

Современная терапия системных васкулитов: достижения и перспективы

П.И. НОВИКОВ¹, А.С. ЗЫКОВА², С.В. МОИСЕЕВ^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Россия;

²МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Аннотация

Системные васкулиты представляют собой неоднородную группу воспалительных заболеваний, которые классифицируют в зависимости от диаметра пораженных сосудов. Лечение системных васкулитов перестает быть эмпирическим благодаря увеличению количества рандомизированных клинических исследований, которые проводятся даже у пациентов с самыми редкими заболеваниями этой группы, такими как артериит Такаюсу или эозинофильный гранулематоз с полиангиитом. В последние годы отмечается стремление ограничить кумулятивную дозу глюкокортикостероидов и токсичных иммуносупрессивных препаратов, в том числе за счет применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), хотя последние не всегда превосходят стандартные средства по эффективности и/или безопасности и в большинстве случаев пока рассматриваются как препараты резерва. Необходимо учитывать, что ответ на лечение разными ГИБП отличается у пациентов с различными формами системных васкулитов, что создает основу для персонализированной терапии этих заболеваний. Серьезную проблему представляет оценка показаний к интенсификации иммуносупрессивной терапии, особенно при васкулитах, поражающих крупные сосуды, в связи с недостаточной информативностью лабораторных маркеров воспаления. В статье рассматриваются современные подходы к лечению системных васкулитов, в том числе ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов, гигантоклеточного артериита, артериита Такаюсу и криоглобулинемического васкулита.

Ключевые слова: гигантоклеточный артериит, артериит Такаюсу, ANCA-ассоциированные васкулиты, HCV-ассоциированный криоглобулинемический васкулит, клинические исследования.

The modern therapy of systemic vasculitides: perspectives and challenges

P.I. NOVIKOV¹, A.S. ZYKOVA², S.V. MOISEEV^{1,2}

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Systemic vasculitis is a heterogeneous group of inflammatory diseases, which are classified according to the diameter of the affected vessels. The treatment of systemic vasculitis is no longer empirical, because of increasing number of randomized clinical trials in this field. In recent years, there was a trend to limit the cumulative dose of glucocorticosteroids and immunosuppressive drugs, partially through biological drugs usage. However, biologic therapy is not always superior to combination of glucocorticosteroids and cytotoxic drugs. The efficacy of different biologic drugs varies in patients with different forms of systemic vasculitis, which creates the ground for personalized therapy of these diseases. Another serious problem is the absence of strict criteria to immunosuppressive therapy intensification, especially in vasculitis, affecting large vessels, due to the lack of reliable laboratory markers of disease activity. The article reviews modern approaches to the treatment of some types of systemic vasculitis, including ANCA-associated vasculitides, giant cell arteritis, Takayasu's arteritis and cryoglobulinemic vasculitis.

Key words: large vessel vasculitis, Takayasu's arteritis, ANCA-associated vasculitis, HCV-associated cryoglobulinemia, ongoing study, clinical trials.

ААВ – ANCA-ассоциированные васкулиты
АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГКА – гигантоклеточный артериит
ГКС – глюкокортикостероиды
ГПА – гранулематоз с полиангиитом
ИЛ-6 – интерлейкин-6
МПА – микроскопический полиангиит
МР-ангиография – магнитно-резонансная ангиография
МТ – метотрексат

ПР-3 – протеиназа-3
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
ТАК – артериит Такаюсу
ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа
18-ФДГ – 18-фтордезоксиглюкоза
ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом
BAFF – фактор, активирующий В-лимфоциты
HBV – вирус гепатита В
HCV – вирус гепатита С

В соответствии с современной классификацией, принятой на конференции в Чепел-Хилл (США) в 2012 г., первичные системные васкулиты разделяют на группы в зависимости от диаметра поражаемых сосудов (см. рисунок) [1, 2]. В течение длительного времени прогноз при данных заболеваниях был неблагоприятным, особенно при васкулитах, ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), однако в последние десятилетия он значительно улучшился благодаря иммуносупрессивной терапии. Дальнейшие перспективы связывают с генно-ин-

женерными биологическими препаратами (ГИБП), применение которых создает основу для персонализированной терапии системных васкулитов. При некоторых системных васкулитах, в частности при узелковом полиартериите и криоглобулинемическом васкулите, которые часто ассоциируются с вирусами гепатита В (HBV) и С (HCV), соответственно, стала возможной и этиотропная терапия, а широкая вакцинация против HBV-инфекции привела к значительному снижению количества новых случаев узелкового полиартериита [3, 4]. Методы лечения системных васкули-



Современная классификация системных васкулитов.

АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов.

тов активно изучаются в клинических исследованиях, в том числе рандомизированных контролируемых. В данной статье обсуждаются результаты исследований, посвященных основным васкулитам, поражающим крупные и мелкие сосуды.

Васкулиты, поражающие крупные сосуды

Гигантоклеточный артериит (ГКА) и артериит Такаясу (ТАК) характеризуются хроническим рецидивирующим гранулематозным воспалением стенки крупных и средних артерий. Препаратами первой линии при обоих заболеваниях остаются глюкокортикостероиды (ГКС), однако рецидивирующее течение васкулита и/или развитие нежелательных явлений при применении этих препаратов обосновывает присоединение цитостатиков, прежде всего метотрексата (МТ) [5]. Реже применяют азатиоприн или циклофосфамид, эффективность которых при васкулитах с поражением крупных сосудов изучена недостаточно. В наших исследованиях у 115 пациентов с ГКА и 128 больных ТАК частота применения цитостатиков составила 30,4 и 48,0% соответственно (примерно в 2/3 случаев мы использовали МТ) [6, 7]. Даже комбинированная терапия ГКС и иммунодепрессантами не всегда позволяет достичь стойкой ремиссии системного васкулита, что делает необходимым поиск альтернативных методов лечения [8].

