

Обзор рекомендаций по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов, представленных в 2021 г. Американской коллегией ревматологов и Фондом васкулитов

Т.В. Бекетова^{1,2}, И.Ю. Попов¹, В.В. Бабак¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ 121359, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a
²Central Clinical Hospital of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation 121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 15

Контакты: Бекетова Татьяна Валентиновна, tvbek@rambler.ru

Contacts: Tatiana Beketova, tvbek@rambler.ru

Поступила 15.10.2021
Принята 25.10.2021

Системные васкулиты (СВ), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), относятся к тяжелым жизнеугрожающим аутоиммунным заболеваниям и остаются одной из важнейших проблем практической ревматологии. В статье обсуждаются новые рекомендации Американской коллегии ревматологов и Фонда васкулитов по лечению пациентов с АНЦА-СВ, включая гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), которые были опубликованы в августе 2021 г. Они включают 26 рекомендаций и 5 дополнений для ГПА/МПА, а также 15 рекомендаций и 5 дополнений для ЭГПА, которые стали основанием для предложенных алгоритмов лечения пациентов с ГПА/МПА и ЭГПА. Особое внимание уделяется применению генно-инженерных биологических препаратов.

Ключевые слова: системный васкулит, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, ритуксимаб
Для цитирования: Бекетова ТВ, Попов ИЮ, Бабак ВВ. Обзор рекомендаций по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов, представленных в 2021 г. Американской коллегией ревматологов и Фондом васкулитов. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):684–692.

REVIEW OF GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS, PRESENTED IN 2021 BY THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY/VASCULITIS FOUNDATION

Tatiana V. Beketova^{1,2}, Ivan Yu. Popov¹, Valeriya V. Babak¹

The anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides (AAVs) are a group of severe life-threatening autoimmune diseases, and one of the most important problems in practical rheumatology. This article discusses 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of AAVs, including granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA), and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). The guideline features 26 recommendations and 5 upgraded position statements for GPA/MPA, as well as 15 recommendations and 5 upgraded position statements for EGPA, which became the basis for the proposed algorithms for the treatment of patients with GPA/MPA and EGPA. Particular attention has been paid to the use of biologics.

Key words: systemic vasculitis, antineutrophil cytoplasmic antibodies, granulomatosis with polyangiitis (Wegener's), microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, rituximab

For citation: Beketova TV, Popov IYu, Babak VV. Review of guideline for the management of ANCA-associated vasculitis, presented in 2021 by the American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):684–692 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2021-684-692

Системные васкулиты (СВ), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), представляют собой группу иммуновоспалительных ревматических заболеваний, включающую гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА). АНЦА-СВ относятся к тяжелым жизнеугрожающим аутоиммунным заболеваниям и остаются одной из важнейших проблем практической ревматологии.

В августе 2021 г. группой экспертов — членов Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) — в сотрудничестве с Фондом васкулитов (VF, Vasculitis Foundation) были опубликованы обновленные рекомендации [1] по лечению пациентов с АНЦА-СВ. Эти рекомендации являются очередным этапом в развитии стратегий лечения АНЦА-СВ и стали результатом

систематизированного обобщения современных научных достижений и клинического опыта. Особо важное место заняли вопросы применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

В процессе предварительной работы командой экспертов были подготовлены систематические обзоры литературы по заранее определенным вопросам, сформулированным по структуре PICO (Populations, Interventions, Comparators, Outcomes — пациенты, вмешательство, сравнение, исход). В дальнейшем 16 членов жюри, включая 9 взрослых ревматологов, 5 детских ревматологов и 2 пациентов, после рассмотрения и обсуждения представленных сведений приняли участие в голосовании по каждой рекомендации. В соответствии с системой классификации и оценки качества рекомендаций GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) доказательства, основанные

на результатах рандомизированных клинических исследований (РКИ), были отнесены к высокому уровню достоверности; рекомендации, опирающиеся на результаты наблюдательных исследований, — к низкому уровню достоверности.

Предложенные 26 рекомендаций и 5 дополнений для ГПА/МПА, а также 15 рекомендаций и 5 дополнений для ЭГПА (табл. 1, 2) освещают широкий круг вопросов индукционной и поддерживающей терапии, применения ГИБП, а также альтернативных методов лечения. В результате обобщения рекомендаций авторами были предложены два алгоритма лечения для пациентов с АНЦА-СВ: общий для ГПА и МПА (рис. 1) и отдельный — для ЭГПА (рис. 2).

Новые рекомендации ACR/VF-2021 направлены на повышение эффективности терапии и улучшение прогноза АНЦА-СВ, потенциально жизнеугрожающих заболеваний. Рекомендации предназначены для оказания помощи врачам в выборе оптимальной схемы терапии для каждого конкретного пациента. Подчеркивается, что при этом следует принимать во внимание не только клинический вариант и степень активности АНЦА-СВ,

но и наличие сопутствующих заболеваний, переносимость предшествующей терапии, предпочтения самого пациента, а также его функциональную активность и обстоятельства жизни на данном этапе лечения.

Целью данной публикации является общая характеристика основных положений рекомендаций ACR/VF-2021.

Индукция ремиссии впервые диагностированного прогрессирующего или персистирующего АНЦА-СВ, жизнеугрожающего или с поражением жизненно важных органов (например, диффузное альвеолярное кровотечение, гломерулонефрит, васкулит центральной нервной системы, множественный мононеврит, поражение сердца, ишемическое поражение брыжейки и конечностей), лечение рефрактерного АНЦА-СВ

В последние годы все более значительное место в лечении дебюта различных нозологических форм АНЦА-СВ занимают ГИБП. При ГПА и МПА

Таблица 1. Рекомендации ACR/VF-2021 по лечению ГПА и МПА [1]

