

Значение Национального регистра больных АНЦА-ассоциированными системными васкулитами как инновационного инструмента персонифицированной индукционной и поддерживающей терапии

Бекетова Т.В.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова;
TVBEKTVBEK@rambler.ru

Contact: Tatyana Beketova;
TVBEKTVBEK@rambler.ru

Поступила 20.06.16

Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), характеризуются полиорганным поражением, гетерогенностью клинико-иммунологических форм, разнообразием проявлений и на всех этапах требуют качественного взаимодействия между пациентом и врачом. Основой успешной терапии является рациональное и персонифицированное поддержание тонкого баланса между применением научно обоснованного протокола лечения, достаточного для стойкого подавления активности АНЦА-СВ, и одновременным сдерживанием риска осложнений лечения.

В ответ на возросшую потребность в совершенствовании подходов к ведению пациентов с АНЦА-СВ в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой разработан Национальный регистр больных АНЦА-СВ, представляющий собой регулярно обновляемую электронную базу динамического мониторинга больных, который следует рассматривать как инновационный инструмент персонифицированной индукционной и поддерживающей терапии, соответствующий современной концепции «Лечение до достижения цели» (Treat to Target). Основной задачей регистра является стабильное воспроизведение целей терапии АНЦА-СВ, включая поддержание устойчивой ремиссии, снижение частоты неблагоприятных реакций на лечение, контроль коморбидной патологии, достижение высокого качества жизни. Дальнейшее развитие Национального регистра больных АНЦА-СВ как федеральной программы может играть ключевую роль в повышении эффективности здравоохранения больных с редкими и тяжелыми заболеваниями, способствовать развитию информационных и телекоммуникационных медицинских технологий для обеспечения пациентам с АНЦА-СВ возможности неотложной консультативной и лечебной помощи в экспертных центрах, преемственности на разных этапах лечения, уменьшению фармакоэкономических затрат.

Ключевые слова: системный васкулит; антинейтрофильные цитоплазматические антитела; Национальный регистр больных АНЦА-ассоциированными системными васкулитами; динамическое наблюдение; «Лечение до достижения цели».

Для ссылки: Бекетова Т.В. Значение Национального регистра больных АНЦА-ассоциированными системными васкулитами как инновационного инструмента персонифицированной индукционной и поддерживающей терапии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):499-507.

THE VALUE OF THE RUSSIAN NATIONAL REGISTRY OF PATIENTS WITH ANCA-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIS AS AN INNOVATIVE TOOL OF PERSONALIZED INDUCTION AND MAINTENANCE THERAPY Beketova T.V.

Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitides (ANCA-SV) are characterized by multiple organ failure, clinical and immunological heterogeneity, and a variety of manifestations and require a high-quality interaction between the patient and the physician at all stages. Rational and personalized maintenance of a delicate balance between the use of an evidence-based treatment protocol, which is sufficient to secure sustainable suppression of the activity of ANCA-SV, and the simultaneous containment of the risk of treatment adverse events are the mainstay for successful therapy.

In response to the increased need for improved approaches to managing patients with ANCA-SV, the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology has elaborated a National Registry of patients with ANCA-SV, which is a regularly updated electronic database for patient follow-up and should be regarded as an innovative personalized induction and maintenance therapy tool that corresponds with the current treat-to-target concept. The main objective of the registry is to permanently reproduce the goals of therapy for ANCA-SV, as well as to maintain a sustainable remission, to reduce the incidence of treatment adverse events, to monitor comorbidity, and to achieve a high quality of life. Further development of the Russian National Registry of patients with ANCA-SV as a federal program may play a key role in enhancing the effectiveness of health care for patients with rare and severe diseases, contribute to the development of information and telecommunication medical technologies for the provision of ANCA-SV patients with emergency counseling and medical assistance at the expert centers and for that of continuity at different treatment stages, to a reduction in pharmacoeconomic expenses.

Key words: systemic vasculitis; antineutrophil cytoplasmic antibodies; Russian National Registry of patients with ANCA-associated systemic vasculitides; follow-up; treatment-to-target.

For reference: Beketova TV. The value of the Russian National Registry of patients with ANCA-associated systemic vasculitis as an innovative tool of personalized induction and maintenance therapy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):499-507 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-499-507>

Группа системных васкулитов (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), включает гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1]. Они относятся к редким аутоиммунным заболеваниям, на долю которых приходится примерно 20 случаев на 1 млн населения в год [2]. АНЦА-СВ характеризуются полиорганным поражением, гетерогенностью клинико-иммунологических форм, разнообразием проявлений и на всех этапах требуют качественного взаимодействия между пациентом и ревматологом, а также врачами других специальностей. Так, у пациентов с доминирующим тяжелым поражением почек лечение проводится в сотрудничестве с нефрологами и специалистами отделения гемодиализа. При наличии соответствующих нарушений привлекаются оториноларингологи, офтальмологи, кардиологи, гастроэнтерологи, невропатологи, хирурги. Редкость АНЦА-СВ, сложность диагностики и ведения этих заболеваний, мало известных широкому кругу практикующих врачей, приводят к поздней диагностике, неадекватному лечению и ухудшению прогноза.

Ключевая роль в ведении пациентов с АНЦА-СВ несомненно должна принадлежать высококвалифицированным ревматологическим центрам. Так, в международных рекомендациях по диагностике и лечению АНЦА-СВ, разработанных в 2016 г. Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism, EULAR) и Европейской ассоциацией по изучению болезней почек (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA) [3], а также в европейских рекомендациях 2015 г., посвященных стандартам диагностики и лечения ЭГПА [4], на первое место вынесено положение о том, что ведение больных следует осуществлять при непосредственном участии центров, имеющих достаточный опыт работы с СВ. Это мнение обосновано итогами 20-летнего ретроспективного исследования более 100 больных ЭГПА, которое показало, что квалифицированное ведение пациентов ассоциировалось с более мягким течением заболевания и увеличением продолжительности жизни [5]. В рекомендациях Британского общества ревматологов (2014) также было подчеркнуто, что пациенты с АНЦА-СВ должны получать лечение в экспертных центрах, обладающих большим опытом диагностики и лечения СВ с возможностью обращения в них в кратчайшие сроки, отмечена необходимость долгосрочного наблюдения больных АНЦА-СВ и персонализированного подхода, важность включения пациентов в регистры [6]. В 2015 г. к наиболее перспективным направлениям дальнейших исследований европейские эксперты отнесли мониторинг пациентов и развитие международных регистров больных [4].

