

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом: диагностические и терапевтические проблемы

Э.Х.Анаев ✉, Н.П.Княжеская

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) – редкий системный некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего размера, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА). ЭГПА обычно диагностируется у пациентов с бронхиальной астмой (БА) и характеризуется преимущественным поражением легких, кожи и периферической нервной системы. У $\frac{1}{3}$ пациентов с ЭГПА выявляются АНЦА к миелопероксидазе, и их присутствие дифференцирует 2 фенотипа болезни с различными клиническими характеристиками и прогнозами. Выявление ключевой роли эозинофилов при ЭГПА и недавно разработанные и проходящие апробацию таргетные препараты для лечения эозинофильной БА создали новые возможности для лечения ЭГПА. Целью обзора явилось освещение современных подходов к диагностике и лечению пациентов с ЭГПА, прежде всего при использовании таргетной биологической терапии. **Заключение.** ЭГПА представляет собой мультисистемное заболевание с двоякими проявлениями, основанными на эозинофильном или АНЦА-ассоциированном повреждении мелких сосудов. В настоящее время нет «золотого стандарта» диагностики ЭГПА, хотя эффективность его лекарственной терапии напрямую связана с ранним выявлением и своевременным началом лечения. Моноклональные антитела, нацеленные на интерлейкин-5 (IL-5), являются эффективной альтернативой традиционной терапии системными кортикостероидами, используемыми в качестве монотерапии или в сочетании с иммунодепрессантами (циклофосфамид для индукционной и азатиоприн для поддерживающей терапии) у пациентов с тяжелой / рефрактерной формой заболевания и плохим прогнозом. Клинические преимущества таргетного анти-IL-5 препарата меполизумаба были подтверждены в рандомизированном контролируемом исследовании, и этот препарат был одобрен для лечения пациентов с ЭГПА. В настоящее время проходят апробацию новые лекарственные, в т. ч. таргетные препараты для индукционной и поддерживающей терапии. Для улучшения результатов лечения и прогноза заболевания необходимо согласованное ведение пациентов врачами-пульмонологами и ревматологами.

Ключевые слова: эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, эозинофилы, гиперэозинофилия, васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, интерлейкин-5, миелопероксидаза, диагностика, лечение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование отсутствовало.

© Анаев Э.Х., Княжеская Н.П., 2022

Для цитирования: Анаев Э.Х., Княжеская Н.П. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом: диагностические и терапевтические проблемы. *Пульмонология*. 2022; 4118. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-4118

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: diagnosis and treatment-related issues

Eldar Kh. Anaev ✉, Nadezhda P. Kniajeskaia

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is a rare systemic necrotizing vasculitis of small to medium-sized vessels associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). EGPA is usually diagnosed in patients with bronchial asthma (BA) and is characterized by a predominant lesion of the lungs, skin, and peripheral nervous system. ANCAs to myeloperoxidase are detected in $\frac{1}{3}$ of patients with EGPA. Presence or absence of ANCAs differentiates 2 disease phenotypes with different clinical characteristics and prognosis. New opportunities for the treatment of EGPA appeared after identification of the key role of eosinophils in EGPA and development of targeted drugs for the treatment of eosinophilic BA that are being studied now. **Aim** of the review is to highlight modern approaches to the diagnosis and treatment of patients with EGPA, primarily through the use of targeted biological therapy. **Conclusion.** EGPA is a multisystem disease with ambivalent manifestations associated with eosinophilic or ANCA-mediated small vessel injuries. Currently, there is no “gold standard” for the diagnosis of EGPA, although the efficacy of pharmacological therapy is directly related to early detection and timely initiation of treatment. Monoclonal antibodies targeting interleukin-5 (IL-5) are an effective alternative to conventional systemic corticosteroids used alone or in combination with immunosuppressants (cyclophosphamide for induction and azathioprine for maintenance therapy) in patients with severe/refractory disease and unfavorable prognosis. The clinical benefits of the targeted anti-IL-5 drug mepolizumab were confirmed in a randomized controlled trial, and this drug was approved for the treatment of patients with EGPA. Currently, new drugs, including targeted ones, are being tested for induction and maintenance therapy. Pulmonologists and rheumatologists should coordinate patient management to improve the results of treatment and the prognosis of the disease.

Key words: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, eosinophils, hypereosinophilia, ANCA-associated vasculitis, interleukin-5, myeloperoxidase, diagnosis, treatment.

Conflict of interests. No conflict of interest was declared by the authors.

Funding. There is no funding.

© Anaev E.Kh., Kniajeskaia N.P., 2022

For citation: Anaev E.Kh., Kniajeskaia N.P. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: diagnosis and treatment-related issues. *Pul'monologiya*. 2022; 4118 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-4118.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), ранее известный как синдром Чарга–Стросса, представляет собой полисистемное заболевание иммунной системы, характеризующееся некротическим воспалением сосудов мелкого и среднего калибра, ассоциированным с эозинофилией крови и тканей, внесосудистыми гранулемами и бронхиальной астмой (БА), а также наличием циркулирующих аутоантител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) у 1/3 пациентов [1, 2]. К АНЦА-ассоциированным васкулитам (ААВ) также относятся гранулематоз с полиангиитом (ГПА) и микроскопический полиангиит (МПА). ЭГПА отличается от других ААВ наличием у пациентов тяжелой эозинофильной БА, легочных инфильтратов, нейропатии и риносинусита [3–5]. ЭГПА характеризуется рецидивирующим течением, при этом в среднем у 35 % пациентов рецидивы возникают менее чем через 5 лет после достижения первоначальной ремиссии [6].

Эозинофилы играют ключевую роль в патогенезе ЭГПА [1, 5]. Увеличение содержания эозинофилов в крови и тканях является результатом действия Th2-

цитокинов, особенно интерлейкина (IL)-5, наиболее мощного стимулятора пролиферации и активации эозинофилов [2, 7]. Хотя эозинофилы являются основными клетками, вызывающими повреждение тканей, ответы иммунных клеток Th1 и Th17 и активация В-лимфоцитов также играют важную роль в патогенезе ЭГПА [8]. Наличие АНЦА является еще одним аспектом патогенеза ЭГПА и проявляется как индикатор активации В-лимфоцитов [1, 4]. Возможные патогенетические механизмы ЭГПА представлены на рис. 1.

Поражение различных органов при ЭГПА может быть результатом прямой эозинофильной инфильтрации тканей и выделения цитотоксичных белков. Эозинофильный нейротоксин, эозинофильный катионный протеин (ЭКП), главный основной белок и эозинофильная пероксидаза представляют собой гранулярные белки, непосредственно участвующие в ремоделировании, фиброгенезе, кардиотоксичности и дегенерации нервных волокон. Эозинофилы также обладают прямой прокоагулянтной активностью, что приводит к тромботическим состояниям [10, 11].

