



МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черга-Страусс): рекомендации по диагностике и лечению

С.В. Моисеев^{1,2}, П.И. Новиков¹, Е.С. Загвоздкина¹

¹Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ²МГУ им. М.В. Ломоносова

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) — это редкий системный васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). В статье приведены основные положения рекомендаций по диагностике и лечению ЭГПА, разработанные экспертами рабочей группы, которая была создана по инициативе European Respiratory Society и Foundation for the Development of Internal Medicine in Europe.

Ключевые слова. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, системные васкулиты, рекомендации, диагностика, лечение.

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (3), 73-78.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА; старое название — синдром Черга-Страусс) — это некротизирующий васкулит, поражающий сосуды мелкого и среднего калибра [1]. ЭГПА относится к системным васкулитам, ассоциированным с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) [2]. Характерными особенностями ЭГПА, отличающими его от других АНЦА-ассоциированных васкулитов (гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита), являются бронхиальная астма средне-тяжелого и тяжелого течения, высокая эозинофилия и эозинофильная инфильтрация тканей, а также более редкое наличие АНЦА (преимущественно к миелопероксидазе — МПО) [3,5]. В 2014 года рабочей группой, созданной по инициативе European Respiratory Society и Foundation for the Development of Internal Medicine in Europe, были разработаны рекомендации по диагностике и лечению ЭГПА, основные положения которых приведены ниже [4].

Пациенты с ЭГПА должны получать лечение в специализированных центрах. Распространенность ЭГПА составляет 11-13 случаев на миллион населения [6-8], а ежегодная заболеваемость — 0,5-6,8 случаев на миллион [9]. Заболевание чаще диагностируют у больных бронхиальной астмой [10,11]. Учитывая редкость ЭГПА, пациентов следует направлять в специализированные центры, занимающиеся изучением системных васкулитов. По данным 20-летнего ретроспективного исследования, наблюдение больных ЭГПА специалистами ассоциировалось с увеличением продолжительности жизни и уменьшением тяжести болезни [12].

При проведении дифференциальной диагностики необходимо как минимум провести следующие исследования: серологические тесты на токсокароз и вирус иммунодефицита человека, содержание общего IgE и IgG к Aspergillus spp. в крови, Aspergillus spp. в мокроте и/или бронхоальвеолярном смыве, триптаза и витамин В₁₂ в крови, мазок периферической крови, мультиспиральная компьютерная томография легких; необходимость в дополнительных исследованиях определяют индивидуально.

При наличии бронхиальной астмы, высокой эозинофилии, легочных инфильтратов и поражения околоносовых пазух в сочетании с внелегочными признаками васкулита (например, пурпурой) и характерными гистологическими изменениями (васкулит, эозинофильная инфильтрация и/или гранулематозное воспаление), диагноз обычно не вызывает затруднений, хотя проявления ЭГПА могут имитировать другие заболевания, особенно у АНЦА-негативных пациентов (например, эозинофильную астму, эозинофильную пневмонию или гиперэозинофильный синдром) [13]. В связи с этим необходимо проводить обследование для исключения причин реактивной гиперэозинофилии, таких как прием лекарственных средств, опухоли (рак легкого или

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

шейки матки, лимфогранулематоз, неходжкинская Т-клеточная лимфома), стронгилоидоз или токсокароз, который встречается в разных географических регионах, часто протекает бессимптомно и может сопровождаться высокой эозинофилией [14]. При оценке целесообразности исключения других гельминтозов следует учитывать эпидемиологический анамнез. У пациентов с эозинофилией необходимо определить IgE и IgG антитела к *Aspergillus spp.*, а также *Aspergillus spp.* в мокроте и/или бронхоальвеолярном смыве, особенно при наличии бронхоэктазов. Нормальное содержание IgE в сыворотке крови у нелеченных пациентов исключает диагноз бронхопульмонального аспергиллеза [15].

Гепатомегалия и спленомегалия в сочетании с анемией и тромбоцитопенией и отсутствием ответа на лечение глюкокортикоидами могут указывать на клональную (опухолевую) гиперэозинофилию в рамках, например, хронической эозинофильной лейкемии (старое название — миелопролиферативный вариант гиперэозинофильного синдрома) и других миелоидных гемобластозов (хронический миелоидный лейкоз, системный мастоцитоз и миелодиспластические синдромы). Характерный признак опухолевого гиперэозинофильного синдрома — увеличение концентрации витамина B₁₂ и триптазы в сыворотке крови [16].

