

ЯРЕМЕНКО О.Б., ПЕТЕЛИЦКАЯ Л.Б.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

## АНТИ-В-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ — НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫХ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ

Системные васкулиты — гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а спектр клинических проявлений зависит от типа, размера и локализации пораженных сосудов и тяжести сопутствующих воспалительных нарушений [1]. Среди системных васкулитов выделяют группу заболеваний, характеризующихся наличием антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител (АНЦА) и некротическим поражением сосудов среднего и малого калибра, — так называемые АНЦА-ассоциированные васкулиты. К ним относятся гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера, ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарджа — Стросса, ЭГПА). Эти заболевания объединяют не только сходные серологические особенности, некоторые клинические характеристики, но и близкие подходы к лечению.

АНЦА-ассоциированные васкулиты относятся к редким болезням: по усредненным оценкам, ежегодная заболеваемость в Европе составляет примерно 20 случаев на миллион населения, а наиболее распространенной нозологической формой является гранулематоз Вегенера [30]. В отдельных странах мира, таких как Япония, Китай, превалирует МПА [15]. Эти заболевания встречаются в любом возрасте, включая детский и старческий, хотя пик заболеваемости приходится на 4–6-е десятилетия жизни [40]. Этиология системных васкулитов остается неизвестной, но считается, что, как и большинство аутоиммунных заболеваний, они развиваются под воздействием факторов внешней среды у генетически предрасположенных лиц [32].

В последние годы активно обсуждаются вопросы номенклатуры и классификации системных васкулитов, главным образом в связи с получением новой информации об их патогенезе. Среди прочего в 2010 году было предложено заменить термин «гранулематоз Вегенера» на «гранулематоз с полиангиитом», что обусловлено наличием доказательств того, что доктор Фридрих Вегенер был членом нацистской партии до и во время Второй мировой войны [12]. На конференции EUVAS (Европейское общество по изучению васкулитов) в 2012 году была представлена обновленная классификация и номенклатура системных васкулитов (табл. 1), утвержденная на международной согласительной конференции в Chapel Hill (США, Северная Каролина) [19].

Для мониторинга течения и прогноза системных васкулитов используют оценку активности и степени повреждения органов по индексу клинической активности васкулита — Birmingham vasculitis activity score (BVAS) и индексу степени повреждения — Vasculitis damage index (VDI) [29].

Индекс BVAS включает в себя симптомы или признаки вовлечения в патологический процесс 9 различных систем органов. Учитывают признаки, обусловленные только васкулитом, которые присутствуют на момент осмотра, а также возникшие или усугубившиеся в течение последнего месяца.

Индекс VDI отображает наличие у больного признаков необратимых изменений в 11 системах органов, которые обусловлены воспалительным процессом в сосудах, лечением васкулита или возникшими с момента дебюта повреждениями, не связанными с васкулитом. В динамике индекс VDI может оставаться на прежнем уровне или увеличиваться, но никогда не уменьшается.

АНЦА-ассоциированные системные васкулиты являются потенциально смертельными заболеваниями даже в условиях проведения современной терапии. Это иллюстрируют результаты проведенного под эгидой EUVAS исследования многолетней выживаемости 535 больных с АНЦА-ассоциированными васкулитами (281 — с ГПА, 254 — с МПА) [14]. В течение 5 лет наблюдения умерли 133 больных (25 %), что в 2,6 раза выше уровня общей смертности в популяции данного возраста. Наиболее высоким риск смерти был на 1-м году заболевания, среди причин смертельных исходов наибольший удельный вес имели инфекции (48 %) и активный васкулит (19 %). В последующие годы основными причинами смерти были сердечно-сосудистые заболевания (26 %), опухоли (22 %), инфекции (20 %). Негативными прогностическими факторами оказались старший возраст больных в дебюте васкулита, почечная недостаточность, высокий индекс BVAS, низкий гемоглобин и высокий уровень лейкоцитов в дебюте заболевания.

Лечение системных васкулитов включает индукцию ремиссии и поддерживающую терапию. Выбор метода лечения зависит от распространенности и тяжести васкулита, а именно от наличия у больного локализованной, ранней системной, генерализованной, тяжелой или рефрактерной формы заболевания. Категории больных с АНЦА-ассоциированными васкулитами представлены в табл. 2. Британское

общество ревматологов (BSR) и Европейская антиревматическая лига (EULAR) разработали рекомендации по лечению системных васкулитов, в том числе АНЦА-ассоциированных [28]. Эти рекомендации основаны на результатах ряда рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, проведенных под эгидой EUVAS с 1990 по 2000 год. Большинство больных с АНЦА-ассоциированными васкулитами получают глюкокортикоиды (ГК) в сочетании с циклофосфамидом (ЦФ) для индукции ремиссии и азатиоприн (АЗ) для поддерживающей терапии (табл. 3). Комбинация метотрексата (МТ) (перорально или парентерально) и ГК рекомендована в качестве менее

токсичной альтернативы ЦФ для индукции ремиссии у больных с ранним системным васкулитом, а больным с быстро прогрессирующей тяжелой почечной недостаточностью показана адьювантная терапия плазмаферезом.

Большое количество побочных эффектов ЦФ, таких как инфекции, бесплодие, геморрагический цистит, миелопролиферативные заболевания и рак мочевого пузыря [37], а также рефрактерность в ряде случаев к стандартным методам лечения явились стимулом к поиску новых терапевтических подходов. Этот поиск базировался на достижениях в области изучения патогенеза васкулитов, в первую очередь на

**Таблица 1. Обновленная классификация и номенклатура системных васкулитов (Chapel Hill, 2012)**

<b>Васкулиты крупных сосудов</b>		Артериит Такаясу Гигантоклеточный артериит	
<b>Васкулиты средних сосудов</b>		Узелковый полиартериит Болезнь Kawasaki	
<b>Васкулиты мелких сосудов</b>	<b>АНЦА-ассоциированные васкулиты</b>	Микроскопический полиангиит Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарджа — Стросса)	
		<b>Иммунокомплексные васкулиты</b>	Васкулит, ассоциированный с аутоантителами к базальным мембранам клубочковых капилляров почек Криоглобулинемический васкулит IgA-ассоциированный васкулит (болезнь Шенлейна — Геноха) Гипокомплементемический уртикарный васкулит
			<b>Васкулиты с переменным поражением сосудов</b>
	<b>Васкулиты с поражением одного органа</b>		
	<b>Васкулиты, ассоциированные с системными заболеваниями</b>		
	<b>Васкулиты известной (предполагаемой) этиологии</b>		

**Таблица 2. Категории больных с АНЦА-ассоциированными васкулитами**

<b>Категория васкулита</b>	Определение
<b>Локализованный</b>	Заболевания верхних и/или нижних дыхательных путей без других системных или конституциональных симптомов
<b>Ранний системный</b>	Любые проявления без повреждения жизненно важного органа или угрожающих жизни заболеваний
<b>Генерализованный</b>	Повреждение почек или другого жизненно важного органа, уровень креатинина < 500 мкмоль/л (5,6 мг/дл)
<b>Тяжелый</b>	Терминальное повреждение почек или других органов, уровень креатинина > 500 мкмоль/л (5,6 мг/дл)
<b>Рефрактерный</b>	Прогрессирующее заболевание без ответа на ГК и ЦФ

улучшении понимания роли иммунокомпетентных клеток, цитокинов, молекул адгезии.

Патогенез АНЦА-ассоциированных васкулитов сложный и включает в себя нарушения как клеточного, так и гуморального иммунитета. АНЦА сами по себе являются патогенными, кроме того, они вызывают дегрануляцию нейтрофилов и моноцитов, содействуя повреждению эндотелия сосудов [11].

В патогенезе АНЦА-ассоциированных васкулитов выделяют два различных механизма развития (рис. 1). Первый — классический нейтрофильный путь, вызывающий некроз и воспаление сосудов. Второй — Т-клеточный путь, главным образом ответственный за формирование гранулем и способствующий некротизирующему васкулиту, также он стимулирует продукцию антител В-клетками. Инфекция является пусковым механизмом обоих путей [41].