Рекомендации/дополнения	Уровень доказательности
Индукция ремиссии впервые диагностированного прогрессирующего или персистирующего АНЦА-СВ (ГПА/МПА), жизнеугрожающего или с поражением жизненно важных органов	
Рекомендация 1: рекомендован ритуксимаб (РТМ) вместо циклофосфана (ЦФ). РТМ взрослым: в/в 375 мг/м ² еженедельно № 4; или 1000 мг дважды с интервалом 2 недели. РТМ детям: 375 мг/м ² еженедельно № 4; или 575 мг/м ² для пациентов с площадью поверхности тела ≤1,5 м ² , или 750 мг/м ² для пациентов с площадью поверхности тела >1,5 м ² ; не более 1000 мг за одно введение дважды с интервалом 2 недели. ЦФ взрослым: не более 2 мг/кг/сут. (внутри) в течение 3–6 месяцев; или в/в 15 мг/кг каждые 2 недели № 3, далее — каждые 3 недели не менее 3 раз.	От очень низкого до умеренного
Рекомендация 2: для ГПА/МПА с быстро прогрессирующим гломерулонефритом (БПГН) НЕ рекомендовано рутинное включение в схему индукционного лечения плазмафереза (ПА).	От низкого до высокого
Рекомендация 3: для ГПА/МПА с диффузным альвеолярным кровотечением НЕ рекомендовано включение в схему индукционного лечения ПА.	От низкого до высокого
Дополнение: в начале лечения глюкокортикоиды (ГК) могут быть назначены в виде пульс-терапии либо внутри в высоких дозах. Пульс-терапия ГК взрослым: метилпреднизолон (МП) в/в 500–1000 мг/сут. на протяжении 3–5 дней. Пульс-терапия ГК детям: МП в/в 30 мг/кг/сут. (не более 1000 мг/сут.) на протяжении 3–5 дней. Высокие дозы ГК внутри взрослым: эквивалентно преднизолону 1 мг/кг/сут., не более 80 мг/сут. Высокие дозы ГК внутри детям: преднизолон 1–2 мг/кг/сут. (не более 60 мг/сут.).	От очень низкого до умеренного
Рекомендация 4: предпочтительно применение редуцированных, нежели стандартных, доз ГК.	От очень низкого до умеренного
Индукция ремиссии впервые диагностированного, прогрессирующего или персистирующего АНЦА-СВ (ГПА/МПА), НЕ угрожающего жизни или без поражения жизненно важных органов	
Рекомендация 5: назначение метотрексата (МТ) следует предпочесть использованию ЦФ или РТМ. МТ внутрь или подкожно до 25 мг/нед.	От очень низкого до умеренного
Рекомендация 6: комбинированную терапию МТ с ГК следует предпочесть монотерапии ГК.	Низкий
Рекомендация 7: сочетанную терапию МТ с ГК следует предпочесть использованию комбинаций азатиоприна (АЗА) с ГК или микофенолата мофетила (ММФ) с ГК. АЗА: внутрь до 2 мг/кг/сут. ММФ: внутрь до 1500 мг дважды в сутки.	Низкий
Рекомендация 8: сочетанную терапию МТ с ГК следует предпочесть использованию комбинации триметоприма/сульфаметоксазола с ГК.	Низкий
Поддержание ремиссии АНЦА-СВ (ГПА/МПА)	
Рекомендация 9: пациентам с жизнеугрожающим ГПА/МПА или с поражением жизненно важных органов после достижения ремиссии в результате терапии ЦФ или РТМ предпочтительно получать поддерживающее лечение РТМ, нежели МТ или АЗА. РТМ взрослым: в/в 500 мг каждые 6 мес., или 1000 мг каждые 4 мес., или другие дозы. РТМ детям: 250 мг/м ² каждые 6 мес. или другие дозы. МТ внутрь или подкожно до 25 мг/нед. АЗА внутрь до 2 мг/кг/сут.	От очень низкого до умеренного
Рекомендация 10: пациентам с ГПА/МПА, получающим РТМ, для поддержания ремиссии рекомендовано повторное плановое введение РТМ вместо определения необходимости повторной инфузии РТМ в зависимости от титра АНЦА и количества CD ¹⁹⁺ -В-клеток в циркуляции	От очень низкого до низкого

