

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом: этиопатогенез, классификация и клинические фенотипы

Э.Х.Анаев ✉, А.С.Белевский, Н.П.Княжеская

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

Резюме

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) — редкое системное заболевание, которое относится как к гиперэозинофильным состояниям, так и к васкулитам, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), и характеризуемое гранулематозным воспалением. Патогенез ЭГПА остается неясным. Вероятно, это заболевание является Th2-опосредованным, а эозинофилия крови и тканей — его главный диагностический критерий. Отличительные признаки и основные эффекты повреждения органов в случае ЭГПА — это некротизирующий васкулит мелких и средних сосудов, ассоциированный с бронхиальной астмой, и эозинофильная пролиферация. Повреждение эндотелия и воспаление сосудов при ЭГПА вызвано АНЦА путем активации циркулирующих нейтрофилов. В соответствии с обнаружением АНЦА описаны 2 клинических фенотипа заболевания: АНЦА-негативный с проявлениями гиперэозинофилии (например, легочные инфильтраты и кардиомиопатия) и АНЦА-позитивный с клинической картиной васкулита (например, гломерулонефрит, пурпура и множественный мононеврит), подтвержденные по результатам гистологических и геномных исследований. Однако в клинической практике эти два сосуществующих механизма разделить невозможно. **Целью** работы явилось информирование специалистов о современных представлениях об эозинофильных и АНЦА-опосредованных аспектах патогенеза, классификации и клинических фенотипов ЭГПА и перспективах будущих исследований. **Заключение.** Основу развития ЭГПА составляет эозинофильная дисфункция, при которой у пациентов с генетически детерминированной предрасположенностью к распознаванию антигена АНЦА и выявленных аллелях HLA-DQ (*Human Leukocyte Antigen DQ*) вырабатываются аутоантитела к миелопероксидазе, а позднее развивается aberrантный аутоиммунный процесс. Таким образом, для выявления патогенетических механизмов и молекулярной характеристики клинических фенотипов ЭГПА необходимы дальнейшие комплексные постгеномные исследования. При выявлении молекулярных эндотипов и идентификации новых биомаркеров активности и терапевтических мишеней могут улучшиться диагностика ЭГПА и результаты лечения.

Ключевые слова: эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, эозинофилы, гиперэозинофильные синдромы, АНЦА-ассоциированный васкулит, миелопероксидаза, протеиназа-3, клинические фенотипы.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Анаев Э.Х. и соавт., 2023

Для цитирования: Анаев Э.Х., Белевский А.С., Княжеская Н.П. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом: этиопатогенез, классификация и клинические фенотипы. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 393–400. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-4101

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: etiopathogenesis, classification and clinical phenotypes

Eldar Kh. Anaev ✉, Andrey S. Belevskiy, Nadezhda P. Kniajeskaia

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

Abstract

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is a rare systemic disease that can be classified as both a hypereosinophilic condition and an antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis and is characterized by granulomatous inflammation. The pathogenesis of EGPA is not completely understood. It is likely that this disease is Th2-mediated, and blood and tissue eosinophilia serves as the main diagnostic criterion. The hallmarks and main effectors of organ damage in EGPA include asthma-associated necrotizing vasculitis of small-to-medium vessels and eosinophilic proliferation. Endothelial injury and vascular inflammation in EGPA is caused by ANCA via activation of circulating neutrophils. Two clinical phenotypes of the disease have been described based on the detection of ANCA: ANCA-negative with manifestations of hypereosinophilia (for example, pulmonary infiltrates and cardiomyopathy) and ANCA-positive with clinical signs of vasculitis (for example, glomerulonephritis, purpura, and mononeuritis multiplex). Both phenotypes were confirmed by histological and genomic research. However, these two coexisting mechanisms cannot be separated in clinical practice. **The aim** of the article is to present current knowledge of eosinophilic and ANCA-mediated aspects of the pathogenesis, classification and clinical phenotypes of EGPA, and consider prospects for future research. **Conclusion.** The development of EGPA is based on eosinophilic dysfunction. This dysfunction means that patients with a genetically determined predisposition to recognize the ANCA antigen and with HLA-DQ (human leukocyte antigen DQ) alleles produce anti-myeloperoxidase autoantibodies and later develop an aberrant autoimmune process. Further comprehensive post-genomic studies are needed to identify the pathogenetic mechanisms and characterize molecular features of EGPA clinical phenotypes. The elaboration of molecular endotypes will lead to the identification of new activity biomarkers and therapeutic targets that can improve the diagnosis of EGPA and the treatment outcomes.

Key words: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, eosinophils, hypereosinophilic syndromes, ANCA-associated vasculitis, myeloperoxidase, proteinase-3, clinical phenotypes.

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

Funding. The study was not sponsored.

