

**Современная номенклатура и лечение системных васкулитов,
ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА): итоги 2011года.
к.м.н. Бекетова Т.В.**

Очередное заседание ревматологического общества 17 января 2012 года было посвящено АНЦА- ассоциированным системным васкулитам (АНЦА- СВ), которые в настоящее время являются одной из наиболее динамично развивающихся областей ревматологии.

За последний, 2011 год произошли существенные изменения, касающиеся номенклатуры АНЦА- СВ, пройден важный рубеж в изучении биологической анти- В-клеточной терапии при этих заболеваниях и разработаны Европейские рекомендации по применению Ритуксимаба (РТМ) при АНЦА- СВ. В нашей стране в 2011 г. создан Национальный Объединенный Регистр применения Мабтеры (Ритуксимаб) при Аутоиммунных заболеваниях (НОРМА), который должен суммировать общероссийский опыт использования анти- В- клеточной терапии при АНЦА- СВ наряду с другими системными заболеваниями.

На заседании были подробно освещены вопросы, связанные с недавно произошедшей заменой названия гранулематоз Вегенера альтернативным термином “гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)” [Falk R, Gross W, Guillevin L, Hoffman G, Jayne D, Jennette J, Kallenberg C, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis & Rheum.* 2011; 63: 863– 864], что соответствует тенденциям современной классификации отражать в названиях представления об этиологии и патогенезе заболеваний, а не историю их изучения. Через несколько лет, после повсеместного распространения нового названия, упоминание в скобках имени Вегенера будет прекращено. При формулировке диагноза заболеваний из группы АНЦА-СВ следует указывать патогенетические маркеры, а именно АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе 3 (ПР3). Например, ПР3 АНЦА- ассоциированный гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) или МПО АНЦА- ассоциированный микроскопический полиангиит.

Всесторонне обсуждались результаты двух рандомизированных исследований РТМ в сравнении с Циклофосфаном (ЦФ) у больных АНЦА-СВ (RITUXVAS и RAVE), которые обосновали включение РТМ, сопоставимого по эффективности с ЦФ, в самостоятельную схему индукционной терапии. С учетом результатов рандомизированных исследований были разработаны Европейские рекомендации по применению РТМ при АНЦА-СВ, в апреле 2011 года Food and Drug Administration (FDA) США зарегистрировал РТМ в комбинации с глюкокортикоидами для лечения гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) и микроскопического полиангиита.

Подробно разобраны Европейские рекомендации, опубликованные в мае 2011 г [Guerry M-JCJ, Brogan P, Bruce IN et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology* 2011;50:doi:10.1093/rheumatology/ ker150], в которых выделены две основные рекомендации с высшим уровнем доказательности (1в): РТМ назван альтернативой ЦФ в качестве индукционной терапии у больных АНЦА-СВ, ранее не получавших лечение, а так же высоко эффективным препаратом при рефрактерном и рецидивирующем течении (Таблица 1). Таким образом, в 2011 году был сделан решающий шаг к научно- обоснованному внедрению анти- В- клеточной терапии в реальную клиническую практику у больных АНЦА-СВ и, очевидно, стартовала новая эра эффективной целенаправленной терапии.

Доложено о результатах работы отечественного регистра НОРМА, который не только отражает огромный научный интерес к анти- В- клеточной терапии, но обладает исключительной практической важностью в современных российских условиях, поскольку лечение РТМ, проявляющее высокую эффективность при АНЦА- СВ, проводится вне зарегистрированных показаний.

Представлены клинические наблюдения пациентов с тяжелым рецидивирующим течением ГВ.

Таблица 1. Европейские рекомендации по применению РТМ при АНЦА-СВ (2011 г)
[Guerry M-JCJ, Brogan P, Bruce IN et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Rheumatology 2011;50:doi:10.1093/rheumatology/ker150].