В ответ на возросшую потребность в совершенствовании подходов к ведению пациентов с АНЦА-СВ в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой при поддержке Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» разработан и с 2011 г. поэтапно внедряется Национальный регистр больных АНЦА-СВ (НРАВ), представляющий собой регулярно обновляемую электронную базу динамического мониторинга больных АНЦА-СВ, к настоящему времени объединившую более

сотни пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом (РТМ) в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и ряде региональных медицинских учреждений. Предварительные результаты НРАВ были опубликованы в 2014 г. [7].

За последние десятилетия существенно видоизменились цели терапии АНЦА-СВ: от сохранения жизни пациентов до поддержания стабильной ремиссии, снижения числа неблагоприятных реакций (НР) лечения, контроля коморбидной патологии и достижения высокого качества жизни. Расширение потенциальных целей терапии АНЦА-СВ во многом стало возможно благодаря появлению новых стратегий лечения.

НРАВ следует рассматривать как инновационный инструмент, в рамках которого эти цели могут быть воспроизводимо достигнуты в соответствии с современной концепцией лечения СВ «до достижения цели» (Treat to Target) [8]. В основе НРАВ лежит регулярная, каждые 3 мес, оценка клинических параметров и небольшого числа как правило рутинных лабораторных показателей (см. таблицу), воспроизводимых в любом центре ревматологии. Участие пациентов в НРАВ позволяет обеспечить преемственность лечения на разных этапах — стационарном и амбулаторном.

Клиническая оценка включает Бирмингемский индекс активности СВ (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) [9], индекс повреждения органов и систем вследствие СВ (Vasculitis Damage Index, VDI) [10], оценку комплаенса и качества жизни по форме SF-36 [11] в версии, валидированной в России [12].

Индексы BVAS и VDI являются общепринятыми международными методами, BVAS используют для оценки эффективности терапии в клинических исследованиях [13], и его снижение до 0 баллов рассматривают как ключевую цель «Лечения до достижения цели» (Treat to Target). Совокупность применяемых в НРАВ методов клинической оценки (BVAS, VDI, SF-36) рекомендована международными экспертами как основа рационального подхода к стандартизации мониторинга больных СВ, выбора оптимального протокола лечения и оценки прогрессирования патологического процесса [14]. Эта концепция была поддержана в рекомендациях EULAR и ERA-EDTA, Британского общества ревматологов [3, 15, 16], но еще не получила широкого распространения в клинической практике.

Качество жизни больных АНЦА-СВ непосредственно связано с активностью заболевания, достижением ремиссии способствует его восстановлению [17]. Снижение этого показателя у больных СВ ассоциируется с пожилым возрастом ($p < 0,01$), женским полом ($p < 0,04$), тяжестью СВ ($p < 0,001$) и небольшой продолжительностью заболевания ($p < 0,02$). При легком течении СВ качество жизни выше ($p < 0,001$) [18]. Интересно, что, по данным тестирования больных АНЦА-СВ с использованием SF-36, наибольшее снижение было зарегистрировано по параметрам физического функционирования (28,6 балла) и ролевого физического функционирования (21,3), в то время как психологическое здоровье и ролевое эмоциональное функционирование были наименее подвержены изменениям; среди психологических компонентов наибольшее снижение отмечено в социальном функционировании (30,6 балла) [11].

План работы Национального регистра больных АНЦА-СВ

Этапы	Включение		Каждые 3 мес наблюдения	
Диагностический блок	Классификационные критерии ГПА и ЭГПА Суррогатные критерии гранулематоза и васкулита			
Клинический блок	Демографические показатели (пол, возраст)			
	BVAS	Объективное обследование, креатинин,	BVAS	Объективное обследование, креатинин,
	VDI	СКФ, протеинурия, мочевой осадок, МСКТ ¹ , ЭхоКГ ² , денситометрия ³	VDI	СКФ, протеинурия, мочевой осадок, МСКТ ¹ , ЭхоКГ ² , денситометрия ³
	SF-36	Валидированная форма SF-36	SF-36	Валидированная форма SF-36
Лабораторный блок	Оценка комплаенса		Оценка комплаенса	
	Факторы неблагоприятного прогноза		Летальность	
	Рутинные тесты	HBsag, aHCV, PB, ВИЧ, проба с туберкулином, общий клинический анализ крови, СРБ, общий белок, белковые фракции, АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, холестерин, глюкоза	Рутинные тесты	Общий клинический анализ крови, СРБ, общий белок, белковые фракции, АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, холестерин, глюкоза, кальций
	Иммунологическое исследование	АНЦА, IgG, CD19+ В-клетки		АНЦА, IgG, CD19+ В-клетки
Лечение	Оценка факторов, влияющих на прогноз АНЦА-СВ и безопасность лечения Персонализированный выбор оптимальной индукционной/поддерживающей терапии, лечения НР и коморбидной патологии		Оценка эффективности и безопасности проводимой терапии	

Примечание. ¹Планово каждые 6–12 мес или при наличии показаний; ²при наличии показаний; ³ежегодно. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ЭхоКГ – эхокардиография, HBsag – HBs-антиген, aHCV – антитела к вирусу гепатита С, PB – реакция Вассермана, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, СРБ – С-реактивный белок, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза.

