

ПУЛЬС-ТЕРАПИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ И СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Гузель Ильшатовна Нуруллина*

Казанский государственный медицинский университет

Реферат

История применения глюкокортикоидов насчитывает на сегодняшний день более полувека и является прорывом в лечении системных воспалительных заболеваний. Внутривенное введение сверхвысоких доз глюкокортикоидов (пульс-терапия) служит эффективным методом лечения при состояниях, требующих быстрой иммуносупрессии и противовоспалительного эффекта при таких ревматических заболеваниях, как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, гломерулонефриты и системный васкулит. Преимущество метода — повышение эффективности лечения на фоне снижения риска осложнений, связанных с длительной терапией гормонами. В то же время пульс-терапия глюкокортикоидами может приводить к повышению риска гипергликемии и даже быть частой причиной развития лекарственного сахарного диабета у пациентов, у которых ранее не отмечали повышения концентрации глюкозы в крови, а также возможно ухудшение контроля гликемии у пациентов с ранее установленным сахарным диабетом. Усиление глюконеогенеза в печени, подавление захвата глюкозы и метаболизма углеводов в периферических тканях, изменение действия инсулина как на рецепторном, так и на пострецепторном уровнях могут приводить к повышению уровня глюкозы в крови. У пациентов с недостаточными компенсаторными возможностями поджелудочной железы развивается клиническая картина сахарного диабета на фоне терапии глюкокортикоидами. Концентрация глюкозы в крови начинает повышаться уже через 6–12 ч после введения гормональных препаратов. Факторы риска нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета — пожилой возраст, ожирение, отягощённый анамнез, высокие суммарные дозы глюкокортикоидов. Вызванный глюкокортикоидами сахарный диабет представляет собой достаточно распространённое осложнение пульс-терапии, однако точные причины до сих пор не выяснены, а данные научной литературы, касающиеся повышения уровня глюкозы на фоне пульс-терапии, в значительной степени ограничены.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, пульс-терапия, ревматические заболевания, стероид-индуцированный сахарный диабет.

GLUCOCORTICOID PULSE THERAPY AND CARBOHYDRATE METABOLISM IN RHEUMATIC DISEASES. *ES G.I. Nurullina. Kazan State Medical University, Kazan, Russia.* Glucocorticoids are used in clinical practice for more than 50 years and are a great advance in the treatment of systemic inflammatory diseases. High doses of intravenous glucocorticoids (pulse therapy) are effective in conditions requiring rapid immunosuppression and antiinflammatory effect, such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, glomerulonephritis and systemic vasculitides. The advantage of this method are increased efficacy and lower rate of complications associated with prolonged administration of glucocorticoids. At the same time, glucocorticoid pulse therapy is associated with increased risk of hyperglycemia or even can be a cause of steroid-induced diabetes in patients without known hyperglycemia, as well as worsen glycemia control in patients with diabetes. Increased hepatic gluconeogenesis, inhibition of glucose uptake and metabolism in peripheral tissues and altered both receptor and post-receptor insulin action can lead to an increased serum glucose levels. In patients with inadequate compensatory reserves of pancreas, a clinical picture of diabetes mellitus can develop while treated with glucocorticoids. Blood glucose levels begin to rise 6–12 hours after the infusion of high doses of glucocorticoids. Risk factors for developing glucose intolerance and diabetes include advanced age, obesity, family history of diabetes and high cumulative doses of glucocorticoids. Glucocorticoid-induced diabetes is a common complication of pulse therapy, but exact causes are still not elucidated yet, current literature data on glucocorticoid-induced hyperglycemia are scarce. **Keywords:** glucocorticoids, pulse therapy, rheumatic diseases, steroid-induced diabetes mellitus.

История применения глюкокортикоидов (ГК) в медицине началась с ревматоидного артрита (РА). Именно ревматологи (Р. Hench и сотрудники из клиники Мейо) в 1949 г. впервые в мировой практике применили ГК для лечения РА с поразительным эффектом [24]. До сих пор, несмотря на большие достижения в области фармакотерапии воспалительных заболеваний, ГК остаются самыми мощными из существующих противовоспалительных препаратов при лечении большой группы тяжёлых инвалидизирующих или потенциально смертельных заболеваний [1, 23, 30].

