

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «04» марта 2025 года
Протокол №226

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ВАСКУЛИТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АНТИНЕЙТРОФИЛЬНЫМИ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИМИ АНТИТЕЛАМИ. ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ (ВЕГЕНЕРА). МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ ПОЛИАНГИИТ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Код(ы) МКБ-10/ МКБ-11:

МКБ-10		МКБ -11	
Код	Наименование заболеваний и состояний	Код	Наименование заболеваний и состояний
М31.3	Гранулематоз Вегенера (некротизирующий респираторный гранулематоз, гранулематоз с полиангиитом)	4A44.A1	Гранулематоз с полиангиитом
М31.7	Микроскопический полиангиит	4A44.A0	Микроскопический полиангиит

2. Дата разработки и пересмотра протокола: 2017 год (пересмотр 2023 год).

3. Сокращения, используемые в протоколе:

ААВ	АНЦА ассоциированный васкулит
АД	артериальное давление
АЗА	Азатиоприн
Анти-дсДНК	Аутоантитела, направленные против собственной двухспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоты
АТ	Антитела
АНЦА АНФ	Антинейтрофильные цитоплазматические антитела антинуклеарный фактор (антинуклеарные антитела)
АФЛ	Антифосфолипидные антитела
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
БМК	Базальная мембрана клубочков почек
БПН	Быстро прогрессирующий гломерулонефрит
ВДП	Верхние дыхательные пути

ГКС	Глюкокортикостероиды
ГИБТ	Генно-инженерная биологическая терапия
ГН	Гломерулонефрит
ГПА	Гранулематоз с полиангиитом
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ЗПТ	Заместительная почечная терапия
КТ ОГК	Компьютерная томография органов грудной клетки
ЛЕФ	Лефлуномид
МЗ РК	Министерство Здравоохранения Республики Казахстан
МНО	Международное нормализованное отношение
ММФ	Микофенолата мофетил
МП	Метилпреднизолон
МПА	Микроскопический полиангиит
МПО	Миелопероксидаза
МРТ	Магнитно-резонансная томография
НПВП	Нестероидные противовоспалительные препараты
ОИМ	Острый инфаркт миокарда
ОКК	Объединенная комиссия по качеству медицинских услуг
ОНМК	Острое нарушение мозгового кровообращения
пАНЦ А	Перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела
ПЗ	Преднизолон
ПР-3	протеиназа 3
РИФ	Прямая иммунофлюоресценция
РКИ	Рандомизированное контролируемое исследование
РТМ	Ритуксимаб
РФ	Ревматоидный фактор
СВ	Системный васкулит
СД	Сахарный диабет
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
УД	Уровень доказательности
УЗДГ	Ультразвуковая доплерография
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФГДС	Фиброгастроуденоскопия
ХБП	Хроническая болезнь почек
цАНЦ А	Цитоплазматические АНЦА/антитела к протеиназе 3
ЦНС	Центральная нервная система
ЦФ	Циклофосфамид
ЧМН	Черепно-мозговые нервы

ЧПЭхо КГ	Чреспищеводная эхокардиография
ЭГПА	Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом
ЭКГ	Электрокардиограмма
ЭХОКГ	Эхокардиография
AAV	ANCA-associated vasculitis (АНЦА ассоциированный васкулит)
ACR	American College of Rheumatology (Американская коллегия ревматологов)
ANA	Antinuclear antibody (антиядерные антитела)
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (антитела к компонентам цитоплазмы нейтрофилов)
anti-GBM	Glomerular Basement Membrane antibody (антитела к базальной мембране клубочков почек)
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score (Бирмингемский индекс активности васкулита)
cANCA (PR-3)	cytoplasmic ANCA/antibodies to proteinase 3 (цитоплазматические АНЦА/антитела к протеиназе 3)
ENA	extractable nuclear antigen (антитела к экстрагируемым ядерным антигенам)
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology (Европейская антиревматическая лига)
IgA	Immunoglobulin A (иммуноглобулин А)
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Международная организация по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек)
pANCA (MPO)	Perinuclear ANCA/antibodies to myeloperoxidase (перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела к миелопероксидазе)
VDI	Vasculitis Damage Index (Индекс повреждения васкулитов)
VF	Vasculitis Foundation (Фонд васкулитов)

4. Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, ревматологи, оториноларингологи, пульмонологи, офтальмологи, нефрологи.

5. Категория пациентов: взрослые.

6. Шкала уровня доказательности:

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
----------	---

В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
С	Когортное или исследование случай – контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++или+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
Д	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

7. Определения: [1-8]:

Системные васкулиты (СВ) – группа болезней, при которых ишемия и некроз тканей возникают вследствие воспаления кровеносных сосудов (первичного или вторичного по отношению к основному заболеванию). Клинические проявления васкулитов зависят от типа, размера и локализации пораженных сосудов, а также активности системного воспаления.

АНЦА-СВ - некротизирующие васкулиты с отсутствием (или небольшим количеством) иммунных депозитов, с преимущественным поражением мелких сосудов (капилляров, венул, артериол и мелких артерий), при которых имеется гиперпродукция АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе (МПО) и липпротеиназе-3 (ЛП-3).

Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) – некротизирующее гранулематозное воспаление с вовлечением верхних и нижних дыхательных путей и некротизирующий васкулит преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра (капилляров, венул, артериол, артерий и вен). Часто развивается некротизирующий гломерулонефрит.

Микроскопический полиангиит – некротизирующий васкулит с отсутствием/небольшим количеством иммунных депозитов, с преимущественным поражением мелких сосудов (капилляров, венул, артериол), возможно поражение артерий мелкого и среднего калибра. Типично развитие некротизирующего гломерулонефрита. Часто присоединяется геморрагический альвеолит. Отсутствует гранулематозная воспалительная реакция.

8. Классификация [1-6, 10–21]:

Классификация и номенклатура системных васкулитов с поражением сосудов

мелкого калибра (ChapelHill, 2012)

Васкулит мелких сосудов:

1) АНЦА-ассоциированные васкулиты:

- гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) (ГПА)
- микроскопический полиангиит (МПА)
- эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарга-Стросса) (ЭГПА)

2) Иммунокомплексные васкулиты:

- криоглобулинемический васкулит
- IgA-ассоциированный васкулит (болезнь Шенлейн-Геноха)
- гипокомплементный уртикарный васкулит
- васкулит, ассоциированный с аутоантителами к базальным мембранам клубочковых капилляров почек

Таблица 1. Бирмингемский индекс активности васкулита (BVAS, version 3, 2008)

Проявления	Баллы		Проявления	Баллы	
	П	Н/У		П	Н/У
Системные проявления	2**	3**	6. Сердечно-сосудистая система	3**	6**
Миалгия	1	3	Отсутствие пульса	1	4
Артралгия/артрит	1	1	Поражение клапанов сердца	2	4
Лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$	2	2	Перикардит	1	3
Снижение массы тела на ≥ 2 кг	2	2	Боли в сердце	2	4
			Кардиомиопатия	3	6
			Недостаточность кровообращения	3	6
Кожный покров	3**	6**	7. ЖКТ	4**	9**
Инфаркты кожи	1	2	Перитонит	3	9
Пурпура	1	2	Кровавая диарея	3	9
Язвы	1	4	Боли в животе	2	6
Гангрена	2	6			
Другие проявления кожного васкулита	1	2			
Слизистые оболочки/ глаза	3**	6**	8. Почки	6**	12**
Язвы полости рта	1	2	Повышение АД	1	4
Язвы половых органов	1	1	Протеинурия > 1 г	2	4
Воспаление придатков глаза	2	4	Гематурия > 10 в поле зрения	3	6
Выраженный птоз	2	4	Креатинин сыворотки 125 -249 мкмоль/л (1,41 – 2,82 мг/дл)	2	4
Склерит/эписклерит	1	2			
Конъюнктивит/блефарит/кератит	1	1	Креатинин сыворотки 250 -499 мкмоль/л (2,83 – 5,64 мг/дл)	3	6
Затуманивание зрения	2	3	Креатинин сыворотки	4	8

Внезапная потеря зрения	нет	6	≥ 500 мкмоль/л ($\geq 5,66$ мг/дл)*		
Увеит	2	6	Повышение уровня креатинина нет 6 86 на >30% от исходного или снижение СКФ на >25% от исходного	нет	6
Изменения сетчатки (вакулит/тромбоз/экссудат/кровоизлияние)	2	6			
4. ЛОР-органы	3**	6**	9. Нервная система*	6**	9**
Кровянистые выделения из носа/ корки/ язвы/ гранулемы	2	4	Менингит	1	3
Синуситы	1	2	Судороги (не связанные с повышением давления)	3	9
Стеноз гортани	3	6	Нарушение мозгового кровообращения	3	9
Кондуктивная тугоухость	1	3	Поражение спинного мозга	3	9
Нейросенсорная тугоухость	2	6	Поражение ЧМН	3	6
			Периферическая нейропатия	3	6
			Множественный мононеврит	3	9
Легкие	3**	6**	10. Прочее*	нет	нет
Хрипы	1	2			
Узелки или полости	нет	3			
Плевральный выпот/ плеврит	2	4			
Инфильтраты	2	4			
Поражение бронхов	2	4			
Массивное кровохарканье/ легочное кровотечение	4	6			
Дыхательная недостаточность	4	6			

NB! Выберите «Персистирует», если проявление васкулита не появилось и не ухудшилось в течение последних 4 недель.

Условные обозначения:

** оценивается только при первом осмотре*

*** - максимальный балл за раздел*

П – персистирует, Н/У – новое/ухудшение

Если сумма баллов в разделе превышает максимальный, при подсчете учитывается максимальный балл за раздел.

Максимальная сумма баллов для персистирующих проявлений: 33, максимальная сумма баллов для новых/ухудшений васкулита: 63

В зависимости от клинической активности СВ выделяют различные фазы заболевания, ремиссию и обострение, которые представлены в табл. 5.