Для определения BVAS и VDI требуется проведение ряда лабораторных и инструментальных исследований. Следует отметить, что МСКТ и магнитно-резонансная томография (МРТ) не позволяют стандартизировать оценку активности поражения респираторных органов при АНЦА-СВ [20], и разработка соответствующих методов может стать направлением дальнейшего развития. Интересные результаты могут быть получены при внедрении скинтиграфии с мечеными аутологичными лейкоцитами для визуализации активного поражения верхних дыхательных путей (ВДП) при ГПА [21].

Признанные биомаркеры активности и предикторы рецидива АНЦА-СВ до настоящего времени отсутствуют, вопрос о значении АНЦА для мониторинга активности дискутируется. С одной стороны, повышение титра или персистенция АНЦА в период ремиссии, по данным метаанализа, имеет очень ограниченное значение [22]: при значительном повышении титра АНЦА в период ремиссии у 29% пациентов стойко отсутствуют клинические проявления заболевания [23]. С другой стороны, показано, что у АНЦА-негативных больных с ремиссией, индуцированной циклофосфаном (ЦФ), переключение на лечение азатиоприном (АЗА) позволяет поддерживать ремиссию в 80% случаев через 2 года, в 62% – через 4 года, в то время как в АНЦА-позитивных случаях после назначения АЗА ремиссия сохраняется реже: через 2 года – у 58%, через 4 года – у 17% [24]. Отмечено несовпадение клинической ценности разных методов определения АНЦА – непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) и иммуноферментного анализа (ИФА). Так, прогностическое значение увеличения титра АНЦА в отношении риска рецидива для НРИФ с цитоплазматическим типом свечения составляет 57%, для ИФА антител к протеиназе 3 (аПР3) – 71%, для ИФА антител к миелопероксидазе (аМПО) – 100% [23].

Традиционные лабораторные маркеры воспаления, СРБ и СОЭ, при АНЦА-СВ не надежны, поскольку могут отражать присутствие инфекции, особенно часто сопровождающей ГПА, при котором поражение ВДП нередко ассоциировано с носительством *Staphylococcus aureus* [25]. Показатели функции почек СКФ, уровень креатинина, несомненно, важны для оценки активности гломерулонефрита, но могут отражать хроническое повреждение почек вследствие АНЦА-СВ или плохо контролируемой гипертензии. Вместе с тем повышение уровня креатинина в сочетании с изменениями мочевого осадка, без сомнения, свидетельствует об активности АНЦА-СВ и необходимости эскалации терапии.

Таким образом, важное значение приобретает комплексный подход при анализе клинко-лабораторных данных в каждом конкретном случае АНЦА-СВ для выбора оптимальной лечебной стратегии.

Лечение АНЦА-СВ подразделяют на этапы индукционной и поддерживающей терапии. Современное лечение АНЦА-СВ, так же как и онкогематологической патологии, осуществляют в соответствии с протоколами, разработанными в результате систематически и транспарентно развивающегося международного научного процесса и представляющими собой научно обоснованные, ориентированные на практику руководства.

Всем пациентам с дебютом АНЦА-СВ, представляющим угрозу для жизни или риск необратимого повреждения органов, рекомендована стандартная индукционная схема с назначением высоких доз глюкокортикоидов (ГК) и ЦФ или инновационная терапия РТМ (*уровень доказательности 1*) [3, 6, 26]. Монотерапия ГК не оказывает существенного влияния на прогноз АНЦА-СВ, выживаемость больных генерализованным ГПА при монотерапии ГК не превышает трех лет [27].

В соответствии с результатами рандомизированного клинического исследования (РКИ), индукционная терапия ЦФ позволяет достичь ремиссии у 88% больных АНЦА-СВ [28]. Позднее назначение ЦФ в два раза увеличивает риск генерализации ГПА и способствует более тяжелому течению с высокой клинической активностью и персистенции гранулематозного воспаления [29]. Среди причин возможной недостаточной эффективности ЦФ можно отметить запоздалое начало лечения, обусловленное поздней диагностикой, наличие прогностически неблагоприятных вариантов АНЦА-СВ, нарушение схемы индукционной терапии, нередко вынужденное — из-за присоединения инфекционных НР. К предикторам неблагоприятного исхода АНЦА-СВ, помимо инфекции, относят СКФ <15 мл/мин, пожилой возраст больных, высокую клиническую активность и низкий уровень гемоглобина [30, 31].

Системные проблемы в лечении АНЦА-СВ могут быть связаны с неполным выполнением или ошибочным применением в условиях реальной клинической практики научно обоснованных протоколов лечения. Присутствует тенденция к неоправданному применению редуцированных доз ЦФ, увеличению интервала между инфузиями, игнорированию контроля общей кумулятивной дозы ЦФ, недостаточному мониторингу показателей эффективности и безопасности лечения. Во всем мире обращают внимание на рост разрыва между теоретическими знаниями и прикладной деятельностью в медицине [32]. С другой стороны, жесткое внедрение протоколов диагностики и лечения может приводить к сужению врачебного мышления и ошибкам.

Развитие регистра больных АНЦА-СВ как федеральной программы может играть ключевую роль в повышении эффективности лечения редких и тяжелых заболеваний, способствовать развитию информационных и телекоммуникационных медицинских технологий для обеспечения в кратчайшие сроки возможности консультативной и лечебной помощи в экспертных центрах пациентам с вероятным или уточненным АНЦА-СВ, уменьшению фармакоэкономических затрат.

В соответствии с данными недавно опубликованного американского медико-экономического исследования, включившего 2784 больных ГПА и 612 больных МПА [33], в группе больных ГПА с тяжелым рецидивом финансовые расходы в течение 12 мес были существенно выше, чем у пациентов со стойкой ремиссией, что затрагивало как общие расходы на медицинское обслуживание (соответственно 88 065 и 30 682 долл. США; $p < 0,0001$), так и расходы на лекарства (соответственно 61 636 и 15 748 долл. США; $p < 0,0001$). Таким образом, развитие рецидива в 4 раза повышает ежегодные финансовые расходы на лечение ГПА. В сравнении с ГПА, ежегодные расходы на лечение больных МПА были в два раза выше (30 166 и 56 642 долл. США; $p < 0,0001$).

