

Международные рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом – 2015

Бекетова Т.В., Волков М.Ю.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова;
TVBEKTVBEK@rambler.ru

Contact: Tatiana Beketova;
TVBEKTVBEK@rambler.ru

Поступила 08.02.16

В 2015 г. при участии экспертов из пяти стран Европы, США и Канады были подготовлены рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом, ранее известного как синдром Черджа–Строс, которые аккумулировали научные достижения и клинический опыт, накопленный к настоящему времени. Предложенные рекомендации не должны рассматриваться как окончательные стандарты, но призваны стать основанием для выбора персонализированной стратегии ведения больных эозинофильным гранулематозом с полиангиитом и послужить отправной точкой для дальнейших исследований. Целями публикации являются общая характеристика основных положений рекомендаций и обсуждение некоторых дискуссионных проблем.

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

Для ссылки: Бекетова ТВ, Волков МЮ. Международные рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом – 2015. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):129-137.

THE 2015 INTERNATIONAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS

Beketova T.V., Volkov M.Yu.

In 2015, guidelines for the diagnosis and treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, formerly known as Churg-Strauss syndrome, were prepared with the participation of experts from 5 countries of Europe, the USA, and Canada, who accumulated scientific achievements and currently gained clinical experience. The proposed guidelines should not be regarded as final standards, but must become a guide for the selection of a personification strategy for managing patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and serve as a starting point for further investigations. The purposes of the publication are general characterization of the key points of the guidelines and discussion of some debate problems.

Key words: systemic vasculitis; eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; antineutrophil cytoplasmic antibodies.

For reference: Beketova TV, Volkov MYu. The 2015 International guidelines for the diagnosis and treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(2):129-137 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-129-137>

В последние годы в международном ревматологическом сообществе происходил активный процесс пересмотра классификации и устаревшей номенклатуры системных васкулитов (СВ) [1]. При участии ведущих экспертов мира были предприняты усилия для создания научно обоснованных рекомендаций по ведению больных СВ [2–4], что в первую очередь актуально для заболеваний, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), к которым относится эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), ранее известный как синдром Черджа–Строс.

ЭГПА, являясь наиболее редким заболеванием из группы АНЦА-СВ (распространенность 7–13 случаев на 1 млн взрослого населения) [5, 6], характеризуется гетерогенностью клинико-иммунологических форм и требует дифференциально-диагностического поиска с исключением широкого спектра патологических состояний, включая аллергические и инфекционные заболевания, ятрогенные нарушения, гематологическую патологию, злокачественные новообразования, что нередко представляет значи-

тельные трудности для врачей разных специальностей.

Ранняя диагностика и неотложное лечение способны решающим образом влиять на прогноз ЭГПА, в то время как недостатки стандартов обследования могут быть причиной поздней диагностики и фатального исхода. Кардинальное улучшение прогноза при ЭГПА зависит от совершенствования стратегии лечения, включая внедрение инновационных генно-инженерных биологических препаратов. В последние годы был пройден важный рубеж в изучении биологической анти-В-клеточной терапии при АНЦА-СВ, вместе с тем в перечень нозологических форм, при которых зарегистрированы показания для ритуксимаба (РТМ), ЭГПА не был включен, поскольку пациенты с этим мало распространенным заболеванием не участвовали в рандомизированных клинических исследованиях РТМ при АНЦА-СВ [7, 8].

В ответ на существенно возросшую потребность в стандартизации подходов к ведению пациентов с ЭГПА Европейским респираторным обществом (European Respiratory Society) совместно с Фондом развития меди-

цины внутренних болезней в Европе (Foundation for the Development of Internal Medicine in Europe) была создана специальная рабочая группа из 23 ведущих экспертов, представляющих пять стран Европы, США и Канаду, которая аккумулировала современные научные достижения, клинический опыт и, используя модифицированный дельфийский метод, систематический литературный обзор, систему градации доказательности GRADE, разработала 22 рекомендации, посвященные стандартам диагностики и лечения ЭГПА. Эти рекомендации были опубликованы в 2015 г. [9]. Поскольку большое число предложенных рекомендаций обладают низкой степенью доказательности или основаны на экспертном мнении, авторы подчеркивают, что они не должны рассматриваться как окончательные стандарты, но призваны стать основанием для выбора персонализированной стратегии ведения больных ЭГПА и послужить отправной точкой для дальнейших исследований.

Целями публикации являются общая характеристика основных положений международных рекомендаций по диагностике и лечению ЭГПА 2015 г. и обсуждение некоторых дискуссионных проблем.

Рекомендация 1. Ведение больных ЭГПА следует осуществлять при непосредственном участии центров, имеющих достаточный опыт работы с АНЦА-СВ.

На первое место международная группа экспертов вынесла положение, подчеркивающее сложность ведения и редкость ЭГПА, мало известного широкому кругу практикующих врачей, что приводит к поздней диагностике, неадекватному лечению и ухудшению прогноза. Это мнение получило обоснование в итогах 20-летнего ретроспективного исследования более 100 больных с ЭГПА, согласно которому квалифицированное ведение пациентов ассоциировалось с более мягким течением заболевания и увеличением продолжительности жизни [10].

Рекомендация 2. При проведении дифференциально-диагностического поиска минимальный комплекс обследований включает: общий клинический анализ крови; серологические тесты на токсокароз и вирус иммунодефицита человека; исследование концентрации IgE и IgG к *Aspergillus spp.* в сочетании с определением *Aspergillus spp.* в мокроте и/или содержимом бронхоальвеолярного лаважа; определение в крови содержания триптазы и витамина V_{12} ; компьютерную томографию (КТ) грудной клетки.