© Anaev E.Kh. et al., 2023

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) представляет собой полисистемное заболевание иммунной системы, характеризующееся некротическим воспалением сосудов мелкого и среднего калибра и наличием циркулирующих аутоантител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) [1, 2]. Наряду с гранулематозом с полиангиитом (ГПА) и микроскопическим полиангиитом (МПА) он относится к АНЦА-ассоциированным васкулитам (ААВ), но отличается наличием у пациентов тяжелой бронхиальной астмы (БА), эозинофилии периферической крови и риносинусита [1, 3].

Впервые ЭГПА описан в 1951 г. Джейкобом Чаргом и Лорой Стросс (Нью-Йорк, США). Термин «аллергический гранулематоз и ангиит» появился на основании результатов аутопсии пациентов ($n = 13$). У всех пациентов наблюдались тяжелая БА, лихорадка, эозинофилия крови и признаки гранулематозного некротизирующего васкулита [4]. Диагностические критерии заболевания поначалу включали 3 признака: эозинофильная инфильтрация, некротический васкулит мелких и средних сосудов, образование внесосудистой гранулемы. Поскольку у пациентов наблюдался широкий разброс симптомов и не всегда обнаруживались все перечисленные критерии, в 1984 г. предложено определение синдрома Чарга–Стросс, основанное на наличии БА, эозинофилии крови ($> 1\,500$ клеток / мкл) и васкулита с поражением как минимум 2 внегочечных органов [5]. Недостатком этого подхода стала запоздалая диагностика заболевания — из-за ожидания поражения ≥ 2 органов могли быть пропущены ранние признаки болезни с более благоприятным прогнозом.

Американской коллегией ревматологов (*American College of Rheumatology — ACR*) в 1990 г. предложены новые классификационные критерии. Для диагностики заболевания необходимо было наличие у пациента хотя бы 4 из следующих 6 признаков: БА, мигрирующие легочные инфильтраты, поражение околоносовых пазух, моно- или полинейропатия, эозинофилия периферической крови ($> 10\%$), эозинофильные инфильтраты в биоптатах тканей [6]. Специфичность данных диагностических критериев составила 99,7 %, чувствительность — 85 %.

На Международной конференции в Чепел-Хилле (США, штат Северная Каролина) в 1994 г. выработан консенсус, в котором синдром Чарга–Стросс определен как «эозинофильное гранулематозное воспаление, поражающее дыхательные пути, и некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибра, связанный с БА и эозинофилией периферической крови» [6]. Это определение исключало необходимость проведения биопсии и, следовательно, возможность выявлять ранние случаи болезни при БА и эозинофилии крови.

В 2012 г. номенклатура системных васкулитов была пересмотрена, название «синдром Чарга–Стросс» было заменено на термин «ЭГПА» и заболевание стало относиться к ААВ.

Этиология

Точная этиология заболевания неизвестна. В последнее время предпринимаются попытки классифицировать клинические фенотипы ЭГПА по наличию или отсутствию васкулита, что несколько противоречит номенклатуре. Как правило, АНЦА-позитивные пациенты (около 40 %) имеют фенотип васкулита, у них чаще наблюдаются миалгия, мигрирующая полиартралгия, потеря массы тела, множественный мононеврит (МН) и поражение почек в виде серповидного или некротизирующего гломерулонефрита. И наоборот, серонегативные пациенты, как правило, имеют эозинофильный фенотип, у них чаще встречается кардиомиопатия [3].

Однако наличие АНЦА — не абсолютный показатель тяжести васкулита. По данным исследования *V.Cottin et al.* показано, что около 47 % пациентов с ЭГПА имели серонегативный васкулит, 29 % — положительные АНЦА к миелопероксидазе (МПО) без васкулита, и, вероятно, у 41 % всех пациентов наблюдался не васкулит, а эозинофильная инфильтрация тканей [7]. Поэтому авторами предложено выделение подгруппы ЭГПА с признаками васкулита.

Фенотипы васкулита

Характерные отличия:

- подтвержденный биопсией некротизирующий васкулит любого органа;
- подтвержденный биопсией некротизирующий или серповидный гломерулонефрит;
- пальпируемая пурпура;
- альвеолярное кровоизлияние;
- коронарный артериит, вызывающий инфаркт миокарда.

Суррогаты:

- гематурия с цилиндрами ($> 10\%$), дисморфные эритроциты и / или белок в моче;
- лейкоцитокластический капиллярит;
- МН;
- наличие АНЦА.

Остальные пациенты имеют эозинофильный фенотип БА. Важно распознать эту группу на ранней стадии, особенно при наличии миокардита без других признаков васкулита. Чрезмерная зависимость от наличия васкулита для диагностики ЭГПА может привести к пропуску пациентов с эозинофильной БА, для которых эффективна своевременно начатая таргетная терапия.