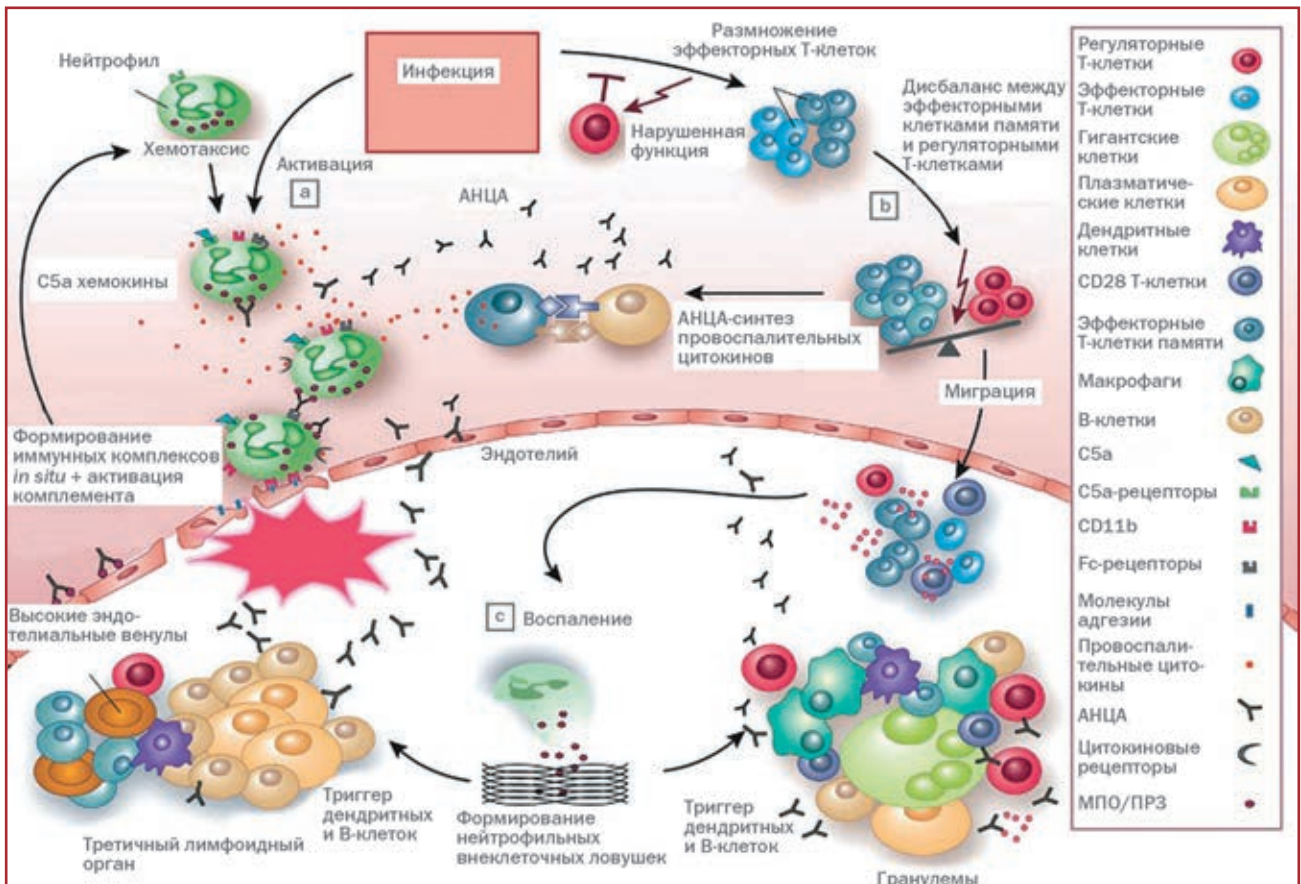
Инфекционный триггер активирует нейтрофилы (а), увеличивает количество молекул адгезии эндотелиальных клеток, а также количество циркулирующих эффекторных Т-клеток (б). Первая ветвь патогенеза — классический нейтрофильный, «васкулитный» путь — непосредственно связана с активацией нейтрофилов и эндотелиоцитов. Активированные нейтрофилы характеризуются повышенной экспрессией поверхностных антигенов АНЦА и молекул адгезии. Связавшиеся с нейтрофилами АНЦА активируют их несколькими путями: усилением адгезивных свойств в отношении сосудистой стенки и транспортных возможностей; синтезом и секрецией кислородных радикалов, дегрануляцией и высвобождением ферментов, в том числе миелопероксидазы (МПО) и протеиназы-3 (ПР3).

В результате связывания АНЦА с ПР3/МПО, адгезированными на эндотелиальных клетках, ло-

**Таблица 3. Современные подходы к лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов**

Категория васкулита	Индукция	Поддерживающая терапия
Локализованный	МТ + ГК	Низкие дозы ГК + АЗ или ЛФ или МТ
Ранний системный	МТ или ЦФ + ГК	Низкие дозы ГК + АЗ или МТ
Генерализованный	ЦФ (или РТ) + ГК	Низкие дозы ГК + АЗ
Тяжелый	ЦФ (или РТ) + ГК + плазмаферез	Низкие дозы ГК + АЗ

**Примечания:** ЛФ — лефлуномид; РТ — ритуксимаб.



**Рисунок 1. Патогенетические пути развития АНЦА-ассоциированных васкулитов (адаптировано нами по Wilde B. et al., 2011 [41])**

**Примечание:** высокие эндотелиальные вены — специальные вены в кортикальном регионе лимфоузла, через стенки которых из кровеносного русла проходят примитивные Т-клетки для контакта с антигенпрезентирующими клетками лимфоидного органа.

кально формируются транзиторные иммунные комплексы. Это приводит к активации комплемента, что способствует еще большей дегрануляции нейтрофилов. Результатом совокупного действия этих факторов является развитие некротизирующего васкулита (рис. 2). Имеет ли место этот специфический каскад в патогенезе АНЦА-негативных васкулитов, остается неясным.

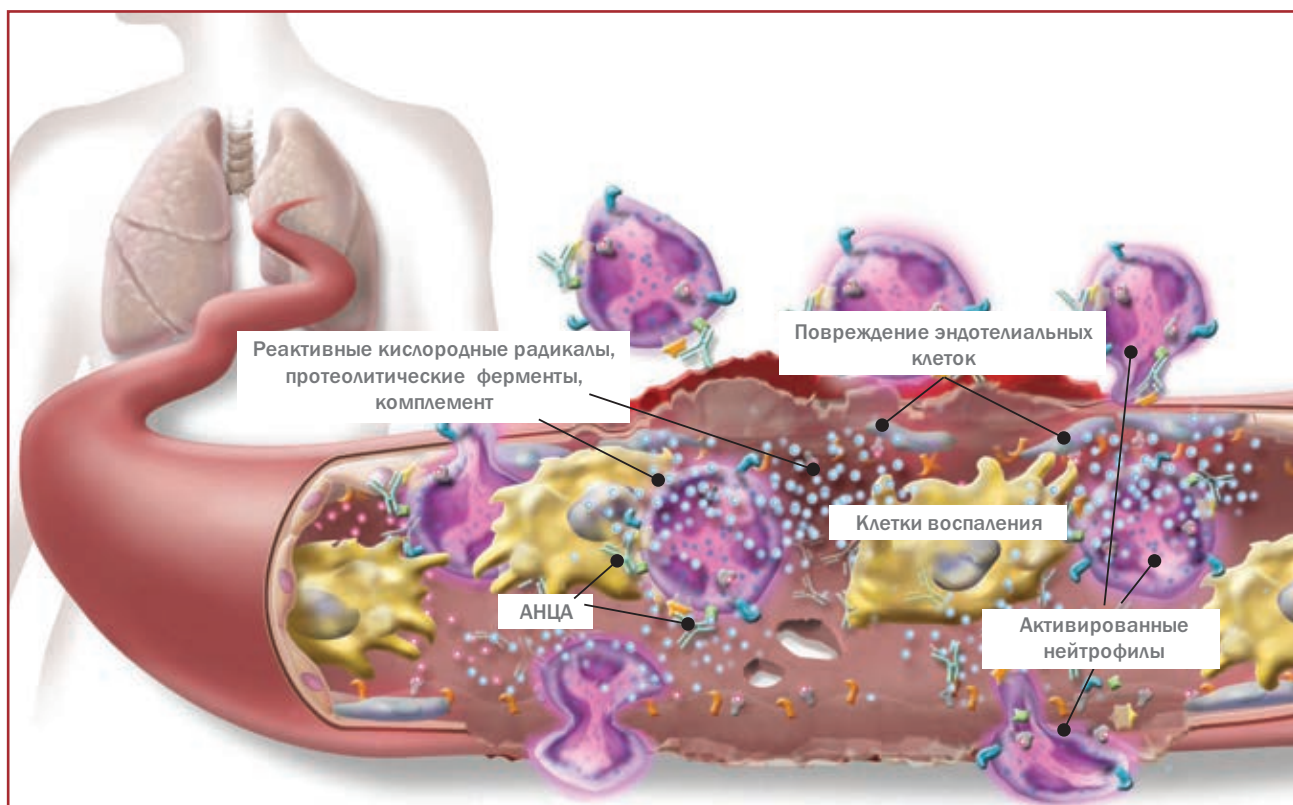
Индуцированное инфекцией размножение эффекторных Т-клеток в условиях недостаточного контроля со стороны регуляторных Т-клеток приводит к дисбалансу соотношения Т-клеток памяти и регуляторных Т-клеток в пользу первых (b). В результате взаимодействия эффекторных Т-клеток памяти и В-клеток стимулируется синтез АНЦА и продуцируются провоспалительные цитокины, которые участвуют в активации нейтрофилов.