Несмотря на внедрение стандартной терапии ЦФ, риск смерти при АНЦА-СВ повышен в 2,6 раза по сравнению с общей популяцией. Основными причинами смерти в течение первого года являются инфекции (48%) и активность АНЦА-СВ (19%), в дальнейшем основными причинами неблагоприятного исхода наряду с инфекциями (20%) становятся сердечно-сосудистые заболевания (26%) и новообразования (22%) [30]. В исследо-

вании, включившем 255 пациентов с дебютом ГПА, со средней длительностью наблюдения 6,4 года по сравнению с контрольной популяцией смертность больных ГПА в течение первого года заболевания была повышена в 9 раз [отношение рисков (ОР) 9,0; 95% доверительный интервал (ДИ) — 5,8–13,9] за счет инфекций, активности ГПА и почечной недостаточности, особенно у пациентов в возрасте старше 65 лет [ОР=19,9 (95% ДИ 8,8–44,9)]. В последующие 5 лет наблюдения летальность существенно снижалась [ОР=1,68 (95% ДИ 1,08–2,60)] и вновь возрастала [ОР=4,4 (95% ДИ 2,0–9,8)] через 10–15 лет [31].

Высокий риск инфекционных НР является существенной проблемой в лечении АНЦА-СВ. Причины этого могут быть многообразны и включают тяжелое поражение слизистой оболочки ВДП — естественного защитного барьера; деструктивные изменения в легких с формированием полостей распада, склонных к инфицированию; присутствие патологии нейтрофилов, играющих важную роль в защите организма от острых бактериальных и грибковых инфекций. В этих обстоятельствах необходимость длительного лечения ЦФ значительно повышает риск инфекционных НР, в связи с чем, по мнению ведущих экспертов, кумулятивная доза ЦФ не должна превышать 25 г.

Решение проблем стандартного лечения АНЦА-СВ во многом стало возможным после внедрения инновационной анти-В-клеточной терапии РТМ. Начиная с 2011 г., после получения результатов двух РКИ [34, 35] и с учетом данных систематического обзора [36], РТМ был включен в число препаратов первого ряда для индукционной терапии ГПА и МПА наряду с ЦФ [3, 15, 26, 37]. Было доказано, что РТМ (в суммарной дозе 2 г) не уступает ЦФ для индукции ремиссии АНЦА-СВ (*уровень доказательности 1В*) [34, 35] и даже может его превосходить при рецидивирующем течении заболевания [38]. Постепенно накапливается доказательная база эффективности РТМ при ЭГПА (*уровень доказательности 3*) [3, 39, 40].

По предварительным данным НРАВ, через год после начала терапии РТМ частота ремиссий составила 92%, а у 8% больных АНЦА-СВ наблюдалось снижение активности заболевания [6], при этом тяжелые инфекции отмечены у 12% пациентов, в то время как в одном из РКИ серьезные инфекции наблюдались чаще — у 18% пациентов [34].

В дебюте АНЦА-СВ назначение РТМ в качестве терапии первой линии может быть предпочтительно для женщин детородного возраста или пациентов с сопутствующей тяжелой инфекцией, онкологическими заболеваниями [41]. Отмечено, что РТМ обладает преимуществами по сравнению с ЦФ при назначении пациентам пожилого возраста. Так, при проведении индукционного лечения РТМ 31 больному АНЦА-СВ старше 60 лет в 97% случаев была достигнута ремиссия, однолетняя выживаемость составила 100%, отсутствовали инфузионные НР или лейкопения, тяжелые инфекционные НР развились у 16% (у 4 — пневмонии, у одного — *Herpes zoster*) [42].

По данным РКИ, частота НР на фоне лечения РТМ была меньше, чем в группе ЦФ ($p=0,01$), серьезные инфекционные НР наблюдали одинаково часто (7%) [35]. Основными факторами, влияющими на развитие инфекционных

НР у больных, получающих РТМ, являются сопутствующая терапия ГК и цитостатиками, коморбидные состояния и органный недостаток.

Следует подчеркнуть, что основой успешной индукционной терапии является рациональное и персонализированное поддержание тонкого баланса между применением рекомендованного режима, достаточного для стойкого подавления активности АНЦА-СВ, и одновременным сдерживанием риска осложнений лечения. В результате современного лечения летальность в острой фазе АНЦА-СВ удается снизить до 6–26% [34, 35], однако по-прежнему актуальна проблема частых рецидивов АНЦА-СВ, нередко превосходящих по тяжести дебют заболевания, наблюдаются НР лечения, формируются необратимые повреждения органов и систем [10].

АНЦА-СВ свойственно рецидивирующее течение, которое отмечается как после стандартной индукционной терапии ЦФ (у 37–41% больных [23, 24]), так и после применения РТМ. До настоящего времени надежные предикторы рецидива АНЦА-СВ не установлены [3], риск рецидива выше среди больных ГПА (64%) по сравнению с МПА или ЭГПА (35 и 34% соответственно) [43]. К факторам риска рецидива АНЦА-СВ после индукционной терапии РТМ относят эпипопуляционную специфичность АНЦА к PR3 ($p=0,039$), восстановление в циркуляции популяции CD19+ В-клеток в течение 12 мес после последней инфузии РТМ ($p=0,0038$) и возобновление гиперпродукции АНЦА ($p=0,0046$) [44, 45].

Лечение рецидива требует индукционного протокола. Показано, что для пациентов с первым рецидивом АНЦА-СВ с высокой активностью после ремиссии, индуцированной ЦФ, более эффективно и экономически целесообразно присоединение РТМ, чем возобновление терапии ЦФ [46].