Гигантоклеточный васкулит. Современные подходы к лечению ГКА недавно обобщены в рекомендациях французской группы по изучению васкулитов с поражением крупных сосудов (GEFA) [9]. В них, в частности, указана нецелесообразность применения ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) при ГКА, так как эффективность инфликсимаба, этанерцепта и адалимумаба при этом заболевании не подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях [10–12]. Напротив, тоцилизумаб, блокирующий рецепторы интерлейкина-6 (ИЛ-6), в нескольких сериях наблюдений и небольших клинических исследованиях у пациентов с ГКА вызывал уменьшение вос-

палительных изменений и оказывал стероидсберегающее действие [13–16]. Недавно завершено крупное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование GИАСТА, в котором изучалась эффективность подкожного введения тоцилизумаба (162 мг один раз в неделю или в 2 нед) в сочетании с ГКС у 251 пациента с ГКА. Пациенты группы плацебо получали только ГКС в течение 26 или 52 нед. Через 1 год частота ремиссии в двух группах тоцилизумаба составила 53–56%, а в группах плацебо (монотерапия ГКС) – всего 14–18% ($p < 0,0001$). При этом частота побочных эффектов была сопоставимой в группах сравнения [17]. Результаты этого исследования указывают на возможность применения тоцилизумаба у больных ГКА не только в качестве препарата второй, но и первой линии, например, при наличии сопутствующих заболеваний, когда необходимо быстро снизить дозы ГКС [16]. Учитывая эффективность воздействия на ИЛ-6 при ГКА, планируется изучение эффективности и безопасности человеческих моноклональных антител IgGк к ИЛ-6 – сирукумаба в рандомизированном двойном слепом исследовании у 204 пациентов с ГКА (SIRRESTA). Еще одним ГИБП, потенциально эффективным при ГКА, является устекинумаб, ингибирующий ИЛ-12/23. В открытом неконтролируемом исследовании у 12 пациентов с ГКА, рефрактерным к стандартной иммуносупрессивной терапии, применение устекинумаба оказалось эффективным в профилактике рецидивов васкулита и позволило значительно снизить дозу ГКС [18]. Осенью 2016 г. начато открытое исследование устекинумаба, в которое планировалось включить 20 пациентов с ГКА (UGCA, NCT02955147). Недавно опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного исследования, в котором абатацепт (белок, состоящий из внеклеточного домена антигена-4-цитотоксических Т-лимфоцитов, связанного с модифицированным Fc-фрагментом IgG1 человека) достоверно превосходил плацебо по эффективности в профилактике рецидивов васкулита у 41 больного ГКА [19].

Таким образом, у пациентов с ГКА по крайней мере четыре ГИБП могут найти применение в качестве препаратов первой или скорее второй линии – тоцилизумаб, абатацепт, сирукумаб и устекинумаб. С одной стороны, клиническое значение стероидсберегающего эффекта данных препаратов очевидно у пожилых пациентов, у которых существенно увеличивается риск развития остеопороза, инфекций и других осложнений терапии ГКС, однако, с другой стороны, необходимо учитывать высокую стоимость терапии ГИБП. Кроме того, ГИБП могут вызывать серьезные побочные эффекты, в частности инфекции, что является дополнительным аргументом в пользу более «взвешенного» отношения к их применению у пациентов с ГКА, которые в целом достаточно хорошо отвечают на лечение ГКС в относительно невысоких дозах. В настоящее время одним из основных показаний к назначению ГИБП может служить рецидивирующее течение ГКА, несмотря на стандартную иммуносупрессивную терапию, особенно при наличии побочных эффектов ГКС, ограничивающих их применение. Какому препарату отдать предпочтение, судить сложно. Вероятно, начинать лечение ГИБП следует с тоцилизумаба, учитывая наибольший опыт его изучения в клинических исследованиях. Важное значение имеет разработка методов оценки эффективности иммуносупрессивной терапии, учитывая недостаточную информативность стандарт-

Сведения об авторах:

Новиков Павел Игоревич – зав. отд-нием ревматологии УКБ №3

Моисеев Сергей Валентинович – проф. каф. внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Контактная информация:

Зыкова Анастасия Сергеевна – аспирант каф. внутренних болезней; тел.: 89154858329; e-mail: ansezy@gmail.com

ных показателей, в том числе лабораторных (СОЭ, С-реактивный белок – СРБ). По нашему мнению, с этой целью может быть использована позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ), хотя алгоритмы определения активности заболевания нуждаются в дальнейшей разработке [20].

Артериит Такаясу. В отличие от ГКА ингибиторы ФНО- α эффективны по крайней мере у некоторых пациентов с ТАК. Еще в 2004 г. опубликованы успешные результаты пилотного исследования этанерцепта и инфликсимаба у 15 больных ТАК [21]. С. Comarmond и соавт. [22] обобщили опыт применения ингибиторов ФНО- α в различных сериях наблюдений и исследованиях у 84 больных ТАК. Средняя продолжительность наблюдения составила 10 мес, при этом у 37% пациентов достигнута полная ремиссия васкулита, предполагавшая отмену ГКС, а у 53,5% – частичная ремиссия, т.е. отсутствие активности заболевания на фоне приема низких доз ГКС. Мы применяли ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, адалиумаб, цертолизумаба-пегол), в том числе длительно (до 10 лет), у 22 больных ТАК, которые были рефрактерными к стандартной иммуносупрессивной терапии [23, 24]. В целом лечение этими препаратами было достаточно безопасным и позволяло добиться уменьшения признаков активности васкулита и снизить поддерживающую дозу ГКС.

В качестве препарата второй линии как при неэффективности цитостатиков, так и ингибиторов ФНО- α обсуждается возможность применения тоцилизумаба [25], учитывая важную роль ИЛ-6 в патогенезе заболевания и корреляцию его концентрации с активностью васкулита [26]. В 2008 г. описан один из первых случаев успешного применения тоцилизумаба у пациентки с ТАК и язвенным колитом, у которой была неэффективна терапия ГКС и различными иммунодепрессантами [27]. Впоследствии эффективность препарата показана в небольших исследованиях ($n=22$ и $n=49$), в частности отмечено значительное снижение уровней маркеров воспаления и отсутствие прогрессирования стенозов, в этой связи удавалось значительно снизить дозу ГКС, однако различия в эффективности между ингибитором ФНО- α и тоцилизумабом не было [25, 28]. Профиль безопасности ингибиторов ФНО- α и тоцилизумаба в целом сходный, однако, по нашим данным, у ряда пациентов происходит обострение каротидиний сразу после начала лечения тоцилизумабом. Как и при ГКА, в качестве альтернативного ГИБП предлагалось применение абатацепта, однако в рандомизированном двойном слепом исследовании у 34 больных ТАК он не снижал риск развития рецидива по сравнению с плацебо [29].

ТАК часто характеризуется рецидивирующим течением, поэтому больные обычно нуждаются в длительной терапии ГКС и иммуносупрессивными средствами, которая сопровождается различными побочными эффектами. В связи с этим разработка новых методов лечения ТАК имеет даже большее значение, чем ГКА. Трудности изучения эффективности и безопасности ГИБП у больных ТАК, с одной стороны, связаны с редкостью этого заболевания, которая препятствует проведению адекватных рандомизированных клинических исследований. С другой стороны, оценка результатов иммуносупрессивной терапии у больных ТАК представляет собой достаточно сложную задачу, так как общепринятые маркеры воспаления у таких пациентов часто оказываются недостаточно информативными [7, 30]. В последние годы для оценки активности васкулита и динамики стенозирующего поражения сосудов используются, соответственно, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с 18-ФДГ и магнитно-резонансную ангиографию (МР-ангиографию).

Последняя, по-видимому, позволяет определить не только степень стенозов различной локализации, но и выраженность воспалительных изменений [31]. Однако пока остается неясным, можно ли использовать результаты этих методов в качестве критериев эффективности иммуномодулирующей терапии у больных ТАК [32].

