



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

# Особенности клинических проявлений и течения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом в зависимости от наличия антител к цитоплазме нейтрофилов

Е.С. Загвоздкина, П.И. Новиков, С.В. Моисеев

Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, УКБ №3, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

**Цель.** Изучить различия клинической картины и течения АНЦА-позитивного и АНЦА-негативного вариантов эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА).

**Материал и методы.** В исследование включали больных с определенным диагнозом ЭГПА, который соответствовал классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) и определению, предложенному на конференции в Чепел-Хилле в 2012 г. Антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом.

**Результаты.** В исследование были включены 93 пациента с диагнозом ЭГПА (64 женщины, средний возраст на момент развития заболевания — 46,6 лет). АНЦА были выявлены у 37 (39,8%) больных. Пациенты с АНЦА-позитивным и АНЦА-негативным вариантами ЭГПА не отличались по демографическим характеристикам. В группе пациентов с АНЦА-позитивным вариантом ЭГПА по сравнению с АНЦА-негативным отмечалась достоверно более высокая частота миалгий (59,5% и 29,4%, соответственно;  $p=0,02$ ) и множественного мононеврита (45,9% и 17,6%;  $p=0,01$ ), в то время как частота поражения сердца и других органов достоверно не отличалась. Поражение почек в группе пациентов с АНЦА-позитивным вариантом ЭГПА встречалось более, чем в 2 раза чаще, однако разница между группами не достигла статистической значимости. Частота рецидивов в двух группах была сопоставимой — 21,0 и 19,6 на 100 пациенто-лет, соответственно (отноше-

ние шансов 1,08; 95% доверительный интервал 0,68-1,71). В группе пациентов с АНЦА-позитивным вариантом ЭГПА иммуносупрессанты в качестве стартовой терапии назначали чаще, чем в группе пациентов с АНЦА-негативным вариантом ( $p=0,02$ ), что отражало более высокую активность заболевания и более частое поражение периферической нервной системы.

**Заключение.** Наличие АНЦА у пациентов с ЭГПА ассоциировалось с более высокой частотой множественного мононеврита и более высокой активностью васкулита, однако частота рецидивов заболевания была сопоставимой у больных с АНЦА-позитивным и АНЦА-негативным ЭГПА.

**Ключевые слова.** Системный васкулит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, антитела к цитоплазме нейтрофилов.

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (1), 24-30.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) — это системный АНЦА-ассоциированный васкулит, характеризующийся поражением сосудов мелкого и среднего калибра [1-3]. В 1951 году J. Churg и L. Strauss описали 13 пациентов с бронхиальной астмой, эозинофилией и некротизирующим васкулитом сосудов преимущественно мелкого калибра, сочетавшимся с периваскулярной эозинофильной инфильтрацией и гранулематозом [1]. Большинство из этих пациентов находились под наблюдением с диагнозом узелкового полиартериита, однако, учитывая наличие бронхиальной астмы и эозинофильного гранулематоза, не характерных для этого заболевания, было

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5, клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева

предложено выделить отдельную патологическую форму – аллергический ангиит с гранулематозом, который позже стали называть синдромом Черга-Страусс, а в настоящее время – ЭГПА [1-3]. В нашей стране ЭГПА долгое время рассматривался как астматический вариант узелкового полиартериита [2,4].

ЭГПА – один из наиболее редко встречающихся некротизирующих васкулитов, распространенность его составляет 10-14 на 1000000 населения [5,6]. Заболевание обычно развивается в возрасте около 40-55 лет [7]. Клинические проявления ЭГПА включают в себя гиперэозинофильную бронхиальную астму, которая сочетается с поражением периферической нервной системы, легких, сердца и других органов. В 1990 г. эксперты Американской коллегии ревматологов (ACR) предложили критерии, позволяющие классифицировать системный васкулит как ЭГПА [8]:

- бронхиальная астма,
- эозинофилия крови более 10%,
- моно- или полинейропатия,
- легочные инфильтраты,
- синусит,
- экстравазкулярная эозинофильная инфильтрация по данным биопсии

При наличии по крайней мере 4 из 6 признаков чувствительность их составляет 85,0%, специфичность – 99,7% [9].

