



Клиника
Тареева

СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Клиника им. Е.М. Тареева

Диагностика и лечение поражения почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах

Буланов Николай Михайлович

Москва, 19 ноября 2021 г

Буланов Николай Михайлович

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

***Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии
института клинической медицины им Н.В. Склифосовского***

Врач-нефролог, врач-ревматолог

Доцент кафедры, к.м.н.

Принимаю участие в мероприятиях , организованных компаниями GSK, Такеда

bulanov_n_m@staff.sechenov.ru

Определение

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) – группа системных аутоиммунных заболеваний, характеризующихся некротизирующим олигоиммунным воспалением преимущественно **мелких сосудов**, а также наличием в **циркуляции антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА)**, направленных против миелопероксидазы (**МПО-АНЦА**) или протеиназы-3 (**Пр3-АНЦА**)

Нозологические формы:

- Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) – M31.3
- Микроскопический полиангиит (МПА) – M31.7
- Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) – M30.1
- АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (АНЦА-ГН) – N00.7, N01.7, N02.7, N03.7, N08.5

Оценка уровней достоверности доказательств (УДД) и уровней убедительности рекомендаций (УУР)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов
УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация
В	Условная рекомендация
С	Слабая рекомендация

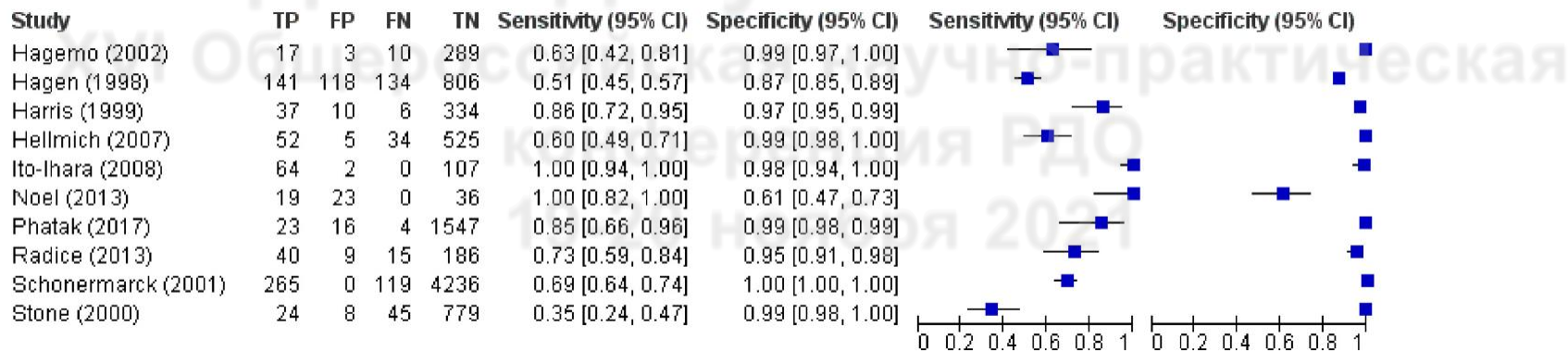
АНЦА в диагностике

Мы рекомендуем

- **всем** пациентам с подозрением на АНЦА-ГН
- количественное определение и типирование **Пр3-АНЦА** и **МПО-АНЦА** методом **иммуноферментного анализа (ИФА)**,
 - а при невозможности его выполнения или отрицательном результате у пациентов с высоко вероятным диагнозом ААВ – определение титра цитоплазматических или перинуклеарных АНЦА в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ)
- для **диагностики** заболевания.

УУР – А, УДД – 1

Чувствительность и специфичность Пр3-АНЦА



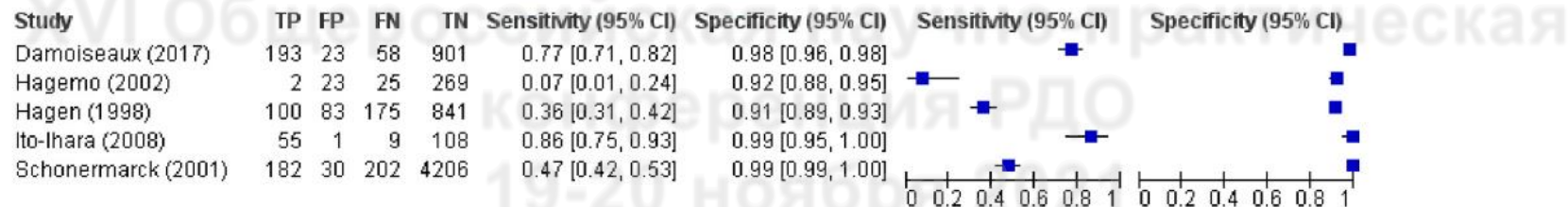
Чувствительность 79,8 – 86,6%

Специфичность 96,8 – 98,3%

Отношение правдоподобия положительного результата (LR+) 47 - 71

Отношение правдоподобия отрицательного результата (LR-) 4,87 – 6,54

Чувствительность и специфичность МПО-АНЦА



Чувствительность 58,1%

Специфичность 95,6%

Отношение правдоподобия положительного результата (LR+) 13

Отношение правдоподобия отрицательного результата (LR-) 2,28

Биопсия почки у пациентов с АНЦА-ГН

Мы рекомендуем

- **всем пациентам** с подозрением на АНЦА-ГН
- безотлагательно выполнять **биопсию** почки с проведением патолого-анатомического исследования биопсийного материала, в том числе с применением иммуногистохимических методов,
- с целью **верификации диагноза** и оценки **прогноза**