Дифференциальный диагноз ЭГПА проводится также с идиопатической хронической эозинофильной пневмонией (старое название — болезнь Каррингтона), которая также характеризуется наличием хронического синусита, легочных инфильтратов и эозинофилии. Однако при хронической эозинофильной пневмонии обычно отсутствуют системные проявления, связанные с эозинофилией [17].

Для подтверждения диагноза ЭГПА желательно проведение биопсии ткани. Если диагноз ЭГПА вызывает сомнение, целесообразно проведение биопсии, например, кожи, нервов или мышцы, реже — миокарда, почек и желудочно-кишечного тракта. Наличие гистологических признаков васкулита сосудов мелкого и среднего калибра (фибриноидный некроз, лейкоцитоклазия или малоиммунный гломерулонефрит с полулуниями), подтверждает диагноз ЭГПА [18].

При подозрении на ЭГПА необходимо определить АНЦА (непрямая иммунофлюоресценция или иммуноферментный анализ). Наличие АНЦА (чаще — к МПО и реже — протеиназе-3) имеет важное значение в диагностике ЭГПА, особенно при наличии бронхиальной астмы и эозинофилии, хотя отсутствие антител не исключает этот диагноз. В зависимости от результатов исследования пациентов с ЭГПА разделяют на две группы — АНЦА-позитивные и АНЦА-негативные [2]. Для АНЦА-позитивного ЭГПА характерен “васкулитный” фенотип с развитием гломерулонефрита, множественного мононеврита, частыми обострениями, однако АНЦА-негативный вариант заболевания характеризуется более неблагоприятным прогнозом, связанным с более высокой частотой кардиомиопатии [19].

В настоящее время надежные биомаркеры активности

ЭГПА отсутствуют. За исключением общего числа эозинофилов, другие лабораторные показатели, такие как содержание IgE, СОЭ и С-реактивный белок, не позволяли надежно оценить активность ЭГПА и прогнозировать развитие рецидивов заболевания [20]. В небольших исследованиях отмечена корреляция содержания эозинофильного катионного белка с активностью болезни [21,22], однако данных пока недостаточно. Изучалась также роль нескольких новых биомаркеров в оценке активности ЭГПА, в том числе CCCL17/TARC, IgG4, CCL26, эотаксина-3 [23-26], но их определение в обычной практике не рекомендуется.

У пациентов с диагнозом ЭГПА рекомендуется исключить поражение легких, почек, сердца, желудочно-кишечного тракта и периферической нервной системы. Как правило, у пациентов с ЭГПА имеется длительный анамнез бронхиальной астмы, хотя иногда она развивается в течение нескольких недель после начала васкулита. Всем больным ЭГПА показаны компьютерная томография легких и определение их функции. Поражение почек, сердца и/или желудочно-кишечного тракта считается прогностически неблагоприятным и требует активной иммуносупрессивной терапии, поэтому выявлять его следует на раннем этапе диагностики [27]. Поражение сердца — это одна из основных причин смерти пациентов с ЭГПА [19]. Для диагностики кардиомиопатии проводят электрокардиографию и трансторакальную эхокардиографию, а также определяют содержание мозгового натрийуретического пептида и тропонина I. Новые методы диагностики, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием гадолинием и позитронно-эмиссионная томография, могут быть более чувствительными [28-32], однако клиническое значение отдельных изменений, выявленных с помощью данных методов, остается неясным. Бессимптомные изменения на МРТ, скорее всего, свидетельствуют о поражении сердца, но их наличие само по себе не может служить безоговорочным основанием для усиления иммуносупрессивной терапии, например, назначения циклофосфамида.

Поражение желудочно-кишечного тракта, особенно ишемического генеза, — это предиктор неблагоприятного исхода. Пациентам с болью в животе, тошнотой, рвотой, диареей, в том числе с примесью крови и/или меленой, необходимо провести рентгенологическое и/или эндоскопическое исследование.

В начале заболевания и регулярно во время наблюдения следует контролировать функцию почек и анализы мочи (протеинурия, гематурия) с целью выявления обострений болезни, лекарственной токсичности (циклофосфамид) и для коррекции дозы циклофосфамида и метотрексата.