Представлен минимальный комплекс обследований, которые следует выполнять в процессе диагностического поиска. Как правило, диагноз ЭГПА не вызывает затруднений при наличии эозинофилии ($>10\%$ от общего количества лейкоцитов или $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$), классических клинических проявлений, составляющих диагностические критерии ЭГПА (бронхиальная астма, нейропатия, мигрирующие легочные инфильтраты, патология гайморовых пазух), и морфологических признаков (некротизирующий васкулит преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра, и/или эозинофильная инфильтрация, и/или гранулематозное воспаление) [1, 11].

Существенные диагностические сложности возникают на ранней стадии, до формирования полной классической триады, выделенной J. Lanham и соавт. [12], особенно у АНЦА-негативных пациентов. Как правило, на протяжении нескольких лет последовательно разворачиваются три этапа ЭГПА [12]: симптомы бронхиальной астмы, аллергического риносинусита, проявления лекарственной непереносимости, при этом периферическая эозинофилия не всегда выражена; присоединение эпизодов эозинофильных инфильтратов в виде эозинофильной пневмонии или гастроэнтерита, часто сочетающихся с периферической эозинофилией выше 10% ; развитие системного некротизирующего васкулита. До присоединения системного васкулита проявления ЭГПА сходны с таковыми при эозинофильной астме, эозинофильной пневмонией, гиперэозинофильных синдромах различного генеза. При манифестации ЭГПА закономерно присутствует астма, тем не менее в некоторых случаях она может развиваться позже, в течение нескольких недель после дебюта васкулита.

Диагностика поражения респираторного тракта требует оценки функции внешнего дыхания и применения методов визуализации высокого разрешения (КТ существенно превосходит рентгенографию). Периферическое расположение инфильтратов в легочной ткани наблюдается как при идиопатической хронической эозинофильной пневмонии, так и при ЭГПА. Следует отметить, что идиопатической эозинофильной пневмонии может сопутствовать хронический синусит, но системные проявления наблюдаются редко [13].

Сложности дифференциальной диагностики ЭГПА в первую очередь вызваны эозинофилией, которая может встречаться при широком спектре заболеваний. Круг диагностического поиска обозначен в недавно опубликованной классификации патологий, ассоциированных с эозинофилией [14]. Необходима тщательная дифференциальная диагностика реактивной эозинофилии, включая крайне редко встречающуюся семейную гиперэозинофилию, эозинофилии лекарственного и инфекционного генеза (вызванные прежде всего гельминтами и грибами). Требуется серологическая диагностика токсокароза, который нередко сопровождается выраженной эозинофилией, повсеместно распространен и часто протекает бессимптомно [15]. Принимая во внимание склонность *Strongyloides stercoralis* к резкой диссеминации на фоне лечения глюкокортикоидами (ГК) даже спустя несколько десятилетий после заражения [16], рекомендовано определение антител к *Strongyloides stercoralis* с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Для исключения бронхолегочного аспергиллеза необходимо исследовать уровень антител IgE и IgG к грибам рода *Aspergillus*, выполнить посев мокроты и бронхоальвеолярного лаважа. Следует отметить, что у пациентов, не получавших лечение, нормальный уровень IgE дает основание исключить диагноз аллергического бронхолегочного аспергиллеза [17]. При наличии соответствующих эпидемиологических данных проводят серологическую диагностику Т-лимфоцитарного вируса 1 [9].

Гиперэозинофилия может ассоциироваться с хроническим эозинофильным лейкозом, другими миелопролиферативными заболеваниями (хронический миелолейкоз, системный мастоцитоз, миелодиспластические синдромы); следует учитывать возможность паранеопластической эозинофилии (при раке легкого, шейки матки).

В 2008 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была пересмотрена классификация онкологических заболеваний, связанных с пролиферацией миелоидного роста, и в нее были включены: «миелоидные новообразования с эозинофилией и нарушениями α -рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFRA), β -рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFRB) или рецептора 1 фактора роста фибробластов (FGFR1)» (диагноз ставится

при наличии соответствующих aberrаций в указанных генах); хронический эозинофильный лейкоз (диагностируемый при уровне бластов $>2\%$ в крови и/или 5% в костном мозге, а также при выявлении других генетических аномалий); лимфоидный вариант гиперэозинофильного синдрома (реактивная гиперэозинофилия, возникающая при лимфопролиферативных заболеваниях); идиопатический гиперэозинофильный синдром (ИГЭС) [18].

Гепатоспленомегалия, анемия, тромбоцитопения при отсутствии ответа на терапию ГК свидетельствуют в пользу клональной эозинофилии, в качестве скрининга которой рекомендовано определение в сыворотке крови содержания витамина B_{12} и триптазы, генетический анализ *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *BCR/ABL1* совместно с анализом мутаций в гене Янус-киназы 2 (*JAK2*). Необходимо отметить, что положительный результат генетического анализа нельзя отнести к абсолютным дифференциальным признакам. Так, опубликовано наблюдение пациента с ЭГПА, имеющего мутацию *FIP1L1-PDGFR* [19]. Генетические тесты не следует рассматривать в качестве рутинных методов, их рекомендуют использовать при наличии признаков пролиферации миелоидного ростка (спленомегалия, присутствие незрелых форм в общем анализе крови, высокий уровень в сыворотке крови витамина B_{12}) [20].

К наиболее распространенным онкогематологическим заболеваниям, ассоциированным с гиперэозинофилией, относят Т-клеточные лимфомы (синдром Сезари, ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома), что связано со способностью CD4 Т-клеток памяти вырабатывать эозинофилопоэтины [21]. В ретроспективном исследовании 2642 пациентов с эозинофилией $>0,5 \cdot 10^3/\text{мл}$ онкогематологические заболевания были выявлены у 25 (0,9%) больных, при этом у 17 из них диагностированы неходжкинские лимфомы с преобладанием Т-клеточных (у 12 из 17), а у остальных 8 – различные варианты лейкозов. У пациентов с гиперэозинофилией $>1,5 \cdot 10^3/\text{мл}$ онкогематологические заболевания наблюдали в 5,1% случаев (20 из 393) [22].