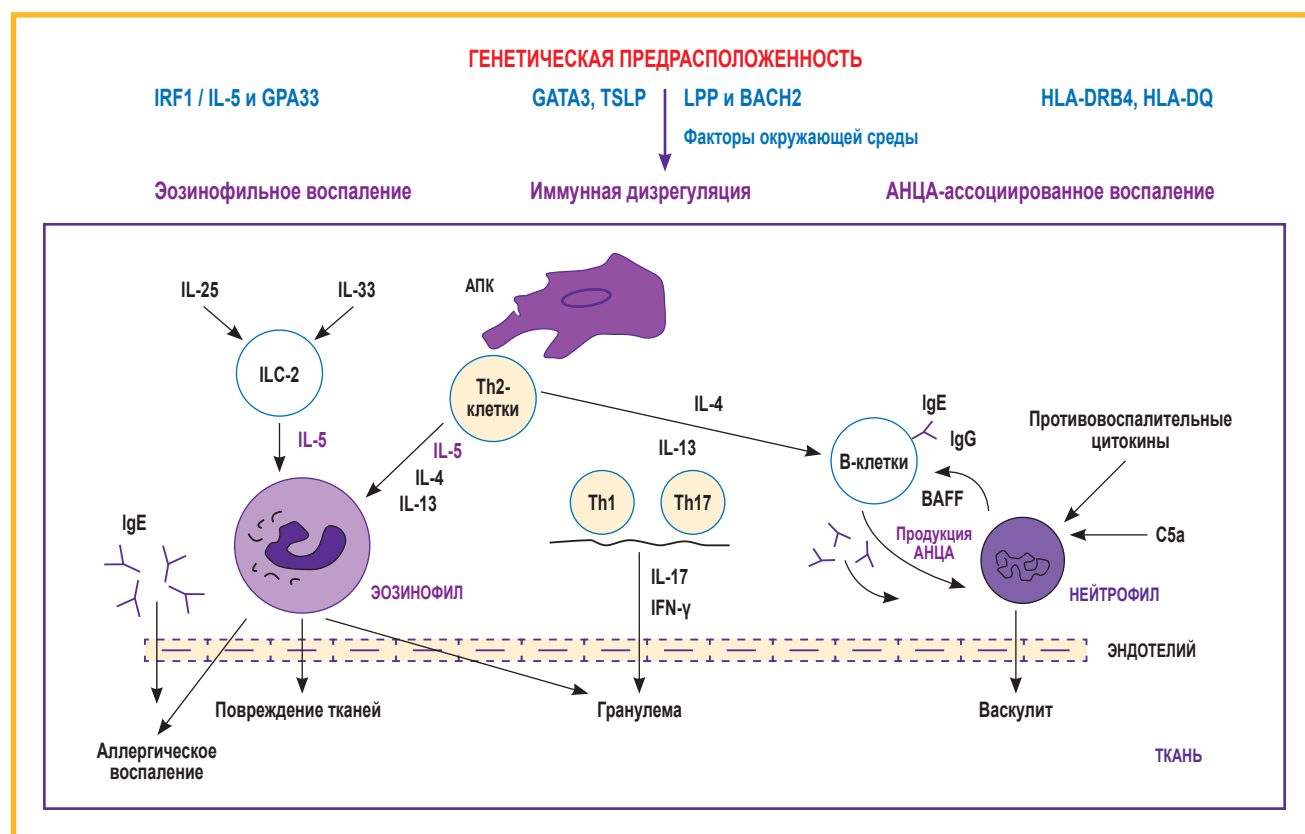


Рис. 1. Генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды и иммунная дисрегуляция в патогенезе эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (адаптировано из [9])

Примечание: IFR / IL-5 – фактор регуляции интерферона / интерлейкина-5; GPA33 – гликопротеин-33; GATA3 – GATA-связывающий белок-3; TSLP – тимусный стромальный лимфопоэтин; LPP – домен LIM, содержащий предпочтительного партнера по транслокации; BACH2 – домен BTB и гомолог CNC2; HLA-DRB4 – человеческий лейкоцитарный антиген DR бета 4; HLA-DQ – человеческий лейкоцитарный антиген DQ; IL – интерлейкин; Ig – иммуноглобулин; ILC-2 – лимфоидные клетки 2-го типа; Th – Т-хелперы; IFN – интерферон; C5a – компонент комплемента 5a; АНЦА – антинейтрофильное цитоплазматическое антитело; АПК – антиген-презентирующая клетка; BAFF – фактор активации В-клеток.

Figure 1. Genetic predisposition, environmental factors and immune dysregulation in the pathogenesis of EGPA (adapted from [9])
 Note: IRF/IL-5, interferon regulation factor / interleukin-5; GPA33, glycoprotein 33; GATA3, GATA-binding protein 3; TSLP, thymus stromal lymphopoietin; LPP, domain LIM, containing the preferred translocation partner; BACH2, domain BTB and homologue CNC 2; HLA-DRB4, human leukocyte antigen DR beta 4; HLA-DQ, human leukocyte antigen DQ; IL, interleukin; Ig, immunoglobulin; ILC2, lymphoid cells type 2; Th, T-helpers; Th2 cells, T-helpers type 2; IFN, interferon; C5a, component of complement 5a; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; APC, antigen-presenting cell; BAFF, B-cells activating factor.

Доступные методы лечения ЭГПА направлены на достижение ремиссии, предотвращение рецидивов и уменьшение использования ресурсов здравоохранения и включают глюкокортикостероиды (ГКС) и / или иммунодепрессанты. Однако длительное применение этих препаратов связано с тяжелыми побочными эффектами [12]. Однако по данным недавно проведенных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показано, что биологические методы лечения, направленные на эозинофилию, отличительную от других ААВ черту ЭГПА, представляют собой эффективную и менее токсичную альтернативу ГКС и иммунодепрессантам при лечении тяжелых / рефрактерных форм ЭГПА.

Диагностика

Из-за многообразных проявлений и отсутствия единого диагностического метода диагноз ЭГПА основывается на клинических признаках, а не гистопатологических данных или лабораторных исследованиях. При эозинофильной БА с мультисистемным поражением врач должен выявить другие данные, подтверждающие ЭГПА.

Американской коллегией ревматологов (*American College of Rheumatology – ACR*) в 1990 г. были разработаны следующие 6 диагностических критериев ЭГПА [13]:

- бронхиальная астма;
- эозинофилия периферической крови ($> 10\%$);
- параназальный синусит;
- легочные инфильтраты (транзиторные);
- гистологически подтвержденный васкулит с внесосудистыми эозинофилами;
- множественный мононеврит или полинейропатия.

При сравнении пациентов ($n = 20$) с подтвержденным диагнозом ЭГПА и лиц контрольной группы ($n = 787$) было показано, что наличие ≥ 4 диагностических критериев обладает 85 %-ной чувствительностью и 99,7 %-ной специфичностью [13].

В 2017 г. рабочей группой Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*) были предложены новые диагностические критерии ЭГПА, которые также используются в клинических исследованиях. Для постановки диагноза ЭГПА необходимо наличие 2 основных критериев и как минимум 2 дополнительных признаков [5].

Основные диагностические критерии:

- бронхиальная астма;
- эозинофилия крови ($> 1\,000$ клеток / мкл и / или $> 10\%$ лейкоцитов).

Дополнительные признаки:

- биопсия, подтверждающая гистопатологические признаки эозинофильного васкулита, или периваскулярной эозинофильной инфильтрации, или эозинофильного гранулематозного воспаления;
- моно- или полинейропатия (ограничение двигательной активности или нарушение нервной проводимости);
- инфильтративные изменения легких;
- патология носа и околоносовых пазух;

- кардиомиопатия (установленная при эхокардиографии или магнитно-резонансной томографии (МРТ));
- гломерулонефрит (гематурия, эритроцитурия, протеинурия);
- альвеолярное кровоизлияние (по анализу бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ));
- пальпируемая пурпура;
- положительные АНЦА (к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе-3).