ХГС-ассоциированный криоглобулинемический васкулит

Криоглобулинемический васкулит относится к иммунокомплексным васкулитам, в патогенезе которого участвуют циркулирующие криоглобулины, осаждающиеся *in vitro* при температуре ниже 37°C [33]. Наиболее частой причиной развития вторичной криоглобулинемии являются инфекции, прежде всего хронический гепатит С [34]. По данным отечественных и зарубежных исследований, криоглобулинемия встречается у 40–60% пациентов с HCV-инфекцией, однако криоглобулинемический васкулит развивается значительно реже – в 5–10% случаев [35–37]. Иммуносупрессивная терапия при криоглобулинемическом васкулите, в том числе ассоциированным с HCV, предполагает применение ГКС [38], а при наличии тяжелого поражения почек, нервной системы и язвенно-некротического поражения кожи – ритуксимаба, эффективность которого при этом заболевании установлена в рандомизированных контролируемых исследованиях [39]. Перспективы в лечении HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита связывают с эрадикацией HCV под действием противовирусных препаратов. Например, в исследовании, проводившемся в нашей клинике, показано, что применение пегилированного интерферона- α /рибавирина \pm ритуксимаба позволяет снизить частоту рецидивов криоглобулинемического васкулита [36]. D. Saadoun и соавт. [40] наблюдали полный или частичный регресс клинических признаков HCV-криоглобулинемического васкулита у 56,5 и 43,5% пациентов соответственно, достигших стойкого вирусологического ответа при лечении пегилированным интерфероном- α и рибавирином в сочетании с ингибиторами протеазы HCV теллапревиром или боцепривиром. Разработка новых препаратов прямого противовирусного действия позволяет отказаться от применения интерферона- α , который вызывает многочисленные побочные эффекты и может провоцировать обострение системного васкулита. В 2016 г. опубликованы результаты небольшого открытого проспективного исследования VASCUVALDIC, в котором изучалась эффективность софосбувира в сочетании с рибавирином у 24 пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом [41]. Частота стойкого вирусологического ответа составила 74%, а ремиссия васкулита была достигнута у 86,9% больных. Сходные результаты получены и в другом неконтролируемом исследовании у 64 больных с HCV-ассоциированной криоглобулинемией (29 больных) или криоглобулинемическим васкулитом (35 больных), которым назначали препараты прямого противовирусного действия (54 пациента) и интерфероновую терапию (10 пациентов) [42]. В настоящее время эффективность безинтерфероновых схем противовирусной терапии изучается в исследовании VASCUVALDIC 2 (NCT02856243), в которое планируется включить около 120 пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом.

Недостатком проведенных исследований является относительно короткий срок наблюдения, который не позволяет судить об устойчивости ремиссии криоглобулинемического васкулита. Описаны рецидивы заболевания после успешной противовирусной терапии [43, 44]. Тем не менее,

Таблица 1. Исследование концентрации АНЦА в сыворотке крови у 284 пациентов [n (%)]

Показатель	Все пациенты (n=284)	ГПА (n=220)	МПА (n=64)
Антитела к ПР-3	145 (51,1)	127 (57,7)	18 (28,1)
Антитела к МПО	63 (22,2)	27 (12,2)	36 (56,3)
Оба типа	9 (3,2)	5 (2,2)	4 (6,2)
Недифференцированные	5 (1,8)	1 (0,5)	4 (6,2)
Отрицательные	62 (21,8)	60 (27,3)	2 (3,1)

Примечание. ПР-3 – протеиназа-3, МПО – миелопероксидаза.

препараты прямого противовирусного действия сегодня являются основой лечения HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита, хотя при более тяжелом течении заболевания их приходится сочетать с ГКС и/или ритуксимабом. Нельзя исключить, что более широкое применение современных противовирусных препаратов для лечения хронического гепатита С в общей популяции приведет к значительному снижению заболеваемости HCV-криоглобулинемическим васкулитом [45].

АНЦА-ассоциированные васкулиты

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) – группа системных васкулитов, характеризующихся наличием АНЦА и некротизирующим поражением мелких сосудов, преимущественно почек и легких. ААВ включают в себя три нозологические формы – гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1, 2]. Для выявления АНЦА могут быть использованы иммуноферментный анализ (ELISA) и иммунофлюоресцентный метод. Наш опыт обследования 284 пациентов с различными ААВ свидетельствует о том, что для определения АНЦА и их специфичности (антитела к протеиназе-3 и миелопероксидазе) достаточно применения иммуноферментного метода (табл. 1) [46]. Сходной точки зрения сегодня придерживаются и некоторые зарубежные исследователи [47].

Гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит. Применение циклофосфамида в сочетании с высокими дозами ГКС привело к значительному увеличению 5-летней выживаемости больных ААВ примерно с 20 до 80% [48, 49]. Многолетний опыт наблюдения 242 пациентов с ГПА в нашей клинике показал, что за последние 40 лет смертность от этого васкулита снизилась почти в 2 раза (с 7,9 до 4,3 на 100 пациенто-лет), при этом клинические проявления заболевания существенно не изменились. Обращает на себя внимание значительное изменение структуры причин смертности больных ГПА, прежде всего увеличение доли осложнений иммуносупрессивной терапии и снижение доли терминальной уремии [50].

Циклофосфамид характеризуется высокой токсичностью (геморрагический цистит и рак мочевого пузыря, лимфопролиферативные заболевания, миелодисплазия, бесплодие), поэтому продолжались поиски более безопасных и эффективных режимов терапии ААВ [50–52]. Так, в исследовании CYCLOPS показано, что при индукции ремиссии ААВ альтернативой пероральному приему циклофосфамида может служить внутривенное его введение (15 мг/кг каждые 2 нед в течение первых 6 нед, а затем каждые 3 нед), позволяющее уменьшить кумулятивную дозу препарата [53, 54]. Позднее в исследовании CYCAZAREM установлено, что после достижения ремиссии

циклофосфамид может быть заменен на менее токсичный азатиоприн [55]. Соответственно, сегодня индукционную терапию циклофосфамидом и ГКС у больных ГПА и МПА продолжают в течение 3–6 мес, а затем переводят пациентов на длительную поддерживающую терапию азатиоприном и низкими дозами ГКС (не менее 2 лет).

