

Возможности современной терапии первичных системных васкулитов

А.С.Зыкова^{✉1}, Е.М.Щеголева², Н.М.Буланов², П.И.Новиков², С.В.Моисеев^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова». 119192, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 31, корп. 5;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ansezy@gmail.com

Системные васкулиты – редкая группа заболеваний, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом без корректно подобранной терапии. Иммуносупрессивная терапия (ИСТ), представляющая собой комбинации глюкокортикостероидов и цитостатиков, а теперь и генно-инженерных биологических препаратов, повышает выживаемость при данных заболеваниях, однако может быть ассоциирована с развитием грозных осложнений. В обзоре обсуждаются основные схемы ИСТ, применяемые в лечении системных васкулитов, поражающих мелкие и крупные сосуды, текущие сложности и перспективы такого лечения.

Ключевые слова: гигантоклеточный артериит, артериит Такаюсу, АНЦА-ассоциированные васкулиты, HCV-ассоциированный криоглобулинемический васкулит, клинические исследования.

Для цитирования: Зыкова А.С., Щеголева Е.М., Буланов Н.М. и др. Возможности современной терапии первичных системных васкулитов. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 86–93. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000047

Journal Article

Current therapy of primary systemic vasculitis

A.S.Zykova^{✉1}, E.M.Schegoleva², N.M.Bulanov², P.I.Novikov², S.V.Moiseev^{1,2}

¹M.V.Lomonosov Moscow State University. 119192, Russian Federation, Moscow, Lomonosovskii pr., d. 31, korp. 5;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

✉ansezy@gmail.com

Abstract

Systemic vasculitis is a group of rare diseases characterized by unfavorable prognosis without correct therapy. Today survival rate in this patient increased due to usage of modern immunosuppressive therapy (IST) which consists of combinations of glucocorticosteroids, cytostatic agents and biological drugs. Unfortunately, its use can also be associated with development of serious complications. The review discusses the basic IST regimen of vasculitis treatment their complexity and perspectives.

Key words: giant cell arteritis, Takayasu disease, ANCA associated vasculitis, HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis, clinical studies.

For citation: Zykova A.S., Schegoleva E.M., Bulanov N.M. et al. Current therapy of primary systemic vasculitis. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 86–93. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000047

Введение

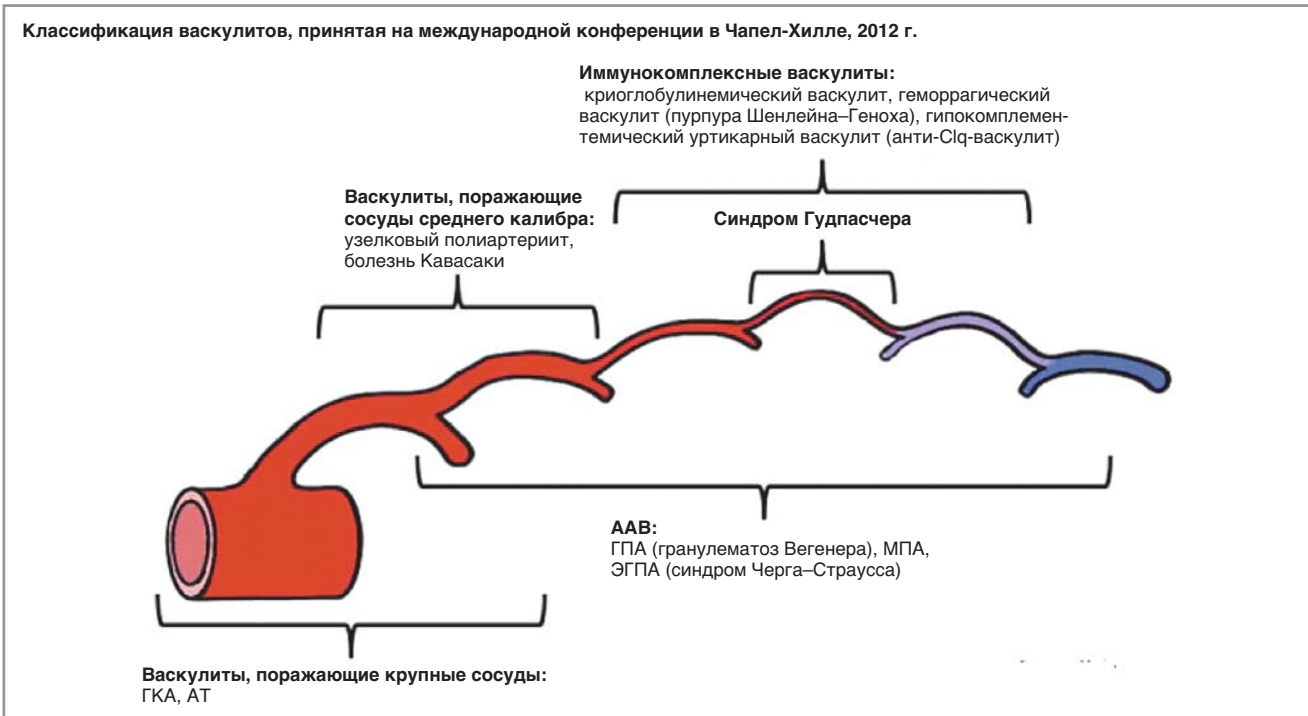
Современная классификация первичных системных васкулитов подразделяет их на группы в зависимости от диаметра поражаемых сосудов (см. рисунок) [1, 2]. Прогноз при данных заболеваниях в течение длительного времени был неблагоприятным, однако в последние десятилетия он значительно улучшился благодаря иммуносупрессивной терапии (ИСТ). Дальнейшие ее перспективы связывают с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), применение которых создает основу для персонализированной терапии системных васкулитов. При некоторых системных васкулитах, в частности при узелковом полиартериите и криоглобулинемическом васкулите, которые часто ассоциируются с вирусами гепатита В (HBV) и С (HCV), соответственно, стала возможной и этиологическая терапия, а широкая вакцинация против HBV-инфекции привела к значительному снижению количества новых случаев узелкового полиартериита [3, 4]. Подходы к лечению системных васкулитов активно изучаются в клинических исследованиях, в том числе рандомизированных контролируемых. С учетом большого количества вариантов системных васкулитов в данном обзоре обсуждаются результаты основных работ, посвященных васкулитам, поражающих крупные и мелкие сосуды.