Дополнительные диагностические исследования проводятся по показаниям. Например, при наличии миалгий, мышечной слабости и/или полинейропатии следует провести электромиографию и оценить нервную проводимость. Поражение органа зрения при ЭГПА наблюдается редко, поэтому консультация

МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

офтальмолога обычно не требуется.

Критерий ремиссии ЭГПА – отсутствие системных проявлений (за исключением бронхиальной астмы и/или поражения ЛОР-органов). Симптомы поражения ЛОР-органов и/или бронхиальной астмы необязательно отражают активность системного васкулита [3]. Они уменьшаются под действием глюкокортикоидов. Соответственно, эти симптомы следует оценивать по отдельности. В идеале критерием ремиссии является отсутствие клинических проявлений и лабораторных отклонений после прекращения лечения глюкокортикоидами и иммунодепрессантами, однако полностью отменить последние у больных ЭГПА удается редко (15,7% в одном исследовании) [5]. В связи с этим применение минимальных доз преднизолона (например, $\leq 7,5$ мг/сут) и/или иммунодепрессантов считают приемлемым для определения ремиссии.

Критерии обострения ЭГПА: появление новых симптомов, возобновление или ухудшение имеющихся проявлений (за исключением бронхиальной астмы и/или поражения ЛОР-органов), требующее добавления или увеличения дозы глюкокортикоидов и/или иммунодепрессантов. Обострения бронхиальной астмы и/или поражения ЛОР-органов, в том числе сопровождающиеся изменением числа эозинофилов, при ЭГПА отмечаются достаточно часто и могут быть обусловлены разными причинами. Изолированные, преходящие и полностью обратимые обострения бронхиальной астмы или синусита, развивающиеся, например, под действием вирусной инфекции, не следует считать рецидивом ЭГПА. Тем не менее, такие пациенты нуждаются в тщательном наблюдении, так как указанные симптомы могут быть ранними признаками обострения васкулита. Эозинофилия не является обязательным критерием рецидива васкулита, так как, с одной стороны, она обычно уменьшается под влиянием глюкокортикоидов, которые являются базисной терапией ЭГПА, а, с другой стороны, эозинофильная инфильтрация тканей может не сопровождаться эозинофилией крови. Более точные критерии обострения ЭГПА отсутствуют.

Применение глюкокортикоидов при ЭГПА необходимо для достижения ремиссии; у пациентов с поражением органов, угрожающим их функции или жизни, начальная доза преднизолона составляет около 1 мг/кг/сут. Глюкокортикоиды – это стандарт терапии у больных ЭГПА. При наличии жизнеугрожающих проявлений проводят пульс-терапию метилпреднизолоном (7,5-15 мг/кг) и назначают преднизолон в дозе около 1 мг/кг/сут на 2-3 недели, а затем постепенно снижают его дозу (в идеале до 0,3 мг/кг/сут через 3 месяца и 0,15 мг/кг/сут через 6 месяцев) до минимальной эффективной дозы или, если возможно, до полной отмены. Поддерживающая доза глюкокортикоидов должна обеспечивать профилактику рецидивов заболевания и контроль над бронхиальной астмой. Желательно, чтобы она не превышала 7,5 мг/сут [12], хотя в одном из последних исследований [33] примерно 85% пациентов с ЭГПА были вынуждены продолжать прием преднизолона в дозе в среднем

12,9±12,5 мг/сут для подавления симптомов бронхиальной астмы, ринита и/или артралгий, что указывает на необходимость применения стероидосберегающих препаратов.

Пациентам с поражением органов, угрожающим их функции или жизни (поражение сердца, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, тяжелая периферическая невропатия, тяжелое поражение органа зрения, альвеолярное кровотечение и/или гломерулонефрит) с целью достижения ремиссии следует назначать глюкокортикоиды в сочетании с другими иммунодепрессантами (например, циклофосфамидом). Для оценки прогноза у больных ЭГПА определяют индекс FFS (Five-Factor Score) на основании 5 признаков: возраст старше 65 лет, поражение сердца и желудочно-кишечного тракта (например, кровотечение, инфаркт или панкреатит), сывороточная концентрация креатинина более 150 мкмоль/л и отсутствие поражения ЛОР-органов [27]. Если значение FFS составляет 1 и более, к терапии глюкокортикостероидами следует добавить иммунодепрессант, например, циклофосфамид, хотя польза такого подхода в рандомизированных контролируемых исследованиях не изучалась. Неблагоприятными прогностическими признаками считают также тяжелое альвеолярное кровотечение, поражение органа зрения (хотя оно встречается редко) и множественный мононеврит. Хотя эти проявления не учитываются при расчете FFS [27], они могут служить основанием для назначения иммунодепрессантов [30].