Рекомендации/дополнения	Уровень доказательности
<i>Рекомендация 11:</i> у пациентов с жизнеугрожающим ГПА/МПА или с поражением жизненно важных органов после достижения ремиссии в результате терапии ЦФ или РТМ предпочтительно использовать для поддерживающего лечения МТ или АЗА, нежели ММФ	От очень низкого до умеренного
<i>Рекомендация 12:</i> пациентам с жизнеугрожающим ГПА/МПА или с поражением жизненно важных органов после достижения ремиссии в результате терапии ЦФ или РТМ поддерживающее лечение предпочтительно проводить МТ или АЗА, нежели лефлуномидом.	От очень низкого до низкого
<i>Рекомендация 13:</i> пациентам с ремиссией ГПА поддерживающее лечение предпочтительно проводить МТ или АЗА, нежели триметопримом/сульфаметоксазолом.	От очень низкого до низкого
<i>Рекомендация 14:</i> пациентам с ремиссией ГПА в качестве поддерживающего лечения НЕ рекомендовано присоединять триметоприм/сульфаметоксазол к другим препаратам (РТМ, АЗА, МТ, и т. д.).	От низкого до среднего
<i>Рекомендация 15:</i> пациентам с ГПА/МПА, получающим поддерживающее лечение РТМ, при гипогаммаглобулинемии (IgG<3 г/л) и рецидивирующих инфекциях рекомендовано применение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ).	Очень низкий
<i>Дополнение:</i> при ГПА/МПА продолжительность поддерживающей терапии без использования ГК должна определяться клиническим состоянием и предпочтениями пациента.	От низкого до среднего
<i>Дополнение:</i> при ГПА/МПА продолжительность поддерживающей терапии ГК должна определяться клиническим состоянием и предпочтениями пациента.	От низкого до среднего
Лечение рецидива АНЦА-СВ (ГПА/МПА)	
<i>Рекомендация 16:</i> у пациентов с рецидивом ГПА/МПА, жизнеугрожающим или с поражением жизненно важных органов, не получавшим ранее РТМ, для повторной индукции ремиссии предпочтителен РТМ, нежели ЦФ.	Низкий
<i>Рекомендация 17:</i> у пациентов с рецидивом ГПА/МПА, жизнеугрожающим или с поражением жизненно важных органов, получавшим лечение РТМ, для повторной индукции ремиссии переключение с РТМ на ЦФ следует предпочесть дополнительному назначению РТМ.	Очень низкий
Лечение рефрактерного АНЦА-СВ (ГПА/МПА)	
<i>Рекомендация 18:</i> при рефрактерном к ЦФ или РТМ жизнеугрожающем или с поражением жизненно важных органов ГПА/МПА использованию комбинации ЦФ и РТМ следует предпочесть переключение на другое лечение.	Очень низкий
<i>Рекомендация 19:</i> при рефрактерном ГПА/МПА рекомендовано присоединение ВВИГ.	От низкого до среднего
Лечение объемных образований при АНЦА-СВ (ГПА)	
<i>Дополнение:</i> при ГПА с поражением придаточных пазух носа можно рассматривать промывание носовых ходов и местную терапию (антибиотики, лубриканты, ГК).	От очень низкого до низкого
<i>Рекомендация 20:</i> пациентам с ремиссией ГПА и перфорацией носовой перегородки и/или седловидной деформацией носа рекомендовано реконструктивное оперативное вмешательство при желании пациента.	Низкий
<i>Рекомендация 21:</i> у пациентов с ГПА и активным подслизистым и/или эндобронхиальным воспалением со стенозом предпочтительна иммуносупрессивная терапия, нежели хирургическое лечение.	Низкий
<i>Рекомендация 22:</i> у пациентов с ГПА и объемными образованиями (псевдотумор орбиты, образования околоушных желез, головного мозга или легких) предпочтительна иммуносупрессивная терапия, нежели хирургическое лечение в сочетании с иммуносупрессивной терапией.	От очень низкого до низкого
Прочее	
<i>Рекомендация 23:</i> при ГПА/МПА НЕ рекомендовано назначение иммуносупрессивной терапии только на основании результатов определения титра АНЦА.	Очень низкий
<i>Рекомендация 24:</i> пациентам с ГПА, получающим РТМ или ЦФ, рекомендована профилактика пневмонии, ассоциированной с <i>Pneumocystis jirovecii</i> .	Низкий
<i>Рекомендация 25:</i> пациентам с ремиссией ГПА/МПА в терминальной стадии хронической болезни почек рекомендовано обследование для решения вопроса о трансплантации почки.	Низкий
<i>Рекомендация 26:</i> пациентам с впервые диагностированным, прогрессирующим или персистирующим ГПА/МПА при наличии противопоказаний к стандартной иммуносупрессивной терапии (сепсис, беременность) рекомендовано применение ВВИГ.	Низкий
<i>Дополнение:</i> для пациентов с ГПА/МПА и венозными тромбозами оптимальные сроки продолжительности терапии антикоагулянтами не определены.	Очень низкий
Примечание: АCR – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); VF – Фонд васкулитов (Vasculitis Foundation); АНЦА-СВ – системный васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; ГПА – гранулематоз с полиангиитом; МПА – микроскопический полиангиит; РТМ – ритуксимаб; ЦФ – циклофосфан; в/в – внутривенно; БПГН – быстропрогрессирующий гломерулонефрит; ПА – плазмаферез; ГК – глюкокортикоиды; МП – метилпреднизолон; МТ – метотрексат; АЗА – азатиоприн; ММФ – микофенолата мофетил; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин	

Таблица 2. Рекомендации ACR/VF-2021 по лечению ЭГПА [1]

Рекомендации/дополнения	Уровень доказательности
Индукция ремиссии впервые диагностированного прогрессирующего или персистирующего ЭГПА, жизнеугрожающего или с поражением жизненно важных органов	
<i>Дополнение:</i> в начале лечения глюкокортикоиды (ГК) могут быть назначены в виде пульс-терапии либо внутрь в высоких дозах. Пульс-терапия ГК взрослым: метилпреднизолон (МП) в/в 500–1000 мг/сут. на протяжении 3–5 дней. Пульс-терапия ГК детям: МП в/в 30 мг/кг/сут. (не более 1000 мг/сут.) на протяжении 3–5 дней. Высокие дозы ГК внутрь взрослым: эквивалентно преднизолону 1 мг/кг/сут., не более 80 мг/сут. Высокие дозы ГК внутрь детям: преднизолон 1–2 мг/кг/сут. (не более 60 мг/сут.).	Очень низкий