Васкулиты, поражающие крупные сосуды

Гигантоклеточный артериит (ГКА) и артериит Такаюсу (АТ) характеризуются хроническим рецидивирующим гранулематозным воспалением стенки крупных и средних артерий. Препаратами 1-й линии данной группы заболеваний остаются глюкокортикостероиды (ГКС), однако развитие нежелательных явлений, частые рецидивы при применении обосновывают присоединение цитостатиков, прежде всего метотрексата [5]. Реже применяют азатиоприн или циклофосфамид, эффективность которых при данной группе заболеваний изучена недостаточно. По нашим данным у 115 пациентов с ГКА и 128 пациентов с АТ частота применения цитостатиков составила 30,4 и 48% соответственно (примерно в 65,7–67% случаев мы использовали метотрексат) [6, 7]. Однако комбинированная терапия ГКС и иммунодепрессантами не всегда позволяла достичь стойкой ремиссии системного васкулита, что делает необходимым поиск альтернативных схем лечения [8].

Гигантоклеточный артериит

Французской группой по изучению васкулитов с поражением крупных сосудов (Groupe d'Étude Française des Artérites des gros vaisseaux – GEFA) недавно были обобщены схемы лечения ГКА [9]. Использование ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО)- α при ГКА нецелесообразно, так



как эффективность 3 препаратов этой группы (инфликсимаба, этанерцепта и адалимумаба) не была подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях [10–12]. Напротив, тоцилизумаб, блокирующий рецепторы интерлейкина (ИЛ)-6, в нескольких сериях наблюдений и небольших клинических исследованиях вызывал уменьшение воспалительных изменений и оказывал стероидосберегающее действие [13–16]. Согласно данным крупного ($n=251$) двойного слепого плацебо-контролируемого исследования GiACTA по изучению эффективности подкожного введения тоцилизумаба (162 мг 1 раз в неделю или в 2 нед) в сочетании с ГКС через 1 год частота ремиссии в 2 группах тоцилизумаба составила 53–56%, а в группах плацебо (монотерапия ГКС) – всего 14–18% ($p<0,0001$). При этом частота побочных эффектов была сопоставимой в группах сравнения [17]. Результаты этого исследования указывают на возможность применения тоцилизумаба у больных ГКА не только в качестве препарата 2, но и 1-й линии, например, при наличии сопутствующих заболеваний, когда необходимо быстро снизить дозы ГКС [16]. Еще одним ГИБП, потенциально эффективным при ГКА, является устекинумаб, ингибирующий ИЛ-12/23. В открытом неконтролируемом исследовании у 12 пациентов с ГКА, рефрактерным к стандартной ИСТ, применение устекинумаба оказалось эффективным в профилактике рецидивов васкулита и позволило значительно снизить дозу ГКС [18].

Таким образом, у пациентов с ГКА по крайней мере несколько ГИБП могут найти применение в качестве препаратов 1 или, скорее, 2-й линии. Преимуществом использования данных препаратов является стероидосберегающий эффект, что актуально у пожилых пациентов, однако использование ГИБП сопряжено с высокой стоимостью лечения и нередким формированием инфекционных осложнений. В связи с этим их назначение требует взвешенного подхода, особенно с учетом того, что пациенты в целом достаточно хорошо отвечают на лечение ГКС в относительно невысоких дозах. В настоящее время одним из основных показаний к назначению ГИБП может служить рецидивирующее течение ГКА, несмотря на стандартную ИСТ, особенно при наличии побочных эффектов ГКС, ограничивающих их применение. Какому препарату отдать предпочтение, судить сложно. Вероятно, начинать лечение ГИБП следует с тоцилизумаба, учитывая наибольший опыт его изучения в клинических исследованиях.

Артериит Такаясу

Важным отличием АТ от ГКА является то, что по крайней мере у части больных наблюдается положительный эффект от использования ингибиторов ФНО- α . Еще в 2004 г. были опубликованы успешные результаты пилотного исследования этанерцепта и инфликсимаба у 15 больных АТ [19]. С. Comarmond и соавт. обобщили опыт применения ингибиторов ФНО- α в разных сериях наблюдений и исследованиях у 84 пациентов с АТ. Средняя продолжительность наблюдения составила 10 мес, при этом у 37,0% пациентов была достигнута полная ремиссия васкулита, предполагавшая отмену ГКС, а у 53,5% – частичная ремиссия, т.е. отсутствие активности заболевания на фоне приема низких доз ГКС [20]. Мы применяли ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэггол), в том числе длительно (до 10 лет), у 22 больных АТ, которые были рефрактерными к стандартной иммунодепрессивной терапии [21, 22]. В целом применение этих препаратов было достаточно безопасным и позволяло добиться уменьшения признаков активности васкулита и снизить поддерживающую дозу ГКС.

Учитывая важную роль ИЛ-6 в патогенезе заболевания и корреляцию его концентрации с активностью васкулита, в качестве препарата 2-й линии как при неэффективности цитостатиков, так и ингибиторов ФНО- α , обсуждается возможность применения тоцилизумаба [23, 24]. В 2008 г. был описан один из первых случаев успешного применения тоцилизумаба у пациентки с АТ и язвенным колитом, у которой была неэффективна терапия ГКС и разными иммунодепрессантами [25]. Впоследствии в небольших работах ($n=22$ и $n=49$) была показана эффективность препарата, в частности отмечались значительное снижение маркеров воспаления, отсутствие прогрессирования стенозов, в связи с чем удавалось значительно снизить дозу ГКС, однако различия в эффективности между ингибиторами ФНО- α и тоцилизумабом не было [23, 26]. В качестве альтернативного ГИБП предлагалось применение абатацепта, однако в рандомизированном двойном слепом исследовании у 34 больных АТ он не снижал риск развития рецидива по сравнению с плацебо [27].