Одно из наиболее перспективных направлений использования ГК при системных ревматических заболеваниях — так называемая пульс-

терапия (ПТ) [4]. Впервые о применении ПТ при РА сообщил Р.Т. Fan [17] в 1978 г. Им было показано, что клиническое улучшение продолжительностью до 4 нед наступает у 50% больных, ранее безуспешно леченых базисными препаратами без применения ГК. ПТ, или одномоментное введение мегадоз ГК, обеспечивает быстрое и выраженное торможение воспалительных и иммунопатологических реакций, характерное для ГК, при этом вызывая меньшее, чем регулярная гормонотерапия, число побочных эффектов, не формируя гормонозависимости и не подавляя функции коры надпочечников.

ПТ ГК активно применяют для лечения таких заболеваний, как системная красная волчанка (СКВ) [13, 16, 21], гломерулонефриты [19, 39], РА и системные васкулиты (СВ) [28, 45].

В исследование С. Tani (2010) были включе-

ны 30 женщин с СКВ и диффузным пролиферативным гломерулонефритом, получавших ПТ ГК и краткий курс ПТ циклофосфамидом. В 60% случаев были достигнуты положительные результаты в отношении функций почек, причём важными прогностическими факторами были молодой возраст на момент биопсии почек, а также хорошая реакция на протокол лечения [42].

Опубликованы результаты клинических исследований, в которых ПТ использовали в комплексе плановой терапии РА как альтернативу приему ГК внутрь. Внутривенное введение 1 г метилпреднизолона в течение 3 последовательных дней оказывало быстрое и выраженное действие на клинические проявления РА. По данным авторов, на 2–3-й день от начала лечения сокращается длительность утренней скованности, уменьшаются боли и количество воспалённых суставов [25, 41]. Особенно следует отметить, что с первых дней лечения у многих больных проходили характерные для тяжёлого РА депрессия, отчуждение, раздражительность; значительно улучшались сон и аппетит [10]. Что касается внесуставных проявлений РА, то особенно быстрый эффект отмечен в отношении лихорадки: во всех случаях температура тела нормализовалась в течение 24–36 ч после начала терапии.

При СВ с развитием нефрита проспективные неконтролируемые исследования показали клиническое и гистологическое улучшение на фоне ПТ ГК и позволили предположить, что раннее назначение ПТ ГК позволяет предотвратить или значительно снизить риск прогрессирования почечной недостаточности [18, 27]. Применение ПТ при тяжёлом поражении желудочно-кишечного тракта при СВ позволяло избежать оперативного вмешательства у этих пациентов.

Преимущественной особенностью ПТ служит достаточно низкая частота побочных действий [20, 21]. Исследования, посвящённые изучению краткосрочных и долгосрочных осложнений ПТ, показали хорошую переносимость по сравнению с длительным приёмом ГК внутрь [6].

Причина редкого развития побочных эффектов при проведении ПТ, по-видимому, больше связана с путём введения и её перемежающимся характером, чем с общей кумулятивной дозой препарата.

Однако лечение ГК, в том числе ПТ, — одна из наиболее распространённых причин лекарственного сахарного диабета (СД). К возможным механизмам индуцированного стероидами СД (ИССД) могут относиться усиление глюконеогенеза в печени [29], подавление захвата глюкозы и метаболизма углеводов в периферических тканях [40], а также изменение действия инсулина на рецепторном и пострецепторном уровнях [31].

Несмотря на то, что точная частота возникновения ИССД неизвестна, результаты многочисленных исследований демонстрируют высокую распространённость гипергликемии и СД на фоне применения терапии ГК. Так, у пациентов с РА, средний возраст которых составил

62 года, почти в 9% случаев в течение 2 лет после начала терапии ГК отмечали развитие СД, что превысило ожидаемую распространённость [35]. У пациентов, ранее не страдавших СД, получавших преднизолон в дозе 0,75 мг/кг в сутки по поводу первичного поражения почек, в 42% случаев регистрировали повышение уровня глюкозы крови через 2 ч после завтрака выше 200 мг/дл на фоне нормального уровня глюкозы крови натощак [44].