Роль Th2-клеток

Существуют различные теории, что именно запускает аномальный иммунный ответ Th2-типа при ЭГПА — аллергия, инфекции микробных пептидов, лекарственные препараты. Предположения об аллергии

не подтвердились, несмотря на высокие уровни IgE: по данным исследований показано, что гиперчувствительность к аллергенам имеется лишь в 30 % случаев. Позже была предложена теория суперантигенов, которые активируют олигоклональный рост определенных субпопуляций Т-клеток при ЭГПА [8]. Имеются данные о колонизации дыхательных путей аспергиллами или актиномицетами. Также сообщалось о влиянии на развитие ЭГПА некоторых лекарственных препаратов, включая гидралазин, левамизол, миноциклин, макролиды, сульфаниламиды, пропилтиоурацил и дифенилгидантоин [9–12].

В ходе анализа базы данных Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (*Food and Drug Administration – FDA*) в 1996–2003 гг. появилось предположение о возможной связи между возникновением ЭГПА и применением ингибиторов лейкотриенов (монтелукаст, зафирлукаст): у пациентов с ЭГПА ($n = 181$) подозревались фармакологические триггеры, 90 % этих пациентов получали антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР). Хотя согласно некоторым утверждениям, это могла быть манифестация болезни на фоне отмены глюкокортикостероидов (ГКС) при тяжелой БА после начала приема АЛР [13], следует все-таки рассмотреть вопрос об отмене АЛР в связи с их потенциальной ролью в патогенезе ЭГПА у пациентов с эозинофильной БА и мультисистемным поражением.

Патогенетическая роль Т-клеток в aberrантном иммунном ответе при ЭГПА была дополнительно доказана наличием их специфических клональных субпопуляций, а также частыми родственными ал-

лелями HLA (*Human Leukocyte Antigen*): HLA-DRB1 04 и HLA-DRB1 07 [14]. Кроме того, наблюдается повышенное содержание в сыворотке интерлейкина (IL)-10, который опосредует ингибирование Th1-ответа, тем самым усиливая дифференцировку Th2-клеток. Этот феномен особенно характерен для серонегативного фенотипа ЭГПА [15].

Эпидемиология

ЭГПА – самый редкий ААВ: его предполагаемая распространенность во всем мире – 10,7–14,1 случаев на 1 млн взрослого населения. В целом в Европе ежегодная заболеваемость им составляет 5–42 случая на 1 млн взрослых. По имеющимся данным, в Германии фиксируется 7–14 случаев, а в Австралии – 22,3 случая на 1 млн взрослых. При установлении диагноза средний возраст пациентов составляет 40–50 лет, но имеются данные об ЭГПА в разных возрастных группах (4–74 года). Гендерные различия заболеваемости не описаны [16, 17].

В отличие от васкулитов мелких сосудов (пурпура Шенлейна–Геноха, болезнь Кавасаки), ААВ у детей встречаются редко. Положительные АНЦА при ЭГПА имеют около 25 % детей. Независимо от возраста, у пациентов с этим заболеванием значительно повышен уровень эозинофилов и IgE. Однако клинически у детей с ЭГПА наблюдается более высокая частота кардиомиопатий и легочных инфильтратов, чем у взрослых, и редко развивается множественный МН. Более высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний при ЭГПА увеличивает смертность как в детском возрасте, так и у взрослых [5].