Трудности изучения эффективности и безопасности ГИБП у пациентов с АТ, с одной стороны, связаны с редкостью этого заболевания, которая препятствует проведению адекватных рандомизированных клинических иссле-

дований. С другой стороны, оценка результатов ИСТ у больных АТ представляет собой достаточно сложную задачу, так как общепринятые маркеры воспаления часто оказываются недостаточными информативными у таких пациентов [7, 28]. В последние годы для оценки активности васкулита и динамики стенозирующего поражения сосудов используют, соответственно, позитронно-эмиссионную томографию с 18-фтордезоксиглюкозой и магнитно-резонансную ангиографию. Последняя, по-видимому, позволяет определить не только степень стенозов разной локализации, но и выраженность воспалительных изменений [29]. Однако пока остается неясным, можно ли использовать результаты этих методов в качестве критериев эффективности иммуномодулирующей терапии у больных АТ [30].

НСV-ассоциированный криоглобулинемический васкулит

Криоглобулинемический васкулит относится к иммунокомплексным васкулитам, в патогенезе которого участвуют циркулирующие криоглобулины, осаждающиеся *in vitro* при температуре ниже 37°C [31]. Наиболее частой причиной развития вторичной криоглобулинемии являются инфекции, прежде всего хронический НСV [32], так, по данным отечественных и зарубежных исследований криоглобулинемия встречается у 40–60% пациентов с НСV-инфекцией, однако криоглобулинемический васкулит развивается лишь в 5–10% случаев [33–35]. ИСТ при криоглобулинемическом васкулите, в том числе ассоциированном с НСV, предполагает применение ГКС [36], а при наличии тяжело пораженного почек, нервной системы и язвенно-некротического поражения кожи – ритуксимаба, эффективность которого при этом заболевании была установлена в рандомизированных контролируемых исследованиях [37]. Перспективы в лечении НСV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита связывают с эрадикацией НСV под действием противовирусных препаратов. Например, в небольшом исследовании, проводившемся в нашей клинике, было показано, что применение пегилированного интерферона (ИФН)- α /рибавирина \pm ритуксимаба позволяет снизить частоту рецидивов криоглобулинемического васкулита [34]. D.Saadoun и соавт. наблюдали полный и частичный регресс клинических признаков НСV-криоглобулинемического васкулита, соответственно, у 56,5 и 43,5% пациентов, достигших стойкого вирусологического ответа при лечении пегилированным ИФН- α и рибавирином в сочетании с ингибиторами протеазы НСV телупревином или боцепревином [38]. Разработка новых препаратов прямого противовирусного действия позволяет отказаться от применения ИФН- α , который вызывает многочисленные побочные эффекты и может провоцировать обострение системного васкулита. В 2016 г. опубликованы результаты небольшого открытого проспективного исследования VASCUVALDIC, в котором изучалась эффективность софосбувира в сочетании с рибавирином у 24 пациентов с НСV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом [39]. Частота стойкого вирусологического ответа составила 74%, а ремиссия васкулита была достигнута у 86,9% больных на 12-ю неделю от даты завершения противовирусной терапии. Сходные результаты были получены и в другом неконтролируемом исследовании у 64 больных НСV-ассоциированной криоглобулинемией (n=29) или криоглобулинемическим васкулитом (n=35), которым назначали препараты прямого противовирусного действия (54 пациента) и интерфероновую терапию (10 пациентов) [40]. В настоящее время эффективность безынтерфероновых схем противовирусной терапии, в частности сочетания софосбувира с даклатасвиром, дополнительно показана в исследовании VASCUVALDIC-2 (NCT02856243): у 37 (90,2%) пациентов из 41 наблюдалось клиническое улучшение, при этом только 2 пациента получали стандартную

ИСТ, включавшую в себя ГКС и ритуксимаб [41]. За период наблюдения после завершения исследования, который составил 26 (20; 30) мес, случаев рецидива заболевания или летальных исходов не отмечено [41]. Этой же группой исследователей на конгрессе EULAR-2018 представлены результаты работы по применению разных безынтерфероновых схем на более крупной выборке (n=148), включавшей пациентов с активным криоглобулинемическим васкулитом, в том числе и с поражением периферической нервной системы и почек. Сопутствующая терапия была представлена у 25 пациентов – ГКС, у 3 – ритуксимабом, у 5 пациентов – сеансами плазмообмена. Ремиссия васкулита, включавшая в себя улучшение почечной функции и показателей электромиографии, достигнута у 106 пациентов, у 33 пациентов отмечено сохранение частичной активности васкулита. Таким образом, можно говорить о возможности использования препаратов прямого противовирусного действия в лечении легких и среднетяжелых форм криоглобулинемического васкулита без дополнительного назначения ИСТ. Однако, ввиду того что тяжелое органное поражение и наличие периферической нейропатии были ассоциированы с худшим ответом на терапию, использование стандартных схем лечения остается актуальным.

АНЦА-ассоциированные васкулиты

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) – группа системных васкулитов, характеризующихся наличием анти-тел к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) и некротизирующим поражением мелких сосудов, преимущественно почек и легких. ААВ включают в себя 3 нозологические формы – гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1, 2].

Гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит

Использование комбинации циклофосфида с высокими дозами ГКС привело к значительному увеличению 5-летней выживаемости больных ААВ – примерно с 20% до 80% [42, 43]. По нашим данным, собранным за последние 40 лет наблюдения пациентов с ГПА (n=242), смертность снизилась с 7,9 до 4,3 на 100 пациенто-лет, при этом клинические проявления васкулита не изменились. Отдельно стоит отметить, что при ретроспективном анализе осложнения ИСТ, как причины смерти, по частоте не уступали поражению легких – 35,1 и 37,8% соответственно, а по данным проспективного наблюдения значительно превышали их – 47,1 и 17,6% соответственно. Поражение почек уже не является ведущей причиной смертности пациентов, так, в ретроспективной когорте частота развития хронического поражения почек составляла 13,5%, а в проспективной – 0% [44]. Основной недостаток циклофосфида – высокая токсичность (формирование геморрагического цистита, рака мочевого пузыря, лимфопролиферативных заболеваний, миелодисплазии, бесплодия), в связи с чем продолжались поиски более безопасных и эффективных режимов терапии ААВ [43, 45, 46]. Так, исследование CYCLOPS показало, что для индукции ремиссии ААВ альтернативой пероральному приему циклофосфида является внутривенное его введение (15 мг/кг каждые 2 нед в течение первых 6 нед, а затем каждые 3 нед), позволяющее уменьшить кумулятивную дозу препарата [47, 48]. Позднее в исследовании CYCAZAREM было установлено, что после достижения ремиссии циклофосфамид может быть заменен на менее токсичный азатиоприн [49]. Соответственно, сегодня индукционную терапию циклофосфамидом и ГКС у больных ГПА и МПА продолжают в течение 3–6 мес, а затем переводят пациентов на длительную поддерживающую терапию азатиоприном и низкими дозами ГКС (не менее 2 лет). Вместо циклофосфида для индук-

ции ремиссии ААВ можно использовать ритуксимаб, эффективность которого у пациентов с ГПА и МПА была установлена в 2 рандомизированных контролируемых исследованиях [50, 51]. В отличие от циклофосамида, ритуксимаб не ухудшает репродуктивную функцию, поэтому в первую очередь его целесообразно применять у пациентов более молодого возраста. Кроме того, эффективность ритуксимаба выше у пациентов с рецидивом ААВ [52, 53]. В настоящее время ритуксимаб все чаще назначают и для поддерживающей терапии (500 мг каждые 6 мес), так как в исследовании MAINRITSAN он имел определенные преимущества перед азатиоприном по эффективности в профилактике рецидивов васкулита [54]. По данным регистра пациентов с ААВ (n=50), созданного в России, ритуксимаб чаще всего назначался при рефрактерном течении васкулита (34%) и высокой активности заболевания (36%), реже – при непереносимости терапии цитостатиками. При этом у 92% пациентов, наблюдавшихся более 12 мес, сохранялись признаки медикаментозной ремиссии [55, 56]. В нашей клинике на текущий момент наблюдается свыше 100 пациентов, находящихся на терапии ритуксимабом. При этом при проведении индукционной терапии полная ремиссия достигалась через 3 мес у 70% больных, в то время как при терапии ГКС и цитостатиками – 49,2%. В целом частота развития осложнений сопоставима с цитостатиками и равна 46%, в основном за счет развития инфекций [57]. Таким образом, одной из приоритетных задач является дальнейшее повышение безопасности ИСТ с сохранением ее эффективности. Потенциальным решением могут быть схемы, основанные на меньших дозах вводимых препаратов и кратности их использования, что было продемонстрировано в крупном исследовании PEXIVAS (n=704), результаты которого были обсуждены, но на текущий момент не опубликованы, на конгрессе ERA-EDTA в 2018 г. У пациентов с тяжелыми формами МПА и ГПА при уменьшении доз ГКС в сравнении с контролем не было значимых отличий в эффективности, однако частота формирования тяжелых инфекций в течение первого года терапии была значимо ниже. Важно обратить внимание и на то, что PEXIVAS – первая крупная работа, показавшая, что использование плазмообмена у данной группы пациентов не снижало частоту летального исхода и формирования терминальной почечной недостаточности, оцениваемых за длительный период наблюдения (0,8–7 лет).

В настоящее время проводится несколько клинических исследований, в которых уточняются оптимальные режимы ИСТ, предполагающие применение ритуксимаба. Например, в исследовании LoVAS (NCT02198248) оценивается эффективность индукционной терапии ритуксимабом в сочетании с более низкими дозами ГКС (0,5 мг/кг в сутки, что в 2 раза ниже рекомендуемой – 1 мг/кг в сутки) и возможность полной отмены этих препаратов в течение 6 мес. В исследовании TAPIR (NCT01940094) с планируемым набором 60 пациентов изучаются эффекты от уменьшения продолжительности терапии ГКС. В частности, на стадии поддержания ремиссии, когда снижают дозу ГКС, в контрольной группе снижение будет выполнено до полной отмены, в то время как экспериментальная группа будет получать 5 мг ГКС на протяжении еще 6 мес [58]. В открытом многоцентровом исследовании MAINRITSAN-2 (NCT01731561) изучалась эффективность введения ритуксимаба в зависимости от концентрации CD19 лимфоцитов или АНЦА по сравнению со стандартным режимом – 500 мг каждые полгода – у 162 пациентов с ГПА или МПА [59]. Такой подход привел к значительному снижению числа инфузий ГИВП, однако абсолютное число рецидивов в изучаемой группе было выше, хотя и не достигло статистической значимости при сравнении безрецидивной выживаемости. Важно также отметить, что уменьшение числа инфузий ритуксимаба не привело к

уменьшению числа инфекционных осложнений (11,1% vs 19,8%) [59].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании BREVAS (NCT01663623) оценивается эффективность поддерживающей терапии белимумабом в комбинации с азатиоприном у больных ГПА и МПА (в нашей клинике в это исследование были включены около 20 пациентов с ААВ). Белимумаб – это моноклональные антитела к BAFF – фактору, активирующему В-лимфоциты (B cell activating factor) [60], который регулирует созревание В-лимфоцитов, пролонгирует их выживаемость, а также последующую продукцию антител [61, 62]. Белимумаб дополняет действие ритуксимаба, так как истощение В-лимфоцитов под действием последнего сопровождается компенсаторным увеличением секреции BAFF [60].

Перспективным направлением в лечении ААВ считают ингибирование системы комплемента, в частности эффектов C5a, который является мощным провоспалительным медиатором и активирует нейтрофилы через C5aR/CD88 [63]. В нескольких клинических исследованиях (CLASSIC, CLEAR) показана эффективность ингибитора C5a-рецепторов (CCX168) у пациентов с ААВ, при этом во II фазе клинических исследований (CLEAR) отмечалось не только снижение активности васкулита, но и выраженный стероидосберегающий эффект этого препарата [64, 65].