УУР – А, УДД – 1

¹Huang S, et al. An evaluation of the 2010 histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis: a Bayesian network meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(10):1853–1861.

²van Daalen E, et al. Developments in the histopathological classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(8):1103–1111.

Классификация АНЦА-ГН – EUVAS (Berden et al)



Морфологическая классификация EUVAS (Berden et al.)

Мета-анализ 16 исследований (1945 пациентов)

А

Склеротический

0.34(0.22-0.51)

0.45(0.26-0.79)

0.24(0.12-0.51)

Смешанный

1.35(0.90-2.0)

0.73(0.41-1.32)

С полулуниями

0.54(0.35-0.86)

Фокальный

В

Sclerotic(99.7%)

crescentic (92.1%)

mixed(78.2%)

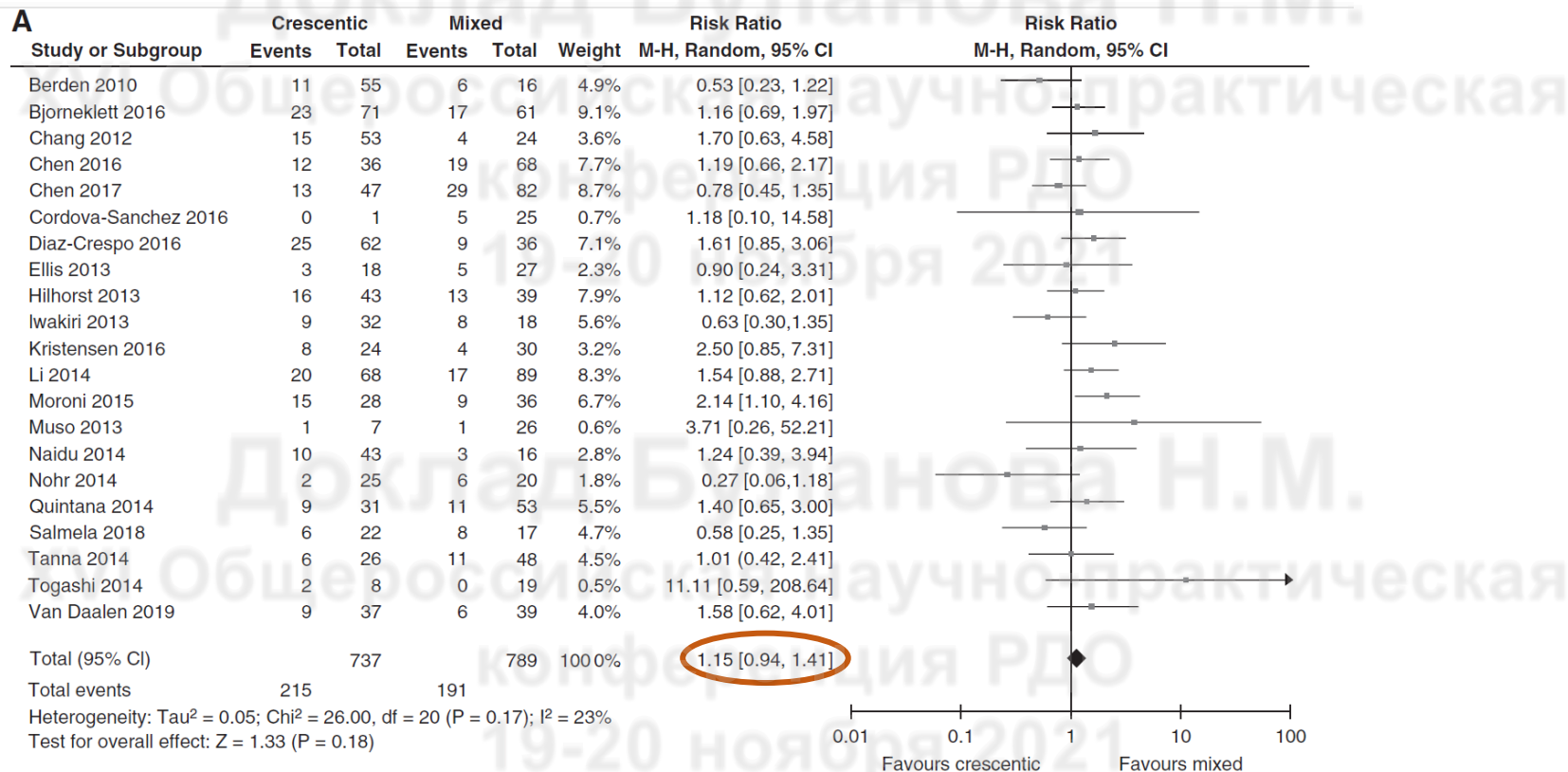
focal(85.3%)

худшая

почечная выживаемость

лучшая

Отличается ли прогноз при смешанном классе и нефрите с полулуниями?