Эозинофилия периферической крови ($> 10\%$ лейкоцитов или $> 1\,000$ клеток / мкл) является наиболее частым лабораторным признаком заболевания. Повышение иммуноглобулина Е (IgE) сыворотки обнаруживается у 75 % пациентов с ЭГПА. Остальные лабораторные отклонения неспецифичны, включая нормоцитарную нормохромную анемию, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка и ревматоидного фактора.

АНЦА-позитивный ЭГПА диагностируется примерно в 40 % случаев. Обычный АНЦА-иммунофлуоресцентный паттерн – перинуклеарный, со специфичностью к МПО. В ретроспективном исследовании больных ЭГПА ($n = 74$) выявлена повышенная распространенность нейропатии и поражения центральной нервной системы (ЦНС) у серопозитивных пациентов [14]. С тех пор предпринимаются активные усилия по выявлению клинических фенотипов, коррелирующих с наличием АНЦА.

Французской группой по изучению васкулита (*French Vasculitis Study Group – FVSG*) показана более высокая распространенность почечной недостаточности и периферической нейропатии в подгруппе серопозитивных пациентов с ЭГПА ($n = 112$). В другом исследовании продемонстрирована аналогичная картина поражения органов-мишеней наряду с альвеолярным кровоизлиянием в подгруппе АНЦА-позитивных пациентов. В обоих исследованиях васкулит реже выявлялся у серонегативных пациентов, хотя обнаружена более высокая распространенность кардиомиопатии и таких системных проявлений, как недомогание и лихорадка [15, 16].

Для постановки диагноза необходимо выявление васкулита мелких сосудов у пациента с характерными клиническими проявлениями. Поражение почек при биопсии подтверждается выявлением очагов некроза и серповидных отложений, а также низкого содержания иммуноглобулина.

«Золотым стандартом» диагностики периферической нейропатии является биопсия икроножного нерва. Доказанная дегенерация аксонов относится к наиболее частым находкам, хотя некротический васкулит и периневральная эозинофильная инфильтрация могут быть подтверждены лишь в половине случаев.

Важное значение в диагностике ЭГПА имеют методы имидж-диагностики: мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки и МРТ сердца (рис. 2) [17]. МСКТ грудной клетки выявляет асимметричные диффузные двусторонние периферические, иногда мигрирующие инфильтраты по типу «матового стекла» наряду

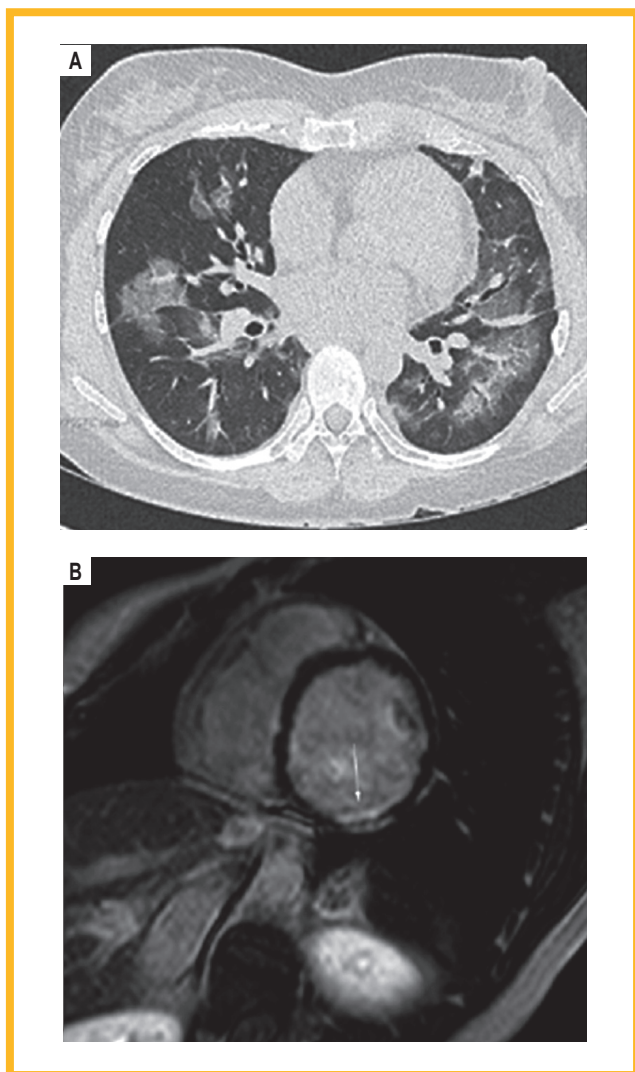


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки и магнитно-резонансная томография сердца пациента с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом: А – перибронховаскулярное неоднородное затемнение по типу «матового стекла» в обоих легких; В – поражение нижнелатеральной стенки левого желудочка с увеличением интенсивности магнитно-резонансного сигнала в субэндокардиальных отделах на поздних постконтрастных магнитно-резонансных последовательностях (стрелка)

Figure 2. Multispiral computed tomographic scans of chest organs and magnetic resonance imaging of heart of a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A, peribronchovascular inhomogeneous ground-glass opacities in both lungs; B, damage to the inferolateral wall of the left ventricle with an increased intensity of the magnetic resonance signal in the subendocardial regions on late post-contrast magnetic resonance sequences (arrow)

с утолщением стенок бронхов. Также могут обнаруживаться двусторонние бронхоцентрические узелковые инфильтраты, но, в отличие от ГПА, без формирования полостей. Плевральный выпот наблюдается в 20–30 % случаев.

Поскольку поражение сердца свидетельствует о неблагоприятном прогнозе болезни, рекомендуется раннее выявление патологии с помощью МРТ сердца даже при отсутствии клинических симптомов. У пациентов с подозрением на ЭГПА также следует определить систолическую функцию сердца и исследовать коронарные артерии.

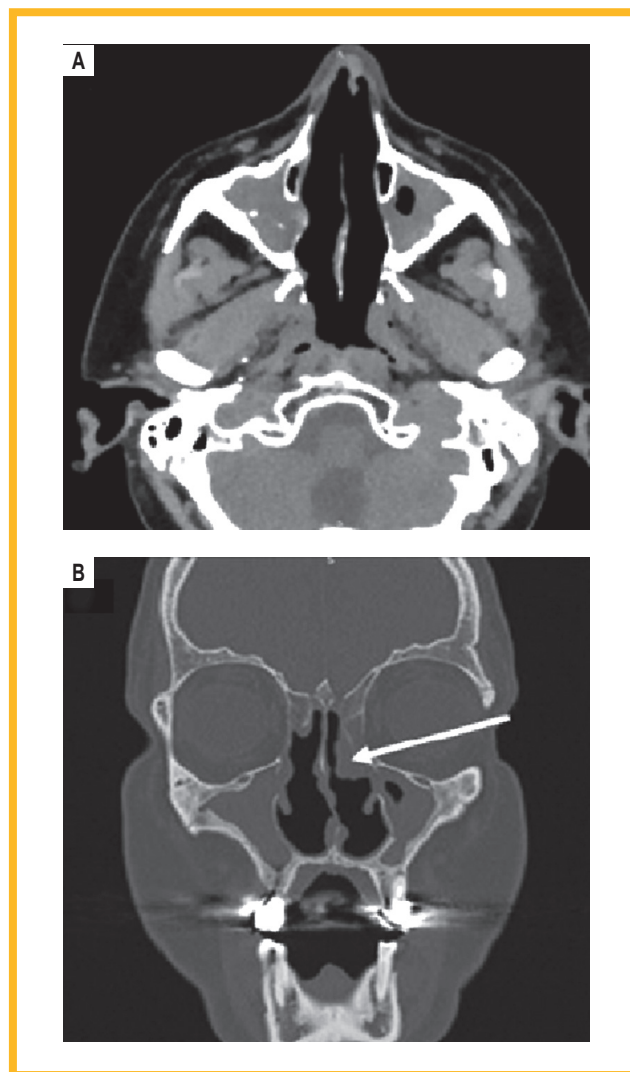


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография околоносовых пазух пациента с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом: А – двусторонний верхнечелюстной синусит; В – полип слизистой оболочки левой носовой полости (стрелка)