Рецидив АНЦА-СВ у пациентов с высокой кумулятивной дозой ЦФ (>20 г) рассматривается как показание для назначения РТМ. Возможность применения РТМ при высокой кумулятивной дозе ЦФ или сопутствующей инфекции отражает существующее убеждение, что РТМ обладает лучшим профилем безопасности, чем ЦФ. Частота НР, включая инфекционные, не увеличивается при повторных курсах РТМ. Представлены данные об эффективном и безопасном использовании РТМ у 8 больных АНЦА-СВ с сопутствующими тяжелыми инфекциями [47]. При назначении РТМ больным пожилого возраста наблюдается снижение частоты инфекционных НР по сравнению с ЦФ [35, 42, 48]. При использовании фиксированных повторных курсов РТМ (1 г каждые 6 мес) лишь у 9% больных АНЦА-СВ отмечено вторичное иммунодефицитное состояние [44]. Вместе с тем накопленный опыт применения РТМ в онкогематологии свидетельствует, что в долгосрочной перспективе лечение РТМ способно вызывать тяжелые инфекции [49], что дает импульс к длительному мониторингу безопасности РТМ.

Риск рецидива АНЦА-СВ сохраняется в долгосрочной перспективе, поэтому после достижения ремиссии требуется длительный регулярный мониторинг состояния пациентов: согласно рекомендациям Британского общества ревматологов, первоначально — через 3 мес, затем — каждые 6 мес, а при сохранении долгосрочной стойкой ремиссии — ежегодно (*уровень до-*

казательности 2B) [6]. Необходимость длительного поддерживающего лечения при АНЦА-СВ подтверждается фактом существенного снижения частоты рецидивов (до 17%) после трансплантации почки на фоне более активной и длительной, чем обычно, иммуносупрессивной терапии [50].

Для поддерживающего лечения АНЦА-СВ применяют низкие дозы ГК, как правило, в сочетании с АЗА [51]. Важность персонализированной редукции ГК подчеркивают данные крупного европейского исследования, продемонстрировавшие, что VDI определяется продолжительностью применения ГК, наряду с возрастом, тяжестью дебюта и частотой рецидивов АНЦА-СВ [52]. На фоне лечения РТМ вероятность отмены ГК выше.

Для снижения риска рецидива можно рассматривать превентивное назначение повторного курса РТМ. Важно, что после повторных курсов РТМ рецидивы наблюдаются реже, чем после единственного курса [44]. В соответствии с рекомендациями Британского общества ревматологов (2014) РТМ может быть использован для поддерживающей терапии АНЦА-СВ с рекомендованной схемой: 1 г каждые 4–6 мес в течение 2 лет [6]. По предварительным данным НРАВ [7], эффективность лечения РТМ также возрастала при повторных курсах, которые назначали в связи с присутствием клинико-иммунологической активности АНЦА-СВ или восстановлением в циркуляции популяции CD19+ В-клеток. При этом отмечена эффективность повторных редуцированных курсов РТМ (0,5–1 г), которые обеспечивали существенное снижение затрат на лечение. В одном из исследований при использовании редуцированного курса РТМ (однократно 375 мг/м²) у 80% пациентов была отмечена полная ремиссия АНЦА-СВ, в 89% случаев — деплеция CD19+ В-клеток ($<0,005$ клеток в 1 мкл) с восстановлением в циркуляции числа CD19+ В-клеток в среднем через 9 мес [53].

В ретроспективном исследовании, обобщившем 10-летний опыт применения РТМ у больных АНЦА-СВ, сроки повторных превентивных курсов РТМ (в общей сложности 138 курсов) определяли количеством В-клеток в циркуляции и уровнем АНЦА, что обеспечило поддержание ремиссии во всех случаях [45]. В другом исследовании при назначении 69 больным АНЦА-СВ повторных курсов РТМ в фиксированной дозе 1 г каждые 6 мес в течение 2 лет во всех случаях поддерживалась ремиссия на фоне низких доз преднизолона (в среднем 2,5 мг/сут). Однако после прекращения лечения в 41% случаев развились рецидивы (в среднем через 34 мес после последней инфузии РТМ) [44].

Не вызывает сомнений связь между активностью АНЦА-СВ и летальностью [30, 31]; вместе с тем установлена еще более выраженная ассоциация между смертностью и прогрессированием необратимого повреждения органов и систем, при значениях VDI ≥ 5 баллов риск летального исхода увеличивается в 6,4 раза [54]. В связи с этим измерение VDI целесообразно использовать для мониторинга больных, а поддержание низких значений VDI может рассматриваться в качестве суррогатной долгосрочной цели терапии АНЦА-СВ. Еще одной задачей мониторинга является контроль коморбидной патологии, включая злокачественные новообразования [55, 56], сердечно-сосудистые заболевания [57, 58], НР лечения [59, 60].

Хорошо известно повреждающее действие ЦФ на слизистую оболочку мочевого пузыря с развитием геморрагического цистита и рака мочевого пузыря, установлена их зависимость от кумулятивной дозы ЦФ [61, 62]. Риск рака мочевого пузыря возрастает при суммарной дозе ЦФ >30 г, и данное заболевание может развиться через продолжительное время после окончания лечения ЦФ [63]. В связи с этим требуется не только тщательное обследование больных с персистирующей гематурией, но и регулярный, неопределенно долгий мониторинг всех больных, ранее получавших лечение ЦФ [3, 6].

Очевидно, что достижения в лечении АНЦА-СВ, которые обеспечивают значительное повышение выживаемости пациентов, будут со временем трансформироваться в новые проблемы, связанные с длительным бременем хронического заболевания с риском рецидива, к чему должны быть готовы специалисты, наблюдающие больных АНЦА-СВ. На этом пути кардинальное улучшение прогноза АНЦА-СВ во многом будет зависеть не только от совершенствования стратегии лечения, включая внедрение инновационных генно-инженерных биологических препаратов, но и от терапевтического сотрудничества врача и пациента, низкое качество которого относят к причинам несоответствия эффективности лекарственных средств по данным РКИ и результатов лечения в условиях реальной клинической практики.