Вместо циклофосфамида для индукции ремиссии ААВ можно использовать ритуксимаб, эффективность которого у пациентов с ГПА и МПА установлена в двух рандомизированных контролируемых исследованиях [56, 57]. В отличие от циклофосфамида, ритуксимаб не ухудшает репродуктивную функцию, поэтому в первую очередь его целесообразно применять у пациентов более молодого возраста. Кроме того, эффективность ритуксимаба выше у пациентов с рецидивом ААВ [58, 59]. В настоящее время ритуксимаб все чаще назначают и для поддерживающей терапии (500 мг каждые 6 мес), так как в исследовании MAINRITSAN он имел определенные преимущества перед азатиоприном по эффективности в профилактике рецидивов васкулита [60]. По данным регистра пациентов с ААВ (n=50), созданном в России, ритуксимаб чаще всего назначали при рефрактерном течении васкулита (34%) и высокой активности заболевания (36%), реже – при непереносимости терапии цитостатиками. У 92% пациентов, наблюдавшихся более 12 мес, сохранялись признаки медикаментозной ремиссии [61, 62]. В нашей клинике наблюдается более 100 пациентов, получавших ритуксимаб. При проведении индукционной терапии этим препаратом полная ремиссия достигнута в течение 3 мес у 70% больных, а при лечении циклофосфамидом и ГКС – у 49,2%. Однако общая частота нежелательных явлений, прежде всего инфекций, была сопоставимой в двух группах [63]. Интерпретировать полученные данные следует осторожно, так как они получены при ретроспективном анализе.

Больным с быстро прогрессирующим гломерулонефритом и геморрагическим альвеолитом рекомендуется применение плазмафереза в дополнение к иммуносупрессивной терапии, хотя вопрос об эффективности этого метода лечения в отдаленные сроки остается открытым [58]. Ответ на него, возможно, будет получен в крупном исследовании PEXIVAS, в которое включено около 700 пациентов с тяжелым ГПА и МПА. Завершение этого исследования запланировано на 2018 г. (табл. 2).

В настоящее время проводится несколько клинических исследований, в которых уточняются оптимальные режимы иммуносупрессивной терапии, предполагающей применение ритуксимаба. Например, в исследовании LoVAS оценивали эффективность индукционной терапии ритуксимабом в сочетании с более низкими дозами ГКС (0,5 мг/кг/сут, что в два раза ниже рекомендуемой – 1 мг/кг/сут) и возможность отмены этих препаратов в течение 6 мес. Возможность применения ГКС в более низких дозах изуча-

Таблица 2. Клинические исследования, посвященные различным режимам терапии при ГПА и МПА

Исследование и его характеристика, n	Препарат или вмешательство	Первичная (I) и вторичная (II) конечные точки
Индукционная терапия		
PEXIVAS Рандомизированное многоцентровое, 700	1. Плазмаферез в сочетании с низкими или стандартными дозами ГКС 2. Высокие или низкие дозы ГКС без плазмафереза	(I) Смертность и частота развития ТПН в течение двух лет; (II) достижение ремиссии, развитие инфекционных осложнений
LoVAS Открытое рандомизированное многоцентровое, 140	Низкие (0,5 мг/кг/сут) и высокие дозы ГКС (1 мг/кг/сут)	(I) Частота ремиссии через 6 мес; (II) срок достижения ремиссии
CLASSIC Рандомизированное, 42	ССХ168 в низких и высоких дозах по сравнению с плацебо в сочетании со стандартной терапией	(I) Активность заболевания через 12 нед; (II) суммарная доза ГКС и длительность ГКС терапии через 24 нед
CLEAR Рандомизированное, 67	ССХ168 в низких и высоких дозах по сравнению с плацебо в сочетании со стандартной терапией	(I) Активность заболевания через 12 нед; (II): СКФ, гематурия и альбуминурия через 12 нед
ABROGATE Слепое рандомизированное, 150	Абатацепт по сравнению с плацебо и ГКС у пациентов с васкулитом не тяжелого течения	(I) Неэффективность терапии или рецидив васкулита в течение 12 мес; (II) длительность ремиссии при монотерапии абатацептом
SCOUT* Открытое неконтролируемое, 20	Ритуксимаб в сочетании с ГКС (60 мг с последующим быстрым снижением дозы в течение 8 нед)	(I) Частота ремиссии через 6 мес; (II) частота неполной ремиссии
MYCYC* Рандомизированное слепое, 140	Микофенолата мофетил по сравнению с циклофосфамидом	(I) Частота ремиссии через 6 мес; (II) частота рецидивов через 18 мес и безопасность терапии
Терапия, поддерживающая ремиссию		
MAINRITSAN2 Рандомизированное многоцентровое, 166	Введение ритуксимаба 500 мг каждые 6 мес или в зависимости от концентрации АНЦА и CD19-лимфоцитов	(I) Частота рецидивов через 28 мес; (II) использование ГКС и развитие побочных эффектов
BREVAS Двойное слепое плацебо-контролируемое, 116	Белимумаб в сочетании с азатиоприном по сравнению с монотерапией азатиоприном	(I) Продолжительность безрецидивного течения; (II) продолжительность терапии до тяжелого обострения, частота развития побочных эффектов
TAPIR Многоцентровое рандомизированное, 60	Отмена низких доз ГКС или продолжение терапии ГКС (5 мг/сут) в течение 6 мес	(I) Развитие рецидивов, требующих повышения дозы ГКС через 6 мес; (II) частота сохранения признаков умеренной активности заболевания, частота побочных эффектов
MAINRITSAN3* Пациенты из MAINRITSAN2	Ритуксимаб 500 мг каждые 6 мес на протяжении 2 лет по сравнению с плацебо	(I) Частота развития рецидива заболевания через 28 мес; (II) необходимость в использовании ГКС, развитие побочных эффектов

Примечание. *В тексте не упоминается. ТПН – терминальная почечная недостаточность, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

ется также в упомянутом выше исследовании PEXIVAS, в котором у части пациентов планируется использовать их в уменьшенной вдвое дозе как для индукционной, так и поддерживающей терапии [64]. В исследовании TAPIR примерно у 60 пациентов с ААВ планируется оценить возможность более быстрой отмены ГКС после достижения ремиссии системного васкулита. В открытом многоцентровом исследовании MAINRITSAN2 изучается эффективность применения ритуксимаба в зависимости от концентрации CD19-лимфоцитов или АНЦА по сравнению со стандартным режимом – 500 мг каждые полгода – у 166 пациентов с ГПА или МПА (см. табл. 2).

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании BREVAS оценивается эффективность поддерживающей терапии белимумабом в комбинации с азатиоприном у больных ГПА и МПА (в нашей клинике в это исследование было включено около 20 пациентов с ААВ). Белимумаб – это моноклональные антитела к BAFF – фактору, активирующему В-лимфоциты (B cell activating factor) [65], который регулирует созревание В-лимфоцитов, пролонгирует их выживаемость, а также последующую продукцию антител [66, 67]. Белимумаб дополняет действие ритуксимаба, так как истощение В-лимфоцитов под действием последнего сопровождается компенсаторным увеличением секреции BAFF [65].