Figure 3. Multispiral computed tomographic scans of paranasal sinuses of a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A, bilateral maxillary sinusitis; B, polyp of the mucous membrane of the left nasal cavity (arrow)

При МСКТ околоносовых пазух выявляются полипы носа и / или придаточных пазух, синуситы (рис. 3), утолщение стенок придаточных пазух и слизистой оболочки носа без признаков эрозии кости, которая наблюдается при ГПА.

Исследование функции легких выявляет обструкцию дыхательных путей у 70 % пациентов. Несмотря на то, что объем форсированного выдоха за 1-ю секунду может временно улучшиться при терапии ГКС, обструкция дыхательных путей сохраняется у 40 % пациентов [18].

Поражение кожи – также наиболее частое клиническое проявление ЭГПА. На коже пациентов обнаруживаются внесосудистые гранулемы, наиболее распространенным кожным проявлением является нетромбоцитопеническая пальпируемая пурпура [19]. Биопсия кожи легко выполнима, но не является основным методом при установлении диагноза ЭГПА.

Дифференциальная диагностика

К состояниям, которые необходимо учитывать при дифференциальной диагностике и которые связаны с 2 основными характеристиками ЭГПА (эозинофильное заболевание легких и системный васкулит мелких и средних сосудов), относятся:

- *эозинофильные заболевания легких:*
 - идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония (ИХЭП);
 - идиопатическая острая эозинофильная пневмония (ИОЭП);
 - аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА);
 - паразитарные инвазии;
 - лекарственная эозинофилия;
 - синдром Леффлера;
 - идиопатический гиперэозинофильный синдром (ГЭС);
 - злокачественные гемобластозы;
- *васкулиты мелких и средних сосудов:*
 - ГПА;
 - узелковый полиартериит;
 - МПА.

Из эозинофильных заболеваний легких в первую очередь следует исключить паразитарные инвазии, реакции гиперчувствительности (прежде всего на лекарственные препараты) и злокачественные гемобластозы, в т. ч. лимфому Ходжкина. При отсутствии внелегочных проявлений также следует исключить синдром Леффлера, ИХЭП и АБЛА, которые часто развиваются у пациентов с БА и проявляются мигрирующими легочными инфильтратами [20]. Следует отметить, что большинство эозинофильных заболеваний легких отличаются от ЭГПА отсутствием мультисистемного поражения.

АБЛА может имитировать поражение легких при ЭГПА: дифференциальная диагностика достигается путем обнаружения *Aspergillus spp.* в бронхиальных смывах или специфических IgE к *Aspergillus fumigatus* в сыворотке, которые являются патогномичными для аллергического аспергиллеза [21].

ИОЭП характеризуется легочными инфильтратами и выраженной эозинофилией БАЛ, но обычно начинается остро – с лихорадкой, одышкой и гипоксемией, без эозинофилии периферической крови и поражения других органов.

Диагностика ИХЭП сложнее. У пациентов могут наблюдаться БА, эозинофилия крови и системные симптомы. Отсутствие поражения других органов и АНЦА могут помочь в дифференциации ИХЭП и ЭГПА [22].

При наличии у пациента внелегочных проявлений с эозинофилией следует проводить дифференциальную диагностику ГЭС и IgG4-ассоциированного заболевания.

ГЭС обычно возникает у пациентов без аллергических заболеваний в анамнезе и характеризуется эозинофилией периферической крови $> 1\,500$ клеток / мкл в течение > 6 мес. и беспричинным поражением органов. Сердечные и легочные проявления аналогич-

ны таковым у пациентов с ЭГПА, но у больных ГЭС обычно нет БА или таких проявлений васкулита, как кожная пурпура или гломерулонефрит. АНЦА при ГЭС не обнаруживаются, а при БА с поздним началом выявляются очень редко.

Также у всех пациентов с гиперэозинофилией следует исключить миелопролиферативный и лимфоцитарный варианты ГЭС. Для этого необходимо исследовать гибридные гены FIP1-подобного (*FIP1L1*) рецептора тромбоцитарного фактора роста (*PDGFR α*) или T-клеточного рецептора для распознавания антигенов. Недавно проведенное молекулярно-генетическое исследование позволило идентифицировать мутации этих генов, специфичные для идиопатического ГЭС [23].

IgG4-ассоциированное заболевание характеризуется повышением уровня IgG4, продуцируемого плазматическими клетками, а также аллергическими / астматическими проявлениями, эозинофилией крови, легочными инфильтратами и синуситом. Th2-цитокины способствуют переключению класса Ig на IgG4. Уровень IgG4 в сыворотке и соотношение IgG4 / IgG повышены у пациентов с ЭГПА по сравнению с больными БА и здоровыми людьми. Было показано, что они коррелируют со степенью поражения органов и активностью заболевания [24]. Однако в продольном когортном исследовании выявлено, что у пациентов с ЭГПА ($n = 25$) уровни IgG4 в сыворотке и соотношение IgG4 / IgG достоверно не отражали активность ЭГПА [25]. Поэтому до сих пор не выяснена роль уровня сывороточного IgG4 в качестве биомаркера активности ЭГПА, хотя содержание IgG4 и CCL17 в сыворотке явно соотносится с активностью заболевания [26].

Таким образом, IgG4-ассоциированное заболевание может соответствовать критериям ACR или *Lanham*. Поэтому иногда сложно отличить его от серонегативного ЭГПА, особенно при отсутствии гистопатологического исследования костного мозга [20]. Однако при биопсии тканей у пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием выявляются фиброз и облитерирующий флебит без васкулита или эозинофильных гранулем [27].

ЭГПА необходимо отличать от других ААВ. ГПА может имитировать ЭГПА, особенно у пациентов с эозинофилией крови, специфичностью АНЦА (к протеиназе-3, cANCA при ГПА), узелками и полостными образованиями в легких, некротизирующим поражением носа и придаточных пазух, поражением почек. Однако перфорация носовой перегородки часто наблюдается при ГПА, но не встречается у пациентов с ЭГПА. Хотя у пациентов с МПА обнаруживаются рANCA со специфичностью к МПО, он редко сопровождается эозинофилией крови, узелками или эозинофильными легочными инфильтратами [28]. Эти признаки позволяют клиницистам дифференцировать оба васкулита.