Пероральная терапия циклофосфамидом (2 мг/кг/сут) по эффективности сопоставима с внутривенной пульс-терапией этим препаратом (обычно назначают 6 инфузий). Первые 3 инфузии циклофосфамида (15 мг/кг; не более 1,2 г) проводят каждые 2 недели, а последующие – каждые 3 недели. Пульс-терапия циклофосфамидом может ассоциироваться с более высоким риском рецидивов по сравнению с пероральным приемом препарата [34]. Дозу циклофосфамида подбирают с учетом функции почек. Результаты исследования CORTAGE свидетельствуют о том, что у пациентов в возрасте старше 65 лет могут использоваться более низкие дозы препарата для профилактики побочных эффектов [35]. При применении циклофосфамида следует учитывать риск развития серьезных осложнений, в том числе стерильности, пневмоцистной пневмонии, нейтропении и др.

Пациентам с поражением органов, угрожающим их функции или жизни, после достижения ремиссии рекомендуется поддерживающая терапия азатиоприном или метотрексатом. В проспективном исследовании у больных ЭГПА, не получавших поддерживающую терапию иммунодепрессантами после индукционной терапии глюкокортикоидами и циклофосфамидом, выживаемость через 5 и 8 лет составила 97% и 92%, соответственно [37], однако частота рецидивов также была высокой и достигала 73,8% и 85,7% у пациентов, получивших, соответственно, 6 или 12 сеансов пульс-терапии циклофосфамидом [36]. В связи с этим, как

МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

при других АНЦА-ассоциированных васкулитах, больным ЭГПА предпочтительно проводить поддерживающую терапию иммунодепрессантами с целью уменьшения дозы глюкокортикоида и предотвращения рецидивов.

Поддерживающая терапия иммунодепрессантами может быть начата через 2-3 недели после завершения внутривенного введения циклофосфида или через несколько дней после прекращения его приема внутрь. Сравнительная эффективность иммунодепрессантов у больных ЭГПА не изучалась. В исследовании CYCAZAREM, в которое не включали пациентов с ЭГПА, установлена эффективность поддерживающей терапии азатиоприном (2 мг/кг/сут) [37]. Для поддерживающей терапии у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом может быть также использован метотрексат в дозе 10-30 мг/нед в сочетании с фолиевой кислотой [38]. Оптимальная продолжительность поддерживающей терапии остается неизвестной. Ее рекомендуют проводить в течение 18-24 мес после достижения ремиссии. Недавно было показано, что наличие АНЦА, кожных проявлений и низкого числа эозинофилов в крови в начале болезни позволяет предсказать развитие обострений ЭГПА [21].

Монотерапия глюкокортикоидами возможна у пациентов без поражения органов, угрожающего их функции или жизни, однако иммунодепрессанты могут быть назначены, если не удастся снизить дозу преднизолона менее 7,5 мг/сут через 3-4 месяца после начала терапии или при рецидивирующем течении заболевания. В исследовании CHUSPAN установлена эффективность монотерапии глюкокортикоидами у пациентов с ЭГПА и узелковым полиартериитом, у которых значение FFS было равным 0. Пятилетняя выживаемость составила 96,8%. Тем не менее, треть пациентов, особенно с периферической полинейропатией, в конечном итоге нуждаются в назначении иммунодепрессантов [19]. Недавно в ретроспективном исследовании у пациентов с ЭГПА и FFS=0, которым не удалось уменьшить дозу глюкокортикоидов менее 7,5 мг/сут через 3 месяца из-за системных проявлений и/или рефрактерной бронхиальной астмы, дополнительное применение иммунодепрессантов привело к снижению частоты рецидивов и серьезных инфекционных осложнений [12]. Тем не менее, целесообразность назначения иммунодепрессантов больным, которые вынуждены принимать глюкокортикостероиды в дозе >7,5 мг/сут для контроля бронхиальной астмы или синусита, остается спорной. Оценивать необходимость их применения следует индивидуально.

