повторную биопсию почки



## **12.9: Лечение рефрактерных форм заболевания**

**12.9.1:** У пациентов с нарастанием креатинина крови и/или протеинурии после завершения инициальной терапии, проведенной согласно одному из рекомендованных режимов, целесообразно выполнение повторной биопсии почки для дифференциальной диагностики между активным ВН и сморщиванием почек

**12.9.2:** Лечение пациентов с нарастанием креатинина крови и/или протеинурии, у которых сохраняется активность ВН - следует проводить в альтернативном режиме инициальной терапии

**12.9.3:** Для пациентов, не ответивших более чем на один режим инициальной терапии, мы предлагаем проводить лечение ритуксимабом, в/в иммуноглобулином или КНИ

## **12.10: Системная красная волчанка и тромботическая микроангиопатия**

**12.10.1:** Мы предлагаем проводить лечение антифосфолипидного синдрома (АФС) с поражением почек у пациентов с СКВ, с ВН или без него, с помощью антикоагулянтов (целевое МНО 2-3)

**12.10.2:** Пациентам с СКВ и тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) мы предлагаем проводить процедуры плазмообмена, так же, как пациентам с ТТП без СКВ



# Общепринятая терапия пролиферативного ВН



## 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus

Antonis Fanouriakis,<sup>1</sup> Myrto Kostopoulou,<sup>2</sup> Alessia Alunno,<sup>3</sup> Martin Aringer,<sup>4</sup> Ingeborg Bajema,<sup>5</sup> John N Boletis,<sup>6</sup> Ricard Cervera,<sup>7</sup> Andrea Doria,<sup>8</sup> Caroline Gordon,<sup>9</sup> Marcello Govoni,<sup>10</sup> Frédéric Houssiau,<sup>11</sup> David Jayne,<sup>12</sup> Marios Kouloumas,<sup>13</sup> Annegret Kuhn,<sup>14</sup> Janni L Larsen,<sup>15</sup> Kirsten Lerstrøm,<sup>16</sup> Gabriella Moroni,<sup>17</sup> Marta Mosca,<sup>18</sup> Matthias Schneider,<sup>19</sup> Josef S Smolen,<sup>20</sup> Elisabet Svenungsson,<sup>21</sup> Vladimir Tesar,<sup>22</sup> Angela Tincani,<sup>23</sup> Anne Troldborg,<sup>24</sup> Ronald van Vollenhoven,<sup>25</sup> Jörg Wenzel,<sup>26</sup> George Bertsias,<sup>27</sup> Dimitrios T Boumpas<sup>1,28,29</sup>

**Handling editor** David S Pisetsky

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-021500>)

### ABSTRACT

Our objective was to update the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus (SLE), based on emerging new evidence. We performed a systematic literature review (01/2007–12/2017), followed by modified Delphi

the EULAR recommendations for lupus, capitalising on the strengths of and experience from the previous projects.<sup>6</sup>

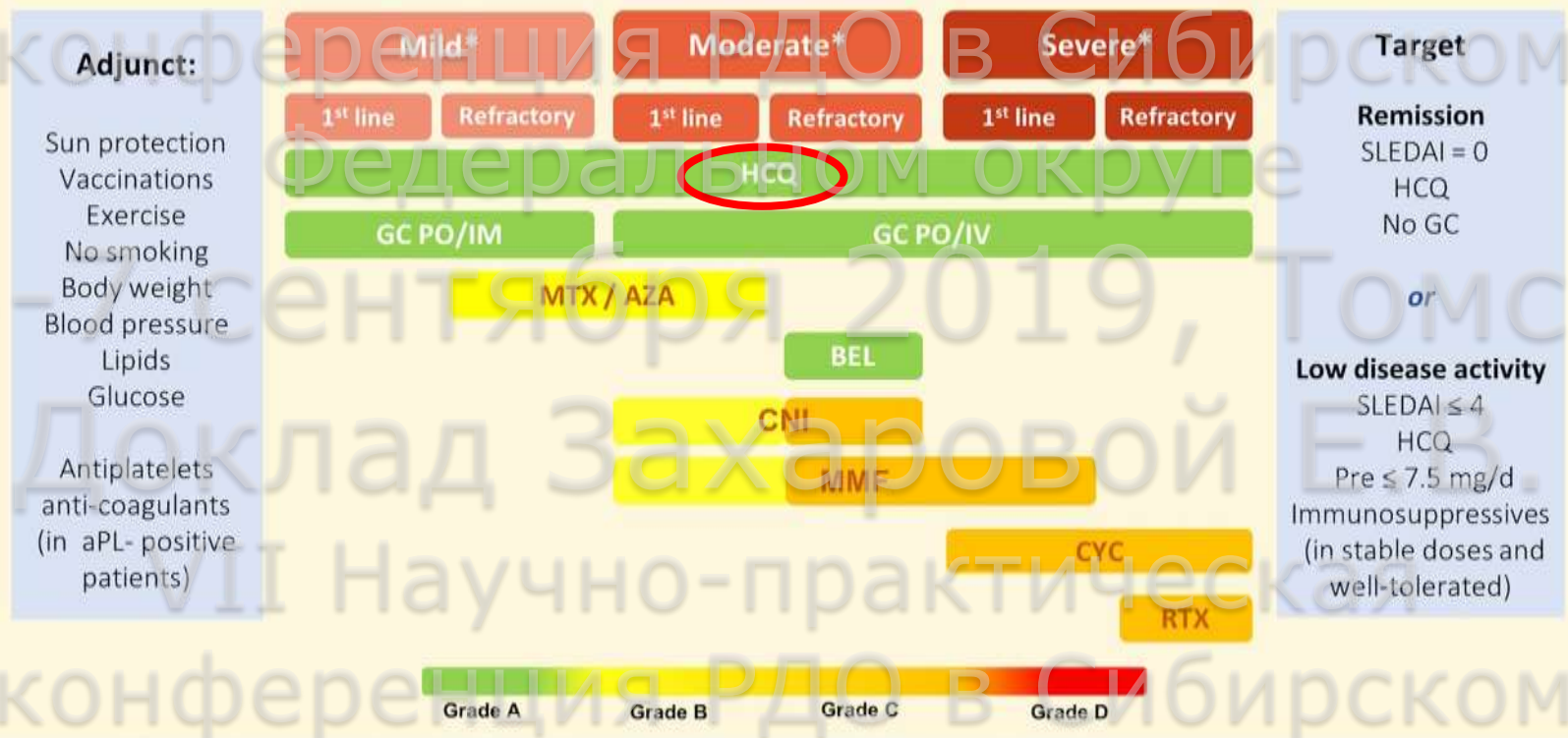
### METHODS

After approval by the EULAR Executive

# Доклад Захаровой Е.В.

## Лечение внепочечных проявлений системной красной волчанки

### Treatment of non-renal Systemic Lupus Erythematosus



**Mild:** constitutional symptoms/ mild arthritis/ rash ≤9% BSA/PLTs 50-100 x 10<sup>9</sup>/mm<sup>3</sup>; SLEDAI≤6; BILAG C or ≤1 BILAG B manifestation  
**Moderate:** RA-like arthritis/ rash 9-18% BSA/cutaneous vasculitis ≤18% BSA; PLTs 20-50x103/mm3/serositis; SLEDAI 7-12; ≥2 BILAG B manifestations  
**Severe:** major organ threatening disease (nephritis, cerebritis, myelitis, pneumonitis, mesenteric vasculitis; thrombocytopenia with platelets <20x103/mm3; TTP-like disease or acute hemophagocytic syndrome; SLEDAI>12; ≥1 BILAG A manifestations

Antonis Fanouriakis et al. Ann Rheum Dis 2019;78:736-745



## Поражение почек

- ❑ Пациенты с высоким риском поражения почек (мужской пол, ювенильный дебют, высокая серологическая активность, в том числе антитела к С1q) подлежат тщательному мониторингованию для раннего выявления признаков почечного заболевания (не реже 1 раза в 3 месяца)
- ❑ При установлении диагноза, подтвержденного биопсией почки, лечение ВН включает инициальную индукционную фазу, и длительную поддерживающую фазу
- ❑ В индукционную фазу ММФ и низкие дозы циклофосаида (режим Euro-Lupus) предпочтительнее высоких доз ЦФ – эффективность одинаковая, а риск гонадотоксичности меньше
- ❑ Использование ММФ и высоких доз ЦФ возможно при тяжелых формах ВН, ассоциированных с высоким риском прогрессирования до тХПН (снижение СКВ, гистологические признаки фиброзных полулуний и фибриноидного некроза или ИФТА)
- ❑ Раннее и значительное снижение протеинурии (до  $\leq 1$  г/сутки к 6 месяцам или до  $\leq 0.8$  г/сутки к 12 месяцам) является предиктором благоприятного отдаленного прогноза
- ❑ ММА или азатиоприн могут использоваться для поддерживающей терапии, при применении азатиоприна обострения наблюдаются реже
- ❑ Выбор препарата для поддерживающей терапии зависит от того, какой препарат применялся в индукционную фазу, и от особенностей пациентов, включая возраст, расовую принадлежность, и планирование беременности в дальнейшем
- ❑ При рефрактерных и рецидивирующих формах рассматривается применение ритуксимаба