При дифференциальной диагностике основные исследования включают анализы крови (клинический анализ с подсчетом количества эозинофилов, СОЭ, С-реактивного белка, иммуноглобулинов

с их подклассами (особенно IgG), ревматоидного фактора, АНЦА, ЭКП, В12 сыворотки (повышается при миелопролиферативных заболеваниях)), а также скрининг функции почек и анализ мочи. Определение АНЦА помогает при дифференцировании ЭГПА и других (особенно инфекционных и гематологических) эозинофильных заболеваний. На ранних этапах диагностики должны проводиться также исследования кала на яйца паразитов и определение гибридного гена *FIP1L1/PDGFR α* (обнаружение химерного гена указывает на миелопролиферативный ГЭС). Дифференциальная диагностика лимфоцитарных форм ГЭС является более сложной задачей, т. к. большинство лабораторий не проводят клональный анализ циркулирующих лимфоцитов или определение продуцируемых ими цитокинов.

Дополнительные исследования включают МСКТ легких и околоносовых пазух, а также функциональные методы, в частности, электромиографию и исследование легочной функции. Наконец, пациентам с тяжелыми и быстропрогрессирующими клиническими проявлениями проводятся биопсия почки и бронхоскопия со взятием БАЛ.

Лечение

Ранняя диагностика и своевременное начало лечения препаратами различных групп (ГКС, иммунодепрессанты и генно-инженерная биологическая терапия) способны значительно изменить течение болезни, улучшить прогноз и общую выживаемость пациентов с ЭГПА. ГКС обычно используются в качестве индукционной терапии: они уменьшают количество эозинофилов посредством прямого и косвенного механизмов [29], препятствуют увеличению их выживаемости и эффективны в ослаблении эозинофильного воспаления. В то время как начальная доза преднизолона при лечении нетяжелой формы заболевания составляет 1 мг / кг массы тела, индукция ремиссии при тяжелом заболевании в активной стадии достигается с помощью пульс-терапии метилпреднизолоном с циклофосфамидом или без него. Часто для лечения ЭГПА используется иммуносупрессивная терапия, представляющая собой комбинацию ГКС и иммунодепрессантов, которая повышает выживаемость больных, однако может быть ассоциирована с развитием грозных осложнений [8, 30]. В последние годы появились результаты крупных исследований успешного применения меполизумаба (гуманизованного моноклонального антитела к IL-5) при лечении пациентов с ЭГПА для достижения и поддержания ремиссии, а также при рефрактерной форме заболевания [31].

ЭГПА был исключен из большинства РКИ по ААВ из-за его редкости и уникальных особенностей, таких как участие эозинофилов в его патогенезе. В настоящее время нет четких рекомендаций по лечению пациентов с этим заболеванием [32].

FVSG по итогам 2 РКИ на большой смешанной когорте пациентов с ЭГПА, МПА и узелковым полиартериитом была разработана стандартизированная схема лечения на основе пятифакторной шкалы (*Five-*

Factor Score – FFS), позволяющей прогнозировать риск смерти у пациентов с ААВ [33, 34]. Такими прогностическими факторами являются:

- возраст старше 65 лет;
- сердечная недостаточность;
- тяжелое поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (перфорация кишечника, кровотечение и панкреатит);
- почечная недостаточность (креатинин > 150 мкмоль / л);
- отсутствие симптомов со стороны уха, горла и носа. Согласно шкале FFS, степень тяжести заболевания определяется следующим образом:
- 0 (нет факторов) – нетяжелое;
- ≥ 1 (наличие ≥ 1 фактора) – тяжелое.

Следует упомянуть, что показатель FFS у пациента длительное время широко используется в качестве предиктора иммуносупрессивной терапии, индукции ремиссии и поддерживающей терапии. Пациентам с FFS ≥ 1 обычно рекомендовались иммунодепрессанты, но большинство подходов к лечению были экстраполированы на основе исследований, проведенных при ААВ.

У пациентов без неблагоприятных прогностических факторов монотерапия ГКС позволила достичь ремиссии в 93 % случаев. Но рецидивы болезни возникали часто, особенно при снижении дозы ГКС, что потребовало добавления циклофосамида для индукции ремиссии или азатиоприна для поддерживающей терапии. Последующие исследования показали, что применение циклофосамида при индукции ремиссии снижает смертность у пациентов с тяжелым течением ЭГПА и высоким показателем пятифакторной шкалы [33, 35].

Итак, хотя лечение ГКС с иммунодепрессантами или без них позволяет достичь ремиссии у большинства пациентов с ЭГПА [33], однако при уменьшении дозы ГКС часто развиваются рецидивы васкулита [36, 37], для предотвращения которых используется в основном длительная поддерживающая терапия иммунодепрессантами. Такой подход к лечению имеет дискутабельную эффективность. Крупные ретроспективные исследования продемонстрировали эффективность азатиоприна в качестве поддерживающей терапии [36], в то время как РКИ CHUSPAN2 с включением нетяжелых пациентов ($n = 95$), в т. ч. с ЭГПА ($n = 51$), МПА ($n = 25$) и узелковым полиартериитом ($n = 19$), показало, что в предотвращении рецидивов азатиоприн не превосходил плацебо [38]. У пациентов с разными ААВ достоверность результатов была низкой для каждого васкулита. Кроме того, в этом исследовании азатиоприн применялся всего 12 мес. Эффективность длительной поддерживающей терапии азатиоприном при ЭГПА до сих пор неясна.

IL-5 играет ключевую роль в пролиферации, дифференцировке, выживании эозинофилов, миграции их в ткани, а также в предотвращении апоптоза [39–41]. Концентрация IL-5 в сыворотке у пациентов с ЭГПА повышена и коррелирует с активностью заболевания [7]. У пациентов с БА блокирование IL-5 со снижением числа циркулирующих эозинофилов приво-

дило к снижению частоты обострений и улучшению контроля над симптомами [42]. Исследования с использованием моноклональных антител к IL-5 у пациентов с ГЭС продемонстрировали резкое снижение числа эозинофилов периферической крови и потребности в ГКС [43, 44].

Эффективность меполизумаба у пациентов с ЭГПА впервые была оценена в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании MIRRA, результаты которого были опубликованы в 2017 г. [5]. В исследование были включены пациенты ($n = 136$; из них 90 % – АНЦА-негативные) с рецидивирующим или рефрактерным ЭГПА, несмотря на поддерживающую терапию ГКС (преднизолон $\geq 7,5$ мг в сутки) у всех пациентов и иммунодепрессантами у 50 %. Пациенты были случайным образом рандомизированы в 2 группы и дополнительно к стандартной терапии получали меполизумаб ($n = 68$) или плацебо ($n = 68$). Дозу ГКС снижали быстро в соответствии со стандартной схемой. Пациенты, получающие преднизолон в дозе ≤ 4 мг в сутки, были отнесены к группе ремиссии.