ANCA kidney risk score (AKRS)

Доля неизмененных клубочков

N0 (>25%)

N1 (10%–25%)

N2 (<10%)

Атрофия канальцев и фиброз интерстиция

T0 (\leq 25%)

T1 (>25%)

СКФ на момент установления диагноза

G0 (>15 мл/мин/1,73 м²)

G1 (\leq 15 мл/мин/1,73 м²)

Баллы

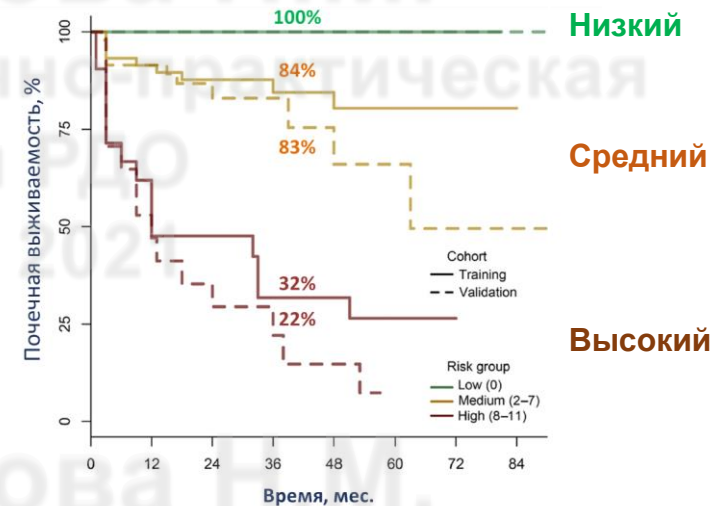
0

4

6

0

2



Группа риска

Суммарный балл

Низкий

Средний

Высокий

0

2-7

8-11

Предлагаемая рабочей группой оценка степени тяжести АНЦА-ГН

Степень тяжести	Определение	Креатинин сыворотки
Легкая	Острый нефритический синдром без признаков быстро прогрессирующего	<120 мкмоль/л (рСКФ >60 мл/мин/1,73 м ²)
Средняя	Острый или быстро прогрессирующий нефритический синдром	120 – 400 мкмоль/л
Тяжелая	Острый или быстро прогрессирующий нефритический синдром	>400 мкмоль/л или показания к ЗПТ

Индукционная терапия АНЦА-ГН – циклофосфамид

Мы рекомендуем

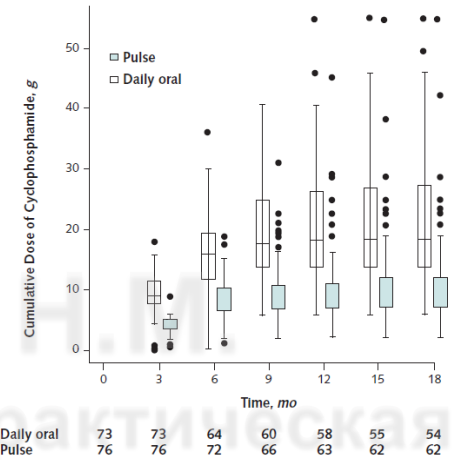
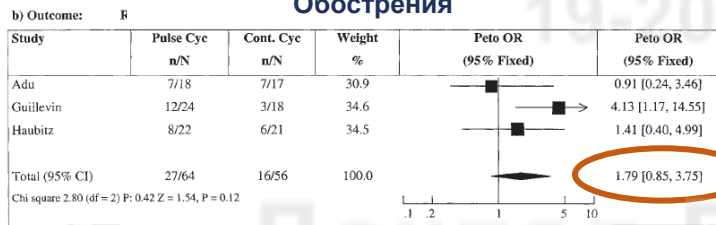
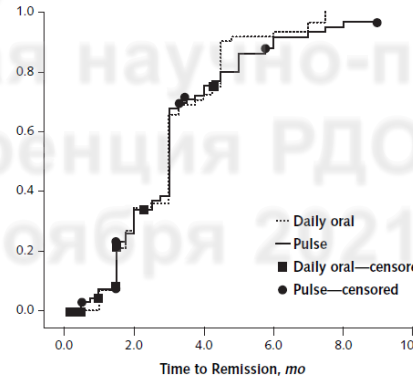
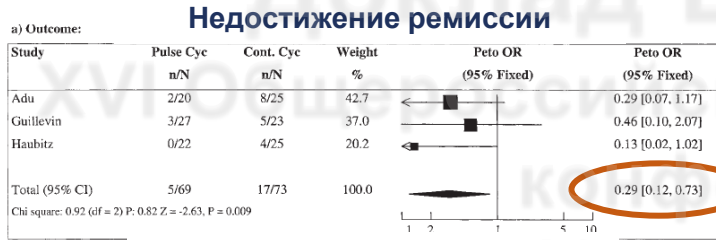
- **всем** пациентам с легким, среднетяжелым и тяжелым АНЦА-ГН
- проведение терапии **циклофосфамидом**** (ЦФ) в режиме пульс-терапии в дозе 15 мг/кг (не более 1400 мг на инфузию; 3 инфузии с интервалом 2 недели, последующие – с интервалом 3 нед., с коррекцией по возрасту и функции почек) в течение 3-6 мес.
- для **индукции ремиссии**

