

Рекомендации по лечению системных васкулитов.

Е.Л. Насонов, Т.В.Бекетова по поручению группы экспертов АРР.

Основная цель фармакотерапии системных васкулитов (СВ) направлена на подавление иммуно- патологических реакций, лежащих в основе заболевания. Патогенетическую терапию подразделяют на три этапа:

- индукция ремиссии;
- поддержание ремиссии;
- лечение рецидивов.

Патогенетической терапии сопутствуют мероприятия, направленные на снижение риска коморбидных заболеваний и лечение осложнений.

Общие рекомендации.

1. Ведение больных СВ представляет достаточно сложную задачу и требует четкого взаимодействия между врачами различных специальностей как на этапе диагностики, так и лечения.

Лечение пациентов СВ должно проводиться врачами- ревматологами, в случаях с доминирующим тяжелым поражением почек нефрологами или ревматологами в кооперации со специалистами отделения гемодиализа (в виде исключения лечение могут осуществлять врачи общей практики при консультативной поддержке врача-ревматолога, нефролога). Развитие абдоминального синдрома требует участия хирургов в связи с риском таких осложнений, как гангрена и перфорация кишечника. При необходимости привлекают других специалистов (отоларингологов, офтальмологов, кардиологов, гастроэнтерологов, невропатологов, психологов и др.). Лечение основывается на тесном взаимодействии врача и пациента.

2. Следует рекомендовать пациентам избегать физических и психоэмоциональных перегрузок, переохлаждения, стремиться к поддержанию нормальной массы тела. Больных следует предостерегать от самостоятельного приёма лекарств, в том числе средств нетрадиционной медицины.
3. Учитывая международный опыт и в соответствии с версией EULAR (март 2009 г) [1, 2], опирающейся на современную классификацию СВ [3, 4] (см. Табл. 1), выделены рекомендации для пациентов с преимущественным поражением сосудов мелкого и среднего калибра и рекомендации для пациентов с васкулитами крупных сосудов.

С позиции лечебной стратегии нозологические формы, объединенные в группу АНЦА- СВ целесообразно рассматривать как единое состояние [1], а лечение

дифференцировать прежде всего в зависимости от тяжести заболевания, с учетом рисков развития легочного кровотечения, прогрессирующей почечной недостаточности, тяжелого поражения органа зрения, ЦНС (уровень доказательности 2B). Выделяют рефрактерный вариант течения СВ, при котором отсутствует обратное развитие клинических проявлений заболевания или отмечается увеличение клинической активности, несмотря на проводимую в течение 6 недель стандартную патогенетическую терапию.

Таблица 1. Классификация системных васкулитов.

Преимущественное поражение сосудов мелкого калибра: – пурпура Шенлейна- Геноха – эссенциальный криоглобулинемический васкулит – микроскопический полиангиит	АНЦА-ассоциированные
Преимущественное поражение сосудов мелкого и среднего калибра: – гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом*) – синдром Черджа- Строс	
Преимущественное поражение сосудов среднего калибра: – узелковый полиартериит – болезнь Kawasaki	
Преимущественное поражение сосудов крупного калибра: – височный артериит – артериит Такаясу	
Сочетанные состояния: – болезнь Бехчета – облитерирующий тромбангиит	

* изменение в название внесено в 2011 г. [5]

4. Все больные с впервые выявленными признаками СВ подлежат госпитализации в специализированное отделение ревматологического профиля, при тяжелом поражении почек в нефрологическое отделение или многопрофильный стационар, желательное, располагающий возможностями для проведения гемодиализа (ГД), в том числе в экстренном порядке.

Необходимость проведения программного ГД не мешает активной патогенетической терапии. Более того, при успешном лечении, впоследствии может исчезнуть потребность в ГД.

5. Специальными показаниями к госпитализации пациентов, страдающих СВ следует считать:
- опасность развития лёгочного кровотечения;
 - быстро прогрессирующее ухудшение функции почек;
 - протеинурия >3 г/сут, формирование нефротического и остроснефритического синдромов;
 - рецидивирующие абдоминалгии;

- поражение органа зрения;
- признаки поражения ЦНС.