Вторая ветвь патогенеза — гранулематозный процесс. Циркулирующие Т-клетки памяти мигрируют в органы-мишени, такие как легкие или почки. В тканях они приводят к формированию гранулем, ответственных за разрушение ткани (с). Гранулемы состоят из многочисленных типов клеток, таких как Т- и В-лимфоциты, гигантские и дендритные клетки, макрофаги. Кроме того, в гранулемах происходит синтез АНЦА. Возможно, третичные лимфоидные органы (гранулемы и скопления лимфоидных и других провоспалительных клеток в стенке сосуда) являются «местным контролером» воспаления тканей, поскольку в третичных лимфоидных органах, как полагают, происходит индукция регуляторных Т-клеток. В местах поражения формируются так называемые нейтрофильные внеклеточные ловушки

как следствие апоптоза и дегрануляции нейтрофилов. В них размещаются ДНК и сериновые протеазы, которые активируют дендритные и В-клетки через Toll-подобные рецепторы. Продуцируемый дендритными клетками интерферон- $\alpha$  может оказывать сильное влияние на местные иммунорегуляторные процессы.

В-клетки играют важную роль в патогенезе АНЦА-ассоциированных васкулитов — в первую очередь за счет синтеза АНЦА. В-клетки могут также выступать в качестве антигенпрезентирующих клеток и взаимодействовать с Т-клетками, нарушая баланс Т-хелперов/супрессоров. Следовательно, дисфункция Т-клеточного звена у больных с АНЦА-ассоциированными васкулитами также может зависеть от В-клеток [33]. Voswinkel и соавт. [39] изучили роль В-клеток путем биопсии слизистой носа у больных ГПА и отметили, что отбор и созревание аутореактивных клеток могут начаться в гранулемах, тем самым содействуя прогрессированию заболевания от локализованных к генерализированным формам. Таким образом, В-клетки играют важную роль в патогенезе как гранулематозных, так и васкулитных проявлений АНЦА-ассоциированных васкулитов.

Изменение представлений о патогенезе системных васкулитов способствовало формированию новой терапевтической стратегии, предполагающей возможность использования иммунобиологических препаратов. Иммунобиологические агенты — медицинские препараты, получаемые методами генной инженерии, мишенями для которых являются ключевые провоспалительные цитокины, их рецепторы и иммунокомпетентные клетки. Важным достоинством иммунобиологических агентов является их безопасность при



**Рисунок 2. Патогенез повреждения сосудов легких при АНЦА-ассоциированных васкулитах**

введении человеку и высокая специфичность, обеспечивающая селективность влияния на конкретные звенья иммунопатогенеза при минимальном воздействии на нормальные механизмы функционирования иммунной системы. Последнее чрезвычайно важно с точки зрения значительного снижения риска генерализованной иммуносупрессии, типичной для цитотоксических базисных препаратов и ГК [3].

Важную роль в патогенезе АНЦА-ассоциированных васкулитов играет ФНО- $\alpha$ . Этот цитокин активирует нейтрофилы, увеличивая их аффинность к АНЦА, вызывает продукцию других воспалительных цитокинов, стимулирует экспрессию молекул адгезии эндотелиальными клетками, а также принимает участие в формировании гранулем [16, 17]. Исходя из этого, были предприняты попытки применения ингибиторов ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб) для лечения АНЦА-ассоциированных васкулитов.

Инфликсимаб — химерные моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$ , состоящие из непосредственно связывающегося с ФНО- $\alpha$  мышинового компонента и фрагмента человеческого IgG. Было проведено несколько неконтролируемых [5, 7, 8, 23] и одно открытое контролируемое исследование [27] с использованием инфликсимаба у больных с ГПА/МПА. По данным неконтролируемых исследований, достижение ремиссии (BVAS < 1) отмечалось у 81 % больных с рефрактерным течением АНЦА-ассоциированных васкулитов, получавших инфликсимаб. В контролируемом исследовании Morgan и соавт. [27], в котором участвовали 33 больных с активными ГПА или МПА, дополнение инфликсимаба к стандартной терапии (ГК и ЦФ) не показало клинических преимуществ. При этом был зарегистрирован высокий риск серьезных инфекций, в том числе реактивации туберкулеза, гемофильной пневмонии, клебсиеллезной инфекции мочевыводящих путей, абсцессов кожи, вызванных золотистым стафилококком. Возможной причиной повышенной частоты серьезных инфекций могло быть использование в данном исследовании более высокой, чем при ревматоидном артрите (РА) (обычно 3 мг/кг), дозы инфликсимаба.

Этанерцепт — рекомбинантные растворимые рецепторы ФНО- $\alpha$ . В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании WGET (Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial) [36] по оценке эффективности и безопасности этанерцепта для поддержания ремиссии у 180 пациентов с ГПА не было обнаружено существенных различий между группой этанерцепта и контрольной группой (стандартная терапия) в частоте стойкой ремиссии и рецидивов. При этом в группе этанерцепта отмечено развитие солидных форм рака у 6 больных по сравнению с отсутствием его в контрольной группе ( $p = 0,01$ ). Результаты данного исследования исключают возможность использования этанерцепта в качестве дополнения к традиционной терапии для поддержания ремиссии у больных ГПА.

Адалимумаб — полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$ .

Эффективность этого ингибитора ФНО- $\alpha$  изучалась в открытом проспективном исследовании, которое включало 14 больных с АНЦА-ассоциированным васкулитом с поражением почек как первым проявлением заболевания или проявлением рецидива [24]. Авторы исследования сделали вывод, что добавление адалимумаба к ГК и ЦФ в лечении тяжелых АНЦА-ассоциированных васкулитов имеет одинаковый уровень ответа и побочных явлений в сравнении со стандартной терапией, хотя уменьшает экспозицию преднизолона.

В целом ингибиторы ФНО не продемонстрировали значимых преимуществ в лечении системных васкулитов. Таким образом, роль анти-ФНО препаратов в лечении АНЦА-ассоциированных васкулитов является неопределенной и требует дальнейшего изучения.

Более богатым и успешным в сравнении с ингибиторами ФНО- $\alpha$  является опыт применения в лечении системных некротизирующих васкулитов анти-В-клеточной терапии, а именно РТ.