В рамках исследования «случай-контроль» отношение шансов для начала приёма перорального сахароснижающего препарата или инсулина составило 1,77 для пациентов, получавших дозу ГК, эквивалентную 1–39 мг/сут гидрокортизона, 3,02 — для пациентов, получавших 40–79 мг/сут, 5,82 — для пациентов, получавших 80–119 мг/сут, 10,34 — для пациентов, получавших 120 мг/сут и более [22].

В то же время у пациентов с СД 1-го типа введение преднизолона в дозе 60 мг/сут приводило к повышению уровня глюкозы крови, начиная с 6 ч после введения дозы препарата [9]. В результате лечения ГК возможно возникновение диабетического кетоацидоза и гиперосмолярного некетотического синдрома [8, 12].

По данным Л.И. Омельченко (2010), на 3–4-й неделе после ПТ у детей с ревматическими заболеваниями в 4% случаев развивается нарушение толерантности к глюкозе [3].

Результаты нескольких исследований развития ИССД (при ревматологических заболеваниях, в частности при РА) предполагают, что продолжительность введения и дозы ГК — значимые прогностические факторы ИССД [5, 35]. У пациентов с СКВ факторами риска метаболического синдрома или инсулинорезистентности являются введение средних доз преднизолона, ожирение, нарушение липидного профиля, пожилой возраст, уровень образования и применение гидроксихлорохина [11, 32, 36, 38, 43].

По данным У. На и соавт. (2011), ИССД возникает у 12,6% пациентов с СКВ, получающих высокие дозы ГК (в том числе ПТ). Развитие ИССД было связано с пожилым возрастом, СД в семейном анамнезе, более высокой средней дозой преднизолона перед началом терапии высокими дозами ГК, а также сопутствующим применением микофенолата мофетила. Пациентам после терапии ГК проводили мониторинг уровня глюкозы от 2–3 раз в неделю (у пациентов с нормальным уровнем сахара в крови после ПТ) до 4 раз в день (у пациентов с повышением концентрации глюкозы в крови на фоне ПТ); кроме того, у больных с повышенным уровнем глюкозы исследовали гликированный гемоглобин ($Hb_{A_{1c}}$) [23].

S. Ito и соавт. (2013) исследовали уровень глюкозы в крови у пациентов с РА после ПТ ГК за 30 мин до приёма пищи и через 2 ч после еды. Пациентам с уровнем сахара крови $>11,2$ ммоль/л назначали натегленид и/или акарбозу [26].

По данным И.С. Лебедь (2012), на фоне высокой активности волчаночного процесса и ПТ ГК

у 3,8% больных наблюдалось нарушение толерантности к глюкозе вплоть до развития ИССД [2].

Так, К.С. Chiu и соавт. (2000) сообщают о том, что старение β -клеток приводит к уменьшению общего их пула и нарушению паттерна секреции инсулина [14]. Таким образом, пожилые пациенты более подвержены развитию ИССД на фоне терапии высокими дозами ГК по сравнению с более молодыми пациентами. Также отмечено, что наличие родственников первой степени с СД 2-го типа вдвое повышает риск развития СД на фоне терапии ГК [37].

График изменения уровня глюкозы обнаруживает практически линейное увеличение после введения дексаметазона, повышение содержания глюкозы становится статистически значимым уже через 12 ч после введения препарата. Это влияние ГК отражает комплексное действие этих гормонов на метаболизм углеводов и транспорт глюкозы в клетки [7, 33]. Хотя инсулин — один из важнейших регуляторов уровня глюкозы, значимых изменений его содержания в плазме у животных, получавших ГК, обнаружено не было. Наряду с высоким уровнем глюкозы через 42 ч после введения препарата обнаруживается снижение числа физиологически значимых сайтов связывания инсулина в печени. Однако в другие исследованные интервалы параметры рецепторов инсулина оказались не связаны с увеличением концентрации глюкозы в крови, что указывает на комплексный характер регуляции уровня глюкозы [34].