6. Стандартная индукционная схема лечения СВ мелких и средних сосудов включает назначение высоких доз ЦФ и ГК [6] (**уровень доказательности 1А- 1В**). Последующее поддерживающее лечение осуществляется низкими дозами ГК, как правило, в сочетании с азатиоприном (АЗ). [7], что позволяет снизить риск рецидива до 17%. Согласно результатам длительных наблюдений, при использовании стандартной патогенетической терапии 5- летняя выживаемость АНЦА-СВ составляет 65% [8]. В то же время, длительное комбинированное лечение ЦФ и ГК сопряжено с развитием побочных эффектов, и в первую очередь инфекционных осложнений: только за первый год стандартной терапии серьезные побочные явления развиваются у 25% пациентов АНЦА- СВ [9]. У больных СВ длительное лечение ЦФ в 33 раза повышает риск рака мочевого пузыря, в 2,4 раза риск развития других опухолей, в 11 раз лимфомы [10, 11].

7. Начиная с 2011 года, после получения результатов двух РКИ Ритуксимаба (РТМ) [12, 13] с учетом данных систематических обзоров [14], РТМ был включен в число препаратов первого ряда для индукционной терапии АНЦА- СВ (**уровень доказательности 1А**).

Основное место в лечении артериита Такаясу и гигантоклеточного артериита занимают ГК (**уровень доказательности 3**), которые позволяют достичь ремиссии и поддерживать ее в большинстве случаев [15, 16].

Особой проблемой является лечение узелкового полиартериита, ассоциированного с вирусами гепатита [17, 18]. При наличии вируса гепатита В проводят противовирусную терапию в сочетании с коротким назначением высоких доз ГК на фоне повторных сеансов плазмафереза (**уровень доказательности 3**), лечение осуществляют в тесной кооперации с гепатологами.

Отдельно представлено лечение пурпуры Шенлейна- Геноха, эссенциального криоглобулинемического васкулита, болезни Кавасаки, болезни Бехчета.

8. В процессе лечения следует тщательно контролировать эффективность и безопасность проводимой терапии каждые 1- 3 месяца. Всем пациентам СВ, находящимся в стадии стойкой ремиссии следует проводить лабораторное обследование не менее 1 раза в полгода.

9. Для снижения риска развития побочных эффектов патогенетической терапии необходимо проведение соответствующих профилактических мероприятий:

- геморрагический цистит, рак мочевого пузыря (ЦФ)- увеличение потребления жидкости (до 3 л в сутки) перед применением ЦФ и в течение 72 последующих часов; частое мочеиспускание; превентивное в/в введение 2- меркаптоэтансульфоната натрия (Месна);
- пневмоцистная пневмония (ЦФ)- триметоприм/сульфаметоксазол 400/80 мг в сутки или 800/160 мг через день.
- токсический эффект метотрексата- фолиевая кислота;
- гастрит, язва желудка (ГК)- блокаторы H₂-рецепторов гистамина или ингибиторы протонного насоса;
- остеопороз (ГК)- препараты кальция и витамина D; бисфосфонаты.

Рекомендации по лечению пациентов СВ мелких и средних сосудов.

1. ЦФ- препарат первого ряда для лечения СВ мелких и средних сосудов [6] с доказанной эффективностью и безопасностью (уровень доказательности при ГПА, МПА- 1А, при УП, СЧС- 1В) [1, 19]. По данным РКИ, индукционная терапия ЦФ позволяет достичь ремиссии у 88 % больных АНЦА-СВ [20].

ЦФ назначают в виде в/в пульсовых введений 15 мг/кг (не более 1 г) через 2 недели N 1- 3, далее каждые 3 недели или внутрь 2 мг/кг/сутки (не более 200 мг/сутки) со снижением дозы до 1,5 мг/кг/сутки при достижении ремиссии. Лечение ЦФ продолжается 3- 12 месяцев. Более длительный прием ЦФ ассоциируется с высокой частотой развития побочных реакций, в первую очередь инфекционных.

Доказано РКИ [20], что применение ЦФ в режиме пульс- терапии в сравнении с назначением *reg os* позволяет снизить кумулятивную дозу ЦФ (8.2 г и 15.9 г соответственно; $P < 0.001$) при сохранении терапевтического эффекта и уменьшить частоту побочных реакций.