Интерес к проблеме комплаенса (а также близким ему понятиям приверженности лечению и терапевтического сотрудничества) существенно возрос в последние десятилетия в связи с общественно-правовыми изменениями в российской медицине и процессом интеграции с достижениями зарубежной науки [64]. По оценке Всемирной организации здравоохранения, примерно половина всех больных не соблюдают рекомендаций врача, при лечении хронических патологических процессов качество терапевтического сотрудничества ниже, чем при острых заболеваниях.

В международных рекомендациях последних лет обращено внимание на важность образовательных программ для повышения комплаенса и улучшения долгосрочных результатов лечения больных АНЦА-СВ [4, 6]. Известно, что поддержка врачей улучшает приверженность лечению больных СВ [65, 66]. Участие пациентов в НРАВ с длительным динамическим мониторингом несомненно несет образовательные функции и способствует укреплению терапевтического сотрудничества.

В целом, пациенты с СВ характеризуются высоким уровнем комплаенса [67]. С меньшей приверженностью лечению ассоциируется молодой возраст больных СВ ($p < 0,03$) [18, 67], как и у молодых больных ревматоидным артритом, что объясняют их высокой социальной активностью [68]. В исследовании, включившем 228 больных АНЦА-СВ, недостаточный комплаенс ассоциировался, помимо молодого возраста ($p < 0,001$), с женским полом ($p < 0,05$), перенесенными НР лечения ($p < 0,05$) и депрессивным синдромом ($p < 0,001$), при этом клинические особенности и стадия АНЦА-СВ не оказывали влияния [67].

НР лечения ассоциируются с нарушением приверженности лечению [18]. По предварительным данным НРАВ, среди пациентов с серьезными НР часто отмечался

недостаточный комплаенс (75%), а при летальном исходе он присутствовал в 100% случаев. При высокой приверженности лечению частота серьезных НР снижалась до 6,7% [7].

Для достижения устойчивого качественного терапевтического сотрудничества следует учитывать комплекс факторов. Комплаенс взаимосвязан не только с клиническими, психологическими, демографическими, социальными факторами, но и с особенностями организации медицинской помощи, стоимостью лечения. В условиях современной тенденции к сокращению сроков стационарного лечения и длительному амбулаторному лечению может значительно снижаться качество терапевтического сотрудничества, в формировании которого важную роль играют уровень организации медицинской помощи, частота медицинских осмотров [69]. Возможность регулярного диспансерного наблюдения, в свою очередь, зависит от доступности медицинского обслуживания.

Предложенный в НРАВ научно обоснованный протокол мониторинга клинко-иммунологической активности АНЦА-СВ, НР и коморбидной патологии у каждого конкретного пациента позволяет осуществлять персонализированное лечение, оптимальным путем достичь ремиссии, снизить риск НР, предотвратить или смягчить возможные рецидивы, организовать преемственность на разных этапах лечения, обеспечить существенные фармакоэкономические преимущества и стать отправной точкой для дальнейших исследований.

Последующий прогресс лечения, направленного на «достижение цели», в первую очередь будет основываться на уточнении патогенетических механизмов отдельных нозологических форм АНЦА-СВ, что позволит модифицировать лечение, сделав его более целенаправленным и персонализированным, и предложить новые потенциальные терапевтические цели. Так, получены данные, что гены рецепторного пути интерлейкина 7, Т-клеточного рецептора и Т-клеток памяти могут иметь прогностическую ценность в отношении рецидива АНЦА-СВ [70]. Для продвижения в этом направлении уникальная информация может быть предоставлена НРАВ, включая данные банка компонентов крови пациентов с различными клинко-иммунологическими формами АНЦА-СВ, на разных стадиях заболевания.

Основные задачи, решение которых осуществимо при помощи Национального регистра больных АНЦА-СВ

- Оптимизация протоколов индукционного лечения АНЦА-СВ, стандартного с использованием ЦФ или инновационной анти-В-клеточной терапии РТМ.
- Реализация персонализированной поддерживающей терапии ГК, цитостатиками или РТМ.
- Стабильное воспроизведение целей терапии АНЦА-СВ, включая поддержание устойчивой ремиссии, снижение числа НР лечения, контроль коморбидной патологии, достижение высокого качества жизни. Улучшение долгосрочных результатов лечения.
- Обеспечение преемственности лечения на стационарном и амбулаторном этапах ведения больных АНЦА-СВ.

- Совершенствование качества терапевтического сотрудничества врача и пациента.
- Развитие информационных и телекоммуникационных медицинских технологий. Обеспечение в кратчайшие сроки возможности консультативной и лечебной помощи в экспертных центрах пациентам с вероятным или уточненным АНЦА-СВ.
- Создание банка компонентов крови пациентов с различными клинико-иммунологическими формами АНЦА-СВ, на разных стадиях заболевания. Последующее уточнение патогенетических механизмов АНЦА-СВ, которое может способствовать совершенствованию лечения.
- Изучение различных клинических аспектов АНЦА-СВ, включая разработку научно обоснованных стандартов терапии, оптимизацию и планирование фармакоэкономических затрат.

