

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

## CASE REPORT

<https://doi.org/10.17816/mechnikov35175>

### КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫХ ВАСКУЛИТОВ И ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ: ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ СВЯЗИ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

М.А. Китова<sup>1</sup>, М.В. Максимов<sup>2</sup>, В.Н. Марченко<sup>2</sup>, Е.А. Бручкус<sup>2</sup>, Д.А. Давыдов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 93», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Китова М.А., Максимов М.В., Марченко В.Н., и др. Кожные проявления АНЦА-ассоциированных васкулитов и иммуносупрессивная терапия: причинно-следственные связи (описание клинического случая) // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2020. – Т. 12. – № 3. – С. 79–84. <https://doi.org/10.17816/mechnikov35175>

Поступила: 13.07.2020

Одобрена: 05.09.2020

Принята: 14.09.2020

♦ Гранулематоз с полиангиитом, ранее именовавшийся гранулематозом Вегенера, — аутоиммунное заболевание из группы АНЦА-ассоциированных системных васкулитов, для которых характерно обширное поражение различных органов и систем. Помимо вовлечения ЛОР-органов, легких и почек — типичной клинической триады — в 10–50 % случаев можно обнаружить разнообразные варианты поражения кожи. В связи с тяжелым течением заболевания и низкой выживаемостью пациентов зачастую необходимо назначение агрессивного лечения в виде комбинированной иммуносупрессивной терапии. Это, с одной стороны, в целом улучшает прогноз, но с другой — вызывает всевозможные осложнения. Одним из таких осложнений является присоединение вторичной инфекции. На втором месте по частоте встречаемости после поражения дыхательной системы встречаются поражения кожи. Предшествующие кожные повреждения в рамках васкулита могут увеличивать вероятность инфицирования. Таким образом, пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами необходимо тщательно наблюдать с целью обнаружения кожных проявлений как до начала, так во время проведения иммуносупрессивной терапии.

♦ **Ключевые слова:** гранулематоз с полиангиитом; АНЦА; васкулит; инфекция; лечение; осложнение; глюкокортикоиды.

### CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS AND IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY: CAUSE-EFFECT RELATIONSHIPS (A CASE REPORT)

М.А. Kitova<sup>1</sup>, М.В. Maksimov<sup>2</sup>, V.N. Marchenko<sup>2</sup>, E.A. Bruchkus<sup>2</sup>, D.A. Davydov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Municipal Out-Patient Department No 93, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kitova MA, Maksimov MV, Marchenko VN, et al. Cutaneous manifestations of ANCA-associated vasculitis and immunosuppressive therapy: Cause-effect relationships (A case report). *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(3):79-84. <https://doi.org/10.17816/mechnikov35175>

Received: July 13, 2020

Revised: September 5, 2020

Accepted: September 14, 2020

♦ Granulomatosis with polyangiitis, formerly known as Wegener's granulomatosis, is an autoimmune ANCA-associated systemic vasculitis characterized by extensive damage to multiple organs and systems. Besides a typical clinical triad of ENT, lungs, and kidneys injury, various types of skin lesions can be found in 10–50% of cases. A severe course of the disease and low survival of patients often requires using aggressive treatment in a form of combined immunosuppressive therapy. On the one hand, it generally improves the prognosis, and on the other is itself associated with numerous complications. One of them is a secondary infection. Skin is the second most common localization of infection after the respiratory system. Preceding skin lesions caused by vasculitis may increase the risk of infection. Thus, patients with ANCA-associated vasculitis should be carefully observed for cutaneous manifestation, both before and during the immunosuppressive therapy.

♦ **Keywords:** granulomatosis with polyangiitis; ANCA; vasculitis; infection; treatment; complication; glucocorticoids.

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) — гранулематозное воспаление респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий преимущественно сосуды мелкого и среднего калибра (капилляры, венулы, артериолы, артерии и вены), обычно сочетающийся с некротизирующим гломерулонефритом [1]. В соответствии с классификацией Chapel-Hill 2012 г. ГПА относится к системным васкулитам, ассоциированным с продукцией антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) [2].