6-7 сентября 2019, Томск

- ❑ После опубликования в 2012 году рекомендаций EULAR по лечению волчаночного нефрита, было проведено несколько исследований по применению ингибиторов кальциневрина для лечения пролиферативного ВН – как в виде монотерапии, так и в рамках «мультитаргетной терапии» (комбинация такролимуса и ММФ)
- ❑ Эти исследования проводились почти исключительно на популяциях пациентов азиатского происхождения и с коротким периодом наблюдения, и не подтверждены в многоцентровых исследованиях с длительным периодом наблюдения
- ❑ В настоящее время КНИ могут рассматриваться как препараты для терапии 2 линии, как в индукционную фазу, так и в фазу поддержки при мембранозной нефропатии, волчаночной подоцитопатии, или -при пролиферативном ВН с НС, рефрактерном к стандартной терапии, проводимой в течение 3-6 месяцев
- ❑ В последнем случае КНИ могут использоваться как в виде монотерапии, так и в комбинации с ММФ
- ❑ Мониторинг креатинина и концентрации КНИ в крови необходимо, чтобы избежать токсичности КНИ

## **Антифосфолипидные антитела (аФЛ) и антифосфолипидный синдром (АФС)**

- ❑ Присутствие аФЛ ассоциировано с акушерскими и тромботическими осложнениями и высоким риском повреждения
- ❑ У носителей аФЛ с СКВ показана положительная роль малых доз аспирина для первичной профилактики тромбозов. Однако, с учетом риска кровотечений, остается неясным, относится ли это ко всем больным с СКВ и носительством любых аФЛ, или только к тем, у кого имеется профиль аФЛ, сопряженный с высоким риском тромбозов (например тройная серопозитивность, ВА, или высокие титры аКЛ)
- ❑ Пациенты с СКВ и любыми аФЛ могут также получать антикоагулянтную терапию, например низкомолекулярный гепарин, в периоды повышенного риска тромбозов (во время беременности или в послеоперационном периоде), хотя исследования, специально посвященные этому вопросу, не проводились
- ❑ Не было проведено исследований, посвященных исключительно вторичному АФС при СКВ, а в исследованиях ВАФС пациенты с СКВ были исключены. Поэтому в настоящее время лечение АФС в контексте СКВ не должно отличаться от лечения первичного АФС.
- ❑ Недавнее открытое рандомизированное исследование, сравнивавшее ривароксабан и варфарин при АФС с тройной аФЛ-серопозитивностью (~21% больных с СКВ и АФС) было завершено досрочно в связи с высокой частотой тромбоэмболических осложнений в группе ривароксабана
- ❑ Поэтому у пациентов с СКВ и АФС не следует применять НОАК для вторичной профилактики тромбозов; однако они могут рассматриваться как альтернативный вариант лечения у отдельных пациентов (профиль аФЛ низкого риска, отсутствие артериальных тромбозов в анамнезе) при трудностях контроля МНО на фоне приема варфарина – но только после тщательной оценки соотношения риск/польза

## Инфекции

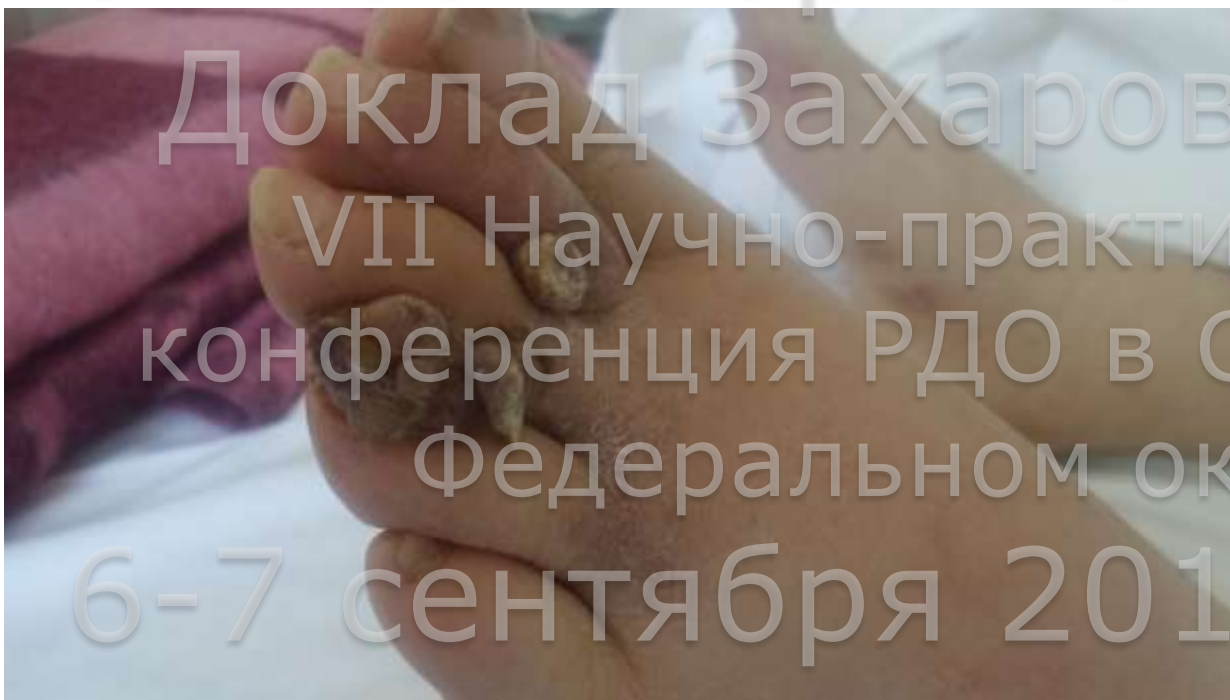
- ❑ Риск инфекций при СКВ ассоциирован как с самим заболеванием, так и с лечением; применение высоких дозы ГКС, ЦФ, ММФ и ритуксимаба повышает риск инфекционных осложнений, свой независимы вклад вносят также высокая активность заболевания, тяжелая лейкопения и поражение почек ( $\pm$  гипогаммаглобулинемия при НС)
- ❑ Защита от инфекций должна быть активной и включать как первичную профилактику, так и раннее выявление и лечение инфекционных осложнений
- ❑ Пациенты с СКВ должны получать вакцинацию согласно рекомендациям EULAR по вакцинации у пациентов с ревматическими заболеваниями
- ❑ Иммунизация против гриппа и пневмококковой инфекции (PCV13 и PPSV23) крайне желательна у пациентов в стабильной фазе заболевания
- ❑ В настоящее время доступна вакцинация против Herpes zoster для общей популяции, но исследования у больных с СКВ не проводились
- ❑ Немедленная диагностика и лечение сепсиса абсолютно необходимы. Следует использовать валидированные шкалы оценки, такие как SOFA (систолическое АД  $\leq 100$  мм рт.ст., ЧДД  $\geq 22$ /мин, расстройства сознания по шкале ком Glasgow  $< 15$ ). Если имеется  $\geq 2$  баллов вскоре после дебюта инфекции, высок риск смерти или длительного пребывания в ОРИТ



Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск



Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск



# Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая

## Кортикостероиды в лечении ВН

- Эффективны в сочетании с иммуносупрессантами
- Метилпреднизолон в/в – возможность снизить дозу кортикостероидов внутрь при этом увеличив эффективность лечения?
- Наступило время снижать нагрузку кортикостероидами?