Таблица 2. Фазы клинического течения системных васкулитов

Клиническая фаза	Бирмингемский индекс активности	Характеристика
------------------	---------------------------------	----------------

Полная ремиссия	0–1 балл	Отсутствие признаков клинической активности и необходимости в терапии при нормальном уровне С-реактивного белка
Частичная ремиссия	50% от исходного	Уменьшение в результате проводимого лечения индекса клинической активности на 50% от исходного
Легкое обострение	<5 баллов	Появление клинических признаков заболевания с увеличением общей суммы баллов до 5
Тяжелое обострение	> 6 баллов	Вовлечение в воспалительный процесс жизненно важных органов или систем (легких, почек, ЦНС, сердечно-сосудистой системы), что требует проведения активного патогенетического лечения

Таблица 3. Консенсусные определения для состояний активности заболевания AAV (EULAR 2022)

Активное состояние	Определение консенсуса EULAR
Активное заболевание	Наличие типичных признаков, симптомов или других признаков активного AAB (таких как гломерулонефрит или легочные узелки)
Ремиссия	Отсутствие типичных признаков, симптомов или других особенностей активного AAB с иммуносупрессивной терапией или без нее
Стойкая ремиссия	Отсутствие типичных признаков, симптомов или других признаков активного AAB в течение определенного периода времени с иммуносупрессивной терапией или без нее
Частичная ремиссия	≥50% снижение показателя активности заболевания и отсутствие новых проявлений
Рецидив	Рецидив активной AAB после периода ремиссии
Рефрактерность	Неизмененные или усиленные признаки, симптомы или другие признаки активной AAB после периода стандартной индукционной терапии. Повреждения, инфекции, побочные эффекты лечения или сопутствующие заболевания как потенциальные причины стойких или обостряющихся проявлений заболевания должны быть исключены.

Индекс повреждения (Damage Index) устанавливает наличие потенциально необратимых поражений различных органов. В балльную оценку включаются все типы повреждения с момента начала заболевания (обусловленные непосредственно СВ или развившиеся вследствие проводимой терапии), при этом учитываются только признаки, сохраняющиеся в течение 6 месяцев и более.

Таблица 4. Индекс повреждения VDI (Vasculitis Damage Index)

Признак (продолжительностью ≥ 6 мес)	Баллы
Орган зрения (каждый глаз) при клинической оценке	
Любая катаракта	1
Изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва	1
Нервная система	
Когнитивные нарушения (снижение памяти, трудности со счетом, плохая концентрация, трудности в разговорной речи или письме, нарушенный уровень исполнения) или большие психозы	1
Судорожные припадки, требующие лечения более 6 месяцев	1
Инсульты в анамнезе (счет 2 балла, если >1)	1-2
Черепно-мозговая или периферическая невропатия (исключая зрительную)	1
Поперечный миелит	1
Почки	
Клубочковая фильтрация менее 50 мл/мин	1
Протеинурия более 3,5 г/24 ч	1
Или конечная стадия почечного заболевания (независимо от диализа или трансплантации)	3
Легкие	
ЛАГ (выбухание правого желудочка или звонкий II тон)	1
Легочный фиброз (физикально и рентгенологически)	1
Сморщенное легкое (рентгенологически)	1
Плевральный фиброз (рентгенологически)	1
Инфаркт легкого (рентгенологически)	1
Сердечно-сосудистая система	
Стенокардия или аортокоронарное шунтирование	1
Инфаркт миокарда в анамнезе (счет 2 балла, если >1)	1-2
Кардиомиопатия (дисфункция желудочков)	1
Поражение клапанов (диастолический или систолический шум)	1
Перикардит в течение 6 мес (или перикардэктомия)	1
Периферические сосуды	
Перебегающая хромота в течение 6 мес	1
Небольшая потеря ткани (подушечки пальца)	1
Значительная потеря ткани в анамнезе (потеря пальца или конечности) (счет 2, если более чем в одном месте)	1-2
Венозный тромбоз с отеком, изъязвлением или венозным стазом	1
ЖКТ	
Инфаркт, резекция кишечника (ниже двенадцатиперстной кишки), селезенки, печени или желчного пузыря в анамнезе по любым причинам (счет 2, если более чем в одном месте)	1-2
Мезентериальная недостаточность	1
Хронический перитонит	1
Стриктуры или хирургические операции на верхней части ЖКТ	1
Костно-мышечная система	
Мышечная атрофия или слабость	1
Деформирующий или эрозивный артрит (включая вправимые деформации, исключая аваскулярные некрозы)	1
ОП с переломами или коллапсом позвонков (исключая аваскулярный некроз)	1
Аваскулярный некроз (счет 2 балла, если >1)	1-2
Остеомиелит	1
Кожа	
Рубцовая хроническая алопеция	1

Обширное рубцевание или панникулит (кроме волосистой части и подушечек пальцев)	1
Изъязвления кожи (исключая тромбоз) в течение 6 мес	1
Поражение половой системы	1
СД (вне зависимости от лечения)	1
Малигнизация (исключая дисплазии) (счет 2 балла, если более чем в одном месте)	1
Общий балл	Макс. 47

9. Клиническая картина заболевания или состояния [6-7, 10-11, 15-18]:

Для данной группы заболеваний характерно острое развитие быстро прогрессирующего гломерулонефрита, и поражения органов дыхания, ассоциированное с выявлением АНЦА в крови. У подавляющего большинства пациентов в дебюте заболевания развивается полиорганное поражение.

Особенности клинического течения ГПА.

- ГПА свойственна триада поражения органов ВДП, легких и почек.
- У большинства пациентов развивается некротизирующее гранулематозное воспаление ВДП, осложняющееся перфорацией носовой перегородки с формированием седловидной деформации носа, развитием тяжелого деструктивного пансинусита с распространением гранулематозной ткани в орбиту, потерей слуха, стенозом гортани.
- Частые поражение легких: некротизирующее гранулематозное воспаление в виде узлов или инфильтратов, склонных к распаду и формированию полостей.

Особенности клинического течения МПА.

- У половины больных МПА проявляется в виде тяжёлого лёгочно-почечного синдрома.
- Характерно острое начало и более агрессивное течение, чем при ГПА.
- Для МПА не характерно образования гранул и гранулематозного воспаления ВДП.
- Особенность поражения органов дыхания: некротизирующий альвеолит, инфильтраты без распада, часто с реакцией плевры, легочные кровотечения, что в каждом втором случае становится фатальным. При МПА описаны случаи фиброзирующего альвеолита.
- Характерно острое развитие быстро прогрессирующего гломерулонефрита.

Таблица 5. Примеры органо/жизнеугрожающих состояний и состояний, не представляющих угрозы для жизни или без поражения жизненно важных органов AAB (EULAR 2022):

Состояния потенциально опасные для жизни или с поражением жизненно важных органов	Состояния, не представляющие угрозы для жизни или без поражения жизненно важных органов
Гломерулонефрит Легочное кровотечение Поражение менингеальных оболочек менингит	Заболевания носа и околоносовых пазух без поражения костей или разрушения хряща, нарушения обоняния или глухоты Поражение кожи без изъязвления

Поражение ЦНС Ретроорбитальная болезнь Поражение сердца Поражение брыжейки Множественный мононеврит	Миозит (только для скелетных мышц) Неактивные легочные узелки Эписклерит
---	--

В таблице представлены примеры типичных проявления заболевания, возможны множество других проявлений. Оценка тяжести определяется индивидуально в каждом отдельном случае. Например, эписклерит при определенных обстоятельствах может представлять угрозу для жизни.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [1-3, 5-7, 10-12, 21-32].

1. Диагностические критерии:

- Диагноз ААВ должен быть обоснован наличием клинических проявлений и данными лабораторных исследований.
- При подозрении диагноза ААВ, рекомендовано обследование как на PR3-ANCA, так и на MPO-ANCA в качестве основного метода тестирования.
- Положительные данные биопсии играют большую роль в подтверждении васкулита.

Таблица 6. Классификационные критерии гранулематоза с полиангиитом (ACR/EULAR, 2022)

Клинические критерии	Балл
Поражение носа: кровянистое отделяемое, язвы, корочки, заложенность, нарушение носового дыхания, дефект или перфорация носовой перегородки	+3
Поражение хрящевой ткани: воспаление хрящей уха или носа, осиплость голоса или стридор, эндобронхиальное поражение, формирование седловидной деформации спинки носа	+2
Кондуктивная или нейросенсорная тугоухость	+1
Лабораторные, инструментальные и морфологические критерии	Балл
Положительный результат анализа на цАНЦА или Пр3-АНЦА	+5
Узелки, объемные образования или полости в легких при визуализации	+2
Гранулемы, внесосудистое гранулематозное воспаление или гигантские клетки при морфологическом исследовании биоптата	+2
Воспаление, консолидация или выпот в придаточных пазухах носа или признаки мастоидита при визуализации	+1
Малоиммунный гломерулонефрит по данным биопсии почки	+1
Положительный результат анализа на пАНЦА или МПО-АНЦА	-1
Число эозинофилов в периферической крови $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$	-4

Суммарный балл ≥ 5 позволяет классифицировать заболевание как ГПА

При применении этих критериев следует принять во внимание:

- классификационные критерии можно применять для классификации заболевания как ГПА, если у пациента диагностирован васкулит мелких и средних сосудов
- у пациента исключены альтернативные диагнозы заболеваний, которые могут имитировать васкулит.

Таблица 7. Классификационные критерии микроскопического полиангиита (ACR/EULAR, 2022)

Клинические критерии	Балл
Поражение носа: кровянистое отделяемое, язвы, корочки, заложенность, нарушение носового дыхания, дефект или перфорация носовой перегородки	-3
Лабораторные, инструментальные и морфологические критерии	Балл
Положительный результат анализа на пАНЦА или МПО-АНЦА	+6
Легочный фиброз или интерстициальное заболевание легких по данным визуализации органов грудной клетки	+3
Малоиммунный гломерулонефрит по данным биопсии почки	+3
Положительный результат анализа на цАНЦА или Пр3-АНЦА	-1
Число эозинофилов в периферической крови $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$	-4

Суммарный балл ≥ 5 позволяет классифицировать заболевание как МПА

При применении этих критериев следует принять во внимание:

- классификационные критерии можно применять для классификации заболевания как МПА, если у пациента диагностирован васкулит мелких и средних сосудов
- у пациента исключены альтернативные диагнозы заболеваний, которые могут имитировать васкулит.