Рекомендации/дополнения	Уровень доказательности
Дополнение: рекомендованы циклофосфан (ЦФ) или ритуксимаб (РТМ). РТМ взрослым: в/в 375 мг/м ² еженедельно № 4; или 1000 мг дважды с интервалом 2 недели. РТМ детям: 375 мг/м ² еженедельно № 4; или 575 мг/м ² для пациентов с площадью поверхности тела ≤1,5 м ² , или 750 мг/м ² для пациентов с площадью поверхности тела >1,5 м ² ; не более 1000 мг на одно введение дважды с интервалом 2 недели. ЦФ взрослым: не более 2 мг/кг/сут. (внутрь) в течение 3–6 месяцев; или в/в 15 мг/кг каждые 2 недели № 3, далее – каждые 3 недели не менее 3 раз.	Очень низкий
Рекомендация 1: назначение ЦФ или РТМ следует предпочесть использованию меполизумаба.	Низкий
Индукция ремиссии впервые диагностированного, прогрессирующего или персистирующего ЭГПА, НЕ угрожающего жизни или без поражения жизненно важных органов (например, проявляющегося астмой, легкими системными симптомами, неосложненным поражением кожи, нетяжелым артритом)	
Рекомендация 2: использование меполизумаба в сочетании с ГК следует предпочесть назначению метотрексата (МТ), азатиоприна (АЗА) или микофенолата мофетила (ММФ) в сочетании с ГК. Меполизумаб: 300 мг п/к каждые 4 недели. МТ: внутрь или п/к до 25 мг/нед. АЗА: внутрь до 2 мг/кг/сут. ММФ: внутрь до 1500 мг дважды в сутки.	От очень низкого до низкого
Рекомендация 3: назначение МТ, АЗА или ММФ в сочетании с ГК следует предпочесть монотерапии ГК.	Низкий
Рекомендация 4: назначение МТ, АЗА или ММФ в сочетании с ГК следует предпочесть использованию ЦФ или РТМ в сочетании с ГК.	От очень низкого до низкого
Поддержание ремиссии ЭГПА	
Рекомендация 5: пациентам с жизнеугрожающим ЭГПА или с поражением жизненно важных органов после достижения ремиссии в результате терапии ЦФ предпочтительно получать поддерживающее лечение МТ, АЗА, ММФ, нежели РТМ.	Очень низкий
Рекомендация 6: пациентам с жизнеугрожающим ЭГПА или с поражением жизненно важных органов после достижения ремиссии предпочтительно получать поддерживающее лечение МТ, АЗА или ММФ в сочетании с ГК, нежели меполизумабом.	Очень низкий
Дополнение: при ЭГПА продолжительность поддерживающей терапии ГК должна определяться клиническим состоянием и предпочтениями пациента.	От очень низкого до низкого
Лечение рецидива ЭГПА	
Рекомендация 7: у получавших лечение ЦФ пациентов с рецидивом ЭГПА, жизнеугрожающим или с поражением жизненно важных органов, для повторной индукции ремиссии назначение РТМ следует предпочесть использованию ЦФ.	Очень низкий
Рекомендация 8: у получавших РТМ пациентов с рецидивом ЭГПА, жизнеугрожающим или с поражением жизненно важных органов, для повторной индукции ремиссии продолжение лечения РТМ следует предпочесть назначению ЦФ. РТМ взрослым: в/в 500 мг каждые 6 мес., или 1000 мг каждые 4 мес., или другие дозы. РТМ детям: 250 мг/м ² каждые 6 мес. или другие дозы.	Очень низкий
Рекомендация 9: при рецидиве ЭГПА с астмой и/или поражением придаточных пазух носа, развившемся на фоне терапии МТ, АЗА или ММФ, предпочтительно добавить меполизумаб, нежели изменять схему проводимого лечения.	Очень низкий
Рекомендация 10: при рецидиве ЭГПА с астмой и/или поражением придаточных пазух носа, развившемся на фоне монотерапии низкими дозами ГК, лучше добавить меполизумаб, нежели МТ, АЗА или ММФ.	Очень низкий
Рекомендация 11: у пациентов с ЭГПА и высоким сывороточным уровнем IgE при рецидиве, протекающем с астмой и/или поражением придаточных пазух носа, развившемся на фоне терапии МТ, АЗА или ММФ, предпочтительно присоединение меполизумаба, нежели омализумаба.	Очень низкий
Прочее	
Рекомендация 12: пациентам с впервые выявленным ЭГПА, получающим ингибиторы лейкотриена, рекомендовано продолжение данной терапии.	Очень низкий
Дополнение: применение ингибиторов лейкотриена не противопоказано при ЭГПА с обострением астмы и/или поражением придаточных пазух носа.	Очень низкий
Рекомендация 13: в период установления диагноза пациентам с ЭГПА рекомендовано выполнение эхокардиографии.	Очень низкий
Рекомендация 14: для выбора схемы индукционной терапии при ЭГПА рекомендовано руководствоваться шкалой факторов неблагоприятного прогноза (FFS, Five-Factor Score) [2].	Очень низкий
Дополнение: при ЭГПА с поражением придаточных пазух носа можно рассматривать промывание носовых ходов и местную терапию (антибиотики, лубриканты, ГК).	Очень низкий
Рекомендация 15: пациентам с ЭГПА, получающим РТМ или ЦФ, рекомендована профилактика пневмонии, ассоциированной с <i>Pneumocystis jirovecii</i> .	Низкий

Примечание: ACR – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); VF – Фонд васкулитов (Vasculitis Foundation); ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; ГК – глюкокортикоиды; МП – метилпреднизолон; в/в – внутривенно; ЦФ – циклофосфан; РТМ – ритуксимаб; МТ – метотрексат; АЗА – азатиоприн; ММФ – микофенолата мофетил; п/к – подкожно; FFS – шкала факторов неблагоприятного прогноза (Five-Factor Score)

высокая эффективность индукционной терапии с применением ритуксимаба (РТМ), химерного моноклонального антитела к CD20-маркеру, продемонстрирована в двух РКИ – RAVE и RITUXVAS [3, 4]. Результаты, полученные в этих РКИ, более 10 лет назад стали основанием для регистрации РТМ по данным показаниям. Примерно

в это же время, в 2010 г., были опубликованы первые результаты успешного применения для лечения ЭГПА другого ГИБП – ингибитора интерлейкина (ИЛ) 5 меполизумаба [5]. На основании результатов, полученных в 2017 г. в двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ III фазы MIRRA [6], меполизумаб для подкожного введения в дозе