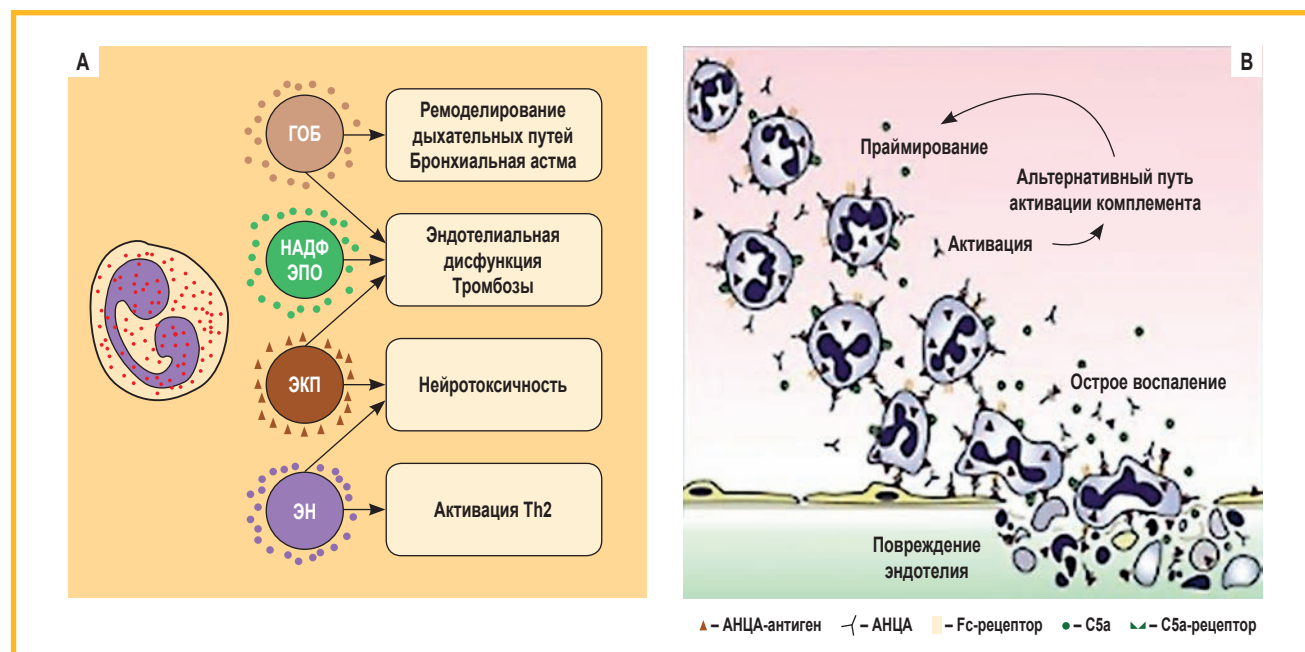


Рис. 1. Механизмы иммунопатогенеза эозинофильного гранулематоза с полиангиитом: А – опосредованные эозинофилами; Б – опосредованные аутоантителами к цитоплазме нейтрофилов

Примечание: ГОБ – главный основной белок; НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат; ЭПО – эозинофильная пероксидаза; ЭКБ – эозинофильный катионный белок; ЭН – эозинофильный нейротоксин; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

Figure 1. Mechanisms of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis immunopathogenesis: A, mediated by eosinophils; B, mediated by antineutrophil cytoplasmic antibody

Патофизиология

Иммунопатогенез ЭГПА характеризуется либо повреждением, опосредованным эозинофилами, либо деструкцией эндотелия, вызванной АНЦА (рис. 1) [18].

Патогенез ЭГПА, опосредованный эозинофилами, показан на рис. 1А. Белки эозинофильных гранул — высококатионные соединения, обладающие сильной цитотоксичностью. Главный основной белок (ГОВ) связан с ремоделированием дыхательных путей и БА, фиброгенезом и прокоагулянтной активностью. НАДФН-оксидаза и эозинофильная пероксидаза (ЭПО) продуцируют активные формы кислорода, которые способствуют эндотелиальной дисфункции и тромбозу. Эозинофильный катионный белок (ЭКБ) обладает кардиотоксичностью и прокоагулянтной активностью, вызывает дегенерацию нервных волокон. Эозинофильный нейротоксин (ЭН) обладает выраженным нейротоксическим действием *in vivo*.

Предполагаемая последовательность повреждения эндотелия, опосредованного нейтрофилами, представлена на рис. 1В. Циркулирующие нейтрофилы активируются АНЦА, воспалительными цитокинами и фактором комплемента C5a. Прайминг индуцирует воздействие антигенов АНЦА на поверхность нейтрофилов. Циркулирующие АНЦА связываются с антигенами через фрагмент F(ab)2, происходит активация нейтрофилов посредством взаимодействия с рецептором Fc. Активированные нейтрофилы высвобождают цитотоксические ферменты и факторы, которые активируют альтернативный путь комплемента, продуцируя C5a, который далее усиливает праймирование нейтрофилов. АНЦА-активированные нейтрофилы маргинируют и проникают в стенку сосуда, где подвергаются окислительному взрыву, дегрануляции, нетозу и некрозу, вызывая повреждение эндотелия.

Эозинофилы

Начальный Th2-опосредованный иммунный ответ провоцирует скопление эозинофилов по краю воспаления. Привлечение и активация эозинофилов являются следствием повышенного синтеза, усиленной экстравазации и длительного выживания в тканях-мишенях. IL-3 и IL-5, продуцируемые Th2-лимфоцитами, являются ключевыми регуляторами созревания и миграции эозинофилов, а также их выживания в крови. Содержание IL-5 в сыворотке тесно коррелирует с активностью болезни и снижается после начала иммуносупрессивной терапии [19].

При активации Th2-цитокинов эпителиальные и эндотелиальные клетки секретируют специфичные для эозинофилов хемокины, такие как эотаксин-3 (CCL26), CCL17 и CCL22, которые действуют на CCR4-рецепторы, облегчая привлечение эозинофилов и эффекторных Th2-клеток к органам-мишеням и тем самым усиливая иммунный ответ [20]. В ряде исследований выявлен повышенный уровень эотаксина-3 в сыворотке и поэтому предложе-

но использовать его в качестве маркера активности ЭГПА [21].

Гистологические данные при ЭГПА характеризуются наличием эозинофильных инфильтратов в стенках мелких и средних кровеносных сосудов и внесосудистых тканевых пространствах. При ЭГПА с остро возникшими легочными проявлениями жидкость бронхоальвеолярного лаважа богата эозинофилами, как при острой или хронической идиопатической эозинофильной пневмонии. Также наблюдаются внесосудистые эозинофильные гранулемы, особенно в желудочно-кишечном тракте [22].