Результаты отдельных клинических исследований свидетельствуют о целесообразности выделения двух вариантов ЭГПА в зависимости от наличия антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) – АНЦА-позитивного и АНЦА-негативного. Эти два варианта заболевания могут отличаться по клинической картине, течению и прогнозу [10]. Полагают, что для АНЦА-позитивного ЭГПА характерен “васкулитный” фенотип с развитием гломерулонефрита, множественного мононеврита, частыми обострениями, в то время как АНЦА-негативный вариант заболевания характеризуется более неблагоприятным прогнозом, связанным с более высокой частотой кардиомиопатии [11-14]. Остается неясным, должна ли отличаться тактика лечения АНЦА-негативного и АНЦА-позитивного вариантов ЭГПА.

Целью исследования было изучить различия клинической картины и течения АНЦА-позитивного и АНЦА-негативного вариантов ЭГПА.

## Материал и методы

В исследование включали больных с определенным диагнозом ЭГПА, который соответствовал классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) и определению, предложенному на конференции в Чепел-Хилле 2012 г. [15,16]. Для оценки активности ЭГПА использовали индекс BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) [17], а для оценки необратимого поражения внутренних органов и тканей – индекс VDI (Vasculitis Damage Index) [18].

При анализе рецидивов ЭГПА выделяли обострения, угрожавшие жизни пациента или функции жизненно-важ-

ного органа и требовавшие значительного усиления иммуносупрессивной терапии, и обострения, не представлявшие особой угрозы для пациента и требовавшие только временного увеличения дозы глюкокортикостероидов. Ухудшение течения бронхиальной астмы и/или риносинусита без вовлечения других органов не расценивали как обострение ЭГПА.

Полная ремиссия заболевания характеризовалась отсутствием активности системного васкулита (BVAS = 0) и снижением дозы преднизолона  $\leq 7,5$  мг/сут. Если не удавалось снизить дозу преднизолона до указанного значения, результат расценивали как частичную ремиссию.

АНЦА определяли методом иммуноферментного анализа.

Для статистической обработки полученных результатов использовали программу SPSS for Windows, 22.0. (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Оценка характера распределения значений показателей в выборках проводилась с использованием W-теста Шапиро-Уилка. Определение статистической значимости различий количественных показателей в независимых выборках с нормальным распределением проводилось с использованием t-критерия Стьюдента, с ненормальным распределением – с использованием U-критерия Манна-Уитни. Статистическую значимость различий качественных показателей независимых выборок оценивали с помощью критерия Фишера. Для оценки безрецидивной выживаемости применяли метод Каплана-Мейера.  $P < 0,05$  указывало на статистическую значимость.

## Результаты

*Демографическая и клиническая характеристика пациентов.* В исследование были включены 93 пациента с диагнозом ЭГПА, в том числе 64 женщины (68,8%) и 29 мужчин (31,2%). Средний возраст на момент развития заболевания составил 46,6 лет (49,6 лет – у мужчин и 45,3 лет – у женщин). У 90 (96,8%) пациентов наблюдалась бронхиальная астма, средняя продолжительность которой до начала ЭГПА составила 7,5 лет.

Наиболее частыми начальными клиническими проявлениями ЭГПА были поражение ЛОР-органов, конституциональные симптомы и поражение периферической нервной системы (88,2%, 84,9% и 73,1%, соответственно). Реже отмечалось поражение легких (не включая бронхиальную астму; 59,1%) и кожи (49,5%), а также почек (21,5%), сердца (21,5%) и желудочно-кишечного тракта (11,8%). У всех больных с поражением периферической нервной системы (n=64) отмечалась периферическая полинейропатия, в том числе в половине случаев (n=34) – множественный мононеврит. При поражении легких (n=55) наиболее частыми изменениями на рентгенографии или компьютерной томографии органов грудной клетки были инфильтраты (n=47), реже – плевральный выпот (n=9) и очаговые изменения (n=7). Среди пациентов с поражением сердца (n=20) в 13 случаев определялся перикардит, в 6 – кардиомиопатии, в 6 – миокардит. У 1 пациента развивался инфаркт миокарда в результате коронарита. Мочевой синдром при поражении почек (n=20) был представлен гематурией (n=15), реже – протеинурией (n=11), не достигающей нефротического уровня. У 3 пациентов отмечалось развитие быстро прогрессирующей почечной недостаточности, у 2 из них с

исходом в терминальную хроническую почечную недостаточность.

