

# Первый опыт использования флударабина в лечении пациента с рефрактерным течением гранулематоза Вегенера

В.Р. Городецкий, В.И. Васильев, С.Х. Седышев, М.Д. Огородникова, Л.А. Божьева, Е.Л. Насонов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

**Контакты:** Вадим Романович Городецкий [gorodetskiyblood@mail.ru](mailto:gorodetskiyblood@mail.ru)

**Contact:** Vadim Romanovich Gorodetsky [gorodetskiyblood@mail.ru](mailto:gorodetskiyblood@mail.ru)

Поступила 16.12.2011

Гранулематоз Вегенера (ГВ), или гранулематоз с полиангиитом, характеризуется некротизирующим гранулематозным воспалением и некротизирующим васкулитом, поражающим преимущественно мелкие артерии, артериолы, капилляры и венулы [1–4]. Более крупные сосуды редко поражены. Гранулематоз Вегенера нередко начинается с поражения верхних отделов респираторного тракта. Такая лимитированная форма ГВ может в течение длительного времени предшествовать развитию системных поражений. В классическом варианте ГВ поражает верхние дыхательные пути, легкие и почки (генерализованная форма ГВ). Кроме того, ГВ может поражать кожу, центральную и периферическую нервную систему и глаза. При генерализации процесса у больных наблюдаются конституциональные, а также ревматические симптомы (в виде артралгий и миалгий вплоть до развития миозита и неэрозивного артрита) [5, 6]. У 90–98% больных с генерализованной формой ГВ и у 65–70% пациентов с лимитированной формой ГВ выявляют антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) [7]. В 70–80% случаев АНЦА имеют специфичность к протеиназе 3, примерно в 10% случаев – к миелопероксидазе [8, 9]. Этиология заболевания остается неизвестной. Эффективность иммуносупрессивной терапии и наличие АНЦА предполагают аутоиммунный механизм патогенеза [10].

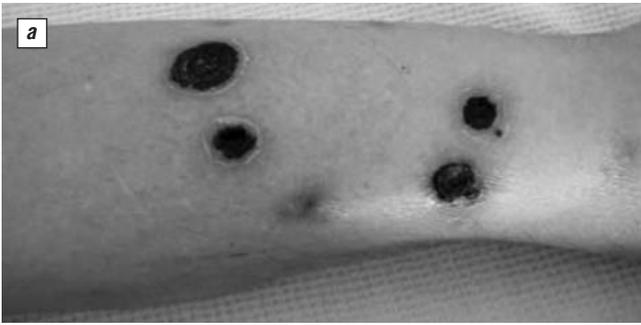
Получение ремиссии является основной задачей индукционной терапии ГВ и в значительной мере определяет качество и продолжительность жизни у этих пациентов. По данным В. Hellmich и соавт. [11], у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, которые рефрактерны к традиционной терапии циклофосфаном и глюкокортикоидами (ГК), использование «терапии спасения» позволяет достигнуть ремиссии только в 35–83% случаев. Стандартов в выборе «терапии спасения» не существует.

Мы приводим описание случая ГВ, рефрактерного к стандартной терапии, который был успешно лечен флударabiном. Флударабин является противоопухолевым препаратом и обладает выраженным иммуносупрессивным эффектом в результате цитотоксического действия как на В-, так и на Т-лимфоциты. Данная терапия, насколько нам известно, не использовалась ранее в лечении ГВ. При-

менение флударабина для лечения нашей пациентки было обсуждено и одобрено на ученом совете ФГБУ «НИИР» РАМН.