При повышении сывороточного креатинина или в пожилом возрасте пациента используют более низкие дозы ЦФ (Табл. 2).

Таблица 2. Модификация дозы в/в ЦФ в зависимости от возраста пациента и уровня креатинина сыворотки крови [20].

Возраст	Креатинин	Креатинин
	< 300 ммоль/л	300- 500 ммоль/л
< 60	15 мг/кг/пульс	12,5 мг/кг/пульс
60- 70	12,5 мг/кг/пульс	10 мг/кг/пульс
> 70	10 мг/кг/пульс	7,5 мг/кг/пульс

До начала и во время лечения ЦФ (через 7- 9 дней после каждого в/в введения, 1 раз в 7 дней в начале лечения per os) мониторируют показатели мочевого осадка, уровень гемоглобина, число лейкоцитов, тромбоцитов, уровень креатинина, активность АЛТ, АСТ. При уменьшении числа лейкоцитов менее $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$, повышении концентрации АЛТ/АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы лечение прекращают до купирования токсических эффектов ЦФ. Появление признаков геморрагического цистита так же является противопоказанием для продолжения лечения ЦФ. Кардиотоксическое действие ЦФ наиболее выражено в первые дни.

Лечение ЦФ сочетают с ГК, как неотъемлемой частью комбинированной терапии [21]. Проводят в/в пульсовые введения Метипреда (МП) (разовая доза не более 1 г) 3 дня подряд с последующим назначением Преднизолона (ПЗ) внутрь 1 мг/кг/сутки (не более 80 мг). (уровень доказательности 3)

Для индукции ремиссии в дебюте заболевания ПЗ per os обычно назначают в несколько приемов, при положительной клинико- лабораторной динамике через 7- 10 дней переходят на однократный прием в утренние часы. Снижение дозы ПЗ начинают через 3 недели на 25% каждые 4 недели до поддерживающей 0,15- 0,2 мг/кг/сутки.

2. У больных с дебютом АНЦА- СВ в качестве индукционной терапии РТМ сопоставим по эффективности с ЦФ [12, 13] (уровень доказательности 1В).

РТМ в первую очередь назначают при рефрактерном или рецидивирующем течении АНЦА-СВ (уровень доказательности 1В), в том числе при локальной форме гранулематоза с полиангиитом (уровень доказательности 2В) и синдроме Черджа- Строс [22, 23] (уровень доказательности 4)

В качестве препарата первого ряда назначение РТМ может быть предпочтительно в случаях, когда по различным причинам в дебюте заболевания нежелательно назначение ЦФ. Отсутствуют убедительные доказательства увеличения частоты тяжелых инфекционных осложнений при назначении РТМ больным АНЦА- СВ. Другие нежелательные явления встречаются с той же частотой, что и при использовании других схем лечения АНЦА- СВ. (уровень доказательности 4)

Поскольку сравнительного исследования различных вариантов введения РТМ не проводили, могут быть рекомендованы два режима: $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ в неделю в течение 4 недель или 1000 мг дважды с интервалом в 2 недели (уровень доказательности 4).

Для снижения риска инфузионных реакций введение РТМ осуществляют на фоне премедикации в/в МП 250- 500 мг и антигистаминными препаратами (Хлоропирамина гидрохлорид 20 мг в/м).

В дебюте АНЦА-СВ лечение РТМ сочетают с назначением ГК. Для ускорения эффекта от лечения при проведении первого курса РТМ могут быть назначены высокие дозы ГК в/в или per os. **(уровень доказательности 4)**

Следует избегать рутинного сочетания ЦФ и РТМ, однако при тяжелом течении АНЦА- СВ, в том числе при развитии БПГН, для ускорения лечебного эффекта возможно сочетание РТМ и ЦФ на протяжении одного или нескольких месяцев. Обосновано сочетание РТМ с назначением АЗ или мофетила микофенолата (ММФ) [24].

После лечения РТМ возможно развитие рецидива АНЦА- СВ, в связи с чем пациенты должны находиться под наблюдением с периодическим (1 раз в 2- 4 месяца) определением содержания СД 20 В- клеток в циркуляции. Надежные предикторы развития рецидива АНЦА- СВ не установлены. **(уровень доказательности 3)**

При развитии рецидива АНЦА- СВ после ремиссии, индуцированной РТМ рекомендован повторный курс РТМ, при этом могут быть эффективны более низкие дозы РТМ (500- 1000 мг). **(уровень доказательности 4)** Для снижения риска рецидива можно рассматривать превентивное назначение повторного курса РТМ.