В группе пациентов, получающих меполизумаб (300 мг подкожно ежемесячно), по сравнению с группой плацебо длительность ремиссии составила > 24 нед. (28 % vs 3 %; отношение шансов (ОШ) – 5,91; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 2,68–13,03; $p < 0,001$), у большей доли пациентов ремиссия была достигнута на 36-й и 48-й неделях лечения (32 % vs 3 %; ОШ – 16,74; 95%-ный ДИ – 3,61–77,56; $p < 0,001$). В группе меполизумаба через 52 нед. лечения рецидивы уменьшились вдвое (56 % vs 82 %; ОШ – 0,32; 95%-ный ДИ – 0,21–0,50; $p < 0,001$); средняя доза преднизолона на 48–52-й нед. была ниже (ОШ – 0,20; 95%-ный ДИ – 0,09–0,41; $p < 0,001$), полностью отменить преднизолон удалось у 19 % vs 3 % пациентов в группе плацебо. Частота тяжелых нежелательных явлений была практически одинаковой в обеих группах (18 % vs 26 %; ОШ – 0,60; 95%-ный ДИ – 0,26–1,36; $p = 0,11$).

Таким образом, доказана эффективность меполизумаба с минимальными побочными эффектами, препарат был одобрен для лечения ЭГПА. Однако показано, что монотерапия меполизумабом или его сочетание с преднизолоном в дозе ≤ 4 мг в сутки не могут обеспечить стабильную ремиссию у большинства пациентов с рецидивирующим / рефрактерным течением ЭГПА. Ретроспективный анализ исследования MIRRA показал, что доля ремиссии при приеме преднизолона в дозе $\geq 7,5$ мг в сутки выше в группе меполизумаба по сравнению с группой плацебо (87 % vs 53 %; $p < 0,001$) [44]. Меполизумаб в настоящее время является предпочтительным препаратом при лечении пациентов с ЭГПА, особенно при снижении дозы ГКС у серонегативных пациентов [45].

Омализумаб (моноклональное антитело против IgE) иногда использовался при лечении больных ЭГПА и показал эффективность при тяжелой аллергической БА у таких пациентов [46], однако его эффективность при ЭГПА еще не доказана. Небольшие открытые исследования применения моноклональных

антител к рецептору IL-5 – реслизумаба и бенрализумаба – у пациентов с ЭГПА продемонстрировали эффективность и безопасность этих препаратов [47–50].

В открытом пилотном исследовании, посвященном изучению эффективности реслизумаба в дозе 3 мг / кг массы тела, у пациентов с ЭГПА ($n = 10$) удалось снизить поддерживающую дозу ГКС [51]. В исследовании, включавшем пациентов с ЭГПА ($n = 11$), получающих поддерживающую терапию ГКС, на 24-й неделе лечения бенрализумабом удалось снизить дозу в среднем на 50 % [49]. В другом 40-недельном открытом пилотном исследовании показано снижение поддерживаемой дозы ГКС во время лечения бенрализумабом пациентов с ЭГПА ($n = 10$), в т. ч. 5 пациентам удалось полностью отменить ГКС [50].

Результаты клинических испытаний таргетных препаратов, в частности проводимое в настоящее время время многоцентровое сравнительное исследование 3-й фазы эффективности и безопасности бенрализумаба и меполизумаба у пациентов с рецидивирующим и рефрактерным течением ЭГПА, как и сравнительное исследование реслизумаба и бенрализумаба [51], предоставят дополнительную информацию об эффективности и безопасности этих препаратов.

До сих пор неясно, способствуют ли эозинофилы возникновению тяжелых обострений ЭГПА и влияет ли таргетная терапия на благоприятное течение болезни. В клинических исследованиях с использованием Бирмингемской шкалы активности васкулита (*Birmingham Vasculitis Activity Score – BVAS*) достижение 0 баллов у большей части пациентов, получающих терапию, направленную на деплецию эозинофилов, по сравнению с плацебо указывает на отсутствие васкулита и ключевую роль эозинофилов в его развитии [5]. Данные из реальной клинической практики о длительном ответе на IL-5 / IL-5R-таргетную терапию при ЭГПА будут информативными для понимания роли эозинофилов в развитии васкулита.

Наличие патогенетически значимых аутоантител (АНЦА), продуцируемых В-клетками, является одним из основных признаков ААВ. Деплеция В-клеток при лечении ритуксимабом (моноклональное антитело против CD20) уже признана частью стандартного лечения МПА и ГПА [32]. Ретроспективное исследование показало, что, в дополнение к другим формам ААВ, ритуксимаб эффективен также у пациентов с ЭГПА [52]. Сообщалось, что у пациентов с ЭГПА ($n = 41$; рефрактерное заболевание ($n = 15$), рецидивирующее ($n = 21$), начало заболевания ($n = 5$)), которые получали лечение ритуксимабом, через 12 мес. состояние улучшилось в 88 % случаев, а снизить дозу ГКС удалось у всех пациентов. У 80 % АНЦА-позитивных пациентов достигнута ремиссия, у серонегативных пациентов ремиссии удалось достичь в 38 % случаев ($p < 0,05$). Это позволило предположить, что ритуксимаб более эффективен у серопозитивных пациентов с ЭГПА, чем у серонегативных. В настоящее время в 2 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (REOVAS и MAINRITSEG), проводимых FVSG, оценивается эффективность ритуксимаба в качестве индукционной терапии ЭГПА по сравнению

с циклофосфамидом и в качестве поддерживающей терапии по сравнению с азатиоприном.

Стратегия лечения частых рецидивов или тяжелого рефрактерного заболевания в основном зависит от поражения органов-мишеней. Плазмаферез эффективен и предпочтителен при быстро прогрессирующем гломерулонефрите или альвеолярном кровоизлиянии. Терапия высокими дозами внутривенных иммуноглобулинов эффективна при индукции ремиссии тяжелой формы болезни, а также при нейропатии или кардиомиопатии, рефрактерных к традиционной терапии [37].

Основываясь на небольшой выборке и доказанной эффективности лечения других ААВ, ритуксимаб и ингибиторы фактора некроза опухолей предложены в качестве альтернативных вариантов лечения [53]. Была показана эффективность интерферона (IFN)- α (3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно) при индукции ремиссии у пациентов с ЭГПА ($n = 7$), рефрактерных к терапии циклофосфамидом. Помимо модуляции цитокинов, активирующих эозинофилы, IFN- α снижает экспрессию IL-5 и IL-13. В другом небольшом исследовании показана эффективность IFN- α в поддержании ремиссии ЭГПА [54]. Тем не менее он не приводил к снижению частоты рецидивов в ходе годовичного наблюдения. Использование IFN- α также ограничивает его неблагоприятный профиль безопасности.

Таким образом, вариантов лечения ЭГПА становится больше, но стандартная терапия еще не определена. Эффективность монотерапии ГКС и комбинированного использования препаратов разных групп следует изучить в будущих исследованиях. В недавно проведенном полногеномном исследовании [55] было показано, что стратегия лечения серопозитивных и серонегативных пациентов с ЭГПА может различаться.

Прогноз

При своевременном выявлении и лечении ЭГПА 90 % пациентов имеют благоприятный прогноз с 5-летней выживаемостью [56].

Рецидивы наблюдаются примерно в 20–30 % случаев и проявляются небольшой лихорадкой, болями в суставах и системными симптомами.

Факторы риска рецидива ЭГПА включают:

- внезапное повышение уровня эозинофилов;
- повышение титра АНЦА;
- стойкую серопозитивность;
- поражение ЖКТ.

В разных исследованиях предложены факторы, связанные с плохим прогнозом и повышением смертности [57, 58]:

- протеинурия ($> 1,0$ г в сутки);
- почечная недостаточность (креатинин > 140 мкмоль / л);
- кардиомиопатия;
- тяжелое поражение ЖКТ;
- патология ЦНС.