УУР – А, УДД – 1

de Groot K, et al. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. Nephrol Dial Transplant. 2001;16(10):2018–2027.

de Groot K., et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009;150(10):670–680.

Пульс-терапия циклофосфамидом (ЦФ)



Время достижения ремиссии

Кумулятивная доза

de Groot K, et al. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(10):2018–2027.

de Groot K, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(10):670–680.

Коррекция дозы циклофосфамида по СКФ и возрасту

Возраст, лет	Внутривенное введение*		Пероральный прием**	
	рСКФ > 30 мл/мин/1,73 м ²	рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²	рСКФ > 30 мл/мин/1,73 м ²	рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²
< 60	15 мг/кг	12,5 мг/кг	2,0 мг/кг/сут	1,5 мг/кг/сут
60-70	12,5 мг/кг	10 мг/кг	1,5 мг/кг/сут	1,0 мг/кг/сут
> 70	10 мг/кг	7,5 мг/кг	1,0 мг/кг/сут	0,5 мг/кг/сут

*Не более 1400 мг на инфузию

**Не более 200 мг/сут

- **первое введение** в дозе на 30-50% **ниже** расчетной
- У пациентов на диализе 7,5 мг/кг после сеансов диализа

Индукционная терапия АНЦА-ГН – ритуксимаб

Мы рекомендуем

- в качестве альтернативы циклофосфамиду** для лечения пациентов с легким и среднетяжелым АНЦА-ГН
- или при непереносимости циклофосфамида** у пациентов с тяжелым АНЦА-ГН
- использовать ритуксимаб** (РТМ) в сочетании с ГКС**
- для индукции ремиссии

УУР – А, УДД – 1

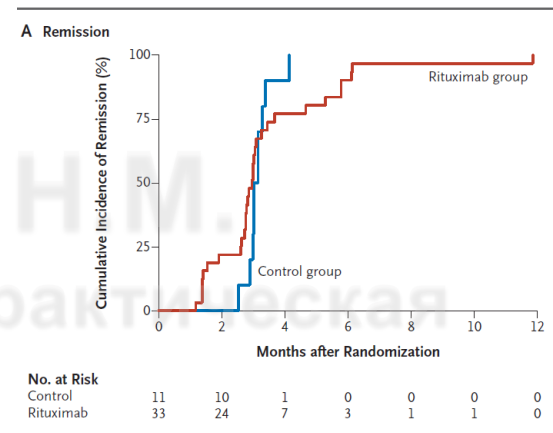
Ритуксимаб vs ЦФ для индукции ремиссии

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
4.1.1 Rituximab vs. Cyclophosphamide							
Jones 2010	25	33	9	11	7.6%	0.69 [0.12, 3.90]	
Stone, 2010	63	99	52	98	44.1%	1.55 [0.88, 2.74]	
Subtotal (95% CI)		132		109	51.7%	1.42 [0.83, 2.43]	
Total events	88		61				
Heterogeneity: Chi ² = 0.75, df = 1 (P = 0.39); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 1.29 (P = 0.20)							

Ритуксимаб в дозах 1,0 г в/в №2 или 0,375 мг/м² в/в №4

не уступает ЦФ по частоте индукции ремиссии

- однако доля пациентов с тяжелым поражением почек в РКИ недостаточна



Bender T, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):308.

Jones R, et al. *N Engl J Med.* 2010;363(3):211–220.

Stone J, et al. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221–232.

Индукционная терапия АНЦА-ГН – глюкокортикоиды (ГКС)

Мы рекомендуем

- **всем** пациентам с АНЦА-ГН
- назначение **глюкокортикостероидов**** **внутри** (в комбинации с циклофосфамидом** или ритуксимабом**)
- в начальной дозе 0,5-1,0 мг/кг/сут (но не более 60 мг/сут или 75 мг/сут для пациентов с массой тела более 75 кг) на протяжении не более чем 28 дней с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей (5-10 мг/сут) к концу 3-4 мес. лечения
- **для индукции ремиссии**

УУР – А, УДД – 2

de Groot K., et al. Ann Intern Med. 2009;150(10):670–680.