Диагноз ИГЭС может быть установлен при наличии трех критериев: повышение числа эозинофилов $>1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ на протяжении более 6 мес; неустановленная причина эозинофилии; наличие признаков поражения внутренних органов (сердце, нервная система, легкие и т. д.) [23].

Рекомендация 3. Рекомендовано выполнение биопсии у больных с подозрением на ЭГПА.

В отсутствие классических клинических проявлений диагностика строится на выраженных косвенных клинических данных или морфологическом подтверждении васкулита, что не всегда возможно. При выборе места биопсии учитывают индивидуальные особенности пациента и безопасность получения образца, способного предоставить достоверную информацию. Наиболее часто исследуют кожу, периферические нервы и мышцы, однако также перспективна биопсия почки, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или эндомикарда.

Рекомендация 4. При подозрении на ЭГПА необходимо исследование АНЦА с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) и ИФА.

Эта рекомендация подчеркивает необходимость подробного исследования АНЦА с определением типа иммунофлюоресцентного свечения при НИФ и эпитопной специфичности АНЦА с помощью ИФА. Совместное применение НИФ и ИФА существенно повышает диагности-

ческую ценность определения АНЦА при АНЦА-СВ [24]. Для ЭГПА характерно присутствие перинуклеарного свечения при НИФ и антител к миелопероксидазе (аМПО). Гиперпродукция антител к протеиназе 3 (аПР3) при ЭГПА была выявлена [25], однако встречается она крайне редко и скорее позволяет подвергнуть сомнению данный диагноз. У пациентов с астмой 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 присутствует в 30–70% случаев ЭГПА [26, 27], в связи с чем выделяют АНЦА-позитивный и АНЦА-негативный варианты ЭГПА, что, как предполагают, отражает существование двух различных фенотипов заболевания [28]. Так, АНЦА-позитивным пациентам более свойственны присутствие клинических признаков васкулита (гломерулонефрита – ГН; множественного мононеврита) и рецидивирующий характер течения. АНЦА-негативных больных характеризует худший прогноз, обусловленный более частым и тяжелым поражением сердца.

Рекомендация 5. В настоящее время надежные биомаркеры активности ЭГПА отсутствуют.

Оценка активности ЭГПА, несомненно, имеет огромное значение для выбора терапии. Вместе с тем при изучении ценности лабораторных маркеров для определения активности ЭГПА и прогнозирования рецидивов положительные данные были получены только для уровня эозинофилов в общем анализе крови и таких рутинных лабораторных показателей, как IgE, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень С-реактивного белка (СРБ) [29]. В небольших исследованиях получены сведения о присутствии корреляции между активностью ЭГПА и уровнем эозинофильного катионного белка в крови [30, 31]. В предварительных исследованиях изучались такие биомаркеры, как CCCL17/TARCM IgG4 и CCL26/eotaxin-3, однако их рутинное исследование не рекомендовано [32–35].

Рекомендация 6. У больных с диагностированным ЭГПА рекомендован поиск возможного поражения легких, почек, сердца, ЖКТ, периферической нервной системы.

Предположение диагноза ЭГПА требует активного поиска системных проявлений, оказывающих влияние на прогноз [36], включая поражение легких, почек, сердца, ЖКТ, периферической нервной системы и последующее регулярное мониторинговое выявление отклонений [37]. Вместе с тем эксперты подчеркивают, что необходимость дополнительного обследования – не повод откладывать начало лечения при наличии жизнеугрожающих проявлений. Поражение почек, сердца и/или ЖКТ в первую очередь ассоциируется с плохим прогнозом и требует неотложного назначения иммуносупрессивной терапии.

Поскольку поражение сердца при ЭГПА встречается часто [38, 39], может протекать асимптомно и является главной причиной летальности пациентов с ЭГПА [26, 40], необходимо исключение сердечной патологии с помощью базовых методов (рентгенография или КТ органов грудной клетки, электрокардиография, трансторакальная эхокардиография, исследование содержания в крови N-концевого мозгового натрийуретического пептида и тропонина I). Магнитно-резонансную томографию и позитронно-эмиссионную томографию сердца относят к более чувствительным методам исследования [41–45], однако их клиническое значение окончательно не установлено.

Появление боли в животе, тошноты, рвоты, диареи, признаков кровотечения из ЖКТ требует выполнения рентгенологического и/или эндоскопического исследования. Поскольку боль в животе практически всегда присутствует у пациентов с поражением ЖКТ [46], обусловленным некротизирующим васкулитом, пациентам без этих симптомов дополнительные обследования не рекомендуются.

Следует выполнять исследование функции почек и мочевого осадка при установлении диагноза и регулярно мониторировать эти показатели 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 полинейропатия. Поскольку поражение глаз при ЭГПА встречается редко, систематический осмотр окулистом не считается обязательным.

Рекомендация 7. Определение ремиссии ЭГПА: отсутствие клинических проявлений заболевания (за исключением астмы и/или поражения верхних дыхательных путей – ВДП).

Были согласованы определения ремиссии и рецидива ЭГПА, обоснование и диагностика которых относятся к ключевым вопросам длительного ведения больных, определяющим этапы лечения ЭГПА. По мнению большинства экспертов, достижение ремиссии не исключает сохранения поддерживающей дозы ГК. Признано, что наличие симптомов поражения ВДП и бронхиальной астмы не обязательно свидетельствует в пользу активности васкулита [25, 26] и эти симптомы следует контролировать отдельно; кроме того, иммуносупрессанты, за исключением ГК, могут не оказывать на них влияния, в отличие от системных проявлений. Максимальная поддерживающая доза преднизолона (ПЗ), которая не исключает ремиссии, окончательно не согласована; по данным экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR), она составляет 7,5 мг/сут [44].

Рекомендация 8. Определение рецидива ЭГПА: манифестация новых проявлений, возобновление или усиление имеющихся симптомов ЭГПА (исключая астму и поражение ВДП), что требует присоединения, изменения или увеличения дозы ГК и/или иммуносупрессантов.