Жалобы:

- заложенность носа;
- упорный насморк с серозно-кровянистым или гнойным отделяемым;
- носовые кровотечения;
- боль в области придаточных пазух;
- осиплость/гнусавость голоса, боли в горле;
- кашель с отделением значительного количества гнойно-кровянистой мокроты, кровохарканье;
- повышенную температуру тела;
- затуманивание, постепенное или внезапное снижение зрения;
- покраснение глаза, светобоязнь, слезотечение;
- боли в глазу или области орбит;
- лихорадка, слабость, похудание;
- сыпь, язвы, узелки, пятнистые, сетчатые изменения рисунка кожи на конечностях и туловище;
- артралгии, миалгии;
- кашель, боли в грудной клетке, кровохарканье;
- боли в животе;
- головные боли.

Анамнез:

- начало заболевания связано с перенесенным стрессом, переохлаждением,

инфекцией, вакцинацией, инсоляцией, приемом антибактериальных препаратов.

- эпизоды рецидивирующей пневмонии, синуситов, ринита, стоматита, снижение зрения.
- признаки системности: лихорадка, слабость, похудание, выпадение волос.
- наследственная предрасположенность.

Физикальные обследования:

- Поражение ВДП: язвенно-некротический ринит, синусит, поражение органа слуха, вовлечение трахеи и гортани с формированием подскладочной гранулемы.
- Патология ВДП может осложняться перфорацией носовой перегородки с формированием седловидной деформации носа, развитием тяжелого деструктивного пансинусита с распространением гранулематозной ткани в орбиту, потерей слуха, стенозом гортани
- Поражение легких: узелки, инфильтраты или полости в легких, легочное кровотечение.
- Поражение почек: гломерулонефрит (гематурия, пиурия, протеинурия, цилиндрурия).
- Поражение кожи: геморрагические или язвенно- некротические высыпания преимущественно в области крупных суставов, на ягодицах, бедрах.
- Поражение суставов: артрит крупных суставов с симметричным поражением (чаще коленных и голеностопных) без развития стойкой деформации.
- Поражение сердца: миокардит, перикардит, эндокардит и порок митрального или трехстворчатого клапана вследствие фибриноидного некроза и гранулематоза эндокарда и клапанов сердца. Также характерны коронарит, болевой или безболевой инфаркт миокарда, артериит сосуда, питающего синусовый или атриовентрикулярный узел. При обследовании выявляется расширение границ сердца, аускультативно приглушенность сердечных тонов, тахикардия, пароксизмальная тахикардия; органический шум над митральным и/или аортальным клапаном.
- Поражение органа зрения: формирование псевдотумора орбиты вследствие образования периорбитальной гранулемы, что у каждого пятого больного приводит к слепоте.
- Поражение периферической нервной системы: множественный мононеврит, реже – дистальная симметричная полинейропатия.

Лабораторные исследования:

Основные диагностические методы:

- **Общий анализ крови:** нейтрофильный лейкоцитоз, эозинофилия, тромбоцитоз, нормохромная нормоцитарная анемия, значительное повышение СОЭ. Показатели крови могут быть и в пределах нормальных значений на ранних стадиях или ограниченной форме.
- **Биохимический анализ крови** (общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, мочевая кислота, СРБ, АЛТ, АСТ, общий билирубин, прямой билирубин, ЛДГ, ЩФ, КФК, электролиты, триглицериды, ферритин, амилаза).

- Гипопротеинемия, гиперхолестеринемия свидетельствуют о развитии нефротического синдрома. Повышение КФК, ЛДГ – о развитии инфаркта миокарда, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ – о поражении печени; креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия – о развитии почечной недостаточности, панкреатической амилазы – панкреатита, панкреонекроза.
- **Коагулограмма:** характерны изменения в системе гемостаза по типу гиперкоагуляции.
- **Иммунологические исследования:** ANA на Her2, ENA, ANCA, РФ, криоглобулины. Серологическим маркером болезни является АНЦА. Для пациентов с ГПА более специфичным является обнаружение цитоплазматических сANCA (PR-3), увеличение титров РФ. Для пациентов с микроскопическим полиангиитом более специфично обнаружение перинуклеарных рANCA (MPO). **Общий анализ мочи** (гематурия, протеинурия, цилиндрурия).

Дополнительные диагностические методы:

- Прокальцитонин (при фебрильной лихорадке для дифференциальной диагностики с острым воспалительным ответом (сепсисом). При ААВ без инфекционных осложнений прокальцитониновый тест отрицательный.
- Суточная протеинурия (для оценки функционального состояния почек).
- Кожная проба с туберкулином (реакция Манту, диаскин тест) проводится для исключения латентного и активного туберкулеза.

Инструментальные исследования:

Основные диагностические методы:

- **Обзорная рентгенография легких** (для выявления сосудистых поражений органов дыхания, инфильтратов, полостей, гранулематозных изменений, увеличения лимфатических узлов средостения);
- **УЗИ органов брюшной полости** (для выявления органического поражения органов желудочно-кишечного тракта); могут выявляться инфаркты печени и/или селезенки, признаки панкреатита, панкреонекроза, холестаза; УЗ-признаки инфаркта почки; нефрита, нарушений почечного кровотока с обеднением его по периферии, нарушением дифференцировки почечных слоев;
- **ЭКГ** (для выявления электрофизиологического поражения сердца);
- **ЭХОКГ** (для выявления поражения клапанного и мышечного поражения сердца);
- **Спирография** (для выявления нарушения дыхательной функции);
- **КТ органов грудной клетки и МРТ соответствующих локализций** – для выявления стенозов гортани, трахеи и бронхов, утолщения стенки сегментарных и субсегментарных бронхов, ателектазов и признаков поражения периферических легочных артерий;
- **КТ и МРТ синусов** и головного мозга для выявления деструктивно-некротических процессов в костной ткани; для выявления тромбозов синусов;
- **Биопсия:** некротизирующее гранулематозное воспаление в стенке артерии или периваскулярном и экстраваскулярном пространствах при ГПА; некротизирующий васкулит с отсутствием или небольшим количеством иммунных депозитов без

гранулематозного воспаления при МПА. Диагностическая ценность крайне редко выполняемой открытой биопсии легкого значительно выше, чем трансбронхиальной или биопсии слизистой оболочки носа и придаточных пазух.

Дополнительные инструментальные исследования

- **ФГДС** (для выявления язвенных и сосудистых поражений слизистой желудочно-кишечного тракта);
- **Рентгенография пораженных суставов** (для выявления эрозивно-деструктивных поражений суставов).
- **УЗДГ сосудов, ангиография, ультразвуковая доплерография** (для выявления стенозов, окклюзий, тромбов, аневризм);
- **Бронхоскопия** (для выявления органического поражения бронхиального дерева, дифференциальной диагностики с опухолевыми и специфическими процессами).
- **Бодиплетизмография** (для выявления нарушения дыхательной функции);
- **Бронхоальвеолярный лаваж** для исключения опухолевых и специфических процессов.

Показания к диагностической биопсии почки:

- неясного генеза с протеинурией более 1 г/л, постоянной или рецидивирующей клубочковой гематурией;
- острая или подострая почечная недостаточность с симптомами ГН или с системными проявлениями.

Консультация профильных специалистов:

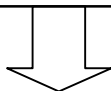
- консультация дерматолога – при васкулите с поражением кожи;
- консультация невропатолога - при выявлении неврологических симптомов;
- консультация офтальмолога - при поражении глаз у пациентов с ГПА;
- консультация отоларинголога - при поражении ЛОР-органов при ГПА;
- консультация нефролога - при поражении почек;
- консультация пульмонолога - при поражении легких;
- консультация инфекциониста - для выявления носительства вирусов гепатита В и С, развитие оппортунистических инфекций;
- консультация фтизиатра – для выявления развития латентного или активного туберкулеза.

2. Диагностический алгоритм ААВ: Схема 1

Первый уровень диагностики:

Диагноз ГПА и МПА необходимо заподозрить при:

- Упорный насморк с серозно-кровянистыми или гнойным отделяемым
- Носовые кровотечения
- Боль в области придаточных пазух
- Осиплость голоса, боли в горле,
- Кашель с отделением значительного количества гнойно-кровянистой мокроты, кровохарканье
- Высыпания на коже-сыпь, язвы, узелки
- Общая слабость, утомляемость
- Потеря веса
- Одышка
- Лихорадка
- Изжога, дисфагия
- Боли за грудиной
- Боли в суставах, мышцах

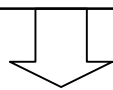


Наличие одного из вышеперечисленных симптомов, переход на второй уровень

Второй уровень диагностики:

- определение АНЦА (PR-3, MPO);
- определение антинуклеарных антител;
- ОАК (нейтрофилез);
- рентгенография легких-солитарные или двусторонние множественные двусторонние инфильтраты, склонные к распаду и формированию полостей;
- ОАМ – гематурия, протеинурия;
- при обнаружении хотя бы одного из этих факторов и при наличии симптомов, необходимо заподозрить ГПА или МПА.

