

## Современные подходы к диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом: международные рекомендации 2015 г.

Т.В. БЕКЕТОВА, М.Ю. ВОЛКОВ, Е.А. НАСОНОВ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

### Аннотация

Представлены опубликованные в 2015 г. международные рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом, ранее известного как синдром Черджа—Строс, и предпринята попытка расширения доказательной базы привлечением более поздних доступных публикаций. Новые рекомендации не следует рассматривать как окончательные стандарты, в первую очередь они призваны расширить возможности выбора персонализированной стратегии ведения больных эозинофильным гранулематозом с полиангиитом и послужить отправной точкой для дальнейших подробных исследований.

*Ключевые слова:* системный васкулит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

## Current approaches to diagnosing and treating eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: The 2015 international guidelines

T.V. BEKETOVA, M.YU. VOLKOV, E.L. NASONOV

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

The 2015 international guidelines for the diagnosis and treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, formerly known as the Churg-Strauss syndrome, are detailed and an attempt is made to expand an evidence base, by attracting more recent available publications. The new guidelines should not be regarded as final standards; these are primarily to extend the possibilities of choosing a personified management strategy for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and to serve as the starting point for further in-depth investigations.

*Keywords:* systemic vasculitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, antineutrophil cytoplasmic antibodies.

АЗ — азатиоприн

АМПО — антитела к миелопероксидазе

АНЦА-СВ — системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами

АПР-3 — антитела к протеиназе-3

БА — бронхиальная астма

ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин

ВДП — верхние дыхательные пути

ГКС — глюкокортикостероиды

ГПА — гранулематоз с полиангиитом

ГН — гломерулонефрит

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИФА — иммуноферментный анализ

КТ — компьютерная томография

МПМ — меполизумаб

МТ — метотрексат

НИФ — непрямая иммунофлюоресценция

РТМ — ритуксимаб

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СРБ — С-реактивный белок

ЦФ — циклофосфан

ЭГПА — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

Ig — иммуноглобулин

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), ранее известный как синдром Черджа—Строс, относится к группе системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), характеризуется эозинофильным и гранулематозным воспалением с частым вовлечением дыхательных путей, что сочетается с некротизирующим васкулитом преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра и ассоциируется с бронхиальной астмой (БА) и эозинофилией (более 10% от общего количества лейкоцитов, или  $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ) [1].

ЭГПА является редким заболеванием с распространенностью 7—13 случаев на 1 млн взрослого населения [2, 3], которое характеризуется упорным прогрессирующим течением. Диагностика ЭГПА представляет значительные трудности для врачей различных специальностей, что в первую очередь связано с полиорганностью поражения, гетерогенностью клинико-иммунологических форм и широким спектром необходимого дифференциально-диагностического поиска, включающего аллергические

и инфекционные заболевания, ятрогенные состояния, гематологическую патологию, злокачественные новообразования. При ЭГПА ранняя диагностика и неотложное лечение способны решающим образом влиять на прогноз заболевания, в то время как недостатки стандартов обследования могут способствовать поздней диагностике и фатальному исходу. За последнее десятилетие некоторые аспекты диагностики ЭГПА стали восприниматься как определенно устаревшие, и сформировалось единодушное мнение о необходимости их пересмотра. Кроме того, в последние годы пройден важный рубеж в изучении биологической анти-В-клеточной терапии при АНЦА-СВ [4], вместе с тем в перечень нозологических форм, при которых зарегистрированы показания к применению ритуксимаба (РТМ), ЭГПА не включен.

### Контактная информация:

Бекетова Татьяна Валентиновна — в.н.с. ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; e-mail: TVBEKTVBEK@rambler.ru

В ответ на существенно возросшую потребность в стандартизации подходов к ведению пациентов с ЭГПА Европейским респираторным обществом (European Respiratory Society) совместно с Фондом развития медицины внутренних болезней в Европе (Foundation for the Development of Internal Medicine in Europe) создана специальная рабочая группа из 23 ведущих экспертов 5 стран Европы, США и Канады. Используя модифицированный дельфийский метод, систематический обзор литературы и систему градации доказательности GRADE, они разработали и в 2015 г. опубликовали 22 рекомендации, посвященные стандартам диагностики и лечения ЭГПА [5]. Следует отметить, что большое число предложенных рекомендаций обладают низкой степенью доказательности или основаны на экспертном мнении (см. таблицу). Авторы подчеркивают, что разработанные рекомендации не должны рассматриваться как окончательные стандарты, но в первую очередь призваны дать клиницистам инструмент для выбора персонифицированной стратегии ведения больных ЭГПА и послужить отправной точкой для дальнейших подробных исследований.

Целью данного обзора стали адаптация для отечественного ревматологического сообщества и врачей различных других специальностей международных рекомендаций по диагностике и лечению ЭГПА и попытка расширения доказательной базы привлечением более поздних доступных публикаций [6–10].