**Течение заболевания.** Средняя продолжительность наблюдения пациентов составила 6,3 года, а общая длительность наблюдения пациентов во всей выборке – 587,7 пациенто-лет. Общая частота обострений во всей выборке составила 14,0 на 100 пациенто-лет, в том числе потребовавших усиления иммуносупрессивной терапии или только временного увеличения дозы глюкокортикостероидов – 5,3 на 100 пациенто-лет и 8,7 на 100 пациенто-лет, соответственно.

За время наблюдения летальных исходов не отмечено, поэтому общая выживаемость составила 100%. Показатели 3- и 5-летней выживаемости без рецидивов составили 65,4% и 43,1%, соответственно. При анализе только рецидивов, потребовавших усиления иммуносупрессивной терапии, показатели 3- и 5-летней выживаемости без рецидивов составили 83% и 71,8%, соответственно.

По данным логистического регрессионного анализа не было выявлено ни одного независимого предиктора обострений ЭГПА. Поражение периферической нервной системы в нашей выборке ассоциировалось со снижением риска развития рецидивов ЭГПА, требовавших усиления иммуносупрессивной терапии.

**Сравнение АНЦА-позитивного и АНЦА-негативного типов ЭГПА.** АНЦА были выявлены у 37 (39,8%) больных, в том числе к миелопероксидазе (МПО) – у 34 и к протеиназе-3 (ПР-3) – у 3. У 34 (36,6%) пациентов АНЦА отсутствовали. У 22 (23,6%) пациентов в дебюте заболевания АНЦА не определяли, а результаты исследования в более поздние сроки могли быть ложноотрицательными вследствие иммуносупрессивной терапии. Пациенты с АНЦА-позитивным и АНЦА-негативным вариантами ЭГПА не отличались по демографическим характеристикам. В обеих группах преобладали женщины (59,5% и 70,6%, соответственно), а средний возраст на момент установления диагноза составил около 46-47 лет.

В обеих группах самыми частыми начальными проявлениями ЭГПА были поражение ЛОР-органов (ринит, синусит/полипоз и т.п.) и лихорадка, реже – поражение периферической нервной системы, легких и кожи (табл. 1). В группе пациентов с АНЦА-позитивным вариантом ЭГПА по сравнению с АНЦА-негативным отмечалась достоверно более высокая частота миалгий (59,5% и 29,4%, соответственно;  $p=0,02$ ) и поражения периферической нервной системы по типу множественного мононеврита (45,9% и 17,6%, соответственно;  $p=0,01$ ), в то время как частота поражения сердца и других органов достоверно не отличалась. Частота поражения почек была более чем в 2 раза выше в группе пациентов с АНЦА-позитивным вариантом ЭГПА, однако разница не достигла статистической значимости.

BVAS в дебюте заболевания в группе пациентов с АНЦА-позитивным ЭГПА был выше, чем в группе больных с АНЦА-негативным вариантом заболевания.

Сходные результаты были получены при анализе VDI в конце наблюдения. Таким образом, АНЦА-положительный вариант ЭГПА характеризуется более высокой частотой множественного мононеврита, миалгий, а также более высокой активностью болезни.

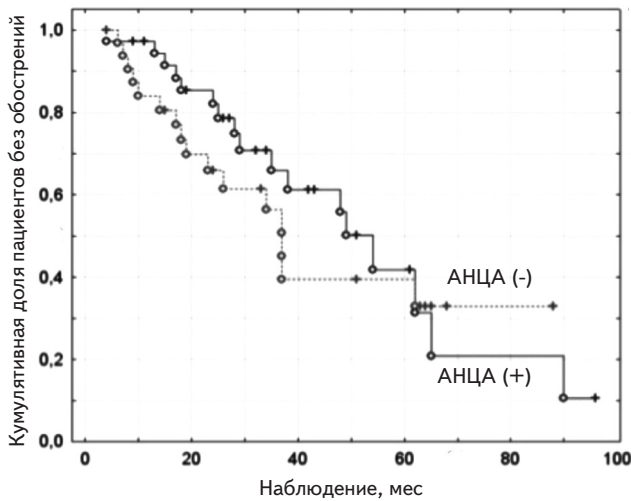
Общая длительность наблюдения составила 176 пациенто-лет в группе больных с АНЦА-позитивным вариантом ЭГПА и 143,3 пациенто-лет в группе больных с АНЦА-негативным вариантом заболевания. Частота рецидивов в двух группах была сопоставимой – 21,0 на 100 пациенто-лет и 19,6 на 100 пациенто-лет, соответственно (отношение шансов [ОШ] 1,08; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,68-1,71). Разница в частоте рецидивов, требующих усиления иммуносупрессивной терапии, между двумя группами (8,5 на 100 пациенто-лет и 5,6 на 100 пациенто-лет, соответственно) также не достигла статистической значимости (ОШ 1,53; 95% ДИ 0,96-2,43). В обеих группах в структуре обострений ЭГПА преобладали рецидивы, требующие временного увеличения дозы глюкокортикоидов. Частота их в двух группах (12,5 на 100 пациенто-лет и 14,0 на 100 пациенто-лет, соответственно) была сходной (ОШ 0,90; 95% ДИ 0,56-1,43).