Рекомендации		Уровень доказательности*
1. Показания для назначения РТМ при АНЦА-СВ.	1.1 Эффективность РТМ для индукции ремиссии АНЦА-СВ у больных, ранее не получавших лечение, сопоставима с ЦФ. РТМ может быть предпочтителен в случаях, когда нежелательно назначение ЦФ.	1 в
	1.2 РТМ эффективен при рефрактерном и/или рецидивирующем течении АНЦА-СВ. Может быть рекомендован при отсутствии ответа на стандартное лечение.	1 в
	1.3.1 РТМ эффективен при рефрактерном течении локальной формы гранулематоза с полиангиитом (Вегенера). Можно рекомендовать при отсутствии ответа на стандартное лечение.	2 в
	1.3.2 В педиатрической практике у больных АНЦА-СВ назначение РТМ следует рассматривать при рефрактерности к стандартной терапии глюкокортикоидами (ГК) и ЦФ, при рецидивирующем течении с высокой кумулятивной дозой ГК и/или ЦФ.	4
	1.3.3 Эффективность РТМ при рефрактерном/ рецидивирующем синдроме Черджа-Сторос сходна с эффективностью при других АНЦА-СВ. Назначение РТМ может рассматриваться при отсутствии ответа на стандартное лечение.	4
2. Оптимальный режим дозирования РТМ.	2. Сходную эффективность для индукции ремиссии АНЦА-СВ проявляют оба часто используемых режима введения РТМ: 375 мг/м ² в неделю в течение 4 недель или 1000 мг дважды с интервалом в 2 недели. Сравнительных исследований не проводилось, могут быть рекомендованы оба режима введения РТМ.	4
3. Эффективность лечения РТМ при АНЦА-СВ.	3.1 Общая эффективность РТМ при рефрактерном АНЦА-СВ может превышать другие альтернативные методы лечения. У больных с впервые диагностированным АНЦА-СВ недостаточно данных об отдаленных результатах лечения РТМ, в отличие от стандартной терапии. После лечения РТМ возможно развитие рецидива АНЦА-СВ, пациенты должны находиться под наблюдением.	4
	3.2 Надежные предикторы развития рецидива АНЦА-СВ не установлены.	3
	3.3 Повторное введение РТМ рекомендовано при развитии рецидива АНЦА-СВ после ремиссии, индуцированной РТМ. Для снижения риска рецидива можно рассматривать превентивное повторное назначение РТМ.	4
4. Сопутствующая терапия при назначении РТМ.	4.1 Не рекомендовано рутинное сочетание ЦФ и РТМ. Назначение ЦФ можно рассматривать при тяжелом течении АНЦА-СВ (таком, как быстропрогрессирующий гломерулонефрит) для ускорения эффекта от лечения.	4
	4.2 Имеющиеся данные не позволяют делать выводы относительно назначения других иммунодепрессивных препаратов в сочетании с РТМ.	–
	4.3 Высокие дозы ГК внутривенно или per os могут быть назначены при проведении первого курса РТМ для ускорения эффекта от лечения.	4
5. Безопасность лечения РТМ.	5. Отсутствуют убедительные доказательства увеличения частоты тяжелых инфекционных осложнений при назначении РТМ больным АНЦА-СВ. Другие нежелательные явления встречаются с той же частотой, что и при использовании других схем лечения АНЦА-СВ.	4
	5. Рекомендовано проведение вакцинации по крайней мере за месяц до первой инфузии РТМ.	3
6. Перспективы изучения РТМ при АНЦА-СВ.	6. Необходимо проведение дальнейших исследований: экономических аспектов лечения РТМ; изучения роли РТМ в поддержании ремиссии АНЦА-СВ; возможности отмены ГК; отдаленной безопасности лечения РТМ; изучения случаев АНЦА-СВ, рефрактерных к РТМ; показаний для назначения РТМ при других СВ.	–

(* Уровень доказательности: 1а- согласно результатам мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований; 1в- по крайней мере одного рандомизированного контролируемого исследования; 2а- по крайней мере одного контролируемого исследования без рандомизации; 2в- по крайней мере одного экспериментального исследования; 3- по данным описательных исследований, таких как сравнительные, корреляционные или отдельные наблюдения; 4- по мнению компетентных экспертов.)