Таблица 3. Клинические исследования у пациентов с ЭГПА

Исследование и его характеристика, <i>n</i>	Препарат	Первичная (I) и вторичная (II) точки
MIRRA Рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое, 130	Меполизумаб по сравнению с плацебо (монотерапия ГКС)	(I) Частота полной ремиссии через 38 и 48 нед; (II) частота рецидива васкулита или обострения бронхиальной астмы, стероидсберегающий эффект, безопасность терапии
REOVAS* Рандомизированное плацебо-контролируемое одноцентровое (Франция), 108	1. Нетяжелое течение васкулита: ритуксимаб и ГКС в сравнении с монотерапией ГКС 2. Тяжелое течение васкулита: ритуксимаб и ГКС в сравнении с ГКС и циклофосфамидом	(I) Частота полной ремиссии через 6 мес; (II) стероидсберегающий эффект, контроль активности васкулита в течение 1 года
MAINRITSEG* Рандомизированное плацебо-контролируемое одноцентровое (Франция), 98	Ритуксимаб по сравнению с азатиоприном в течение 24 мес для поддержания ремиссии	(I) Продолжительность ремиссии через 28 нед; (II) частота развития рецидива васкулита или астмы, оценка стероидсберегающего эффекта, безопасность терапии

*В тексте не упоминается.

Перспективным направлением в лечении ААВ считают ингибирование системы комплемента, в частности эффектов С5а, который является мощным провоспалительным медиатором и активирует нейтрофилы через С5аR/CD88 [68]. В нескольких клинических исследованиях (CLASSIC, CLEAR) показана эффективность ингибитора С5а рецепторов (CCX168) у пациентов с ААВ, при этом во 2-й фазе клинических исследований (CLEAR) отмечены не только снижение активности васкулита, но и выраженный стероидсберегающий эффект этого препарата [69, 70].

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ABROGATE изучаются эффективность и безопасность абатацепта у 120 больных ГПА рецидивирующего течения, но без тяжелого поражения внутренних органов.

Мы располагаем наблюдением успешного применения бортезомиба при ААВ с поражением почек [71]. Бортезомиб – это ингибитор протеасомы 26S, вызывающий деплецию плазматических клеток и использующийся для лечения миеломы.

Таким образом, иммуносупрессивная терапия существенно улучшила прогноз пациентов с ГПА и МПА. В течение последних несколько лет значительно увеличилась роль ритуксимаба в лечении ААВ. В настоящее время этот препарат применяют не только для индукции ремиссии системного васкулита, но и для поддерживающей терапии. По эффективности он имел определенные преимущества перед циклофосфамидом у пациентов с рецидивом ААВ, а также перед азатиоприном у больных, достигших ремиссии системного васкулита. В отличие от циклофосфамида, ритуксимаб не вызывает бесплодие, что обосновывает его применение у пациентов репродуктивного возраста.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом. Длительное время ЭГПА рассматривался как астматический вариант узелкового полиартериита [72, 73], однако в настоящее время его относят к ААВ [2, 73]. Однако ЭГПА значительно отличается от других ААВ, в том числе наличием бронхиальной астмы практически у всех пациентов,

более частым поражением сердца (по нашим данным до 21,5%) и более редким поражением почек. АНЦА выявляют только у 30–40% пациентов с ЭГПА, а основным лабораторным маркером является высокая эозинофилия [74, 75]. Причиной некоторых проявлений ЭГПА может быть эозинофильная инфильтрация тканей (например, миокардит, инфильтраты в легких), а не васкулит. V. Cottin и соавт. [76] недавно показали, что у 59% из 157 пациентов с диагнозом ЭГПА отсутствовали достоверные признаки полиангиита, несмотря на наличие системных проявлений. По мнению авторов, следует пересмотреть классификационные критерии ЭГПА и рассматривать отдельно системный васкулит и гиперэозинофильную астму с внелегочными проявлениями, связанными с эозинофильной инфильтрацией тканей.

В 2014 г. рабочей группой под эгидой European Respiratory Society и Foundation for the Development of Internal Medicine in Europe разработаны рекомендации по лечению ЭГПА [77]. Для оценки прогноза и выбора тактики лечения у больных с ЭГПА применяют индекс FFS (Five-Factor Score), который включает в себя 5 основных прогностических признаков: возраст старше 65 лет, поражение сердца и желудочно-кишечного тракта (например, инфаркт или желудочно-кишечное кровотечение), концентрация креатинина в сыворотке крови более 150 мкмоль/л и отсутствие поражения ЛОР-органов. Если величина FFS составляет 0, то для индукционной терапии применяют только ГКС (исследования CHUSPAN 1, 2), а при наличии хотя бы одного неблагоприятного прогностического фактора (FFS \geq 1) – ГКС сочетают с цитостатиком, в частности циклофосфамидом [78]. Следует отметить, что FFS не учитывает такие тяжелые проявления ААВ, как геморрагический альвеолит или множественный мононеврит, которые могут служить основанием для более «агрессивной» иммуносупрессивной терапии [79].

Перспективным направлением является применение ритуксимаба при ЭГПА, хотя в России и в мире данные ограничены и представлены отдельными клиническими наблю-

днями или сериями случаев. А. Mohammad и соавт. [80] обобщили опыт применения ритуксимабом в четырех клиниках у 41 пациента с ЭГПА рецидивирующего течения. Через 12 мес ремиссия достигнута у 49% из них. Мы использовали ритуксимаб у 6 пациентов с ЭГПА, которые не ответили на стандартную иммуносупрессивную терапию. Ремиссия достигнута у всех пациентов, в том числе полная – у четырех [81]. Приведенные данные обосновывают дальнейшее изучение эффективности и безопасности ритуксимаба у пациентов с ЭГПА. В отличие от ГПА и МПА при этом заболевании его следует считать резервным препаратом.

Учитывая ключевую роль эозинофилов в патогенезе ЭГПА, предполагалось, что ГИБП, влияющие на созревание и функцию этих клеток, будут эффективны при данном васкулите. Хотя количество исследований ограничено, их результаты можно трактовать как неоднозначные. В частности, омализумаб – моноклональные антитела к IgE – изучали у 17 пациентов ЭГПА. Первичным критерием эффективности препарата считали уменьшение приступов удушья и отсутствие рецидивов синусита. Соответственно, в этом исследовании оценивали эффективность омализумаба в лечении скорее гиперэозинофильной бронхиальной астмы, чем ЭГПА [82]. Такие симптомы, как поражение кожи, миалгии, артралгии и легочные инфильтраты, купированы после назначения омализумаба только у 3 из 7 пациентов. Неожиданным результатом терапии у 2 пациентов стало развитие ретробульбарного неврита зрительного нерва на фоне снижения дозы ГКС. Генез этого осложнения остался неясным [83]. Таким образом, омализумаб нельзя рекомендовать для лечения ЭГПА, по крайней мере АНЦА-положительного [82].