## Уменьшение дозы кортикостероидов

- Исследование MyLupus – ВН III/IV и V класс
- Все пациенты получали метилпреднизолон в/в по 500 мг x 3 раза
- Доза 45-50 мг/сутки.....5-10 мг/сутки vs 22,5-25 мг/сутки.....2,5-5 мг/сутки + МФ
- Снижение активности по индексам BILAG SLEDAI одинаковое

*Zeher M, et al. Lupus 2011; 20: 1484-93*

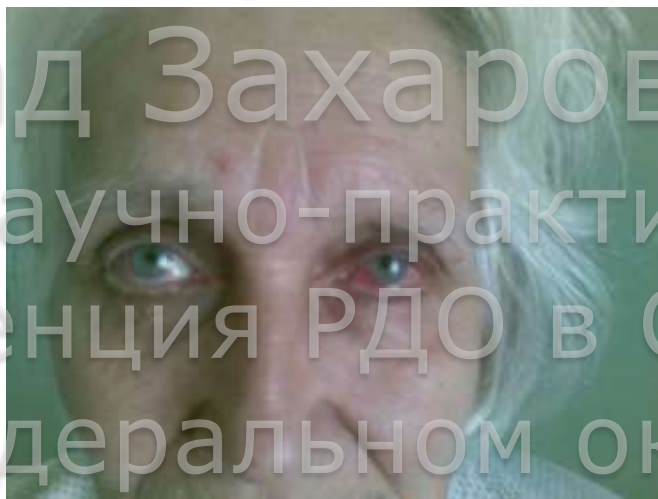
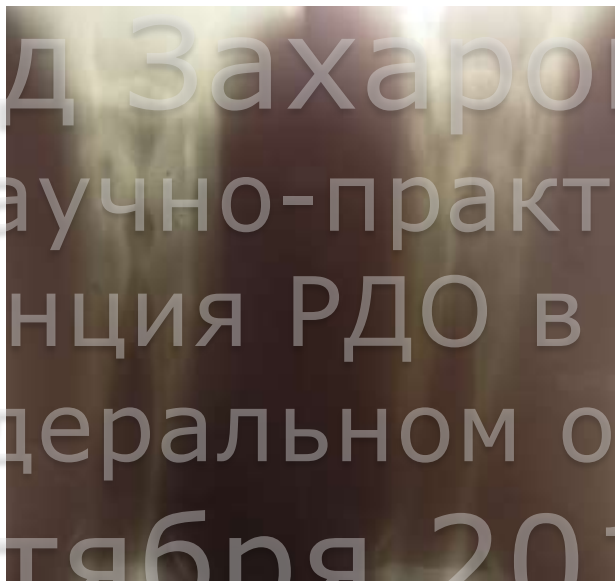
Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

# Классификационные критерии гранулематоза Вегенера и синдрома Чарга-Стросс (ACR, 1980)

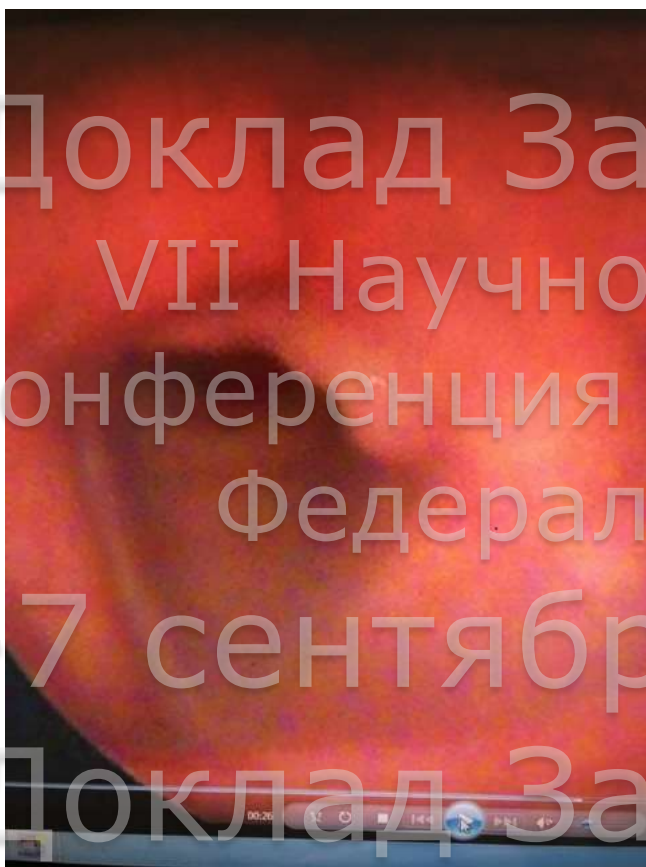
Воспаление носа и полости рта	Язвы полости рта, кровянистые выделения из носа
Рентгенологические изменения в легких	Узелки, инфильтраты, полости
Изменения в моче	Микрогематурия >5 эритроцитов в п/зрения
Биопсия	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или периваскулярном пространстве

Астма
Эозинофилия > 10% от общего количества лейкоцитов
Моно- и полинейропатия
Легочные инфильтраты
Патология гайморовых пазух
Экстравааскулярная эозинофилия при биопсии
Наличие 4 и более признаков является специфичным в 99,7%



Доклад Захаровой Е.В.  
VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе  
6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Захаровой Е.В.  
VII Научно-практическая  
конференция РДО в Сибирском  
Федеральном округе  
6-7 сентября 2019, Томск

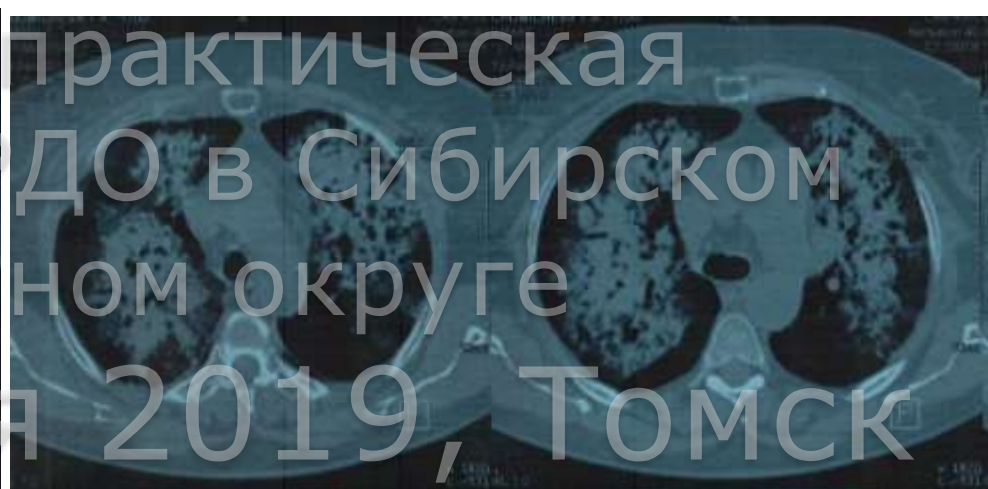


Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Захаровой Е.В.



VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

# Доклад Захаровой Е.В.

VII Научно-практическая конференция РДО в Сибирском

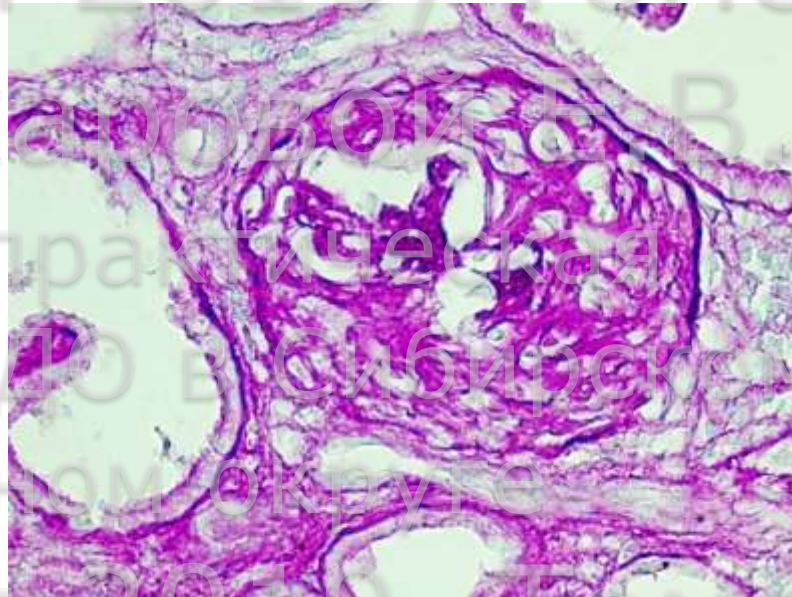
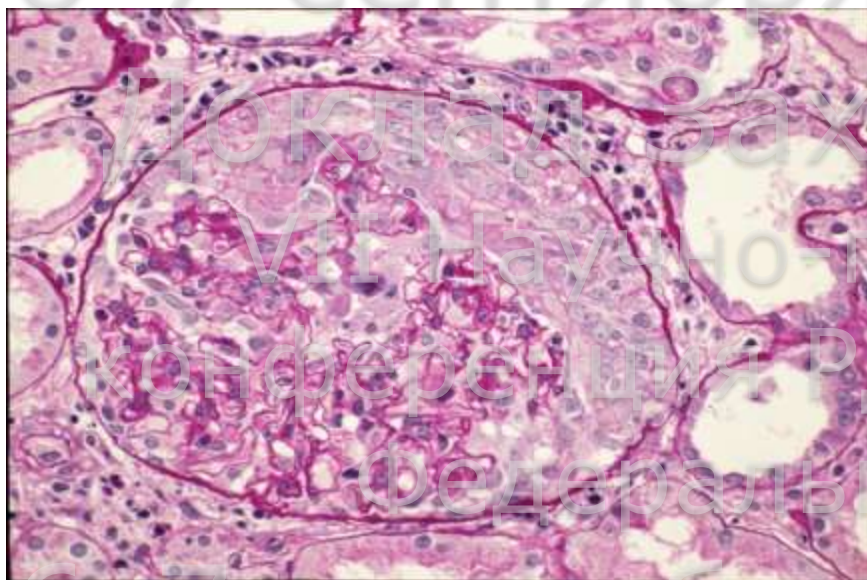
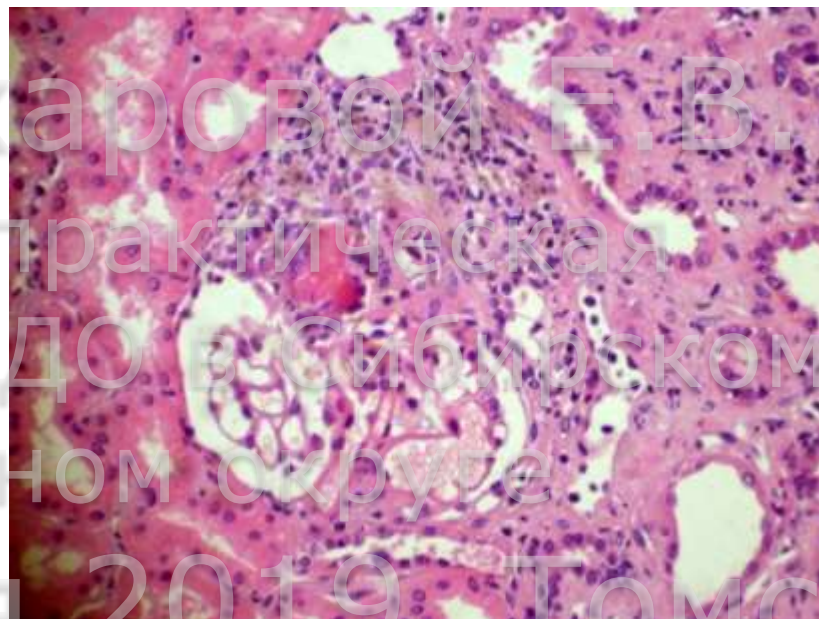
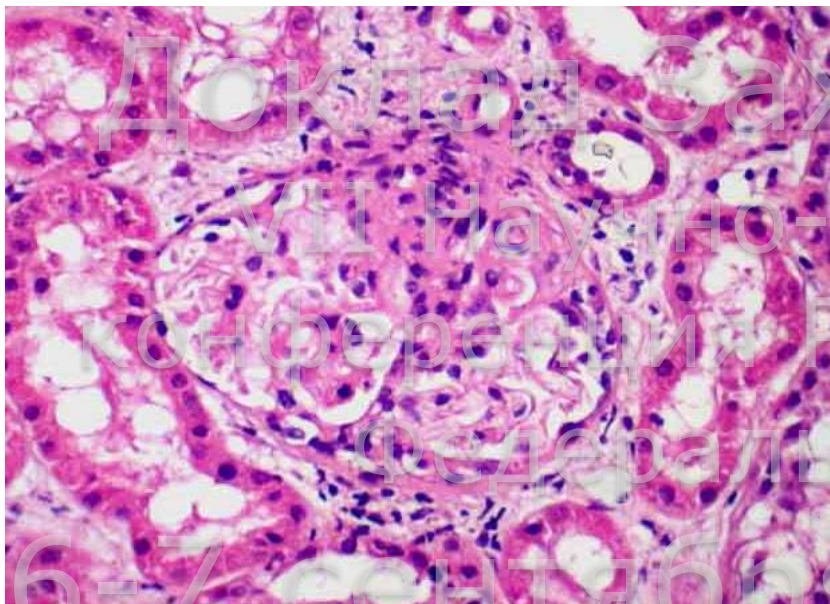
Федеральном округе  
6-7 сентября 2019, Томск

АТ к RNP-70	<input type="text"/>	0,0-25,0 Ед/мл	Прокальцитониновый тес	<input type="text"/>	< 0,10 нг/мл
Анти центром А	<input type="text"/>	0,0-10,0 Ед/мл	ANCA screen	5,6	< 1,0
АТ к dsDNA	<input type="text"/>	0,0-20,0 Ед/мл	ANA screen	<input type="text"/>	< 1,2
АТ к-Jo-1	<input type="text"/>	0,0-25,0 Ед/мл			
АТ к гл мус (ASMA)	<input type="text"/>	отр	pANCA/АТ к MPO	0,1	0,0-5,0 Ед/мл
АТ к АГ жел (АПЖ)	<input type="text"/>	отр	cANCA/АТ к PR3	>100	0,0-5,0 Ед/мл (hs) 0,0-10,0 Ед/мл
АТ к LKM-1	<input type="text"/>	отр			