**Диагностика ЭГПА.** В соответствии с международными рекомендациями [5], при проведении дифференциально-диагностического поиска минимальный комплекс обследований должен включать: общий клинический анализ крови; серологические тесты на токсокароз и ВИЧ; исследование концентрации IgE и IgG к *Aspergillus* spp. в сочетании с определением *Aspergillus* spp. в мокроте и/или содержанием бронхоальвеолярной лаважной жидкости; определение в крови содержания триптазы и витамина B<sub>12</sub>; КТ органов грудной клетки. В зависимости от конкретной клинической картины используют дополнительные методы обследования и исключают другие причины эозинофилии.

При подозрении на ЭГПА необходимо исследование АНЦА с помощью реакции НИФ и ИФА. Сочетанное применение НИФ и ИФА существенно повышает диагностическую ценность АНЦА при АНЦА-СВ [11]. Для ЭГПА типично наличие перинуклеарного свечения при НИФ и антител к миелопероксидазе (АМПО) при ИФА. Гиперпродукция антител к протеиназе-3 (АПР-3) встречается крайне редко при ЭГПА и скорее заставляет подвергать сомнению этот диагноз. У пациентов с БА и эозинофилией выявление АМПО значительно повышает вероятность ЭГПА, однако сложность заключается в том, что и отрицательный результат анализа не позволяет исключить этот диагноз.

Гиперпродукция АНЦА наблюдается в 30–70% случаев ЭГПА [12, 13], в связи с чем выделяют АНЦА-позитивный и серонегативный варианты ЭГПА, что, как предполагают, отражает существование двух различных фенотипов заболевания. Так, для АНЦА-позитивного варианта более свойственно наличие клинических признаков васкулита (ГН, множественного мононеврита) и рецидивирующего характера течения. АНЦА-негативный вариант характеризуется худшим прогнозом, обусловленным более частым и тяжелым поражением сердца. В рекомендациях подчеркнута необходимость дальнейших исследований, направленных на разработку персонифицированных схем лечения больных с различными вариантами ЭГПА.

В отсутствие клинических проявлений, составляющих диагностические критерии ЭГПА (БА, невропатия, мигрирующие легочные инфильтраты, патология верхнечелюстных пазух носа) [14], диагностика строится на выраженных косвенных клинических данных или морфологическом подтверждении васкулита, что не всегда возможно. Выбор места биопсии основывается на индивидуальных особенностях пациента и безопасности получения образца, позволяющего предоставить достоверную диагностическую информацию. Наиболее часто исследуют кожу, периферические нервы и мышцы, однако также перспективна биопсия почки, ЖКТ или эндокарда.

При наличии классического симптомокомплекса и морфологического подтверждения (признаков васкулита и/или эозинофильной инфильтрации, и/или гранулематозного воспаления)

диагноз ЭГПА, как правило, не вызывает затруднений, однако следует помнить, что эозинофилия может встречаться при широком спектре заболеваний.

Гиперэозинофилия может ассоциироваться с хроническим эозинофильным лейкозом и другими миелолифолиферативными заболеваниями (хронический миелолейкоз, системный мастоцитоз, миелодиспластические синдромы). Гепатоспленомегалия, анемия, тромбоцитопения в отсутствие ответа на терапию ГКС свидетельствуют в пользу клональной эозинофилии, в качестве скринингового метода выявления которой рекомендованы определение в сыворотке крови витамина B<sub>12</sub> и триптазы, генетический анализ PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, BCR/ABL1 в сочетании с анализом мутаций в гене Янус-киназы-2. Следует исключать возможность паранеопластической эозинофилии (при раке легких, шейки матки, ходжкинской и неходжкинских Т-клеточных лимфомах), учитывать данные анамнеза (курение, колоректальный рак), физического обследования, уровня в сыворотке крови лактатдегидрогеназы, результаты рентгенографии или КТ органов грудной клетки, ультразвукового исследования или КТ брюшной полости.

Необходим тщательный дифференциально-диагностический поиск реактивной эозинофилии. Семейная гиперэозинофилия встречается крайне редко и не сложна для исключения. При помощи анализа предшествующей симптоматики и лечения исключают эозинофилию лекарственного генеза. Поскольку токсокароз, нередко сопровождающийся выраженной эозинофилией, повсеместно распространен и часто принимает бессимптомное течение [15], требуется его серологическая диагностика. Необходимо исключение и других гельминтозов с учетом эпидемиологического анамнеза. Принимая во внимание склонность *Strongyloides stercoralis* к резкой диссеминации на фоне лечения ГКС, даже спустя несколько десятилетий после заражения [16], рекомендовано определение антител к *S. stercoralis* с помощью ИФА. При наличии соответствующих эпидемиологических данных может требоваться серологическая диагностика Т-лимфоцитарного вируса-1. Наличие бронхоэктазов требует рассмотрения необходимости исследования антител IgE и IgG к грибам рода *Aspergillus*, посева мокроты и бронхоальвеолярной лаважной жидкости. Следует отметить, что у пациентов, не получавших лечение, нормальный уровень IgE дает основания исключить диагноз аллергического бронхолегочного аспергиллеза. У пациентов с поражением кожи, гипергаммаглобулинемией и/или рецидивирующим отеком Квинке может наблюдаться лимфатический вариант реактивной гиперэозинофилии. Целесообразно подробное гематологическое обследование таких больных, включая иммунофенотипирование (выявление атипичных фенотипов CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD7<sup>-</sup> и CD3<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>).