Принято считать, что эскалации иммуносупрессивной терапии не требуется при возобновлении астмы и/или изолированного поражения ВДП, что нередко отмечают у больных ЭГПА при длительном наблюдении, однако генез таких эпизодов может быть различен. Так, временная потеря контроля над астмой при вирусной инфекции может наблюдаться при бронхиальной астме любой этиологии. По мнению большинства экспертов, изолированное обострение астмы или синусита вне зависимости от присутствия периферической эозинофилии не обязательно свидетельствует о рецидиве ЭГПА, однако требует внимательного динамического наблюдения и, возможно, дополнительной терапии имеющихся проявлений.

Периферическая эозинофилия не рассматривается как обязательный критерий развития рецидива, возможны колебания ее выраженности. Это объясняется, с одной стороны, закономерным снижением числа эозинофилов в крови пациентов, получающих ГК, а с другой – возможностью существования тканевой эозинофилии, не сопровождающейся повышением уровня эозинофилов в крови.

Рекомендация 9. Основными препаратами для лечения ЭГПА являются ГК, при наличии органо- или жизнеугрожающих проявлений рекомендованная индукционная доза ПЗ – 1 мг/кг/сут (уровень доказательности А).

В рекомендациях отмечено, что при наличии жизнеугрожающих поражений требуется назначение внутривенных пульсовых введений метилпреднизолона (МП). ПЗ внутрь 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 терапии) до минимальной эффективной дозы или, при возможности, до полной отмены препарата. Требуется персонализированный подход к выбору поддерживающей дозы ГК для предотвращения рецидивов системных проявлений и контроля течения бронхиальной астмы.

В европейском исследовании продемонстрировано, что индекс повреждения АНЦА-СВ определяется продолжительностью применения ГК (наряду с возрастом, тяжестью дебюта и частотой рецидивов заболевания) [47]. В оптимальных условиях с целью профилактики неблагоприятных реакций (НР) ГК доза ПЗ не должна превышать 7,5 мг/сут. Тем не менее, по результатам одного из исследований [26], около 85% больных ЭГПА нуждаются в длительном приеме ПЗ (в среднем в дозе $12,9 \pm 12,5$ мг/сут) для контроля астмы, ринита и/или артралгий, что подтверждает актуальность дальнейшего совершенствования методов лечения ЭГПА.

Рекомендация 10. Пациентам с жизне- и/или органоугрожающими проявлениями (поражением сердца, ЖКТ, центральной нервной системы, тяжелой периферической нейропатией, тяжелым поражением глаз, легочным кровотечением, ГН) требуется индукционная терапия с сочетанием ГК и цитостатиков (в первую очередь циклофосфана) (уровень доказательности В).

В качестве основания для назначения цитостатиков предложено рассматривать наличие одного и более из пяти факторов неблагоприятного прогноза (Five-Factor Score, FFS [48]), включающих: возраст старше 65 лет, уровень креатинина выше 150 ммоль/л, поражение ЖКТ, кардиомиопатию и отсутствие оториноларингологической патологии. Кроме того, такие не вошедшие в шкалу FFS проявления, как легочное кровотечение, поражение органа зрения и фульминантный множественный мононеврит, способны ухудшать общий и функциональный прогноз, также могут быть основанием для назначения цитостатиков, включая циклофосфан (ЦФ).

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/м², но не более 1,2 г). Первые три инфузии ЦФ выполняют с интервалом 2 нед, последующие – один раз в 3 нед. Дозу ЦФ корректируют при наличии почечной недостаточности.

В исследовании CYCLOPS [49] при других нозологических формах АНЦА-СВ, гранулематозе с полиангиитом (ГПА) и микроскопическом полиангиите (МПА) продемонстрировано отсутствие различий в частоте достижения ремиссии при применении ЦФ в режиме ежедневного назначения внутрь или пульсового внутривенного введения. Вместе с тем отмечено, что при использовании пульс-терапии ЦФ чаще наблюдаются рецидивы АНЦА-СВ [50], однако доказательная база этого недостаточна. Приоритетность использования внутривенного

пульсового введения ЦФ связана с повышением приверженности лечению, низкой токсичностью по сравнению с назначением внутрь [51], улучшением отдаленного прогноза за счет уменьшения частоты НР, включая нейтропению, что считается главным фактором уменьшения частоты инфекционных осложнений при внутривенном назначении ЦФ.

При лечении ЦФ необходимо длительно мониторировать возможные НР, включая нейтропению. Как и при ГПА, рассматривают вопрос профилактики пневмоцистной инфекции с помощью ко-тримоксазола [52, 53]. В связи с гонадотоксичностью может осуществляться криоконсервация спермы и лечение женщин аналогом гонадотропин-рилизинг гормона [54].

Рекомендация 11. Поддерживающее лечение (азатиоприном – АЗА – или метотрексатом – МТ) рекомендовано при жизне- и/или органорушающих проявлениях ЭГПА (уровень доказательности С).

После курса индукционной терапии пациентам с жизне- и/или органорушающими проявлениями назначают поддерживающее лечение АЗА или МТ, что, по мнению авторов рекомендаций, способно снизить риск рецидива и дать возможность уменьшить дозу ГК. ЦФ не назначают для поддерживающей терапии в связи с продемонстрированной сопоставимой эффективностью в отношении поддержания ремиссии ГПА и МПА при пероральном применении АЗА или ЦФ [55]. 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 через несколько дней после окончания приема ЦФ внутрь, оптимальная продолжительность поддерживающей терапии не установлена, рекомендовано повторить лечение в течение 18–24 мес после индукции ремиссии.

Рекомендация 12. При отсутствии жизне- и/или органорушающих проявлений может быть назначена монотерапия ГК; дополнительное назначение иммуносупрессантов может рассматриваться при невозможности снижения поддерживающей дозы ПЗ менее 7,5 мг/сут через 3–4 мес или в случаях рецидива (уровень доказательности С).