3- и 5-летняя выживаемость без рецидивов у пациентов с АНЦА-позитивным вариантом ЭГПА составила 66% (95% ДИ 48,2-83,8) и 41,8% (95% ДИ 18,9-64,6), соответственно, у пациентов с АНЦА-негативным вариантом ЭГПА – 56,3% (95% ДИ 37,1-75,6) и 39,4% (95% ДИ 18,4-60,5), соответственно. Разница между двумя группами была недостоверной ( $p=0,26$  и  $p=0,30$ , соответственно) (рис. 1).

При анализе только обострений, требующих усиления иммуносупрессивной терапии, 3- и 5-летняя выживаемость без рецидивов у пациентов с АНЦА-позитивным вариантом ЭГПА составила 82,5% (95% ДИ 68,4-96,7) и 68,1% (95% ДИ 49,2-87), соответственно, у пациентов с АНЦА-негативным вариантом – в обоих случаях 77,9% (95% ДИ 61,9-93,9). Различия между группами недостоверны ( $p=0,47$  и  $p=0,95$ , соответственно).

**ТАБЛИЦА 1. Основные клинические проявления ЭГПА в зависимости от наличия АНЦА, n (%)**

	АНЦА+ (n=37)	АНЦА- (n=34)	p
Снижение массы тела	11 (29,7)	6 (17,6)	0,28
Лихорадка	30 (81,1)	25 (73,5)	0,57
Миалгии	22 (59,5)	10 (29,4)	0,02
Артралгии	17 (45,9)	19 (55,9)	0,48
ЛОП	33 (89,2)	30 (88,2)	1,00
Легкие	24 (64,9)	19 (55,9)	0,47
Кожа	24 (64,9)	15 (44,1)	0,10
Полинейропатия	30 (81,1)	21 (61,8)	0,11
Множественный мононеврит	17 (45,9)	6 (17,6)	0,01
ЦНС	1 (2,7)	2 (5,9)	0,60
Сердечно-сосудистая система	13 (35,1)	10 (29,4)	0,62
Желудочно-кишечный тракт	4 (10,8)	4 (11,8)	1,00
Почки	11 (29,7)	5 (14,7)	0,16
BVAS на момент диагноза	16,86±6,44	12,62±5,52	<0,01
VDI в конце наблюдения	2,43±1,57	1,76±1,16	<0,01



**Рис. 1. Выживаемость без рецидивов у пациентов с АНЦА-позитивным и АНЦА-негативным вариантами ЭГПА**

*Лечение ЭГПА.* Все пациенты получали глюкокортикостероиды (ГКС), в том числе 54 — в виде пульс-терапии в период высокой активности васкулита. Средняя стартовая доза ГКС составила  $39,4 \pm 16$  мг/сут в пересчете на преднизолон. У 35 пациентов лечение было начато с монотерапии ГКС. У 23 (65,7%) из них была достигнута ремиссия, а 9 (39,1%) пациентам потребовалось усиление терапии иммуносупрессантами. Один (2,9%) больной был переведен на прием иммуносупрессантов из-за осложнений терапии ГКС (множественные переломы). У 2 пациентов оценить эффективность монотерапии ГКС не удалось (одна из них выбыла из-под наблюдения, а у второго длительность наблюдения была слишком короткой).