При продолжении введения ГК более 3–4 нед единственная категория пациентов, для которых опубликованы зарубежные рекомендации по контролю ИССД, — реципиенты трансплантатов органов. Международные согласованные рекомендации 2003 г. подразумевают определение уровня глюкозы натощак 1 раз в неделю в течение первых 4 нед после трансплантации, затем через 3 и 6 мес, в дальнейшем 1 раз в год [15].

Таким образом, на сегодняшний момент ГК остаются наиболее мощными противовоспалительными препаратами, применяемыми при различных системных воспалительных заболеваниях, после трансплантации органов и тканей. Их использование приводит к возникновению разнообразных эффектов, а также достаточно тяжёлых побочных реакций, ограничивающих их применение. Выявлено несколько механизмов, ответственных за повышение концентрации глюкозы в крови у пациентов, получающих системные ГК, обнаружены общие тенденции развития инсулинорезистентности и ИССД. Однако точная причина возникновения этого состояния до сих пор остаётся неясной. Необходимы дальнейшие исследования для выявления механизмов повышения уровня глюкозы в крови и поиска возможных способов устранения этого осложнения системного применения ГК, в частности при ПТ.

В настоящее время обнаруживается недостаток работ, посвящённых изучению ПТ и её

влиянию на углеводный обмен при ревматологических заболеваниях, таких как СКВ, СВ, РА и другие, а также у больных с различным течением, активностью основного заболевания и наличием сопутствующих заболеваний. Остаётся открытым вопрос о влиянии длительной терапии ГК в сочетании с ПТ на развитие углеводных нарушений, таких как инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе и СД. В литературе не обнаружено данных, касающихся продолжительности периода после отмены ГК, в течение которого сохраняются нарушение толерантности к глюкозе и ИССД, а также возможности обратного развития этих осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И. Пульс-терапия глюкокортикоидами системных проявлений ревматоидного артрита у детей // Вопросы соврем. педиатр. — 2005. — Т. 4, №1. — С. 9–14.
2. Лебец И.С., Толмачёва С.Р., Шевченко Н.С. Современные подходы к лечению системной красной волчанки у подростков // Клин. педиатр. — 2012. — №6. — С. 91–94.
3. Омельченко Л.И., Николаенко В.Б. Некоторые аспекты усовершенствования глюкокортикоидной терапии при ревматических заболеваниях у детей // Укр. ревматол. ж. — 2010. — №1. — С. 44–49.
4. Соловьёв С.К., Асеева Е.А., Торгашина А.В. Интенсифицированная терапия аутоиммунных ревматических заболеваний // Рус. мед. ж. — 2010. — №11. — С. 748–751.
5. Черныш П.П. Возможная роль глюкокортикоидов в патогенезе сахарного диабета II типа // Успехи геронтол. — 2009. — №4. — С. 680–685.
6. Baethge B.A., Lidsky M.D., Goldberg J.W. A study of adverse effects of high-dose intravenous (pulse) methylprednisolone therapy in patients with rheumatic disease // Ann. Pharmacother. — 1992. — Vol. 26, N 3. — P. 316–320.
7. Barthel A., Scherbaum W.A., Bornstein S.R. Novel aspects in the mechanisms of steroid diabetes and the regulation of hepatic glucose production by insulin and steroids // Med. Klin. (Munich). — 2003. — Vol. 98. — P. 283–286.
8. Bedalov A., Balasubramanyam A. Glucocorticoid-induced ketoacidosis in gestational diabetes: sequela of the acute treatment of preterm labor. A case report // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 922–924.
9. Bevier W.C., Zisser H.C., Jovanovic L. et al. Use of continuous glucose monitoring to estimate insulin requirements in patients with type 1 diabetes mellitus during a short course of prednisone // J. Diabetes Sci. Technol. — 2008. — Vol. 2. — P. 578–583.
10. Bijlsma J.W., Schenk Y., Ramselaar A.C. et al. Methylprednisolone pulse therapy in conjunction with azathioprine in rheumatoid arthritis // Clin. Rheumatol. — 1986. — Vol. 5, N 4. — P. 499–504.
11. Bultink I.E., Turkstra F., Diamant M. et al. Prevalence of and risk factors for the metabolic syndrome in women with systemic lupus erythematosus // Clin. Exp. Rheumatol. — 2008. — Vol. 26. — P. 32–38.
12. Cagdas D.N., Paç F.A., Cakal E. Glucocorticoid-induced diabetic ketoacidosis in acute rheumatic fever // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. — 2008. — Vol. 13. — P. 298–300.
13. Chiou Y.M., Lan J.L., Hsieh T.Y. et al. Spontaneous Achilles tendon rupture in a patient with systemic lupus erythematosus due to ischemic necrosis after methyl prednisolone pulse therapy // Lupus. — 2005. — Vol. 14, N 4. —