Более эффективным препаратом может оказаться меполизумаб (моноклональные антитела к ИЛ-5), который, по-видимому, оказывает влияние на течение не только бронхиальной астмы, но и системного васкулита [82]. В настоящее время эффективность и безопасность меполизумаба изучаются в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом 52-недельном исследовании у 130 пациентов с рецидивирующим ЭГПА, рефрактерным к стандартной иммуносупрессивной терапии [82].

Таким образом, в отличие от ГПА и МПА, у некоторых пациентов с ЭГПА возможно применение монотерапии ГКС. Циклофосфамид для индукционной терапии следует

применять при наличии поражения почек или сердца, тяжелой полиневропатии и других неблагоприятных прогностических факторов, а также при недостаточной эффективности монотерапии ГКС. Польза ГИБП, в том числе ритуксимаба, ингибиторов IgE и ИЛ-5, требует дальнейшего изучения (табл. 3).

Заключение

Основой лечения системных васкулитов остается применение иммуносупрессивных препаратов, хотя в некоторых случаях, в частности при HCV-ассоциированном криоглобулинемическом васкулите и HBV-ассоциированном узелковом полиартериите, стала возможной этиотропная терапия. Лечение системных васкулитов перестает быть эмпирическим благодаря увеличению количества рандомизированных контролируемых исследований, которые проводятся даже у пациентов с самыми редкими формами заболеваний этой группы, такими как ТАК и ЭГПА. Как и в ревматологии в целом, в лечении системных васкулитов возрастает роль ГИБП. Например, недавно в разных странах мира, включая Россию, ритуксимаб официально разрешен к применению в качестве препарата первой линии для индукционной терапии ГПА и МПА. Учитывая положительные результаты крупного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (GiACTA), в ближайшее время можно ожидать регистрации тоцилизумаба для лечения ГКА. Следует учитывать, что более широкое применение ГИБП, в том числе как препаратов первой линии, приведет к значительному увеличению затрат на лечение системных васкулитов, но не гарантирует улучшение ближайших и отдаленных исходов. При этом показания для назначения ГИБП четко не определены, в частности при васкулитах, поражающих крупные сосуды, при которых бывает сложно оценить активность заболевания в связи с недостаточной информативностью стандартных лабораторных показателей воспаления. Это диктует необходимость дальнейшего изучения диагностического значения дополнительных методов исследования, таких как ПЭТ-КТ или МР-ангиография. Необходимо учитывать, что ответ на лечение разными ГИБП отличается у пациентов с различными формами системных васкулитов, что создает основу для персонализированной терапии этих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jennette J. Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Clinical and experimental nephrology*. 2013;17(5):603-606. doi: 10.1007/s10157-013-0869-6
- Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;22(1):70-74. [Novikov P, Semenkova E, Moiseev S. Modern nomenclature of systemic vasculitides. *Clinical pharmacology and therapy*. 2013;22(1):70-74. (In Russ.)]
- Мухин Н.А., Розина Т.П., Новиков П.И. и др. Узелковый полиартериит, ассоциированный с вирусом гепатита В (клинический разбор). *Клиническая медицина*. 2015;93(6):5-13. [Mukhin N, Rozina T, Novikov P, et al. Nodular polyarteritis associated with hepatitis B virus (a case study). *Klinicheskaya meditsina*. 2016;93(6):5-13. (In Russ.)]
- Игнатова Т.М., Чернова О.А., Бурневич Э.З., Милованова С.Ю. Успешное лечение HCV-криоглобулинемического васкулита тяжелого течения с помощью CD-20 моноклональных антител и противовирусных препаратов. *Клиническая медицина*. 2014;92(8):62-64. [Ignatova T, Chernova O, Burnevich E, Milovanova S. Successful treatment of severe HCV-cryoglobulinemic vasculitis with the use of CD20 monoclonal antibodies and antiviral agents. *Klinicheskaya meditsina*. 2014;92(8):62-64. (In Russ.)]
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid M, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009; 68(3):318-23. doi: 10.1136/ard.2008.088351
- Мухин Н.А., Мешков А.Д., Новиков П.И. и др. Гигантоклеточный артериит: клинические проявления и методы ранней диагностики. *Клиническая фармакология и терапия*. 2015;24(3):79-85. [Mukhin N, Meshkov A, Novikov P, et al. Giant cell arteritis: clinical picture, outcomes and early diagnosis. *Clinical pharmacology and therapy*. 2015;24(3):79-85. (In Russ.)]
- Мухин Н.А., Смитиенко И.О., Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Моисеев С.В. Артериит Такаюсу: трудности диагностики, лечение и исходы в когортном исследовании у 128 больных. *Клиническая фармакология и терапия*. 2014; 23 (3): 55-61. [Mukhin N, Smitienko I, Novikov P, Semenkova E, Moiseev S. Clinical manifestations and outcomes of Takayasu arteritis in the cohort study in 128 patients. *Clinical pharmacology and therapy*. 2014;23(3): 55-61. (In Russ.)]