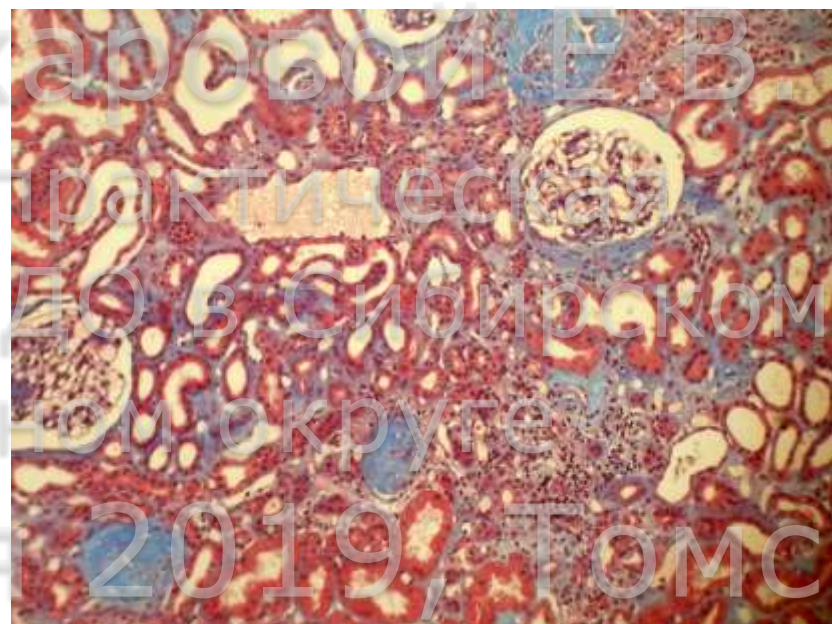
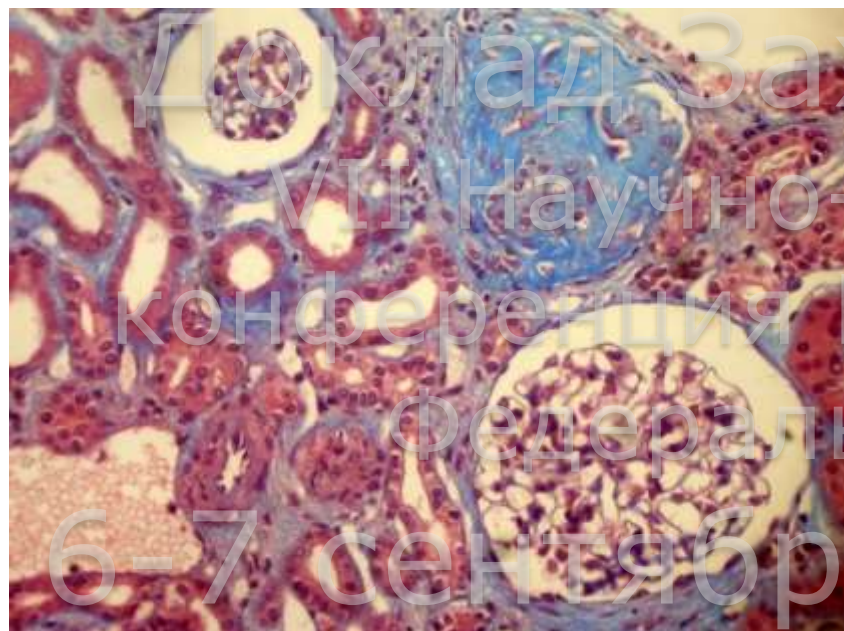
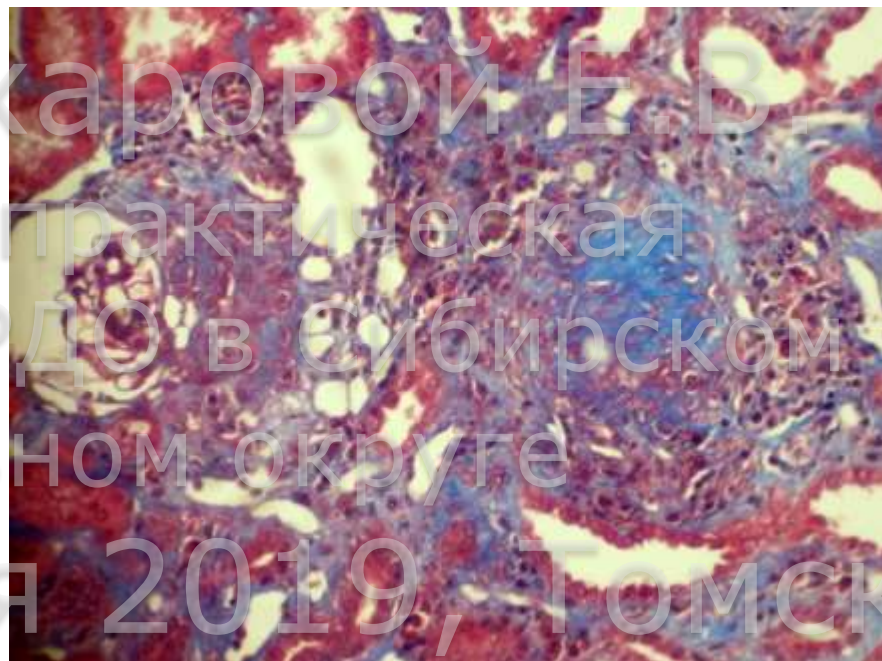
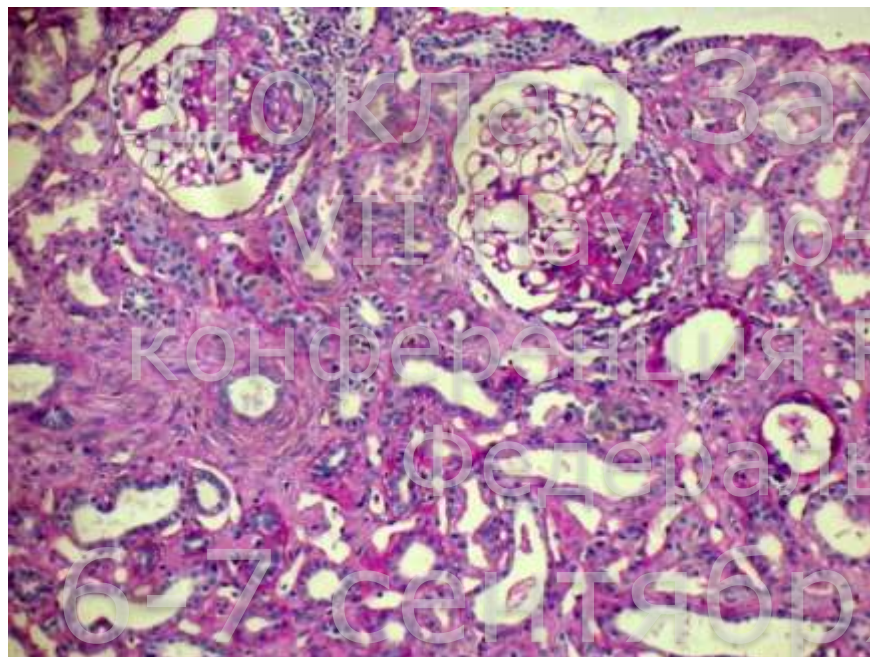
конференция РДО в Сибирском

Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск



6-7 сентября 2019, Томск

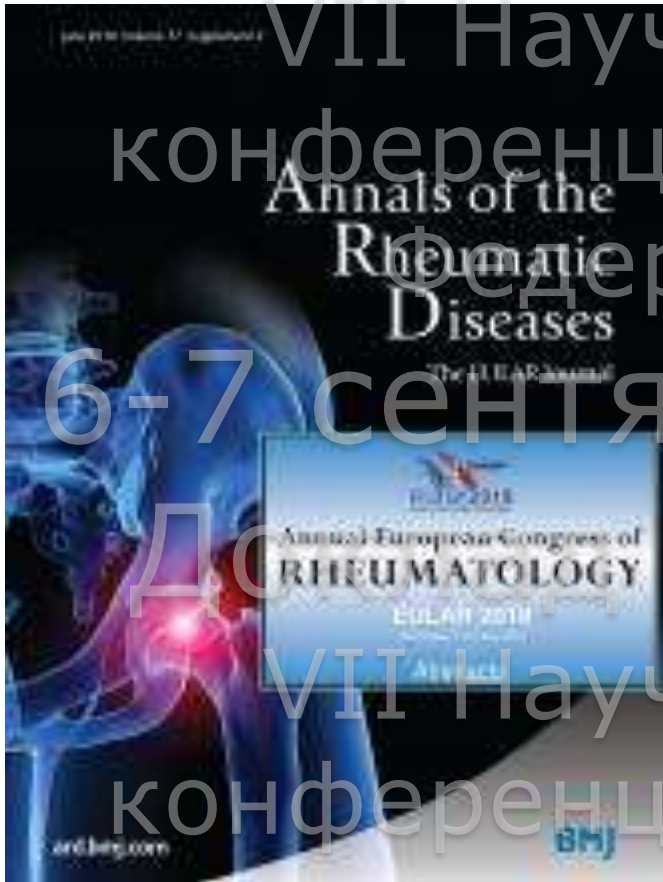


# Морфологическая классификация ANCA-ассоциированных гломерулонефритов

Гистологическая категория	Определение
Очаговый	≥ 50% нормальных клубочков
Полулунный	≥ 50% клубочков с клеточными полулуниями
Смешанный	< 50% нормальных, < 5-% с полулуниями, < 50% склерозированных клубочков
Склерозирующий	≥ 50% полностью склерозированных клубочков

*Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, Neumann I, Noël L-H, Pusey CD, Waldherr R, Bruijn JA, Bajema IM: Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 21: 1628–1636, 2010*





OP0021

## Draft classification criteria for the anca associated vasculitides

J.C. Robson, P.C. Grayson, C. Ponte, R. Suppiah, A. Craven, S. Khalid, A. Judge, A. Hutchings, D. Gray, J. Rosa, J. Barrett, R.A. Watts, P.A. Merkel, R. Luqmani  
Annals of Rheumatic Diseases 2018, V 77, Suppl 2