Плазмаферез, как правило, неэффективен при ЭГПА, но может применяться у АНЦА-положительных пациентов с быстро прогрессирующим гломерулонефритом или при наличии легочно-почечного синдрома. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях, проводившихся в середине 90-х годов, было отмечено увеличение выживаемости больных ЭГПА при присоединении к стандартной терапии плазмафереза [39,40], однако эффективность его остается спорной. Про-

ведение плазмафереза возможно в случае развития тяжелого альвеолярного кровотечения или быстро прогрессирующего гломерулонефрита, хотя польза вмешательства в отдаленном периоде неясна и продолжает изучаться [41].

У некоторых АНЦА-положительных пациентов с поражением почек или с рефрактерным к стандартной терапии течением болезни может быть использован ритуксимаб. Эффективность индукционной терапии ритуксимабом по сравнению с циклофосфамидом установлена у больных гранулематозом с полиангиитом (Вегенера) и микроскопическим полиангиитом. Кроме того, в проспективном исследовании поддерживающая терапия ритуксимабом имела преимущества перед длительным применением азатиоприна [42]. Однако в эти исследования не включали пациентов с ЭГПА. Эффективность и безопасность ритуксимаба при ЭГПА показаны только в отдельных клинических наблюдениях [43,44] и сериях клинических случаев [45-48]. Следует учитывать, что несмотря на премедикацию глюкокортикоидами, у некоторых больных после первой инфузии развивался тяжелый бронхоспазм. В настоящее время применение ритуксимаба может быть оправданным у АНЦА-положительных пациентов с поражением почек или с рефрактерным к стандартной терапии течением болезни, а также при наличии противопоказаний к назначению традиционных иммунодепрессантов или при нежелательности их назначения или дальнейшего применения (например, у молодых людей или пациентов, получивших высокую кумулятивную дозу циклофосфида).

Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) может быть использован в качестве препарата второй линии у пациентов с рецидивирующим течением ЭГПА несмотря на лечение глюкокортикоидами (и/или иммунодепрессантами) или во время беременности, а также при медикаментозной гипогаммаглобулинемии с тяжелыми и/или рецидивирующими инфекционными осложнениями. В нескольких исследованиях показана эффективность высоких доз ВВИГ (2 г/кг в течение 2-5-дней через каждые 3-4 недели) у нелеченных и ранее леченных пациентов с ЭГПА [49,50], в частности с поражением сердца и периферической полинейропатией. Кроме того, ВВИГ может применяться во время беременности, когда из иммуносупрессантов можно назначать только глюкокортикоиды и азатиоприн [51]. Кроме того, введение ВВИГ оправданно при тяжелых и/или рецидивирующих инфекционных осложнениях и медикаментозной гипогаммаглобулинемии.

Интерферон альфа может использоваться в качестве терапии второй или третьей линии у отдельных пациентов. Хотя в небольшом проспективном, открытом исследовании терапия интерфероном альфа вызывала ремиссию ЭГПА, его эффект обычно был преходящим [52]. Учитывая многочисленные побочные эффекты интерферона альфа и разработку новых биологических препаратов, интерферон альфа следует рассматривать как препарат второй или третьей линии.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В случае необходимости пациентам с ЭГПА можно назначать антагонисты лейкотриеновых рецепторов. В прошлом обсуждалась роль антагонистов лейкотриеновых рецепторов в развитии ЭГПА, однако она остается спорной. Полагают, что развитие ЭГПА при применении этих препаратов могло быть связано со снижением доз глюкокортикоидов у пациентов с бронхиальной астмой [53]. Соответственно, антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут при необходимости применяться для контроля над бронхиальной астмой, однако проводить лечение следует под тщательным наблюдением.

