

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Системные васкулиты — группа болезней, при которых ишемия и некроз тканей возникают вследствие воспаления кровеносных сосудов (первичного или вторичного по отношению к основному заболеванию). Клинические проявления васкулитов зависят от типа, размера и локализации поражённых сосудов, а также активности системного воспаления.

МКБ-10. Большинство системных васкулитов входят в группу **XIII** (системные поражения соединительной ткани) и отнесены к подгруппам **M30** (в том числе **M30.1** Полиартериит с поражением лёгких [Черджа—Стросс]) и **M31** Пурпура Шёнлейна—Геноха имеет шифр **D69.0**, болезнь Бехчета — **M35.2**, эссенциальная криоглобулинемия — **D89.1**, а облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера) — **I73.1**.

Аббревиатуры: АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические АТ; аБМК — АТ к базальной мембране клубочков почек.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Распространённость системных васкулитов колеблется от 0,4 до 14 и более случаев на 100 тыс. населения. Системные васкулиты относятся к числу относительно редких заболеваний, но в последние годы отмечена тенденция к увеличению их распространённости^{B1,2,3,4}.
- Системные васкулиты чаще встречаются у мужчин, чем у женщин, могут развиваться в любом возрасте, но преимущественно в 4–5-е десятилетия жизни, за исключением геморрагического васкулита и болезни Кавасаки, для которых характерно преобладание чаще больных детского и юношеского возраста. Пик заболеваемости нередко приходится на зиму и весну.

ПРОФИЛАКТИКА

- Этиология большинства первичных системных васкулитов неизвестна, в связи с этим первичную профилактику этих заболеваний не проводят.
- При некоторых формах системных васкулитов (и у отдельных больных) удаётся чётко связать с определёнными причинными (или «триггерными») факторами, такими как вирус гепатита В (классический узелковый полиартериит^{B5,6}), вирус гепатита С (эссенциальный криоглобулинемический васкулит^{B7,8,9}). В этих случаях профилактические мероприятия потенциально могут быть направлены на предотвращение инфицированности определённых групп риска (вакцинация против вируса гепатита В^{C4,6}).

Скрининг не проводится^{C1}.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от калибра поражённых сосудов выделяют следующие основные формы системных васкулитов¹⁰:

- **Поражение сосудов крупного калибра**
 - ♦ **Гигантоклеточный (височный) артериит:** гранулематозное воспаление аорты и её крупных ветвей с поражением экстракраниальных ветвей сонной артерии, преимущественно височной артерии, обычно развивается у больных старше 50 лет и часто сочетается с ревматической полимиалгией.
 - ♦ **Артериит Такаясу:** гранулематозное воспаление аорты и её основных ветвей, обычно начинающееся в возрасте до 50 лет.
- **Поражение сосудов среднего калибра**
 - ♦ **Узелковый полиартериит:** некротизирующее воспаление средних и мелких артерий без гломерулонефрита или васкулита артериол, капилляров и венул.

- ♦ **Болезнь Кавасаки:** артериит, обычно встречающийся у детей, поражающий крупные, средние и мелкие артерии, преимущественно коронарные, иногда и вены, и часто сочетающийся со слизисто-кожным лимфонулярным синдромом.
- ♦ **Поражение сосудов мелкого калибра**
- ♦ **Гранулематоз Вегенера:** гранулематозное воспаление с вовлечением респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды (капилляры, венулы, артериолы и артерии), с развитием некротизирующего гломерулонефрита.
- ♦ **Синдром Черджа—Стросс:** гранулематозное воспаление, вовлекающее дыхательный тракт, связанное с астмой и эозинофилией, и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды.
- ♦ **Микроскопический полиангиит (полиартериит):** некротизирующий васкулит с небольшим количеством или отсутствием иммунных депозитов, поражающий преимущественно мелкие сосуды (капилляры, венулы или артериолы), редко артерии малого и среднего калибра, в клинической картине которого доминируют явления некротизирующего гломерулонефрита и лёгочные капилляриты.
- ♦ **Пурпура Шёнляйна—Геноха:** васкулит с преимущественными IgA-депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы), для которого типично вовлечение кожи, кишечника и клубочков почек, нередко сочетается с артралгиями или артритом.
- ♦ **Эссенциальный криоглобулинемический васкулит:** васкулит с криоглобулинемическими депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы и артериолы) преимущественно кожи и клубочков почек и ассоциированный с наличием криоглобулинов в сыворотке крови.

- ♦ **Кожный лейкоцитокластический васкулит:** изолированный кожный лейкоцитокластический ангиит без системного васкулита или гломерулонефрита.

ДИАГНОЗ

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ^{С11}

- Провести детальное клиническое обследование для уточнения характера поражения внутренних органов и исключения других заболеваний.
- Определить распространённость и степень поражения органов.
- Подтвердить диагноз данными инструментальных и лабораторных методов исследования.
- Классификационные критерии Американской коллегии ревматологов (1990) предназначены для эпидемиологических исследований, а не для диагностики системных васкулитов, особенно на ранних стадиях болезни.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Конституциональные симптомы: все формы васкулитов.
- Недеструктивный олигоартрит: узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера, синдром Черджа—Стросс, пурпура Шёнляйна—Геноха.
- Поражение кожи ♦ сетчатое ливедо, дигитальные инфаркты, язвы, узелки: узелковый полиартериит, синдром Черджа—Стросс, гранулематоз Вегенера ♦ пальпируемая пурпура: любая форма васкулита, за исключением гигантоклеточного артериита и артериита Такаясу.
- Множественный мононеврит: узелковый полиартериит, криоглобулинемический васкулит, гранулематоз Вегенера, синдром Черджа—Стросс.
- Поражение почек ♦ ишемическое поражение: узелковый полиартериит, артериит Такаясу ♦ гломерулонефрит: микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера, криоглобулинемический васкулит, синдром Черджа—Стросс, пурпура Шёнляйна—Геноха.

- Поражение ЛОР-органов: гранулематоз Вегенера, реже микроскопический полиангиит и синдром Черджа—Стресс.
- Поражение лёгких: гранулематоз Вегенера, микроскопический полиартериит, синдром Черджа—Стресс.
- Бронхиальная астма или аллергическим ринит: синдром Черджа—Стресс.