Ритуксимаб — это химерные анти-CD20 моноклональные антитела, которые связываются с антигеном CD20 на поверхности В-клеток, что приводит к истощению популяции В-клеток в периферической крови [25]. Первоначально препарат был одобрен для пациентов с неходжкинскими лимфомами, а с 2006 года — для лечения ревматоидного артрита. Целесообразность его применения у больных с системными некротизирующими васкулитами вытекает из особенностей патогенеза, а именно вклада в него В-лимфоцитов, которые являются антигенпрезентирующими клетками, предшественниками продуцирующих антитела плазматических клеток, поставщиками цитокинов и хемокинов, активаторами Т-лимфоцитов [32].

Несколько небольших исследований с использованием РТ для лечения рефрактерных форм ГПА и МПА продемонстрировали перспективные данные с частотой индукции ремиссии около 80 % [6, 9, 10, 13, 21, 22, 31, 34, 35, 38]. Дальнейшие подтверждения эффективности РТ для индукции ремиссии у больных системными васкулитами были получены в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях RAVE (Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis) и RITUXVAS (Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis) [20, 37].

Исследование RAVE включало 197 больных с активным (BVAS  $\geq 3$ ) впервые диагностированным или рецидивирующим АНЦА-ассоциированным васкулитом (ГПА : МПА = 3 : 1). Критериями исключения являлись наличие кровохарканья или повышение креатинина более 4 мг/дл. В этом исследовании больные были рандомизированы на две группы для получения или РТ в виде четырех инфузий по 375 мг/м<sup>2</sup> с интервалом в 7 дней плюс плацебо-ЦФ, или ЦФ в дозе 2 мг/кг в сутки *per os* плюс плацебо-РТ. Существенных отличий в базовых демографических и клинических характеристиках между группами не было. Пациенты наблюдались в течение 18 месяцев.

При достижении ремиссии ЦФ был заменен на АЗ в дозе 2 мг/кг в сутки, который больные продолжали принимать до 18-го месяца. В группе РТ пациенты получали плацебо-АЗ. Всем больным проводили пульс-терапию ГК (метилпреднизолон в дозе 1000 мг внутривенно № 1–3) с последующей поддерживающей дозой ГК 1 мг/кг в сутки и постепенным уменьшением дозы до полной отмены ГК к 6-му месяцу. Первичные конечные точки: достижение ремиссии (BVAS = 0) и полная отмена ГК до 6-го месяца. Вторичными конечными точками были ремиссия (BVAS = 0) у больных, которые получали ГК в дозе не более 10 мг/кг в сутки, частота обострений (повышение BVAS > 1 балла), кумулятивная доза ГК. Вторичные конечные точки оценивались через 18 мес.

По результатам данного исследования, 64 % больных группы РТ и 53 % группы ЦФ достигли первичной конечной точки на 6-м месяце ( $p < 0,001$ ). На 12-м и 18-м месяце 42 и 36 % больных в группе РТ по сравнению с 38 и 31 % в группе ЦФ оставались в ремиссии без глюкокортикоидной терапии (рис. 3).

Частота рецидивов была одинаковой в группе РТ и контрольной группе (рецидивы встречались чаще у больных с наличием антител к ПРЗ). Средняя кумулятивная доза ГК была значительно ниже в группе РТ (3270 против 3678 мг,  $p = 0,031$ ) на 12-м мес., но выравнивалась к 18-му мес. Побочные эффекты в обеих группах не отличались. Вторичная конечная точка была достигнута у 71 % больных группы РТ и у 62 % больных контрольной группы ( $p = 0,10$ ).

При анализе подгрупп больных с впервые установленным диагнозом и рецидивом продемонстрировано преимущество РТ перед ЦФ в частоте индукции ремиссии в подгруппе больных с рецидивирующим течением АНЦА-ассоциированного васкулита (рис. 4).

В отношении уровня CD19+ В-клеток на фоне проводимой терапии отмечены следующие закономерности: у больных в группе РТ после двух инфузий препарата В-клетки практически не определялись (их уровень снизился ниже 10 клеток/мм<sup>3</sup>) и у большин-

ства больных сохранялись на том же уровне на протяжении 6 месяцев; в группе ЦФ уровень В-клеток снижался незначительно, не ниже 10 клеток/мм<sup>3</sup>. Также не было обнаружено никакой разницы в уровнях В-клеток у больных с наличием антител к ПРЗ и МПО (рис. 5).

Следовательно, по результатам исследования RAVE РТ, не уступает ЦФ в индукции ремиссии у больных с активным АНЦА-ассоциированным васкулитом. Эффективность анти-В-клеточной терапии в первые 6 месяцев достоверно выше по сравнению с ЦФ, однако при длительном наблюдении (12–18 месяцев) разницы в поддержании ремиссии между группами не обнаружено.

Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование RITUXVAS (Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis) сравнивало эффективность РТ в виде четырех инфузий по 375 мг/м<sup>2</sup> с интервалом в 7 дней плюс ЦФ в дозе 15 мг/кг внутривенно во время первой и третьей инфузий РТ с ЦФ в дозе 15 мг/кг внутривенно длительностью 3–6 месяцев с переходом на АЗ у 44 больных с впервые диагностированным АНЦА-ассоциированным васкулитом с поражением почек (МПА : ГПА = 1 : 1). Все больные получали пульс-терапию ГК (метилпреднизолон в дозе 1000 мг внутривенно № 1–3) с последующей поддерживающей дозой ГК 1 мг/кг в сутки и постепенным уменьшением дозы до 5 мг к 6-му месяцу. Первичная конечная точка — поддержание ремиссии (BVAS = 0) на протяжении не менее 6 месяцев. Наблюдение за больными проводили в течение 12 месяцев.

По результатам данного исследования, 76 % больных группы РТ плюс ЦФ и 83 % группы ЦФ достигли первичной конечной точки на 12-м месяце ( $p = 0,68$ ). Побочные эффекты отмечались у 42 % больных группы РТ и у 36 % больных контрольной группы