В основе рекомендации лежит клиническое исследование CHUSPAN [40], в котором изучалась эффективность монотерапии ГК у больных ЭГПА и узелковым полиартериитом без неблагоприятных признаков прогноза (FFS=0) и были получены хорошие результаты: 5-летняя выживаемость пациентов составила 96,7%. Однако в дальнейшем в 1/3 случаев, прежде всего при наличии периферической нейропатии, все же потребовалось дополнительное назначение цитостатиков.

В настоящее время проводится рандомизированное плацебоконтролируемое исследование CHUSPAN 2 по изучению эффективности АЗА в комбинации с ГК у больных с отсутствием неблагоприятных прогностических признаков (FFS=0).

Рекомендация 13. Плазмаферез, как правило, при ЭГПА неэффективен, однако может применяться в отдельных АНЦА-позитивных случаях с быстро прогрессирующим ГН или легочно-почечным синдромом (уровень доказательности D).

Плазмаферез не применяют в качестве рутинного метода лечения ЭГПА, однако он может быть использован

в отдельных случаях, осложненных альвеолярным кровотечением или быстро прогрессирующим ГН, тяжелой почечной недостаточностью [56]. В настоящее время эффективность плазмафереза при АНЦА-СВ вновь активно изучается [57].

Рекомендация 14. РТМ может быть назначен АНЦА-позитивным больным с поражением почек или при рефрактерном течении ЭГПА (уровень доказательности С).

Биологическая анти-В-клеточная терапия РТМ успешно внедрена в качестве индукционного лечения у пациентов с ГПА и МПА [7, 8]. Кроме того, в качестве поддерживающей терапии РТМ продемонстрировал более высокую эффективность, чем АЗА [51]. Однако в клинические исследования РТМ при АНЦА-СВ [7, 8] больные ЭГПА не были включены.

В литературе присутствуют разрозненные сообщения об использовании РТМ при ЭГПА. Интересно, что частота достижения ремиссии при АНЦА-позитивном ЭГПА выше, чем у АНЦА-негативных больных ЭГПА [58]. По данным А. Mohammad и соавт. [59], через 12 мес после начала лечения РТМ улучшение наблюдалось у 36 из 41 (88%) больных ЭГПА, при этом у 20 из них была зафиксирована полная ремиссия. В недавно опубликованном обзоре [60] были собраны 73 случая применения РТМ при ЭГПА, описанные в отдельных наблюдениях или небольших сериях. В большинстве случаев (85%) РТМ назначали в связи с рефрактерным или рецидивирующим заболеванием. Продemonстрирована высокая эффективность РТМ при различных вариантах ЭГПА, лишь у 10,8% пациентов впоследствии наблюдались рецидивы. Серьезные НР, развившиеся в период от 3 мес до 5 лет, в основном были представлены тяжелыми инфекциями и аллергическими реакциями. Имеется сообщение о развитии тяжелого бронхоспазма сразу после первой инфузии РТМ, несмотря на предшествующее внутривенное введение ГК, у одного больного с рефрактерным ЭГПА [61].

Специально для больных ЭГПА разработано проспективное рандомизированное контролируемое исследование РТМ (REOVAS). Несомненно, требуются дальнейшие исследования 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 течении заболевания или у пациентов, которым назначение цитостатиков противопоказано или нежелательно (у молодых пациентов, при поражении мочевого пузыря, при высокой суммарной дозе ЦФ).

Рекомендация 15. Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) может быть назначен в качестве терапии второй линии у пациентов с рефрактерным ЭГПА, получающих ГК 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 (уровень доказательности С).

В единичных и серийных наблюдениях [62, 63] при ЭГПА накоплен положительный опыт применения ВВИГ в высоких дозах (2 г/кг курсами по 2–5 дней, с возможным повторением каждые 3–4 нед). Получены данные об эффективности ВВИГ в случаях резидуальной периферической нейропатии при ЭГПА [64].

Рекомендация 16. *В отдельных случаях в качестве терапии второй или третьей линии может использоваться интерферон α (уровень доказательности C).*

В небольших исследованиях была продемонстрирована эффективность интерферона α при ЭГПА [65], однако его назначение ввиду большого количества НР и кратковременности эффекта [66] может рассматриваться только в качестве резервной терапии второй или третьей линии.

Рекомендация 17. *Антагонисты рецепторов лейкотриенов при наличии показаний могут быть назначены больным с ЭГПА (уровень доказательности B).*

Подчеркнуто, что необходим тщательный контроль при назначении больным с ЭГПА антагонистов рецепторов лейкотриенов. Эксперты обсуждали возможность триггерной роли этих препаратов для развития ЭГПА [67–69], что требует дальнейшего 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 ГК [70].

Рекомендация 18. *Целесообразна вакцинация больных ЭГПА инактивированными вакцинами, антигриппозной и антипневмококковой вакцинами. Живые аттенуированные вакцины противопоказаны пациентам, получающим иммуносупрессанты и/или ПЗ в дозе более 20 мг/сут (уровень доказательности D).*

Учитывая возможную роль экзогенных триггерных факторов в развитии АНЦА-СВ и его рецидивов [71, 72], а также высокую частоту тяжелых инфекционных осложнений лечения, которые становятся причиной летальных исходов в 25% случаев в первые годы после начала заболевания [73], эксперты считают целесообразным рекомендовать вакцинацию больных ЭГПА. В исследовании, в ходе которого большой группе пациентов с аутоиммунными заболеваниями (включая ЭГПА) проводили вакцинацию против вируса гриппа А/Н1N1, отмечены хорошие переносимость и эффективность с отсутствием рецидивов, лишь в некоторых случаях отмечено повышение уровня эозинофилов в крови [74].

Рекомендация 19. *Рекомендовано внедрение образовательных программ для пациентов (уровень доказательности D).*

Образовательные программы для пациентов эффективно помогают расширить знания пациентов о заболевании [75]. Развитие образовательных программ для пациентов может способствовать ранней диагностике рецидивов, диагностике и предупреждению НР и улучшению прогноза.