*Больная Р., 51 года, после перенесенной острой вирусной инфекции в феврале 2010 г. обратилась к врачу с жалобами на гнойно-геморрагические выделения из носа. При обследовании был установлен диагноз гайморит и начата специфическая терапия. Однако терапия не принесла выраженного эффекта. У пациентки отмечалось прогрессивное снижение слуха. Произошла перфорация правой барабанной перепонки. Сохранялись геморрагические выделения из носа. В июне 2010 г. течение болезни приобрело катастрофичный характер. Больная стала лихорадить (до 39 °С), прогрессировала слабость. На ногах появились эритематозные папулы, которые претерпели прогрессию в язвенно-некротические элементы (рис. 1, а). Наряду с этим у пациентки произошли разрывы лицевого нерва (рис. 2, а), разрушение хряща спинки носа с образованием «седловидной деформации носа», а также появились язвы на слизистой оболочке полости рта. Развилась аносмия и тотальная агевзия. В конце июня 2010 г. больная госпитализирована в ФГБУ «НИИР» РАМН с правильным диагнозом системный васкулит. При обследовании выявлен лейкоцитоз до  $24 \cdot 10^9/\text{л}$ , увеличение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 78 мг/л (норма до 5 мг/л) и повышение уровня антител к протеиназе – 3 до 77,1 Ед/л (норма до 5 Ед/л). Компьютерная томография (КТ) костей лицевого отдела черепа выявила разрушение носовой перегородки и стенок гайморовых пазух (рис. 3), а также признаки пансинусита. КТ легких выявила инфильтраты в паренхиме обоих легких и участки деструкции легочной ткани с образованием полостей (рис. 4, а, б). В связи с жалобами на чувство онемения в ногах по типу «гольф» было проведено электромиографическое исследование, которое выявило сенсорно-моторную аксональную полинейропатию обеих ног. Функция почек была сохранной, мочевого осадок – без особенностей.*

*На основании критериев Американской коллегии ревматологов [12, 13] был установлен диагноз ГВ с поражением верхних отделов дыхательных путей, легких, кожи, нервной системы, ассоциированный с антителами к протеиназе 3. Тяжесть состояния пациентки и быстрая развития симптомов побудили нас к интенсификации стандартной индукционной схемы. Это было осуществлено как добавлением*



**Рис. 1.** Язвенно-некротические поражения у больной Р. с ГВ до (а) и после (б) терапии флударабином



**Рис. 3.** Компьютерная томограмма головы больной Р. Видны признаки деструкции носовой перегородки, стенок гайморовых пазух, признаки пансинусита

**Рис. 2.** Поражение правого лицевого нерва и седловидная деформация носа у больной Р. с ГВ. Состояние до (а) и после (б) терапии флударабином

в протокол лечения ритуксимаба (РТМ), так и интенсификацией режима введения циклофосфана и ГК. В конце июня 2010 г. была начата индукционная терапия (рис. 5). В течение 3 мес пациентка получила внутривенно 6 г циклофосфана (1000 мг каждые 14 дней), 1000 мг РТМ (однократ-

но) и 7500 мг солумедрола (внутривенно в виде пульс-терапии). Наряду с этим она ежедневно принимала метилпреднизолон в дозе 32 мг/сут. На фоне проводимой интенсивной терапии в августе 2010 г. температура нормализовалась, однако общее состояние больной оставалось неудовлетворитель-



Рис. 4 А



Рис. 4 С



Рис. 4 Б

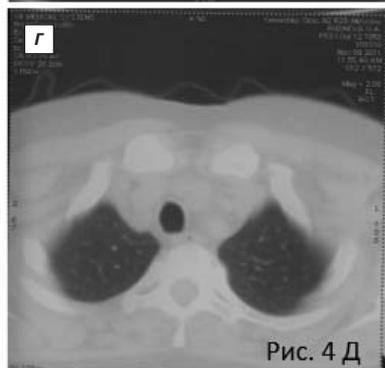


Рис. 4 Д

**Рис. 4.** Компьютерные томограммы легких больной Р. до (а, б) и после (в, г) терапии флударабином



Рис. 5. Схема индукционной терапии больной Р.