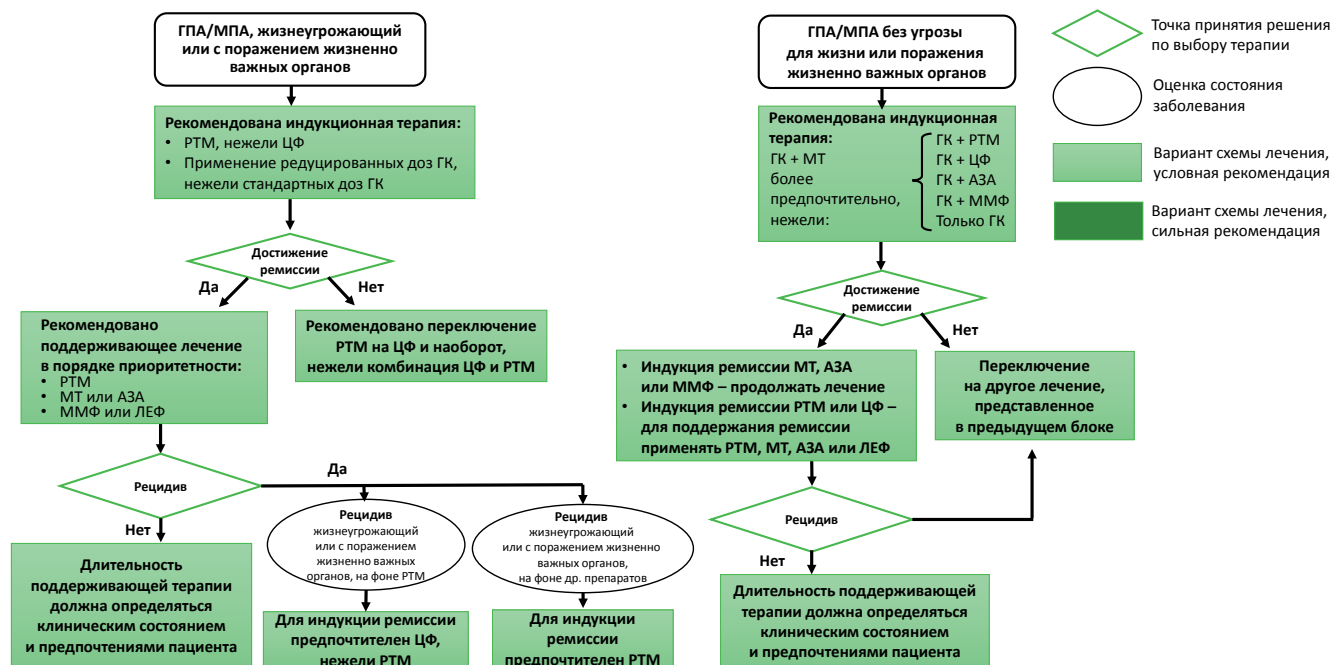


Рис. 1. Ключевые рекомендации по лечению ГПА/МПА, предложенные ACR/VF [1]: ГПА – гранулематоз с полиангиитом; МПА – микроскопический полиангиит; РТМ – ритуксимаб; ЦФ – циклофосфан; ГК – глюкокортикоиды; МТ – метотрексат; АЗА – азатиоприн; ММФ – микрофенолата мофетил; ЛЕФ – лефлунамид

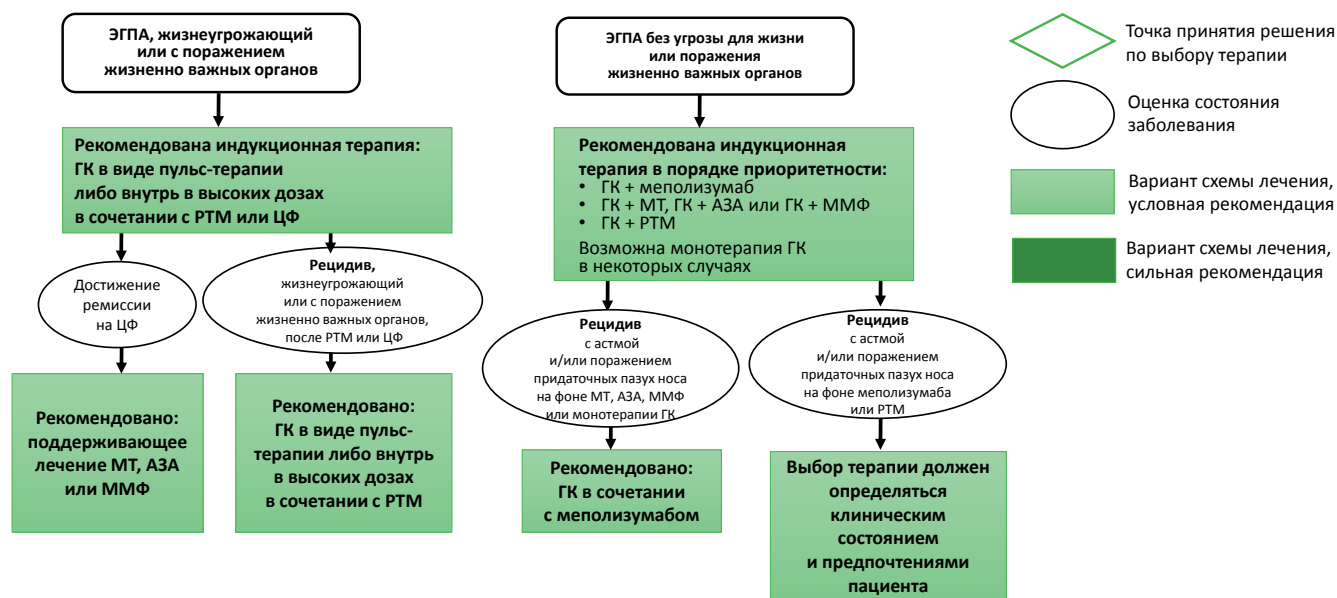


Рис. 1. Ключевые рекомендации по лечению ЭГПА, предложенные ACR/VF [1]: ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; ГК – глюкокортикоиды; РТМ – ритуксимаб; ЦФ – циклофосфан; МТ – метотрексат; АЗА – азатиоприн; ММФ – микрофенолата мофетил

300 мг был одобрен для лечения ЭГПА в 2017 г. в США и в 2019 г. – в Российской Федерации.

В представленных рекомендациях для лечения дебюта прогрессирующего или персистирующего ГПА/МПА, жизнеугрожающего или с поражением жизненно важных органов, рассматривается с умеренно низким уровнем доказательности приоритетность применения РТМ вместо циклофосфана (ЦФ). При ЭГПА назначение РТМ получило очень низкий уровень доказательности, что обусловлено несколькими обстоятельствами. В опубликованные исследования РТМ не включали группу пациентов с ЭГПА, который по-прежнему остается наименее изученным

вариантом АНЦА-СВ, что связано с его относительной редкостью, клинико-иммунологической вариативностью, фенотипическими отличиями от ГПА и МПА. Тем не менее, в недавно опубликованных двух систематических обзорах, посвященных применению РТМ при ЭГПА [7, 8], продемонстрирована эффективность индукционной терапии РТМ у пациентов с дебютом ЭГПА или его рецидивом; при этом особо отмечена эффективность такого лечения при АНЦА-позитивных случаях заболевания.