Рекомендуется вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции инактивированными вакцинами; живая ослабленная вакцина противопоказана пациентам, принимающим иммунодепрессанты и/или преднизолон в дозе ≥ 20 мг/сут. Экзогенные факторы могут быть триггером ЭГПА. В нескольких клинических наблюдениях, но не в исследованиях случай-контроль, сообщалось о развитии ЭГПА после вакцинации или контакта с аллергеном [54]. Инфекции часто развиваются у больных АНЦА-ассоциированными васкулитами, а их доля в структуре смертности достигает 25% [55]. В большой выборке пациентов с системными васкулитами, в том числе ЭГПА, вакцинация против гриппа А/Н1N1 неадьювантной вакциной была эффективной и хорошо переносилась. Ни у одного из пациентов не развился рецидив заболевания, хотя в некоторых случаях отмечалось повышение числа эозинофилов. В целом коэффициент польза/риск вакцинации положительный. Пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или преднизолон в дозе ≥ 20 мг/сут, введение живых ослабленных вакцин противопоказано [56]. Желательно проводить вакцинацию против пневмококковой инфекции и ежегодную вакцинацию против гриппа.

Образовательные программы для пациентов. Специальные образовательные программы для пациентов способствовали более раннему распознаванию рецидивов и улучшению результатов их лечения.

Пациентам с ЭГПА рекомендуется избегать табачного дыма и других раздражителей. Табачный дым и другие раздражители могут вызвать обострение бронхиальной астмы и ухудшение функции системы дыхания.

Лечение венозных тромбоэмболических осложнений у больных ЭГПА следует проводить на основании соответствующих рекомендаций; оптимальная длительность антикоагулянтной терапии у пациентов с персистирующим воспалением или рецидивирующим течением васкулита не установлена. АНЦА-ассоциированные васкулиты сопровождаются повышенным риском развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), особенно в активную фазу болезни [99]. У АНЦА-позитивных и АНЦА-негативных пациентов с ЭГПА частота ВТЭО достоверно не отличалась (20% и 8%, соответственно; $p=0,77$) [33]. Специальных рекомендаций по лечению ВТЭО у пациентов с системными васкулитами нет. Пациентам, перенесшим тромбоэмболию легочной артерии или тромбоз глубоких вен, терапию антикоагулянтами следует продолжать в течение 3–6 месяцев,

хотя оптимальная длительность ее у пациентов с персистирующим воспалением или рецидивирующим течением васкулита не установлена.

Заключение

В последние годы значительно увеличилось число публикаций, посвященных АНЦА-ассоциированным васкулитам, однако многие вопросы оценки активности и лечения ЭГПА остаются мало изученными, что в первую очередь отражает редкость этого заболевания. Например, остается неясным, должна ли отличаться тактика лечения АНЦА-негативного и АНЦА-позитивного вариантов ЭГПА, не определены дополнительные лабораторные критерии активности заболевания, оценка которой на фоне поддерживающей иммуносупрессивной терапии может представлять определенные трудности. У части пациентов уменьшить поддерживаемую дозу глюкокортикоидов или отказаться от их приема не удастся из-за персистирующей бронхиальной астмы или синусита, симптомы которых не отражают активность болезни. Авторы рекомендаций предлагают в таких случаях применять иммунодепрессанты в качестве стероидосберегающих средств, хотя не меньшего эффекта, по крайней мере в части случаев, вероятно, можно достичь путем назначения ингаляционных глюкокортикоидов в адекватных дозах или других противоастматических препаратов. В рекомендациях недостаточно четко выделены показания к назначению индукционной терапии циклофосфамидом или применению ритуксимаба, поэтому определять их следует индивидуально. Перспективным при ЭГПА считают применение меполизумаба – гуманизированных моноклональных антител к интерлейкину-5. В двух пилотных исследованиях отмечена эффективность этого препарата при рефрактерном течении ЭГПА [57]. В настоящее время продолжается международное рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование меполизумаба у больных ЭГПА.

- Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. Клин фармакол тер 2013;22(1):70–4.
- Моисеев С.В., Новиков П.И., Мешков А.Д., Иваницкий Л.В. АНЦА-ассоциированные васкулиты: спорные вопросы классификации, диагностики и оценки активности, и современные подходы к лечению. Клин фармакол тер 2014;23(1):44–50.
- Семенкова Е.Н., Моисеев С.В., Наместникова О.Г. Клинические аспекты синдрома гиперэозинофилии. Клин медицина 2004;82(2):28–32.
- Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss)(EGPA). Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. Eur J Intern Med 2015;26(7):545–53.
- Жабаина Е.С., Моисеев С.В., Новиков П.И., Федоров К.Е. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черга-Страусс): клинические варианты, диагностика и лечение. Клин фармакол тер 2013;22(5):86–92.
- Haugeberg G, Bie R, Bendvold A, Larsen AS, Johnsen V. Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study. Clin Rheumatol 1998;17(5):364–8.
- Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg–Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture–recapture estimate. Arthritis Rheum 2004;51(1):92–9.
- Mohammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg–Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. Rheumatology (Oxford) 2007;46(8):1329–37.
- Watts RA, Lane S, Scott DG. What is known about the epidemiology of the vasculitides? Best Pract Res Clin Rheumatol 2005;19(2):191–207.
- Martin RM, Wilton LV, Mann RD. Prevalence of Churg–Strauss syndrome, vasculitis, eosinophilia and associated conditions: retrospective analysis of 58 prescription event monitoring cohort studies. Pharmacoepidemiol Drug Saf 1999; 8(3):179–89.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