Jones R, et al. N Engl J Med. 2010;363(3):211–220.

Stone J, et al. N Engl J Med. 2010;363(3):221–232.

Walsh M, Merkel P, Peh C, et al. N Engl J Med 2020; 382:622-631.

Темпы снижения дозы ГКС per os в протоколе PEXIVAS

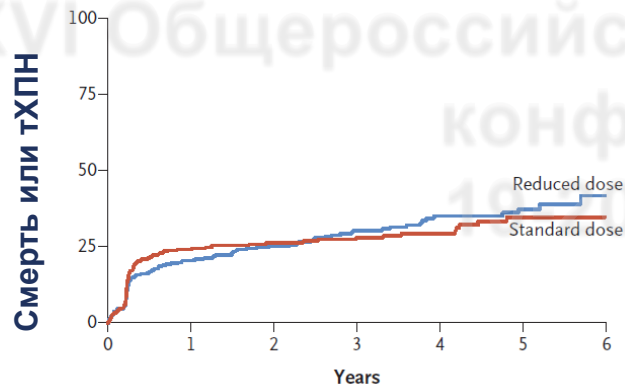
Неделя лечения	Масса тела пациента		
	< 50 кг	50 – 75 кг	> 75 кг
1	50	60	75
2	25	30	40
3 – 4	20	25	30
5 – 6	15	20	25
7 – 8	12,5	15	20
9 – 10	10	12,5	15
11 – 12	7,5	10	12,5
13 – 14	6	7,5	10
15 – 16	5	5	7,5
17 – 18	5	5	7,5
19 – 20	5	5	5
21 – 22	5	5	5
23 – 52	5	5	5
> 52			

Walsh M, Merkel P, Peh C, et al. *N Engl J Med* 2020; 382:622-631.

В соответствии со сложившейся клинической практикой

Низкая доза ГКС vs стандартная (PEXIVAS)

Первичная конечная точка



No. at Risk							
Reduced dose	353	256	185	133	80	48	9
Standard dose	351	240	184	138	84	39	11

Вторичные конечные точки

	HR (95% ДИ)
Смерть от любых причин	0.78 (0.53–1.17)
Терминальная ХПН	0.96 (0.68–1.34)
Стойкая ремиссия	1.04 (0.92–1.19)
Тяжелые нежелательные явления	0.95 (0.75–1.20)
Тяжелые инфекции за 12 мес.	0.69 (0.52–0.93)

Применение плазмообмена для индукции ремиссии

Мы рекомендуем

- пациентам с тяжелым АНЦА-ГН, а также при развитии перекрестного синдрома с анти-БМК болезнью,
- проводить плазмообмены
- с целью подавления активности заболевания и снижения риска развития терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии, в краткосрочной перспективе

УУР – А, УДД – 1

*Walsh M, et al. Am J Kidney Dis. 2011;57(4):566-74.
Zhu Y, et al. Clin Nephrol. 2021. Online ahead of print.
Yamada Y, et al. Arthritis Res Ther. 2021;23(1):28.*

Эффективность применения плазмообмена по данным РКИ и мета-анализов

Мета-анализы:

➤ Walsh et al (2011) – снижение риска тПН или смерти

➤ RR 0.80 (95% ДИ, 0.65-0.99)

➤ Zhu et al (2021), Yamada et al (2021)

– снижение риска тПН на сроке 3 мес.

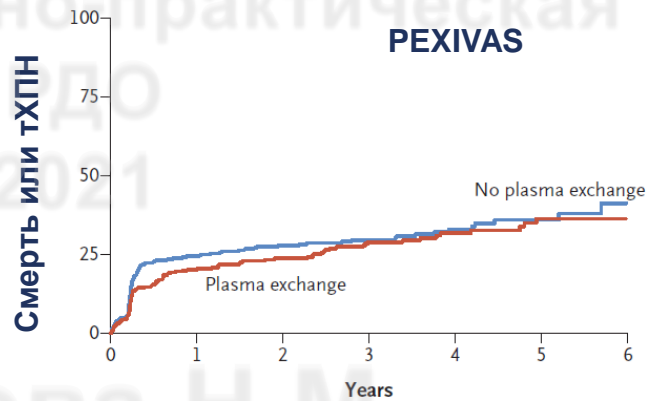
➤ OR 0.32 (95% ДИ, 0.16 - 0.66)

➤ RR 0.14 (95% ДИ, 0.03–0.77)

➤ Bellos et al (2021) – нет эффекта в отношении тПН

➤ RR: 0.30 (95% ДИ, 0.30-2.42)

A Primary Outcome According to Plasma Exchange



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
No plasma exchange	352	244	183	136	82	44	10
Plasma exchange	352	252	186	135	82	43	10

Walsh M, et al. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(4):566-74.
Zhu Y, et al. *Clin Nephrol.* 2021. Online ahead of print.
Yamada Y, et al. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):28.
Bellos I, et al. *Clin Rheumatol.* 2021;40(4):1447-1456.