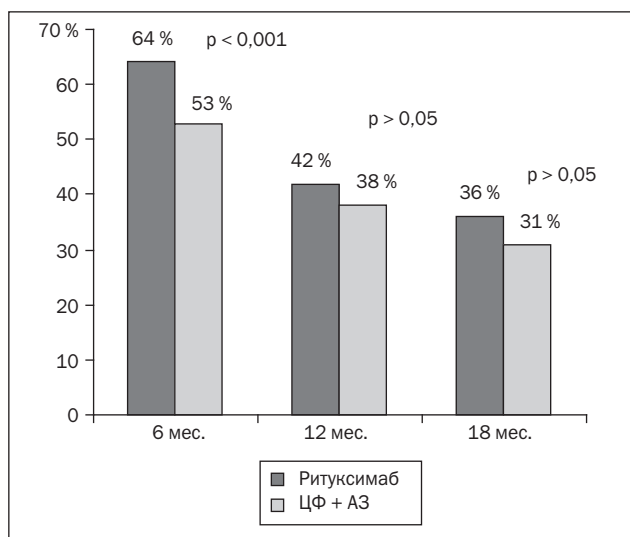


Рисунок 3. Частота достижения полной ремиссии по данным РКИ RAVE

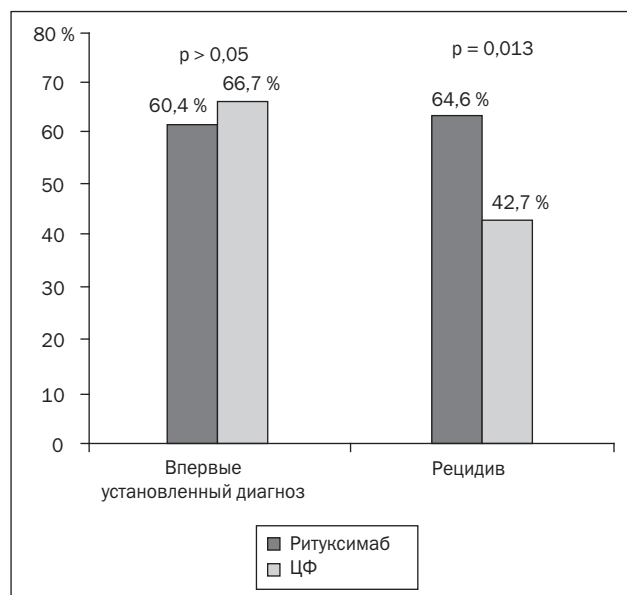


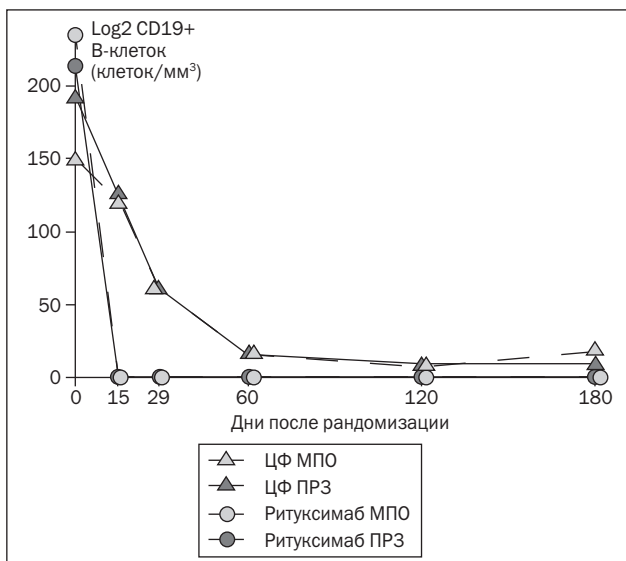
Рисунок 4. Частота ремиссии у больных с впервые установленным диагнозом и рецидивом АНЦА-ассоциированного васкулита по данным РКИ RAVE

( $p = 0,77$ ). Частота смертности в обеих группах не отличалась и составляла 18 %. Среднее увеличение СКФ с 0-го до 12-го месяца составило 19 мл/мин в группе РТ и 15 мл/мин в контрольной группе ( $p = 0,14$ ) (рис. 6).

Таким образом, у больных с АНЦА-ассоциированными васкулитами с поражением почек терапия РТ не превосходит по эффективности стандартный режим внутривенного введения ЦФ. В обеих группах частота достигнутой ремиссии была высокой. Использование РТ не ассоциировалось с сокращением тяжелых побочных эффектов стандартной терапии.

Еще одно интересное ретроспективное исследование проведено J.U. Holle et al. [18] относительно сравнения влияния РТ на гранулематозные и васкулитные проявления у 59 больных с рефрактерным течением ГПА со средним значением BVAS до использования анти-В-клеточной терапии 16 баллов. Все больные до назначения РТ получали ЦФ, около 30 % проходили лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$  или МТ, 18 % — ингибиторами ФНО- $\alpha$  плюс ЦФ. Во втором курсе РТ нуждались 12 человек, в третьем — только 4 человека.

Полная ремиссия была достигнута у 9,3 % больных. Ответ на лечение зафиксирован у 61,3 % (улучшение — у 52 %, отсутствие изменений активности заболевания — у 9,3 %), 26,7 % имели рефрактерное течение болезни. Индекс BVAS, уровень СОЭ, С-реактивного белка и доза преднизолона значительно снизились. У всех больных отмечали деплецию В-клеток. Такие гранулематозные проявления, как орбитальные гранулемы и пахименингит, были чаще рефрактерны к терапии РТ в сравнении с васкулитными или другими гранулематозными проявлениями (рис. 7). Так, например, полная ремиссия/улучшение была обнаружена у 89,2 % больных с заболеваниями почек и только у 44,4 % — с орбитальными массами ( $p = 0,003$ ). Частота рецидивов в данном исследовании составляла 44,4 %, в среднем через 13,5 месяца.

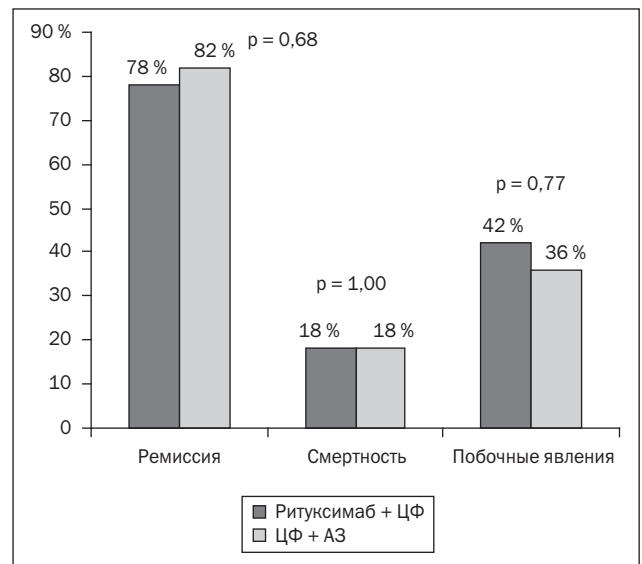


**Рисунок 5. Уровни В-клеток периферической крови у больных с АНЦА-ассоциированным васкулитом на фоне терапии РТ и ЦФ по данным РКИ RAVE**

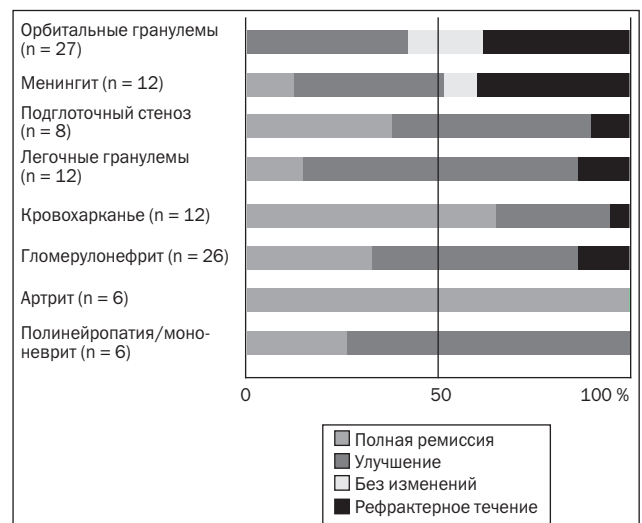
Данное неконтролируемое ретроспективное исследование подтверждает хорошую общую эффективность РТ у больных с рефрактерным ГПА (у 61,3 % — полная ремиссия или улучшение, 9,3 % — стабилизация заболевания, 26,7 % — рефрактерное течение). Однако есть существенные различия во влиянии РТ на васкулитные и гранулематозные проявления. Последние, особенно орбитальные массы, значительно хуже поддаются лечению.

В апреле 2011 года РТ был одобрен FDA для лечения АНЦА-ассоциированных васкулитов. В настоящее время препарат зарегистрирован для лечения ГПА и МПА и в Украине.

В 2011 году группа экспертов в области ревматологии из Европы разработала Рекомендации (консенсус) по применению РТ при АНЦА-ассоциированных васкулитах [26], основные положения которых приведены в табл. 4.



**Рисунок 6. Частота ремиссии, смертности и побочных явлений у больных с АНЦА-ассоциированными васкулитами с поражением почек на фоне терапии РТ по данным РКИ RITUXVAS**



**Рисунок 7. Эффективность терапии РТ в отношении наиболее частых клинических проявлений ГПА**

В качестве иллюстрации приводим собственное клиническое наблюдение применения РТ у больной с рефрактерным течением ГПА.

**Больная Т., 54 лет**, заболела 3 года назад, когда впервые появились отек и боль в мелких суставах кистей, был установлен диагноз ревматоидного артрита. С того времени принимала плаквенил в дозе 200 мг в сутки. На фоне приема плаквенила сохранялся суставной синдром. Через 6 месяцев у больной возникли ринит, синусит, пульмонит, эписклерит и сохранялся полиартрит. Лабораторно, кроме повышения острофазовых показателей (скорости оседания эритроцитов — до 44 мм/ч, С-реактивного белка — до 96 мг/дл), умеренного лейкоцитоза и анемии, были обнаружены высокие титры антител к ПРЗ (ц-АНЦА) при нормальных значениях антител к МП (п-АНЦА), что в совокупности с клиническими данными послужило основанием для установления диагноза гранулематоза Вегенера. Активность заболевания была оценена в

13 баллов по шкале клинической активности васкулита BVAS, и назначены ЦФ по 200 мг внутримышечно 2 раза в неделю и ГК в дозе 30 мг/сут по преднизолону перорально с положительным эффектом.