Клиническое течение ЭГПА разделяют на 3 стадии, выделенные J. Lanham и соавт. [17] и, как правило, последовательно развивающиеся на протяжении нескольких лет. Для первого этапа свойственно постепенное развитие симптомов БА, аллергического ринита, синусита, проявлений лекарственной непереносимости, при этом периферическая эозинофилия не всегда выражена. На второй стадии присоединяются эпизоды эозинофильной инфильтрации тканей в виде эозинофильной пневмонии или гастроэнтерита, что часто сочетается с периферической эозинофилией выше 10%. Третья стадия ЭГПА характеризуется развитием системного некротизирующего васкулита. Существенные диагностические сложности возникают на ранней стадии, до формирования полной классической триады, особенно у АНЦА-негативных пациентов, поскольку в этот период проявления заболевания сходны с эозинофильной БА, эозинофильной пневмонией, гиперэозинофильными синдромами различного генеза.

Идиопатической хронической эозинофильной пневмонией может сопутствовать хронический синусит, но крайне редко имеются системные проявления. Периферическое расположение инфильтратов в легочной ткани не является специфичным для эозинофильной пневмонии и может наблюдаться при ЭГПА. При манифестации ЭГПА закономерно присутствует БА. Тем не менее в некоторых случаях БА может развиваться позже, в течение нескольких недель после дебюта васкулита. Для исследования ре-

## Рекомендации по ведению пациентов с ЭГПА [5]

	Рекомендации	Уровни доказательности
1	Ведение больных ЭГПА следует осуществлять при непосредственном участии центров, имеющих достаточный опыт работы с АНЦА-СВ	—
2	При проведении дифференциально-диагностического поиска минимальный комплекс обследований включает: общий клинический анализ крови; серологические тесты на токсокароз и ВИЧ; исследование концентрации IgE и IgG к <i>Aspergillus</i> spp. в сочетании с определением <i>Aspergillus</i> spp. в мокроте и/или содержимом бронхоальвеолярной лаважной жидкости; определение в крови содержания триптазы и витамина B <sub>12</sub> ; КТ грудной клетки	—
3	Рекомендовано выполнение биопсии у больных с подозрением на ЭГПА	—
4	При подозрении на ЭГПА требуется исследование АНЦА с помощью НИФ и ИФА	—
5	В настоящее время надежные биомаркеры активности ЭГПА отсутствуют	—
6	У больных с диагностированным ЭГПА рекомендован поиск возможного поражения легких, почек, сердца, ЖКТ, периферической нервной системы	—
7	Определение ремиссии ЭГПА: отсутствие клинических проявлений заболевания (за исключением БА и/или поражения ВДП)	—
8	Определение рецидива ЭГПА: манифестация новых проявлений, возобновление или усиление имеющихся симптомов ЭГПА (исключая БА и поражение ВДП), что требует присоединения, изменения или увеличения дозы ГКС и/или иммуносупрессантов	—
9	Основными препаратами для лечения ЭГПА являются ГКС, при наличии органо- или жизнеугрожающих проявлений рекомендованная индукционная доза преднизолона 1 мг/кг/сут	A
10	Пациентам с жизне- и/или органоугрожающими проявлениями (поражением сердца, ЖКТ, ЦНС, тяжелой периферической нейропатией, тяжелым поражением глаз, легочным кровотечением, ГН) требуется индукционная терапия с сочетанием ГКС и цитостатиков (например ЦФ)	B
11	Поддерживающее лечение (АЗ или МТ) рекомендовано при жизне- и/или органо-угрожающих проявлениях ЭГПА	C
12	При отсутствии жизне- и/или органоугрожающих проявлений может быть назначена монотерапия ГКС; дополнительное назначение иммуносупрессантов может рассматриваться при невозможности снижения поддерживающей дозы преднизолона менее 7,5 мг/сут через 3–4 мес терапии или в случаях рецидива	C
13	ПАФ, как правило, при ЭГПА неэффективен, однако может применяться в отдельных АНЦА-позитивных случаях с быстро прогрессирующим ГН или легочно-почечным синдромом	D
14	РТМ может быть назначен АНЦА-позитивным больным с поражением почек или при рефрактерном течении ЭГПА	C
15	ВВИГ может быть назначен в качестве терапии второй линии у пациентов с рефрактерным ЭГПА, получающих ГКС и/или другие иммуносупрессанты, а также в период беременности; кроме того, назначение ВВИГ может рассматриваться при вторичном иммунодефицитном состоянии ассоциированном с тяжелыми и/или часто рецидивирующими инфекционными осложнениями	C
16	В отдельных случаях может использоваться интерферон-α в качестве терапии второго или третьего ряда	C
17	Антагонисты рецепторов лейкотриенов при наличии показаний могут быть назначены больным с ЭГПА	B
18	Целесообразна вакцинация больных ЭГПА инактивированными вакцинами, антигриппозной и антипневмококковой вакцинами. Живые аттенуированные вакцины противопоказаны пациентам, получающим иммуносупрессанты и/или преднизолона в дозе более 20 мг/сут	D
19	Рекомендовано внедрение образовательных программ для пациентов	D
20	Пациенты с поражением периферических нервов и нарушением двигательных функций могут быть направлены на физиотерапевтическое лечение	D
21	Пациентам с ЭГПА следует избегать контакта с табачным дымом и раздражающими веществами	D
22	Терапию венозных тромбоэмболических осложнений и легочной тромбоэмболии проводят в соответствии с базовыми рекомендациями лечения тромбоэмболических состояний; неизвестно, насколько необходима продолжительная антикоагулянтная терапия пациентам с персистирующим или рецидивирующим течением заболевания	D