Приоритетность меполизумаба перед РТМ или ЦФ в дебюте ЭГПА тяжелого течения характеризуется низким уровнем доказательности. Это связано с тем, что пациенты

с тяжелым течением ЭГПА не были включены в регистрационное РКИ MIRRA [6]. Следует отметить, что, в отличие от ГПА и МПА, для ЭГПА до настоящего времени проведено очень небольшое число РКИ. Таким образом, рекомендации для ЭГПА опираются на менее качественные доказательства, включая экспертное мнение. Для выбора схемы индукционной терапии в каждом конкретном случае ЭГПА рекомендовано руководствоваться шкалой пяти факторов неблагоприятного прогноза (FFS, Five-Factor Score) [2], разработанной для оценки прогноза некротизирующего системного васкулита и выявления изменений, связанных с риском летального исхода. Данная шкала включает следующие факторы: возраст старше 65 лет; уровень креатинина выше 150 мкмоль/л; поражение желудочно-кишечного тракта (кровотечение, перфорация, инфаркт, панкреатит); кардиомиопатия; отсутствие патологии ЛОР-органов у пациентов с ГПА и ЭГПА. При этом каждому пункту соответствует 1 балл; при отсутствии всех пяти факторов прогнозируемая летальность составляет 9%, при наличии одного фактора – 21%, при наличии ≥ 2 факторов – 40%.

Значительное место в рекомендациях ACR/VF-2021 занимают вопросы применения глюкокортикоидов (ГК). Рекомендация по назначению в дебюте тяжелого АНЦА-СВ метилпреднизолона (МП) внутрь в высоких дозах или в виде внутривенной (в/в) пульс-терапии 500–1000 мг при ГПА/МПА получила умеренно низкий уровень доказательности, при ЭГПА – низкий. В рекомендациях ACR/VF-2021 нашел отражение происходящий в последние годы процесс пересмотра парадигмы применения ГК при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. С уровнем доказательности от очень низкого до умеренного рассматривается предпочтительное применение не стандартных, но редуцированных доз ГК. Напомним, что стандартная схема ГК включает пульс-терапию МП в/в 1000 мг/сут. на протяжении 3 дней с переходом на пероральный прием в дозе, эквивалентной 1 мг/кг/сут. преднизолона (не более 80 мг/сут.). В недавно опубликованном исследовании продемонстрировано, что редуцированные дозы ГК обеспечивают аналогичную эффективность лечения по сравнению со стандартной дозой в отношении развития терминальной стадии почечной недостаточности или летального исхода, дополнительно снижая риск инфекций в течение первого года лечения [9]. Вместе с тем эксперты ACR/VF подчеркивают, что дозу ГК следует определять индивидуально в каждом конкретном случае.

Рекомендации ACR/VF-2021 отразили происходящие перемены в отношении применения плазмафереза (ПА) при ряде иммуновоспалительных ревматических заболеваний. С уровнем доказательности от низкого до высокого НЕ рекомендовано включение ПА в схему индукционной терапии при ГПА/МПА с быстро прогрессирующим гломерулонефритом (БПГН) и/или диффузным альвеолярным кровотечением. По данным РКИ [10, 11], у пациентов с тяжелым АНЦА-СВ и диффузным альвеолярным кровоизлиянием ПА не влиял на показатели смертности или ремиссии и ассоциировался с повышением риска серьезных инфекций. Уменьшая риск терминальной почечной недостаточности, ПА тем не менее не улучшал общую выживаемость пациентов. В соответствии с недавно опубликованными результатами РКИ [9], присоединение ПА к стандартной индукционной терапии при тяжелом АНЦА-СВ не снижало частоту терминальной почечной

недостаточности и летального исхода, но результат не был статистически значимым. Возможные преимущества ПА наиболее выражены у пациентов с самым высоким риском развития терминальной почечной недостаточности. Таким образом, при низком риске прогрессирования почечной недостаточности до терминальной стадии возможные осложнения ПА, прежде всего инфекционные, перевешивают возможную пользу; в то же время в отдельных случаях ПА может быть использован при высоком риске терминальной почечной недостаточности (при нарушении функции почек с высокой скоростью ее ухудшения, при недостаточном ответе на проводимое лечение, у пациентов, потенциально способных перенести серьезные инфекции). Проведение ПА по-прежнему целесообразно в редких случаях АНЦА-СВ с гиперпродукцией антител к базальной мембране клубочков.

При активном ЭГПА, рефрактерном к ЦФ, предпочтение отдано РТМ, что основано на результатах обсервационного исследования РТМ [12]. При рефрактерном ГПА/МПА в качестве дополнительной терапии с уровнем доказательности от низкого до среднего может рассматриваться применение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) в высоких дозах (например, 2 г/кг). Подчеркнуто, что у пациентов с активным АНЦА-СВ и противопоказаниями для иммуносупрессивной терапии (например, при беременности, сепсисе) возможно тактическое краткосрочное применение ВВИГ, до тех пор пока не станут доступны стандартные методы индукционной терапии [13].

Индукция ремиссии впервые диагностированного, прогрессирующего или персистирующего АНЦА-СВ, НЕ угрожающего жизни или без поражения жизненно важных органов (например, проявляющегося риносинуситом, бронхиальной астмой, легкими системными симптомами, неосложненным поражением кожи, нетяжелым артритом)

При назначении индукционной терапии больным ГПА/МПА с относительно легким течением заболевания (без угрозы жизни или поражения жизненно важных органов) с умеренно низким уровнем доказательности рекомендовано отдавать предпочтение метотрексату (МТ) в сочетании с ГК, нежели ЦФ, РТМ, а также азатиоприну (АЗА) или микофенолата мофетилу (ММФ) в сочетании с ГК. Такой подход в первую очередь основан на большом количестве данных о более эффективном использовании для индукции ремиссии у данной группы пациентов МТ по сравнению с другими препаратами [14]. Эксперты ACR/VF обращают внимание на то, что клинические особенности пациента могут влиять на выбор метода лечения. Так, МТ следует применять с осторожностью или не использовать у пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью. Применение АЗА может рассматриваться у беременных, в случаях непереносимости МТ или ММФ. С другой стороны, при дефиците фермента тиопуридин-S-метилтрансферазы, мутантных аллелях его гена существенно возрастает риск побочных эффектов АЗА (например, нейтропении), и препаратами выбора становятся МТ и ММФ.