Однако в августе 2011 года после инсоляции на фоне снижения дозы ГК (до 15 мг/сут) у больной повысилась температура тела до 38,3 °С, появились кашель и одышка при малейшей нагрузке, на рентгенограмме органов грудной клетки — признаки не-деструктивного пульмонита в нижних долях легких. Кроме того, возобновились полиартралгии, симптомы ринита, синусита и ларингита (без визуализируемой деструкции), впервые возникли геморрагически-некротические папулезные высыпания на коже (разгибательные поверхности локтевых суставов и кисти), анемия и микрогематурия. Индекс BVAS составил 19 баллов. Больной была проведена пульс-терапия солу-медролом по 500 мг в сутки внутривенно в течение 5 дней с переходом на пероральный при-

**Таблица 4. Рекомендации по лечению больных с АНЦА-ассоциированными васкулитами РТ**

Показания	
1.1. Впервые выявленный АНЦА-ассоциированный васкулит	РТ является столь же эффективным, как ЦФ, для индукции ремиссии у ранее не леченных больных. РТ может быть предпочтительным, когда желательно избежать приема ЦФ. (Уровень доказательности 1b)
1.2. Рефрактерное и/или рецидивирующее течение васкулита	РТ является эффективным методом лечения рефрактерных и/или рецидивирующих форм АНЦА-ассоциированных васкулитов и рекомендуется при неэффективности стандартной терапии. (Уровень доказательности 1b)
Режим дозирования	
2. Оба используемых режима дозирования РТ (375 мг/м <sup>2</sup> /неделю в течение 4 недель и 1000 мг 2 раза с интервалом в 2 недели) показали одинаковую эффективность для индукции ремиссии, но исследования по сравнению не проводились, поэтому могут быть рекомендованы оба режима. (Уровень доказательности 4)	
Долгосрочные результаты	
3.1. Частота рецидивов	Общий ответ на РТ у больных с рефрактерным течением выше, чем на альтернативные препараты. Существует недостаточно данных о долгосрочных результатах терапии РТ по сравнению с традиционной терапией у больных с впервые диагностированным васкулитом. Рецидив после терапии РТ встречается часто, и пациенты должны контролироваться соответствующим образом. (Уровень доказательности 4)
3.2. Потенциальные предикторы рецидива	Биомаркеры — предикторы рецидива отсутствуют. (Уровень доказательности 3)
3.3. Повторное лечение РТ	Повторное лечение РТ рекомендовано для рецидива, последовавшего за РТ-индуцированной ремиссией. (Уровень доказательности 4) Преимущественно повторное лечение может рассматриваться в целях снижения частоты рецидивов. (Уровень доказательности 4)
Сопутствующая терапия	
4.1. Можно ли вводить ЦФ одновременно с РТ?	Не рекомендуется рутинное использование ЦФ с РТ. ЦФ может рассматриваться в тяжелых, жизненно важных случаях, таких как быстро прогрессирующий гломерулонефрит, для достижения быстрого контроля заболеваний. (Уровень доказательности 4)
4.2. Могут ли другие иммунодепрессанты быть продолжены после терапии РТ?	Из текущих данных не может быть сделан вывод о назначении других иммунодепрессантов после РТ
4.3. Какие глюкокортикоидные режимы должны получать больные совместно с РТ и могут ли быть отменены ГК?	Высокие дозы внутривенных или пероральных ГК можно использовать при первом введении РТ для того, чтобы получить быстрый контроль заболевания. (Уровень доказательности 4) Нет четких доказательств относительно полной отмены ГК
Безопасность терапии	
Не существует убедительных доказательств того, что РТ увеличивает частоту тяжелых инфекций. Другие побочные эффекты РТ такие же, как при использовании стандартных препаратов для лечения васкулитов. (Уровень доказательности 4) Вакцинацию больных рекомендовано проводить по крайней мере за 1 месяц до введения первой дозы РТ. (Уровень доказательности 3)	



ем преднизолона в дозе 45 мг. Все это время больная продолжала терапию ЦФ, проводились повторные курсы лечения бисептолом. После проведения пульс-терапии отмечалось быстрое и выраженное улучшение с регрессом всех клинических симптомов и лабораторных отклонений.

Через 3 месяца на фоне снижения дозы ГК (до 20 мг/сут) появилась гематурия при отсутствии других клинико-лабораторных признаков обострения заболевания, что потребовало исключения частого осложнения, возникающего при лечении ЦФ, — геморрагического цистита. Был назначен уромитексан (антидот метаболита ЦФ, оказывающего раздражающее действие на слизистую оболочку мочевого пузыря) в дозе 200 мг внутривенно струйно в дни приема ЦФ. Однако гематурия нарастала, при проведении цистоскопии патологических изменений слизистой мочевого пузыря не было обнаружено. В течение 2 недель у больной развернулась симптоматика обострения заболевания, проявлявшегося лихорадкой, пневмонитом, геморрагически-некротическими высыпаниями на коже, ринитом, синуситом, ларингитом, эписклеритом, гематурическим гломеруло-нефритом, анемией, впервые возникли сенсорная нейропатия большеберцового нерва справа и язва слизистой оболочки рта на границе твердого и мягкого неба. На это время BVAS составил 28 баллов.

Учитывая невозможность добиться стойкой ремиссии при лечении ЦФ и ГК, развитие обострений при каждой попытке снижения дозы ГК до приемлемой поддерживающей, увеличение частоты обострений с вовлечением новых органов и систем, в т.ч. угрожающее жизни поражение почек, после получения информированного согласия больной провели лечение РТ. Противопоказаний к назначению РТ (активная инфекция, тяжелая сердечная недостаточность) у больной не было. Схема назначения РТ: 2 инфузии по 500 и 1000 мг с интервалом в 2 недели. Для предотвращения развития синдрома высвобождения цитокинов за 30–60 мин до каждого введения РТ проводилась премедикация солу-медролом 125 мг внутривенно струйно и 1 мл 2% раствора супрастина внутримышечно. Кроме этого, больная продолжала получать ЦФ (в той же дозе) и ГК. Количественную оценку состояния больной проводили с использованием индексов BVAS и VDI.

Улучшение состояния больной (нормализация температуры тела, анализов мочи и крови, эпителизация язвы слизистой ротовой полости, полное обратное развитие проявлений со стороны кожи, легких и верхних дыхательных путей) отмечалось сразу после второй инфузии РТ и сохранялось в дальнейшем в течение полугода. Динамика лабораторных показателей и изменения фоновой терапии ГК отражены в табл. 5.

Среди побочных эффектов зафиксирован лишь эпизод активации хронической герпетической инфекции (*H.zoster*), с чем и было связано временное повышение СОЭ на 5-м месяце после первого курса РТ. Максимальное снижение уровня В-клеток (0,15 %) было зафиксировано через 3 мес. после на-

чала лечения РТ, в тот же временной промежуток (3–5 мес.) регистрировался самый низкий уровень ц-АНЦА, п-АНЦА до и после лечения РТ не выявлялись.

По истечении 6,5 месяца после проведения первого курса лечения РТ у больной появились энантема с мелким очагом некроза на твердом небе, инъекцированность сосудов слизистой оболочки глаз, единичные геморрагические папулы на локтях и эритроцитурия (10–12 в поле зрения). Индекс BVAS увеличился с 0 до 11 баллов. По времени это совпало с восстановлением уровня В-клеток (табл. 5). Отметим, что достигаемое одним курсом РТ истощение пула В-клеток сохраняется в среднем около 6 месяцев, поэтому инструкция по применению препарата при РА предполагает проведение двух курсов лечения в течение года. Вместе с тем у больной с РА после одного курса лечения мы наблюдали почти полное отсутствие клеток CD19+ и сохранение клинико-лабораторно-рентгенологической ремиссии в течение 2 лет [2, 4].