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ¹²

- При оценке активности васкулита принимают во внимание только признаки, обусловленные васкулитом на момент осмотра, а также появившиеся или прогрессирующие в течение последнего месяца до обследования больного.
- В зависимости от активности выделяют следующие фазы заболевания:
 - ♦ полная ремиссия — отсутствие признаков активности (общий счёт 0—1 балл) и необходимости в терапии при нормальном уровне СРБ;
 - ♦ частичная ремиссия — уменьшение на фоне лечения общей суммы баллов на 50% от первоначальной;
 - ♦ неактивная фаза — ремиссия, которая не требует поддерживающей терапии;
 - ♦ большое обострение — вовлечение в воспалительный процесс жизненно важных органов или систем (лёгких, почек, ЦНС, сердечно-сосудистой системы). При этом отмечается увеличение общей суммы на 6 и более баллов и требуется назначение адекватной терапии (ГК и/или цитостатиков, внутривенного иммуноглобулина, плазмафереза);
 - ♦ малое обострение — возврат заболевания с увеличением общей суммы с 0—1 до 5 баллов.

РЕКОМЕНДУЕМОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ В СТАЦИОНАРЕ

- **Клиническое:** оценка субъективных симптомов.
- **Лабораторное**
 - ♦ Общий анализ крови.

- ♦ Креатинин.
- ♦ Печёночные ферменты.
- ♦ Креатинфосфокиназа: при подозрении на миопатию.
- ♦ Общий анализ мочи.
- ♦ Бактериологическое исследование крови: исключение инфекции.
- ♦ Серологические тесты на сифилис: исключение сифилитической инфекции.
- ♦ Серологическое обследование: ♦ АНФ, РФ — исключение системного ревматического заболевания ♦ АНЦА — для подтверждения диагнозов гранулематоза Вегенера, микроскопического полиангиита, синдрома Черджа—Стресс ♦ Криоглобулинемия — для подтверждения диагноза криоглобулинемический васкулит ♦ АТ к фосфолипидам — исключение первичного антифосфолипидного синдрома ♦ аБМК — исключение синдрома Гудпасчера.
- Маркеры вируса гепатита В и С, ВИЧ (при подозрении соответственно узелкового полиартериита и криоглобулинемического васкулита); цитомегаловируса, вируса Эпштейна—Барр, парвовируса В19 — по мере необходимости.
- Биопсия тканей — гранулематоз Вегенера, микроскопический полиартериит, узелковый полиартериит, синдром Черджа—Стресс, криоглобулинемический васкулит, гигантоклеточный артериит (по мере необходимости).

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

- Наблюдается нормохромная анемия, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ и СРБ. Отмечается корреляция между уровнем СРБ и активностью заболевания.
- Характерным лабораторным признаком синдрома Черджа—Стресс является эозинофилия (более $1,0 \times 10^9/\text{л}$ у

97% больных), которая может наблюдаться на любой стадии заболевания.

Биохимические исследования. Изменения биохимических показателей неспецифичны и зависят от преобладающего поражения тех или иных органов и степени нарушения их функций.

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

• Антинейтрофильные цитоплазматические АТ (АНЦА)

- ♦ Цитоплазматические — цАНЦА с наиболее высокой частотой обнаруживаются при гранулематозе Вегенера, реже при микроскопическом полиартериите и синдроме Черджа—Стросс.
- ♦ Определение цАНЦА в качестве скринингового теста позволяет увеличить выявляемость гранулематоза Вегенера, особенно на ранней стадии болезни, у больных с лимитированной и атипичной формами заболевания или перекрёстными ангиитными синдромами, а также помогает верифицировать диагноз у некоторых больных с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе.
- ♦ Специфичность цАНЦА для гранулематоза Вегенера колеблется от 88 до 100%, а чувствительность зависит от активности, распространённости патологического процесса, формы заболевания и варьирует от 28—50% в начальную фазу болезни (поражение только верхних и нижних дыхательных путей при отсутствии признаков васкулита) и до 92% у больных генерализованным васкулитом.
- ♦ Повышение уровня цАНЦА у больных в стадии ремиссии является фактором риска развития обострения, а динамика их титра на фоне цитотоксической терапии позволяет дифференцировать обострение самого заболевания от интеркуррентной инфекции.
- ♦ Поскольку гранулематоз Вегенера очень редкое заболевание, положи-

тельная предсказательная ценность цАНЦА для диагностики этого заболевания очень низкая. Следовательно, определение цАНЦА целесообразно только при очень высокой вероятности развития гранулематоза Вегенера на основании клинических данных и морфологического исследования.

- ♦ Наличие цАНЦА в сыворотках крови больных некротизирующими васкулитами на момент изменения ими режима терапии (переход после индукции ремиссии циклофосфаном на поддерживающие дозы азатиоприна) ассоциируется с высоким риском развития обострений^{С13}.
- **Криоглобулины:** маркер криоглобулинемического васкулита.
- **Снижение концентрации компонентов комплемента:** криоглобулинемический васкулит.
- **АТ к фосфолипидам.** При васкулитах могут встречаться, как правило, в низком, реже в умеренном титрах.
- **аБМК** — для васкулитов нехарактерно обнаружение данных аутоантител.

Морфологическое исследование: обязательный компонент постановки диагноза (диагностический критерий) при узелковом полиартериите, гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиартериите, синдроме Черджа—Стросс, гигантоклеточном артериите.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

• Ангиография:

- ♦ узелковый полиартериит — в случае невозможности провести биопсию или при получении неспецифических результатов; показана перед биопсией печени или почек для выявления микроаневризм, которые при проведении биопсии могут привести к кровотечению;
- ♦ артериит Такаясу, облитерирующий тромбангиит: имеет важное значение как для подтверждения диагноза, так и для оценки динами-

ки и распространения воспалительного процесса.

- Ультразвуковая доплерография: поражение сосудов при артериите. Такаясу и облитерирующем тромбангите.
- Рентгенография лёгких: диагностика поражения лёгких при гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиангите, синдроме Черджа—Стросс.
- Компьютерная и магнитно-резонансная томография: определение локализации процесса при гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиангите, гигантоклеточном артериите, артериите Такаясу.