Данные клинические проявления стали основой шкалы, используемой для определения неблагоприят-

ного прогноза и более высокой смертности при ЭГПА. Отсутствие любого из факторов предполагает улучшение прогноза (ОШ – 0,52; 95%-ный ДИ – 0,42–0,62; $p < 0,03$), а наличие ≥ 2 факторов повышает риск смерти (ОШ – 1,36; 95%-ный ДИ – 1,10–1,62; $p < 0,001$). Из всех факторов полностью независимым при ЭГПА является кардиомиопатия (ОШ – 3,39; 95%-ный ДИ – 1,6–7,3).

BVAS включает 66 вопросов для выявления поражения органов и широко используется в клинических испытаниях новых лекарственных препаратов [58]. Другой показатель – индекс повреждения васкулита (*Vasculitis Damage Index – VDI*) – позволяет определить повреждение органов, вызванное как самой болезнью, так и ее лечением. Он хорошо коррелирует со смертностью и заболеваемостью [59].

Осложнения

Несмотря на то, что заболевание имеет благоприятный прогноз при раннем выявлении и лечении, БА часто остается рефрактерной к терапии и оказывает негативное влияние на качество жизни пациента. Сохранение тяжелых симптомов БА часто требует гораздо более длительного курса лечения системными ГКС, чем при других васкулитах мелких сосудов. В исследованиях была показана высокая распространенность побочных эффектов, вызванных ГКС, включая сахарный диабет, миопатию, остеопороз и переломы позвонков, некроз головки бедренной кости и другие [60]. Кроме того, у большинства пациентов с ЭГПА длительно сохраняются невралгии и миопатии, рефрактерные к терапии ГКС.

Заключение

ЭГПА представляет собой мультисистемное заболевание с двоякими проявлениями, основанными на эозинофильном или АНЦА-ассоциированном повреждении мелких и средних сосудов. Хотя механизмы, лежащие в основе гиперэозинофилии, эозинофильной инфильтрации тканей и васкулита, известны неполностью, врачи продолжают использовать неспецифические биомаркеры для диагностики и мониторинга болезни. В настоящее время нет «золотого стандарта» диагностики ЭГПА, особенно на ранней стадии.

Эффективность лекарственной терапии ЭГПА, независимо от механизма повреждения, прежде всего связана с ранним выявлением и своевременным началом лечения. Хотя ГКС и иммунодепрессанты, как правило, эффективны для индукции ремиссии, они связаны с серьезными побочными эффектами. Несмотря на достижение ремиссии, трудно контролируемая БА, мышечная слабость и нейропатия могут оставаться длительные время. С учетом побочных эффектов стероидной терапии пациентам следует периодически проводить оценку гликемического профиля, денситометрию, профилактику переломов и инфекционных заболеваний. Биологические методы лечения, нацеленные на IL-5, эффективны и многообещающи. Меполизумаб одобрен для лечения ЭГПА, другие тар-

гетные препараты проходят клинические испытания. Для улучшения результатов лечения и прогноза заболевания необходимо согласованное ведение пациентов врачами-пульмонологами и ревматологами.

Литература / References

- Nguyen Y., Guillevin L. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 39 (4): 471–481. DOI: 10.1055/s-0038-1669454.
- Probst M., Slevogt H. Eosinophile granulomatose mit polyangiitis. *Pneumologie.* 2022; 76 (1): 15–16. DOI: 10.1055/a-1538-9531.
- Furuta S., Iwamoto T., Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol. Int.* 2019; 68 (4): 430–436. DOI: 10.1016/j.alit.2019.06.004.
- Navarro-Mendoza E.P., Tobón G.J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: newer therapies. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2018; 20 (5): 23. DOI: 10.1007/s11926-018-0736-2.
- Wechsler M.E., Akuthota P., Jayne D. et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (20): 1921–1932. DOI: 10.1056/NEJMoa1702079.
- Comarmond C., Pagnoux C., Khellaf M. 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): 270–281. DOI: 10.1002/art.37721.
- Hellmich B., Csernok E., Gross W.L. Proinflammatory cytokines and autoimmunity in Churg-Strauss syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005; 1051: 121–131. DOI: 10.1196/annals.1361.053.
- Marvisi C., Sinico R.A., Salvarani C. et al. New perspectives in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): report of the first meeting of the European EGPA Study Group. *Intern. Emerg. Med.* 2019; 14 (8): 1193–1197. DOI: 10.1007/s11739-019-02166-5.
- Bayrak Durmaz M.S., Çelebi Sözen Z., Bavbek S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a new target for biologicals. *Tuberk. Toraks.* 2022; 70 (1): 93–101. DOI: 10.5578/tt.20229911.
- Khoury P., Grayson P.C., Klion A.D. Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014; 10 (8): 474–483. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.98.
- Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Легочные эозинофилии: диагностика, подходы к терапии. *Пульмонология.* 2012; (4): 106–115. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-4-106-115. / Анаев Е.К., Чучалин А.Г. [Pulmonary eosinophilias, diagnosis and therapy approach]. *Pul'monologiya.* 2012; (4): 106–115. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-4-106-115 (in Russian).
- Yasir M., Goyal A., Bansal P., Sonthalia S. Corticosteroid adverse effects. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/> [Accessed July 30, 2022].
- Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990; 33 (8): 1094–1100. DOI: 10.1002/art.1780330806.
- Keogh K.A., Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am. J. Med.* 2003; 115 (4): 284–290. DOI: 10.1016/s0002-9343(03)00359-0.
- Yilmaz İ., Tutar N., Şimşek Z.Ö. et al. Clinical and serological features of eosinophilic and vasculitic phases of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a case series of 15 patients. *Turk. Thorac. J.* 2017; 18 (3): 72–77. DOI: 10.5152/TurkThoracJ.2017.16040.
- Sinico R.A., Di Toma L., Maggiore U. et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (9): 2926–2935. DOI: 10.1002/art.21250.
- Nanzer A.M., Wechsler M.E. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. In: Jackson D.J., Wechsler M.E., eds. Eosinophilic lung diseases. [ERS monograph]. Sheffield: European Respiratory Society; 2022: 177–192. DOI: 10.1183/2312508X.10029820.
- Cottin V., Khouatra C., Dubost R. et al. Persistent airflow obstruction in asthma of patients with Churg-Strauss syndrome and long-term follow-up. *Allergy.* 2009; 64 (4): 589–595. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01854.x.
- Kataoka H., Tomita T., Kondo M., Masaya Mukai M. Presence of purpura is related to active inflammation in association with IL-5 in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatol. Int.* 2021; 41 (2): 449–454. DOI: 10.1007/s00296-020-04672-8.
- Geetha D., Jefferson J.A. ANCA-associated vasculitis: core curriculum 2020. *Am. J. Kidney Dis.* 2020; 75 (1): 124–137. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031.
- Sinico R.A., Bottero P. Churg-Strauss angitis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2009; 23 (3): 355–366. DOI: 10.1016/j.berh.2009.02.004.
- Wechsler M.E. Pulmonary eosinophilic syndromes. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2007; 27 (3): 477–492. DOI: 10.1016/j.ia.2007.07.005.
- Gioffredi A., Maritati F., Oliva E., Buzio C. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Front. Immunol.* 2014; 5: 549. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00549.
- Vaglio A., Strehl J.D., Manger B. et al. IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (3): 390–393. DOI: 10.1136/ard.2011.155382.
- Dejaco C., Oppl B., Monach P. et al. Serum biomarkers in patients with relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *PLoS One.* 2015; 10 (3): e0121737. DOI: 10.1371/journal.pone.0121737.
- Dallos T., Heiland G.R., Strehl J. et al. CCL17/thymus and activation-related chemokine in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (11): 3496–3503. DOI: 10.1002/art.27678.
- Vaglio A., Zwerina J. IgG4-related disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (17): 1643–1647. DOI: 10.1056/NEJMc1202768.
- Vaglio A., Casazza I., Grasselli C. et al. Churg-Strauss syndrome. *Kidney Int.* 2009; 76 (9): 1006–1011. DOI: 10.1038/ki.2009.210.
- Schleimer R.P., Bochner B.S. The effects of glucocorticoids on human eosinophils. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994; 94 (6, Pt 2): 1202–1213. DOI: 10.1016/0091-6749(94)90333-6.
- Новиков П.И., Зыкова А.С., Моисеев С.В. Современная терапия системных васкулитов: достижения и перспективы. *Терапевтический архив.* 2018; 90 (1): 76–85. DOI: 10.17116/terarkh201890176-85. / Novikov P.I., Zyкова A.S., Moiseev S.V. [The modern therapy of systemic vasculitides: perspectives and challenges]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2018; 90 (1): 76–85. DOI: 10.26442/terarkh201890176-85 (in Russian).]
- Kahn J.E., Grandpeix-Guyodo C., Marroun I. et al. Sustained response to mepolizumab in refractory Churg-Strauss syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (1): 267–270. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.014.
- Yates M., Watts R.A., Bajema I.M. et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (9): 1583–1594. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209133.
- Ribi C., Cohen P., Pagnoux C. et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (2): 586–594. DOI: 10.1002/art.23198.
- 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. DOI: 10.1097/MD.0b013e-318205a4c6
- Cohen P., Pagnoux C., Mahr A. 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): 686–693. DOI: 10.1002/art.22679.
- Saku A., Furuta S., Hiraguri M. et al. Long-term outcomes of 188 Japanese patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J. Rheumatol.* 2018; 45 (8): 1159–1166. DOI: 10.3899/jrheum.171352.
- Tsurikisawa N., Taniguchi M., Saito H. et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2004; 92 (1): 80–87. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61714-0.
- Puechal X., Pagnoux C., Baron G. et al. Adding azathioprine to remission-induction glucocorticoids for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss), microscopic polyangiitis or polyarteritis nodosa without poor prognosis factors: a randomized-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (11): 2175–2186. DOI: 10.1002/art.40205.