Описанная ситуация была расценена как начало рецидива ГПА, что послужило основанием для проведения повторного курса лечения РТ. Было проведено 2 инфузии РТ по 1000 мг с интервалом в 2 недели. После проведенного лечения снова достигнута клинико-лабораторная ремиссия со стойким исчезновением гематурии и клинических проявлений обострения васкулита. Через 2 месяца зарегистрированы наименьший за все время наблюдения уровень ц-АНЦА и полное отсутствие в периферической крови клеток CD19+ (табл. 6).

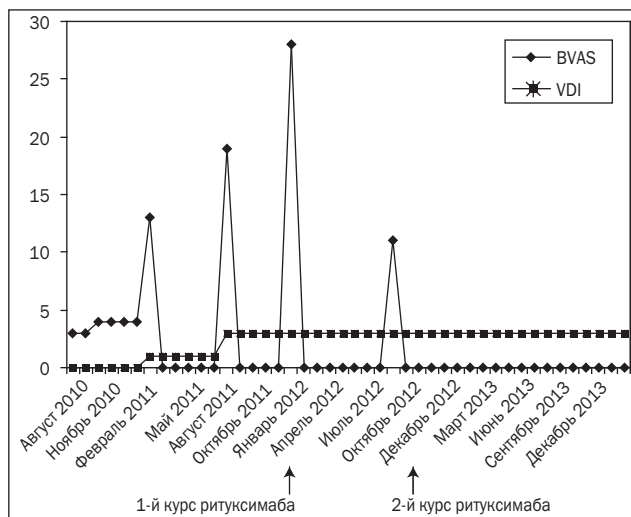
Как видно из динамики индекса BVAS (рис. 8), с первого месяца после начала иммунобиологической терапии и до развития рецидива, а также после второго курса лечения РТ состояние больной соответствовало критериям ремиссии (BVAS = 0). Нарастание количества обусловленных васкулитом необратимых повреждений (рост индекса VDI) наблюдалось только до начала иммунобиологической терапии, в дальнейшем не прослеживалось вовлечения новых органов и систем.

Уровень ц-АНЦА (рис. 9) имел тенденцию к снижению как на фоне базисной терапии ЦФ и ГК, так и на фоне добавления РТ. Однако только после второго цикла РТ отмечалась полная нормализация уровня ц-АНЦА.

При проведении второго курса анти-В-клеточной терапии плановая доза ГК не повышалась (за исключением периинфузионного периода), продолжено ее снижение. Более чем 2-летнее наблюдение за больной давало основания усомниться в эффективности и целесообразности дальнейшего применения ЦФ, в связи с чем его доза была сначала снижена на 50 %, а через 3 месяца препарат отменен. В дальнейшем в течение уже 1,5 года у больной сохраняется полная клинико-лабораторная ремиссия на фоне приема 4 мг медролола.

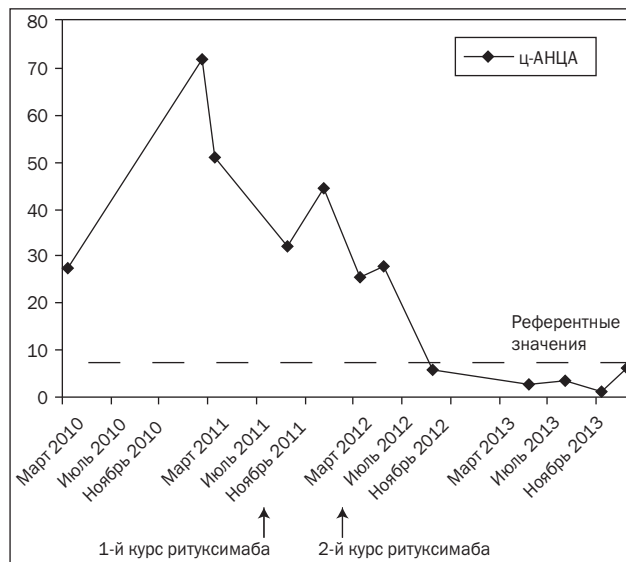
Таким образом, имеется достаточно патогенетических оснований для изучения эффективности применения иммунобиологических препаратов при системных васкулитах. Ингибиторы ФНО не продемонстрировали значимых результатов при этих

заболеваниях. Единственным препаратом с доказанной эффективностью при системных АНЦА-ассоциированных васкулитах является РТ. Основными достоинствами РТ являются следующие: при впервые диагностированном васкулите по способности индуцировать ремиссию не уступает ЦФ; в сравнении с ЦФ имеет лучший профиль безопасности; эффективен у больных с рефрактерными к традиционной терапии васкулитами.



**Рисунок 8. Динамика BVAS и VDI (в баллах) у больной Т. до и в процессе проведения двух курсов лечения РТ**

Хотя еще не получены долгосрочные результаты иммунобиологической терапии системных васкулитов, имеющихся в настоящее время данных вполне достаточно для того, чтобы рассматривать применение РТ как оптимистичную альтернативу традиционной фармакотерапии АНЦА-ассоциированных васкулитов с тяжелым, рецидивирующим течением.



**Рисунок 9. Динамика уровня ц-АНЦА (Ед/мл) у больной Т. до и в процессе проведения двух курсов лечения РТ**

**Таблица 5. Изменения лабораторных показателей и терапии ГК при лечении РТ больной Т.**

Показатели	Референтные значения	Перед 1-м циклом	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 5 мес.	Через 6 мес.	Перед 2-м циклом	Через 2 мес.	Через 5 мес.	Через 9 мес.	Через 12 мес.	Через 15 мес.	
В-лимфоциты (CD19+), %	7–19	5,9	11	0,15	–	7	14	0	0	0	0,1	0	
В-лимфоциты (CD19+), Г/л	0,1–0,4	0,8	0,2	0,002	–	0,1	0,2	0	0	0	0,002	0,001	
Т-лимфоциты (CD3+), %	60–80	68,3	63	91	–	64	73	87,4	81,4	79,3	74,5	81,9	
Т-лимфоциты (CD3+), Г/л	0,8–2,2	–	0,9	1,2	–	1	0,8	1,6	1,76	1,90	1,69	1,57	
Т-хелперы (CD3+CD4+), %	33–52	18,7	31	32	–	33	50	30,7	27,8	28,3	22,4	30,5	
Т-супрессоры (CD3+CD8), %	19–35	48,9	28	58	–	27	19	55,8	51,5	48,7	0,49	49,7	
Натуральные киллеры (CD16/56+), %	6–20	21,7	22	25	–	23	9	11,6	17	20,7	24,2	17,7	
СОЭ, мм/ч	< 15	21	13	10	20	2	3	5	3	2	2	3	
ц-АНЦА, Ед/мл	< 7	44,5	–	25,5	28	–	–	5,7	–	2,7	3,6	1,2	
Общий анализ мочи		L – 0–6, E – 0–3, цилиндры – отс.	L – 10–12, E неизм. – покр. п/з, цилиндры	L – 0–1, E – 0–1	L – 0, E неизм. – 1–2, изм. – 0–1	–	L – 0–1, E – 0–1	L – 0–1, E неизм. – 10–12, изм. – 1–3	L – 0–1, E – 0–1	L – 0–2, E – отс.	L – 0–1, E – отс.	L – ед., E неизм. – 1–2	L – 1–2, E неизм. – 2–4, изм. – 0–2
Преднизолон перорально, мг/сут		60	40	30	25	17,5	15	12	8	6	5	4	

Примечания: L – лейкоциты; E – эритроциты.