При обнаружении хотя бы одного из этих факторов и при наличии симптомов, необходимо заподозрить системный васкулит



Третий уровень диагностики:

1. УЗДГ сосудов
2. КТ, МРТ
3. Биопсия: гистологические изменения, свидетельствующие о присутствии гранулоцитов в стенке

Схема 2. Алгоритм диагностики системных васкулитов (Т.Кawakami, 2010)

ЛЕГОЧНО-ПОЧЕЧНЫЙ СИНДРОМ ПОРАЖЕНИЕ ЛОР ОРГАНОВ

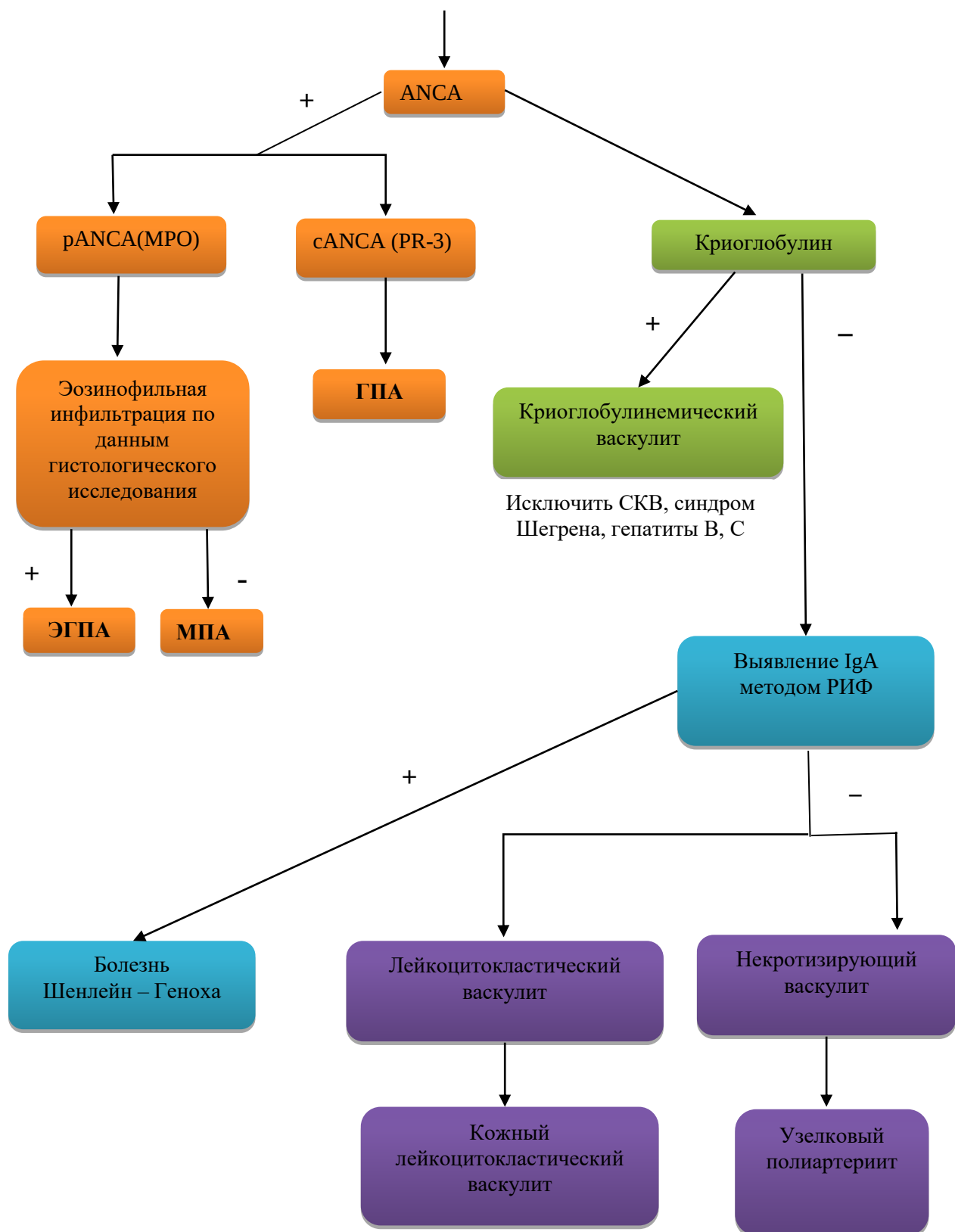


Схема 3. Диагностический алгоритм почечного васкулита KDIGO 2023

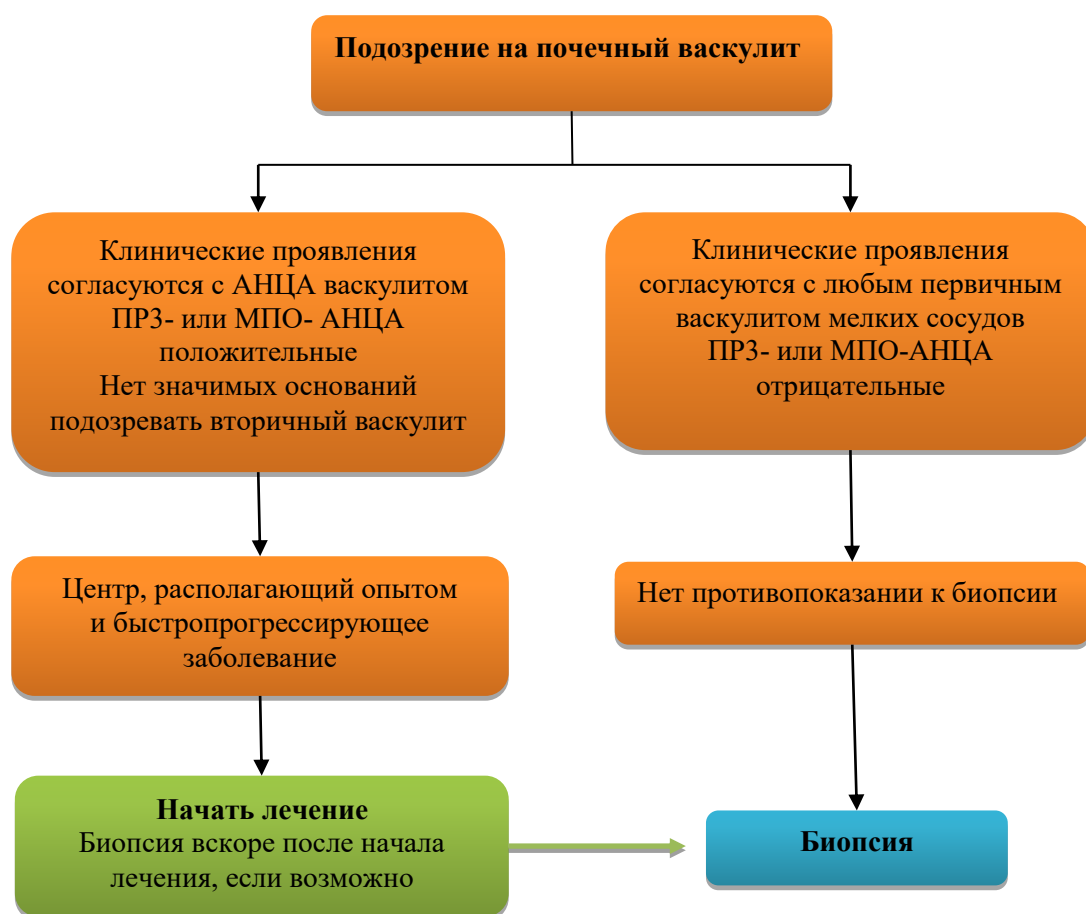


Таблица 8. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [1-7, 15–22]:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Синдром Черджа-Стросса	Наличие легочно-почечного синдрома	Биопсия тканей легкого, почек, КТ и МРТ легких, синусов и головного мозга	Аллергия в анамнезе, характерны эозинофилия, отсутствие гранул, распада верхних дыхательных путей и легочной ткани, частое развитие бронхиальной астмы
Узелковый полиартериит	Лихорадка, поражение кожи, ЦНС, суставов, легких, почек	Биопсия тканей, ангиография, АНЦА	Возможно наличие вируса гепатита В, орхит, периферические нейропатии (чаще множественный мононеврит), артериальная гипертензия, ишемический гломерулонефрит, инфаркт пневмония. При ангиографии – микроаневризмы, окклюзии артерии, не обусловленные атеросклерозом. Не характерно развитие гломерулонефрита, поражение легких и пазух носа. При биопсии –некротизирующий васкулит. Негативность по АНЦА
Систем-ная красная волчанка	Лихорадка, поражение кожи, суставов, почек, ЦНС, легких	Иммунологические исследования АНФ, анти-дс ДНК	Положительные тесты АНФ, анти-дс ДНК, эритематозные высыпания
IgA нефропатия, геморрагический васкулит (пурпура Шенлейн – Геноха)	Поражение кожи, суставов, почек, ЖКТ	Биопсия тканей, сосудов, АНЦА	Возраст, преимущественно дети до 18 лет, геморрагические кожные высыпания, в биоптатах выявляют лейкоцито- кластический васкулит или некротический васкулит мелких сосудов, геморрагическое поражение ЖКТ и гломерулонефрит
Лимфматоидный гранулематоз – НК-Т клеточная лимфома (срединная грануле-ма)	Лихорадка, поражение кожи, суставов, почек, ЦНС, легких	Биопсия тканей с иммуногистохими-ческим обследованием, сосудов, АНЦА	Окружающих тканей атипичным и лимфоцитами, и плазматическими клетками. Формируются, но не развиваются воспалительные гранулемы. Течение болезни злокачественное
Синдром Гудпасчера	Наличие легочно-почечного синдрома	ANCA, антитела к базальной мембране клубочков почек (anti-GBM) КТ и МРТ синусов и головного мозга, биопсия тканей легких, почек	Положительные тесты anti- GBM (АТ к БМК)
БПГН	Поражение почек	ANCA, биопсия тканей почек	При биопсии почек – выявляются зоны эпителиально-клеточной пролиферации клубочков – «полулуний»
Инфекцион- ный эндокардит	Лихорадка, системное поражение органов (легких, сердца, почек, ЦНС)	ЭхоКГ, ЧП ЭхоКГ, посев крови на стерильность 3-хкратно, прокальцитонин, ферритин, СРБ, ИЛ-6	Положительные посевы крови, на ЭхоКГ – вегетации, абсцесс, псевдоаневризма, внутрисердечная фистула, перфорация клапана или аневризмы, новая частичная несостоятельность протеза клапана

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ И СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ^[6-7, 9, 10-13, 24-55]:

1. Немедикаментозное лечение:

- приверженность лечению путем принятия совместных решений врача и пациента;
- терапевтические изменения стиля жизни: отказ от вредных привычек, избегать переохлаждений, интеркуррентных инфекций, значительного психического и физического перенапряжения;
- диета с достаточным содержанием белка и витаминов;
- ограничение соли, жидкости при нарушении функции почек;
- противопоказаны инсоляция и методы нетрадиционного лечения;
- вакцинация от COVID 19, гриппа, пневмококка, herpes Zoster.