11. Harrold LR, Andrade SE, Go AS, Buist AS, Eisner M, Vollmer WM, et al. Incidence of Churg–Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. *J Rheumatol* 2005;32(6):1076–80.
12. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg–Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis* 2013;72(6):1011–7.
13. Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hyper eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(1):39–44.
14. Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Infect Dis* 2001;33(7):1040–7.
15. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 2009;135(3):805–26.
16. Legrand F, Renneville A, Macintyre E, Mastrilli S, Ackermann F, Cayuela JM, et al. The spectrum of FIP1L1–PDGFRA-associated chronic eosinophilic leukemia: new insights based on a survey of 44 cases. *Medicine (Baltimore)* Aug 26 2013 [Epub ahead of print].
17. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, Durieu J, Tonnel AB, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. The Groupe d'Études et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P). *Medicine (Baltimore)* 1998;77(5):299–312.
18. Cordier JF, Cottin V, Guillevin L, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). *Presse Med* 2013;42(4 Pt 2):507–10.
19. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, Ribí C, Cohen P, Stern M, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun* 2013; 43:60–9.
20. Grayson PC, Monach PA, Pagnoux C, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, et al. Value of commonly measured laboratory tests as biomarkers of disease activity and predictors of relapse in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology* 2015;54(8):1351–9.
21. Guilpain P, Auclair J-F, Tamby MC, Servettaz A, Mahr A, Weill B, et al. Serum eosinophil cationic protein: a marker of disease activity in Churg–Strauss syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1107:392–9.
22. Hurst S, Chizzolini C, Dayer JM, Olivieri J, Roux-Lombard P. Usefulness of serum eosinophil cationic protein (ECP) in predicting relapse of Churg and Strauss vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(6):784–5.
23. Dallos T, Heiland GR, Strehl J, Karonitsch T, Gross WL, Moosig F, et al. CCL17/thymus and activation-related chemokine in Churg–Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2010;62(11):3496–503.
24. Vaglio A, Strehl JD, Manger B, Maritati F, Alberici F, Beyer C, et al. IgG4 immune response in Churg–Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 2012;71(3): 390–3.
25. Zwerina J, Bach C, Martorana D, Jatzwauk M, Hegasy G, Moosig F, et al. Eotaxin-3 in Churg–Strauss syndrome: a clinical and immunogenetic study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(10):1823–7.
26. Polzer K, Karonitsch T, Neumann T, Eger G, Haberler C, Soleiman A, et al. Eotaxin-3 is involved in Churg–Strauss syndrome — a serum marker closely correlating with disease activity. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(6):804–8.
27. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90(1):19–27.
28. Marmursztejn J, Guillevin L, Trebossen R, Cohen P, Guilpain P, Pagnoux C, et al. Churg–Strauss syndrome cardiac involvement evaluated by cardiac magnetic resonance imaging and positron-emission tomography: a prospective study on 20 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(4):642–50.
29. Marmursztejn J, Cohen P, Duboc D, Pagnoux C, Mouthon L, Guilpain P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in Churg–Strauss syndrome. Impact of immunosuppressants on outcome assessed in a prospective study on 8 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(1 Suppl. 57):8–13.
30. Marmursztejn J, Vignaux O, Cohen P, Guilpain P, Pagnoux C, Gouya H, et al. Impact of cardiac magnetic resonance imaging for assessment of Churg–Strauss syndrome: a cross-sectional study in 20 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(1 Suppl. 52): S70–6.
31. Neumann T, Manger B, Schmid M, Kroegel C, Hansch A, Kaiser WA, et al. Cardiac involvement in Churg–Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medicine (Baltimore)* 2009;88(4):236–43.
32. Dennert RM, van Paassen P, Schalla S, Kuznetsova T, Alzand BS, Staessen JA, et al. Cardiac involvement in Churg–Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2010; 62(2):627–34.
33. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013;65(1):270–81.
34. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Högglund P, Westman K, Flossmann O, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012;71(6):955–60.
35. Pagnoux C, Quemener T, Ninet J, Perrodeau E, Diot E, Kyndt X, et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients ≥65 years old: results of the multicenter randomized CORTAGE trial (Abstract). *Presse Med* 2013;42: 679–80.
36. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Mouthon L, Le Guern V, et al. Churg–Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2007;57(4):686–93.
37. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniene J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349(1):36–44.
38. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008; 359(26):2790–803.
39. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, Genereau T, et al. Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg–Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995;38(11):1638–45.
40. Guillevin L, Fain O, Lhote F, Jarrousse B, Le Thi Huong D, Bussel A, 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 78 patients. *Arthritis Rheum* 1992;35(2):208–15.
41. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L, Pusey CD, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:73.
42. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371(19):1771–80.
43. Koukoulaki M, Smith KG, Jayne DR. Rituximab in Churg–Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65(4):557–9.
44. Saech J, Owczarzyk K, Rosgen S, Petereit H, Hallek M, Rubbert-Roth A. Successful use of rituximab in a patient with Churg–Strauss syndrome and refractory central nervous system involvement. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):1254–5.
45. Cartin-Ceba R, Golbin J, Keogh K, Peikert T, Sanchez-Mendez M, Ytterberg S, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum* 2012;64:3770–8.
46. Thiel J, Hässler F, Salzer U, Voll RE, Venhoff N. Rituximab in the treatment of refractory or relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome). *Arthritis Res Ther* 2013;15(5):R133.
47. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, Moosig F, Guerry MJ, Amudala N, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). *Ann Rheum Dis* Dec 2 2014 [Epub ahead of print].
48. Novikov P, Moiseev S, Smitienko I, Zagvozdikina E. Rituximab as induction therapy in relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A report of 6 cases. *Joint Bone Spine* 2016;83(1):81–4.
49. Armentia A, Fernandez A, Sanchez P, de la Fuente R, Sanchis E, Mendez J, et al. Asthma and vasculitis. Response to intravenous immunoglobulins. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1993;21(2):47–52.
50. Levy Y, George J, Fabbrizzi F, Rotman P, Paz Y, Shoenfeld Y. Marked improvement of Churg–Strauss vasculitis with intravenous gammaglobulins. *South Med J* 1999; 92(4):412–4.
51. Rutberg SA, Ward DE, Roth BJ. Churg–Strauss syndrome and pregnancy: successful treatment with intravenous immunoglobulin. *J Clin Rheumatol* 2002;8(3): 151–6.
52. Metzler C, Csernok E, Gross WL, Hellmich B. Interferon-alpha for maintenance of remission in Churg–Strauss syndrome: a long-term observational study. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(1 Suppl. 57):24–30.
53. Hauser T, Mahr A, Metzler C, Coste J, Sommerstein R, Gross WL, et al. The leukotriene receptor antagonist montelukast and the risk of Churg–Strauss syndrome: a case-crossover study. *Thorax* 2008;63(8):677–82.
54. Masjedji MR, Tafti SF, Cheraghvandi A, Fayazi N, Talischi F, Mokri B. Churg–Strauss syndrome following cessation of allergic desensitization vaccination: a case report. *J Med Case Rep* 2010;4:188.
55. Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C, Cohen P, Mahr A, Le Guern V, et al. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg–Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(5):323–30.
56. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58(3):e44–100.
57. Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler ME. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg–Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(6):1336–43.

Practical guidelines for diagnosis and treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss)

S.V. Moiseev, P.I. Novikov, E.S. Zagvozdikina

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is a rare systemic vasculitis associated with ANCA. The article summarizes the current guidelines for its diagnosis and treatment developed by the Task Force of the European Respiratory Society and the Foundation for the Development of Internal Medicine in Europe.

Key words. *Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, diagnosis, treatment.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 73-78.