*Примечание.* АЗ — азатиоприн; АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела; ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин; ВДП — верхние дыхательные пути; ГКС — глюкокортикостероиды; ГН — гломерулонефрит; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ИФА — иммуноферментный анализ; КТ — компьютерная томография; МТ — метотрексат; НИФ — непрямая иммунофлюоресценция; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ЦФ — циклофосфан; ЭГПА — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; Ig — иммуноглобулин.

спираторного тракта требуются применение методов визуализации высокого разрешения (ценность КТ существенно превышает рентгенографию) и оценка функции внешнего дыхания.

Предположение диагноза ЭГПА обуславливает необходимость активного поиска системных проявлений, влияющих на прогноз [18], таких как поражение легких, почек, сердца, ЖКТ, периферической нервной системы, с последующим регулярным мониторингом выявленных отклонений. Вместе с тем необходимость дополнительного обследования не должна откладывать начало лечения при наличии угрожающих жизни проявлений. Поражение почек, сердца и/или ЖКТ в первую очередь ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и требует неотложного назначения иммуносупрессивной терапии.

Поскольку поражение сердца при ЭГПА [19], которое может протекать бессимптомно, является главной причиной смерти пациентов с ЭГПА, рекомендовано обязательное применение основных методов диагностики заболеваний сердца (рентгенография или КТ органов грудной клетки, электрокардиография, трансторакальная эхокардиография, исследование содержания в крови N-концевого мозгового натрийуретического пептида и тропонина I). Магнитно-резонансная томография и позитронно-электронная томография сердца относятся к более чувствительным методам исследования, однако их клиническое значение окончательно не установлено.

При появлении боли в животе, тошноты, рвоты, диареи, признаков кровотечения из ЖКТ требуется выполнение рентгенологического и/или эндоскопического исследований. Поскольку боль в животе практически всегда имеется у пациентов с поражением ЖКТ, обусловленным некротизирующим васкулитом, бессимптомным пациентам дополнительные обследования не рекомендованы.

Исследование функции почек и мочевого осадка следует выполнять при постановке диагноза и регулярно мониторировать в дальнейшем для оценки адекватности терапии, исключения присоединения поражения почек в рамках основного заболевания или в связи с нефротоксичностью применяемых препаратов.

Электронейромиографию назначают при наличии таких проявлений, как миалгии, мышечная слабость и/или периферическая моно- или полиневропатия. Так как поражение глаз при ЭГПА встречается редко, систематический осмотр окулистом не считается обязательным.

**Оценка степени активности ЭГПА.** Такая оценка имеет огромное значение для выбора терапии. В международных рекомендациях подчеркнуто, что в настоящее время надежные биомаркеры активности ЭГПА отсутствуют. При изучении диагностической ценности лабораторных маркеров для определения активности ЭГПА и прогнозирования рецидивов положительные данные получены только для уровня эозинофилов в общем анализе крови и таких лабораторных показателей, как уровень IgE, СОЭ и СРБ [20]. В небольших исследованиях получены сведения о корреляции с активностью ЭГПА содержания в крови эозинофильного катионного белка [21]. В предварительных исследованиях изучались такие биомаркеры, как CCCL17/TARcm IgG4 и CCL26/eotaxin-3, однако их обязательное применение не рекомендовано [22–25].

Важным вопросом в ходе длительного наблюдения больных ЭГПА является констатация достижения ремиссии и диагностика рецидива. Под ремиссией ЭГПА подразумевают отсутствие клинических проявлений заболевания, за исключением БА и/или поражения ВДП. По мнению большинства экспертов, достижение ремиссии не исключает сохранение поддерживающей дозы преднизолона. Признано, что наличие симптомов поражения ВДП и БА не обязательно свидетельствуют в пользу активности васкулита и эти симптомы должны контролироваться отдельно. Кроме того, иммуносупрессанты, за исключением ГКС, по мнению экспертов, могут не влиять на них в отличие от системных проявлений.