# Предлагаемые критерии диагностики ANCA-ассоциированных васкулитов (EULAR 2017)

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА)	Микроскопический полиангиит (МПА)	Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА)
Носовые кровотечения, язвы, корочки, заложенность носа и нарушения носового дыхания, или дефекты/перфорации носовой перегородки + 3	Малоиммунный гломерулонефрит + 3	Обструктивные заболевания дыхательных путей + 3
Поражение хрящей: воспаление хрящей ушных раковин или носа или осиплость голоса/стридор, эндобронхиальное поражение или седловидная деформация носа + 2	Носовые кровотечения, язвы, корочки, заложенность носа и нарушения носового дыхания, или дефекты/перфорации носовой перегородки - 3	Полипы носа + 3
Кондуктивная или сенсонервальная тугоухость + 1	pANCA или антитела к МПО + 6	Множественные мононевриты или моторная нейропатия + 1
Малоиммунный гломерулонефрит + 1	Фиброз или ILD при рентгенографии (томографии) грудной клетки + 3	Эозинофилы $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ + 5
cANCA или антитела к PR-3 + 6	cANCA или антитела к PR-3 - 1	Экстравазальное преимущественно эозинофильное воспаление/эозинофилы в костном мозге + 2
pANCA или антитела к МПО - 1	Эозинофилы $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ - 4	cANCA или антитела к PR-3 - 3
Эозинофилы $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ - 4		Микрогематурия - 1
Гранулемы, экстравазальное гранулематозное воспаление или гигантские клетки при биопсии + 2		
Узелки, объемные образования или полости при рентгенографии (томографии) грудной клетки + 2		
Воспаление, консолидация или выпот в носовых/околоносовых пазухах при рентгенографии (томографии) + 1		
Для классификации нужно $\geq 5$ . Чувствительность 93%, Специфичность 94%	Для классификации нужно $\geq 6$ . Чувствительность 87%, Специфичность 96%	Для классификации нужно $\geq 5$ . Чувствительность 88%, Специфичность 98%

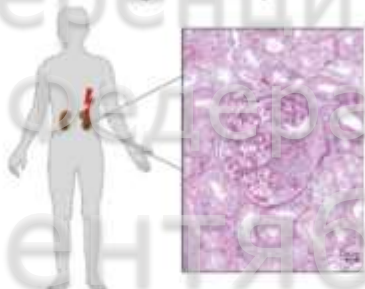
# Доклад Захаровой Е.В.

Тип ААВ	Клинические критерии	Ассоциации	а/т к ПР-3 (cANCA)	а/т к МПО (pANCA)
ГПА	EULAR: носовые кровотечения, потеря или снижение слуха, поражение хрящей, инъектированность склер, боли в глазах, а/т к ПР-3 (cANCA), нормальное количество эозинофилов, гранулемы при биопсии	Злокачественные новообразования, идиопатический, хронические инфекции придаточных пазух, гематурия, кровохарканье, редко – гепатит С	+	-
ЭГПА	Астма, эозинофилия > 10% в периферической крови, синуситы придаточных пазух, экстравазальная эозинофилия, моно- или полинейропатия	Эозинофилия, астма, пневмония и нейропатия	-	+
МПА	Васкулит, гломерулонефрит, преимущественно а/т к МПО (pANCA)	Гепатит В, осложненный УП – форма МПА с поражением крупных сосудов. УА вызывает аневризмы и стеноз почечных артерий, а МПА – это форма, которая вызывает гломерулярное повреждение	-	+

6-7 сентября 2019, Томск

# Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis

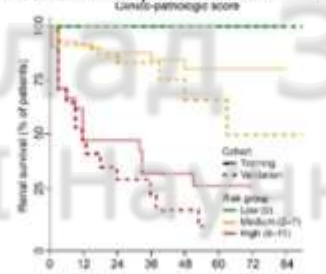
**Prospective training cohort of 115 patients with a new ANCA-associated glomerulonephritis.**




**Detailed histopathologic and clinical analyses identifying risk factors for ESRD.**

Risk factor	HR	P Value	Points
<b>Normal glomeruli (N)</b>			
N0 > 25 %			0
N1 10–25 %	4.42	0.027	4
N2 < 10 %	10.9	< 0.001	6
<b>Tubular atrophy (T)</b>			
T0 ≤ 25 %			0
T1 > 25 %	2.22	0.117	2
<b>Renal function (GFR)</b>			
G0 > 15 ml/min			0
G1 ≤ 15 ml/min	2.89	0.019	3

**Development of a renal risk score and validation in a second cohort of 90 patients with ANCA GN.**



**Implementation of the 'ANCA Renal Risk Score' into an application for mobile devices.**





Brix SR, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *KI* 2018



## Шкала риска при ANCA-ассоциированных васкулитах

**a**

Risk factor	N (%)	$\beta$ Coefficient	HR	95% CI	P value	Points
<b>Percentage of normal glomeruli (N)</b>						
N0 >25%	61 (53)	Ref.				0
N1 10%–25%	39 (33.9)	1.49	4.42	1.18–16.5	0.027	4
N2 <10%	15 (13)	2.39	10.9	2.77–42.6	<0.001	6
<b>Tubular atrophy + interstitial fibrosis (T)</b>						
T0 $\leq$ 25%	63 (54.8)	Ref.				0
T1 >25%	52 (45.2)	0.80	2.22	0.82–6	0.117	2
<b>Renal function at time of diagnosis (GFR)</b>						
G0 >15 ml/min	77 (67)	Ref.				0
G1 $\leq$ 15 ml/min	38 (33)	1.06	2.89	1.19–7.02	0.019	3

**b**

Risk group	Points
Low	0
Medium	2–7
High	8–11

a)

N – нормальные клубочки

T – тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз

G – СКФ (GFR) на момент биопсии

Сумма баллов от 0 (нет риска) до 11 (N2 <10%, T1 >25%, and G1  $\leq$ 15 ml/min)

b) Три группы риска: низкий, 0 баллов; средний, 2–7 баллов; и высокий, 8–11 баллов

*Brix et al. KI 2018*



## Глава 13: Пауци-иммунный фокальный и сегментарный некротизирующий гломерулонефрит



### ***13.1: Инициальная терапия пауци-иммунного фокального и сегментарного некротизирующего ГН***

13.1.1: Мы рекомендуем циклофосфамид и кортикостероиды в качестве инициальной терапии

13.1.2: Мы рекомендуем ритуксимаб и кортикостероиды в качестве альтернативного режима инициальной терапии у пациентов с менее тяжелыми формами заболевания и тем, у кого имеются противопоказания к циклофосфамиду

### ***13.2: Особые популяции больных***

13.2.1: Мы рекомендуем дополнительно проведение плазмафереза пациентам, требующим диализа, и пациентам с быстро нарастающим креатинином крови

13.2.2: Мы предлагаем дополнительно проведение плазмафереза пациентам с диффузными легочными кровотечениями

13.2.3: Мы предлагаем дополнительно проведение плазмафереза пациентам с перекрестным синдромом – сочетанием АНЦА-васкулита и анти-ГБМ ГН, в соответствии с предложенными критериями и режимами для анти-ГБМ ГН

13.2.4: Мы предлагаем отменять терапию циклофосфамидом через 3 месяца у пациентов, остающихся диализ-зависимыми и не имеющих внепочечных проявлений заболевания

### ***13.6: Лечение рефрактерных форм заболевания***

13.6.1: При АНЦА ГН, резистентном к индукционной терапии ЦФ и кортикостероидами, мы рекомендуем добавить к лечению ритуксимаб, и предлагаем в качестве альтернативы использовать в/в иммуноглобулин, или плазмаферез

Препарат	Способ введения	Начальная доза
Циклофосфамид <sup>а</sup>	в/в	0,75 мг/м <sup>2</sup> каждые 3-4 недели Снизить начальную дозу до 0,5 мг/м <sup>2</sup> если возраст >60 лет или СКФ <20 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup> Корректировать последующие дозы так, чтобы количество лейкоцитов через 2 недели после введения не было < 3000/мм <sup>3</sup>
Циклофосфамид <sup>в</sup>	внутри	1-2 мг/кг/сут, снижать дозу если возраст >60 лет или СКФ <20 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup> Корректировать дозу, чтобы поддерживать количество лейкоцитов >3000/мм <sup>3</sup>
Кортикостероиды	в/в	Пульсы метил-преднизолона по 500 мг ежедневно в течение 3 дней
Кортикостероиды	внутри	Преднизон 1 мг/кг/сут в течение 4 недель, не превышать дозу 60 мг/сут, постепенно снижать дозу в течение 3-4 месяцев
Ритуксимаб <sup>с</sup>	в/в	375 мг/м <sup>2</sup> еженедельно, 4 введения
Плазмаферез <sup>д</sup>		Объем замещения 60 мл/кг Васкулит: 7 процедур в течение 14 дней. При диффузном легочном кровотечении – ежедневно до прекращения кровотечения, затем через день, всего 7-10 процедур Васкулит в сочетании с анти-ГБМ-антителами: ежедневно в течение 14 дней, или до тех пор, пока антитела не исчезнут из крови

<sup>а</sup> ЦФ назначается совместно со стероидами (в виде пульсов и внутри). Альтернативный режим введения ЦФ – 15 мг/кг каждые 2 недели трижды, затем 15 мг/кг каждые 3 недели в течение 3 месяцев, уменьшение дозы в зависимости от возраста и рСКФ