Иммуносупрессанты в качестве стартовой терапии получали 58 (62,4%) пациентов, в качестве поддерживающей — 54 (58,1%). У 43 пациентов для индукции ремиссии использовали циклофосфамид, который назначали внутрь в дозе 1-2 мг/кг/сут ( $n=13$ ) или внутривенно в дозе 10-15 мг/кг/сут каждые 2 недели первые 3 инфузии, а затем каждые 3 недели ( $n=31$ ). У остальных пациентов глюкокортикостероиды применяли в комбинации с азатиоприном ( $n=14$ ) или метотрексатом ( $n=1$ ). Средняя кумулятивная доза циклофосфамида составила  $20,5 \pm 26,2$  г. После достижения ремиссии пациентов переводили на лечение другими иммуносупрессивными препаратами. Чаще всего применяли азатиоприн ( $n=24$ ), реже — метотрексат ( $n=5$ ), микофенолат мофетил ( $n=3$ ). У 11 (25,6%) пациентов после отмены циклофосфамида применение других иммуносупрессантов не потребовалось (все они продолжили лечение глюкокортикостероидами). Ремиссия при комбинированной терапии глюкокортикостероидами и иммуносупрессивными препаратами была достигнута у 56 (96,6%) из 58 больных.

В группе пациентов с АНЦА-позитивным вариантом ЭГПА иммуносупрессанты в качестве стартовой терапии назначали чаще, чем в группе пациентов с АНЦА-негативным вариантом ( $p=0,02$ ), что отражало более высокую активность заболевания и более частое поражение периферической нервной системы. Сроки достижения ремиссии в двух группах были сопоставимыми.

После достижения ремиссии поддерживающая доза ГКС находилась в диапазоне 2,5-20 мг/сут. Только у 16 (17,2%) из 93 больных удалось полностью отменить глюкокортикостероиды, причем в 1 случае основанием для прекращения терапии послужили множественные остеопоротические переломы. У 9 из 16 больных потребовалось возобновление терапии в связи с обострением заболевания.

Ингаляционные ГКС получали 74 (82,2%) из 90 пациентов с бронхиальной астмой, в том числе в низких дозах (100-400 мкг/сут в пересчете на беклометазона дипропионат) — 18 (24,3%), в средних (400-800 мкг/сут) — 39 (52,7%) и в высоких (> 800 мкг/сут) — 17 (23%). Принимая во внимание прием ГКС внутрь, в нашей выборке бронхиальная астма характеризовалась чаще среднетяжелым и тяжелым течением.

## Обсуждение

Характерными особенностями ЭГПА, отличающими его от других АНЦА-ассоциированных васкулитов (гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита), являются бронхиальная астма среднетяжелого и тяжелого течения, высокая эозинофилия крови и эозинофильная инфильтрация тканей, а также более низкая частота выявления АНЦА (преимущественно к МПО) [3,5-7,10]. В нашем исследовании бронхиальная астма наблюдалась у 97% больных ЭГПА и в большинстве случаев предшествовала развитию системного васкулита (в среднем на 7 лет), хотя у некоторых из них приступы удушья появились одновременно с ним. Бронхиальная астма характеризовалась среднетяжелым или тяжелым течением, а для ее контроля нередко требовался прием глюкокортикостероидов внутрь, несмотря на терапию ингаляционными глюкокортикоидами. У подавляющего большинства больных бронхиальная астма сочеталась с полипозной риносинусопатией.

ЭГПА обычно развивался в среднем возрасте (около 45 лет), что согласуется с зарубежными данными [7,19], а доля женщин в два раза превышала долю мужчин (69% и 31%, соответственно) [20]. Как и в других исследованиях, основным симптомом, позволявшим заподозрить ЭГПА, была высокая эозинофилия крови, достигавшая  $44,56 \times 10^9/\text{л}$ . Следует учитывать, что у небольшой части пациентов количество эозинофилов в периферической крови нормальное или незначительно превышает норму, однако отмечается эозинофильная инфильтрация ткани. У всех больных диагноз соответствовал классификационным критериям, предложенным экспертами Американской коллегии ревматологов



(по крайней мере 4 из 6 критериев). У 24 пациентов для подтверждения диагноза проводили биопсию различных органов и тканей, хотя результаты ее нередко были малоинформативными. Так, эозинофилия периферических тканей была выявлена только у 33% больных, гранулемы вокруг сосудов – у 7%, а признаки васкулита с поражением мелких сосудов – у 7%. У значительной части пациентов определялись только неспецифические воспалительные изменения. Гистологическое исследование не считают обязательным для установления диагноза ЭГПА [21], однако проведение биопсии желательно, если диагноз вызывает сомнение.