Общая заболеваемость во всем мире составляет 2–12 человек на 1 млн населения, а распространенность — 23–160 на 1 млн человек. В равной степени ГПА поражает мужчин и женщин. При этом дебютировать ГПА может в любом возрасте, но наивысший пик заболеваемости приходится на период от 45 до 60 лет [3]. Представлены данные о возможной генетической предрасположенности к развитию ГПА, связанной с наследованием аллелей, кодирующих альфа-1-антитрипсин (*SERPINA1*) и протеиназу-3 (*PRTN3*) [4].

Как и другие системные васкулиты, ГПА характеризуется обширным поражением органов и систем. Ключевым в клинической картине является сочетание поражения ЛОР-органов, легких и почек, что в совокупности с гистологическими признаками гранулематозного воспаления составляет классификационные критерии ГПА Американской коллегии ревматологии (от англ. American College of Rheumatology — ACR) 1990 г. [5]. Помимо этого в клинической картине при данном типе васкулита часто можно встретить подскладочный стеноз гортани, нейропатию, псевдотумор орбиты, нарушение слуха, а также различные варианты поражения кожи [6]. Последние, по разным оценкам, отмечаются в 10–50 % случаев и нередко служат первым проявлением АНЦА-ассоциированных васкулитов (АНЦА-АВ), развиваясь до клинически значимого повреждения жизненно важных органов [3]. Кожные поражения при ГПА часто обнаруживают на нижних конечностях, а также на лице и волосистой части головы. Чаще всего поражения представлены слегка возвышающимися геморрагическими высыпаниями (по типу «пальпируемой пурпуры»), реже — уртикарной сыпью, болезненными эритематозными узелками или же язвенно-некротическими изменениями. Фоном для данных высыпных элементов при ГПА нередко служит сетчатое ливедо — ишемическая дермопатия, характеризующаяся симметричными фиолетовыми пятнами сетчатой формы, окружающими

участки побледнения. В редких случаях возможно развитие гангренозной пиодермии [7].

В лабораторной диагностике ключевым является обнаружение в крови АНЦА. Из известных молекул-мишеней наиболее часто при ГПА выявляют протеиназу-3 (PR3) [4, 8]. Обнаружение АНЦА с помощью современных лабораторных методов не только позволяет подтвердить диагноз, но и имеет практическое значение: именно ассоциированный с PR3-АНЦА системный васкулит лучше отвечает на схемы терапии с генно-инженерными биологическими препаратами [5].

Крайне важны для подтверждения генеза кожных повреждений морфологические методы исследования. В 50 % случаев в основе описанных выше изменений при ГПА лежит лейкоцитокластический васкулит мелких сосудов дермы (капилляров, артериол и венул) с фибриноидным некрозом стенки. Сочетание этого феномена с формированием периваскулярных гранул, по результатам исследования биоптатов, в коже встречается несколько реже, чем во внутренних органах. При гистологическом исследовании кожи при ГПА выявляют неспецифические периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты. С помощью прямой иммунофлюоресценции удается обнаружить депозиты IgM и C3-компонента комплемента вокруг сосудов дермы примерно в 70 % случаев [7].

Кожные поражения при ГПА обычно возникают в периоды обострения заболевания при хроническом рецидивирующем течении, длятся от нескольких недель до нескольких месяцев и разрешаются при проведении системной терапии [8]. Системная терапия АНЦА-АВ начинается с индукции ремиссии, стандартная схема которой, применяющаяся с 70-х годов прошлого столетия, подразумевает назначение системной терапии глюкокортикоидами (ГК) в суточной дозе 1 мг на 1 кг массы тела в сочетании с приемом циклофосфида по протоколу CYCLOPS, что позволяет достигнуть ремиссии в более чем 80 % случаев [9, 10]. Такая агрессивная тактика лечения (несомненно, ассоциированная с высоким риском нежелательных реакций) продиктована данными, свидетельствующими о резком снижении продолжительности жизни пациентов с активным ГПА при отсутствии лечения, составляющей в среднем 6 мес. от установления диагноза (более 80 % пациентов умирают через 3 года после появления первых симптомов). В свою очередь, с применением монотерапии ГК можно уменьшить активность воспаления, не оказывая существенного

влияния на выживаемость больных (12,5 мес. от установления диагноза) [10].