39. Tsukadaira A., Okubo Y., Kitano K. et al. Eosinophil active cytokines and surface analysis of eosinophils in Churg-Strauss syndrome. *Allergy Asthma Proc.* 1999; 20 (1): 39–44. DOI: 10.2500/108854199778681486.
40. Fagni F., Bello F., Emmi G. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: dissecting the pathophysiology. *Front. Med. (Lausanne).* 2021; 8: 627776. DOI: 10.3389/fmed.2021.627776.
41. Rosenberg H.F., Phipps S., Foster P.S. Eosinophil trafficking in allergy and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (6): 1303–1310. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.03.048.
42. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380 (9842): 651–659. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
43. Rothenberg M.E., Klion A.D., Roufosse F.E. et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (12): 1215–1228. DOI: 10.1056/NEJMoa070812.
44. Stein M.L., Collins M.H., Villanueva J.M. et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118 (6): 1312–1319. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.09.007.
45. Steinfeld J., Bradford E.S., Brown J. et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (6): 2170–2177. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.11.041.
46. Jachiet M., Samson M., Cottin V. et al. Anti-IgE monoclonal antibody (Omalizumab) in refractory and relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): data on seventeen patients. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (9): 2274–2282. DOI: 10.1002/art.39663.
47. Wechsler M.E., Hickey L., Garin M. et al. Efficacy of reslizumab treatment in exacerbation-prone patients with severe eosinophilic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8 (10): 3434–3442. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.06.009.
48. Kent B.D., d'Ancona G., Fernandes M. et al. Oral corticosteroid-sparing effects of reslizumab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (1): 00311-2019. DOI: 10.1183/23120541.00311-2019.
49. Nanzer A.M., Dhariwal J., Kavanagh J. et al. Steroid-sparing effects of benralizumab in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (4): 00451-2020. DOI: 10.1183/23120541.00451-2020.
50. Guntur V.P., Manka L.A., Denson J.L. et al. Benralizumab as a steroid-sparing treatment option in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9 (3): 1186–1193. e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.09.054.
51. Manka L.A., Guntur V.P., Denson J.L. et al. Efficacy and safety of reslizumab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2021; 126 (6): 696–701.e1. DOI: 10.1016/j.anaai.2021.01.035.
52. Mohammad A.J., Hot A., Arndt F. et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (2): 396–401. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206095.
53. Roccatello D., Baldovino S., Alpa M. et al. Effects of anti-CD20 monoclonal antibody as a rescue treatment for ANCA-associated idiopathic systemic vasculitis with or without overt renal involvement. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008; 26 (3, Suppl. 49): S67–71. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18799057/>
54. Seeliger B., Förster M., Happe J. et al. Interferon- α for induction and maintenance of remission in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a single-center retrospective observational cohort study. *J. Rheumatol.* 2017; 44 (6): 806–814. DOI: 10.3899/jrheum.160907.
55. Lyons P., Peters J., Alberici F. et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat. Commun.* 2019; 10 (1): 5120. DOI: 10.1038/s41467-019-12515-9.
56. 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 (7): 1004–1010. DOI: 10.1136/ard.2007.071936.
57. Mahr A., Moosig F., Neumann T. et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): evolutions in classification, etio-pathogenesis, assessment and management. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014; 26 (1): 16–23. DOI: 10.1097/BOR.000000000000015.
58. Gayraud M., Guillevin L., le Toumelin P. et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum.* 2001; 44 (3): 666–675. DOI: 10.1002/1529-0131(200103)44:3<666::AID-ANR116>3.0.CO;2-A.
59. Exley A.R., Bacon P.A., Luqmani R.A. et al. Examination of disease severity in systemic vasculitis from the novel perspective of damage using the vasculitis damage index (VDI). *Br. J. Rheumatol.* 1998; 37 (1): 57–63. DOI: 10.1093/rheumatology/37.1.57.
60. Arbach O., Metzler C., Gause A. [Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients]. *Z. Rheumatol.* 2004; 63 (4): 339–340. DOI: 10.1007/s00393-004-0538-y (in German).

Поступила: 15.07.22

Принята к печати: 04.10.22

Received: July 15, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Анаев Эльдар Хусеевич — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-43; e-mail: el_anaev@hotmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>)

El'dar Kh. Anaev, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 780-08-43; e-mail: el_anaev@hotmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>)

Княжеская Надежда Павловна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-43; e-mail: kniajeskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>)

Nadezhda P. Knyazheskaya, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 780-08-43; e-mail: kniajeskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>)

Участие авторов

Анаев Э.Х. — разработка концепции и подготовка основного текста статьи

Княжеская Н.П. — редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Anaev E. Kh. — development of the concept and preparation of the core text of the article

Kniajeskaia N.P. — text editing

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.