Таким образом, использование ИСТ существенно улучшило прогноз пациентов с ГПА и МПА, при этом основными препаратами остаются цитостатики или ГИВП, в частности ритуксимаб. Оба препарата не уступают друг другу по эффективности при впервые выявленном ГПА или МПА, однако ритуксимаб лишен ряда побочных эффектов (например, развитие бесплодия), что позволяет использовать его у большей когорты пациентов, и более эффективен в отношении рецидивирующих форм. Важным остается вопрос снижения частоты нежелательных явлений ИСТ, и одним из способов его решения является изучение схем с низкими дозами ГКС, которые были продемонстрированы в работах CLEAR и PEXIVAS.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

В 2014 г. по инициативе European Respiratory и Society Foundation for the Development of Internal Medicine in Europe были разработаны рекомендации по терапии ЭГПА. Для оценки прогноза и выбора тактики лечения у больных ЭГПА применяют индекс FFS (Five-Factor-Score), который включает в себя 5 основных признаков: возраст старше 65 лет, поражение сердца и желудочно-кишечного тракта (например, инфаркт или желудочно-кишечное кровотечение), концентрация креатинина сыворотки более 150 мкмоль/л и отсутствие поражения ЛОР-органов. Если величина FFS составляет 0, то для индукционной терапии применяют только ГКС (исследования CHUSPAN-1, 2), а при наличии хотя бы одного неблагоприятного прогностического фактора (FFS≥1) – ГКС сочетают с цитостатиком, в частности циклофосфамидом [66]. Стоит отметить, что FFS не учитывает такие тяжелые проявления ААВ, как геморрагический альвеолит или множественный мононеврит, которые могут служить основанием для более «агрессивной» ИСТ [67].

Перспективным направлением является применение ритуксимаба при ЭГПА, хотя в России и в мире данные ограничены и представлены клиническими наблюдениями либо открытыми исследованиями с небольшими выборками. В частности, индукционная и поддерживающая терапия ритуксимабом использована в работе (n=41), объединившей серии наблюдений в 4 медицинских центрах, у пациентов с рецидивирующим и рефрактерным к цитостатикам ЭГПА. Согласно результатам через 12 мес ремиссия достигнута у 49% пациентов, при этом у 39% отмечен частичный ответ, который оценивался как снижение балла

по BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) >50% [68]. Ритуксимаб был использован нами у 6 пациентов с ЭГПА, впоследствии у 4 была констатирована полная ремиссия, во время как у 2 – частичная [69].

Учитывая ключевую роль эозинофилов в патогенезе ЭГПА, предполагалось, что ГИБП, влияющие на их созревание и функцию, будут эффективны при данном васкулите. Хотя число исследований ограничено, их результаты можно трактовать как неоднозначные, в частности омализумаб – моноклональные антитела к иммуноглобулину (Ig) E – исследовался у 17 пациентов с ЭГПА, при это за основной критерий эффективности препарата принималось улучшение клинической картины бронхиальной астмы и отсутствие рецидивов синусита, без учета других проявлений системного васкулита (миалгии, артралгии, легочные инфильтраты), в связи с чем сложно однозначно трактовать указанную работу как посвященную полиагиту, а не гиперэозинофильной бронхиальной астме [70]. Важно, что у 7 пациентов описаны такие симптомы, как поражение кожи, миалгии, артралгии и легочные инфильтраты, при этом только у 3 после применения омализумаба отмечалось разрешение указанных симптомов. Стоит также отметить, что у 6 пациентов наблюдалась рефрактерность терапии, и несмотря на улучшение у 11 больных, рецидивы заболевания развивались у 4, чаще всего на фоне снижения дозы ГКС, при этом у 2 пациентов отмечено развитие ретробульбарного неврита зрительного нерва, хотя поражение органа зрения при ЭГПА наблюдается крайне редко [71]. Таким образом, на текущий момент омализумаба нельзя рекомендовать для лечения ЭГПА, по крайней мере АНЦА-положительного. Обладает ли данный препарат положительным эффектом в отношении АНЦА-негативного варианта ЭГПА, покажут будущие исследования [70].

По результатам небольших открытых исследований (MEPOCHUSS, n=10) можно предположить, что меполизумаб (моноклональные антитела к ИЛ-5) обладает большей эффективностью в терапии проявлений как системного васкулита, так и бронхиальной астмы. Крупное дуплетное слепое рандомизированное исследование посвящено изучению безопасности и эффективности меполизумаба в режиме введения 300 мг каждые 4 нед в сравнении с плацебо в течение 52 нед при рецидивирующей и рефрактерной форме ЭГПА. В исследовании включены 130 пациентов, рандомизированных на группы в соотношении 1:1, на текущий момент завершено набор пациентов, однако данные исследования пока не получены [70]. Таким образом, на текущий момент терапия ЭГПА остается наименее изученной среди всех ААВ, как в отношении применения стандартных для ААВ препаратов (например, ритуксимаба), так и более специфичных ингибиторов IgE и ИЛ-5.

Заключение

Попытки решения проблемы резистентности к комбинации цитостатиков и ГКС привели к созданию новых препаратов для лечения первичных васкулитов, в частности ГИБП, которые по эффективности не только не уступают «старым схемам», но в ряде случаев – превосходят. Однако создание эффективных иммуносупрессивных препаратов неизбежно привело к тому, что осложнения от их применения стали одними из наиболее частых причин гибели пациентов, так, по развитию инфекционных осложнений ГИБП сопоставимы с цитостатиками. При этом критерии для проведения более интенсивной иммуносупрессии ГИБП не всегда определены – указанная проблема особенно характерна для васкулитов, поражающих крупные сосуды, при которых прогрессирование заболевания необходимо оценивать по совокупности лабораторных и инструментальных методов, данные которых могут не коррелировать друг с другом. Тем не менее использование

ингибиторов ФНО- α или блокаторов ИЛ-6 при соблюдении указанного подхода к определению активности васкулита может позволить достичь ремиссии.