Эозинофилы выделяют катионные белки (ЭКП, ЭПО, ГОВ и ЭН), непосредственно участвующие в повреждении тканей, и цитокины, такие как IL-1, IL-3, IL-5, трансформирующий фактор роста бета и фактор роста эндотелия сосудов. IL-5, в свою очередь, играет главную роль в созревании, дифференцировке и выживании эозинофилов [23]. Но это не единственный медиатор эозинофильной инфильтрации тканей, о чем свидетельствует наличие в тканях ГОВ, вызывающего резкое снижение уровня IL-5, несмотря на лечение меполизумабом. IL-4 и IL-13 также являются потенциальными цитокинами иммунного ответа Th2-профиля и могут играть важную роль в инфильтрации тканей и дегрануляции эозинофилов [24]. Эозинофилы периферической крови при ЭГПА экспрессируют поверхностные маркеры активации, такие как CD69 и CD25, наряду с одновременным повышением IL-5 и ЭКП в сыворотке [25].

АНЦА

Примерно у 40 % пациентов с ЭГПА наблюдается повышенный уровень перинуклеарных антител (p-ANCA). Уровень цитоплазматических антител со специфичностью к нейтрофильной протеиназе-3 (c-ANCA) также может быть повышен, хотя и гораздо реже. В зависимости от этого ЭГПА подразделяется на 2 подтипа — АНЦА-позитивный и АНЦА-негативный. Клинический фенотип при этом характеризуется повреждением, опосредованным эозинофилами или АНЦА, или комбинации обоих механизмов (рис. 2) [18]. Наличие АНЦА коррелирует с повышенной частотой быстро прогрессирующего малоиммунного гломерулонефрита, множественного МН и подтвержденного биопсией васкулита. Поражение легких является результатом преимущественно эозинофильного поражения и васкулита различных органов. У больных этой группы также чаще встречаются альвеолярные кровоизлияния.

Гипотеза двух субпопуляций в клиническом фенотипировании ЭГПА была подтверждена независимыми исследованиями. Так, при инфузии МПО АНЦА диким мышам с «выключенным» геном *Rag2* наблюдалось развитие тяжелого некротического и серповидного гломерулонефрита [26]. Выявлена повышенная частота гена *HLA-DRB4* у АНЦА-позитивных пациентов с ЭГПА. Получены доказательства роли Th17-лимфоцитов в возникновении и поддержании васкулита, особенно дисбаланса между Th17 и Treg-



Рис. 2. Преобладание поражения различных органов и систем при серонегативном и серопозитивном эозинофильном гранулематозе с полиангиитом

Примечание: АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела; ЭГПА — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом.

Figure 2. The predominance of damage to various organs and systems in seronegative and seropositive eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

клетками [27]. Однако повреждение эндотелия при ААВ опосредовано нейтрофилами с образованием активных форм кислорода и протеолитических ферментов из гранул цитоплазмы [28].

История болезни и физикальные данные

Клинические проявления ЭГПА — следствие эозинофильной инфильтрации тканей или васкулита мелких и средних сосудов. Течение болезни характеризуется тремя фазами, которые не обязательно имеют четкое проявление и в ряде случаев даже могут пересекаться.

В первой, продромальной фазе обычно наблюдаются недомогание, лихорадка, мигрирующие артралгии и потеря массы тела, а также тяжелая БА, которая не контролируется базисной терапией. Распространенная миалгия и полиартралгия зарегистрированы у 37–57 % пациентов с ЭГПА, особенно в начале заболевания. Со стороны верхних дыхательных путей часто встречаются проявления хронического риносинусита (47–93 %) и полипоза носа (62–77 %). Однако наблюдаемые при ГПА гранулемы носа, эрозии, корки и носовые кровотечения отсутствуют при ЭГПА.

Вторая фаза характеризуется эозинофильными инфильтратами в органах-мишенях наряду с эозинофилией периферической крови. Обычно выявляются небольшие инфильтраты в периферических отделах легких, эозинофильный гастроэнтерит и серозный выпот.

Васкулит характеризует III фазу, и его развитие может занять от 3 до 9 лет с момента начала БА. Отличительная черта этой фазы — неврологические симптомы.

Респираторные проявления

Несмотря на разнообразие клинических проявлений заболевания, БА в продромальной фазе ЭГПА встречается в 96–100 % случаев и обычно манифестирует в возрасте 35–50 лет. У пациентов с ЭГПА, как правило, развивается БА с эозинофильным фенотипом, в большинстве случаев она сопровождается риносинуситом и полипозом носа. Хронический ринит является наиболее частым внелегочным проявлением, встречающимся примерно у 75 % больных ЭГПА.

БА в таких случаях имеет прогрессирующее течение и часто стероидозависимая. До 75 % пациентов нуждаются в терапии системными ГКС для достижения контроля над БА до постановки диагноза ЭГПА. Были предположения о том, что некоторые препараты для лечения БА, такие как АЛР, провоцируют начало ЭГПА. В настоящее время считается, что эти препараты позволяют снизить дозу ГКС у стероидозависимых пациентов, но при этом могут появляться симптомы васкулита. Даже при достижении медикаментозного контроля над другими системными проявлениями ЭГПА БА, как правило, остается неконтролируемой, что негативно сказывается на качестве жизни пациентов.