Рекомендация 20. *Пациентов с поражением периферических нервов и нарушением двигательных функций следует направлять на физиотерапевтическое лечение (уровень доказательности D).*

Физиотерапию рассматривают как рутинный вспомогательный метод при поражении периферических нервов и нарушениях двигательных функций при ЭГПА.

Рекомендация 21. *Пациентам с ЭГПА следует избегать контакта с табачным дымом и раздражающими веществами (уровень доказательности D).*

Аналогичный пункт был включен в рекомендации по лечению бронхиальной астмы [76], поскольку эти факторы способны вызывать обострение бронхиальной астмы и ухудшать функциональное состояние легких.

Рекомендация 22. *Терапию венозных тромбозов и легочной тромбоэмболии проводят в со-*

ответствии с базовыми рекомендациями лечения тромбозов и легочной тромбоэмболии; неизвестно, насколько необходима продолжительная антикоагулянтная терапия пациентам с персистирующим или рецидивирующим течением заболевания (уровень доказательности D).

Хорошо известно, что при АНЦА-СВ повышен риск тромбозов и легочной тромбоэмболии, преимущественно в период активности заболевания [77]. Интересно, что в крупнейшем из опубликованных исследований, посвященных ЭГПА [26], отсутствовали достоверные различия в частоте тромбозов и легочной тромбоэмболии у АНЦА-негативных и АНЦА-позитивных пациентов (20 и 8% соответственно; $p=0,77$).

При лечении тромбоэмболии ветвей легочной артерии и тромбоза глубоких вен применяют антикоагулянтную терапию длительностью 3–6 мес [78]. Для решения вопроса, насколько продолжительная антикоагулянтная терапия требуется пациентам с персистирующим или рецидивирующим течением ЭГПА, в настоящее время накоплено недостаточно опыта.

В представленные рекомендации не были включены, но широко обсуждались вопросы, касающиеся возможности применения при ЭГПА других перспективных методов лечения, которые впоследствии, после накопления достаточной доказательной базы, могут стать фундаментом для новых рекомендаций. К таким препаратам в первую очередь относят меполизумаб (МПМ) – гуманизированные моноклональные антитела к интерлейкину 5 (ИЛ5).

ИЛ5 синтезируется преимущественно CD4+ Th2-лимфоцитами и является ключевым эозинофилопоэтином, стимулирующим продукцию, созревание, дифференцировку, выживание и активацию эозинофилов [79]. Показано, что у больных с ЭГПА CD4+ T-лимфоциты могут вырабатывать ИЛ5 в высоких концентрациях [80], а в дыхательных путях локальная концентрация ИЛ5 при ЭГПА выше, чем у больных астмой [81]. В настоящее время опубликованы результаты двух пилотных исследований [82, 83], в которых была продемонстрирована высокая 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 [30]. Предварительные результаты международного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования МПМ при ЭГПА (ClinicalTrials NCT02020889) еще не опубликованы. При ЭГПА могут рассматриваться и другие ингибиторы ИЛ5 (реслизумаб и бенрализумаб), продемонстрировавшие эффективность в отношении контроля эозинофилии [84, 85].

Другим перспективным направлением терапии ЭГПА считается применение ингибиторов тирозинкиназ – ферментов, играющих важную роль в патогенезе некоторых миелолипролиферативных заболеваний. Ингибитор тирозинкиназы иматиниб одобрен, в частности, для лечения гиперэозинофилии, ассоциированной с мутацией *FIP1L1/PDGFR α* . Накапливаются данные, свидетельствующие в пользу клинической эффективности иматиниба при применении в качестве резервной терапии у пациентов с ЭГПА [86, 87].

Экспертами были выделены наиболее перспективные направления дальнейших исследований самых разных аспектов ЭГПА, которые перечислены ниже.

Актуальные темы дальнейших исследований ЭГПА [9]

- Генетические исследования.
- Экспериментальные модели на животных.
- Маркеры ранней диагностики ЭГПА у пациентов с поздно развившейся астмой.
- Диагностические биомаркеры, позволяющие разграничить эозинофильную астму, васкулит и гиперэозинофильные синдромы.
- Биомаркеры для дифференциальной диагностики обострения астмы и рецидива васкулита.
- Клинические аспекты ЭГПА.
- Совершенствование поддерживающего лечения ЭГПА для снижения дозы ГК.
- Оптимизация лечения больных с персистирующей астмой (МПП, омализумаб, лебрикизумаб).
- Альтернативы ЦФ для лечения больных ЭГПА с наличием неблагоприятных признаков прогноза (FFS).
- Исследование различных лекарственных препаратов, эффективных при некоторых гиперэозинофильных синдромах (например, ингибиторы тирозинкиназы).

- Значение мониторинга больных ЭГПА.
- Оптимизация диагностической стратегии и лечения поражения сердца при ЭГПА.
- Развитие международных регистров больных ЭГПА.