Терапия ГК вызывает множественные нежелательные явления, среди которых и кожные проявления, представленные истончением кожи, стриями, пурпурой (1–10 %), панникулитом (менее 1 %) с увеличением восприимчивости к различным инфекциям [1]. Необходимость назначения столь большого объема иммуносупрессивной терапии АНЦА-АВ все чаще становится предметом дискуссии. Так, на текущий момент в отношении преднизолона установлен предел суточной дозы до 60 мг (в особых случаях — до 80 мг), а также значительно ускорены время начала и темпы редукции дозы ГК с целью снижения общей стероидной нагрузки [10, 11].

Помимо этого, результаты исследования REXIVAS продемонстрировали равную эффективность назначения как полной, так и редуцированной дозы ГК (0,5 мг/кг в сутки) при индукционной терапии тяжелых АНЦА-АВ [12]. Эти данные могут стать серьезным поводом для пересмотра традиционных схем терапии с целью уменьшения риска нежелательных реакций системной терапии ГК при сохранении эквивалентной эффективности.

Однако, несмотря на достигнутые успехи, риски осложнений комбинированной иммуносупрессивной терапии, в частности развития инфекций, по-прежнему высоки. В исследовании EUVAS было показано, что у 24 % пациентов с АНЦА-васкулитами инфекционные осложнения развились в первый год заболевания, а показатель летальности, связанной с инфекцией, составил 5,6 % [13]. Французские исследователи установили, что среди больных АНЦА-АВ в первый год от постановки диагноза у 39,6 % были зафиксированы эпизоды инфекций, а 89 % серьезных инфекционных осложнений возникло именно в период лечения ГК в разных дозировках [14]. С этими данными согласуются результаты исследования китайской популяции больных АНЦА-АВ: у 34,7 % пациентов были зафиксированы эпизоды инфекций, из которых 73,8 % возникли на момент проведения индукционной терапии (с медианой 1,5 мес. от ее начала). При этом инфекционные осложнения развились в 38,5 % случаев монотерапии ГК и у 39,0 % пациентов на комбинированной терапии (ГК и внутривенные инфузии циклофосфамида) [15]. Кроме того, поскольку частота инфекций в схемах с использованием как циклофосфамида, так и ритуксимаба одинаковая, предполагают, что эти риски в наибольшей степени связаны именно с применением ГК [16].

Наиболее распространенной локализацией инфекционного процесса у пациентов со всеми формами АНЦА-АВ являются легкие. При этом самыми частыми респираторными патогенами выступают *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. Среди грибов наиболее часто отмечают оппортунистический патоген *Pneumocystis jiroveci*, вызывающий пневмоцистную пневмонию (0,85–12,00 % случаев АНЦА-АВ). Второй по частоте локализацией являются кожа и подлежащие мягкие ткани. И если в отношении респираторных инфекционных осложнений разработаны меры первичной профилактики в виде применения антистрептококковой, противогриппозной вакцин или превентивного назначения ко-тримоксазола на период лечения циклофосфамидом, то единственным способом избежать тяжелого вторичного инфицирования высыпных элементов остается регулярное наблюдение за пациентом и тщательное клиническое обследование [16, 17].

Подтверждает вышесказанное приводимое ниже клиническое наблюдение генерализованной формы ГПА с доминированием поражения кожи, осложнившегося присоединением инфекции.

Женщина пожилого возраста (64 лет) находилась на лечении в клинике НИИ ревматологии и аллергологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Пациентка жаловалась на болезненные язвы на слизистых оболочках языка и половых органов, на коже волосистой части головы, нижних конечностей, области локтевых суставов, инфрамаммарных складок с сукровичным отделяемым и гнилостным запахом, на пенистые выделения из носа желтоватого цвета с прожилками крови, немотивированную потерю массы тела до 10 кг в течение 2 мес.