2. Медикаментозное лечение:

Основные лекарственные средства (имеющие 100% вероятность применения):

Фармакотерапевтическая группа	МНН	Способ применения	УД
Первая линия лекарственного средства			
Синтетические глюкокортико-стероиды	Метилпреднизолон	флаконы 125; 250; 250 - 1000 мг; в/в капельно в разведении 0,9 % физиологическим раствором 1 раз в сутки; 3-5 инфузий	С [4,7,23-29, 30-55]
	Метилпреднизолон	Таблетки по 4 мг, 16 мг. Внутрь по 4мг – 16 мг – 32 мг. 2 раза в сутки в первую половину дня из расчета 0,5-1 мг/кг в преднизолоновом эквиваленте для индукции ремиссии	С [4,7,23-29, 30-55]
	Преднизолон	Таблетки внутрь 5 мг. 2 раза в сутки. Из расчета 0,5 -1,0 мг/кг для индукции ремиссии	С [4,7,23-29, 30-55]
	Преднизолон	Ампулы в/в, в/м 30-180мг 1раз в сутки	С [4,7,23-29, 30-55]
Иммуносупрессивные лекарственные средства:	Азатиоприн*	Таблетки 50 мг. Внутрь 50–100мг 1-2 раза в сутки	В [4,7,23-29, 30-55]
	Циклофосфамид	200мг, порошок для приготовления раствора 200 – 600 - 1000 мг для в/в введения	В [4,7,23-29, 30-55]
	Циклофосфамид	Внутрь, драже 50 мг 50-100 мг 1-2 раза в сутки	В [4,7,23-29, 30-55]
	Метотрексат	Раствор для подкожных инъекций; 7,5мг, 10мг, 15 мг, 20мг.	В [4,7,23-29, 30-55]

		7,5мг,10мг,15мг,20мг/нед 1 раз в неделю	
	Метотрексат	Таблетки 2,5мг,5мг; 2,5-17,5мг/нед 1 раз в неделю	В [4,7,23-29, 30-55]
	Микофенолата мофетил /микофеноловая кислота	Таблетки, капсулы 250 мг., 500 мг. внутрь 500-2000 мг, 1-3 р/ сут, длительно	С [4,7,23-29, 30-55]
Антинеопластические препараты. Моноклональные антитела.	Ритуксимаб	Раствор 500 мг. Для внутривенных инфузий, По 500 мг-1000 мг. с интервалом в 2 недели каждые 4-6 месяцев для индукции и поддержания ремиссии	А [4,7,23-29, 30-55]
Вторая линия лекарственного средства			
Иммуносупрессивные лекарственные средства:	Лефлуномид	Таблетки 20 мг. По 1 таблетке в сутки длительно	С [4,7,23-29, 30-55]

**- Азатиоприн не зарегистрирован в Республике Казахстан (применять после регистрации в РК. Незарегистрированные лекарственные средства используются в соответствии со статьей 80 Кодекса РК «О здоровье народа и системе здравоохранения»).*

Дополнительные лекарственные средства (имеющие менее 100% вероятность применения):

Фармакотерапевтическая группа	МНН	Способ применения	УД
Ингибитор комплемента C5aR	Авакопан*	Таблетки 10 мг; 30 мг. По 1 таблетке 2 раза в сутки, 6-12 месяцев	С [4,7,23-29, 30-55]
Иммуноглобулин человека	Иммуноглобулин человеческий нормальный для внутрисосудистого введения	В/в флакон от 0,4 – 2г/кг/сут в течение 4–5 дней	С [4,7,23-29, 30-55]
Антибактериальный препарат	Триметоприм/сульфаметоксазол	Таблетки 480 мг. По 1 таблетке 2 раза в сутки 10 дней, курсы на фоне поддержания ремиссии	С [4,7,23-29, 30-55]
Витаминный препарат	Фолиевая кислота	Таблетки 1 мг; таблетки 5 мг. По 1 таблетке 3 раза в день или 5 мг. в неделю	С [4,7,23-29, 30-55]

**- Авакопан не зарегистрирован в Республике Казахстан (применять после регистрации в РК. Незарегистрированные лекарственные средства используются в соответствии со статьей 80 Кодекса РК «О здоровье народа и системе здравоохранения»).*

В целях избежания токсического воздействия на организм метотрексатом, назначается фолиевая кислота.

Для профилактики инфекционных и иммунодефицитных состояний на фоне применения иммуносупрессивной терапии применяется иммуноглобулин человеческий.

При длительном применении ГКС/НПВП с гастропротективной целью и/или при наличии диспептических явлений и/или иммунодепрессантов, эзофагите:

- см. Клинический протокол: Гастропатии, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.
- см. Клинический протокол: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

При длительном применении ГКС с целью лечения или профилактики стероидного остеопороза:

- см. Клинический протокол: Остеопороз.

При длительном применении ГКС, развитии стероидного диабета:

- см. Клинический протокол: Сахарный диабет 2 типа.

При нефрите, нефротическом синдроме:

- см. Клинический протокол: Нефротический синдром.
- см. Клинический протокол: Хроническая болезнь почек (ХБП).
- см. Клинический протокол: Острый тубулоинтерстициальный нефрит.

При нарушении системы гемостаза:

- см. Клинический протокол: Железодефицитная анемия.
- см. Клинический протокол: Аутоиммунные гемолитические анемии.

При инфекционных осложнениях и иммунодефицитных состояниях:

- см. Клинический протокол: Внебольничная пневмония у взрослых.

Показания для применения авакопана* [4,7,23-29, 30-55]

1. Высокая активность ААВ, с поражением почек, с индексом активности BVAS более 30 баллов в составе комбинированной терапии с ЦФ, РТМ и ГКС для индукции ремиссии.
2. Отсутствие ремиссии через 12 недель при применении стандартной терапии 1, 2, 3 линий для индукции и поддержания ремиссии.
3. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит в дебюте ААВ в составе комбинированной терапии с ЦФ, РТМ и ГКС для индукции ремиссии.
4. Наличие противопоказаний для назначения ГКС, ритуксимаба, циклофосфана.
5. Инфекционные, иммунодефицитные состояния на фоне длительного приема ГКС.
6. Метаболические, остеопоротические, желудочно-кишечные, сердечно-сосудистые осложнения при длительном приеме ГКС с целью стероидосбережения.
7. Рецидивирующее течение ААВ с частотой рецидива не менее 2 раз в год.
8. Поддержание ремиссии ААВ в качестве монотерапии с целью

стероидосбережения.

**- Авакопан не зарегистрирован в Республике Казахстан (применять после регистрации в РК. Незарегистрированные лекарственные средства используются в соответствии со статьей 80 Кодекса РК «О здоровье народа и системе здравоохранения»).*

Схема 4. Алгоритм лечения ГПА/МПА (ACR/VF (Vasculitis Foundation) 2021)

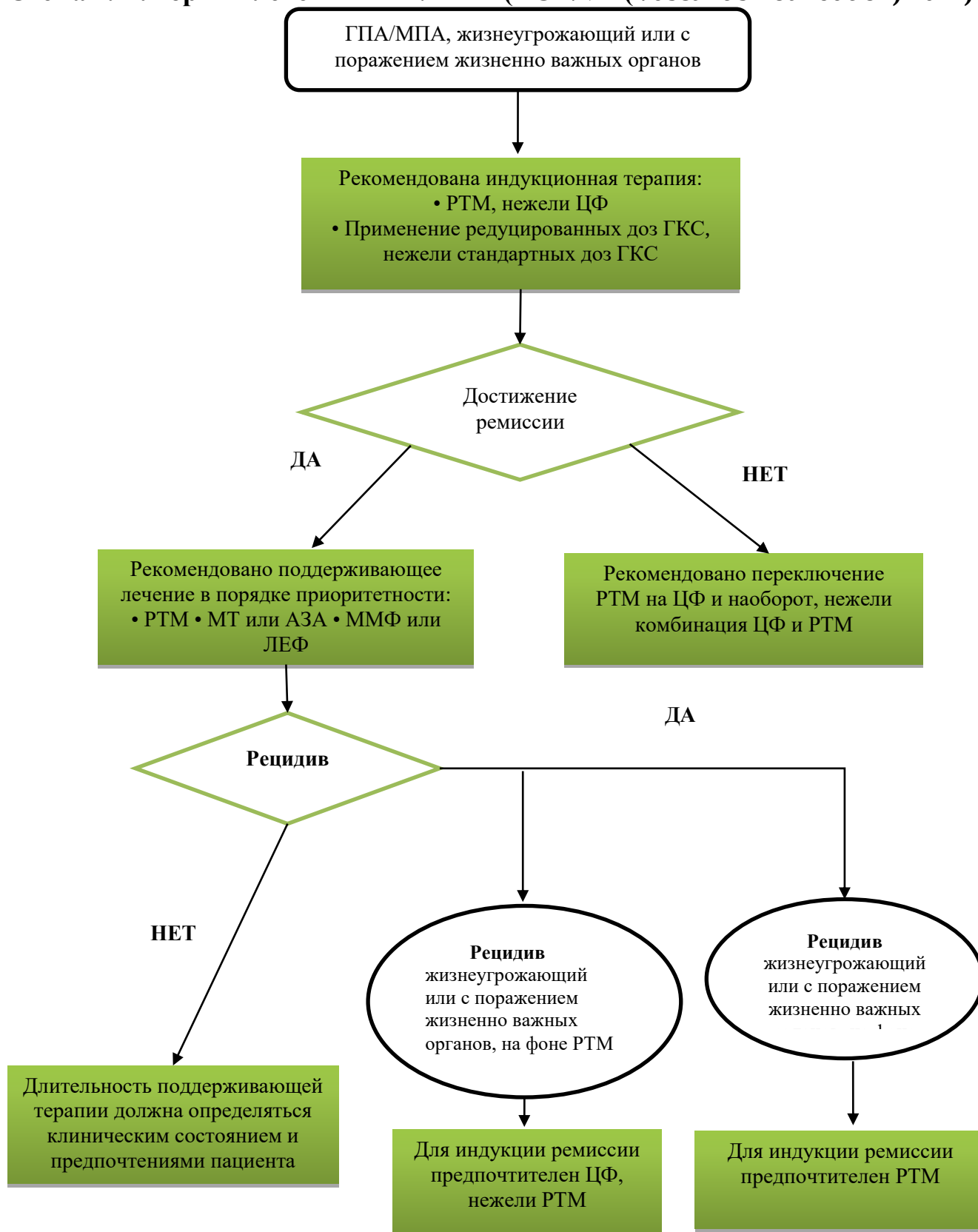


Схема 5. Рекомендации по лечению ГПА/МПА (ACR/VF 2021)