Таким образом, представленные рекомендации 2015 г. стали важным этапом в развитии учения о ЭГПА, что должно способствовать ранней диагностике, повышению эффективности терапии и улучшению общего прогноза при этом заболевании.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. doi: 10.1002/art.37715
2. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(4):634-43. doi: 10.1093/rheumatology/ker150
3. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(12):2306-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket445
4. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):310-7. doi: 10.1136/ard.2008.088096
5. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2012;367(3):214-23. doi: 10.1056/NEJMoa1108735
6. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, et al. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum.* 2004;51(1):92-9. doi: 10.1002/art.20077
7. Jones R, Cohen Tervaert J, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):211-20. doi: 10.1056/NEJMoa0909169
8. 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):221-32. doi: 10.1056/NEJMoa0909905
9. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med.* 2015;26(7):545-53. doi: 10.1016/j.ejim.2015.04.022
10. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):1011-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201531
11. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990;33:1094-100. doi: 10.1002/art.1780330806
12. 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. doi: 10.1097/00005792-198403000-00001
13. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies «Orphelines» Pulmonaires (GERM“O”P). *Medicine (Baltimore).* 1998;77(5):299-312. doi: 10.1097/00005792-199809000-00001
14. Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):607-12. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.019
15. Taylor MR, Keane CT, O'Connor P, et al. The expanded spectrum of toxocaral disease. *Lancet.* 1988;1(8587):692-5. doi: 10.1016/S0140-6736(88)91486-9
16. Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of Strongyloides stercoralis infection. *Clin Infect Dis.* 2001;33(7):1040-7. doi: 10.1086/322707
17. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest.* 2009;135(3):805-26. doi: 10.1378/chest.08-2586
18. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2015 Nov;90(11):1077-89. doi: 10.1002/ajh.24196
19. Emmi G, Silvestri E, Marconi R, et al. First report of FIP1L1-PDGFRα-positive eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Sep;54(9):1751-3. doi: 10.1093/rheumatology/kev242
20. Emmi G, Vaglio A. Comment on: First report of FIP1L1-PDGFRα-positive eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: reply. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Feb;55(2):386. doi: 10.1093/rheumatology/kev397
21. Roufousse F, Garaud S, de Leval L. Lymphoproliferative disorders associated with hypereosinophilia. *Semin Hematol.* 2012 Apr;49(2):138-48. doi: 10.1053/j.seminhematol.2012.01.003
22. Jin JJ, Butterfield JH, Weiler CR. Hematologic malignancies identified in patients with hypereosinophilia and hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(6):920-5. doi: 10.1016/j.jaip.2015.06.009
23. Туркина АГ, Немченко ИС, Чельшева ЕЮ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению миелопрот-

- феративных заболеваний с эозинофилией и идиопатического гиперэозинофильного синдрома. II Конгресс гематологов России, апрель 2014 г. Доступно по ссылке: <http://26reg.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2015/9/18/1442567111.77654-1-5547.pdf> [Turkina AG, Nemchenko IS, Chelysheva EYu, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of myeloproliferative diseases with eosinophilia and idiopathic hypereosinophilic syndrome. II Congress of Hematology Russia, in April 2014 Available from: <http://26reg.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2015/9/18/1442567111.77654-1-5547.pdf>].
24. Choi HK, Liu S, Merkel PA, et al. Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopathic vasculitides: metaanalysis with a focus on antimyeloperoxidase antibodies. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1584-90.
 25. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2926-35. doi: 10.1002/art.21250
 26. 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):270-81. doi: 10.1002/art.37721
 27. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med.* 2003;115:284-90. doi: 10.1016/S0002-9343(03)00359-0
 28. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 2005;143(9):632-8. doi: 10.7326/0003-4819-143-9-200511010-00006
 29. Grayson PC, Monach PA, Pagnoux C, et al. 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):1351-9. doi: 10.1093/rheumatology/keu427
 30. 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):S62-5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.026
 31. Hurst S, Chizzolini C, Dayer JM, et al. Usefulness of serum-eosinophil cationic protein (ECP) in predicting relapse of Churg and Strauss vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(6):784-5.
 32. Dallos T, Heiland GR, Strehl J, et al. CCL17/thymus and activation-related chemokine in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3496-503. doi: 10.1002/art.27678
 33. Vaglio A, Strehl JD, Manger B, et al. IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):390-3. doi: 10.1136/ard.2011.155382
 34. Zwerina J, Bach C, Martorana D, et al. Eotaxin-3 in Churg-Strauss syndrome: a clinical and immunogenetic study. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(10):1823-7. doi: 10.1093/rheumatology/keq445
 35. Polzer K, Karonitsch T, Neumann T, et al. Eotaxin-3 is involved in Churg-Strauss syndrome – a serum marker closely correlating with disease activity. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(6):804-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken033
 36. 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. doi: 10.1097/00005792-199601000-00003
 37. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma – summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:S94-S138. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.029
 38. Стрижаков ЛА, Моисеев СВ, Коган ЕА. Поражение сердца при системных васкулитах: патогенетические звенья, значенные факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений и диагностика. *Терапевтический архив.* 2014;12(2):35-42 [Strizhakov LA, Moiseev SV, Kogan EA. Heart disease in systemic vasculitis: pathogenetic links of the value of risk factors for cardiovascular disease and diagnosis. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2014;12(2):35-42 (In Russ.)].
 39. Hazebroek MR, Kemna MJ, Schalla S, et al. Prevalence and prognostic relevance of cardiac involvement in ANCA-associated vasculitis: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Int J Cardiol.* 2015 Nov 15;199:170-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.087
 40. Samson M, Puechal X, Devilliers H, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun.* 2013;43:60-9. doi: 10.1016/j.jaut.2013.03.003
 41. Marmursztejn J, Guillevin L, Trebossen R, et al. Churg-Strauss syndrome cardiac involvement evaluated by cardiac magnetic resonance imaging and positron-emission tomography: a prospective study on 20 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(4):642-50. doi: 10.1093/rheumatology/kes155
 42. Marmursztejn J, Cohen P, Duboc D, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in Churg-Strauss syndrome. Impact of immunosuppressants on outcome assessed in a prospective study on 8 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(1 Suppl 57):8-13.
 43. Marmursztejn J, Vignaux O, Cohen P, et al. Impact of cardiac-magnetic resonance imaging for assessment of Churg-Strauss syndrome: a cross-sectional study in 20 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(1 Suppl 52): S70-6.
 44. Neumann T, Manger B, Schmid M, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medicine (Baltimore).* 2009;88(4):236-43. doi: 10.1097/MD.0b013e3181af35a5
 45. Dennert RM, van Paassen P, Schalla S, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):627-34. doi: 10.1002/art.27263
 46. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, et al. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(2):115-28. doi: 10.1097/01.md.0000158825.87055.0b
 47. Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. 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):471-81. doi: 10.1093/rheumatology/keu366
 48. 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. doi: 10.1097/MD.0b013e318205a4c6
 49. 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;150:670-80. doi: 10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004
 50. 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;71:955-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200477
 51. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1771-80. doi: 10.1056/NEJMoa1404231
 52. Chung JB, Armstrong K, Schwartz JS, et al. Cost-effectiveness of prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis undergoing immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheum.* 2000;43(8):1841-8. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1841::AID-ANR21>3.0.CO;2-Q
 53. Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(3 Pt 1):795-9. doi: 10.1164/ajrcm.151.3.7881673