ДИАГНОСТИКА

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ УЗЕЛКОВОГО ПОЛИАРТЕРИИТА¹⁴

1. Похудение >4 кг: потеря массы тела с момента начала заболевания на 4 кг и более, не связанная с особенностями питания и т.д.
2. Сетчатое ливедо: пятнистые, сетчатые изменения рисунка кожи на конечностях и туловище.
3. Боль или болезненность яичек: ощущение боли или болезненности в яичках, не связанное с инфекцией, травмой и т.д.
4. Миалгии, слабость или болезненность в мышцах нижних конечностей: диффузные миалгии (исключая плечевой пояс или поясничную область) или слабость мышц или болезненность в мышцах нижних конечностей.
5. Мононеврит или полинейропатия: развитие мононейропатии, множественной моно- или полинейропатии.
6. Диастолическое давление >90 мм рт.ст.: развитие АГ с уровнем диастолического давления более 90 мм рт.ст.
7. Повышение мочевины или креатинина крови: повышение мочевины >40 мг% или креатинина >15 мг%, не связанные с дегидратацией или нарушением выделения мочи.
8. Инфекция вирусом гепатита В: наличие HBsAg или АТ к вирусу гепатита В в сыворотке крови.

9. Артериографические изменения: аневризмы или окклюзии висцеральных артерий, выявляемые при ангиографии, не связанные с атеросклерозом, фибромышечной дисплазией и другими невоспалительными заболеваниями.

10. Биопсия: гистологические изменения, свидетельствующие о присутствии гранулоцитов в стенке артерий.

Наличие 3 и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 82,2% и специфичностью 86,6%.

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ ГРАНУЛЕМАТОЗА ВЕГЕНЕРА¹⁵

1. Воспаление носа и полости рта: язвы в полости рта; гнойные или кровянистые выделения из носа.
2. Изменения в лёгких при рентгенологическом исследовании: узелки, инфильтраты или полости в лёгких.
3. Изменения мочи: микрогематурия (>5 эритроцитов в поле зрения) или скопления эритроцитов в осадке мочи.
4. Биопсия: гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве.

Наличие у больного двух и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92%.

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ СИНДРОМА ЧЕРДЖА—СТРОСС¹⁶

1. Астма: затруднение дыхания или диффузные хрипы при вдохе.
2. Эозинофилия: эозинофилия >10%.
3. Аллергия в анамнезе: сезонная аллергия (аллергический ринит) или другие аллергические реакции (пищевая, контактная), за исключением лекарственной.
4. Моно- или полинейропатия: мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу перчаток или чулок.
5. Лёгочные инфильтраты: мигрирующие или транзиторные лёгочные ин-

фильтраты, выявляемые при рентгенологическом исследовании.

6. Синусит: боли в синусах или рентгенологические изменения.
7. Биопсия: внесосудистые эозинофилы: скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве.

Наличие у больного 4 и более любых признаков позволяет поставить диагноз с чувствительностью 85% и специфичностью 99%.

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ ПУРПУРЫ ШЁНЛЯЙНА–ГЕНОХА¹⁷

1. Пальпируемая пурпура: слегка возвышающиеся геморрагические кожные изменения, не связанные с тромбоцитопениями.
2. Возраст <20 лет: возраст начала болезни менее 20 лет.
3. Боли в животе: диффузные боли в животе, усиливающиеся после приёма пищи, или ишемия кишечника (может быть кишечное кровотечение).
4. Биопсия: обнаружение гранулоцитов: гистологические изменения, проявляющиеся гранулоцитарной инфильтрацией стенок артериол и венул.

Наличие у больного двух и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 87,1% и специфичностью 87,7%.

Классификационные критерии гигантоклеточного артериита: см. *Ревматическая полимиалгия и гигантоклеточный артериит*.

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ АРТЕРИИТА ТАКАЯСУ¹⁸

1. Возраст < 40 лет: начало заболевания в возрасте < 40 лет.
2. Перемежающаяся хромота конечностей: слабость и дискомфорт в мышцах конечностей при движении.
3. Ослабление пульса на плечевой артерии: снижение пульсации на одной или обеих плечевых артериях.
4. Разница АД > 10 мм рт.ст.: разница систолического АД >10 мм рт.ст. при его измерении на плечевых артериях.

5. Шум на подключичных артериях или брюшной аорте: наличие шума, выявляемого при аускультации, над обеими подключичными артериями или брюшной аортой.

6. Изменения при ангиографии: сужение просвета или окклюзия аорты, её крупных ветвей в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей, не связанные с атеросклерозом, фибромышечной дисплазией и др. (фокальные, сегментарные).

Наличие 3 и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 90,5% и специфичностью 97,8%.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Клинические признаки, наблюдаемые при системных васкулитах, встречаются при системных заболеваниях соединительной ткани (включая антифосфолипидный синдром), инфекциях (инфекционный эндокардит, сифилис, другие системные инфекции) и опухолях (предсердная миксома, лимфопролиферативные опухоли и др.), тяжёлом атеросклеротическом поражении сосудов.
- Необходимость в своевременной диагностике заболевания продиктована потребностью в раннем (до развития необратимого поражения жизненно важных органов) назначении агрессивной терапии.
- Системные васкулиты должны исключаться у всех больных с лихорадкой, похуданием и признаками полиорганного поражения (сосудистая пурпура, множественный мононеврит, мочевого синдром).

Показания для консультации ревматолога: наличие любых клинических проявлений, позволяющих заподозрить системный васкулит^{С11}.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Ведение больных системными васкулитами требует мультидисциплинарного подхода^{С11}.

- Дерматолог: васкулит с поражением кожи.
- Невропатолог: при выявлении неврологических симптомов
- Офтальмолог: при поражении глаз у пациентов с синдромом Бехчета, гранулематозом Вегенера, артериитом Такаюсу, гигантоклеточным артериитом.
- Отоларинголог: при поражении ЛОР-органов при гранулематозе Вегенера.
- Нефролог: поражение почек при системных некротизирующих васкулитах.
- Пульмонолог: поражение лёгких при гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиартериите, синдроме Черджа—Стросс.
- Инфекционист и фтизиатр: носительство вирусов гепатита В и С, развитие оппортунистических инфекций, туберкулёза.
- Сосудистый хирург: поражение сосудов при артериите Такаюсу.
- Хирург: развитие абдоминального болевого синдрома при артериите Такаюсу, узелковом полиартериите, геморрагическом васкулите.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

- Уточнение диагноза и оценка прогноза.
- Подбор терапии.
- Обострение заболевания.
- Развитие осложнений.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение всегда назначают индивидуально в зависимости от клинических проявлений заболевания и типа васкулита.