3. Альтернативную иммуносупрессивную терапию назначают больным с рефрактерным или рецидивирующим течением СВ. Результаты РКИ свидетельствуют об эффективности ММФ [25], в/в человеческого иммуноглобулина (0.4 г/кг/сутки в течение 5 дней) [26]. Возможно успешное применение анти- тимоцитарного глобулина [27], ингибитора интерлейкина- 5 (Меполизумаб) при синдроме Черджа- Строс [28], других генно- инженерных биологических препаратов [29].
4. Сочетание стандартной патогенетической терапии и Плазмафереза у больных СВ с тяжелым поражением почек снижает риск развития терминальной почечной недостаточности (до 24% в течение 12 месяцев), но не улучшает общую выживаемость пациентов, что засвидетельствовано результатами РКИ [30].
5. После достижения полной клинико- лабораторной ремиссии длительность поддерживающей терапии должна составлять не менее 24 мес. Рекомендуется использовать комбинацию низких доз ГК и АЗ в дозе 2 мг/кг/сутки с возможным снижением дозы до 1,5 мг/кг/ сутки через год **(уровень доказательности 1В)** [7].

При наличии противопоказаний (или плохой переносимости) для назначения АЗ может быть рекомендован Лефлуномид 20- 40 мг/ сутки **(уровень доказательности 1В)**

[31], у больных АНЦА- СВ без тяжелого поражения почек и легких- МТ 20- 25 мг/неделю [32- 34] (уровень доказательности 2В).

6. ММФ относят к альтернативным препаратам для индукционной [25] или поддерживающей [35] терапии АНЦА-СВ (уровень доказательности 3). Лечение ММФ назначают с дозы 1000 мг/сутки (разделенной на 2 приёма), в случае хорошей переносимости увеличивая до 2000 мг/сутки (в 1- 2 приёма), с продолжительностью не менее 6 месяцев. Поскольку установлены ренопротективные свойства ММФ [36], он может обладать определенными преимуществами при лечении больных с поражением почек.

Основные побочные эффекты ММФ наблюдаются со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, рвота, повышение трансаминаз). Возможно развитие лейкопении, анемии, тромбоцитопении, повышение восприимчивости пациентов к инфекции.

7. У больных гранулематозом с полиангиитом (Вегенера) реконструктивные хирургические операции на ЛОР- органах следует выполнять в неактивную фазу болезни и в центрах, имеющих достаточный опыт их проведения [37].
8. Проведение трансплантации почки больным в стадии терминальной почечной недостаточности ограничено повышенным риском инфекций на фоне применения иммунодепрессантов и тяжёлой атрофии слизистой дыхательных путей при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера). Частота рецидивов болезни после трансплантации снижается до 17% [38], что может быть связано с проведением более активной и длительной иммунодепрессивной терапии. Отмечено, что рецидивы чаще возникают после пересадки почки от донора- родственника. Надежные предикторы развития рецидива в пересаженном органе не установлены.

Рекомендации по лечению пациентов с пурпурой Шенлейна- Геноха.