Несмотря на значительный клинический опыт применения МТ, АЗА или ММФ у пациентов с ГПА/МПА, данных об их эффективности при ЭГПА до настоящего

времени недостаточно. Приоритетность меполизумаба перед МТ, АЗА или ММФ в дебюте нетяжелого ЭГПА обоснована результатами регистрационного плацебо-контролируемого РКИ MIRRA [6], при этом вновь подчеркнута, что индивидуальные особенности пациента могут влиять на выбор метода лечения.

Поддержание ремиссии АНЦА-СВ

Акцент поддерживающей терапии ГПА/МПА смещен в сторону применения ГИБП, доказательной базой являются результаты РКИ MAINRITSAN [15], включившего 115 пациентов с впервые диагностированным АНЦА-СВ или рецидивирующим течением заболевания.

Пациентам с жизнеугрожающим ГПА/МПА после достижения ремиссии в результате терапии ЦФ рекомендовано назначение РТМ с уровнем доказательности от низкого до умеренного, что обосновано более низкой частотой рецидивов при использовании РТМ, нежели АЗА, МТ или ММФ; при этом в порядке повышения частоты рецидивов препараты распределяются следующим образом: ММФ<МТ=АЗА [15, 16, 17].

При жизнеугрожающем ЭГПА с очень низким уровнем доказательности рассматривается применение АЗА [18]. Вместе с тем, поскольку для поддержания ремиссии ЭГПА отсутствует доказательная база сравнения эффективности МТ, АЗА и ММФ, не представляется возможным выделить приоритетный препарат. Преимущества использования МТ, АЗА и ММФ перед ГИБП (РТМ и меполизумабом) обоснованы прежде всего небольшим опытом применения РТМ и недостатком данных по использованию меполизумаба при ЭГПА тяжелого течения.

Рекомендовано воздерживаться от назначения лефлуномида (ЛЕФ) для поддержания ремиссии ГПА/МПА в связи с очень низким уровнем доказательности и крайне ограниченным клиническим опытом его использования. В одном клиническом исследовании, сравнивавшем результаты применения ЛЕФ и МТ у пациентов с ГПА, на фоне лечения ЛЕФ отмечено снижение частоты рецидивов, но вместе с тем более частая отмена препарата [19].

Обращено внимание на использование ВВИГ у больных ГПА/МПА с гипогаммаглобулинемией ($IgG < 3$ г/л) и рецидивирующими инфекциями. С очень низким уровнем доказательности рекомендовано присоединять ВВИГ в замещающих дозах (например, 400–800 мг/кг/мес.). Назначение ВВИГ также может быть рассмотрено при гипогаммаглобулинемии без рецидивирующих инфекций, но со снижением ответа на вакцинацию [20]. Ввиду риска аллергических реакций терапию ВВИГ следует проводить в сотрудничестве со специалистом-аллергологом/иммунологом.

Лечение рецидива АНЦА-СВ

Экспертами ACR/VF признано, что при рецидиве ГПА/МПА, жизнеугрожающем или с поражением жизненно важных органов, развивающемся после лечения ЦФ, для повторной индукции ремиссии более эффективно применение РТМ, нежели ЦФ, что подтверждается анализом подгрупп РКИ [3]. Кроме того, РТМ более перспективен, в отличие от ЦФ, в связи с высокой токсичностью последнего, коррелирующей с его кумулятивной дозой [3].

Аналогичный подход рекомендован при рецидиве ЭГПА после терапии ЦФ: предпочтение отдано РТМ

на основании результатов обсервационного исследования данного препарата [12]. Назначение ЦФ предложено рассматривать в случаях рецидивирующего поражения сердца, поскольку оно является независимым предиктором смертности и наиболее часто наблюдается при АНЦА-негативном варианте заболевания. Пациентам с ЭГПА и активной бронхиальной астмой, получающим МТ, АЗА или ММФ, с очень низким уровнем доказательности рекомендовано предпочесть присоединение к проводимой терапии меполизумаба, нежели пересмотр всей схемы лечения. Невысокий уровень рекомендации объясняется отсутствием прямых сравнительных результатов; имеются данные РКИ, свидетельствующие об эффективности меполизумаба при нетяжелом ЭГПА, рецидивирующем на фоне применения иммуносупрессантов [6]. Важным обстоятельством являются независимые доказательства эффективности меполизумаба при эозинофильной бронхиальной астме [21], на основании которых он был зарегистрирован по данным показаниям в дозе 100 мг.

Лечение объемных образований у пациентов с АНЦА-СВ

Пациентам с объемными образованиями, вызванными ГПА (псевдотумор орбиты, образования околоушных желез, головного мозга или легких), в первую очередь рекомендована иммуносупрессивная терапия [22, 23]. Лечение подвязочного и/или эндобронхиального стеноза должны проводить специалисты-отоларингологи или пульмонологи, имеющие опыт лечения данных поражений при ГПА. При активных воспалительных стенозах в качестве преимущественного метода лечения рекомендована иммуносупрессивная терапия, обычно включающая ГК и РТМ или ЦФ. По данным наблюдательного исследования [24], индукционная терапия ЦФ была эффективной у 4 из 6 пациентов с эндобронхиальным стенозом и у 1 из 7 пациентов с подвязочным стенозом гортани; в свою очередь в результате лечения РТМ ремиссии достигли 3 из 4 пациентов с подвязочным стенозом гортани. Эндоскопические методы лечения (дилатация, лазерная коррекция, инъекции ГК) давали лишь временный эффект.

Хирургическое лечение пациентов с АНЦА-СВ

Экспертами ACR/VF был рассмотрен ряд вопросов хирургического лечения. Так, в период ремиссии пациентам с АНЦА-СВ и терминальной стадией хронической болезни почек условно рекомендовано обследование для определения возможности выполнения трансплантации почки. Показано, что риск поражения трансплантата у пациентов с ГПА/МПА не выше, чем при других заболеваниях почек [25, 26]; вместе с тем, несомненно, необходим тщательный мониторинг пациентов для предотвращения рецидива васкулита.