Под рецидивом ЭГПА подразумевают манифестацию новых проявлений, возобновление или усиление имеющихся симптомов ЭГПА (исключая БА и поражения ВДП), что обуславливает необходимость усиления иммуносупрессивной терапии. При длительном наблюдении у больных ЭГПА нередко отмечают воз-

обновление БА и/или поражения ВДП, однако генез таких эпизодов может быть различен. Так, временная потеря контроля над БА при определенных провоцирующих факторах (например, вирусной инфекции) может наблюдаться при любой этиологии и не должна рассматриваться как рецидив ЭГПА. По мнению большинства экспертов, изолированное обострение БА или синусита вне зависимости от наличия периферической эозинофилии не обязательно свидетельствует о рецидиве ЭГПА, однако требует внимательного динамического наблюдения и, возможно, дополнительной терапии имеющихся проявлений. Продемонстрировано, что риск рецидива связан с наличием АНЦА, кожных проявлений и низкой эозинофилией в период установления диагноза ЭГПА.

Периферическая эозинофилия не является обязательным критерием развития рецидива, возможны колебания ее выраженности. Это связано со снижением эозинофилии крови у пациентов, получающих ГКС, а также возможностью существования тканевой эозинофилии, не сопровождающейся повышением уровня эозинофилов в крови.

**Лечение.** В связи с редкостью ЭГПА это заболевание малоизвестно широкому кругу практикующих врачей, что приводит к поздней диагностике, неадекватному лечению и ухудшению прогноза. Согласно 20-летнему ретроспективному исследованию, включавшему более 100 больных с ЭГПА, квалифицированное ведение пациентов ассоциировалось с более мягким течением заболевания и увеличением продолжительности жизни [26]. Таким образом, ведение больных ЭГПА рекомендовано осуществлять при непосредственном участии центров, имеющих достаточный опыт работы с АНЦА-СВ.

Основным препаратом для лечения больных ЭГПА является ГКС, рекомендуемая индукционная доза преднизолона составляет 1 мг/кг/сут в случаях с органо- и жизнеугрожающими проявлениями (уровень доказательности А). При наличии угрожающих жизни поражений требуется назначение внутривенных пульсовых введений метилпреднизолона. Преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут назначают в течение 2–3 нед, затем дозу постепенно снижают (желательно до 0,3 мг/кг/сут через 3 мес и 0,15 мг/кг/сут после 6 мес) до минимальной эффективной дозы или при возможности до полной отмены. Необходим персонализированный выбор поддерживающей дозы ГКС с целью предотвращения рецидивов системных проявлений и контроля течения БА. Следует отметить, что в европейском исследовании недавно продемонстрировано, что индекс повреждения АНЦА-СВ определяется продолжительностью применения ГКС (наряду с возрастом, тяжестью дебюта и частотой рецидивов заболевания) [6].

В оптимальных условиях с целью профилактики нежелательных явлений лечения ГКС доза преднизолона не превышает 7,5 мг/сут. Тем не менее, по результатам одного из исследований [12], около 85% больных ЭГПА нуждаются в длительном приеме преднизолона (в средней дозе  $12,9 \pm 12,5$  мг/сут) для контроля течения БА, ринита и/или артралгий, что подтверждает актуальность дальнейшего поиска методов лечения ЭГПА без применения ГКС.

В отсутствие жизне- и/или органоугрожающих проявлений может быть назначена монотерапия ГКС [С] с последующим добавлением цитостатиков при невозможности поддерживающей дозы преднизолона менее 7,5 мг/сут через 3–4 мес терапии или в случаях рецидива.

В качестве основания для назначения цитостатиков предложено рассматривать наличие 1 и более из 6 факторов неблагоприятного прогноза (Five-Factor Score, FFS [27]), включающих возраст старше 65 лет, креатинин выше 150 мкмоль/л, поражение ЖКТ, кардиомиопатию и отсутствие патологии ЛОР-органов. Кроме того, такие не вошедшие в FFS проявления, как легочное кровотечение, поражение органа зрения и фульминантный множественный мононеврит, способные ухудшать общий и функциональный прогноз, также могут быть основанием для назначения цитостатиков, включая ЦФ.

Таким образом, пациентам с поражением сердца, ЖКТ, центральной нервной системы, выраженной периферической невропатией, тяжелым поражением глаз, легочным кровотечением, ГН необходима индукционная терапия, включающая комби-

нацию ГКС и цитостатиков, в первую очередь ЦФ (уровень доказательности В).

ЦФ рекомендовано назначать внутрь в дозе 2 мг/кг/сут или в виде внутривенных пульсовых введений, как правило 6 внутривенных инфузий ЦФ в дозе 15 мг/кг, или 0,6 г/м<sup>2</sup> (но не более 1,2 г). Первые 3 инфузии ЦФ выполняются с интервалом 2 нед, последующие один раз в 3 нед. Дозу ЦФ корректируют при наличии почечной недостаточности.

В исследовании CYCLOPS [28] при других нозологических формах АНЦА-СВ, гранулематозе с полиангиитом (ГПА) и микроскопическом полиангиите (МПА) продемонстрировано отсутствие различий по частоте достижения ремиссии при применении ЦФ в режиме ежедневного назначения внутрь или пульсового внутривенного введения. Вместе с тем при использовании пульс-терапии ЦФ чаще наблюдаются рецидивы АНЦА-СВ [29], однако доказательная база для такого вывода недостаточна.