8. Kotter I, Henes J, Wagner A, Looock J, Gross W. Does glucocorticosteroid-resistant large-vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu arteritis) exist and how can remission be achieved? A critical review of the literature. *Clinical and experimental rheumatology*. 2012; 30(1)(suppl 70):114-29.
9. Bienvenu B, Ly K, Lambert M, et al. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). *La Revue de Médecine Interne*. 2016;37(3):154-65. doi: 10.1016/j.revmed.2015.12.015
10. Seror R, Baron G, Hachulla E, et al. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: results of a multicentre randomised controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(12):2074-2081. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203586
11. Hoffman G, Cid M, Rendt-Zagar K, et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2007;146(9):621-630.
12. Martínez-Taboada V, Rodríguez-Valverde V, Carreño L, et al. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(5):625-630.
13. Loricera J, Blanco R, Hernández J, et al. Tocilizumab in giant cell arteritis: Multicenter open-label study of 22 patients. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2015; 44(6):717-723. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.12.005
14. Régent A, Redeker S, Deroux A, et al. Tocilizumab in Giant Cell Arteritis: A Multicenter Retrospective Study of 34 Patients. *The Journal of rheumatology*. 2016;43(8):1547-1552. doi: 10.3899/jrheum.151252
15. Villiger P, Adler S, Kuchen S, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 387(10031):1921-1927. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00560-2
16. Сатыбалдыев А.М., Сатыбалдыева М.А., Насонов Е.Л. Тоцилизумаб в лечении ревматической полимиалгии и гигантоклеточного артериита. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;26(1):47-53. [Satybaldyev A, Satybaldyeva M, Nasonov E. Tocilizumab for polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Clinical pharmacology and therapy*. 2017;26(1):47-53. (In Russ.)]
17. Stone J, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Giant Cell Arteritis: Primary and Secondary Outcomes from a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Paper presented at: ACR/ARHP 2016 Annual Meeting, November 13, 2016. Available at: <http://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-tocilizumab-in-patients-with-giant-cell-arteritis-primary-and-secondary-outcomes-from-a-phase-3-randomized-double-blind-placebo-controlled-trial/>. Accessed March 27, 2017.
18. Conway R, O'Neill L, O'Flynn E, et al. Ustekinumab for the treatment of refractory giant cell arteritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016; 75(8):1578-1579. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209351
19. Langford C, Cuthbertson D, Ytterberg S, et al. A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA4-IG) for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis & Rheumatology*. [Epub ahead of print] doi: 10.1002/art.40044
20. Novikov P, Meshkov A, Moiseev S. Positron emission tomography in giant cell arteritis: a new diagnostic tool? *Annals of the Rheumatic Disease*. 2014;73(11):e70. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206227
21. Hoffman G, Merkel P, Brasington R, Lenschow D, Liang P. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(7): 2296-2304. doi:10.1002/art.20300
22. Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, et al. Anti TNF-alpha in refractory Takayasu's arteritis: cases series and review of the literature. *Autoimmunity reviews*/ 2012; 11(9):678-684. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.025
23. Новиков П.И., Смитиенко И.О., Моисеев С.В. Эффективность продолжительного лечения ингибиторами фактора некроза опухоли- α при артерите Такаюсу, рефрактерном к стандартной иммуносупрессивной терапии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;22(2):44-48. [Novikov P, Smitienko I, Moiseev S. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with Takayasu arteritis refractory to standard immunosuppressive treatment. *Clinical pharmacology and therapy*. 2013; 22(2):44-48. (In Russ.)]
24. Novikov P, Smitienko I, Moiseev S. Tumor necrosis factor alpha inhibitors in patients with Takayasu's arteritis refractory to standard immunosuppressive treatment: cases series and review of the literature. *Clinical rheumatology*. 2013;32(12):1827-1832. doi: 10.1007/s10067-013-2380-6
25. Loricera J, Blanco R, Hernandez J, et al. Tocilizumab in patients with Takayasu arteritis: a retrospective study and literature review. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2016; 34(3) (suppl 97):44-53.
26. Park M, Lee S, Park Y, Lee S. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2006; 45(5):545-548. doi: 10.1093/rheumatology/kei266
27. Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, Mima T. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(4):1197-1200. doi: 10.1002/art.23373
28. Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, et al. Efficacy of Biological-Targeted Treatments in Takayasu Arteritis: Multicenter, Retrospective Study of 49 Patients. *Circulation*. 2015;132(18):1693-1700. doi: 10.1161/circulationaha.114.014321
29. Langford C, Cuthbertson D, Ytterberg S, et al. A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA4-ig) for the treatment of Takayasu's arteritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2017 [epub ahead of print]. doi: 10.1002/art.4003
30. O'Connor T, Carpenter H, Bidari S, Waters M, Hedna V. Role of inflammatory markers in Takayasu arteritis disease monitoring. *BMC Neurology*. 2014; 14:62. doi: 10.1186/1471-2377-14-62
31. Smitienko I, Atyasova E, Moiseev S, Novikov P. MR Angiography for Evaluation of Vascular Inflammation in Patients with Takayasu's Arteritis. Paper presented at: *The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop*. March 25-28, 2017. Available at: <http://www.anca2017.tokyo/abstracts.html>. Accessed March 27, 2017.
32. Nakagomi D, Jayne D. Outcome assessment in Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55(7):1159-71. doi: 10.1093/rheumatology/kev366
33. Goglin S, Chung S. Current Treatment of Cryoglobulinemic Vasculitis. *Current Treatment Options in Rheumatology*. 2016;2(2):213-224. doi: 10.1007/s40674-016-0048-5
34. Ferri C, Greco F, Longombardo G, et al. Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia [see comment]. *Clinical and experimental rheumatology*. 1991; 9(6):621-624.
35. Милованова С.Ю., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б. Полиморфизм клинических проявлений риглобулинемического васкулита, ассоциированного с хроническим гепатитом С. *Альманах клинической медицины*. 2014; 30:46-51. [Milovanova S, Kozlovskaya L, Gordovskaya N. Polymorphism of clinical manifestations of cryoglobulinemia-related vasculitis associated with chronic hepatitis C virus infection. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014; 30:46-51. (In Russ.)] doi: 10.18786/2072-0505-2014-30-46-51
36. Ignatova T, Chernova O, Novikov P, Moiseev S. HCV-associated cryoglobulinaemic vasculitis: triple/dual antiviral treatment and/or rituximab? *Annals of the rheumatic diseases*. 2014; 73(9):e58. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205997
37. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed S, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCU-VALDIC study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(10):1777-1782. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208339
38. Ferri C, Giuggioli D, Cazzato M, Sebastiani M, Mascia M, Zignego A. HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies. *Clinical and experimental rheumatology*. 2003; 21(6)(suppl 32):78-84.
39. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis and rheumatism*. 2012; 64(3):843-853. doi: 10.1002/art.34331
40. Saadoun D, Resche Rigon M, Pol S, et al. PegIFNalpha/ribavirin/protease inhibitor combination in severe hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Journal of hepatology*. 2015; 62(1):24-30. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.015
41. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed S, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCU-