Цели терапии

- Достижение клинико-лабораторной ремиссии.
- Снижение риска обострений.
- Предотвращение необратимого поражения жизненно важных органов.
- Снижение риска развития побочных эффектов лекарственной терапии.
- Увеличение продолжительности жизни.

Общие рекомендации

- Обсуждение с пациентами симптомов, которые могут быть связаны с обостре-

нием васкулита или побочными эффектами лекарственной терапии.

- Рекомендации по снижению риска побочных эффектов лекарственной терапии (см. *Ревматоидный артрит*).

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

К основным группам ЛС, используемым при системных васкулитах, относятся ГКС^{B19,20,21,22,23,24,25} и цитостатики^{B19,21,22,23} (циклофосфамид^{B19,21,22,23}, метотрексат^{B21,23,25}, азатиоприн^{B19,21,22,25}). При ряде форм системных васкулитов используются экстракорпоральные методы очищения крови (плазмаферез^{B22,23}) и введение внутривенных иммуноглобулинов^{B21,22,25}.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

- Основной метод лечения гигантоклеточного артериита^{B20,26} и артериита Такаюсу^{B24,27}, а также отдельных системных некротизирующих васкулитов при отсутствии признаков прогрессирования, например синдрома Черджа—Стросс^{B28} и криоглобулинемического васкулита^{B29}; применяются для лечения тяжёлых форм геморрагического васкулита^{C30,31} с поражением ЖКТ и почек.
- В связи с высокой частотой (96%) прогрессирования заболевания монотерапия ГК не используется для лечения гранулематоза Вегенера, микроскопического полиангиита^{B32,33,34} и узелкового полиартериита^{B35}.
- Быстрый эффект ГК может рассматриваться как диагностический признак гигантоклеточного артериита^{B20} и ревматической полимиалгии^{B20}.
- **Тактика назначения ГК**
 - ♦ В начале заболевания ГК обычно назначают в несколько приёмов в дозе 1 мг/кг/сут, а затем (через 7–10 дней) при положительной динамике клинических и лабораторных показателей переходят на однократный приём в утренние часы.
 - ♦ Длительность подавляющей терапии ГК составляет 3–4 нед.

- ♦ После достижения эффекта дозу препаратов постепенно уменьшают до 5 мг в 2 нед до поддерживающей (0,15–0,2 мг/кг/сут), которая назначается от одного года до 3–5 лет.
- ♦ Пульс-терапия ♦ применяют у больных, рефрактерных к стандартной терапии ♦ применяют для индукции ремиссии васкулита и для подавления его обострений (эскалационная терапия).

ЦИКЛОФОСФАМИД

- Препарат выбора при:
 - ♦ системных некротизирующих васкулитах [гранулематоз Вегенера^{B23,33}, микроскопический полиартериит^{B23,35}, узелковый полиартериит^{B35} (при отсутствии маркеров репликации вируса гепатита В)];
 - ♦ тяжёлых формах геморрагического васкулита^{C31} и синдрома Черджа–Стросса^{C36}, когда наблюдается тяжёлое, быстро прогрессирующее поражение сосудов и почек, даже несмотря на хороший начальный клинический ответ на ГК.

• Тактика лечения

- ♦ 1–2 мг/кг/сут (перорально) в течение 10–14 дней с последующим снижением в зависимости от содержания лейкоцитов в периферической крови. При очень быстром прогрессировании васкулита циклофосфамид назначают в дозе 4 мг/кг/сут *per os* в течение 3 дней, затем 2 мг/кг/сут в течение 7 дней или в виде пульс-терапии (10–15 мг/кг/сут).
- ♦ Общая длительность лечения не менее 12 мес после достижения полной ремиссии. Затем дозу препарата постепенно снижают в течение 2–3 мес по 25–50 мг.
- ♦ Подбор дозы: содержание лейкоцитов должна быть ниже $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$, а нейтрофилов — $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$. В начале лечения целесообразно контролировать содержание лейкоцитов через день, а после стабилизации их количества — не реже одного раза в 2 нед.

- ♦ Имеются данные об эффективности интермиттирующей терапии^{B37,38,39,40} высокими дозами циклофосфамида (в сочетании с ГК) и уменьшении на её фоне числа побочных эффектов данного препарата^{B37,38,40} (500–700 мг/м² ежемесячно в течение 6–12 мес). Однако при гранулематозе Вегенера этот режим ассоциируется с высокой частотой обострений^{A41}.
- ♦ У пациентов с почечной недостаточностью (сывороточный креатинин >500 мкмоль/л) доза циклофосфамида должна быть снижена на 25–50%.
- ♦ Лечение циклофосфамидом следует проводить в течение не менее 1 года после достижения ремиссии.
- ♦ Лечение циклофосфамидом ассоциируется с увеличением частоты побочных эффектов (в первую очередь, лёгочных инфекционных^{C42,43,44,45} осложнений и рака мочевого пузыря^{C46,47} при гранулематозе Вегенера), определяющих высокую инвалидизацию и смертность^{C43,46,47}.
- ♦ Профилактика побочных эффектов терапии циклофосфамидом — см. *Системная красная волчанка*.

АЗАТИОПРИН

- Используется для поддержания ремиссии^{B48,49,50,51,52} при некротизирующих васкулитах: вызывает побочные эффекты реже, чем циклофосфамид^{B53}.
- Оптимальная доза 1–3 мг/кг/сут; поддерживающая доза — 50 мг в день.
- Профилактика побочных эффектов терапии азатиоприном — см. *Системная красная волчанка*.

МЕТОТРЕКСАТ

- Доза препарата 12,5–17,5 мг в неделю.
- В сочетании с ГК применяется для лечения гранулематоза Вегенера без быстро прогрессирующего нефрита и тяжёлого поражения лёгких^{C54}, как правило, при непереносимости циклофосфамида или для поддержания ремиссии заболевания^{B55,56}.