За 5 мес. до госпитализации обнаружила зудящее пятно темного цвета под правой молочной железой с умеренным жидким отделяемым, самостоятельно использовала местную терапию («Солкосерил», топические стероиды) без положительного эффекта, в связи с чем обратилась к хирургу-маммологу. Произведено иссечение дефекта кожи с последующим выполнением гистологического исследования материала, по результатам которого в дне язвенного дефекта была обнаружена выраженная лимфоплазмочитарная и нейтрофильная инфильтрация соединительной ткани, а также инфильтрация гигантскими многоядерными клетками типа инородных тел Пирогова – Лангханса, что соответствовало подострой язве кожи молочной железы с негранулематозным продуктивным

и экссудативным воспалением в дне и по периферии без признаков опухолевого роста.

Через 4 нед. отметила аналогичные поражения под левой молочной железой и за левым ухом. При выполнении цитологического исследования отделяемого из кожного дефекта в левой заушной области опухолевые клетки не выявлены. Затем еще через 4 нед появились болезненные узелки в области волосистой части головы, которые увеличивались в размерах и вскрывались с образованием язв, а также язвенные дефекты на слизистых оболочках губ, языка, половых органов, на коже верхних и нижних конечностей с сукровичным отделяемым.

При обследовании в кожно-венерологическом диспансере в этот период выявлен лейкоцитоз до  $12,6 \cdot 10^{12}/л$ , увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 96 мм/ч, уровня С-реактивного белка (СРБ) до 325,6 г/л, при повторных микробиологических исследованиях соскобов кожи выделялся *Staphylococcus epidermidis*. Органных поражений в данный момент обнаружено не было, впервые высказано предположение о системном васкулите с язвенно-некротическим поражением кожи, в связи с чем начато внутривенное введение дексаметазона в дозе 4 мг/сут. На фоне терапии в течение 7 дней появились жалобы на повышение температуры тела до 38 °С и редкий непродуктивный кашель. По результатам рентгенографии органов грудной клетки была обнаружена инфильтрация в язычковом сегменте левого легкого, исключено специфическое поражение легочной ткани, в течение трех дней отмечено исчезновение инфильтрации в легком. С учетом кожных изменений проведена антибактериальная терапия доксициклином, азитромицином и местное лечение метронидазолом, выписана с рекомендацией перорального приема преднизолона по 40 мг/сут. На фоне лечения динамики в состоянии не отмечено, в связи с чем была госпитализирована в ПСПбГМУ.

При объективном обследовании установлено ожирение II степени (индекс массы тела — 36,05 кг/м<sup>2</sup>, рост — 158 см, вес — 90 кг). Обнаружены отеки нижних конечностей до уровня коленных суставов, преимущественно слева. Кожа и видимые слизистые при осмотре обычной окраски и влажности. На коже нижней трети левой голени наблюдались единичные обширные язвенные дефекты диаметром до 10 см, покрытые струпом черного цвета, с воспалительным валиком в окружности (рис. 1). Аналогичная язва размером до 6 см располагалась в области левой паховой складки, а также

в области наружной половой губы. На коже внутренней поверхности бедер, волосистой части головы и над локтевыми суставами также выявлены множественные очаги диаметром до 1 см, покрытые геморрагически-некротическими корками. В области складок молочных желез, крестца отмечены глубокие язвы с сукровичным отделяемым и гнилостным запахом (рис. 2, 3), в левой заушной области — язвенный дефект с гнилостным запахом диаметром 3 см (рис. 4). При осмотре слизистой оболочки языка и верхней губы также отмечены дефекты размером до 2 см без налета. Убедительных физикальных данных в пользу поражения сердечно-сосудистой, нервной систем, как и признаков абдоминальной патологии, выявлено не было.

В результатах лабораторных исследований наблюдались лейкоцитоз до  $15 \cdot 10^9/л$ , увеличение СОЭ до 104 мм/ч, повышение уровня СРБ до 94,7 мг/л, мочевины до 8,3 ммоль/л при отсутствии увеличения содержания креатинина (0,057 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕПІ — 94,4 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>). При исследовании мочи обнаружены микрогематурия (измененные эритроциты — 10–15 клеток в поле зрения, неизмененные эритроциты — 8–15 клеток в поле зрения), а также протеинурия до 0,19 г/сут. При исследовании иммунологических маркеров антинуклеарный фактор отсутствовал, выявлено повышение титра АНЦА до 1 : 640 (при норме менее 1 : 40) с цитоплазматическим типом свечения.

Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, по результатам которой зафиксированы участок уплотнения легочной ткани в V сегменте левого легкого, а также линейный участок пневмофиброза в базальном отделе левого легкого. При этом полостные изменения легочной ткани отсутствовали. Оториноларинголог обнаружил язвенные образования полости рта, расцененные как проявления системного васкулита. С учетом стабильного состояния, отсутствия нарастания почечной дисфункции и наличия высокого риска инфекционных осложнений при существующих множественных некротических изменениях кожи с нагноением нефролог принял решение воздержаться от экстренного проведения нефробиопсии.

В результате бактериологического исследования отделяемого язв с определением чувствительности к антибиотикам выявлено вторичное инфицирование язвенных дефектов, вызванное *P. aeruginosa* и *S. epidermidis* с широкой устойчивостью к антибиотикам. Выполнено гистологическое исследование биоптата кожно-мышечно-



Рис. 1. Покрытые струпом язвенные дефекты левой голени

Fig. 1. Crusted ulcerative defects of the left shin



Рис. 2. Язва с мокнутием в области складки правой молочной железы

Fig. 2. Weeping ulcer in the left inframammary fold



Рис. 3. Язва в области крестца, покрытая фибрином

Fig. 3. Fibrin-covered ulcer in the sacral region



Рис. 4. Язва в левой заушной области с детритом

Fig. 4. Ulcer with detritus behind the left ear

го лоскута: эпидермис с признаками атрофии, дерма с отеком, склерозом, сосуды тонкостенные с набуханием клеток эндотелия, вокруг некоторых из них определяются единичные лимфоциты; мелкие сосуды гиподермы и соединительнотканых прослоек скелетной мышцы с утолщенными стенками за счет пролиферации гладкомышечных клеток и умеренного фиброза. Произведена также биопсия слизистой оболочки щеки с последующим гистологическим исследованием: многослойный плоский эпителий с признаками паракератоза, минимальными явлениями дискератоза и очагами дистрофических изменений клеток с фокусом инфильтрации нейтрофильными гранулоцитами.

Таким образом, в соответствии с классификационными критериями ACR 1990 г. — сочетание кровянисто-гнойных выделений из носа и язв полости рта, компьютерно-томографических признаков вовлечения легких и лабораторных признаков поражения почек (микрогематурия, умеренная протеинурия) — был достоверно диагностирован ассоциированный с АНЦА гранулематоз с полиангиитом. Вовлечение в процесс легких и почек указывало на генерализованную форму заболевания. Ведущим в клинической

картине являлось наличие распространенных язвенно-некротических изменений кожи и слизистых оболочек, укладывавшихся в картину системного васкулита с вторичным инфицированием язвенных дефектов. Индекс активности BVAS составил 23 балла, что свидетельствовало о высокой степени активности.

С учетом высокого риска септических состояний стандартная цитостатическая терапия была отложена до ликвидации очагов инфекции. Проведена коррекция дозы ГК из расчета 1 мг/кг массы тела, назначены антибиотикотерапия с учетом результата бактериологического исследования (внутривенно меропенем по 1 г 3 раза в сутки и ванкомицин по 1 г 2 раза в сутки в течение 14 дней), а также местная антибактериальная терапия (обработка язвенных дефектов кожи хлоргексидином, мазью «Сульфаргин», применение мази с бацитрацином и неомицином на слизистую оболочку носа).

На фоне терапии отмечена положительная динамика в виде очищения язвенных дефектов от гнойного содержимого с их грануляцией, заживления части язв под струпом, отсутствия появления новых высыпных элементов, а также снижения лабораторной воспалительной

активности (СОЭ — 9 мм/ч, СРБ — 25,7 мг/л, лейкоциты —  $9,9 \cdot 10^9$ /л). Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с подробными рекомендациями продолжить лечение под динамическим наблюдением ревматолога.