Протоколы плазмообмена в различных исследованиях

- Высокий объем эксфузии!
- Контроль числа тромбоцитов, уровней гемоглобина, фибриногена, кальция – коррекция по показаниям!

Исследование	Объем эксфузии	Возмещение	Число процедур
Pusey, 1991	4 л	Альбумин 5% ±СЗП 2 дозы	5-9 за 14 дней
Szpiert, 2010	4 л	Альбумин 3%	6-12 через день
MEPEX, 2007	60 мл/кг	Альбумин 5% ±СЗП	7 за 14 дней
PEXIVAS, 2018	60 мл/кг	Альбумин 3-5% или СЗП	7 за 14 дней

Микофенолата мофетил для индукции ремиссии

Мы рекомендуем

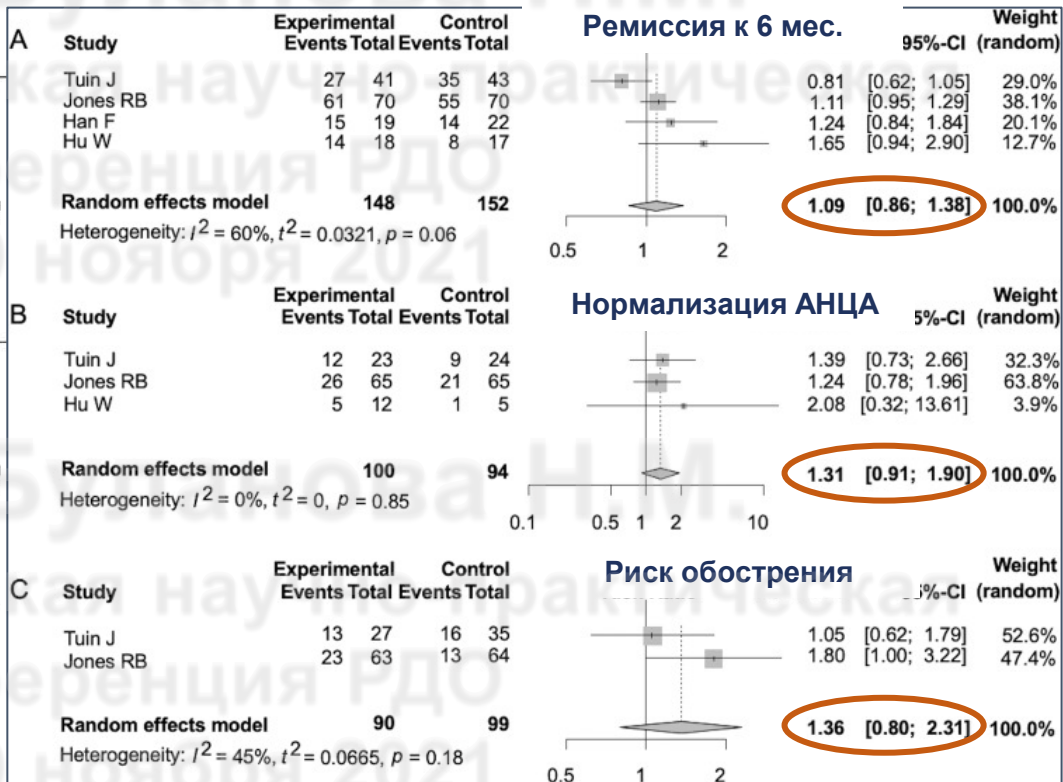
- Пациентам с АНЦА-ГН легкой степени тяжести, а также при непереносимости или противопоказаниях к ЦФ и РТМ у пациентов с АНЦА-ГН средней тяжести
- назначение #микофенолата мофетила (ММФ) в дозе 2-3 г/сут в течение 6 мес. в сочетании с ГКС**
- для индукции ремиссии

УУР – А, УДД – 1

Xiong A, et al. The Role of Mycophenolate Mofetil for the Induction of Remission in ANCA-Associated Vasculitis: A Meta-Analysis. Front Med. 2021;8:609924.

Kuzuya K, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil as a remission induction therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody: Associated vasculitis - A meta-analysis. RMD Open. 2020;6(1):e001195.

Микофенолата мофетил vs ЦФ для индукции ремиссии



Xiong A, et al. Front Med. 2021;8:609924.

Kuzuya K, et al. RMD Open. 2020;6(1):e001195.