Помимо аллергических проявлений со стороны верхних дыхательных путей и эозинофильной БА, бронхолегочные симптомы могут быть связаны с эозинофильной инфильтрацией легочной ткани и васкулитом. В первых 2 клинических фазах болезни обычно наблюдаются транзиторные легочные инфильтраты и эозинофилия, тогда как в III фазе чаще встречаются некротизирующий васкулит и гранулема. Альвеолярное кровоизлияние преимущественно наблюдается у серопозитивных пациентов с ЭГПА, хотя и намного реже, чем у больных ГПА.

Сердечно-сосудистые заболевания

Поражение сердца чаще встречается при АНЦА-негативном фенотипе ЭГПА и выявляется в среднем у 62 % пациентов, хотя кардиальные симптомы наблюдаются в 26 % случаев. Оно вызвано как медиаторами, высвобождаемыми из активированных эозинофилов, так и васкулитом коронарных артерий и поражением миокарда. Миокардит, в свою очередь, приводит к поствоспалительному кардиосклерозу и рестриктивной кардиомиопатии с развитием застойной сердечной недостаточности. Спектр клинических проявлений варьируется от ишемической болезни сердца, первичных аритмий, кардиомиопатии, острого констриктивного перикардита и миокардита до эозинофильного перикардального выпота. Использование эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии позволяет своевременно выявить патологию сердца, в т. ч. необратимый хронический

фиброз и кардиомиопатию, даже вне активной фазы заболевания. При отсутствии лечения сердечные проявления при ЭГПА связаны с плохим прогнозом и высокой смертностью [29].

Поражение желудочно-кишечного тракта

Наиболее часто при ЭГПА встречаются эозинофильный гастроэнтерит и мезентериальный васкулит. Они приводят к неспецифическим симптомам (боль в животе, тошнота, рвота и диарея), вплоть до тяжелых осложнений, таких как кровотечение или кишечная непроходимость, вызванная подслизистыми узловатыми образованиями. Васкулит мезентериальных сосудов приводит к ишемии кишечника, образованию язв в слизистой оболочке и даже ее перфорации, что требует проведения диагностической лапаротомии. Поражение серозных оболочек может вызывать эозинофильный асцит и перитонит. Редкие проявления включают некротический некалькулезный холедистит, панкреатит и эозинофильное заболевание печени [30].

Патология почек

Поражение почек встречается у 25 % пациентов с ЭГПА, но возникает реже, чем при ГПА [31]. Наиболее частым его проявлением является некротизирующий серповидный гломерулонефрит, хотя могут наблюдаться очаговое склерозирующее заболевание, IgA-нефропатия или эозинофильный интерстициальный нефрит. Симптомом поражения почек также служит артериальная гипертензия, которая наблюдается у 10–30 % пациентов с ЭГПА [22]. В целом морфологическая картина не патогномонична и зачастую не позволяет отличить ЭГПА от других васкулитов, если он не сочетается с эозинофильной БА, эозинофилией или другими системными проявлениями.

Поражение нервной системы

Патология нервной системы относится к наиболее частым проявлениям и наблюдается примерно у 40 % больных ЭГПА. Васкулит центральной нервной системы (ЦНС), вызывающий церебральные инфаркты или кровоизлияния, составляет 10–39 % неврологических нарушений при ЭГПА [32]. В результате множественного МН или смешанной сенсомоторной периферической нейропатии могут возникать парезы (повисание) стопы или запястья. Наиболее часто в поражение вовлекаются общий малоберцовый и внутренний подколенный нервы, а также лучевые и локтевые нервы [28]. Периферическая нейропатия наблюдается в 75–80 % случаев. Параличи черепно-мозговых нервов встречаются редко, но описаны поражение зрительного, глазодвигательного, отводящего и преддверно-улиткового черепных нервов: в частности, ишемический неврит зрительного нерва — наиболее распространенное поражение краиниальной нейропатии. Предполагается также, что

вегетативные нейропатии являются основной причиной сердечной аритмии у пациентов с ЭГПА [33].

Неврологические симптомы не влияют на выживаемость пациентов, но значительно ухудшают физическую активность и качество жизни. Большинство из них, за исключением васкулита ЦНС, хорошо купируются стандартной терапией. При хронической резидуальной периферической нейропатии у пациентов с ЭГПА эффективно применение внутривенного иммуноглобулина [34].

Другие органы

Дерматологические проявления наблюдаются у большей части больных ЭГПА. Нетромбоцитопеническая пальпируемая пурпура — наиболее частое кожное проявление. Также на коже обнаруживаются внесудистые гранулемы и изменения, характерные для лейкоцитокластического васкулита. Наблюдаются узелки на коже головы, уртикарная сыпь, инфаркты кожи и ретикулярные ливедо.