Успешный контроль за активностью заболевания является серьезным вопросом и для НСВ-ассоциированного васкулита, несмотря на наличие этиотропной терапии. Эффективны ли препараты прямого противовирусного действия в отношении персистенции проявлений васкулита и смогут ли они «вытеснить» стандартную схему терапии ГКС и ритуксимабом – могут ответить дальнейшие исследования.

Для группы ААВ сохраняются актуальными общие вопросы применения новых препаратов и безопасности ИСТ, в связи с чем целый ряд исследований направлен на изучение схем с низкими дозами ГКС или с меньшей продолжительностью их применения. На текущий момент препаратами выбора в терапии ГПА и МПА являются циклофосфамид или ритуксимаб, эффективность которых была показана в крупных рандомизированных исследованиях, по терапии ЭГПА крупные исследования только начинают появляться и касаются не только стандартных схем (терапия ритуксимабом), но и более патогенетически обоснованных – ингибирование IgE и ИЛ-5.

Литература/References

- Jennette J. Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17 (5): 603–6. DOI: 10.1007/s10157-013-0869-6
- Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. *Клин. фармакология и терапия*. 2013; 22 (1): 70–4. / Novikov P.I., Semenova E.N., Moiseev S.V. *Sovremennaya nomenklatura sistemnykh vaskulitov*. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2013; 22 (1): 70–4. [in Russian]
- Мухин Н.А., Розина Т.П., Новиков П.И. и др. Узелковый полиартериит, ассоциированный с вирусом гепатита В (клинический разбор). *Клин. медицина*. 2015; 93 (6): 5–13. / Mukhin N.A., Rozina T.P., Novikov P.I. i dr. *Uzelkovyy poliarteriit, assotsirovanny s virusom gepatita V (klinicheskii razbor)*. *Klin. meditsina*. 2015; 93 (6): 5–13. [in Russian]
- Игнатова Т.М., Чернова О.А., Бурневич Э.З., Милованова С.Ю. Успешное лечение НСВ-криоглобулинемического васкулита тяжелого течения с помощью CD-20 моноклональных антител и противовирусных препаратов. *Клин. медицина*. 2014; 92 (8): 62–4. / Ignatova T.M., Chernova O.A., Burnevich E.Z., Milovanova S.Iu. *Uspeshnoe lechenie HCV-krioglobulinemicheskogo vaskulita tyazhelogo techeniya s pomoshch'yu CD-20 monoklonal'nykh antitela i protivovirusnykh preparatov*. *Klin. meditsina*. 2014; 92 (8): 62–4. [in Russian]
- Mukhyar C, Guillemin L, Cid M et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (3): 318–23. DOI: 10.1136/ard.2008.088351
- Мухин Н.А., Мешков А.Д., Новиков П.И. и др. Гигантоклеточный артериит: клинические проявления и методы ранней диагностики. *Клин. фармакология и терапия*. 2015; 24 (3): 79–85. / Mukhin N.A., Meshkov A.D., Novikov P.I. i dr. *Gigantokletochnyy arteriit: klinicheskie proiavleniya i metody rannei diagnostiki*. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2015; 24 (3): 79–85. [in Russian]
- Мухин Н.А., Смитиенко И.О., Новиков П.И. и др. Такаясу: трудности диагностики, лечение и исходы в когортном исследовании у 128 больных. *Клин. фармакология и терапия*. 2014; 23 (3): 55–61. / Mukhin N.A., Smitienko I.O., Novikov P.I. i dr. *Takaiasu: trudnosti diagnostiki, lechenie i iskhody v kogortnom issledovanii u 128 bol'nykh*. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2014; 23 (3): 55–61. [in Russian]
- Kotter I, Henes J, Wagner A et al. Does glucocorticosteroid-resistant large-vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu arteritis) exist and how can remission be achieved? A critical review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (1; Suppl. 70): 114–29.
- Bienvenu B, Ly K, Lambert M et al. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). *La Revue de M decine Interne* 2016; 37 (3): 154–65. DOI: 10.1016/j.revmed.2015.12.015
- Seror R, Baron G, Hachulla E et al. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (12): 2074–81. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203586
- Hoffman G, Cid M, Rendt-Zagar K et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Int Med* 2007; 146 (9): 621–30.
- Martinez-Taboada V, Rodriguez-Valverde V, Carreño L et al. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (5): 625–30.