<sup>в</sup> ЦФ назначается совместно со стероидами (в виде пульсов и внутри)

<sup>с</sup> Ритуксимаб назначается совместно со стероидами (в виде пульсов и внутри)

<sup>д</sup> Плазмаферез не назначается совместно с пульсами метил-преднизолона. Замещение 5% альбумином, добавлять 150-300 мл свежезамороженной плазмы в конце каждой процедуры при легочных кровотечениях, или если проводилось хирургическое вмешательство, в т.ч. биопсия почки



### **13.3: Поддерживающая терапия**

13.3.1: Пациентам, достигшим ремиссии, мы рекомендуем проводить поддерживающую терапию

13.3.2: Мы предлагаем проводить поддерживающую терапию как минимум в течение 18 месяцев у пациентов, остающихся в полной ремиссии

13.3.3: Мы рекомендуем не проводить поддерживающую терапию пациентам, остающимся диализ-зависимыми и не имеющим внепочечных проявлений заболевания

### **13.4: Выбор препаратов для поддерживающей терапии**

13.4.1: Мы рекомендуем азатиоприн в дозе 1-2 мг/кг/сут внутрь в качестве поддерживающей терапии

13.4.2: У пациентов с непереносимостью азатиоприна мы предлагаем применять в качестве поддерживающей терапии ММФ в дозе до 1 г два раза в день

13.4.3: Мы предлагаем применять триметоприм-сульфаметоксазол в качестве дополнительного препарата для поддерживающей терапии у пациентов с поражением верхних дыхательных путей

13.4.4: Мы предлагаем использовать метотрексат (в начальной дозе 0,3 мг/кг/нед, максимально 25 мг/нед) для поддерживающей терапии у пациентов с непереносимостью азатиоприна и ММФ, но только если СКФ > 60 мл/мин





### **13.5: Лечение обострений**

13.5.1: Мы рекомендуем проводить лечение тяжелых обострений АНЦА-васкулитов (с развитием орган-угрожающих и жизне-угрожающих симптомов) согласно рекомендациям по проведению инициальной терапии

13.5.2: Менее тяжелые обострения АНЦА-васкулитов мы предлагаем лечить возобновлением иммуносупрессивной терапии или увеличением ее интенсивности, но без применения ЦФ (назначение кортикостероидов или увеличение их дозы с азатиоприном или ММФ, либо без них)

### **13.7: Мониторирование**

13.7.1: Мы предлагаем не менять режим иммуносупрессии на основании только изменений титров АНЦА

### **13.8: Трансплантация**

13.8.1: Мы рекомендуем отложить трансплантацию почки до тех пор, пока длительность полной ремиссии внепочечных проявлений не составит 12 месяцев

13.8.2: Мы рекомендуем не откладывать трансплантацию пациентам, находящимся в стадии полной ремиссии, но остающимся АНЦА-позитивными

## EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis

M Yates,<sup>1,2</sup> R A Watts,<sup>2,3</sup> I M Bajema,<sup>4</sup> M C Cid,<sup>5</sup> B Crestani,<sup>6</sup> T Hauser,<sup>7</sup> B Hellmich,<sup>8</sup> J U Holle,<sup>9</sup> M Laudien,<sup>10</sup> M A Little,<sup>11</sup> R A Luqmani,<sup>12</sup> A Mahr,<sup>13</sup> P A Merkel,<sup>14</sup> J Mills,<sup>15</sup> J Mooney,<sup>1</sup> M Segelmark,<sup>16,17</sup> V Tesar,<sup>18</sup> K Westman,<sup>19</sup> A Vaglio,<sup>20</sup> N Yalçındağ,<sup>21</sup> D R Jayne,<sup>22</sup> C Mukhtyar<sup>1</sup>

**Handling editor** Tore K Kvien

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209133>).

For numbered affiliations see end of article.

### Correspondence to

Dr Chetan Mukhtyar,  
Department of Rheumatology,  
Norfolk and Norwich University  
Hospital, Norwich NR4 7UY  
UK; [chetan.mukhtyar@nnuh.nhs.uk](mailto:chetan.mukhtyar@nnuh.nhs.uk)

Received 5 January 2016

Revised 24 May 2016

Accepted 27 May 2016

Published Online First

### ABSTRACT

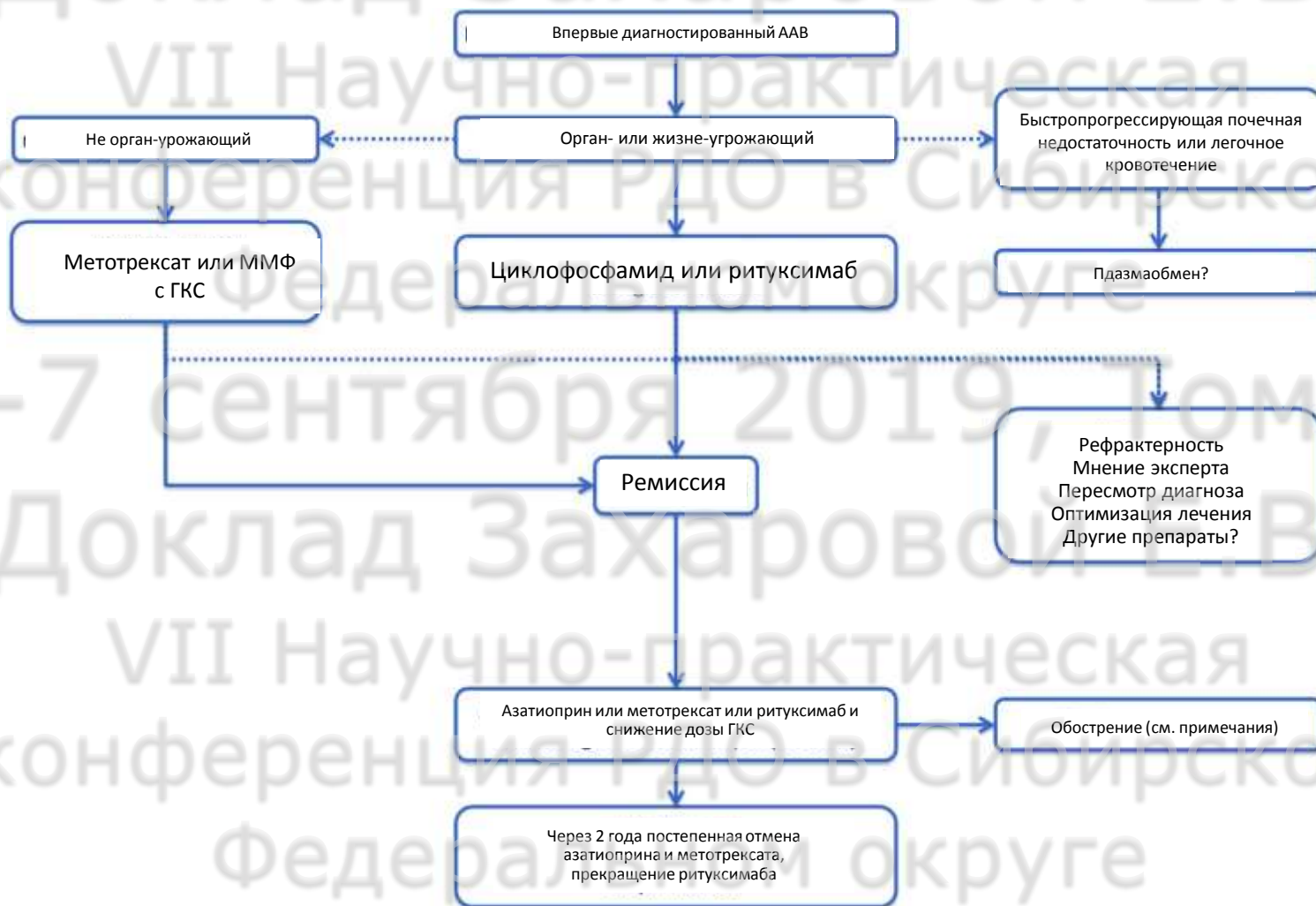
In this article, the 2009 European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) have been updated. The 2009 recommendations were on the management of primary small and medium vessel vasculitis. The 2015 update has been developed by an international task force representing EULAR, the European Renal Association and the European Vasculitis Society (EUVAS). The recommendations are based upon evidence from systematic literature reviews, as well as expert opinion where appropriate. The evidence presented was discussed and summarised by the experts in the course of a consensus-finding and voting process. Levels of evidence and grades of recommendations were derived and levels of agreement (strengths of recommendations) determined. In addition to the writing by the task force

### BACKGROUND AND RATIONALE

In 2009 the European League Against Rheumatism (EULAR) published recommendations for managing primary small and medium vessel vasculitis which included the management of AAV.<sup>10</sup> The publication of 1691 papers in the past 5 years on primary systemic vasculitis in internal medicine, rheumatology and nephrology journals, as well as the licensing of rituximab for AAV, make this an opportune time to update the recommendations with an AAV focus. This update was made in conjunction with the European Renal Association—European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA).