ным. Появились жалобы на сильную головную боль, язвенные дефекты на слизистой оболочке полости рта и на ногах не претерпевали регрессии. При обследовании было выявлено снижение уровня антител к протеиназе 3 до 18,9 Ед/л, но отмечалось нарастание уровня СРБ до 108 мг/л. На основании критериев Европейской группы по исследованию васкулитов (EUVAS) течение заболевания расценено как рефрактерное [11, 14, 15]. С 20.09.2011 г. больной была начата терапия флударабином в стандартной дозе 40 мг/м<sup>2</sup> в сутки (расчетная доза 60 мг/сут) перорально 5 дней подряд. Начало следующего курса проводился осмотр пациентки гематологом и ревматологом и выполнялись стандартные исследования: контроль периферической крови, биохимических показателей, СРБ. С целью профилактики пневмоцистной инфекции был назначен бисептол в стандартной дозировке. Перед началом терапии флударабином больной была также проведена прямая проба Кумбса, которая была отрицательна. Уже после первого курса флударабина пациентка отметила выраженную положительную динамику. Исчезли головные боли, улучшилось общее самочувствие, произошла эпителизация язв на слизистой оболочке полости рта, стало отмечаться заживление язвенных дефектов на коже ног. Каждый последующий курс сопровождался дальнейшей положительной динамикой. Больной было проведено шесть курсов терапии флударабином. За время терапии инфекционных эпизодов не наблюдалось. Терапия проводилась амбулаторно. По окончании те-

рапии флударабином отмечалось полное заживление язвенных дефектов (рис. 1, б), произошла значительная регрессия сенсорно-моторной аксональной полинейропатии, уменьшилась выраженность пареза правого лицевого нерва (рис. 2, б), больная частично стала ощущать вкус, улучшился слух, восстановилась трудоспособность. КТ легких продемонстрировала исчезновение инфильтративных теней и полостей распада легочной паренхимы (рис. 4, в, г). Уровень антител к протеиназе 3 снизился до нормальных значений. Уровень СРБ оставался незначительно повышенным — до 14–18 мг/л (норма до 5,0 мг/л).

Общее состояние больной в течение последующих 9 мес наблюдения остается удовлетворительным, уровень антител к протеиназе 3 остается в пределах нормальных значений, уровень СРБ не нарастает. С целью поддержания ремиссии принимает 4 мг метилпреднизолона в сутки.

При естественном течении ГВ медиана выживаемости составляла всего 5 мес после постановки диагноза, и только 12,5 мес для пациентов, получавших монотерапию ГК [16]. Введение в индукционную терапию ГВ циклофосфана радикальным образом изменило прогноз при этом заболевании [17, 18]. При комбинации циклофосфана и стероидов полной ремиссии удается достигнуть у 75% пациентов [19]. Это позволило увеличить медиану выживаемости до 22 лет [20]. Опубликованные в 2010 г. рандомизированные исследования показали, что индукционная терапия РТМ и ГК имеет эффективность, сравнимую с «золотым стандартом» [21, 22]. Данные крупных рандомизированных исследований показывают, что в среднем 4–5% пациентов с АНЦА-ассоцированными васкулитами рефрактерны к проводимой терапии (см. таблицу) [21–25]. Однако некоторые авторы считают, что по ряду причин эти показатели занижены [26]. Прогноз у пациентов, у которых заболевание не контролируется стандартной терапией, определяется ответом на альтернативную терапию. Обзор литературы по лечению рефрактерных АНЦА-ассоцированных васкулитов выявил 17 клинических исследований, посвященных этой проблеме. В качестве терапии исследователи использовали РТМ [27–33], антилимфоцитарный иммуноглобулин [15], алемтузумаб (моноклональное ан-

Количество и процент рефрактерных случаев АНЦА-ассоциированных васкулитов в различных рандомизированных исследованиях

Исследование	Количество рефрактерных случаев/ общее число пациентов	%
CYCLOPS [40]	7/150	4,7
MEPEX [41]	6/137	4,4
NORAM [42]	6/95	6,3
RITUXVAS [17]	1/44	2,3
RAVE [16]	9/197	4,6

титело к CD52) [34], высокие дозы азатиоприна [35], антитела к фактору некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ) [36, 37], деоксиспергуалин [38, 39] и микофенолата мофетил [40]. Трём пациентам с рефрактерным течением АНЦА-ассоциированного васкулита была выполнена аутологичная трансплантация с немиелоаблативным режимом кондиционирования [41, 42]. Вероятность достижения полной ремиссии в этих исследованиях составляла от 26,7 до 100%.