- При артериите Такаясу применение метотрексата (17,5 мг в неделю) в сочетании с небольшими дозами ГК позволяет достигнуть ремиссии у 81 % пациентов и предотвратить прогрессирование болезни у 50% больных, быстрее снизить дозу ГК и поддерживать более длительную ремиссию^{C57}; низкие дозы метотрексата (7,5 мг в неделю) неэффektivны^{C57}.
- Профилактика побочных эффектов терапии метотрексатом — см. *Ревматический артрит*.

ВНУТРИВЕННЫЕ ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

- Имеются наблюдения о положительном клиническом эффекте при применении данного препарата в дозе 2 мг/кг (ежемесячно в течение 6 мес) в сочетании с плазмаферезом при синдроме Черджа—Стросс^{C58}.
- При других системных некротизирующих васкулитах его эффективность не доказана^{C21,22,23}.

ПЛАЗМАФЕРЕЗ

- Основное показание: в составе комбинированной терапии при остром, прогрессирующем течении заболевания, проявляющемся быстро прогрессирующим нефритом (уровень креатинина >500 мкмоль/л) и тяжёлым васкулитом^{B21,22,23,59}.
- В сочетании с ГК применяют для лечения эссенциального криоглобулинемического васкулита и узелкового полиартериита, ассоциированного с вирусом гепатита В.
- Применение плазмафереза у больных узелковым полиартериитом и синдромом Черджа—Стросс, имеющих факторы неблагоприятного прогноза, не повышает 5-летнюю выживаемость пациентов (по сравнению со стандартной терапией ГК и цитотоксиками^{B60}); применение плазмафереза для лечения гломерулонефрита при синдроме Черджа—Стросс не имеет преимуществ (по сравнению со стандартной терапией этого заболевания^{B61,78}).

В настоящее время в большинстве случаев при системных некротизирующих васкулитах (гранулематоз Вегенера, микроопический полиангит, узелковый полиартериит, синдром Черджа—Стросс) применяется комбинированная терапия ГК и цитостатиками.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ СИСТЕМНЫХ НЕКРОТИЗИРУЮЩИХ ВАСКУЛИТОВ^{A19,21,22,23,25}

- **Индукционная терапия** (4–6 мес): циклофосфамид 2 мг/кг/сут в течение месяца (максимально 150 мг/сут); снизить дозу на 25 мг, если больному >60 лет (количество лейкоцитов должно быть >4·10⁹/л) в сочетании с преднизолоном 1 мг/кг/сут (максимально 80 мг/сут); снижать каждую неделю до 10 мг/сут в течение 6 мес.
- **Поддерживающая терапия**: азатиоприн 2 мг/кг/сут или циклофосфамид 1 мг/кг/сут в сочетании с преднизолоном 5–10 мг/сут.
- **Эскалационная терапия** (активное тяжёлое заболевание с повышением креатинина >500 мкмоль/л или с лёгочными геморрагиями): 7–10 процедур плазмафереза в течение 14 дней (удаление плазмы в объёме 60 мл/кг с замещением её равным объёмом 4,5–5% человеческого альбумина) или пульс-терапия метилпреднизолоном (15 мг/кг/сут), дексаметазоном (2 мг/кг) в течение 3 дней; если возраст больных <60 лет, возможно назначение циклофосфамида в дозе 2,5 мг/кг/сут.

МОФЕТИЛА МИКОФЕНОЛАТ

В дозе 2 г/сут применяют для поддержания ремиссии^{C62,63} у больных с гранулематозом Вегенера.

ЦИКЛОСПОРИН

- В начальной дозе 5 мг/кг в день (с последующим снижением до 2 мг/кг в день) эффективнее колхицина в отношении подавления прогрессирования увеита при болезни Бехчета^{C64}, а в дозе 2,5 мг/кг/сут более эффективен

вен, чем пульс-терапия циклофосфамидом^{C65}.

- Иногда используется для поддержания ремиссии при гранулематозе Вегенера при неэффективности других видов терапии^{C66,67}, но его применение ограничено из-за потенциальной нефротоксичности препарата.

ЛЕФЛУНОМИД

Имеются отдельные наблюдения о положительном клиническом эффекте при применении данного препарата в дозе 40 мг/сут в сочетании с 10 мг/сут преднизолона для поддержания ремиссии при гранулематозе Вегенера^{C68}.

КО-ТРИМОКСАЗОЛ/ТРИМЕТОПРИМ

- Имеются сообщения об использовании ко-тримоксазол/триметоприма (160/800 мг 2 раза в день) для поддержания ремиссии у больных гранулематозом Вегенера^{B69}, в первую очередь при ограниченных формах (поражение ЛОР-органов) и в раннюю фазу заболевания^{C70}; в дозе (160/800 мг 3 раза в неделю) применяется для профилактики инфекционных осложнений, вызываемых *Pneumocystis carinii*^{C71}, на фоне иммуносупрессивной терапии метотрексатом в период поддержания ремиссии заболевания.
- Применение препарата в качестве монотерапии или в сочетании с преднизолоном неэффективно для поддержания ремиссии при генерализованной форме гранулематоза Вегенера^{B21,33}.

КОЛХИЦИН

При болезни Бехчета назначение колхицина (0,5–1,5 мг/сут) уменьшает частоту и тяжесть обострений заболевания и его прогрессирование^{C72,73}.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- При наличии маркеров репликации вируса гепатита В показано назначение препаратов интерферона^{B74} (рекомбинантный генно-инженерный интерферон-α) и ламивудина^{C75} в дозе 100 мг/сут

(длительностью до 6 мес) в сочетании с ГК и плазмаферезом.

- Инфекция вирусом гепатита С (HCV) при криоглобулинемическом васкулите: препараты интерферон-α, рибавирин в сочетании с ГК, цитостатиками и плазмаферезом (в зависимости от степени тяжести состояния)^{C23,75}.

♦ **Умеренное тяжелое течение** ♦ Индукционная терапия в течение 6 мес: интерферон-α (3·10⁶ ЕД 3 раза в неделю) + ГК <7,5 мг/сут ♦ Поддерживающая терапия в течение 6–12 мес: интерферон-α (3·10⁶ ЕД 3 раза в неделю) + ГК < 7,5 мг/сут).