Важным критерием диагностики ЭГПА является наличие АНЦА, хотя в нашем исследовании они были выявлены только у трети больных (чаще всего к МПО). Сходные данные приводят и другие авторы [22]. Примерно у трети пациентов судить о наличии АНЦА было сложно, так как пациенты уже получали иммуносупрессивную терапию, а результаты анализа крови могли быть ложноотрицательными.

Основными органами проявлениями ЭГПА были поражение периферической нервной системы и изменения со стороны легких, которые наблюдались у 73% и 55% больных, соответственно. В наиболее крупном зарубежном исследовании у 383 больных ЭГПА частота поражения периферической нервной системы была несколько ниже (51,4%), в то время как частота поражения легких, напротив, выше (91,4%) [10]. Частота поражения сердечно-сосудистой системы, почек и ЦНС у наших пациентов была сопоставима с таковой в зарубежных работах (30,1%, 21,5% и 5,4%, соответственно) [23,24], в то время как поражение желудочно-кишечного тракта встречалось почти в два раза реже [10]. Как и в других исследованиях, основным вариантом поражения кожи при ЭГПА была пурпура, которая определялась у 32,6% больных. В то же время поражение органа зрения наблюдалось только у 1 пациента [12].

ЭГПА в целом характеризуется благоприятным прогнозом по сравнению с другими АНЦА-ассоциированными васкулитами [25]. В нашем исследовании за время наблюдения летальных исходов не отмечалось, однако заболевание характеризовалось частым развитием рецидивов, которые обычно не позволяли полностью прекратить иммуносупрессивную терапию. При средней продолжительности наблюдения 6,3 года доля пациентов, у которых развивались обострения составила 48,4% (n=45). Мы не выявили ни одного независимого предиктора любых обострений ЭГПА. Наличие поражения периферической нервной системы ассоциировалось со снижением риска обострений, требовавших значительного усиления иммуносупрессивной терапии.

По данным различных исследований [11,12,23,26] для АНЦА-позитивного ЭГПА характерен “васкулитный” фенотип с развитием гломерулонефрита, множественного мононеврита, поражения кожи по типу пурпуры, частыми обострениями. В нашем исследовании частота множественного мононеврита у пациентов с АНЦА-позитивным вариантом ЭГПА была достовер-

но выше, чем у больных с АНЦА-негативным вариантом заболевания (45,9% и 17,6%, соответственно,  $p=0,01$ ), однако частота других проявлений системного васкулита достоверно не отличалась. В частности, мы не выявили увеличения частоты поражения сердца у пациентов, у которых отсутствовали АНЦА. В обеих группах пациентов преобладали женщины (59,5% и 70,6%, соответственно), а средний возраст в дебюте заболевания был сопоставимым ( $47,7\pm 13,5$  и  $46,5\pm 15,2$  лет, соответственно). У пациентов с АНЦА-негативным вариантом заболевания диагноз устанавливали в среднем на несколько месяцев позднее (разница недостоверная), что, вероятно, отражает трудности диагностики, возникающие при отсутствии АНЦА. Доля пациентов с бронхиальной астмой и средняя длительность ее течения также были сопоставимыми у больных АНЦА-позитивным и АНЦА-негативным вариантами ЭГПА. BVAS в дебюте заболевания у пациентов с АНЦА-позитивным вариантом ЭГПА был выше, чем у больных с АНЦА-негативным васкулитом ( $16,86\pm 6,44$  и  $12,62\pm 5,52$ , соответственно;  $p=0,004$ ). В исследовании С. Comarmond и соавт. были получены сходные данные, хотя разница не достигла статистической значимости. Среднее значение VDI в конце наблюдения также было выше у пациентов с АНЦА-позитивным ЭГПА ( $2,43\pm 1,57$  и  $1,76\pm 1,16$ , соответственно;  $p=0,0047$ ). Наши данные свидетельствуют о более высокой активности и более тяжелом поражении внутренних органов у АНЦА-положительных пациентов. Однако мы не подтвердили более высокую частоту рецидивов у пациентов с АНЦА-позитивным ЭГПА. Как и в исследовании С. Comarmond и соавт., показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в двух группах были сходными.