Приоритетность использования внутривенного пульсового введения ЦФ связана с повышением точности соблюдения схемы назначенного лечения, низкой токсичностью по сравнению с назначением внутрь [30], улучшением отдаленного прогноза за счет уменьшения частоты побочных реакций, включая риск развития нейтропении, что считается главным фактором уменьшения инфекционных осложнений при внутривенном применении ЦФ.

При лечении ЦФ длительно мониторят возникновение возможных нежелательных реакций, включая нейтропению. Как и при ГПА, рассматривают вопрос профилактики пневмоцистной инфекции с помощью ко-тримоксазола. В связи с гонадотоксичностью может осуществляться криоконсервация спермы и лечение женщин аналогом гонадотропин-рилизинг гормона.

В настоящее время проходит рандомизированное плацебо-контролируемое исследование CHUSPAN 2 по оценке эффективности азатиоприна (АЗ) в комбинации с ГКС.

Биологическая анти-В-клеточная терапия РТМ успешно применяется в качестве индукционной терапии у пациентов с ГПА и МПА [31, 32]. Кроме того, в качестве поддерживающей терапии РТМ продемонстрировал более высокую эффективность, чем АЗ [30]. Однако в клинические исследования РТМ при АНЦА-СВ [31, 32] не включены больные ЭГПА в связи с редкостью заболевания.

В литературе содержатся разрозненные сообщения об использовании РТМ при ЭГПА. Так, в обзор доступных клинических наблюдений включены 27 пациентов с ЭГПА, из них 24 ответили на терапию РТМ, у 16 благодаря такому лечению достигнута ремиссия [7]. При этом частота достижения ремиссии при АНЦА-позитивном ЭГПА была выше, чем при АНЦА-негативном.

Еще в одном недавно опубликованном обзоре [8] собраны 73 случая применения РТМ при ЭГПА, описанные в отдельных наблюдениях или небольших сериях. В 85% случаев РТМ назначали в связи с рефрактерным или рецидивирующим заболеванием. Продемонстрирована высокая эффективность РТМ при различных вариантах ЭГПА, лишь у 10,8% пациентов впоследствии наблюдались рецидивы. Выраженные нежелательные явления лечения, развившиеся в период от 3 мес до 5 лет, в основном были связаны с тяжелыми инфекциями и аллергическими реакциями. Имеется сообщение о развитии тяжелого бронхоспазма сразу после первой инфузии РТМ, несмотря на предшествующее внутривенное введение ГКС у одного больного с рефрактерным ЭГПА [33].

В российский регистр больных АНЦА-СВ, получающих лечение РТМ [9], вошли 2 пациента с тяжелым или рефрактерным течением ЭГПА, ассоциированного с АНЦА, при хорошей переносимости лечения РТМ в обоих случаях достигнута длительная полная ремиссия, у одного пациента с отменой ГКС. У другой пациентки через 2,5 года после достижения ремиссии состоялись благополучные роды.

Недавно специально для ЭГПА разработано проспективное рандомизированное контролируемое исследование РТМ (REOVAS). Несомненно, требуются дальнейшие исследования по оценке эффективности и безопасности РТМ при ЭГПА, однако, по мнению экспертов, несмотря на отсутствие зарегистрированных показаний, применение РТМ может быть целесообразным в АНЦА-позитивных случаях ЭГПА с поражением почек,

при рефрактерном заболевании (уровень доказательности С) или у пациентов, которым назначение цитостатиков противопоказано или нежелательно (у молодых пациентов, при поражении мочевого пузыря, при высокой суммарной дозе ЦФ).

Среди других методов лечения, которые при накоплении большего количества данных впоследствии могут стать фундаментом для новых рекомендаций, перспективным препаратом является меполизумаб (МПМ), гуманизированные моноклональные антитела к интерлейкину-5, который эффективно контролирует БА. В настоящее время опубликованы результаты 2 предварительных исследований [34, 35], продемонстрировавших высокую эффективность МПМ для достижения ремиссии ЭГПА (у всех 16 больных), в том числе при рефрактерном или рецидивирующем течении заболевания. Однако в течение 22 мес после перехода на поддерживающую терапию МТ у 6 из 9 больных ЭГПА, достигших ремиссии, наблюдались рецидивы различной степени выраженности [36]. Предварительные результаты международного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования МПМ при ЭГПА (Clinical Trials NCT02020889) еще не опубликованы.

Плазмаферез в большинстве случаев ЭГПА неэффективен, однако может применяться у отдельных пациентов с АНЦА и быстропрогрессирующим ГН или легочно-почечным синдромом (уровень доказательности D).

В единичных и серийных наблюдениях [37, 38] накоплен положительный опыт применения при ЭГПА внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) в высоких дозах (2 г/кг курсами 2–5 дней, с возможным повторением каждые 3–4 нед). Получены данные об эффективности ВВИГ в случаях резидуальной периферической невралгии при ЭГПА [10]. ВВИГ рекомендован в качестве препарата второго ряда у пациентов с рефрактерным ЭГПА или в период беременности; кроме того, назначение ВВИГ может рассматриваться при развитии вторичного иммунодефицитного состояния, ассоциированного с тяжелыми и/или часто рецидивирующими инфекционными осложнениями (уровень доказательности С).