♦ **Тяжелое течение** ♦ Индукционная терапия в течение 6 мес: циклофосфамид (в/в 0,5–1 г/м²) каждые 3 нед + ГК 0,5–1,0 мг/кг в/в, затем перорально ♦ Поддерживающая терапия в течение 6–12 мес: интерферон-α (3·10⁶ ЕД 3 раза в неделю) + рибавирин.

♦ **Потенциально смертельное течение** ♦ Индукционная терапия в течение 6 мес: циклофосфамид 2 мг/кг/сут перорально + ГК 500–1000 мг в/в в течение 3 дней с переходом на поддерживающую дозу + плазмаферез по 3 л плазмы 3 раза в неделю в течение 2–3 нед ♦ Поддерживающая терапия в течение 6–12 мес: интерферон-α (3·10⁶ ЕД 3 раза в неделю) + рибавирин.

ПЕНТОКСИФИЛЛИН

Применяется для лечения системных васкулитов, особенно при вазоспастическом и ишемическом синдромах, поражениях кожи и почек.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Показано при наличии критических, клинически значимых (регионарная ишемия) стенозов или окклюзий магистральных артерий при артериите Такаясу^{C24}, облитерирующем тромбангиите^{C76}, развитии необратимых (периферическая гангрена) изменений тканей; субгло- точном стенозе при гранулематозе Ве-

генера (механическая дилатация трахеи в сочетании с местным введением ГКС^{с77}).

ПРОГНОЗ

Узелковый полиартериит: 5-летняя выживаемость на фоне комбинированной терапии ГК и цитостатиками составляет до 60–80%, наибольшее количество летальных исходов регистрируется в 1-й год от начала заболевания. В большинстве случаев непосредственной причиной смерти являются сердечно-сосудистые катастрофы. К неблагоприятным прогностическим факторам относят: начало заболевания в возрасте более 50 лет, поражение почек, ЖКТ, ЦНС и развитие кардиомиопатии^{с78}.

Микроскопический полиартериит: прогноз во многом зависит от степени поражения почек; 5-летняя выживаемость больных составляет 65%^{с35}; кроме того, причиной смерти являются массивные лёгочные кровотечения, инфекционные осложнения, связанные с проводимой терапией.

Гранулематоз Вегенера: 5-летняя выживаемость составляет более 75%; наиболее частыми причинами летальных исходов являются интеркуррентные инфекции, дыхательная и почечная недостаточность, сердечно-сосудистые катастрофы, злокачественные новообразования (рак мочевого пузыря).

Синдром Черджа–Стросс: прогноз заболевания зависит от степени дыхательной недостаточности, генерализации васкулита (полиневропатия, гломерулонефрит); 5-летняя выживаемость составляет до 80%.

Пурпура Шёнляйна–Геноха: несмотря на достаточно частое рецидивирование заболевания (в 40% случаев), в целом прогноз при геморрагическом васкулите благоприятный. 5-летняя выживаемость больных составляет 95%. В течение первых 2 лет болезни полное выздоровление наблюдается у 93,9% детей и 89,2% взрослых^{с79}. Основным фактором, определяющим неблагоприятный

прогноз болезни, является персистирующее поражение почек^{в31.79}. Среди всех причин, приводящих к хроническому гемодиализу в педиатрической практике, на долю гломерулонефрита при геморрагическом васкулите приходится 3–15%^{с31.79}.

Гигантоклеточный артериит: в целом прогноз для жизни больных благоприятен^{с80}. 5-летняя выживаемость почти 100%. Однако существует серьёзная опасность развития различных осложнений заболевания, в первую очередь поражения артерий глаз, приводящих к частичной или полной потере зрения.

Артериит Такаясу: 5–10–15-летняя выживаемость достигает 80–90%^{с24.81}. Наиболее частой причиной смерти являются инсульт (50%) и инфаркт миокарда (около 25%), реже разрыв аневризмы аорты (5%). При поражении коронарных артерий в первые 2 года от момента появления симптомов смертность достигает 56%. Неблагоприятный прогноз наблюдается у больных, течение заболевания у которых осложняется ретинопатией, артериальной гипертензией, аортальной недостаточностью и аневризмой аорты^{с81}. У пациентов, имеющих 2 или более из этих синдромов 10-летняя выживаемость от момента постановки диагноза — 58,6%, причём большинство смертельных исходов приходится на первые 5 лет болезни.

Криоглобулинемический васкулит: самой частой причиной смерти являются поражение печени и почек, болезни сердечно-сосудистой системы и лимфопролиферативные заболевания^{с8}.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Scott D.G.I., Watts R.A.* Classification and epidemiology of systemic vasculitis // *Br. J. Rheumatol.* — 1994. — Vol. 33. — P. 897–900.
2. *Koldingsnes W., Nossent H.* Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway // *Arthritis Rheum.* — 2000. — Vol. 43. — P. 2481–2487.