В целом терапия ЭГПА в нашем исследовании соответствовала опубликованным в 2014 году рекомендациям рабочей группы, созданной по инициативе Европейского респираторного общества и Фонда развития внутренних болезней в Европе [21]. Доза ГКС при инициации терапии составляла от 10 до 100 мг/сут в пересчете на преднизолон, медиана – 40 мг/сут. Отдельные случаи назначения низких доз ГКС в дебюте заболевания были связаны с низкой активностью. Поддерживающая доза ГКС должна обеспечивать профилактику рецидивов заболевания и контроль над бронхиальной астмой. Желательно, чтобы доза преднизолона не превышала 7,5 мг/сут [9], хотя в одном из последних исследований [10] примерно 85% пациентов с ЭГПА были вынуждены продолжать прием преднизолона в дозе в среднем  $12,9\pm 12,5$ . Эти результаты в целом согласуются с нашими данными. В нашем исследовании поддерживающая доза ГКС находилась в диапазоне 2,5–20 мг/сут. Невозможность снижения дозы ГКС или их полной отмены часто была связана с ухудшением течения бронхиальной астмы и/или риносинусита. Продолжительность терапии ГКС составляла в среднем 5,7 лет (медиана – 4 года). В 38% случаев лечение ЭГПА было начато с монотерапии ГКС. При этом ремиссия была достигнута у 66% больных. В остальных

случаях ГКС назначали в комбинации с иммуносупрессивными средствами. Чаще всего для индукции ремиссии использовали циклофосфамид. Представленные данные сопоставимы с результатами зарубежных исследований [24]. Необходимо отметить, что в группе пациентов с АНЦА иммуносупрессанты в качестве стартовой терапии назначали чаще, чем пациентам, у которых АНЦА не определялись ( $p=0,02$ ), что отражало более высокую активность васкулита и более частое поражение периферической нервной системы.

После достижения ремиссии более половины пациентов получали поддерживающую терапию иммуносупрессивными препаратами (чаще всего азатиоприном). Эффективность поддерживающей терапии азатиоприном (2 мг/кг) установлена у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом в исследовании CYCAZAREM, в которое не включали пациентов с ЭГПА [27].

Для оценки показаний к назначению циклофосфамида у больных ЭГПА рекомендуют определять индекс FFS, который включает в себя 5 признаков: возраст старше 65 лет, тяжелое поражение сердца или желудочно-кишечного тракта, сывороточный уровень креатинина  $\geq 150$  мкмоль/л и отсутствие поражения ЛОР-органов [28]. При наличии по крайней мере одного из них прогноз считают неблагоприятным, что является основанием для присоединения циклофосфамида к терапии ГКС. Следует отметить, что индекс FFS не учитывает поражение периферической нервной системы, которое нередко вынуждает назначать циклофосфамид. В связи с этим более обоснованной представляется стратегия лечения больных ЭГПА, предложенная F. Moosig и соавт. [24], которые считали показанием к назначению циклофосфамида не только  $FFS \geq 1$ , но и наличие висцеральных проявлений, которые создавали угрозу для жизни или могли привести к нарушению функции соответствующего органа. В нашем исследовании мы показали, что у отдельных пациентов с  $FFS > 0$  можно добиться ремиссии, используя только ГКС, в то время как у пациентов с  $FFS = 0$  не всегда удается достичь ремиссию без применения иммуносупрессантов.

Ограничением исследования было относительно небольшое число пациентов с АНЦА-позитивным и АНЦА-негативным вариантами ЭГПА, что отражало редкость этого заболевания. Кроме того, примерно у четверти пациентов не представлялось возможным судить о наличии или отсутствии АНЦА, так как серологическое исследование проводилось на фоне начатой ранее иммуносупрессивной терапии.

## Заключение

При средней длительности наблюдения 6,3 года общая выживаемость больных ЭГПА составила 100%, однако почти у половины пациентов наблюдалось рецидивирующее течение заболевания. Для больных с АНЦА-позитивным вариантом ЭГПА по сравнению с АНЦА-негативным характерна более высокая частота

множественного мононеврита и поражения почек и более высокая активность заболевания, однако частота рецидивов и выживаемость без рецидивов достоверно не отличались между двумя группами. Наличие АНЦА к миелопероксидазе имеет важное значение в диагностике ЭГПА, однако выбор тактики иммуносупрессивной терапии не зависит от АНЦА-варианта заболевания, а определяется наличием висцеральных проявлений и степенью активности васкулита.

- Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am. J. Pathol* 1951;27:277–301.
- Семенкова Е.Н., Моисеев С.В., Наместникова О.Г. Клинические аспекты синдрома гиперэозинофилии. *Клин медицина* 2004;82(2):28–32.
- Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. *Клин фармакол тер* 2013;1:70–74.
- Тареев Е.М., Семенкова Е.Н. Астматический вариант узелкового периартериита. *Клин. медицина* 1969;7:28–34.
- Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M et al. 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;51:92–9.
- Baldini C, Talarico R, Della Rossa A et al. Clinical manifestations and treatment of Churg–Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36:527–43.
- Sinico RA, Bottero P. Churg–Strauss angitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:355–66.
- Masi A, Hunder GG, Lie JT et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg–Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1094–100.
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(3):310–7.
- Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). *Arthritis Rheum* 2013;65(1):270–81.
- Groh M, Mascioeco G, Kirchner E et al. Heart transplantation in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome). *J Heart Lung Transplant* 2014;33(8):842–50.
- Samson M, Puéchal X, Devilliers H 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.
- Жабина 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;5:86–92.
- Новиков П.И., Жабина Е.С., Федоров К.Е., Моисеев С.В. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черга–Страусс): современные возможности диагностики и лечения. *Фарматека* 2014;15:10–18.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65(1):1–11.
- Моисеев С.В., Новиков П.И., Загвоздкина Е.С. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черга–Страусс): рекомендации по диагностике и лечению. *Клин фармакол тер* 2016;3:73–8.
- Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS). *QJM* 1994;87(11):671–8.
- Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA et al. Development and initial validation of the VDI. *Arthritis Rheum* 1997;40:371–80.
- Kahn JE, Blétry O, Guillevin L. Hypereosinophilic syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:863–82.
- Piram M, Maldini C, Mahr A. Effect of race ethnicity on risk, presentation and course of connective tissue diseases and primary systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:193–200.
- 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.
- Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD et al. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis – a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:100–9.
- Sinico R, Di Toma L, Maggiore U et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg–Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:2926–35.
- Moosig F, Bremer JP, Hellmich B 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;72:1011–7.
- Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism Systemic Vasculitis Task Force. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1004–10.
- Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg–Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005;143:632–8.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349(1):36–44.
- Guillevin L, Pagnoux C, Seror R et al. 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.

**Clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in ANCA-positive and ANCA-negative patients****E.S. Zagvozdina, P.I. Novikov, S.V. Moiseev**

**Aim.** To compare clinical presentation at diagnosis and long-term outcomes of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) patients according to antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) status.

**Material and methods.** EGPA was classified according to ACR 1990 criteria and the Revised CHCC Nomenclature. Serum ANCA was studied by ELISA.

**Results.** We followed 93 patients with EGPA (64 females and 29 males at a mean age of  $46.6 \pm 13.8$  years). Thirty seven of 93 patients (39.8%) were ANCA-positive. Demographic characteristics were similar in the ANCA-negative and ANCA-positive patients. ANCA-positive patients had significantly more frequent myalgia (59.5% and 29.4%, respectively;  $p=0.02$ ) and mononeuritis multiplex (45.9% and 17.6%,

respectively;  $p=0.01$ ), than ANCA-negative patients, while the frequency of cardiac and other organs involvement was not significantly different. The difference in occurrence of kidney disease between the two groups did not reach statistical significance. The frequency of vasculitis relapses was 21.0 per 100 patient-years in the ANCA-positive group versus 19.6 per 100 patient-years in the ANCA-negative group ( $P=0.4$ ). ANCA-positive patients had additional immunosuppressive therapy at diagnosis more frequently, than ANCA-negative patients ( $p=0.02$ ) due to a higher vasculitis activity and a more frequent peripheral nervous system involvement.

**Conclusion.** The presence of ANCA in patients with EGPA was associated with a significantly more frequent mononeuritis multiplex and a significantly higher vasculitis activity, while the frequency of vasculitis relapses was similar in both groups.

**Keywords.** *Systemic vasculitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, antineutrophil cytoplasmic antibody.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (1), 24-30.**