Ритуксимаб для поддержания ремиссии

Мы рекомендуем

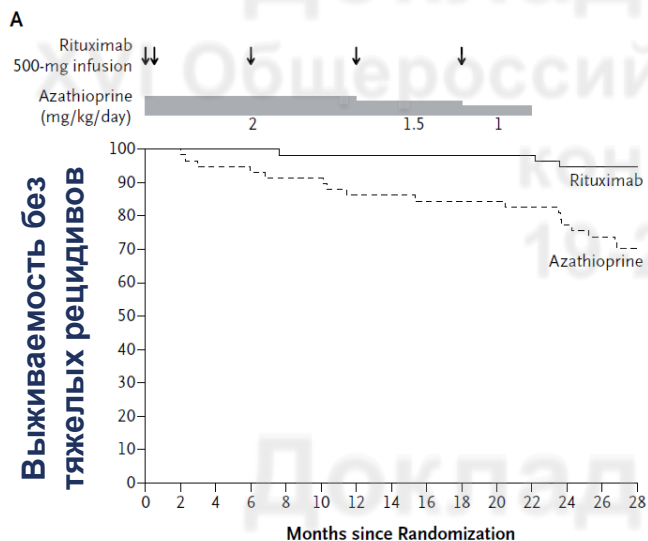
- Пациентам с АНЦА-ГН, достигшим ремиссии на фоне любой индукционной терапии,
- после ее завершения проводить поддерживающую терапию #ритуксимабом в дозе 1000 мг в/в в первые 0-14 дней после достижения ремиссии, а затем по 500-1000 мг в/в каждые 6 мес.
- с целью профилактики обострений

УУР – А, УДД – 2

Guillevin L, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2014;371(19):1771–1780.

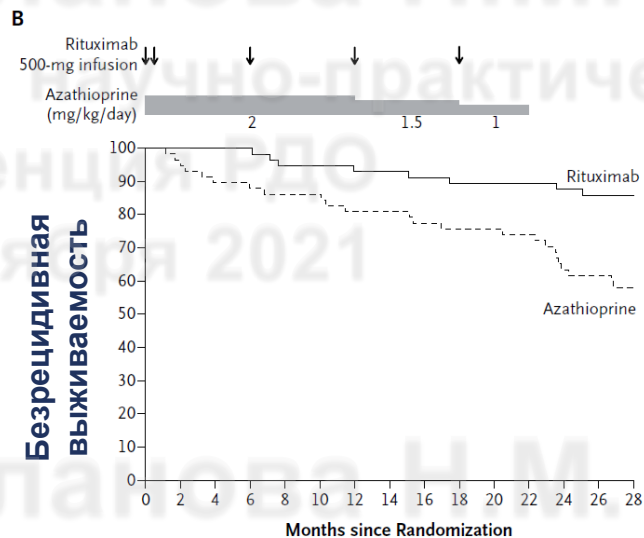
Charles P, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: Results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial. Ann Rheum Dis. 2018;77(8):1144–1150.

Ритуксимаб vs азатиоприн для поддержания ремиссии



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Rituximab	57	57	57	57	56	56	56	56	56	56	56	56	54	52	39
Azathioprine	58	58	55	54	53	53	50	50	48	48	48	47	44	41	33

HR 6.61 (95% ДИ, 1.56 - 27.96; P = 0.002)



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Rituximab	57	57	57	57	54	54	53	53	52	51	51	51	50	47	36
Azathioprine	58	56	52	51	50	50	47	47	44	43	43	42	36	35	30

HR 3.53 (95% ДИ, 1.49 - 8.40; P = 0.002)

Азатиоприн для поддержания ремиссии

Мы рекомендуем

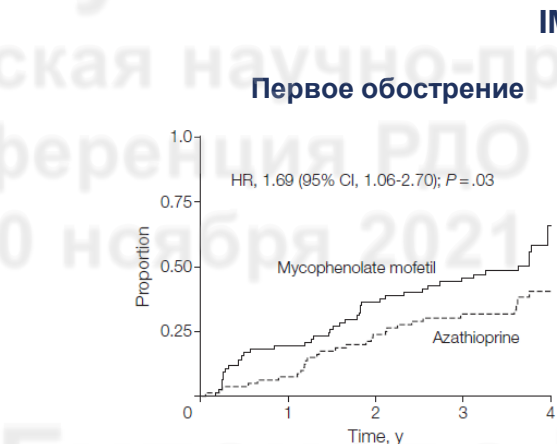
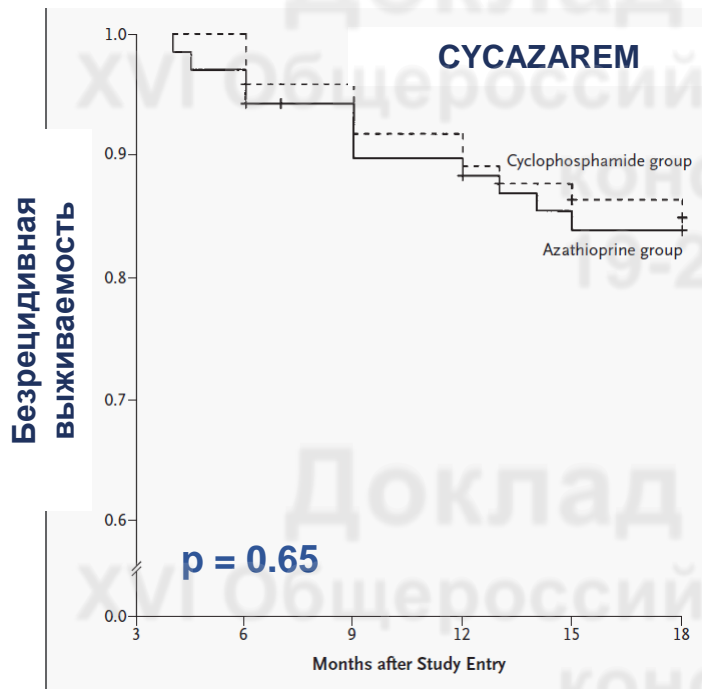
- Пациентам с АНЦА-ГН, достигшим ремиссии на фоне любой индукционной терапии,
- в качестве альтернативы при невозможности применения #ритукисмаба использовать #азатиоприн (АЗА) в дозе 2 мг/кг/сут в сочетании с ГКС** в низкой дозе (не более 10 мг по преднизолону**)
- с целью поддержания ремиссии