P. 321-325.

14. Chiu K.C., Lee N.P., Cohan P. et al. Beta cell function declines with age in glucose tolerant Caucasians // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 2000. — Vol. 53. — P. 569-575.

15. Davidson J., Wilkinson A., Dantal J. et al. International Expert Panel. Newonset diabetes after transplantation: 2003 international consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting // Transplantation. — 2003. — Vol. 75. — P. 3-24.

16. Dhabhai R., Kalla G., Singhi M.K. et al. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in systemic lupus erythematosus // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. — 2005. — Vol. 71, N 1. — P. 9-13.

17. Fan P.T., Yu D.T., Clements P.J. et al. Effect of corticosteroids on the human immune response: comparison of one and three daily 1 gm intravenous pulses of methylprednisolone // J. Lab. Clin. Med. — 1978. — Vol. 91, N 4. — P. 625-634.

18. Flynn J.T., Smoyer W.E., Bunchman T.E. et al. Treatment of Henoch-Schönlein Purpura glomerulonephritis in children with high-dose corticosteroids plus oral cyclophosphamide // Am. J. Nephrol. — 2001. — Vol. 21, N 2. — P. 128-133.

19. Gluhovschi C., Gluhovschi G., Herman D. et al. The effect of steroids on lymphocyte profile in primary chronic glomerulonephritis. Empirical or tailored therapy? // Int. Immunopharmacol. — 2007. — Vol. 7, N 9. — P. 1265-1270.

20. Gracey D., Garsia R., Britton W. et al. Rapid recovery of renal function after pulse steroid therapy in a human immunodeficiency virus-infected patient with glomerulonephritis // Intern. Med. J. — 2012. — Vol. 42, N 12. — P. 1363-1365.

21. Gupta R., Gupta S., Khera V. Dexamethasone cyclophosphamide pulse therapy in systemic lupus erythematosus: a case report // J. Dermatolog. Treat. — 2009. — Vol. 20, N 1. — P. 55-58.

22. Gurwitz J.H., Bohn R.L., Glynn R.J. et al. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy // Arch. Intern. Med. — 1994. — Vol. 154. — P. 97-101.

23. Ha Y., Lee K.H., Jung S. et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with systemic lupus erythematosus treated with high-dose glucocorticoid therapy // Lupus. — 2011. — Vol. 20, N 10. — P. 1027-1034.

24. Hench P.S., Kendall E.C., Slocumb C.H. et al. Adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report // Ann. Rheum. Dis. — 1949. — Vol. 8, N 2. — P. 97-104.

25. Iglehart I.W., Sutton J.D., Bender J.C. et al. Intravenous pulsed steroids in rheumatoid arthritis: a comparative dose study // J. Rheumatol. — 1990. — Vol. 17, N 2. — P. 159-162.

26. Ito S., Ogishima H., Kondo Y. et al. Early diagnosis and treatment of steroid-induced diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases // Mod. Rheumatol. — 2013. — <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23371494> (дата обращения: 01.09.2013).