Больным ЭГПА при наличии показаний могут быть назначены антагонисты рецепторов лейкотриенов [В] под тщательным контролем. Экспертами обсуждалась возможность триггерной роли этих препаратов для развития ЭГПА, что требует уточнения. Прямая причинно-следственная связь между лечением антагонистами рецепторов лейкотриенов и рецидивом ЭГПА, описанная в ряде наблюдений, подвергается сомнению, поскольку нельзя исключить влияние снижения дозы ГКС.

Назначение интерферона-α ввиду большого количества нежелательных явлений и кратковременности эффекта рассматривается в качестве резервной терапии (второго или третьего ряда; уровень доказательности С).

После курса индукционной терапии пациентам с жизне- и/или органотрожающими проявлениями назначают поддерживающее лечение АЗ или МТ (уровень доказательности С), что, по мнению авторов рекомендаций, способно снизить риск рецидива и дать возможность уменьшить дозу ГКС. ЦФ не назначают для поддерживающей терапии, что обосновано сопоставимой эффективностью в отношении поддержания ремиссии ГПА и МПА при применении АЗ (2 мг/кг/сут) или ЦФ внутрь [39]. В отличие от других форм АНЦА-СВ при ЭГПА не проводили сравнительных исследований эффективности поддерживающей терапии различными цитостатиками. Начало поддерживающего лечения возможно спустя 2–3 нед после последней инфузии ЦФ или несколько дней после окончания приема ЦФ внутрь, оптимальная продолжительность поддерживающей терапии не установлена, рекомендовано проводить лечение в течение 18–24 мес после индукции ремиссии.

Хорошо известно, что при АНЦА-СВ повышен риск тромбозомболических осложнений, преимущественно в период активности заболевания. Следует отметить, что в крупнейшей когорте больных с ЭГПА [12] отсутствовали различия по частоте развития тромбозомболических осложнений у АНЦА-негативных и АНЦА-позитивных пациентов (20 и 8% соответственно;  $p=0,77$ ). Терапию венозных тромбозомболических осложнений и легочной тромбозомболии у больных ЭГПА следует проводить в соответствии с базовыми рекомендациями по лечению тромбозомболиче-

ских состояний (уровень доказательности D). При лечении тромбозов ветвей легочной артерии и тромбоза глубоких вен применяют антикоагулянтную терапию длительностью 3–6 мес. Для решения вопроса о необходимости продолжительной антикоагулянтной терапии пациентам с персистирующим или рецидивирующим течением ЭГПА в настоящее время недостаточно накопленного опыта.

Эксперты считают, что целесообразна вакцинация больных ЭГПА инактивированными вакцинами, антигриппозной и антипневмококковой вакцинами. Живые (аттенуированные) вакцины противопоказаны пациентам, получающим иммуносупрессанты и/или преднизолон в дозе более 20 мг/сут (уровень доказательности D). В соответствии с исследованием, в ходе которого большей группе пациентов с СВ (включая ЭГПА) проводили вакцинацию против вируса гриппа А/Н1N1, отмечены хорошая переносимость и высокая эффективность без рецидивов, однако в некоторых случаях отмечено повышение уровня эозинофилов в крови.

В рекомендациях подчеркнута важность развития образовательных программ для пациентов (уровень доказательности D), что должно способствовать ранней диагностике рецидивов, нежелательных реакций лечения и улучшению прогноза.

Пациенты с поражением периферических нервов и нарушением двигательных функций могут быть направлены на физиотерапевтическое лечение (уровень доказательности D). Пациентам рекомендовано избегать контакта с табачным дымом и раздражающими веществами (уровень доказательности D), поскольку эти факторы способны вызывать обострение БА и ухудшать функциональное состояние легких.

Таким образом, в 2015 г. обобщен современный взгляд на диагностику и лечение ЭГПА и обоснована необходимость дальнейших подробных исследований самых различных аспектов этого заболевания. Так, в настоящее время еще не согласованы диагностические критерии, большинство исследователей с диагностической целью используют классификационные критерии Американской коллегии ревматологов 1990 г. или номенклатуру, предложенную на конференции в Чепел-Хилл в 2012 г. [1, 14], но в отсутствие клинических проявлений или данных гистологии очевидного васкулита с их помощью сложно провести границу между ЭГПА и другими заболеваниями, ассоциированными с эозинофилией. Участниками экспертной группы предприняты усилия для создания обновленных критериев диагностики ЭГПА, но дискуссия не закрыта.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