3. Watts R.A., Lane S.E., Bentham G., Scott D.G.I. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United // *Ibid.* — P. 414–419.
4. Mahr A., Guillevin L., Poissonnet M., Ayme S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome a French urban population in 2000: a capture-recapture estimate // *Ibid.* — 2004. — Vol. 51. — P. 92–99.
5. Marcellin P., Calmus Y., Takahashi H. et al. Latent hepatitis B virus (HBV) infection in systemic necrotizing vasculitis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1991. — Vol. 9. — P. 23–28.
6. Guillevin L., Lhote F., Cohen P. et al. Polyarteritis nodosa related hepatitis B virus. A prospective study with long-terms observation of 41 patients // *Medicine.* — 1995. — Vol. 74. — P. 238–253.
7. Ferri C., La Civita L., Longombardo C., Zignego A.L. Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia // *Br. J. Rheumatol.* — 1993. — Vol. 328. — P. 1121–1122.
8. Monti G., Saccardo F., Pioltelli P. et al. The natural history of cryoglobulinemia: symptoms at onset and during follow-up. A report by the Italian group for study of cryoglobulinemias (GISC) // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 13. — Suppl. 13. — P. 129–133.
9. Agnello V. Mixed cryoglobulinaemia after hepatitis C virus: more and less ambiguity // *Ann. Rheum. Dis.* — 1998. — Vol. 57. — P. 701–702.
10. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposed of an international consensus conference // *Arthritis Rheum.* — 1994. — Vol. 37. — P. 187–192.
11. Raza K., Carruthers D.M., Bacon P.A. Vascular manifestations in necrotizing and granulomatous vasculitides. Vascular manifestations of systemic autoimmune diseases / Eds R.A. Asherson, R. Cervera. — CRC Press LLC, 2001. — P. 213–235.
12. Luqmani R.A., Bacon P.A., Moots R.J. et al. Birmingham vasculitis activity score (BVAS) in systemic necrotising vasculitis // *Q. J. Med.* — 1994. — Vol. 87. — P. 671–678.
13. Slot M.C., Cohen Tervaert J.W. et al. Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis // *Arthritis Rheum.* — 2004. — Vol. 51. — P. 269–273.
14. Lightfoot R.W.Jr., Michel B.A., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarthritis nodosa // *Ibid.* — 1990. — Vol. 33. — P. 1088–1093.
15. Levitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis // *Ibid.* — P. 1101–1107.
16. Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome // *Ibid.* — P. 1094–1100.
17. Mills J.A., Michel B.A., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schonlein purpura // *Ibid.* — P. 1114–1113.
18. Arend W.P., Michel B.A., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis // *Ibid.* — P. 1129–1132.
19. Jane D. Evidence-based treatment of systemic vasculitis // *Rheumatology.* — 2000. — Vol. 39. — P. 585–595.
20. Ling S.M. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Clinical Guidance from ACP, 2003.
21. Thomas-Golbanov C., Sridharan S. Novel therapies in vasculitis // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* — 2001. — Vol. 10. — P. 1279–1289.
22. Savage C.O., Harper L., Ady D. Primary systemic vasculitis // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 553–558.
23. Gross W.L. New concept in treatment protocols for severe systemic vasculitis // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 1999. — Vol. 11. — P. 41–46.
24. Sabbadini M.G., Bozzolo E., Baldissera E. Bellone M. Takayasu's arteritis: therapeutic strategies // *J. Nephrol.* — 2001. — Vol. 14. — P. 525–531.

25. Roane D.W., Griger D.R. An approach to diagnosis and initial managements of systemic vasculitis // *Am. Fam. Physician.* — 1999. — Vol. 60. — P. 1421–1430.
26. Matteson E.L., Gold K.N., Bloch D.A., Hunder G.G. Long-term survival of patients with giant cell arteritis from the American College of Rheumatology giant cell arteritis classification cohort // *Am. J. Med.* — 1996. — Vol. 100. — P. 193.
27. Ishikawa K. Effects of prednisolone therapy on arterial angiographic features in Takauasu's disease // *Am. J. Cardiol.* — 1991. — Vol. 68. — P. 410–413.
28. Guillevin L., Le Thi Hong D., Godeau P. et al. Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angitis: A study in 165 patients // *Br. J. Rheumatol.* — 1988. — Vol. 27. — P. 258.
29. Lamprecht P., Gause A., Gross W.L. Cryoglobulinemic vasculitis // *Arthritis Rheum.* — 1999. — Vol. 42. — P. 2507–2516.
30. Mollica F., Li-Volti S., Garozzo R., Russo G. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura // *Eur. J. Pediatr.* — 1992. — Vol. 151. — P. 140–144.
31. Niaudet P. Schonlein-Henoch purpura nephritis // *The Vasculitis* / Eds B.M. Ansell et al. — Lond., 1996. — P.403–411.
32. Matteson E.L., Gold K.N., Bloch D.A., Hunder G.G. Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American College of Rheumatology Wegener's Granulomatosis Classification Criteria Cohort // *Am. J. Med.* — 1996. — Vol. 101. — P. 129.
33. Langford C.A. Wegener's granulomatosis: current and upcoming therapies // *Arthritis Res. Ther.* — 2003. — Vol. 5. — P. 180–191.
34. Levy J. New aspects in management of ANCA-positive vasculitis // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2001. — Vol. 16. — P. 1314–1317.
35. Guillevin L., Lhote F. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis // *Arthritis Rheum.* — 1998. — Vol. 41. — P. 2100–2105.
36. Calabrese L.H., Hoffman G.S., Guillevin L. Therapy of resistant systemic vasculitis // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 1995. — Vol. 21. — P. 41–57.
37. Guillevin L., Cordier J-F., Lhote F. et al. A prospective multicenter randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis // *Arthritis Rheum.* — 1997. — Vol. 40. — P. 2187–2198.
38. Haubitz M., Schellong S., Gobel U. et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study // *Ibid.* — 1998. — Vol. 41. — P. 1835–1844.
39. Gayraud M., Guillevin L., Cohen P. et al. Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome : comparison of steroid and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients // *Br. J. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 36. — P. 1290–1297.
40. Adu D., Pal A., Luqmani R.A. et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis // *QJM.* — 1997. — Vol. 90. — P. 401–409.
41. Groot K., Adu D., Savage C.O. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2001. — Vol. 16. — P. 2018–2027.
42. Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y. et al. Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients // *Ann. Intern. Med.* — 1992. — Vol. 116. — P. 488–498.
43. Langford C.A. Chronic immunosuppressive therapy for systemic vasculitis // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 9. — P. 41–47.
44. Jarrouse B., Guillevin L., Bindi P. et al. Increased risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1993. — Vol. 11. — P. 615–621.