В качестве «терапии спасения» у нашей пациентки мы применили флударабин — галогенизированный аналог аденозина, широко используемый в лечении лимфоидных опухолей. При выборе терапии мы опирались на механизм действия флударабина, данные о патогенезе ГВ, наш собственный опыт использования этого препарата в лечении пациентов с лимфоидными опухолями. Кроме того, мы учитывали, что в индукционной терапии использовался РТМ, хотя и в дозе ниже общепринятой.

Роль гуморального иммунитета в патогенезе ГВ хорошо известна. Признанным серологическим маркером болезни являются антитела, специфично связывающиеся с цитоплазматическими компонентами нейтрофилов и моноцитов (протеиназой 3 и миелопероксидазой). Имеются клинические и экспериментальные доказательства, которые подтверждают патогенетическую роль АНЦА IgG [43, 44]. Гипотетически можно предполагать, что у пациентов с ГВ существует клон В-лимфоцитов, которые являются предшественниками плазматических клеток. Плазматические клетки являются конечным этапом дифференцировки В-лимфоцитов и основным местом синтеза АНЦА IgG.

Ряд фактов указывают на то, что и Т-лимфоциты играют важную роль в патогенезе ГВ. Во-первых, Т-лимфо-

циты выявляются в местах активного гранулематозного воспаления и васкулита [45–50]. Во-вторых, протеиназа 3 стимулирует пролиферацию и высвобождение цитокинов из Т-лимфоцитов [51–54]. В-третьих, распределение подклассов АНЦА IgG (преобладание IgG1 и IgG4 в ряде исследований) также указывает на Т-клеточно-зависимый иммунный ответ [55]. В-четвертых, у больных ГВ наблюдается корреляция между растворимыми маркерами Т-клеточной активации (интерлейкин 2, CD30) и активностью болезни [56, 57]. И, кроме того, у пациентов с ГВ наблюдается избыточная выработка Т-лимфоцитами ФНО  $\alpha$  и  $\gamma$ -интерферона [58].

Флударабин вызывает глубокую и длительную иммуносупрессию посредством деплеции Т- и В-лимфоцитов [59] и ингибирует цитокин-индуцированную активацию STAT1 как в покоящихся, так и в активированных лимфоцитах [60], что может вносить вклад в иммуносупрессивный эффект флударабина. Кроме того, имеются экспериментальные данные, свидетельствующие, что флударабин может оказывать цитостатическое действие и на плазматические клетки [61]. Таким образом, использование флударабина позволяет воздействовать на различные патогенетические звенья ГВ.

Появление в арсенале врача-ревматолога нового эффективного препарата для лечения рефрактерного варианта ГВ представляется нам чрезвычайно важным и многообещающим. Безусловно, требуется дальнейшее накопление данных, что позволит оценить эффективность и безопасность использования флударабина в качестве «терапии спасения» у пациентов с рефрактерными некротизирующими системными васкулитами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wegener F. On generalised septic vessel diseases. *Thorax* 1987;42:918–9.
2. Godman G.C., Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *AMA Arch Path* 1954;58:533–53.
3. Leavitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthr Rheum* 1990;33:1101–7.
4. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference. *Arthr Rheum* 1994;37:187–92.
5. Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y. et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488–98.
6. Reinhold-Keller E., Beuge N., Latza U. et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthr Rheum* 2000;43:1021–32.
7. Yi E.S., Colby T.V. Wegener Granulomatosis. *Semin Diagn Pathology* 2001;18:34–46.
8. Bosch X., Guilbert A., Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet* 2006;368:404–18.
9. Wiik A. Rational use of ANCA in the diagnosis of vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:481–3.
10. Hewins P., Tervaert J.W., Savage C.O. et al. Is Wegener's granulomatosis an autoimmune disease? *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:3–10.
11. Hellmich B., Flossmann O., Gross W.L. et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:605–17.
12. Hunder G.G., Arend W.P., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: Introduction. *Arthr Rheum* 1990;33:1065–7.
13. Bloch D.A., Michel B.A., Hunder G.G. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: patients and methods. *Arthr Rheum* 1990;33:1068–73.
14. Jayne D. Update on the European Vasculitis Study Group trials. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:48–55.
15. Schmitt W.H., Hagen E.C., Neumann I. et al. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int* 2004;65:1440–8.
16. Langford C.A., Hoffman G.S. Wegener's granulomatosis. *Thorax* 2000;54:629–37.
17. Novack S.N., Pearson C.M. Cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1971;284:938–42.
18. Fauci A.S., Wolff S.M. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1973;52:535–61.
19. Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y. et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488–98.
20. Reinhold-Keller E., Beuge N., Latza U. et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthr Rheum* 2000;43:1021–32.
21. Stone J.H., Merkel P.A., Spiera R. et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–32.
22. Jones R.B., Tervaert J.W., Hauser T. et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211–20.
23. de Groot K., Harper L., Jayne D.R. et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:670–80.