В случаях формирования объемных образований оперативное вмешательство как лечебное мероприятие рекомендовано рассматривать при неотложной потребности в декомпрессии, например, при острой потере зрения из-за компрессии зрительного нерва, жизнеугрожающих состояниях.

При перфорации носовой перегородки и/или седловидной деформации носа в период стойкой ремиссии ГПА может быть выполнено хирургическое лечение

специалистом-отоларингологом, имеющим опыт лечения пациентов с ГПА [27, 28].

Прочее

Данный раздел посвящен вопросам, которые не могли быть отнесены к основным положениям. Опираясь на результаты метаанализа, в котором показано, что повышение титра АНЦА может считаться умеренно информативным маркером активности васкулита, но не является надежным предиктором обострения АНЦА-СВ [29], с очень низким уровнем доказательности не рекомендовано назначение иммуносупрессивной терапии на основании выявления положительного титра АНЦА. Терапия должна основываться на клинических симптомах в сочетании с результатами обследования (например, с результатами других лабораторных и инструментальных исследований, а также биопсии).

С уровнем доказательности от очень низкого до низкого пациентам с ГПА/МПА, получающим РТМ, для поддержания ремиссии рекомендовано плановое повторное введение РТМ вместо определения сроков повторной инфузии РТМ в зависимости от титра АНЦА и количества CD¹⁹⁺-В-клеток в циркуляции.

Это положение основано частично на экспертном мнении и на данных РКИ, в котором продемонстрированы сходные результаты лечения в группах, получавших поддерживающее лечение РТМ в условиях мониторинга количества CD¹⁹⁺-В-лимфоцитов и титра АНЦА или в плановом режиме. Следует отметить небольшой размер выборки в данном исследовании и широкие доверительные интервалы [30].

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциально-го конфликта интересов, требующего раскрытия, в данной статье.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонора за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(8):1366-1383. doi: 10.1002/art.41773
- Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumeline PL; French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score revisited: Assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(1):19-27. doi: 10.1097/MD.0b013e318205a4c6
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al.; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):221-232. doi: 10.1056/NEJMoa0909905
- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al.; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):211-220. doi: 10.1056/NEJMoa0909169
- Kahn JE, Grandpeix-Guyodo C, Marroun I, Catherinot E, Mellot F, Roufosse F, et al. Sustained response to mepolizumab in refractory Churg – Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):267-270. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.014
- Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1921-1932. doi: 10.1056/NEJMoa1702079
- Menditto VG, Rossetti G, Olivari D, Angeletti A, Rocchi M, Gabrielli A, et al. Rituximab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A systematic review of observational studies. *Rheumatol*. 2021;60:1640-1650. doi: 10.1093/rheumatology/keab046
- Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2021;20:102737. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102737
- Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382:622-631. doi: 10.1056/NEJMoa1803537
- Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, 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. doi: 10.1681/ASN.2007010090
- Walsh M, Casian A, Flossmann O, Westman K, Höglund P, Pusey C, et al.; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int*. 2013;84(2):397-402. doi: 10.1038/ki.2013.131
- Teixeira V, Mohammad AJ, Jones RB, Smith R, Jayne D. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *RMD Open*. 2019;5(1):e000905. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000905
- Crickx E, Machelart I, Lazaro E, Kahn JE, Cohen-Aubart F, Martin T, et al. Intravenous immunoglobulin as an immunomodulating agent in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: A French nationwide study of ninety-two patients. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:702-712. doi: 10.1002/art.39472
- De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2461-2469. doi: 10.1002/art.21142
- Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1771-1780. doi: 10.1056/NEJMoa1404231
- Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2008;359:2790-2803. doi: 10.1056/NEJMoa0802311
- Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:2381-2388. doi: 10.1001/jama.2010.1658
- Puéchal X, Pagnoux C, Baron G, Quémener T, Néel A, Agard C, et al. Adding azathioprine to remission-induction glucocorticoids for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

- (Churg – Strauss), microscopic polyangiitis, or polyarteritis nodosa without poor prognosis factors: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:2175-2186. doi: 10.1002/art.40205
19. Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, de Groot K, Hellmich B, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1087-1091. doi: 10.1093/rheumatology/kem029
 20. Kado R, Sanders G, McCune WJ. Diagnostic and therapeutic considerations in patients with hypogammaglobulinemia after rituximab therapy (review). *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29:228-233. doi: 10.1097/BOR.0000000000000377
 21. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371:1198-1207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290
 22. Joshi L, Tanna A, McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Taylor SR, Sandhu G, et al. Long-term outcomes of rituximab therapy in ocular granulomatosis with polyangiitis: Impact on localized and non-localized disease. *Ophthalmology.* 2015;122:1262-1268. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.016
 23. Durel CA, Hot A, Trefond L, Aumaitre O, Pugnet G, Samson M, et al. Orbital mass in ANCA-associated vasculitides: Data on clinical, biological, radiological and histological presentation, therapeutic management, and outcome from 59 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:1565-1573. doi: 10.1093/rheumatology/kez071
 24. Girard C, Charles P, Terrier B, Bussonne G, Cohen P, Pagnoux C, et al. Tracheobronchial stenoses in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): A report on 26 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1088. doi: 10.1097/MD.0000000000001088
 25. Sagmeister MS, Grigorescu M, Schönermarck U. Kidney transplantation in ANCA-associated vasculitis. *J Nephrol.* 2019;32:919-926. doi: 10.1007/s40620-019-00642-x
 26. Geetha D, Eirin A, True K, Valentina Irazabal M, Specks U, Seo P, et al. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A multicenter experience. *Transplantation.* 2011;91:1370-1375. doi: 10.1097/TP.0b013e31821ab9aa
 27. Sachse F, Stoll W. Nasal surgery in patients with systemic disorders. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2010;9:Doc02. doi: 10.3205/cto000066
 28. Congdon D, Sherris DA, Specks U, McDonald T. Long-term follow-up of repair of external nasal deformities in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope.* 2002;112:731-737. doi: 10.1097/00005537-200204000-00025
 29. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, Lavalley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis – A meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(1):100-109. doi: 10.1093/rheumatology/ker280
 30. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: Results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1143-1149. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212878

Бекетова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Попов И.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6373-332X>

Бабак В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8020-2494>