1. Поскольку доказательная база выбора терапевтической стратегии при пурпуре Шенлейна- Геноха отсутствует до настоящего времени, лечение строится на принципах индивидуального подхода с применением комплексных методов (этиотропная, патогенетическая, симптоматическая терапия и лечение осложнений).
2. Двигательный режим должен быть ограничен на высоте кожной пурпуры, при абдоминальном и суставном синдромах. Следует исключать из диеты облигатные аллергены и продукты, на которые в анамнезе были отмечены аллергические реакции, избегать вакцинаций, проведения проб с бактериальными антигенами. Показана санация хронических очагов инфекции (носоглотка, полость рта, желчные пути, желудок и кишечник) [39].
3. У пациентов с преимущественным поражением кожи эффективно применение Сульфасалазина (500–1000 мг 2 раза в сутки) [40], Колхицина (1–2 мг/ сутки) [41]. Как правило, эффективны ГК [42], однако, их длительное применение при отсутствии вовлечения внутренних органов нежелательно в связи с конкурирующей тяжестью побочных эффектов ГК (уровень доказательности 4).
4. При поражении ЖКТ с интенсивным болевым синдромом, желудочно- кишечным кровотечением, обусловленным васкулитом, показано в/в капельное введение ПЗ 300–500 мг/сутки № 3 с последующим назначением ПЗ per os 0,5 мг/кг/сутки в течение 2–3 недель и быстрым снижением дозы (по 5 мг каждые 3 суток) до полной отмены.
5. При тяжелом поражении почек оправдано применение высоких доз ГК [43- 45], цитостатиков (ЦФ, АЗ, циклоспорина, ММФ) [46- 48] и/или сеансов плазмафереза [49], в/в нормального человеческого иммуноглобулина [50] (уровень доказательности 4):
 - ПЗ внутрь 1 мг/кг в сутки в течение 4–6 недель с последующим снижением дозы по 2,5 мг/нед до полной отмены или в/в пульсовые введения МП 15 мг/кг/сутки ежедневно № 3 повторно каждые 3- 4 недели (всего 6–20 курсов);
 - ЦФ в/в 15 мг/кг 1 раз в 3– 4 недели, № 6–20;
 - плазмаферез, 10–14 сеансов;
 - в/в нормальный человеческий иммуноглобулин 400–1000 мг/кг в течение 1– 5 суток с повторными курсами 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев;
 - имеются сообщения об эффективности при тяжёлом поражении почек комбинации ГК и АЗ, ГК и ЦФ с антиагрегантами (дипиридамолом) и/или антикоагулянтами (гепарин, варфарин);

- при ГН с умеренной протеинурией (0,5–1 г/сутки) обосновано назначение лекарственных средств, влияющих на неиммунные механизмы прогрессирования поражения почек: иАПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II, статинов.

Рекомендации по лечению пациентов СВ крупных сосудов.

1. Для индукции ремиссии при артериите Такаясу и ГКА применяют монотерапию ГК, что позволяет достигать ремиссии и поддерживать ее (**уровень доказательности 3**) [2]. Рекомендовано раннее назначение ГК. Дозы и тактика терапии ГК те же, что и при лечении СВ мелких и средних сосудов.

При тяжелом течении заболевания дозу ГК следует увеличивать до 60- 80 мг/сутки или применять в/в пульсовые введения МП с последующим переходом на прием ПЗ внутрь 20- 30 мг/ сутки. Неотложное в/в пульсовое введение МП рекомендовано при поражении органа зрения, поскольку при раннем активном лечении возможно полное или частичное восстановление зрения [51, 52].

Больным ГКА не следует назначать ГК в альтернирующем режиме, поскольку это может повышать риск рецидива [53]. Если в течение 6 месяцев на фоне приема ПЗ 2,5 мг/сутки клинические проявления ГКА отсутствуют, то лечение может быть прекращено (**уровень доказательности 3**). В случае рецидива ГКА после отмены ГК, при отсутствии симптомов поражения органа зрения или нервной системы могут быть эффективны редуцированные дозы ПЗ (5- 10 мг/ сутки).

2. Применение иммунодепрессантов рассматривают в качестве дополнительной терапии. (**уровень доказательности при ГКА- 1А, при артериите Такаясу- 3**)

Присоединение МТ показано при рефрактерном течении артериита Такаясу (в дозе 20- 25 мг/неделю) [54] и ГКА (10- 15 мг/неделю) в сочетании с ГК. Согласно данным мета анализа, у больных ГКА назначение МТ снижает риск рецидива заболевания и уменьшает кумулятивную дозу ГК [55].

АЗ (2 мг/кг/сутки) назначают в случаях неэффективности или непереносимости МТ.

В случае рефрактерного течения артериита Такаясу может быть эффективно применение ЦФ [56], генно- инженерных биологических препаратов, в частности, ингибиторов ФНО- α [57, 58].

При ГКА сочетанное применение ГК и ингибиторов ФНО- α не рекомендовано, поскольку не снижает риск рецидива заболевания [59].