13. Loricera J, Blanco R, Hernández J et al. Tocilizumab in giant cell arteritis: Multicenter open-label study of 22 patients. *Semin Arthr Rheum* 2015; 44 (6): 717–23. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.12.005
14. Régent A, Redeker S, Deroux A et al. Tocilizumab in Giant Cell Arteritis: A Multicenter Retrospective Study of 34 Patients. *J Rheumatol* 2016; 43 (8): 1547–52. DOI: 10.3899/jrheum.151252
15. Villiger P, Adler S, Kuchen S et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387 (10031): 1921–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00560-2
16. Сатыбалдыев А.М., Сатыбалдыева М.А., Насонов Е.Л. Тоцилизумаб в лечении ревматической полимиалгии и гигантоклеточного артериита. *Клин. фармакология и терапия*. 2017; 26 (1): 47–53. / Satybaldyev A.M., Satybaldyeva M.A., Nasonov E.L. Tocilizumab v lechenii revmaticheskoi polimialgii i gigantokletochnogo arteriita. *Klin. farmakologiya i terapiia*. 2017; 26 (1): 47–53. [in Russian]
17. Stone J, Tuckwell K, Dimonaco S et al. Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Giant Cell Arteritis: Primary and Secondary Outcomes from a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Paper presented at: ACR/ARHP 2016 Annual Meeting. November 13, 2016. Available at: <http://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-tocilizumab-in-patients-with-giant-cell-arteritis-primary-and-secondary-outcomes-from-a-phase-3-randomized-double-blind-placebo-controlled-trial/>. Accessed March 27, 2017.
18. Conway R, O'Neill L, O'Flynn E et al. Ustekinumab for the treatment of refractory giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (8): 1578–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209351
19. Hoffman G, Merkel P, Brasington R et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (7): 2296–304. DOI: 10.1002/art.20300
20. Comarmond C, Plaisier E, Dahan K et al. Anti TNF-alpha in refractory Takayasu's arteritis: cases series and review of the literature. *Autoimmunity Rev* 2012; 11 (9): 678–84. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.11.025
21. Новиков П.И., Смитиенко И.О., Моисеев С.В. Эффективность продолжительного лечения ингибиторами фактора некроза опухоли- α при артериите Такаюса, рефрактерном к стандартной иммуносупрессивной терапии. *Клин. фармакология и терапия*. 2013; 22 (2): 44–8. / Novikov P.I., Smitenko I.O., Moiseev S.V. Effektivnost' prodolzhitelnogo lecheniia ingibitorami faktora nekroza opukholi-a pri arteriite Takaiasu, refrakternom k standartnoi immunosupressivnoi terapii. *Klin. farmakologiya i terapiia*. 2013; 22 (2): 44–8. [in Russian]
22. Novikov P, Smitenko I, Moiseev S. Tumor necrosis factor alpha inhibitors in patients with Takayasu's arteritis refractory to standard immunosuppressive treatment: cases series and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2013; 32 (12): 1827–32. DOI: 10.1007/s10067-013-2380-6
23. Loricera J, Blanco R, Hernandez J et al. Tocilizumab in patients with Takayasu arteritis: a retrospective study and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34 (3; Suppl. 97): 44–53.
24. Park M, Lee S, Park Y, Lee S. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology* 2006; 45 (5): 545–8. DOI: 10.1093/rheumatology/kei266
25. Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, Mima T. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (4): 1197–200. DOI: 10.1002/art.23373
26. Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M et al. Efficacy of Biological-Targeted Treatments in Takayasu Arteritis: Multicenter, Retrospective Study of 49 Patients. *Circulation* 2015; 132 (18): 1693–700. DOI: 10.1161/circulationaha.114.014321
27. Langford C, Cuthbertson D, Ytterberg S et al. A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA4-ig) for the treatment of Takayasu's arteritis. *Arthritis Rheum* 2017. DOI: 10.1002/art.40037
28. O'Connor T, Carpenter H, Bidari S et al. Role of inflammatory markers in Takayasu arteritis disease monitoring. *BMC Neurology* 2014; 14: 62. DOI: 10.1186/1471-2377-14-62
29. Smitenko I, Atyasova E, Moiseev S, Novikov P. MR Angiography for Evaluation of Vascular Inflammation in Patients with Takayasu's Arteritis. Paper presented at: The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop. March 25–28, 2017. Available at: <http://www.anca2017.tokyo/abstracts.html>. Accessed March 27, 2017.
30. Nakagomi D, Jayne D. Outcome assessment in Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55 (7): 1159–71. DOI: 10.1093/rheumatology/kev366
31. Goglin S, Chung S. Current Treatment of Cryoglobulinemic Vasculitis. *Curr Treat Options Rheumatol* 2016; 2 (2): 213–24. DOI: 10.1007/s40674-016-0048-5
32. Ferri C, Greco F, Longombardo G et al. Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia [see comment]. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9 (6): 621–4.
33. Милованова С.Ю., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б. Полиморфизм клинических проявлений риглобулинемического васкулита, ассоциированного с хроническим гепатитом С. *Альманах клинической медицины*. 2014; 30: 46–51. DOI: 10.18786/2072-0505-2014-30-46-51 / Milovanova S.Iu., Kozlovskaja L.V., Gordovskaia N.B. Polimorfizm klinicheskikh proiavlennii rioglobulinemicheskogo vaskulita, assotsirovannogo s khronicheskim gepatitom S. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2014; 30: 46–51. DOI: 10.18786/2072-0505-2014-30-46-51 [in Russian]
34. Ignatova T, Chernova O, Novikov P, Moiseev S. HCV-associated cryoglobulinaemic vasculitis: triple/dual antiviral treatment and/or rituximab? *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (9): e58. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205997
35. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed S et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (10): 1777–82. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208339
36. Ferri C, Giuggioli D, Cazzato M et al. HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies. *Clin Exp Rheum* 2003; 21 (6; Suppl. 32): 78–84.
37. De Vita S, Quartuccio L, Isola M et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (3): 843–53. DOI: 10.1002/art.34331
38. Saadoun D, Resche Rigon M, Pol S et al. PegIFNalpha/ribavirin/protease inhibitor combination in severe hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *J Hepatol* 2015; 62 (1): 24–30. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.015
39. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed S et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (10): 1777–82. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208339
40. Bonacci M, Lens S, Londoño M et al. Virologic, Clinical, and Immune Response Outcomes of Patients With Hepatitis C Virus Associated Cryoglobulinemia Treated With Direct-Acting Antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15 (4): 575–83. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.09.158
41. Saadoun D, Pol S, Ferfar Y et al. Sofosbuvir plus daclatasvir for hepatitis C virus-cryoglobulinemia vasculitis (HCV-CryoVas): VASCUVALDIC 2 Study. *J Hepatol* 2017; 66 (1): 56. doi.org/10.1016/S0168-8278(17)30375-6
42. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (7): 1004–10. DOI: 10.1136/ard.2007.071936
43. Flossmann O, Berden A, de Groot K et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (3): 488–94. DOI: 10.1136/ard.2010.137778
44. Novikov P, Moiseev S, Kuznetsova E et al. Changing patterns of clinical severity and risk of mortality in granulomatosis with polyangiitis over four decades: the Russian experience. *Rheumatol Int* 2015; 35 (5): 891–8. DOI: 10.1007/s00296-014-3154-4
45. Hoffman G, Kerr G, Leavitt R et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Int Med* 1992; 116 (6): 488–98. DOI: 10.7326/0003-4819-116-6-488
46. Faurstou M, Sorensen I, Mellemkjaer L et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008; 35 (1): 100–5.
47. de 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 (10): 670–80. DOI: 10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004
48. Harper L, Morgan M, Walsh M et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (6): 955–60. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200477
49. 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 (1): 36–44. DOI: 10.1056/NEJMoa020286
50. Stone J, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363 (3): 221–32. DOI: 10.1056/NEJMoa0909905
51. Jones R, Tervaert J, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363 (3): 211–20. DOI: 10.1056/NEJMoa0909169
52. Yates M, Watts R, Bajema I et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (9): 1583–94. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
53. Новиков П.И., Зыкова А.С., Смитиенко И.О., Моисеев С.В. Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов: рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2016 года. *Клин. фармакология и терапия*. 2017; 26 (1): 80–7. / Novikov P.I., Zykova A.S., Smitenko I.O., Moiseev S.V. Lechenie ANTsA-assotsirovannykh vaskulitov: rekomendatsii EULAR/ERA-EDTA 2016 goda. *Klin. farmakologiya i terapiia*. 2017; 26 (1): 80–7. [in Russian]
54. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2014; 371 (19): 1771–80. DOI: 10.1056/NEJMoa1404231
55. Бекетова Т.В., Александрова Е.Н., Новоселова Т.М. и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (Ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антите-