45. *Huynh-Do U., Gantenbein I.I., Binswager U.* Pneumocystis carinii pneumonia during immunosuppressive therapy for antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive vasculitis // Arch. Intern. Med. — 1995. — Vol. 155. — P. 872–874.
46. *Talar-Williams C., Hijazi Y.M., Walther M.M. et al.* Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener's granulomatosis // Ann. Intern. Med. — 1996. — Vol. 124. — P. 477–484.
47. *Knight A., Askling J., Granath F. et al.* Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — Vol. 63. — P. 1307–1311.
48. *Nachman P.H., Hogan S.L., Jennette J.C., Falk R.J.* Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis // J. Am. Soc. Nephrol. — 1996. — Vol. 7. — P. 33–38.
49. *Hoffman G.S.* Treatment of Wegener's granulomatosis: Time to change the standard of care? // Arthritis Rheum. — 1997. — Vol. 40. — P. 2099–2104.
50. *Westman K.W., Bygren P.G., Olsson H. et al.* Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement // J. Am. Soc. Nephrol. — 1998. — Vol. 9. — P. 842–852.
51. *Jayne D.R., Gaskin G., Pusey C.D., Lockwood C.M.* ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis // QJM. — 1995. — Vol. 88. — P. 127–133.
52. *De'Oliviera J., Gaskin G., Dash A. et al.* Relationship between disease activity and anti-neutrophil cytoplasmic antibody concentration in long-term management of systemic vasculitis // Am. J. Kidney Dis. — 1995. — Vol. 25. — P. 380–389.
53. *Jayne D.R., Rasmussen N., Andrassy K. et al.* A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 36–44.
54. *Stone J.H., Tun W., Hellman D.B.* Treatment of non-life threatening Wegener's granulomatosis with methotrexate and daily prednisolone as the initial therapy of choice // J. Rheumatol. — 1999. — Vol. 26. — P. 1134–1139.
55. *Sneller M.C., Hoffman G.S., Talar-Williams C. et al.* An analysis of 42 Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone // Arthritis Rheum. — 1995. — Vol. 38. — P. 608–613.
56. *Langford C.A., Talar-Williams C., Barron K.S., Sneller M.C.* Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse // Am. J. Med. — 2003. — Vol. 114. — P. 463–469.
57. *Hoffman G.S., Leavitt R.Y., Kerr G.S. et al.* Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate // Arthritis Rheum. — 1994. — Vol. 37. — P. 578–582.
58. *Danieli M.G., Cappelli M., Malcangi G. et al.* Long term effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg-Strauss syndrome // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — Vol. 63. — P. 1649–1654.
59. *Cole E., Cattran D., Magil A. et al.* A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis // Am. J. Kidney Dis. — 1992. — Vol. 20. — P. 261–268.
60. *Guillevin L., Fain O., Lhote F. et al.* Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective, randomized trial in 76 patients // Arthritis Rheum. — 1992. — Vol. 35. — P. 208–215.
61. *Guillevin L., Cevallos R., Durand-Gasseiln B. et al.* Treatment of glomerulonephritis in microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome // Ann. Med. Interne. — 1997. — Vol. 148. — P. 198–204.
62. *Nowack R., Gobel U., Klooker P. et al.* Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: A pilot study in 11 patients with renal involvement // J. Am.

- Soc. Nephrol. — 1999. — Vol. 10. — P. 1965–1971.
63. *Langford C.A., Talar-Williams C., Sneller M.C.* Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the therapy of Wegener's granulomatosis // *Arthritis Rheum.* — 2004. — Vol. 51. — P. 278–283.
64. *Diaz-Llopis M., Cervera M., Menezo J.L.* Cyclosporin A treatment of Behcet's disease: a long-term study // *Curr. Eye Res.* — 1990. — Vol. 9. — Suppl. — P. 17–23.
65. *Ozyazgan Y., Yurdakul S., Yazici H. et al.* Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behcet's syndrome: A single masked trial // *Br. J. Ophthalmol.* — 1992. — Vol. 76. — P. 241–247.
66. *Haubitz M., Koch K.M., Brunkhorst R.* Cyclosporin for the prevention of disease reactivation in relapsing ANCA-associated vasculitis // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1998. — Vol. 13. — P. 2074–2076.
67. *Allen N.B., Caldwell D.S., Rice J.R., McCallum R.M.* Cyclosporin A therapy for Wegener's granulomatosis // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1993. — Vol. 336. — P. 473–476.
68. *Metzler C., Low-Friedrich I., Reinold-Keller E. et al.* Leflunomide a new promising agent in maintenance of remission in Wegener's granulomatosis // *Clin. Exp. Immunol.* — 1998. — Vol. 112. — P. 56.
69. *Stegeman C.A., Cohen Tervaert J.W. et al.* Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 16–20.
70. *Reinhold-Keller E., De Groot K., Rudert H. et al.* Response to trimethoprim/sulfamethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease // *QJM.* — 1996. — Vol. 89. — P. 15–23.
71. *Chung J.B., Armstrong K., Schwartz J.S., Albert D.* Cost-effectiveness of prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis undergoing immunosuppressive therapy // *Arthritis Rheum.* — 2000. — Vol. 43. — P. 1841–1847.
72. *Masuda K., Nakajima A., Urayama A. et al.* Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease // *Lancet.* — 1989. — Vol. 1. — P. 1093–1096.
73. *Sander H.M., Randle H.W.* Use of colchicines in Behcet's syndrome // *Cutis.* — 1986. — Vol. 37. — P. 344–348.
74. *Guillevin L., Cohen P.* Management of virus-induced systemic vasculitides // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2002. — Vol. 4. — P. 60–66.
75. *Guillevin L., Mahr A., Cohen P. et al.* Short-term corticosteroids then lamivudine and plasma exchanges to treat hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa // *Arthritis Rheum.* — 2004. — Vol. 51. — P. 482–487.
76. *Tada Y.* Surgical treatment of intractable vasculitis syndromes with special reference to Buerger disease, Takayasu arteritis, and so-called inflammatory abdominal aortic aneurysm // *Nippon. Rinsho.* — 1994. — Vol. 52. — P. 2191–2202.
77. *Hoffman G.S., Thomas-Golbanov C.K., Chan J. et al.* Treatment of subglottic stenosis, due to Wegener's granulomatosis, with intralesional corticosteroids and dilation // *J. Rheumatol.* — 2003. — Vol. 30. — P. 1017–1025.
78. *Guillevin L., Lhote F., Cohen P. et al.* Corticosteroids plus cyclophosphamide and plasma exchange versus corticosteroids plus cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis // *Arthritis Rheum.* — 1995. — Vol. 38. — P. 1638–1645.
79. *Blanco R., Martinez-Taboada V.M., Rodriguez-Valverde V. et al.* Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood. Two different expression of the same syndrome // *Ibid.* — 1997. — Vol. 40. — P. 859–864.
80. *Salvarani C., Crowson C.S., O'Fallon W.M. et al.* Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted county, Minnesota, over a fifty-year period // *Ibid.* — 2004. — Vol. 51. — P. 264–268.
81. *Ishikawa K., Maetani S.* Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analyses of related prognostic factors // *Circulation.* — 1994. — Vol. 90. — P. 855–860.