## Список литературы

1. Насонов Е.Л. Васкулиты и васкулопатии / Е.Л. Насонов, А.А. Баранов, Н.П. Шилкина. — Ярославль: Верхняя Волга, 1999. — С. 611.
2. Яременко О.Б. Ефективність і переносимість імунобіологічної терапії у пацієнтів із ревматоїдним артритом / О.Б. Яременко, О.І. Івашиківський, Д.Л. Федьков // Укр. ревматол. журн. — 2012. — № 1 (47). — С. 76-82.
3. Яременко О.Б. Иммунобиологическая терапия при ревматоидном артрите: новые технологии — новые возможности / О.Б. Яременко // Здоров'я України. — 2009. — № 10. — С. 57-59.
4. Яременко О.Б. Ревматоидный артрит: эра иммунобиологической терапии // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. — 2009. — № 25. — С. 325-336.
5. Bartolucci P. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients / P. Bartolucci, J. Ramanoelina, P. Cohen, A. Mahr, P. Godmer, C. Le Hello et al. // *Rheumatology (Oxf)*. — 2002. — Vol. 1170. — P. 1126-1132.
6. Brihaye B. Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients / B. Brihaye, A. Aouba, C. Pagnoux et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 120. — P. 23-27.
7. Booth A. Prospective study of TNF alpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis / A. Booth, L. Harper, T. Hammad, P. Bacon, M. Griffith, J. Levy et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2004. — Vol. 820. — P. 717-721.
8. Booth A.D. Safety and efficacy of TNFalpha blockade in relapsing vasculitis / A.D. Booth, H.J. Jefferson, W. Ayliffe, P.A. Andrews, D.R. Jayne // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — Vol. 720. — P. 559.
9. Brihaye B. Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 10 patients / B. Brihaye, A. Aouba, C. Pagnoux et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 134. — P. 28-30.
10. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab / P. Eriksson // *J. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 650. — P. 540-548.
11. Falk R.J. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro / R.J. Falk, R.S. Terrell, L.A. Charles, J.C. Jennette // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 1990. — Vol. 87. — P. 4115-4119.
12. Falk R.J. Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's): An alternative name for Wegener's Granulomatosis / R.J. Falk, W.L. Gross, L. Guillevin, G.S. Hoffman et al. // *Arthritis. Rheum.* — 2011. — Vol. 1120. — P. 863-864.
13. Ferraro A.J. Effective therapeutic use of rituximab in refractory Wegener's granulomatosis / A.J. Ferraro, C.J. Day, M.T. Drayson, C.O. Savage // *Nephrol. Dial. Transpl.* — 2005. — Vol. 700. — P. 622-625.
14. Flossman O. Long term patient survival in ANCA associated vasculitis / O. Flossman, A. Berden, K. de Groot et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011. — Vol. 750. — P. 488-494.
15. Fujimoto S. Comparison of the epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis between Japan and UK / S. Fujimoto, R.A. Watts, S. Kobayashi, K. Suzuki, D.R.W. Jayne, G.D.I. Scott, H. Hashimoto, H. Nunoi // *Rheumatology*. — 2011. — Vol. 2010. — P. 1916-1920.
16. Gross W.L. Immunopathology and newtherapeutic considerations in ANCA-associated vasculitides / Gross W.L. // *Autoimmun. Rev.* — 2004. — Vol. 120. — P. 47-48.
17. Harper L. Pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis / L. Harper, C. Savage // *J. Pathol.* — 2000. — Vol. 190. — P. 149-59.
18. Holle J.U. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations / J.U. Holle, C. Dubrau, K. Herlyn et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2012. — Vol. 71. — P. 327-333.
19. Jennette J.C. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides / J.C. Jennette, R.J. Falk, P.A. Bacon et al. // *Arthritis & Rheumatism*. — 2013. — Vol. 65. — P. 1-11.
20. Jones R.B. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis / R.B. Jones, J.W. Tervaert, T. Hauser et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 211-220.
21. Keogh K.A. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis / K.A. Keogh, M.E. Wylam, J.H. Stone, U. Specks // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 352. — P. 262-268.
22. Keogh K.A. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial / K.A. Keogh, S.R. Ytterberg, F.C. Fervenza et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 193. — P. 180-187.
23. Lamprecht P. Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis / P. Lamprecht, J. Voswinkel, T. Lilienthal, B. Nolle, M. Heller, W.L. Gross et al. // *Rheumatology (Oxf)*. — 2002. — Vol. 1500. — P. 1303-1307.
24. Laurino S. Prospective study of TNFalpha blockade with adalimumab in ANCA-associated systemic vasculitis with renal involvement / S. Laurino, A. Chaudhry, A. Booth, G. Conte, D. Jayne // *Nephrol. Dial. Transpl.* — 2010. — Vol. 360. — P. 307-314.
25. Maloney D. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma / D.G. Maloney, A.J. Grillo-Lopez, C.A. White et al. // *Blood.* — 1997. — Vol. 3200. — P. 2188-2195.
26. Guerry M.-J.C.J. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis / P. Brogan et al. // *Rheumatology (Oxford)*. — 2011. — Vol. 680. — P. 634-643.
27. Morgan M.D. Addition of infliximab to standard therapy for ANCA-associated vasculitis / M.D. Morgan, M.T. Drayson, C.O. Savage, L. Harper // *Nephron. Clin. Pract.* — 2011. — Vol. 117. — P. 89-97.
28. Mukhtyar C. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vasculitis / C. Mukhtyar, L. Guillevin, M. Cid et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 750. — P. 307-310.
29. Mukhtyar C. Modification and validation of the Birmingham vasculitis activity score (Version 3) / C. Mukhtyar, R. Lee, D. Brown et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 68. — P. 1827-1832.
30. Ntatsaki E. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis / E. Ntatsaki, R.A. Watts, D.G. Scott // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 2010. — Vol. 565. — P. 447-461.
31. Omdal R. Anti-CD20 therapy of treatment-resistant Wegener's granulomatosis: favourable but temporary response / R. Omdal, K. Wildhagen, T. Hansen, R. Gunnarsson, G. Kristoffersen // *Scand. J. Rheumatol.* — 2005. — Vol. 285. — P. 229-232.
32. Savage C.O. Pathogenesis of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis / C.O. Savage // *Clin. Exp. Immunol.* — 2011. — Vol. 164. — P. 23-26.
33. Shlomchik M.J. From T to B and back again: positive feedback in systemic autoimmune disease / M.J. Shlomchik, J.E. Craft, M.J. Mamura // *Nat. Rev. Immunol.* — 2001. — Vol. 200. — P. 147-153.
34. Smith K.G. et al. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: remission, relapse, and re-treatment / K.G. Smith, R.B. Jones, S.M. Burns, D.R. Jayne // *Arthritis Rheum.* — 2006. — Vol. 3000. — P. 2970-2982.
35. Stasi R. Long-term observations of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab / R. Stasi, E. Stipa, G. Del Poeta, S. Amadori, A.C. Newland // *Rheumatology (Oxf)*. — 2006. — Vol. 1500. — P. 1432-1436.
36. Stone J.H. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis / Stone J.H. et al. The Wegener's Granulomatosis Etanercept (WGET) Research Group // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 380. — P. 351-361.
37. Stone J.H. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis / J.H. Stone, P.A. Merkel, R. Spiera et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 221-232.
38. Tamura N. Two cases of refractory Wegener's granulomatosis successfully treated with rituximab / N. Tamura, R. Matsudaira, M. Hirashima et al. // *Intern. Med.* — 2007. — Vol. 46. — P. 40.
39. Voswinkel J. B lymphocyte maturation in Wegener's granulomatosis: a comparative analysis of VH genes from endonasal lesions / J. Voswinkel, A. Mueller, J.A. Kraemer, P. Lamprecht, K. Herlyn, K. Holl-Ulrich, A.C. Feller, S. Pitann, A. Gause, W.L. Gross // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — Vol. 1200. — P. 859-864.
40. Watts R.A. Epidemiology of vasculitis / R.A. Watts, D.G.I. Scott // *Vasculitis. 2<sup>nd</sup> ed.* — Oxford: Oxford University Press, 2008. — P. 7-22.
41. Wilde B. New pathophysiological insights and treatment of ANCA-associated vasculitis / B. Wilde, P. Paassen, O. Witzke, J. Tervaert // *Kidney International*. — 2011. — Vol. 59. — P. 599-612.

Получено 08.02.14 ■