3. Всем больным ГКА для снижения риска развития цереброваскулярных и кардиоваскулярных катастроф рекомендуется назначать низкие дозы аспирина (75- 150 мг/ сутки) (**уровень доказательности 3**) [60].
4. 70% больных артериитом Такаясу имеют показания для хирургического лечения. Реконструктивные операции сопряжены с меньшим риском рестеноза, чем ангиопластика или стентирование. Оперативные вмешательства следует проводить в

неактивную фазу болезни и в центрах, имеющих достаточный опыт их проведения (уровень доказательности 3) [61].

Библиография.

1. Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M., et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 310- 317.
2. Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M., et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 318- 323.
3. Jennette J., Falk R., Andrassy K., et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994, 37: 187- 192.
4. Basu N., Watts R., Bajema I., et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1744-1750.
5. Falk R., Gross W., Guillevin L., Hoffman G., et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis & Rheum*. 2011; 63: 863- 864.
6. Guillevin L., Cordier J., Lhote F., et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthr. Rheum*. 1997; 40: 2187- 2198.
7. Jayne D., Rasmussen N., Andrassy K., Bacon P., et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36- 44.
8. Lane S., Watts R., Shepstone L., et al. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM* 2005; 98: 97- 111.
9. Bosch X., Guilabert A., Espinosa G., et al. Treatment of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *JAMA*, 2007; 298: 655- 669.
10. Talar-Williams C., Hijazi Y., Walther M., et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. 1996; 124: 477-484.
11. Hoffman G., Kerr G., Leavitt R., et al. Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992; 116: 488- 498.
12. Jones R., Cohen Tervaert J., Hauser T., Luqmani R., et al. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis. *N Engl J Med*, 2010; 363: 211-220.
13. Stone J., Merkel P., Spiera R., et al. RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, 2010; 363: 221- 232.
14. Guerry M-J., Brogan P., Bruce I., D'Cruz D., Harper L., Luqmani R., Pusey C., et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology* 2012; 51: 634- 643.
15. Mazlumzadeh M., Hunder G., Easley K., Calamia K., et al. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 3310- 3318.
16. Maksimowicz-McKinnon K., Clark T., Hoffman G. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 1000- 1009.
17. Guillevin L., Mahr A., Callard P., Godmer P., et al. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 313- 322.
18. Pagnoux C., Seror R., Henegar C., Mahr A., et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis StudyGroup Database. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 616- 626.
19. Langford C. Cyclophosphamide as induction therapy for Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Clinical and Experimental Immunology*, 164; (Suppl. 1): 31- 34.

20. Groot K., Harper L., Jayne D., Suarez L., et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 670- 680.
21. Fauci A., Haynes B., Katz P., Wolff S. Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* 1983; 98: 76- 85.
22. Dønvik K., Omdal R. Churg-Strauss syndrome successfully treated with rituximab. *Rheum Int* 2009; 31: 89- 91.
23. Cartin- Ceba R., Keogh K., Specks U., Sethi S., Fervenza F. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 2865-2871.
24. Бекетова Т.В. Перспективы применения Ритуксимаба при васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Научно-практическая ревматология*, 2010; 4 (приложение 1): 80- 90.
25. Hu W., Liu C., Xie H., Chen H., Liu Z., Li L. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23: 1307- 1312.
26. Jayne D., Chapel H., Adu D., et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA- associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *Q J Med* 2000; 93: 433- 439.
27. Schmitt W., Hagen E., Neumann I., Nowack R., et al. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int* 2004; 65: 1440- 1448.
28. Moosig F., Gross W., Herrman K., et al. Targeting IL-5 in refractory/relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.*
29. Booth A., Harper L., Hammad T., et al. Prospective study of TNFalpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 717- 721.
30. Jayne D., Gaskin G., Rasmussen N., et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2180- 2188.
31. Metzler C., Miehle N., Manger K., et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46: 1087- 1091.
32. Reinhold-Keller E., Fink C., Herlyn K., Gross W., de Groot K. High rate of renal relapse in 71 patients with Wegener's granulomatosis under maintenance of remission with low-dose methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2002; 47: 326- 332.
33. Pagnoux C., Mahr A., Hamidou M., et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2790- 2803.
34. Langford C., Talar-Williams C., Barron K., Sneller M. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: Extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med.* 2003; 114: 463- 469.
35. Hiemstra T., Walsh M., Schmitt W., Jayne D. Randomised controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for maintenance therapy in ANCA-Associated vasculitis (IMPROVE). 1-4th Nov American Society of Nephrology 2009: SA-FC331A.
36. Allison A. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus*, 2005; 14: 2 – 8.
37. Hernández- Rodríguez J., Hoffman G., Koenig C. Surgical Interventions and Local Therapy for Wegener's Granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010; 22: 29- 36.
38. Weidner S., Geuss S., Hafezi- Rächti S., Wonca A., Rupperecht H. ANCA- associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2004; 19: 1403- 1411.
39. Kawasaki Y., Suyama K., Matsumoto A., et al. Efficacy of tonsillectomy plus methylprednisolone pulse therapy for a child with Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Tohoku J Exp Med.* 2007; 211: 291- 295.