27. Kawasaki Y., Suzuki J., Nozawa R. et al. Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy for severe Henoch-Schunlein nephritis // Pediatrics. — 2003. — Vol. 111, N 4. — P. 785-789.

28. Koenen P., Barczyk K., Wolf M. et al. Endothelial cells present an innate resistance to glucocorticoid treatment: implications for therapy of primary vasculitis // Ann. Rheum. Dis. — 2012. — Vol. 71, N 5. — P. 729-736.

29. Kraus-Friedmann N. Hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis // Physiol. Rev. — 1984. — Vol. 64. — P. 170-259.

30. Li X., Zhang F.S., Zhang J.H. et al. Negative relationship between expression of glucocorticoid receptor alpha and disease activity: glucocorticoid treatment of patients with systemic lupus erythematosus // J. Rheumatol. — 2010. — Vol. 37, N 2. — P. 316-321.

31. McMahon M., Gerich J., Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism // Diabetes Metab. Rev. — 1988. — Vol. 4. — P. 17-30.

32. Mok C.C., Poon W.L., Lai J.P. et al. Metabolic syndrome, endothelial injury, and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus // Scand. J. Rheumatol. — 2010. — Vol. 39. — P. 42-49.

33. Nader N., Ng S.S., Wang Y. et al. Liver x receptors regulate the transcriptional activity of the glucocorticoid receptor: implications for the carbohydrate metabolism // PLoS One. — 2012. — Vol. 7, N 3. — P. 26751.

34. Opher C., Tronche F., Kellendonk C. et al. Inactivation of the glucocorticoid receptor in hepatocytes leads to fasting hypoglycemia and ameliorates hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetes mellitus // Mol. Endocrinol. — 2004. — Vol. 18. — P. 1346-1353.

35. Panthakalam S., Bhatnagar D., Klimiuk P. The prevalence and management of hyperglycaemia in patients with rheumatoid arthritis on corticosteroid therapy // Scott. Med. J. — 2004. — Vol. 49. — P. 139-141.

36. Parker B., Bruce I.N. The metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus // Rheum. Dis. Clin. North Am. — 2010. — Vol. 36. — P. 81-97.

37. Raul Ariza-Andraca C., Barile-Fabris L.A., Frati-Munari A.C. et al. Risk factors for steroid diabetes in rheumatic patients // Arch. Med. Res. — 1998. — Vol. 29. — P. 259-262.

38. Sabio J.M., Vargas-Hitos J.A., Navarrete N. et al. Effects of low or medium-dose of prednisone on insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus // Clin. Exp. Rheumatol. — 2010. — Vol. 28. — P. 483-489.

39. Sanai T., Watanabe I., Hirano T. et al. Successful steroid treatment in a patient with membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus // Int. Urol. Nephrol. — 2009. — Vol. 41, N 1. — P. 179-183.

40. Simmons P.S., Miles J.M., Gerich J.E. et al. Increased proteolysis. An effect of increases in plasma cortisol within the physiologic range // J. Clin. Invest. — 1984. — Vol. 73. — P. 412-420.

41. Sokka T.M., Kautiainen H.J., Hannonen P.J. A retrospective study of treating RA patients with various combinations of slow-acting antirheumatic drugs in a county hospital // Scand. J. Rheumatol. — 1997. — Vol. 26, N 6. — P. 440-443.

42. Tani C., Mosca M., d'Ascanio A. et al. Long term outcome of treatment of diffuse proliferative glomerulonephritis with pulse steroids and short course pulse cyclophosphamide // Reumatismo. — 2010. — Vol. 62, N 3. — P. 215-220.

43. Telles R., Lanna C., Ferreira G. et al. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with traditional risk factors for coronary heart disease and lupus characteristics // Lupus. — 2010. — Vol. 19. — P. 803-809.

44. Uzu T., Harada T., Sakaguchi M. et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases // Nephron. Clin. Pract. — 2007. — Vol. 105. — P. 54-57.

45. Walsh M., Merkel P.A., Mahr A. et al. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis // Arthritis Care Res. (Hoboken). — 2010. — Vol. 62, N 8. — P. 1166-1173.