Среди менее распространенных поражений других органов встречаются окклюзия центральной артерии сетчатки и вен, тромбоэмболия, поражение слюнных желез или васкулит молочной железы [35].

Заключение

ЭГПА представляет собой мультисистемное заболевание с двоякими патофизиологическими механизмами, основанными на эозинофильном или АНЦА-ассоциированном повреждении мелких и средних сосудов. Трудноконтролируемая, несмотря на традиционную терапию, эозинофильная БА в течение нескольких месяцев, риносинусит, кардиомиопатия, патология почек или ЖКТ позволяют заподозрить наличие у пациента ЭГПА. В клинической практике обычно не происходит четкого разделения этого заболевания на фенотипы (АНЦА-негативный и АНЦА-позитивный), т. к. в обеих подгруппах имеются общие клинические, патологические и генетические особенности. Например, признаки, типичные для васкулита, такие как гломерулонефрит или полинейропатия, могут наблюдаться и при АНЦА-негативном, и при АНЦА-позитивном фенотипе ЭГПА. Или у одних пациентов преобладают тяжелые астматические проявления, а у других в анамнезе имеется аллергия, независимо от АНЦА-статуса.

Можно предположить, что в основе развития ЭГПА лежит эозинофильная дисфункция, при которой у пациентов с генетически детерминированной предрасположенностью к распознаванию антигена АНЦА и имеющих HLA-DQ-аллели, вырабатываются аутоантитела к МПО, а позднее развивается aberrантный аутоиммунный процесс. Кроме того, не следует переоценивать клиническое значение наличия АНЦА. Необходимы дальнейшие комплексные постгеномные исследования (эпигеномика, транскриптомика, протеомика и метаболомика) для выявления патогенетических механизмов и молекулярной характеристики клинических фенотипов ЭГПА. Выявление молеку-

лярных эндотипов позволит идентифицировать новые биомаркеры активности болезни и терапевтические мишени, которые могут улучшить диагностику и результаты лечения пациентов с ЭГПА.