- лами (предварительные результаты российского регистра НОРМА). Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (2): 147–58. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-147-158 / Beketova T.V., Aleksandrova E.N., Novoselova T.M. i dr. Rossiiskii opyt primeneniia monoklonal'nykh antitel k V-limfotsitam (Rituximab) pri sistemnykh vaskulitakh, assotsirovannykh s antineitrofil'nymi tsitoplazmaticheskimi antitelami (predvaritel'nye rezultaty Rossiiskogo registra NORMA). Nauchno-prakticheskaia revmatologiya. 2014; 52 (2): 147–58. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-147-158 [in Russian]
56. Ананьева Л.П., Соловьев С.К., Бекетова Т.В. и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (5): 495–506. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-495-506 / Anan'eva L.P., Solov'ev S.K., Beketova T.V. i dr. Anti-V-kletochnaia terapiia pri immunovospalitel'nykh revmaticheskikh zabolevaniakh: effektivnost' i perenosimost' u 229 bo'lnykh. Nauchno-prakticheskaia revmatologiya. 2014; 52 (5): 495–506. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-495-506 [in Russian]
57. Novikov P, Moiseev S, Shevtsova T, Smitienko I. Short-term Efficacy and Safety of Biosimilar Rituximab in Patients with Systemic Vasculitides. Paper presented at: The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop. March 25–28, 2017. Available at: <http://www.anca2017.tokyo/abstracts.html>. Accessed March 27, 2017
58. Walsh M, Merkel P, Peh C et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14: 3. DOI: 10.1186/1745-6215-14-73
59. Charles P, Terrier B, Perrodeau E 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 (8): 1143–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212878
60. Lenert A, Lenert P. Current and emerging treatment options for ANCA-associated vasculitis: potential role of belimumab and other BAFF/APRIL targeting agents. *Drug Design Development Ther* 2015; 9: 333–47. DOI: 10.2147/DDDT.S67264
61. Mackay F, Schneider P, Rennert P, Browning J. BAFF and APRIL: a tutorial on B cell survival. *Ann Rev Immunol* 2003; 21: 231–64. DOI: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141152
62. Schiemann B, Gommerman J, Vora K et al. An essential role for BAFF in the normal development of B cells through a BCMA-independent pathway. *Science* 2001; 293 (5537): 2111–4. DOI: 10.1126/science.1061964
63. Bamberg C, Mackay C, Lee H et al. The C5a receptor (C5aR) C5L2 is a modulator of C5aR-mediated signal transduction. *J Biol Chem* 2010; 285 (10): 7633–44. DOI: 10.1074/jbc.M109.092106
64. Jayne D, Bruchfeld A, Harper L et al. MO039 Successful steroid replacement in ANCA-associated vasculitis with C5A receptor inhibitor CCX168 in phase 2 randomised (CLEAR). *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31 (Suppl. 1): 45. DOI: 10.1093/ndt/gfw137.01
65. Merkel PA, Niles J, Jimenez R et al. A Randomized Clinical Trial of CCX168, an Orally Administered C5aR Inhibitor for Treatment of Patients with ANCA-Associated Vasculitis [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (Suppl. 10). Paper presented at: 2016 ACR/ARHR Annual Meeting. November 13, 2016. Available at: <http://acrabstracts.org/abstract/a-randomized-clinical-trial-of-ccx168-an-orally-administered-c5ar-inhibitor-for-treatment-of-patients-with-anca-associated-vasculitis/>. Accessed March 27, 2017.
66. Puéchal X, Pagnoux C, Baron G et al. Prevent relapses in patients with systemic necrotizing vasculitides without poor-prognosis factors? A multicenter, double-blind randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (Suppl. 2): 77. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.6204
67. Moiseev S, Novikov P. Five Factor Score in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss; EGPA): to use or not to use? *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (3e). 12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204809
68. Mohammad A, Hot A, Arndt F et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 396–401. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206095
69. Novikov P, Moiseev S, Smitienko I, Zagvozdina E. Rituximab as induction therapy in relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A report of 6 cases. *Joint, bone, spine* 2016; 83 (1): 81–4. DOI: 10.1016/j.jbspin.2015.04.016
70. Novikov P, Moiseev S. Biologic therapy for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: comment on the article by Jachiet et al. *Arthritis Rheumatol* 2016. DOI: 10.1002/art.40015
71. Jachiet M, Samson M, Cottin V et al. Anti-IgE Monoclonal Antibody (Omalizumab) in Refractory and Relapsing Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss): Data on Seventeen Patients. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (9): 2274–82. DOI: 10.1002/art.39663

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зыкова Анастасия Сергеевна – аспирант каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В.Ломоносова». E-mail: ansezy@gmail.com

Щеголева Елена Маратовна – врач-ревматолог ревматологического отделения Университетской клинической больницы №3 ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Буланов Николай Михайлович – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Новиков Павел Игоревич – канд. мед. наук, зав. ревматологическим отделением Университетской клинической больницы №3 ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Моисеев Сергей Валентинович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В.Ломоносова»