This paper reassesses standard therapy, including the use of biological agents, the prognostic value of histopathology and management of long-term complications, integrating these into treatment algorithms.

# Алгоритм ведения впервые диагностированного ANCA-ассоциированного васкулита



M Yates et al. Ann Rheum Dis 2016;75:1583-1594

## Положения рекомендаций

Рекомендация	Уровень доказательности	Степень рекомендации
1. Мы рекомендуем вести пациентов с ААВ в тесном сотрудничестве с экспертными центрами, или в таких центрах	3	С
2. Данные биопсии помогают подтвердить диагноз и мы рекомендуем выполнять биопсию чтобы помочь в установлении первоначального диагноза и для дальнейшей оценки пациентов при подозрении на обострение васкулита	3	С
3. Для индукции ремиссии вновь диагностированного орган- или жизне-угрожающего ААВ мы рекомендуем лечение комбинацией ГКС с циклофосфамидом ИЛИ ритуксимабом	1 для ГПА/МПА 3 для ЭГПА	А С
4. Для индукции ремиссии не орган-угрожающего ААВ мы рекомендуем лечение комбинацией ГКС с метотрексатом или ММФ	1	В для Мтх С для ММФ
5. Для тяжелого обострения орган- или жизне-угрожающего ААВ мы рекомендуем лечение как для впервые диагностированного заболевания комбинацией ГКС с циклофосфамидом ИЛИ ритуксимабом	1 для ГПА/МПА 3 для ЭГПА и ЦФ 4 для ЭГПА и Ртх	А для ГПА/МПА С для ЭГПА и ЦФ С для ЭГПА и Ртх
6. (i) Плазмаобмен следует рассматривать для пациентов с ААВ и сывороточным креатинином $\geq 500 \mu\text{mol/L}$ (5.7мг/дл) вследствие быстро прогрессирующего гломерулонефрита при впервые диагностированном заболевании ли рецидиве	1	В
6. (ii) Плазмаобмен следует также рассматривать для лечения тяжелых легочных кровотечений	3	С
7. Для поддержания ремиссии ААВ мы рекомендуем лечение комбинацией ГКС и либо азатиоприна, либо ритуксимаба, либо метотрексата, либо ММФ	1 для ГПА/МПА 3 для ЭГПА и Аза	А для ГПА/МПА С для ЭГПА и Аза
8. Мы рекомендуем продолжать поддерживающую терапию как минимум 24 месяца после достижения устойчивой ремиссии	4	Д
9. Для пациентов с рефрактерным к индукционной терапии ААВ мы рекомендуем переходит с ЦФ на ритуксимаб и наоборот. Этим пациентам следует вести в тесном сотрудничестве с экспертными центрами, или в таких центрах для дальнейшей оценки и возможного включения в клинические исследования	3	С
10. Мы рекомендуем в первую очередь тщательную клиническую оценку, а не исследование титров ANCA для обоснованного решения об изменении трепии	4	Д
11. Мы рекомендует проводить дополнительное обследование у пациентов с необъяснимой персистирующей гематурией до начала применения ЦФ	2	С
12. Гипогаммаглобулинемия часто отмечается после терапии ритуксимабом. Мы рекомендуем исследовать уровень сывороточных иммуноглобулинов перед началом каждого курса Ртх, и у пациентов с рецидивирующими инфекциями	3	С
13. Мы рекомендуем проводить периодическую оценку кардиоваскулярного риска у пациентов с ААВ	2	В
14. Мы рекомендуем предоставлять пациентам с ААВ подробные устные разъяснения, касающиеся природы их заболевания, вариантов лечения и непосредственного и отдаленного прогноза	3	С
15. Мы рекомендуем по завершении индукционной фазы лечения проводить оценку пациентов с ААВ в отношении коморбидных состояний и их влияния на течение заболевания. Пациентам следует посоветовать проводить соответствующую поддерживающую терапию при необходимости	4	Д

## Рекомендации EULAR-ERA/EDTA

- ❑ Обострения в зависимости от выбора препарата  
Азатиоприн 29% vs ритуксимаб 5%
- ❑ Обострения чаще развиваются у молодых пациентов, которые получили меньшие дозы циклофосамида и поддерживающую терапию микофенлатами

### Режимы применения ритуксимаба при ANCA-ассоциированных васкулитах

#### Индукция

4 введения по 375мг/м<sup>2</sup> с интервалом в неделю между введениями

4 введения по 375мг/м<sup>2</sup> с интервалом в неделю между введениями плюс 1 введение через 1-2 месяца

#### Поддержка

1000 мг каждые 6 месяцев

1000 мг каждые 4 месяца

1000 мг каждые 6 месяцев в течение 2 лет

4 введения по 375мг/м<sup>2</sup> с интервалом в неделю между введениями, или 2 введения по 1000 мг с интервалом в 2 недели на основании лабораторных данных

1000 мг каждые 12 месяцев

500 мг дважды с интервалом в 2 недели, повторять каждые 6 месяцев, всего 5 курсов

## Подходы и концепции на сегодняшний день:

- Циклофосфамид и ритуксимаб в сочетании с кортикостероидами эффективны и достаточно безопасны для индукционной терапии, эффективность ритуксимаба не превышает эффективность циклофосфамида
- Режимы без использования циклофосфамида, или с использованием его в меньших дозах ассоциированы с более высокой частотой рецидивов
  - Ремиссии 39-93%, рецидивы 0-50% (чаще если анти-ПР-3)
  - Поддерживающая терапия требуется всем пациентам, за исключением тех, кто остается диализ-зависимым после 3-4 месяцев иммуносупрессивной терапии и не имеет внепочечных проявлений
  - В качестве поддерживающего препарата ритуксимаб обладает преимуществами перед азатиоприном
  - В 2018г ритуксимаб был одобрен FDA для поддерживающей терапии ANCA-ассоциированных васкулитов
  - Концепция L-TROT (Long Term Remission off Therapy): требуется 12-60 месяцев до достижения, нужны более быстрые препараты с меньшим риском инфекционных осложнений (Rtx>Аза)

## Минимизация использования кортикостероидов

- Индукция: 2 дозы ритуксимаба, низкие дозы циклофосфамида в течение 3 месяцев, короткий курс кортикостероидов (1-2 недели)
- Результаты: 49 больных, наблюдение в течение 12 месяцев. Все пациенты достигли ремиссии, 2 больных, требовавших диализа в начале терапии, сошли с диализа. Только в 3 случаях потребовалось возобновление кортикостероидов

Extreme glucocorticoid minimisation in AAV

	Group 1	Group 2
Induction therapy		
RTX	2 × 1 g Days 0 and 7 6 × pulses 500–750 mg	2 × 1 g Days 0 and 14 6 × pulses 500 mg
CYC	Weeks 0, 2, 4, 6, 8 and 10	Weeks 0, 2, 4, 6, 8 and 10
Corticosteroids	2 × 250–500 mg Days 0 and 7	250 mg–1 g (n=15)
Methylprednisolone	0.5 mg/kg (max 30 mg)/day Days 2–6 inclusive	60 mg/day 1 week 45 mg/day 1 week

## Заключение

- ❑ Недавно опубликованные и рекомендации EULAR по СКВ а ААВ подводят итог исследованиями, завершённым с 2012 по настоящее время
- ❑ В них не вошли многие новые препараты, исследования по которым продолжаются
- ❑ Находятся в стадии подготовки обновленные рекомендации KDIGO по лечению гломерулонефритов
- ❑ Ситуация в лечении гломерулярных заболеваний – быстро изменяющаяся область, может быть через 2-3 года появятся данные по применению новых таргетных препаратов, в том числе ингибиторов комплемента при СКВ и ААВ
- ❑ А пока – поменьше стероидов и старый добрый циклофосфамид для индукции, а для поддержки азатиоприн при СКВ и ритуксимаб при ААВ