Литература / References

- Furuta S., Iwamoto T., Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol. Int.* 2019; 68 (4): 430–436. DOI: 10.1016/j.alit.2019.06.004.
- Vaglio A., Buzio C., Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy.* 2013; 68 (3): 261–273. DOI: 10.1111/all.12088.
- Nguyen Y., Guillemin L. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 39 (4): 471–481. DOI: 10.1055/s-0038-1669454.
- Churg J., Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am. J. Pathol.* 1951; 27 (2): 277–301. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1937314/>
- Lanham J.G., Elkon K.B., Pusey C.D., Hughes G.R. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1984; 63 (2): 65–81. DOI: 10.1097/00005792-198403000-00001.
- Jennette J.C., Falk R.J., Andrasik K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37 (2): 187–192. DOI: 10.1002/art.1780370206.
- Cottin V., Bel E., Bottero P. et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): a study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmun. Rev.* 2017; 16 (1): 1–9. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.09.018.
- Rolla G., Guida G., Heffler E. Churg-Strauss syndrome: still a clinical challenge. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2007; 3 (6): 833–837. DOI: 10.1586/1744666X.3.6.833.
- Pendergraft W.F.3rd, Niles J.L. Trojan horses: drug culprits associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) vasculitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014; 26 (1): 42–49. DOI: 10.1097/BOR.000000000000014.
- Wechsler M.E., Wong D.A., Miller M.K., Lawrence-Miyasaki L. Churg-Strauss syndrome in patients treated with omalizumab. *Chest.* 2009; 136 (2): 507–518. DOI: 10.1378/chest.08-2990.
- Hubner C., Dietz A., Stremmel W. et al. Macrolide-induced Churg-Strauss syndrome in a patient with atopy. *Lancet.* 1997; 350 (9077): 563. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)63139-x.
- Wallace Z.S., Stone J.H. Personalized medicine in ANCA-associated vasculitis ANCA specificity as the guide? *Front Immunol.* 2019; 10: 2855. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02855.
- Bibby S., Healy B., Steele R. et al. Association between leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of the FDA AERS database. *Thorax.* 2010; 65 (2): 132–138. DOI: 10.1136/thx.2009.120972.
- Vaglio A., Martorana D., Maggiore U. et al. HLA-DRB₄ as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (9): 3159–3166. DOI: 10.1002/art.22834.
- Schönermarck U., Csernok E., Trabandt A. et al. Circulating cytokines and soluble CD₂₃, CD₂₆ and CD₃₀ in ANCA-associated vasculitides. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2000; 18 (4): 457–463. Available at: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=1642>
- Harrold L.R., Andrade S.E., Go A.S. et al. Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. *J. Rheumatol.* 2005; 32 (6): 1076–1080. Available at: <https://www.jrheum.org/content/32/6/1076>
- Hellmich B., Holle J., Moosig F. [Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: update on classification and management]. *Z. Rheumatol.* 2022; 81 (4): 286–299. DOI: 10.1007/s00393-021-01153-6 (in German).
- Acharya K.R., Ackerman S.J. Eosinophil granule proteins: form and function. *J. Biol. Chem.* 2014; 289 (25): 17406–17415. DOI: 10.1074/jbc.R113.546218.
- Thiel J., Troilo A., Salzer U. et al. Rituximab as induction therapy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis refractory to conventional immunosuppressive treatment: a 36-month follow-up analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5 (6): 1556–1563. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.07.027.
- Dallos T., Heiland G.R., Strehl J. et al. CCL₁₇/thymus and activation-related chemokine in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (11): 3496–3503. DOI: 10.1002/art.27678.
- Zwerina J., Bach C., Martorana D. et al. Eotaxin-3 in Churg-Strauss syndrome: a clinical and immunogenetic study. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50 (10): 1823–1827. DOI: 10.1093/rheumatology/keq445.
- Guillemin L., Cohen P., Gayraud M. et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore).* 1999; 78 (1): 26–37. DOI: 10.1097/00005792-199901000-00003.
- Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Легочные эозинофилии: диагностика, подходы к терапии. *Пульмонология.* 2012; (4): 106–115. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-4-106-115. / Анаев Е.Х., Чучалин А.Г. [Pulmonary eosinophilias, diagnosis and therapy approach]. *Пульмонология.* 2012; (4): 106–115. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-4-106-115 (in Russian).
- Kiene M., Csernok E., Müller A. et al. Elevated interleukin-4 and interleukin-13 production by T cell lines from patients with Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001; 44 (2): 469–473. DOI: 10.1002/1529-0131(200102)44:2<469::AID-ANR66>3.0.CO;2-0.
- Tsukadaira A., Okubo Y., Kitano K. et al. Eosinophil active cytokines and surface analysis of eosinophils in Churg-Strauss syndrome. *Allergy Asthma Proc.* 1999; 20 (1): 39–44. DOI: 10.2500/108854199778681486.
- Hsieh S.C., Yu H.S., Cheng S.H. et al. Anti-myeloperoxidase antibodies enhance phagocytosis, IL-8 production, and glucose uptake of polymorphonuclear neutrophils rather than anti-proteinase 3 antibodies leading to activation-induced cell death of the neutrophils. *Clin. Rheumatol.* 2007; 26 (2): 216–224. DOI: 10.1007/s10067-006-0285-3.
- Nogueira E., Hamour S., Sawant D. et al. Serum IL-17 and IL-23 levels and autoantigen-specific Th₁₇ cells are elevated in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25 (7): 2209–2217. DOI: 10.1093/ndt/gfp783.
- Ewert B.H., Jennette J.C., Falk R.J. Anti-myeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells. *Kidney Int.* 1992; 41 (2): 375–383. DOI: 10.1038/ki.1992.52.
- Knockaert D.C. Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases. *Eur. Heart J.* 2007; 28 (15): 1797–1804. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm193.
- Boggi U., Mosca M., Giulianotti P.C. et al. Surviving catastrophic gastrointestinal involvement due to Churg-Strauss syndrome: report of a case. *Hepatogastroenterology.* 1997; 44 (16): 1169–1171.
- Pagnoux C., Guillemin L. Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Curr. Opin. Rheumatol.* 2010; 22 (1): 21–28. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328333390b.
- Zhang W., Zhou G., Shi Q. et al. Clinical analysis of nervous system involvement in ANCA-associated systemic vasculitides. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2009; 27 (1, Suppl. 52): S65–69. Available at: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=162>
- Oiwa H., Mokuda S., Matsubara T. et al. Neurological complications in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): the roles of history and physical examinations in the diagnosis of EGPA. *Intern. Med.* 2017; 56 (22): 3003–3008. DOI: 10.2169/internalmedicine.8457-16.
- Koike H., Akiyama K., Saito T. et al. 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. DOI: 10.1007/s00415-014-7618-y.
- Nishiyama H., Tajiri T., Yamabe T. et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis presenting with central retinal artery occlusion during treatment with anti-interleukin-5 receptor monoclonal antibody. *Intern. Med.* 2021; 60 (22): 3631–3634. DOI: 10.2169/internalmedicine.7027-21.

Поступила: 06.06.22

Принята к печати: 04.10.22

Received: June 06, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

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

Eldar Kh. Anaev, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 780-08-43; e-mail: el_anaev@hotmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>)

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-09-27; e-mail: pulmobas@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 965-09-27; e-mail: pulmobas@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

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

Nadezhda P. Knyazhetskaya, Candidate of Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 780-08-43; e-mail: kniajeskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>)

Участие авторов

Анаев Э.Х. — подготовка статьи и ее доработка

Белевский А.С. — утверждение окончательного варианта текста

Княжеская Н.П. — редактирование текста

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

Authors Contribution

Anaev E.Kh. — preparation of the article and its revision

Belevskiy A.S. — approval of the final version of the text

Kniajeskaia N.P. — text editing

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