- VALDIC study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016; 75(10): 1777-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208339
42. Bonacci M, Lens S, Londoño M, et al. Virologic, Clinical, and Immune Response Outcomes of Patients With Hepatitis C Virus Associated Cryoglobulinemia Treated With Direct-Acting Antivirals. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(4):575-583. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.158
 43. Landau D, Saadoun D, Halfon P, et al. Relapse of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis in patients with sustained viral response. *Arthritis & Rheumatism*. 2008; 58(2):604-611. doi: 10.1002/art.23305
 44. Artemova M, Abdurakhmanov D, Ignatova T, Mukhin N. Persistent HCV-associated Cryoglobulinemic Vasculitis Following Virus Eradication after Direct-Acting Antivirals Therapy. *Hepatology*. 2016; [epub ahead of print]. doi: 10.1002/hep.28981
 45. Moiseev S, Novikov P, Mukhin N. HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis: are its days numbered? *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(3):5. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210636
 46. Novikov P, Smitienko I, Bulanov N, Zykova A, Moiseev S. Testing for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with systemic vasculitides and other diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016; (epub ahead of print). doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210890
 47. Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016; 76(4):647-653. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209507
 48. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(7):1004-1010. doi: 10.1136/ard.2007.071936
 49. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011; 70(3):488-494. doi: 10.1136/ard.2010.137778
 50. Novikov P, Moiseev S, Kuznetsova E, Semenkova E, Mukhin N. Changing patterns of clinical severity and risk of mortality in granulomatosis with polyangiitis over four decades: the Russian experience. *Rheumatology International*. 2015; 35(5):891-898. doi:10.1007/s00296-014-3154-4
 51. Hoffman G, Kerr G, Leavitt R, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Annals of internal medicine*. 1992;116(6):488-498. doi: 10.7326/0003-4819-116-6-488
 52. Faurischou M, Sorensen I, Mellemkjaer L, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *The Journal of rheumatology*. 2008; 35(1):100-105.
 53. de Groot K, Harper L, Jayne D, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2009; 150(10):670-680. doi: 10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004
 54. Harper L, Morgan M, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012; 71(6):955-960. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200477
 55. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *New England Journal of Medicine*. 2003; 349(1):36-44. doi: 10.1056/NEJMoa020286
 56. Stone J, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *The New England journal of medicine*. 2010; 363(3):221-232. doi: 10.1056/NEJMoa0909905
 57. Jones R, Tervaert J, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *The New England journal of medicine*. 2010; 363(3):211-220. doi: 10.1056/NEJMoa0909169
 58. Yates M, Watts R, Bajema I, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(9):1583-1594. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
 59. Новиков П.И., Зыкова А.С., Смитиенко И.О., Моисеев С.В. Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов: рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2016 года. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;26(1):80-87. [Novikov P, Zykova A, Smitienko I, Moiseev S. Treatment for ANCA-associated vasculitides 2016 EULAR/ERA-EDTA guidelines. *Clinical pharmacology and therapy*. 2016;26(1):80-87. (In Russ.)]
 60. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *The New England Journal of Medicine*. 2014;371(19):1771-1780. doi: 10.1056/NEJMoa1404231
 61. Бекетова Т.В., Александрова Е.Н., Новоселова Т.М. и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (Ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):147-158. [Beketova T, Aleksandrova E, Novoselova T, et al. Russian experience with using monoclonal antibodies to B-lymphocytes (rituximab) in systemic vasculitides associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (preliminary results of the Russian Register NORMA). *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):147-158. (In Russ.)] doi:10.14412/1995-4484-2014-147-158
 62. Аняньева Л.П., Соловьев С.К., Бекетова Т.В. и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):495-506. [Ananieva L, Soloviyov S, Beketova T, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: efficacy and tolerability in 229 patients. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):495-506. (In Russ.)] doi:10.14412/1995-4484-2014-495-506
 63. Novikov P, Moiseev S, Shevtsova T, Smitienko I. Short-term Efficacy and Safety of Biosimilar Rituximab in Patients with Systemic Vasculitides. Paper presented at: The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop. March 25-28, 2017. Available at: <http://www.anca2017.tokyo/abstracts.html>. Accessed March 27, 2017.
 64. Walsh M, Merkel P, Peh C, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:3. doi: 10.1186/1745-6215-14-73
 65. Lenert A, Lenert P. Current and emerging treatment options for ANCA-associated vasculitis: potential role of belimumab and other BAFF/APRIL targeting agents. *Drug design, development and therapy*. 2015; 9: 333-347. doi: 10.2147/DDDT.S67264
 66. Mackay F, Schneider P, Rennert P, Browning J. BAFF and APRIL: a tutorial on B cell survival. *Annual review of immunology*. 2003; 21:231-264. doi: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141152
 67. Schiemann B, Gommerman J, Vora K, et al. An essential role for BAFF in the normal development of B cells through a BCMA-independent pathway. *Science (New York, NY)*. 2001;293(5537):2111-2114. doi: 10.1126/science.1061964
 68. Bamberg C, Mackay C, Lee H, et al. The C5a receptor (C5aR) C5L2 is a modulator of C5aR-mediated signal transduction. *The Journal of biological chemistry*. 2010; 285(10):7633-7644. doi: 10.1074/jbc.M109.092106
 69. Jayne D, Bruchfeld A, Harper L, et al. MO039 Successful steroid replacement in ANCA-associated vasculitis with C5a receptor inhibitor CCX168 in phase 2 randomised (CLEAR). *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016; 31(suppl 1):45. doi: 10.1093/ndt/gfw137.01
 70. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, et al. A Randomized Clinical Trial of CCX168, an Orally Administered C5aR Inhibitor for Treatment of Patients with ANCA-Associated Vasculitis [abstract]. *Arthritis and Rheumatology*. 2016; 68 (suppl 10). Paper presented at: 2016 ACR/ARHR Annual Meeting. November 13, 2016. Available at: <http://acrabstracts.org/abstract/a-randomized-clinical-trial-of-ccx168-an-orally-administered-c5ar-inhibitor-for-treatment-of-patients-with-anca-associated-vasculitis/>. Accessed March 27, 2017.
 71. Novikov P, Moiseev S, Bulanov N, Shchegoleva E. Bortezomib in refractory ANCA-associated vasculitis: a new option? *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(1):9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207947

72. Тареев Е.М., Семенкова Е.Н. Астматический вариант узелкового периартериита. *Клиническая медицина*. 1969;7:28-34. [Tareev E, Semenkova E. Asthmatic form of nodular polyangiitis. *Klinicheskaja medicina*. 1969;7: 28-34. (In Russ.)]
73. Семенкова Е.Н. Системные васкулиты. Москва: Медицина, 1988. [Semenkova E. Systemic vasculitides. *Medicina (Moscow)*, 1988. (In Russ.)]
74. Загвоздкина Е.С., Новиков П.И., Моисеев С.В. Особенности клинических проявлений и течения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом в зависимости от наличия антител к цитоплазме нейтрофилов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;26(1):24-30. [Zagvozdina E, Novikov P, Moiseev S. Clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in ANCA-positive and ANCA-negative patients. *Clinical pharmacology and therapy*. 2017;26(1):24-30. (In Russ.)]
75. Sinico R, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis and Rheumatism*. 2005;52(9):2926-2935. doi: 10.1002/art.21250
76. Cottin V, Bel E, Bottero P, et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): A study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmunity Reviews*. 2017;16(1):1-9. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.018
77. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA). Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *European journal of internal medicine*. 2015; 26(7):545-553. doi: 10.1016/j.ejim. 2015.04.022
78. Puéchal X, Pagnoux C, Baron G, et al. Prevent relapses in patients with systemic necrotizing vasculitides without poor-prognosis factors? A multicenter, double-blind randomized controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016; 75(suppl 2):77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular6204
79. Moiseev S, Novikov P. Five Factor Score in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss; EGPA): to use or not to use? *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(3):e.12. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204809
80. Mohammad A, Hot A, Arndt F, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75:396-401. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206095
81. Novikov P, Moiseev S, Smitienko I, Zagvozdina E. Rituximab as induction therapy in relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A report of 6 cases. *Joint, bone, spine*. 2016;83(1):81-84. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.04.016
82. Novikov P, Moiseev S. Biologic therapy for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: comment on the article by Jachiet et al. *Arthritis & Rheumatology*. 2016; [Epub ahead of print] doi: 10.1002/art.40015
83. Jachiet M, Samson M, Cottin V, et al. Anti-IgE Monoclonal Antibody (Omalizumab) in Refractory and Relapsing Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss): Data on Seventeen Patients. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2016; 68(9): 2274-2282. doi: 10.1002/art.39663

Поступила 03.04.2017