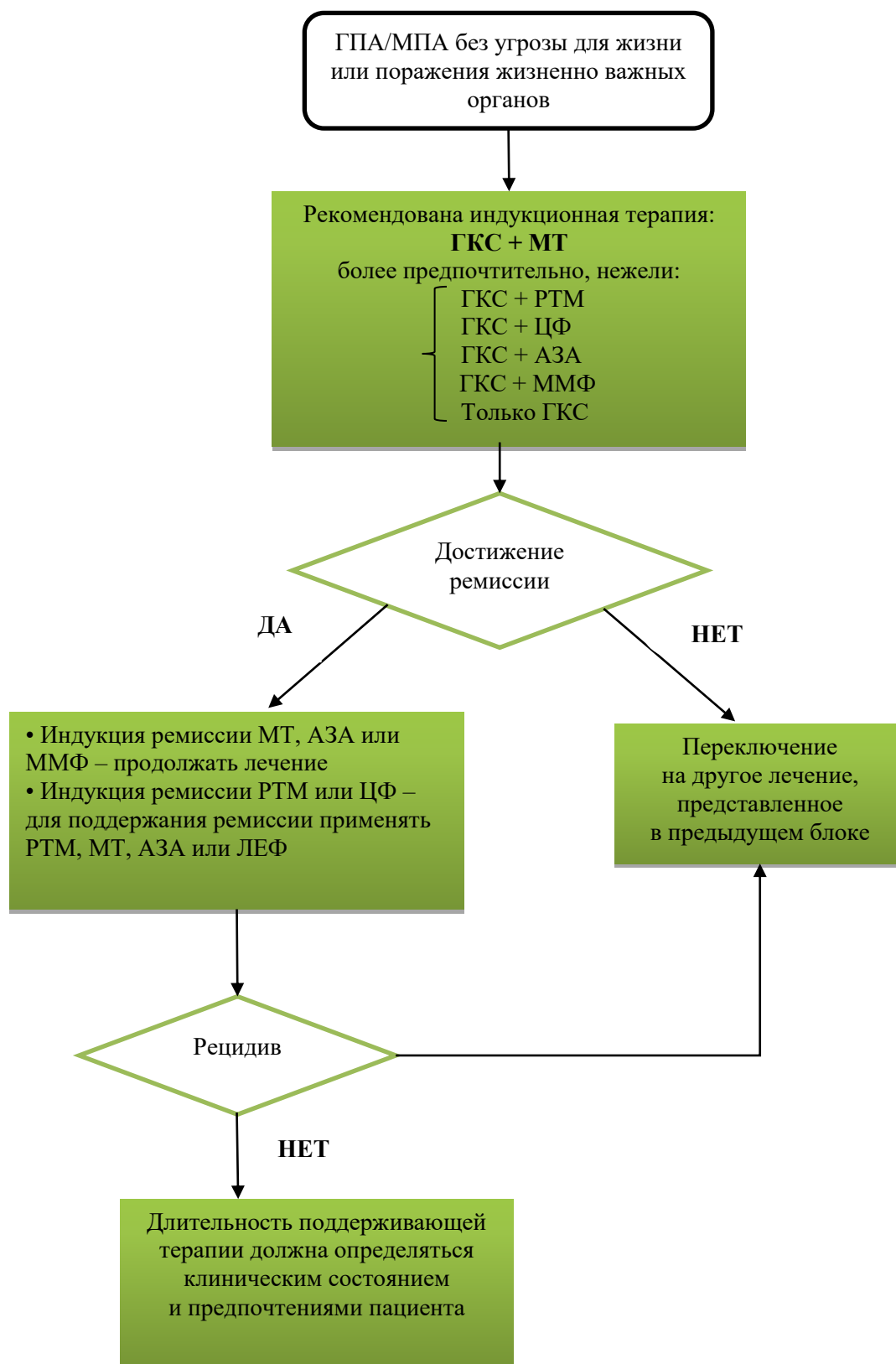


Схема 6. Алгоритм лечения ГПА / МПА (EULAR 2022)

Индукция ремиссии

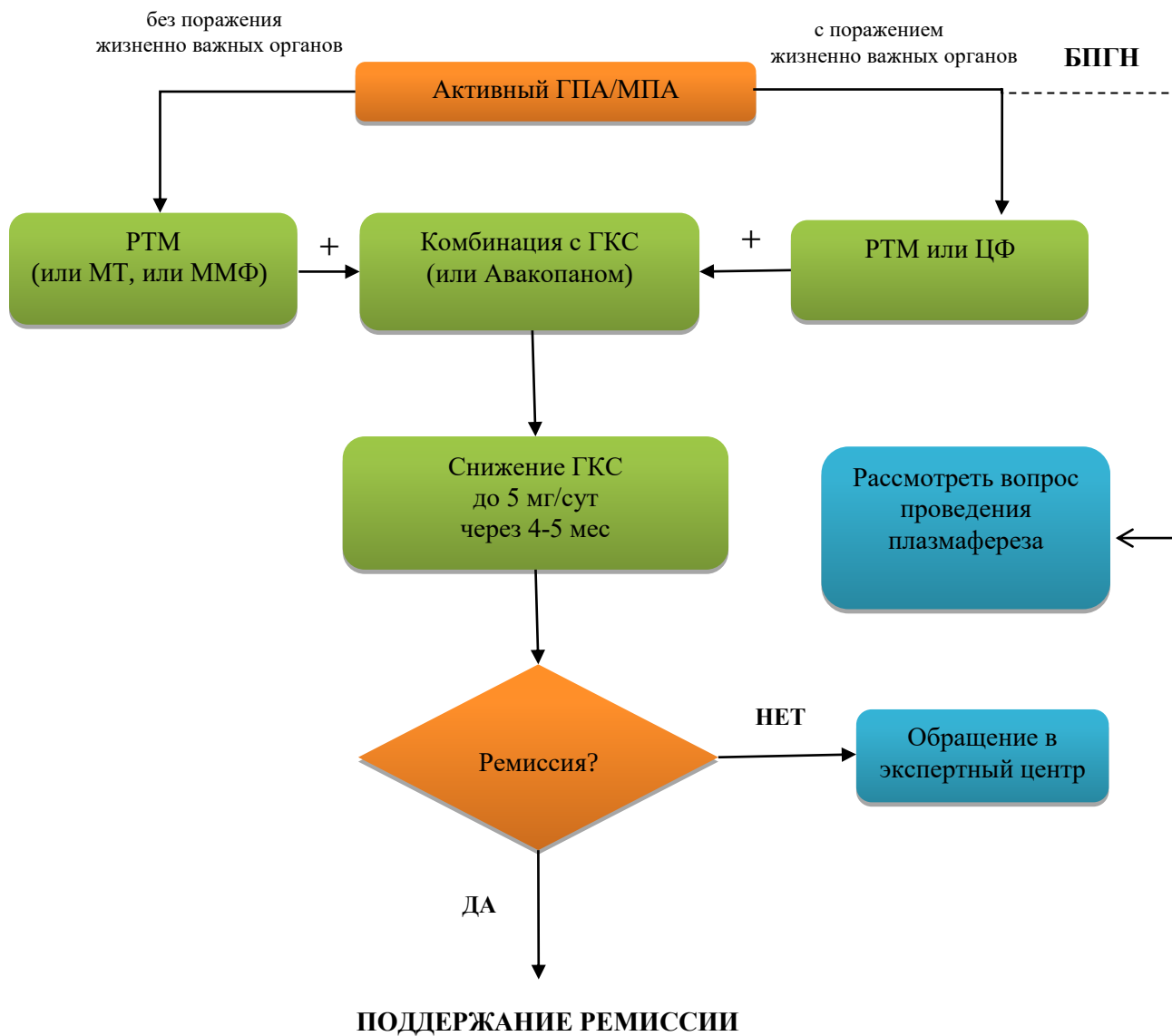
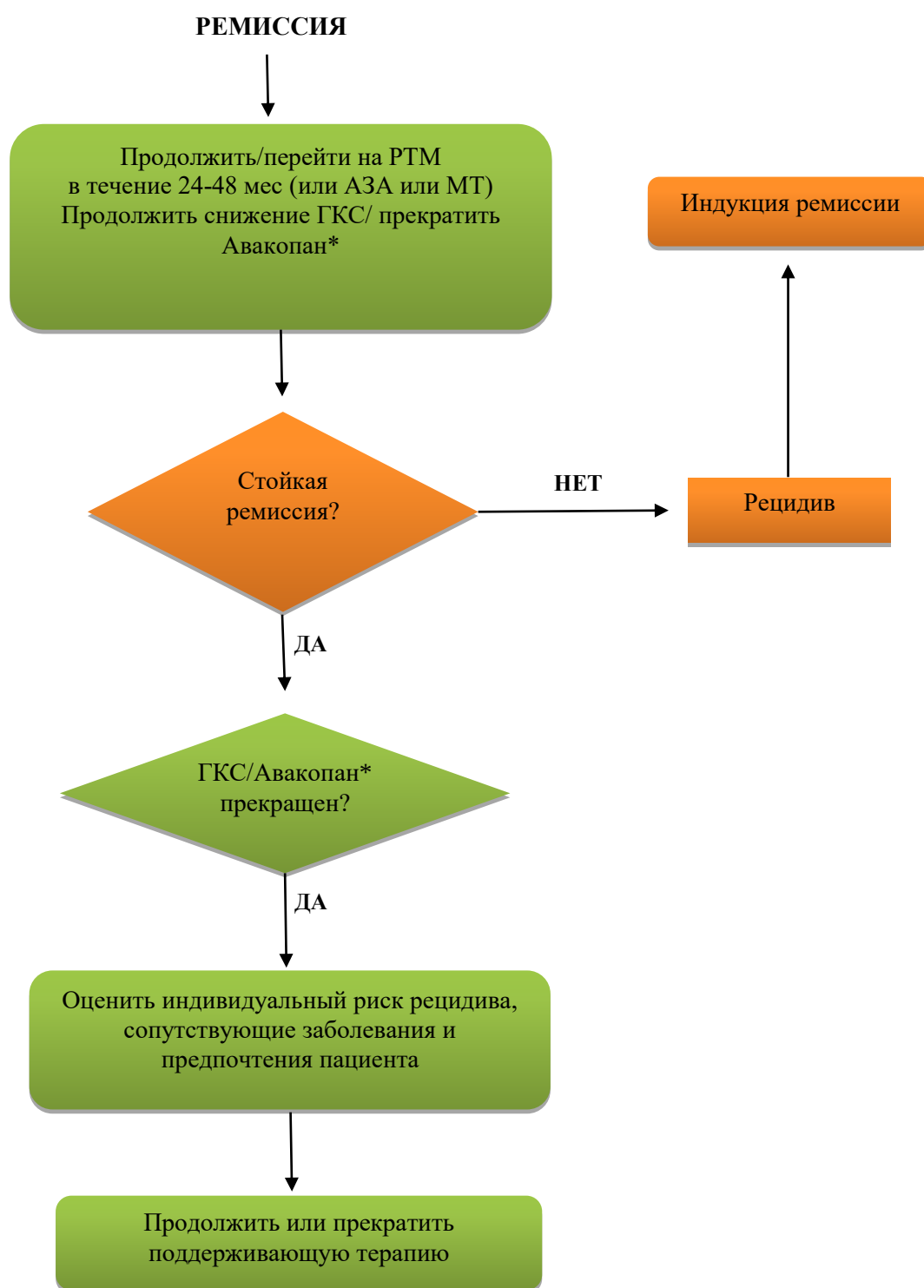