40. Zoch-Zwierz W., Tomaszewska B., Wierciński R., Winiecka W., et al. Use of salazopyrin in Schonlein-Henoch disease *Wiad Lek* 1998; 48: 63- 65.
41. Saulsbury F. Successful treatment of prolonged Henoch-Schonlein purpura with colchicine. *Clinical Pediatrics* 2009; 48: 866- 868.
42. Ronkainen, J., Koskimies, O., Ala-Houhala, M., Antikainen, M., et al. Early prednisone therapy in Henoch- Schenlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Pediatrics* 2006; 149: 241- 247.
43. Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 238- 243.
44. Cheng J., Zhang X., Zhang W., He Q., et al. Efficacy and safety of glucocorticoids therapy for IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Nephrology* 2009; 30: 315- 322.
45. Ninchoji, T., Kaito, H., Nozu, K., Hashimura, Y., et al. Treatment strategies for Henoch-Schonlein purpura nephritis by histological and clinical severity. *Pediatric Nephrology* 2011; 26: 563- 569.
46. Tarshish P., Bernstein J., Edelmann C. Henoch-Schonlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide. *Pediatric Nephrology* 2004; 19: 51-56.
47. Singh S., Devidayal Kumar L., Joshi K., Minz R., Datta U. Severe Henoch– Schonlein nephritis: resolution with azathioprine and steroids. *Rheumatology International* 2002; 22: 133- 137.
48. Shin J., Park J., Shin Y., Kim J., et al. Cyclosporin A therapy for severe Henoch–Schonlein nephritis with nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2005; 20: 1093- 1097.
49. Shenoy M., Ognjanovic M., Coulthard M. Treating severe Henoch–Schonlein and IgA nephritis with plasmapheresis alone. *Pediatric Nephrology* 2007; 22: 1167- 1171.
50. Rostoker G., Desvaux-Belghiti D., Pilatte Y., Petit-Phar M., et al. High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch–Schonlein purpura. *Annals of Internal Medicine* 1994; 120: 476–484.
51. Danesh-Meyer H., Savino P., Gamble G. Poor prognosis of visual outcome after visual loss from giant cell arteritis. *Ophthalmology* 2005; 112: 1098- 1103.
52. Hayreh S., Zimmerman B., Kardon R. Visual improvement with corticosteroid therapy in giant cell arteritis. Report of a large study and review of literature. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80: 355- 367.
53. Hunder G., Sheps S., Allen G., et al. Daily and alternate-day corticosteroid regimens in treatment of giant cell arteritis: comparison in a prospective study. *Ann Int Med* 1975; 82: 613- 618.
54. Valsakumar A., Valappil U., Jorapur V., Garg N., et al. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu’s arteritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1793- 1798.
55. Mahr A., Jover J., Spiera R., et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2789- 2797.
56. Shelhamer J., Volkman D., Parrillo J., Lawley T., Johnston M., Fauci A. Takayasu’s arteritis and its therapy. *Ann Intern Med* 1985; 103: 121- 126.
57. Hoffman G., Merkel P., Brasington R., et al. Antitumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2296- 2304.
58. Molloy E., Langford C., Clark T., et al. Antitumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1567- 1569.
59. Hoffman G., Cid M., Rendt- Zagar K., Merkel P., et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 621- 630.
60. Lee M., Smith S., Galor A., et al. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3306- 3309.

61. Dougados M., Betteridge N., Burmester G., Euller- Ziegler L., et al. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1172- 1176.