- 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.
- Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, Baslund B, Brenchley P, Bruchfeld A, Chaudhry AN, Cohen Tervaert JW, Deloukas P, Feighery C, Gross WL, Guillevin L, Gunnarsson I, Harper L, Hrušková Z, Little MA, Martorana D, Neumann T, Ohlsson S, Padmanabhan S, Pusey CD, Salama AD, Sanders JS, Savage CO, Segelmark M, Stegeman CA, Tesař V, Vaglio A, Wiczorek S, Wilde B, Zwerina J, Rees AJ, Clayton DG, Smith KG. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2012;367(3):214-223.
- 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;5:92-99.
- Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, D'Cruz DP, Harper L, Luqmani R, Pusey CD, Salama AD, Scott DG, Savage CO, Watts RA, Jayne DR. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(4):634-643
- Cordier J-F, Humbert M, Guillevin L, Jayne D, Jennette JC, Lazor R, Mahr A, Wechsler ME. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg—Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Int Med.* 2015;26(7):545-553.
- Robson J, Doll H., Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, Jayne D, Mahr A, Westman K, Luqmani R. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(3):471-481.
- Muñoz SA, Gandino IJ, Orden AO, Allievi A. Rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatol Clin.* 2015;11(3):165-159. doi:10.1016/j.reuma.2014.08.005.
- Fanouriakis A, Kougkas N, Vassilopoulos D, Fragouli E, Repa A, Sidiropoulos P. Rituximab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis with severe vasculitic neuropathy: Case report and review of current clinical evidence. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(1):60-66. PMID: 25908179. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.03.004.
- Бекетова Т.В., Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (Ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА). *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(2):147-159. doi:10.14412/1995-4484-2014-147-158.
- Koike H, Akiyama K, Saito T, Sobue G; Research Group for IVIg for EGPA/CSS in Japan. Intravenous immunoglobulin for chronic residual peripheral neuropathy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg—Strauss syndrome): a multicenter, double-blind trial. *J Neurol.* 2015;262(3):752-759.
- Choi HK, Liu S, Merkel PA, Colditz GA, Niles JL. Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopathic vasculitides: metaanalysis with a focus on antimyeloperoxidase antibodies. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1584-1590.
- 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):270-281.
- Keogh KA, Specks U. Churg—Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med.* 2003;115:284-290.
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg—Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990;33:1094-1100.
- Taylor MR, Keane CT, O'Connor P, Mulvihill E, Holland C. The expanded spectrum of toxocaral disease. *Lancet.* 1988;1(8587):692-695.
- Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of Strongyloides stercoralis infection. *Clin Infect Dis.* 2001;33(7):1040-1047.
- Lanham J, Elkon K, Pusey C, Hughes G. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg—Strauss syndrome. *Medicine.* 1984;63:65-81.

18. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg—Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75:17-28.
19. Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Коган Е.А., Паша С.П., Чурганова Л.Ю., Диттерле В.Е., Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Мухин Н.А. Поражение сердца при системных васкулитах: патогенетические звенья, значение факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и диагностика. *Терапевтический архив*. 2014;12(2):35-42.
20. Grayson PC, Monach PA, Pagnoux C, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, Khalidi NA, Koenig CL, Langford CA, Maksimowicz-McKinnon K, Seo P, Specks U, Ytterberg SR, Merkel PA; Vasculitis Clinical Research Consortium. Value of commonly measured laboratory tests as biomarkers of disease activity and predictors of relapse in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(8):1351-1359.
21. Herrmann K, Gross WL, Moosig F. Extended follow-up after stopping mepolizumab in relapsing/refractory Churg—Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(1, Suppl. 70):S62-65.
22. 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):3496-3503.
23. 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):390-393.
24. 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):1823-1827.
25. 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):804-808.
26. 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):1011-1017.
27. 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*. 2011;90:19-27.
28. de Groot K, Harper L, Jayne D et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:670-680.
29. Harper L, Morgan M, Walsh M et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:955-960.
30. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1771-1780.
31. Jones R, Cohen Tervaert J, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):211-220. doi:10.1056/NEJMoa0909169.
32. Stone J, Merkel P, Spiera R et al.; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):221-232. doi:10.1056/NEJMoa0909905.
33. Bouldouyre M-A, Cohen P, Guillevin L. Severe bronchospasm associated with rituximab for refractory Churg—Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):606. doi:10.1136/ard.2008.093773.
34. Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler ME. Mepolizumab as a steroidsparing treatment option in patients with Churg—Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1336-1343.
35. Moosig F, Gross WL, Herrmann K, Bremer JP, Hellmich B. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg—Strauss syndrome. *Ann Intern Med*. 2011;155(5):341-343.
36. Herrmann K, Gross WL, Moosig F. Extended follow-up after stopping mepolizumab in relapsing/refractory Churg—Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(1 Suppl 70):S62-65.
37. Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H, Himeno H, Ishibashi A, Suzuki S, Akiyama K. Treatment of Churg—Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(1):80-87.
38. Rutberg SA, Ward DE, Roth BJ. Churg—Strauss syndrome and pregnancy: successful treatment with intravenous immunoglobulin. *J Clin Rheumatol*. 2002;8(3):151-156.
39. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dardonien J, Ekstrand A, Gaskin G, Gregorini G, de Groot K, Gross W, Hagen EC, Mirapeix E, Pettersson E, Siegert C, Sinico A, Tesar V, Westman K, Pusey C; European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*. 2003;349(1):36-44.

Поступила 18.01.2015