- Осуществление организационно-методической и образовательной роли экспертных центров, в том числе создание врачебного сообщества при участии ревматологов, нефрологов, кардиологов и врачей первичного звена здравоохранения для внедрения единой стратегии диагностики и лечения АНЦА-СВ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия статьи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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;69:1744-50. doi: 10.1136/ard.2009.119032
2. Scott DG, Watts RA. Systemic vasculitis: epidemiology, classification and environmental factors. *Ann Rheum Dis*. 2000 Mar;59(3):161-3. doi: 10.1136/ard.59.3.161
3. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun 23. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
4. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med*. 2015;26(7):545-53. doi: 10.1016/j.ejim.2015.04.022
5. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg–Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):1011-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201531
6. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(12):2306-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket445
7. Бекетова ТВ, Александрова ЕН, Новоселова ТМ и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):147-58 [Beketova TV, Aleksandrova EN, Novoselova TM, et al. Russian experience with using monoclonal antibodies to b-lymphocytes (rituximab) in systemic vasculitides associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (preliminary results of the russian register NORMA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):147-58 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-147-158
8. Luqmani RA. Treat-to-target in vasculitis: is this a sensible approach? *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30 Suppl 73:149-53.
9. Luqmani RA, Bacon PA, Moos RJ, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. 1994 Nov;87(11):671-8.
10. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum*. 1997 Feb;40(2):371-80. doi: 10.1002/art.1780400222
11. Koutantji M, Harrold E, Lane SE, et al. Investigation of quality of life, mood, pain, disability, and disease status in primary systemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2003;49:826-37. doi: 10.1002/art.11471
12. Новик АА, Ионова ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Москва: ОЛМА-ПРЕСС; 2002. 314 с. [Novik AA, Ionov TI. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine* [Guide to the study of quality of life in medicine]. Moscow: Olma-Press; 2002. 314 p.].
13. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, 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. doi: 10.1136/ard.2006.062711
14. Merkel PA, Aydin SZ, Boers M, et al. The OMERACT core set of outcome measures for use in clinical trials of ANCA-associated vasculitis. *J Rheumatol*. 2011 Jul;38(7):1480-6. doi: 10.3899/jrheum.110276
15. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:310-7. doi: 10.1136/ard.2008.088096
16. Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1615-6. doi: 10.1093/rheumatology/kem146a
17. Suka M, Hayashi T, Kobayashi S, et al. Improvement in health-related quality of life in MPO-ANCA-associated vasculitis patients treated with cyclophosphamide plus prednisolone: an analysis of 18 months of follow-up data from the JMAAV study. *Mod Rheumatol*. 2012 Nov;22(6):877-84. doi: 10.1007/s10165-012-0602-4
18. Alexander DS, Hogan SL, Jordan JM, et al. The relationship between peer support, medication adherence, and quality of life among patients with vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Mar-Apr;33(2 Suppl 89):S185-6. Epub 2015 May 26.
19. Walsh M, Mukhtyar C, Mahr A, et al. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jul;63(7):1055-61. doi: 10.1002/acr.20471
20. Allen SD, Harvey CJ. Imaging of Wegener's granulomatosis. *Br J Radiol*. 2007 Sep;80(957):757-65. doi: 10.1259/bjr/34705892
21. Murphy JM, Balan KK, Toms A, et al. Radiolabeled leucocyte imaging in diffuse granulomatous involvement of the meninges

- in Wegener's granulomatosis: scintigraphic findings and their role in monitoring treatment response to specific immunotherapy (humanized monoclonal antilymphocyte antibodies). *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(8):1460-520.
22. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, et al. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis — a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Jan;51(1):100-9. doi: 10.1093/rheumatology/ker280
 23. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum.* 2000 Sep;43(9):2025-33. doi: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<2025::AID-ANR13>3.0.CO;2-O
 24. Slot MC, Tervaert JW, Boomsma MM, Stegeman CA. Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2004 Apr 15;51(2):269-73. doi: 10.1002/art.20234
 25. Stegeman C, Tervaert J, Sluiter W, et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1994;120:12-7. doi: 10.7326/0003-4819-120-1-199401010-00003
 26. 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. *Arthritis Rheum.* 1997;40:2187-98. doi: 10.1002/art.1780401213
 27. Семенкова ЕН. Системные некротизирующие васкулиты. Москва: Русский врач; 2001. 96 с. [Semenkova EN. *Sistemnye nekrotiziruyushchie vaskulity* [Systemic necrotizing vasculitis]. Moscow: Russian doctor; 2001. 96 p.]
 28. Groot K, Harper L, Jayne D, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:670-80. doi: 10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004
 29. Бекетова ТВ. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. Научно-практическая ревматология. 2012; 50(6):19-28 [Beketova TV. Granulomatosis with polyangiitis, which is pathogenetically associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: clinical features. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(6):19-28 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1288
 30. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al.; European Vasculitis Study Group. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):488-94. doi: 10.1136/ard.2010.137778
 31. Luqmani R, Suppiah R, Edwards CJ, et al. Mortality in Wegener's granulomatosis: a bimodal pattern. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Apr;50(4):697-702. doi: 10.1093/rheumatology/keq351
 32. Ollenschläger G, Kirchner H, Fiene M. Leitlinien in der Medizin-scheitern sie an der praktischen Umsetzung? *Der Internist.* 2001;42(4):473-83.
 33. Raimundo K, Farr AM, Kim G, Duna G. Clinical and economic burden of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in the United States. *J Rheumatol.* 2015;42(12):2383-91. doi: 10.3899/jrheum.150479
 34. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al.; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):211-20. doi: 10.1056/NEJMoa0909169
 35. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al.; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221-32. doi: 10.1056/NEJMoa0909905
 36. Guerry M-J, Brogan P, Bruce I, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology.* 2012;51:634-43. doi: 10.1093/rheumatology/ker150
 37. Langford C. Cyclophosphamide as induction therapy for Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Clin Exp Immunol.* 2011 May;164 Suppl 1:31-4. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04364.x
 38. Silva-Fernandez L, Loza E, Martinez-Taboada VM, et al.; Systemic Autoimmune Diseases Study Group of the Spanish Society for Rheumatology (EAS-SER). Biological therapy for systemic vasculitis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Feb;43(4):542-57. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.010. Epub 2013 Aug 24.
 39. Donvik K, Omdal R. Churg-Strauss syndrome successfully treated with rituximab. *Rheum Int.* 2009;31:89-91. doi: 10.1007/s00296-009-1146-6
 40. Cartin-Ceba R, Keogh K, Specks U, et al. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:2865-71. doi: 10.1093/ndt/gfq852
 41. Kronbichler A, Jayne DR. Con: Should all patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis be primarily treated with rituximab? *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Jul;30(7):1075-81. doi: 10.1093/ndt/gfv216
 42. Timlin H, Lee SM, Manno RL, et al. Rituximab for remission induction in elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Aug;45(1):67-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.005
 43. Pagnoux C, Hogan S, Chin H, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: Comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2908-18. doi: 10.1002/art.23800
 44. Alberici F, Smith RM, Jones RB, et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Jul;54(7):1153-60. doi: 10.1093/rheumatology/keu452
 45. Kartin-Seba R, Goldbin J, Keoch KA, et al. Rituximab for remission, induction and maintenance in ANCA-associated vasculitis: a single centered 10-year experience in 108 patients. *Arthritis Rheum.* 2010;62 Suppl 10:680.
 46. Latimer NR, Carroll C, Wong R, et al. Rituximab in combination with corticosteroids for the treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics.* 2014 Dec;32(12):1171-83. doi: 10.1007/s40273-014-0189-z
 47. Gregersen JW, Chaudhry A, Jayne DR, et al. Rituximab for ANCA-associated vasculitis in the setting of severe infection. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(3):207-10. doi: 10.3109/03009742.2012.739638
 48. Bomback AS, Appel GB, Radhakrishnan J, et al. ANCA-associated glomerulonephritis in the very elderly. *Kidney Int.* 2011;79:757-64. doi: 10.1038/ki.2010.489
 49. Van Oers MH, van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol.* 2010;28:2853-8. doi: 10.1200/JCO.2009.26.5827
 50. Weidner S, Geuss S, Hafezi-Rachti S, et al. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1403-11. doi: 10.1093/ndt/gfh161
 51. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349:36-44. doi: 10.1056/NEJMoa020286
 52. Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Glucocorticoid treatment