54. Somers EC, Marder W, Christman GM, et al. Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2761-7. doi: 10.1002/art.21263
55. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. 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. doi: 10.1056/NEJMoa020286
56. Klemmer PJ, Chalermkulat W, Reif MS, et al. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(6):1149-53. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.08.015
57. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013;14:73. doi: 10.1186/1745-6215-14-73
58. Munoz SA, Gandino IJ, Orden AO, Allievi A. Rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Reumatol Clin.* 2015;11(3):165-9. doi: 10.1016/j.reuma.2014.08.005
59. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis.* 2014 Dec 2. pii: annrheumdis-2014-206095. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206095
60. Fanouriakis A, Kougkas N, Vassilopoulos D, et al. Rituximab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis with severe vasculitic neuropathy: Case report and review of current clinical evidence. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(1):60-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.03.004
61. 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
62. 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):80-7. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61714-0
63. Rutberg SA, Ward DE, Roth BJ. Churg-Strauss syndrome and pregnancy: successful treatment with intravenous immunoglobulin. *J Clin Rheumatol.* 2002;8(3):151-6. doi: 10.1097/00124743-200206000-00007
64. Koike H, Akiyama K, Saito T, et al. 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):752-9. doi: 10.1007/s00415-014-7618-y
65. Tatsis E, Schnabel A, Gross WL. Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 1998;129(5):370-4. doi: 10.7326/0003-4819-129-5-199809010-00004
66. Metzler C, Csernok E, Gross WL, et al. Interferon-alpha for maintenance of remission in Churg-Strauss syndrome: a long-term observational study. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(1 Suppl 57):24-30.
67. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest.* 2000;117(3):708-13. doi: 10.1378/chest.117.3.708
68. Harrold LR, Patterson MK, Andrade SE, et al. Asthma drug use and the development of Churg-Strauss syndrome (CSS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(6):620-6. doi: 10.1002/pds.1353
69. Hauser T, Mahr A, Metzler C, et al. The leucotriene receptor antagonist montelukast and the risk of Churg-Strauss syndrome: a case-crossover study. *Thorax.* 2008;63(8):677-82. doi: 10.1136/thx.2007.087825
70. Nathani N, Little MA, Kunst H, et al. Churg-Strauss syndrome and leukotriene antagonist use: a respiratory perspective. *Thorax.* 2008;63(10):883-8. doi: 10.1136/thx.2007.093955
71. Vanoli M, Gambini D, Scorza R. A case of Churg-Strauss vasculitis after hepatitis B vaccination. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(4):256-7. doi: 10.1136/ard.57.4.256
72. Guillevin L, Guittard T, Bletry O, et al. Systemic necrotizing angitis with asthma: causes and precipitating factors in 43 cases. *Lung.* 1987;165(3):165-72. doi: 10.1007/BF02714432
73. Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C, et al. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(5):323-30. doi: 10.1097/01.md.0000180793.80212.17
74. Kostianovsky A, Charles P, Alves JF, et al. Immunogenicity and safety of seasonal and 2009 pandemic A/H1N1 influenza vaccines for patients with autoimmune diseases: a prospective, monocentre trial on 199 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(1 Suppl. 70):S83-9.
75. Herlyn K, Gross WL, Reinhold-Keller E. Longitudinale Effekte des strukturierten Patientenschulungsprogramms für Vaskulitispatienten. *Z Rheumatol.* 2008;67(3):206-10. doi: 10.1007/s00393-008-0290-9
76. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-73. doi: 10.1183/09031936.00202013
77. Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, et al. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(4):564-7. doi: 10.1136/ard.2008.099051
78. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008;29(18):2276-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehn310
79. Patterson MF, Borish L, Kennedy JL. The past, present, and future of monoclonal antibodies to IL-5 and eosinophilic asthma: a review. *J Asthma Allergy.* 2015 Nov 3;8:125-34. doi: 10.2147/JAA.S74178
80. Gioffredi A, Maritati F, Oliva E, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Front Immunol.* 2014 Nov 3;5:549. doi: 10.3389/fimmu.2014.00549
81. Jakiela B, Szczeklik W, Plutecka H, et al. Increased production of IL-5 and dominant Th2-type response in airways of Churg-Strauss syndrome patients. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Oct;51(10):1887-93. doi: 10.1093/rheumatology/kes171
82. Kim S, Marigowda G, Oren E, et al. Mepolizumab as a steroid sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(6):1336-43. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.028
83. Moosig F, Gross WL, Herrmann K, et al. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 2011;155(5):341-3. doi: 10.7326/0003-4819-155-5-201109060-00026
84. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, et al. A randomized phase 3 study of the efficacy and safety of reslizumab in subjects with asthma with elevated eosinophils. *Eur Respir J.* 2014;44 Suppl 58:299.
85. Pham TH, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med.* 2016 Jan 8. pii:S0954-6111(16)30003-8. doi: 10.1016/j.rmed.2016.01.003
86. Josselin-Mahr L, Werbrouck-Chiraux A, Garderet L, et al. Efficacy of imatinib mesylate in a case of Churg-Strauss syndrome: evidence for the pathogenic role of a tyrosine kinase? *Rheumatology (Oxford).* 2014 Feb;53(2):378-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket261
87. Erre GL, Pardini S, Cuccuru L, et al. Is there a role for imatinib mesylate in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis? *Joint Bone Spine.* 2015 Jan;82(1):72-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.06.004