Схема 7. Алгоритм лечения ГПА / МПА (EULAR 2022) Поддержание ремиссии



*- Авакопан не зарегистрирован в Республике Казахстан (применять после регистрации в РК. Незарегистрированные лекарственные средства используются в соответствии со статьей 80 Кодекса РК «О здоровье народа и системе здравоохранения»).

Пунктирными линиями отмечены альтернативные или дополнительные действия. У пациентов с креатинином сыворотки >300 мкмоль/л из-за активного гломерулонефрита можно рассмотреть применение пламафереза (учитывать

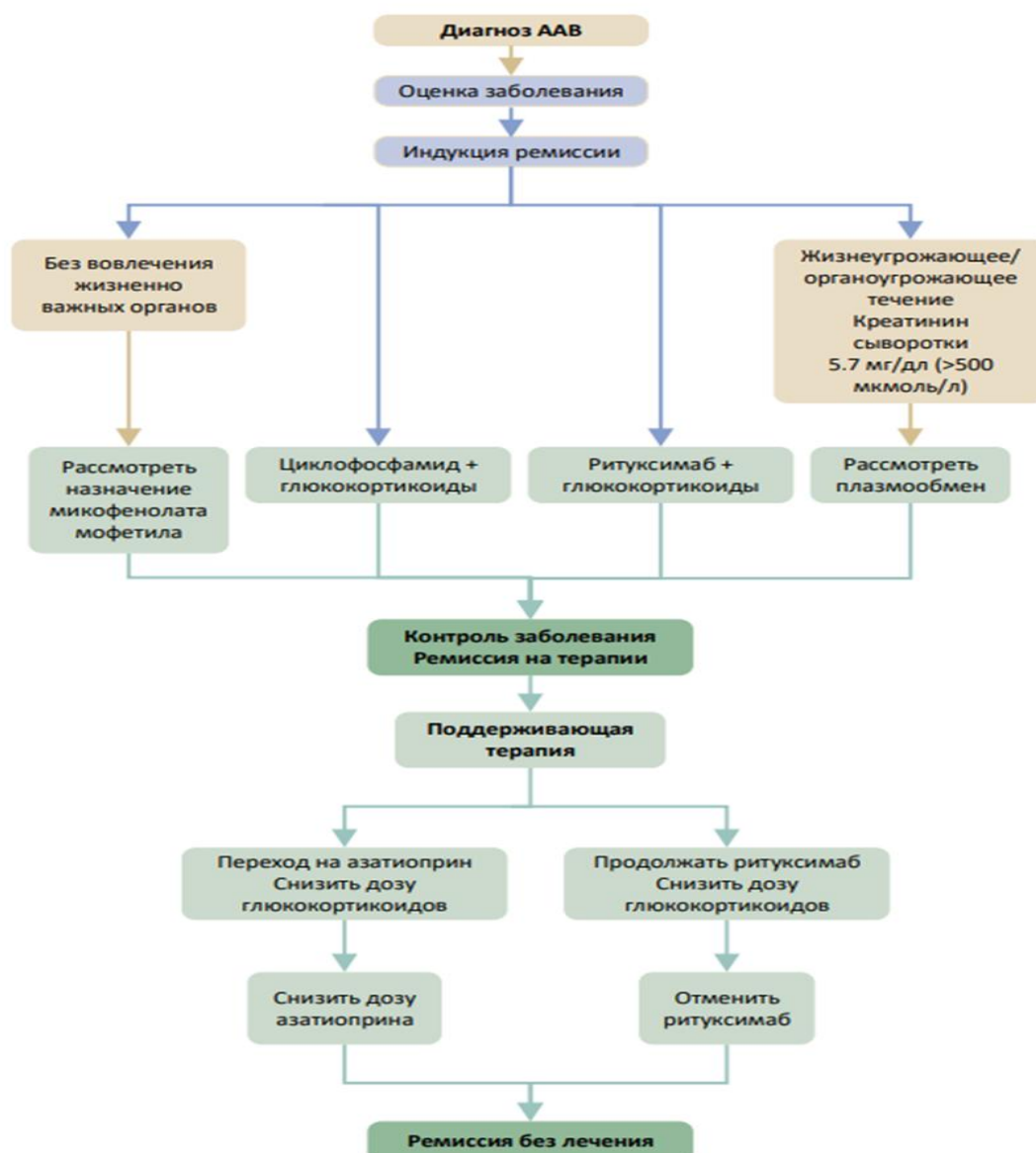
индивидуальный риск терминальной стадии заболевания почек (см. действующую версию КП: Хроническая болезнь почек у взрослых) и предпочтения пациента). Дозы ГК предоставляются как эквивалент преднизолона. У пациентов детородного возраста предпочтительней РТМ перед приемом ЦФ.

Таблица 9. Дозирование глюкокортикоидов (мг/сут, эквивалент преднизолона) с или РТМ циклофосфамидом для индукции ремиссии при ГПА или МПА в соответствии с исследованием PEXIVAS93 (EULAR 2022)

Неделя	Масса тела (кг)		
	<50	50–75	>75
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
15–18	5	5	7.5
19–52	5	5	5
>52	Индивидуально	Индивидуально	Индивидуально

* Рассмотрите возможность внутривенного введения метилпреднизолона в кумулятивной дозе 1–3 г на 1–3-й день у пациентов с тяжелым активным заболеванием, включая, помимо прочего, поражение почек с СКФ <50 мл/мин/1,73 м² и/или диффузное альвеолярное кровоизлияние

Рисунок 1. Инициальная терапия ААВ (KDIGO 2023)



3. Хирургическое лечение:

Показания к хирургическому лечению:

Осложнения:

- ХБП, терминальная стадия для проведения ЗПТ;
- Субглоточные стенозы при ГПА;
- Острые артериальные и венозные тромбозы.

Трансплантация почки больным АНЦА-СВ в стадии терминальной почечной недостаточности имеет ограничения в связи повышенным риском инфекций на фоне применения иммунодепрессантов и нередко сопутствующего тяжелого поражения дыхательных путей. Рецидивы чаще возникают после пересадки почки от донора-родственника.

Реконструктивные операции на ЛОР-органах проводят в специализированных центрах в период полной ремиссии заболеваний.

Противопоказания к оперативному лечению:

- Свежий инфаркт миокарда (менее 3 месяцев);
- ОНМК (менее 3 месяцев);
- Терминальные стадии сердечной и печеночной недостаточности.

4. Дальнейшее ведение:

- диспансерное наблюдение ревматолога на амбулаторном этапе лечения;
- своевременная госпитализация в случае обострения заболевания;
- ранняя диагностика осложнений лекарственной терапии;
- мониторинг клинико-лабораторной активности васкулитов;
- посещение ревматолога в зависимости от активности или состояния ремиссии;
- денситометрия для диагностики остеопороза;
- рентгенография костей таза для выявления асептического некроза головки бедренной кости;
- офтальмологическое обследование;
- наблюдение хирурга.

Таблица 10. Индивидуальная карта наблюдения, маршрутизация пациента с ГПА/МПА

Тяжесть течения	Рекомендации
Ремиссия, частичная ремиссия без выраженных органических поражений и осложнений	- Частота наблюдения – 2 раза в год - Осмотр ревматолога при каждом посещении - офтальмолога, стоматолога, нефролога, дерматолога по показаниям - ОАМ, биохимические анализы крови при каждом посещении - Иммунологические анализы по показаниям, не реже 1 раза в год - Рентгенография ОГК – 2 раза в год - ФГДС – 1 раз в год - Медикаментозная индукция ремиссии - Коррекция побочных действий иммуносупрессивной и ГК-терапии
Активное заболевание с наличием органических поражений, рецидив	- Частота наблюдения – 4 раза в год - Осмотр ревматолога при каждом посещении - Осмотр офтальмолога, стоматолога, нефролога, пульмонолога, дерматолога, ангиохирурга, гематолога по показаниям - ОАК, ОАМ, биохимические анализы крови при каждом посещении - Иммунологические анализы – 2-4 раза в год - Коагулограмма по требованию - Рентгенография ОГК – 2 раза в год и по требованию - ФГДС – 2 раза в год и по требованию - МРТ головного мозга – по требованию - КТ ОГК, придаточных пазух носа – по требованию - Медикаментозная индукция ремиссии - Коррекция побочных действий иммуносупрессивной и ГК-терапии - Стационарное лечение при усилении активности заболевания - Экстренная госпитализация при наличии угрожающих жизни

	состояниях (острые тромбозы, кишечное кровотечение)
Активное заболевание, высокая степень активности, тяжелое Течение с выраженными органными поражениями и осложнениями	- Частота наблюдения – 6-8 раз в год - Осмотр ревматолога при каждом посещении - Осмотр офтальмолога, стоматолога, нефролога, дерматолога, ангиохирурга, пульмонолога, гематолога по показаниям - ОАК, ОАМ, биохимические анализы крови при каждом посещении - Иммунологические анализы - 2-4 раза в год - Коагулограмма- по требованию - Рентгенография ОГК – 2 раза в год и по требованию - ФГДС – 2 раза в год и по требованию - МРТ головного мозга- по требованию - КТ ОГК, придаточных пазух носа – по требованию - Медикаментозная индукция ремиссии - Коррекция побочных действий иммуносупрессивной и ГК- терапии - Стационарное лечение при усилении активности заболевания - Экстренная госпитализация при наличии угрожающих жизни состояниях (острые тромбозы, кишечное кровотечение)

5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

- достижение минимальной активности/или клинико-лабораторной ремиссии;
- отсутствие осложнений;
- сохранение трудоспособности;
- замедление прогрессирования деструктивных процессов в легких: контроль – ежегодная динамика рентгенографии легких;
- замедление прогрессирования почечной недостаточности: контроль – ежегодная динамика СКФ.

4. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОТОКОЛА:

1) Пофамильный список разработчиков:

1) Тогизбаев Галымжан Асылбекович – доктор медицинских наук, профессор кафедры ревматологии НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», главный внештатный ревматолог Министерства здравоохранения Республики Казахстан, президент «Казахская коллегия ревматологов Казахстана», Евразийской лиги ревматологов.

2) Машкунова Ольга Васильевна – кандидат медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», ведущий консультант АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», врач ревматолог высшей категории.

3) Нургалиева Самал Махамбетовна – главный внештатный ревматолог Управления здравоохранения Западно-Казахстанской области, врач ревматолог ТОО «Uniserv Medical Center» город Орал.

4) Ан Ирина Константиновна – главный внештатный ревматолог Управления здравоохранения Восточно-Казахстанской области, заведующая ревматологическим отделением «Городской клинической больницы №3» Управление здравоохранения Восточно-Казахстанской области.

- 5) Кабулбаев Кайрат Абдуллаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры нефрологии НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова».
- 6) Кожабекова Асель Ерболовна – магистр здравоохранения, ассистент кафедры внутренних болезней с курсом гериатрии НАО «Медицинский университет Астана», врач ревматолог ГКП на ПХВ «Многопрофильная городская больница №1» Управление общественного здравоохранения города Астаны.
- 7) Дошаканова Асель Байдаулетовна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением стратегии развития и организации офтальмологической службы Казахстанского научно – исследовательского института глазных болезней.
- 8) Нарманова Орынгуль Жаксыбаевна – доктор медицинских наук, врач нефролог «Республиканский диагностический центр».
- 9) Байжуманова Айгуль Сапарадиевна – ассистент кафедры оториноларингологии НАО «Медицинский университет Астана».
- 10) Сатбаева Эльмира Маратовна – НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова» заведующая кафедрой клинической фармакологии.

2. Наличие/отсутствие конфликта интересов: нет.

3. Данные рецензентов: Канатбаева Асия Бакишевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры нефрологии НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова».

4. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр не реже 1 раза в 5 лет и не чаще 1 раза в 3 года при наличии новых методов диагностики и лечения с уровнем доказательности.

5. Список использованной литературы:

1. Системные васкулиты: принципы диагностики и лечения. Мазуров В.И., Беляева И.Б. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2017.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1–S276.
3. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:399–405
4. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, et al. Effect of reduced-dose vs high-dose glucocorticoids added to rituximab on remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325: 2178–2187
5. Бекетова Т.В. Под ред Насонова Е.Л. АНЦА-ассоциированные системные васкулиты. Москва, 2015. 48 стр.
6. Walters GD, Willis NS, Cooper TE, et al. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1: CD003232.
7. Секреты ревматологии / под ред. Стерлинга Дж.Уэста; пер. с англ. под ред.

О.М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 756 с.: ил.

8. US National Library of Medicine. Plasma exchange and glucocorticoids for treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitis (PEXIVAS). Accessed May 5, 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00987389>
9. Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1243–1249.
10. Буланов Н.М., Новиков П.И., Литвинова М.А., Мойсеев С.В. Эволюция классификации системных васкулитов: от эпонимов к современным критериям. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):704–708. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.20150
11. KDIGO 2023 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases, translation into Russian. I.N. Bobkova, N.M. Bulanov, E.V. Zakharova, A.Y. Zemchenkov, E.S. Kamyshova, E.V. Parshina, L.S. Prikhodina, A.D. Putintseva, A.N. Shvedova; edited by E.V. Zakharova. *Nephrology and Dialysis*. 2023. 24(4):577-874. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-577-874
12. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Hellmich B, et al. *Ann Rheum Dis* 2024;83:30–47. doi:10.1136/ard-2022-223764
13. Gopaluni S, Flossmann O, Little MA, et al. Effect of disease activity at three and six months after diagnosis on long-term outcomes in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:784–91.
14. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of rheumatology/vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:1366–83.
15. Mendel A, Ennis D, Go E, et al. CanVasc consensus recommendations for the management of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: 2020 update. *J Rheumatol* 2021;48:555–66.
16. Dirikgil E, Tas SW, Rutgers A, et al. A Dutch consensus statement on the diagnosis and treatment of ANCA-associated vasculitis. *Neth J Med* 2020;78:71–82.
17. Terrier B, Darbon R, Durel C-A, et al. French recommendations for the management of systemic necrotizing vasculitides (polyarteritis nodosa and ANCA-associated vasculitides). *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:351.
18. Mukhtyar C, Mills J, Scott DGI. The nose is an organ too. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:1196–7.
19. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Outcomes of nonsevere relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with glucocorticoids. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1629–36.
20. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2021;384:599–609.
21. Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1243–9.
22. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* 2019;78:399–405.
23. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:19–30.

24. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023;82:3–18.
25. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023;82:19–34. on June 21, 2024 by guest. Protected by copyright. <http://ard.bmj.com/> *Ann Rheum Dis*: first published as 10.1136/ard-2022-223764 on 16 March 2023. Downloaded from 44 Hellmich B, et al. *Ann Rheum Dis* 2024;83:30–47. doi:10.1136/ard-2022-223764 Recommendation
26. Garbe N, Schäfer C, Pilz A, et al. The impact of a structured one-day seminar on disease-specific knowledge, lifestyle habits and disease impairment in ANCA associated vasculitis. Results of a randomized, controlled study. *Scand J Rheumatol* 2023;52:69–76.
27. Houben E, Mendel A, Carette S, et al. Predictors of fatal and non-fatal cardiovascular events in ANCA-associated vasculitis: data from the Toronto canvasc cohort. *Joint Bone Spine* 2020;87:221–4.
28. Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Damage in the ANCA-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis Study Group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis* 2015;74:177–84.
29. Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2022;81:768–79.
30. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:17–28.
31. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(8):1366-1383. doi: 10.1002/art.41773
32. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1921- 1932. doi: 10.1056/NEJMoa1702079
33. Menditto VG, Rossetti G, Olivari D, Angeletti A, Rocchi M, Gabrielli A, et al. Rituximab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A systematic review of observational studies. *Rheumatol*. 2021;60:1640-1650. doi: 10.1093/rheumatology/keab046
34. Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2021;20:102737. doi: 10.1016/j. autrev.2020.102737
35. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382:622-631. doi: 10.1056/NEJMoa1803537
36. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun 23. pii: annrheumdis-2016-209133. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133

37. Alberici F, Smith RM, Jones RB, et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1153-60. doi:10.1093/rheumatology/keu452
38. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Outcomes of nonsevere relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with glucocorticoids. *Arthritis Rheum.* 2015;67:1629-36. doi: 10.1002/art.39104
39. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1366-1383. doi:10.1002/art.41773
40. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SA-BRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2014;15:343–352.
41. Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A systematic literature review. *Autoimmun Rev.* 2021;20:102737. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102737
42. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382:622-631. doi: 10.1056/NEJMoa1803537
43. Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis. Available at: <https://research.ndorms.ox.ac.uk/public/dcvas/dcvas-sites>. Accessed: 20.02.2022.
44. Robson J, Grayson P, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):315-20. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-221795
45. Suppiah R, Robson J, Grayson P, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):321-6. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-221796
46. Grayson P, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):309-14. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-221794
47. Sagmeister MS, Grigorescu M, Schönermarck U. Kidney transplantation in ANCA-associated vasculitis. *J Nephrol.* 2019;32:919- 926. doi: 10.1007/s40620-019-00642-x
48. Girard C, Charles P, Terrier B, Bussonne G, Cohen P, Pagnoux C, et al. Tracheobronchial stenoses in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): A report on 26 cases. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e1088. doi: 10.1097/MD.0000000000001088
49. Springer JM, Kermani TA, Sreih A, et al. Clinical characteristics of an Internet-based cohort of patient-reported diagnosis of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: observational study. *J Med Internet Res* 2020;22:e17231.
50. Faurschou M, Mellemkjaer L, Voss A, et al. Prolonged risk of specific malignancies following cyclophosphamide therapy among patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54:1345–50. 89 Knight A, Askling J, Ekbom A. Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener's

granulomatosis. *Int J Cancer* 2002; 100:82–5.

51. Shang W, Ning Y, Xu X, et al. Incidence of cancer in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2015;10:e0126016.

52. Van Daalen EE, Rizzo R, Kronbichler A, et al. Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1064–9.

53. Bénard V, Farhat C, Zarandi-Nowroozi M, et al. Comparison of two rituximab induction regimens for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: systematic review and meta-analysis. *ACR Open Rheumatol* 2021;3:484–94.

54. Antonelou M, Abro A, Heath R, et al. Comparison of outcomes using the rituximab originator MabThera with the biosimilar truxima in patients with ANCA-associated vasculitis. *Scand J Rheumatol* 2022;51:135–41.

55. Mittal S, Naidu GSRSNK, Jha S, et al. Experience with similar biologic rituximab in 77 patients of granulomatosis with polyangiitis-a real-life experience. *Clin Rheumatol* 2021;40:645–51.