24. Jayne D.R., 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;18:2180–8.
25. de Groot K., Rasmussen N., Bacon P.A. et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthr Rheum* 2005;52:2461–9.
26. Rutgers A., Kallenberg C.G.M. Refractory vasculitis. *Autoimmun Rev* 2011;10:702–6.
27. Ramos-Casals M., Garcia-Hernandez F.J., de Ramon E. et al. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:468–76.
28. Jones R.B., Ferraro A.J., Chaudhry A.N. et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthr Rheum* 2009;60:2156–68.
29. Roccatello D., Baldovino S., Alpa M. et al. Effects of anti-CD20 monoclonal antibody as a rescue treatment for ANCA-associated idiopathic systemic vasculitis with or without overt renal involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:S67–S71.
30. Seo P., Specks U., Keogh K.A. Efficacy of rituximab in limited Wegeners granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *J Rheumatol* 2008;35:2017–23.
31. Smith K.G., Jones R.B., Burns S.M., Jayne D.R. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthr Rheum* 2006;54:2970–82.
32. Stasi R., Stipa E., Del Poeta G. et al. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1432–6.
33. Keogh K.A., Ytterberg S.R., Fervenza F.C. et al. Rituximab for refractory Wegeners granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:180–7.
34. Walsh M., Chaudhry A., Jayne D. Long-term follow-up of relapsing/refractory antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis treated with the lymphocyte depleting antibody alemtuzumab (CAMPATH-1 H). *Ann Rheum Dis* 2008;67:1322–7.
35. Benenson E., Fries J.W., Heilig B. et al. High-dose azathioprine pulse therapy as a new treatment option in patients with active Wegeners granulomatosis and lupus nephritis refractory or intolerant to cyclophosphamide. *Clin Rheumatol* 2005;24:251–7.
36. Bartolucci P., Ramanoelina J., Cohen P. et al. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1126–32.
37. 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;15:717–21.
38. Birck R., Warnatz K., Lorenz H.M. et al. 15-Deoxyspergualin in patients with refractory ANCA-associated systemic vasculitis: a six-month open-label trial to evaluate safety and efficacy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:440–7.
39. Flossmann O., Baslund B., Bruchfeld A. et al. Deoxyspergualin in relapsing and refractory Wegeners granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1125–30.
40. Stassen P.M., Tervaert J.W., Stegeman C.A. Induction of remission in active antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2007;66:798–802.
41. Statkute L., Oyama Y., Barr W.G. et al. Autologous nonmyeloablative haematopoietic stem cell transplantation for refractory systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:991–7.
42. Kotter I., Daikeler T., Amberger C. et al. Autologous stem cell transplantation of treatment-resistant systemic vasculitis—a single center experience and review of the literature. *Clin Nephrol* 2005;64:485–9.
43. Schlieben D.J., Korbet S.M., Kimura R.E. et al. Pulmonary-renal syndrome in a newborn with placental transmission of ANCA. *Am J Kidney Dis* 2005;45:758–61.
44. Xiao H., Heeringa P., Hu P. et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002;110:955–63.
45. Bolton W.K., Innes D., Sturgill B.C., Kaiser D.L. T cells and macrophages in rapidly progressive glomerulonephritis: Clinicopathological correlates. *Kidney Int* 1987;32:869–76.
46. Csernok E., Trabandt A., Muller A. et al. Cytokine profiles in Wegener's granulomatosis: predominance of type 1 (Th1) in the granulomatous inflammation. *Arthr Rheum* 1999;42:742–50.
47. Balding C.E.J., Howie A.J., Drake-Lee A.B., Savage C.O.S. Th2 dominance in nasal mucosa in patients with Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Immunol* 2001;125:332–9.
48. Komocsi A., Lamprecht P., Csernok E. et al. Peripheral blood and granuloma CD4+ CD28- T cells are a major source of interferon- $\alpha$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  in Wegener's granulomatosis. *Am J Pathol* 2002;160:1717–24.
49. Cunningham M.A., Huang X.R., Dowling J.P. et al. Effectors of cell-mediated immunity are prominent in “pauci-immune” glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:499–506.
50. Lamprecht P., Moosig F., Csernok E. et al. CD28 negative T cells are enriched in the granulomatous lesions of the respiratory tract in Wegener's granulomatosis. *Thorax* 2001;56:751–7.
51. Van der Woude F.J., van Es L.A., Daha M.R. The role of c-ANCA antigen in the pathogenesis of Wegener's granulomatosis. A hypothesis based on both humeral and cellular mechanisms. *Neth J Med* 1990;36:169–71.
52. Brouwer E., Stegeman C., Muiteima M. et al. T-cell reactivity to proteinase 3 and myeloperoxidase in patients with Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Immunol* 1994;98:448–53.
53. King W.J., Brooks C.J., Holder R. et al. T lymphocyte responses to anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) antigens are present in patients with ANCA associated systemic vasculitis and persist during disease remission. *Clin Exp Immunol* 1998;112:539–46.
54. Popa E.R., Franssen C.F., Limburg P.C. et al. In vitro cytokine production and proliferation of T cells from patients with anti-proteinase 3-and antimyeloperoxidase-associated vasculitis, in response to proteinase 3 and myeloperoxidase. *Arthr Rheum* 2002;46:1894–904.
55. Brouwer E., Tervaert J.W., Horst G. et al. Predominance of IgG1 and IgG4 subclasses of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in patients with Wegener's granulomatosis and clinically related disorders. *Clin Exp Immunol* 1991;83:379–86.
56. Schmitt W.H., Heesen C., Csernok E. et al. Elevated serum levels of soluble interleukin-2 receptor in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthr Rheum* 1992;35:1088–96.
57. Wang G., Csernok E., Gross W.L. High plasma levels of the soluble form of CD30 activation molecule reflect disease activity in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 1997;102:517–23.
58. Ludviksson B.J., Sneller M.C., Chua K.S. et al. Active Wegener's granulomatosis is associated with HLA-DR+ CD4+ T cells exhibiting an unbalanced Th1-type T cell cytokine pattern: reversal with IL-10. *J Immunol* 1998;160:3602–9.
59. Plunkett W., Gandhi V., Cheson B. et al. Cellular pharmacology, mechanisms of action and strategies for combination therapy. In: Cheson B., Keating M., Plunkett W. (eds). *Nucleoside analogs in cancer therapy*. New York: Marcel Dekker, 1997;1–35.
60. Frank D.A., Mahajan S., Ritz J. Fludarabine-induced immunosuppression is associated with inhibition of STAT1 signaling. *Nat Med* 1999;5:444–7.
61. Meng H., Yang C., Ni W. et al. Antitumor activity of fludarabine against human multiple myeloma in vitro and in vivo. *Eur J Haematol* 2007;79:486–93.