- and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(3):471-81. doi: 10.1093/rheumatology/keu366
53. Turner-Stokes T, Sandhu E, Pepper RJ, et al. Induction treatment of ANCA-associated vasculitis with a single dose of rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Aug;53(8):1395-403. doi: 10.1093/rheumatology/ket489
 54. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Examination of disease severity in systemic vasculitis from the novel perspective of damage using the vasculitis damage index (VDI). *Br J Rheumatol*. 1998;37:57-63. doi: 10.1093/rheumatology/37.1.57
 55. Talar-Williams C, Hijazi Y, Walther M, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. 1996;124:477-84. doi: 10.7326/0003-4819-124-5-199603010-00003
 56. Hoffman G, Kerr G, Leavitt R, et al. Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992;116:488-98. doi: 10.7326/0003-4819-116-6-488
 57. Стрижаков ЛА, Моисеев СВ, Коган ЕА и др. Поражение сердца при системных васкулитах: патогенетические звенья, значение факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и диагностика. *Терапевтический архив*. 2014;12(2):35-42 [Strizhakov LA, Moiseev SV, Kogan EA, et al. Heart disorders in systemic vasculitis: Pathogenetic links, importance of risk factors for cardiovascular complications and diagnostics. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2014;12(2):35-42 (In Russ.)].
 58. Suppiah R, Judge A, Batra R, et al. A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:588-96. doi: 10.1002/acr.20433
 59. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et al.; European Vasculitis Study (EUVAS) Group. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1036-43. doi: 10.1136/ard.2009.109389
 60. Bosch X, Guilbert A, Espinosa G, et al. Treatment of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *JAMA*. 2007;298:655-69. doi: 10.1001/jama.298.6.655
 61. Le Guenno G, Mahr A, Pagnoux C, et al. Incidence and predictors of urotoxic adverse events in cyclophosphamide-treated patients with systemic necrotizing vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1435-45. doi: 10.1002/art.30296
 62. Knight A, Askling J, Granath F, et al. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1307-11. doi: 10.1136/ard.2003.019125
 63. Monach P, Arnold L, Merkel P. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum*. 2010;62:9-21. doi: 10.1002/art.25061
 64. Данилов ДС. Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(2):4-12 [Danilov D. Therapeutic collaboration (compliance): Content of the definition, mechanisms of formation, and methods of optimization. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(2):4-12 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2-4-12
 65. Carpenter DM, Kadis JA, Devellis RF, et al. The effect of medication-related support on the quality of life of patients with vasculitis in relapse and remission. *J Rheumatol*. 2011;38(4):709-15. doi: 10.3899/jrheum.100808
 66. Pepper JK, Carpenter DM, DeVellis RF. Does adherence-related support from physicians and partners predict medication adherence for vasculitis patients? *J Behav Med*. 2012;35(2):115-23. doi: 10.1007/s10865-012-9405-5
 67. Carpenter DM, Hogan SL, Devellis RF. Predictors of medication non-adherence for vasculitis patients. *Clin Rheumatol*. 2013 May;32(5):649-57. doi: 10.1007/s10067-013-2164-z
 68. Park DC, Hertzog C, Leventhal H, et al. Medication adherence in rheumatoid arthritis patients: older is wiser. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(2):172-83. doi: 10.1111/j.1532-5415.1999.tb04575.x
 69. Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH. Compliance declines between clinic visits. *Arch Intern Med*. 1990;150(7):1509-10. doi: 10.1001/archinte.1990.00390190143023
 70. McKinney EF, Lyons PA, Carr EJ, et al. A CD8+ T cell transcription signature predicts prognosis in autoimmune disease. *Nat Med*. 2010;16(5):586-91, 1p following 591. doi: 10.1038/nm.2130