В данном клиническом случае гранулематоза с полиангиитом наблюдалась классическая триада в виде поражения почек, легких и верхних дыхательных путей без выраженного нарушения функций жизненно важных органов, при этом первым и ведущим клиническим проявлением состояния являлись кожно-некротические изменения. Несмотря на назначение в некоторой степени редуцированной дозы ГК на этапе эмпирического лечения без подключения цитостатика, произошло вторичное инфицирование кожных дефектов внутригоспитальной флорой, что обуславливало изменение клинической картины, поддерживало выраженность воспаления и лимитировало полноценное лечение васкулита.

Несомненно, отсроченное назначение цитостатической терапии, связанное с необходимостью санации очагов инфекции, может затруднить достижение ремиссии и, как следствие, ухудшить прогноз, но приоритетом ведения пациента является его безопасность, поэтому динамическое наблюдение за пациентами с АНЦА-АВ на фоне иммуносупрессивной терапии также следует считать обязательным независимо от объема последней.

### Литература

1. Баранов А.А. Системные васкулиты // Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 528–567. [Baranov AA. Sistemnye vaskulity. In: Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Ed. by E.L. Nasonov, V.A. Nasonova. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 528-567. (In Russ.)]
2. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(5):603-606. <https://doi.org/10.1007/s10157-013-0869-6>.
3. Sinico RA, Guillevin L. Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis. Cham, Switzerland: Springer; 2020. 328 p.
4. Weiner M, Segelmark M. The clinical presentation and therapy of diseases related to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Autoimmunity Reviews*. 2016;15(10):978-982. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.016>.
5. Lutalo PM, D'cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J Autoimmun*. 2014;48-49:94-98. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.028>.

6. Grygiel-Górniak B, Limphaibool N, Perkowska K, Puszczewicz M. Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis: Key considerations and major features. *Postgrad Med*. 2018;130(7):581-596. <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1503920>.
7. Marzano AV, Raimondo MG, Berti E, et al. Cutaneous manifestations of ANCA-associated small vessels vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53(3):428-438. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8616-5>.
8. Suwanchote S, Rachayon M, Rodsaward P, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and their clinical significance. *Clin Rheumatol*. 2018;37(4):875-884. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4062-x>.
9. Бекетова Т.В. Стандартная индукционная терапия АНЦА-ассоциированных системных васкулитов: мифы и реальность // Фарматека. – 2015. – № 7. – С. 7–13. [Beketova TV. Standard induction therapy of ANCA-associated systemic vasculitis: myths and realities. *Farmateka*. 2015;(7):7-13. (In Russ.)]
10. Derhovanessian A, Tazelaar H, Belperio J, Lynch J. Granulomatosis with polyangiitis (wegener's granulomatosis): Evolving concepts in treatment. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(4):434-458. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1660874>.
11. Чудинов А.А., Беляева И.Б., Мазуров В.И., Инамова О.В. Рациональная фармакотерапия АНЦА-ассоциированных системных васкулитов // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15. – № 6. – С. 16–20. [Chudinov AL, Belyayeva IB, Mazurov VI, Inamova OV. Rational pharmacotherapy of ANCA-associated systemic vasculitis. *Effective pharmacotherapy*. 2019;15(6):16-20. (In Russ.)]
12. Walsh M, Merkel PA, Peh C-A, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe anca-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382(7):622-631. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1803537>.
13. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: Relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;69(6):1036-1043. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.109389>.
14. Charlier C, Henegar C, Launay O, et al. Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients. *Ann Rheum Dis*. 2008;68(5):658-663. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.088302>.
15. Yang L, Xie H, Liu Z, et al. Risk factors for infectious complications of ANCA-associated vasculitis: A cohort study. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):138. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0933-2>.
16. Wall N, Harper L. Complications of long-term therapy for ANCA-associated systemic vasculitis. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(9):523-532. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.107>.
17. King C, Harper L. Avoidance of harm from treatment for ANCA-associated vasculitis. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2017;3(4):230-243. <https://doi.org/10.1007/s40674-017-0082-y>.

◆ Адрес автора для переписки (Information about the author)

Денис Андреевич Давыдов / Denis A. Davydov  
Тел. / Tel.: +79817652721  
<https://orcid.org/0000-0002-5524-1616>  
SPIN-код / SPIN-code: 1132-5294  
E-mail: [davydov.rheum@gmail.com](mailto:davydov.rheum@gmail.com)