УУР – А, УДД – 2

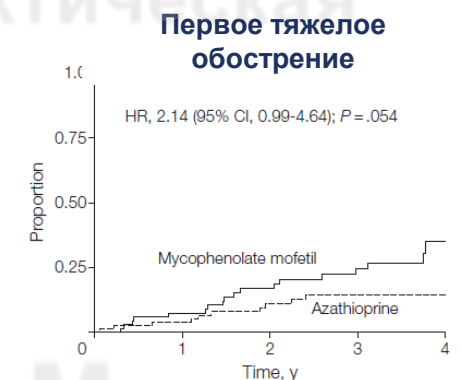
Jayne D, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med. 2003;349(1):36–44.

Hiemstra T, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. JAMA. 2010;304(21):2381–2388.

Азатиоприн для поддержания ремиссии



No. at risk	0	1	2	3	4
Azathioprine	80	72	57	46	6
Mycophenolate mofetil	76	60	47	37	4



No. at risk	0	1	2	3	4
Azathioprine	80	72	57	46	6
Mycophenolate mofetil	76	60	47	37	4

АЗА = ЦФ и лучше ММФ

Jayne D, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349(1):36–44.

Hiemstra T, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304(21):2381–2388.

Продолжительность поддерживающей терапии

Мы рекомендуем

- Пациентам с АНЦА-ГН, достигшим ремиссии,
- продолжать поддерживающую терапию не менее 18 мес. при использовании #ритуксимаба и не менее 24 мес. при использовании #азатиоприна с целью профилактики обострений (УУР – **В**, УДД – **2**)
- продолжать поддерживающую терапию ГКС** не менее 12 мес. (УУР – **В**, УДД – **2**)

Karras A, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2017;76(10):1662–1668.

Walsh M., et al. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. Arthritis Care Res. 2010;62(8):1166–1173.

Обоснование сроков поддерживающей терапии

- Ритуксимаб – мало данных о длительности лечения >18 мес.
- Азатиоприн (REMAIN)
 - продолжительность 24 мес. по сравнению с 48 мес. – ОР рецидива 5,96 (2,58 – 13,77)
 - тяжелые обострения развились у 35% пациентов, завершивших терапию через 24 мес.
- ГКС - частота обострений при длительном лечении в низкой дозе - 14%, при ранней отмене (<12 мес.) – 43%

Karras A, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2017;76(10):1662–1668.

Walsh M., et al. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. Arthritis Care Res. 2010;62(8):1166–1173.

Профилактика пневмоцистной пневмонии

Мы рекомендуем

- пациентам с АНЦА-ГН, получающим терапию циклофосфамидом** или ритуксимабом**
- проводить профилактическое лечение сульфаметоксазолом/триметопримом** в дозе 400/80 мг/сут (или 800/160 мг 3 р/нед) перорально с коррекцией дозы при снижении СКФ в течение всего курса терапии, а также в течение 3 мес. после ее завершения
- с целью предотвращения развития инфекции, вызванной *Pneumocystis jirovecii*

Stern A, et al. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. Cochrane database Syst Rev. 2014;10:CD005590.

Kronbichler A, Keschbaum J, Gopaluni S, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Ann Rheum Dis.2018;77:1440-1147.

Состав рабочей группы

Буланов Николай Михайлович – к.м.н., доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, bulanov_n_m@staff.sechenov.ru

Добронравов Владимир Александрович – д.м.н., профессор, зам. Директора научно-исследовательского института нефрологии по научной работе, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Главный внештатный специалист нефролог Минздрава РФ по СЗФО. Член Правления Ассоциации нефрологов.

Захарова Елена Викторовна – к.м.н. заведующая отделением нефрологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, доцент кафедры нефрологии ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, председатель РДО, helena.zakharova@gmail.com

Козловская Наталья Львовна – д.м.н., профессор, руководитель центра помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры внутренних болезней с курсами кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева РУДН, nkozlovskaya@yandex.ru

Коротчаева Юлия Вячеславовна – к.м.н., доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, врач-нефролог центра помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, lumis-j@bk.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов