

ЗАГВОЗДКИНА

ЕВГЕНИЯ СЕРГЕЕВНА

**КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ, РОЛЬ АНТИТЕЛ К ЦИТОПЛАЗМЕ
НЕЙТРОФИЛОВ И ЭОТАКСИНА-3 В ОЦЕНКЕ АКТИВНОСТИ И
ВЫБОРЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ГРАНУЛЕМАТОЗА
С ПОЛИАНГИИТОМ (ЧЁРГА-СТРАУСС)**

14.01.04 –внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Научный руководитель:

Д.м.н., профессор кафедры
внутренних, профессиональных болезней и
пульмонологии медико-профилактического
факультета

Моисеев Сергей Валентинович

Официальные оппоненты:

Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
ревматологии ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России

Бадочкин Владимир Васильевич

Д.м.н., профессор кафедры
внутренних болезней ИПК ФМБА России,
заведующий пульмонологическим
отделением ФНКЦ
ФМБА России

Аверьянов Александр Вячеславович

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии»
Защита состоится «27» апреля 2017 года на заседании диссертационного совета Д 212.203.18 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61; Городская клиническая больница № 64).
С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).
Автореферат разослан «___» 2017 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Киякбаев Г.К.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), или синдром Чёрга-Страусс, - это системный АНЦА-ассоциированный васкулит, характеризующийся некротическим поражением сосудов мелкого и среднего калибра в сочетании с периваскулярной эозинофильной инфильтрацией и гранулематозом [J. Churg, 1951; Е.Н. Семенкова, 2001]. В нашей стране ЭГПА долгое время рассматривался как астматический вариант узелкового полиартериита [Е. М Тареев, 1969]. ЭГПА – один из наиболее редко встречающихся некротизирующих васкулитов, распространенность которого составляет 10-14 на 1000000 населения [А. Mahr, 2004; С. Baldini, 2010]. Заболевания обычно развивается в возрасте около 40-55 лет [R.A. Sinico, 2009].

Типичные проявления ЭГПА включают в себя гиперэозинофильную бронхиальную астму, часто тяжёлого течения, поражение периферической и центральной нервной системы, сердца, желудочно-кишечного тракта. Полагают, что клиническая картина, течение заболевания и прогноз у пациентов с ЭГПА зависят от наличия антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), поэтому предлагают выделять два варианта васкулита – АНЦА-позитивный и АНЦА-негативный [Comarmond C., 2013; M. Groh, 2014]. Остается неясным, должна ли отличаться тактика лечения АНЦА-негативного и АНЦА-позитивного вариантов ЭГПА.

Своевременное лечение адекватными дозами глюкокортикоидов и иммуносупрессантами позволяет достичь ремиссии у большинства пациентов с ЭГПА, однако не исключает развитие обострений у значительного количества из них при переходе на приём поддерживающих доз препаратов [А.Е. Joseph, 1999; F. Moosig, 2011]. Острофазовые маркёры воспаления, такие как СОЭ и С-реактивный белок (СРБ), количество эозинофилов и содержание IgE в крови не позволяют надёжно оценить активность ЭГПА и прогнозировать развитие рецидивов заболевания [О.Г. Наместникова, 2007; P.C. Grayson, 2014], особенно на фоне иммуносупрессивной терапии. В связи с этим, важное значение имеет

изучение новых лабораторных маркёров активности этого заболевания, в частности сывороточного уровня зотаксина-3 [J. Zwerina, 2011], а также интерлейкина (ИЛ)-6. Изучение клинических вариантов ЭГПА и выделение новых маркёров активности позволит проводить более эффективную терапию заболевания и улучшить долгосрочный прогноз и качество жизни пациентов.

Цель исследования

Изучить различия клинической картины и течения АНЦА-позитивного и АНЦА-негативного вариантов ЭГПА, значение сывороточного содержания зотаксина-3 и ИЛ-6 в оценке активности васкулита и для выбора тактики иммуносупрессивной терапии.

Задачи исследования

1. Изучить клиническую картину ЭГПА, частоту рецидивов заболевания, безрецидивную и общую выживаемость больных.
2. Сопоставить частоту, клинические проявления и течение АНЦА-позитивного и АНЦА-негативного вариантов ЭГПА.
3. Сравнить значение стандартных лабораторных показателей воспаления (СОЭ, С-реактивного белка), эозинофилии, сывороточного зотаксина-3 и ИЛ-6 в оценке активности ЭГПА.
4. Оценить возможность выбора тактики иммуносупрессивной терапии на основании варианта ЭГПА и изученных лабораторных показателей.

Научная новизна

Впервые изучены особенности клинической картины и течения АНЦА-позитивного и АНЦА-негативного вариантов ЭГПА на российской выборке пациентов. Хотя прогноз для жизни у пациентов с ЭГПА благоприятный, тем не менее, заболевание характеризуется рецидивирующим течением и требует длительной иммуносупрессивной терапии. Установлено, что частота рецидивов не зависит от наличия АНЦА, а выбор тактики иммуносупрессивной терапии в первую очередь определяется активностью воспаления и наличием поражения внутренних органов, в частности сердца, нервной системы и почек.

Впервые изучено значение сывороточной концентрации эотаксина-3 и ИЛ-6 в оценке активности ЭГПА. Установлено, что определение эотаксина-3 на фоне иммуносупрессивной терапии не позволяет установить рецидив заболевания. Исследование не подтвердило роль ИЛ-6 в оценке активности ЭГПА, соответственно, этот показатель не следует использовать для мониторинга результатов лечения у больных ЭГПА.

Значительная часть пациентов с ЭГПА отвечает на лечение глюкокортикоидами ± иммуносупрессивными средствами, однако у части больных стандартная терапия оказывается неэффективной и не позволяет предупредить частые рецидивы заболевания. В исследовании впервые показано, что у таких больных возможно применение генно-инженерного биологического препарата ритуксимаба – моноклональных антител к CD20-рецепторам В-лимфоцитов.

Практическая значимость

Показано, что ЭГПА может сопровождаться тяжелым и иногда необратимым поражением периферической нервной системы (множественный мононеврит), центральной нервной системы (острое нарушение мозгового кровообращения), сердца (кардиомиопатия с застойной сердечной недостаточностью в исходе эозинофильного миокардита) и почек и часто характеризуется рецидивирующим течением. Клинические проявления заболевания в определенной степени зависят от наличия/отсутствия АНЦА, хотя частота рецидивов при АНЦА-позитивном и АНЦА-негативном вариантах заболевания существенно не отличается. Соответственно, АНЦА-статус не имеет большого значения для выбора тактики иммуносупрессивной терапии, хотя наличие АНЦА (чаще к миелопероксидазе) – это один из основных критериев диагностики ЭГПА.

У пациентов с ЭГПА нередко наблюдаются обострения бронхиальной астмы и/или синусита, которые не всегда указывают на рецидив васкулита, что диктует необходимость поиска новых маркеров активности ЭГПА. Общепринятые показатели воспаления, такие как СОЭ и СРБ, а также количество эозинофилов крови и содержание IgE информативны далеко не во всех случаях.

Перспективным показателем активности ЭГПА считают эотаксин-3, однако проведенное исследование не подтвердило его значение в диагностике рецидивов заболевания. Концентрация ИЛ-6 также не имеет значения в оценке активности ЭГПА. Соответственно, дифференцировать обострения поражения верхних и нижних дыхательных путей и рецидивы васкулита у больных ЭГПА следует на основании, в первую очередь, клинических проявлений.

Результаты исследования способствуют совершенствованию ранней диагностики ЭГПА, оценки активности васкулита и оптимизации иммуносупрессивной терапии для улучшения прогноза пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее частыми клиническими проявлениями ЭГПА являются поражение ЛОР-органов, периферической нервной системы и лёгких.

2. Прогноз для жизни при ЭГПА благоприятный, однако, заболевание характеризуется рецидивирующим течением.

3. Для больных с АНЦА-позитивным вариантом ЭГПА, по сравнению с АНЦА-негативным, характерна более высокая частота поражения периферической нервной системы и почек, однако значимых различий в течении заболевания в двух группах не отмечается.

4. Эотаксин-3 и ИЛ-6 не позволяют дифференцировать ремиссию и обострение заболевания, поскольку не являются специфичными маркерами активности рецидивирующего ЭГПА.

5. Выбор тактики иммуносупрессивной терапии при ЭГПА определяется наличием висцеральных проявлений и выраженностью активности васкулита и не зависит от АНЦА-варианта заболевания, хотя наличие АНЦА имеет важное диагностическое значение. У пациентов с рецидивирующим течением ЭГПА при неэффективности стандартной иммуносупрессивной терапии может быть использован ритуксимаб.

Апробация работы

Апробация работы проведена 30 августа 2016 г. на совместном заседании сотрудников кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

медико-профилактического факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, кафедры нефрологии и гемодиализа института профессионального образования ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Материалы диссертации представлены на ANCA Workshop (Париж, 2013), EULAR (Мадрид, 2013).

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их теоретической и практической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и их внедрения в практику.

Внедрение в практику

Результаты используются в работе ревматологического и терапевтического отделений клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, в учебном процессе на кафедре внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 4 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 3 – в зарубежных изданиях.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 102 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, содержит 13 рисунков и 15 таблиц. Список литературы содержит 150 источников, из них 33 отечественных.

Клиническое исследование проводилось в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ №3 (директор клиники академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Н.А. Мухин).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 93 больных с определенным диагнозом ЭГПА, который устанавливали в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) и определением, предложенным на конференции в Чапел-Хилле 2012 г [J.C. Jennette, 2013].

Общее обследование больных проводилось по плану, принятому в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева. При изучении анамнеза особое внимание уделяли наличию рецидивов заболевания, их количеству и провоцирующим факторам. Тщательно оценивали терапию заболевания и проводили подсчет суммарной дозы цитостатиков, полученных за весь период лечения. Особое внимание обращалось на наличие осложнений как самого заболевания, так и проводимой терапии. Для клинической оценки активности ЭГПА использовали индекс BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) [R.A. Luqmani, 1994], а для оценки необратимого поражения внутренних органов и тканей – индекс VDI (Vasculitis Damage Index) [A.R. Exley, 1997].

При анализе рецидивов ЭГПА выделяли обострения, угрожавшие жизни пациента или функции жизненно-важного органа и требовавшие значительного усиления иммуносупрессивной терапии, и обострения, не представлявшие особой угрозы для жизни пациента и требовавшие только временного увеличения дозы глюкокортикоидов. Ухудшение течения БА и/или риносинусита без вовлечения других органов не расценивали как обострение ЭГПА.

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

АНЦА определяли методом иммуноферментного анализа. Для количественного определения содержания эотаксина-3 использовали коммерческие наборы для ИФА серии Quantikine ELISA компании R&D Systems

(США), а для количественного определения содержания ИЛ-6 – коммерческие наборы для ИФА компании Invitrogen Corporation (США).

Для визуализации поражения сердца была выполнена МРТ с контрастированием гадолинием на базе центра лучевой диагностики ФГАУ Лечебно-реабилитационного центра Минздрава РФ. Все исследования проводились согласно стандартному протоколу МРТ сердца на аппарате Siemens MAGNETOM Avanto 1.5T.

Статистический анализ. Для статистической обработки полученных результатов использовали программу SPSS for Windows, 22.0. (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Оценка характера распределения значений показателей в выборках проводилась с использованием W-теста Шапиро-Уилка. Определение статистической значимости различий количественных показателей в независимых выборках с нормальным распределением проводилось с использованием t-критерия Стьюдента, с ненормальным распределением – с использованием U-критерия Манна-Уитни. Статистическую значимость различий качественных показателей независимых выборок оценивали с помощью критерия Фишера. Для выявления прямой и обратной связи между признаками был выполнен ранговый корреляционный анализ Спирмена. Для оценки безрецидивной выживаемости применяли метод Каплана-Мейера. Для определения предикторов обострений и оценки связи между лабораторными показателями и активностью болезни проводили однофакторный регрессионный анализ, по результатам которого показатели с $p \leq 0,2$ включали в многофакторный логистический регрессионный анализ. $P < 0,05$ указывало на статистическую значимость.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Демографическая и клиническая характеристика пациентов

В исследование были включены 93 пациента с диагнозом ЭГПА, в том числе 64 женщины (68,8%) и 29 мужчин (31,2%). Средний возраст на момент развития заболевания составил 46,6 лет (49,6 лет – у мужчин и 45,3 лет – у женщин).

У 90 (96,8%) пациентов наблюдалась бронхиальная астма, средняя продолжительность которой до начала ЭГПА составила 7,5 лет.

Наиболее частыми начальными клиническими проявлениями ЭГПА были поражение ЛОР-органов, конституциональные симптомы и поражение периферической нервной системы (88,2%, 84,9% и 73,1%, соответственно). Реже отмечалось поражение лёгких (59,1%) и кожи (49,5%), а также почек (21,5%), сердца (21,5%) и желудочно-кишечного тракта (11,8%).

У всех больных с поражением ПНС (n=68) отмечалась периферическая полинейропатия, в половине случаев (n=34) – множественный мононеврит. При поражении лёгких (n=55) наиболее частыми изменениями на рентгенографии или компьютерной томографии органов грудной клетки были инфильтраты (85,5%), реже – плевральный выпот (16,4%) и очаговые изменения (12,7%). Среди пациентов с поражением сердца (n=20) в 65% случаев определялся перикардит, в 30% – кардиомиопатии, в 30% – миокардит. У 1 (5%) развился инфаркт миокарда в результате коронарита. Мочевой синдром при поражении почек (n=20) был представлен гематурией (75%), реже – протеинурией (55%), не достигающей нефротического уровня. У 3 (15%) пациентов отмечалось развитие быстро прогрессирующей почечной недостаточности, у 2 из них с исходом в терминальную хроническую почечную недостаточность. У 85% больных с поражением почек были диагностированы ранние стадии хронической болезни почек (1-3а).

Течение заболевания

Средняя продолжительность наблюдения пациентов составила 6,3 года. Общая длительность наблюдения пациентов во всей выборке равнялась 587,7 пациенто-лет. Общая частота обострений во всей выборке составила 14,0 на 100

пациенто-лет, в том числе потребовавших усиления иммуносупрессивной терапии или только временного увеличения дозы глюкокортикоидов – 5,3 на 100 пациенто-лет и 8,7 на 100 пациенто-лет, соответственно.

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

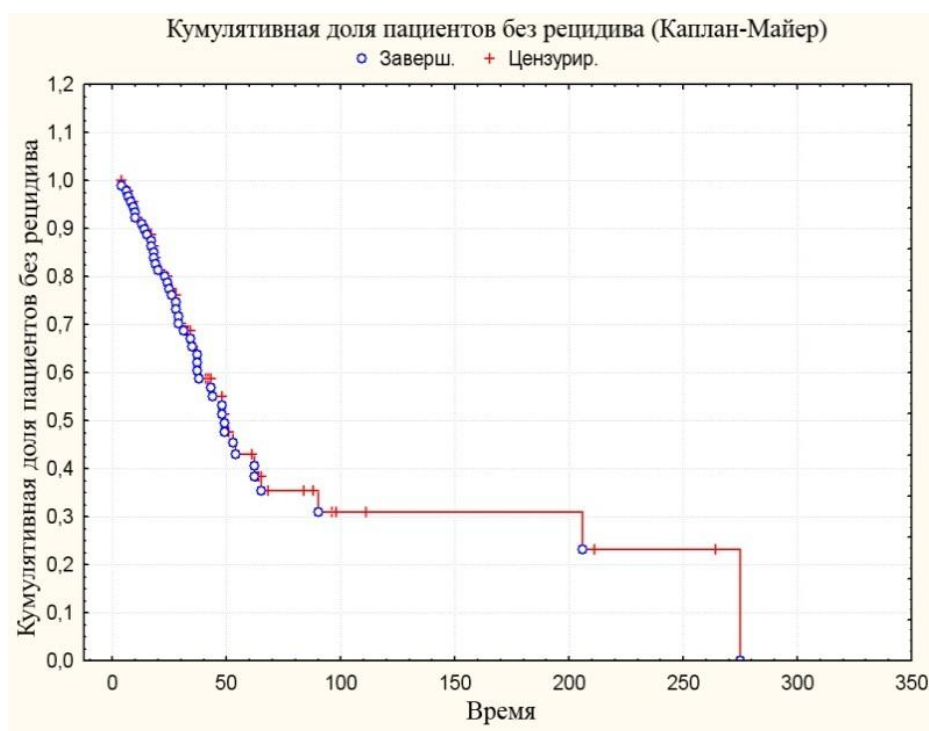


Рис. 1. Трёх- и пятилетняя выживаемость без рецидивов у больных ЭГПА

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

Сравнение АНЦА-позитивного и АНЦА-негативного подтипов ЭГПА

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

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

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

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

BVAS в дебюте заболевания в группе пациентов с АНЦА-положительным ЭГПА был выше, чем в группе больных с АНЦА-негативным вариантом заболевания. Сходные результаты были получены при анализе VDI в конце наблюдения. Таким образом, АНЦА-положительный вариант ЭГПА характеризуется более высокой частотой множественного мононеврита, миалгий, а также более высокой активностью болезни.

Течение болезни. Общая длительность наблюдения составила 176 пациенто-лет в группе больных с АНЦА-положительным вариантом ЭГПА и 143,3 пациенто-лет в группе больных с АНЦА-негативным вариантом заболевания. Частота рецидивов в двух группах была сопоставимой – 21,0 на 100 пациенто-лет и 19,6 на 100 пациенто-лет, соответственно (отношение шансов [ОШ] 1,08; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,68-1,71). Разница в частоте рецидивов, требующих усиления иммуносупрессивной терапии, между двумя группами (8,5

на 100 пациенто-лет и 5,6 на 100 пациенто-лет, соответственно) также не достигла статистической значимости (ОШ 1,53; 95% ДИ 0,96-2,43). В обеих группах в структуре обострений ЭГПА преобладали рецидивы, требующие временного увеличения дозы глюкокортикоидов. Частота их в двух группах (12,5 на 100 пациенто-лет и 14,0 на 100 пациенто-лет, соответственно) была сходной (ОШ 0,90; 95% ДИ 0,56-1,43).

Общая выживаемость и выживаемость без рецидивов. Выживаемость в двух группах была равна 100%. 3- и 5-летняя выживаемость без рецидивов у пациентов с АНЦА-положительным вариантом ЭГПА составила 66% (95% ДИ 48,2-83,8) и 41,8% (95% ДИ 18,9-64,6), соответственно, у пациентов с АНЦА-негативным вариантом ЭГПА – 56,3% (95% ДИ 37,1-75,6) и 39,4% (95% ДИ 18,4-60,5), соответственно. Разница между двумя группами была недостоверной ($p=0,26$ и $p=0,30$, соответственно) (рис. 2).

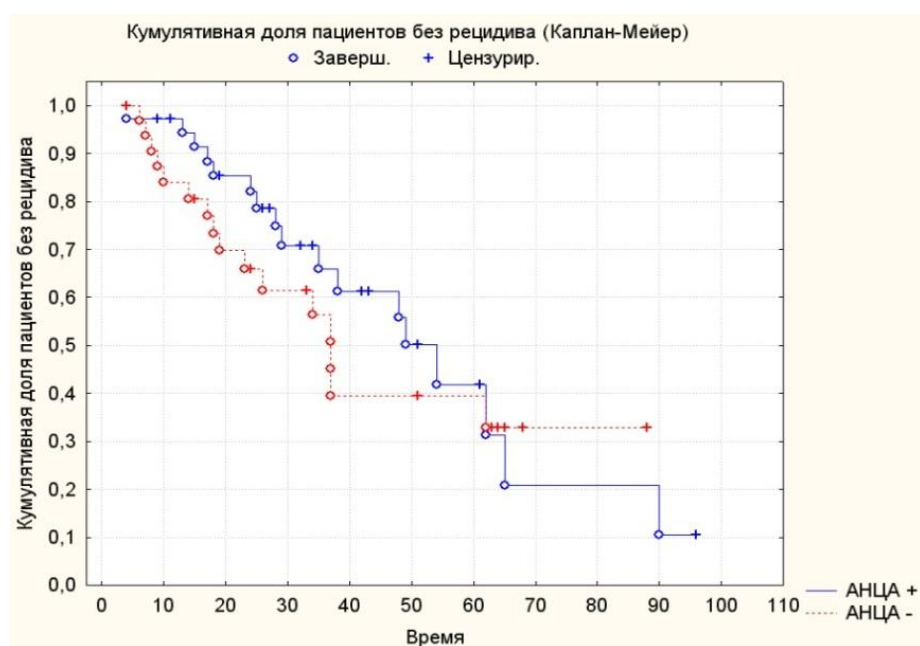


Рис. 2. Трёх- и пятилетняя выживаемость без рецидивов у пациентов с АНЦА-положительным и АНЦА-негативным вариантами ЭГПА

При анализе только обострений, требующих усиления иммуносупрессивной терапии, 3- и 5-летняя выживаемость без рецидивов у пациентов с АНЦА-положительным вариантом ЭГПА составила 82,5% (95% ДИ 68,4-96,7) и 68,1% (95% ДИ 49,2-87), соответственно, у пациентов с АНЦА-негативным вариантом –

77,9% (95% ДИ 61,9-93,9). Различия между группами недостоверные ($p=0,47$ и $p=0,95$, соответственно).

Таким образом, 3- и 5-летняя выживаемость без рецидивов достоверно не отличалась у пациентов с АНЦА-позитивным и АНЦА-негативным ЭГПА.

Значение эозинофилии крови, СОЭ, СРБ, зотаксина-3 и ИЛ-6 в оценке активности ЭГПА

Связь эозинофилии, СОЭ, СРБ и концентрации зотаксина-3 и ИЛ-6 с активностью заболевания оценивали у 38 пациентов с ЭГПА (27 женщин и 11 мужчин в возрасте $55,7 \pm 11,5$ лет). У 3 больных определение данных показателей выполняли дважды, а каждый случай рассматривали как отдельный. Только 3 пациента с впервые установленным диагнозом ЭГПА не получали иммуносупрессивную терапию, в то время как все остальные больные принимали глюкокортикоиды в течение в среднем $5,2 \pm 3,5$ лет, в том числе 18 – в сочетании с иммуносупрессантами. Активность васкулита на основании индекса BVAS на момент обследования была установлена в 9 (21,9%) случаях.

Обострения васкулита ассоциировались с незначительным, но статистически значимым увеличением СОЭ, абсолютного количества эозинофилов и сывороточного уровня СРБ, хотя статистическое значение повышения СОЭ не было подтверждено при многофакторном регрессионном анализе (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2. Уровень зотаксина-3, ИЛ-6 и других биомаркеров у пациентов с активным васкулитом и ремиссией заболевания

Параметр	Активные (n=9)	Ремиссия (n=32)	U	РА1	РА
Эотаксин-3, пг/мл	107,6 (54,6-356)	98,2 (58,8-402)	0,68	0,68	-
Эотаксин-3, n (%)					
<80 пг/мл	12 (37,5)	2 (22,2)	-	-	-
80-200 пг/мл	15 (46,7)	5 (55,6)	-	-	-
>200 пг/мл	5 (15,6)	2 (22,2)	-	-	-
ИЛ-6, пг/мл	1,8 (0-59)	0 (0-86)	0,42	0,69	-
СОЭ, мм/ч	30 (8-73)	14 (4-52)	0,02	0,01	>0,2
СРБ, мг/дл	2,13 (0-5,85)	0 (0-2,71)	<0,0	0,01	0,02
Эозинофилы, $\times 10^9$ /л	1,17 (0,24-2,53)	0,28 (0-0,48)	<0,0	0,02	0,05

Примечание: U – U критерий Манна-Уитни, РА1 – однофакторный регрессионный анализ, РА М – многофакторный регрессионный анализ

Медианы уровня ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с ремиссией и активным ЭГПА статистически значимо не различались. Не было выявлено корреляции ИЛ-6 с BVAS (активностью ЭГПА), $r=0,1$ ($p>0,05$).

Пороговое значение количества эозинофилов, указывавшее на активность васкулита, по данным ROC-анализа составило $>0,48 \times 10^9/\text{л}$ (чувствительность 66,7%, специфичность 100%). Пороговое значение концентрации СРБ по данным ROC-анализа составило $>1,15$ мг/дл (чувствительность 66,7%, специфичность 96,9%). При совместном использовании данных показателей с пороговыми значениями $>0,48 \times 10^9/\text{л}$ для абсолютного значения эозинофилов и $>1,15$ мг/дл для СРБ чувствительность и специфичность оценки активности ЭГПА составили 88,9% и 96,9%, соответственно.

Сывороточные концентрации эотаксина-3 варьировались в широких пределах у больных как с активным ЭГПА, так с ремиссией заболевания, а медианы значений были практически идентичными в двух группах (рис. 3). У 3 первичных пациентов, ранее не получавших лечение, концентрации эотаксина-3 также были переменными (57,3, 195,3 и 365,0 пг/мл, соответственно). Кроме того, доля пациентов с разными концентрациями эотаксина-3 сыворотки (<80 , 80-200 и >200 пг/мл) была сходной при ремиссии и обострении васкулита (табл.2).

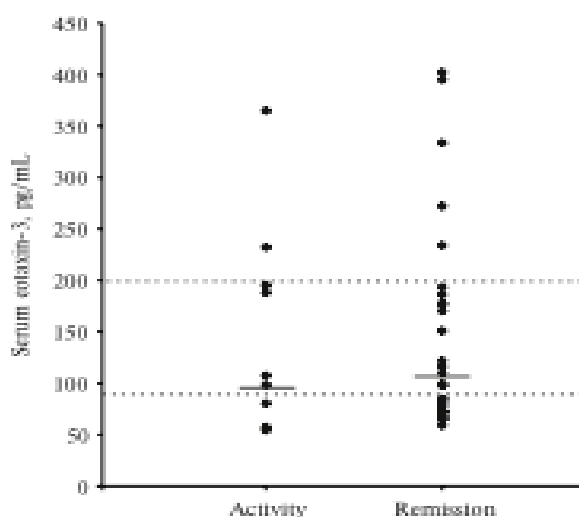


Рис. 3. Медианы уровней эотаксина-3 у пациентов с ремиссией и активным ЭГПА. Примечание: точки – индивидуальные значения; горизонтальные линии – медианы значений; пунктирные линии – произвольные выбранные уровни эотаксина-3, которые могут свидетельствовать об обострении васкулита (80 и 200 пг / мл).

Не отмечалось значимой корреляции между уровнем эотаксина-3 и СОЭ ($r = 0,15$), СРБ ($r = -0,02$), абсолютным количеством эозинофилов ($r = 0,08$), ИЛ-6 ($r = 0,02$).

Таким образом, определение сывороточных концентраций эотаксина-3 и ИЛ-6 не имеет клинического значения для оценки активности ЭГПА у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию.

Лечение ЭГПА

Все пациенты получали глюкокортикоиды (ГКС), в том числе 54 в виде пульс-терапии в период крайне высокой активности васкулита. Средняя стартовая доза ГКС составила $39,4 \pm 16$ мг/сут в пересчете на преднизолон.

У 35 пациентов лечение было начато с монотерапии ГКС. У 23 (65,7%) из них ремиссия была достигнута в течение в среднем $6,1 \pm 4,9$ мес. Девяти (39,1%) пациентам потребовалось усиление терапии иммуносупрессантами. Один (2,9%) больной был переведён на приём иммуносупрессантов по причине развития осложнений терапии ГКС (множественные переломы). У 2 пациентов оценить эффективность монотерапии ГКС не удалось (одна из них выбыла из-под наблюдения, а у второго длительность наблюдения была слишком короткой).

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

глюкокортикоидами). Ремиссия при комбинированной терапии глюкокортикостероидами и иммуносупрессивными препаратами была достигнута у 56 (96,6%) из 58 больных в течение $8,9 \pm 5,9$ мес. У 2 пациентов на момент завершения исследования ремиссии не была достигнута.

В группе пациентов с АНЦА-позитивным вариантом ЭГПА иммуносупрессанты в качестве стартовой терапии назначали чаще, чем в группе пациентов с АНЦА-негативным вариантом ($p=0,02$), что отражало более высокую активность заболевания и более частое поражение периферической нервной системы. Сроки достижения ремиссии в двух группах также были сопоставимыми ($8,3 \pm 5,6$ и $7,9 \pm 7,6$ мес, $p=0,8$).

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

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

Шесть (6,5%) из 93 пациентов получали лечение ритуксимабом. Среди пациентов было 2 мужчин и 4 женщины, медиана возраста составила 49 лет (26-67), продолжительности болезни – 41 месяц (9-79). У всех пациентов имелись бронхиальная астма, периферическая полинейропатия, а также эозинофилия более 10%. АНЦА в дебюте заболевания выявлены у 4 пациентов, в том числе к МПО у 3 и к ПР-3 у 1. Все пациенты до начала терапии ритуксимабом получали ГКС и циклофосфамид (ЦФА) внутривенно или внутрь. Медиана кумулятивной дозы ЦФА составила 25,5 г (0,6-152). Непосредственно перед назначением ритуксимаба

пациенты принимали преднизолон (медиана дозы – 40 мг/сут) в сочетании с ЦФА (n=4), азатиоприном (n=1) или микофенолата мофетилом (n=1).

Показанием для терапии ритуксимабом у 5 пациентов служили частые обострения васкулита. В одном случае ритуксимаб использовали в качестве индукционной терапии (после одной инфузии ЦФА). У 5 пациентов отмечались множественные осложнения предшествующей иммуносупрессивной терапии. Ритуксимаб назначали после стандартной премедикации преднизолоном 180 мг внутривенно, клемастином 2 мл в/м и парацетамолом 500 мг внутрь по общепринятым схемам. Четыре пациента продолжили лечение ритуксимабом в качестве поддерживающей терапии, один из них получил суммарно 10 инфузий по 0,5 г. Медиана продолжительности наблюдения после начала лечения ритуксимабом составила 10 мес (3-42 мес). Все пациенты быстро ответили на лечение, в частности, через 3 месяца полная и частичная ремиссия были достигнуты у 3 и 3 пациентов, соответственно. Одному пациенту удалось отменить ГКС, а у 3 доза была снижена до менее 7,5 мг/сут. Медиана дозы преднизолона через 3 мес была снижена с 40 до 8,75 мг/сут. Полная и частичная ремиссия через 6 месяцев были достигнуты у 4 и 1 пациента, соответственно (ещё у одного пациента длительность наблюдения составила менее 6 месяцев). Все пациенты, кроме одного, прекратили лечение циклофосфамидом или другими иммуносупрессантами (один пациент продолжал приём азатиоприна).

У 3 пациентов отмечена хорошая переносимость ритуксимаба. У 1 пациента наблюдался тяжёлый бронхоспазм, потребовавший внутривенного введения высоких доз глюкокортикоидов. Последующие инфузии ритуксимаба у этого пациента после активной премедикации преднизолоном 500-1000 мг в/в не сопровождалась побочными эффектами. У 2 пациентов наблюдалось развитие умеренно выраженного гнойного бронхита, лечение которого проводили в условиях стационара. Длительная поддерживающая терапия ритуксимабом у одного пациента не была связана с какими-либо неблагоприятными событиями. Характеристика пациентов и результаты лечения ритуксимабом обобщены в таблице 3.

ТАБЛИЦА 3. Характеристика пациентов, получавших ритуксимаб, и результаты лечения

Характеристика	Значения
Пол м/ж	2/4
Возраст на момент диагноза, лет	49
АНЦА, n	4
Продолжительность наблюдения, мес	41
Кумулятивная доза ЦФА, г	25,5
Ритуксимаб начальная доза, г	2
Наблюдение после введения ритуксимаба, мес	10
ГКС доза, мг	
до ритуксимаба	40
3 мес	8,75
6 мес (n=5)	5
Полная ремиссия	
3 мес	3
6 мес (n=5)	4

Таким образом, применение ритуксимаба позволило в течение 6 месяцев достичь полной ремиссии 4 из 6 пациентов, снизить дозу глюкокортикоидов в 4 и более раза у 5 пациентов, отказаться от поддерживающей терапии другими иммуносупрессантами в 5 случаях.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее частыми клиническими проявлениями ЭГПА были поражение ЛОР-органов (88,2%), периферической нервной системы (73,1%) и лёгких (59,1%), реже отмечалось поражение кожи (49,5%), сердца (21,5%) и почек (21,5%).

2. При средней длительности наблюдения 6,3 года общая выживаемость больных ЭГПА составила 100%, однако у 48,4% больных наблюдалось рецидивирующее течение заболевания (частота обострений – 14 на 100 пациенто-лет; трёх- и пятилетняя выживаемость без рецидивов – 65,4% и 43,1%, соответственно).

3. Для больных с АНЦА-позитивным вариантом ЭГПА, по сравнению с АНЦА-негативным, характерна более высокая частота множественного мононеврита (45,9% и 17,6%, $p=0,01$) и поражения почек (29,7% и 14,7%, $p=0,16$), и более высокая активность заболевания ($p<0,01$), однако частота рецидивов и выживаемость без рецидивов достоверно не отличались между двумя группами.

4. Сывороточная концентрация эотаксина-3 и ИЛ-6 не являются специфичными маркерами активности рецидивирующего ЭГПА и не позволяют дифференцировать ремиссию и обострение заболевания.

5. Наличие АНЦА к миелопероксидазе имеет важное значение в диагностике ЭГПА, однако выбор тактики иммуносупрессивной терапии не зависит от АНЦА-варианта заболевания, а определяется наличием висцеральных проявлений и степенью активности васкулита.

6. При неэффективности стандартной иммуносупрессивной терапии у пациентов с рецидивирующим течением ЭГПА может быть использован ритуксимаб.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с диагнозом ЭГПА рекомендуется исключить поражение легких, почек, сердца, желудочно-кишечного тракта и периферической нервной системы.
2. Различия в клинической картине, степени активности в дебюте заболевания в зависимости от АНЦА-варианта являются основанием для выделения в клинической практике двух вариантов ЭГПА – АНЦА-позитивного и АНЦА-негативного.
3. Магнитно-резонансная томография сердца может быть использована при подозрении на поражение сердца в рамках ЭГПА.
4. Определение сывороточной концентрации С-реактивного белка и абсолютного значения эозинофилов целесообразно для предсказания активности процесса.
5. Наличие тяжёлых поражений, угрожающих утратой функции органов или жизни, является показанием для назначения комбинированной терапии глюкокортикоидами и иммуносупрессантами.
6. При неэффективности стандартной терапии, а также рецидивирующем течении ЭГПА может быть использован ритуксимаб.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Жабина Е.С., Моисеев С.В., Новиков П.И., Фёдоров К.Е. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чёрга-Страусс): клинические варианты, диагностика и лечение. // Клиническая фармакология и терапия. 2013. № 5. С. 86-92.
2. Новиков П.И., Жабина Е.С., Фёдоров К.Е., Моисеев С.В. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чёрга-Страусс): современные возможности диагностики и лечения. // Фарматека. 2014. № 15. С. 10-18.
3. Моисеев С.В., Новиков П.И., Загвоздкина Е.С. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чёрга-Страусс): рекомендации по диагностике и лечению. // Клиническая фармакология и терапия. 2016. № 3. С. 73-78.
4. Novikov P., Moiseev S., Smitienko I., Zagvozdkiina E. Rituximab as induction therapy in relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A report of 6 cases. // Joint Bone Spine. 2016. № 83(1). P. 81-84.
5. Novikov P.I., Moiseev S.V., Smitienko I.O., Zagvozkina E.S. Le rituximab comme traitement d'induction dans la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg et Strauss) : à propos de 6 cas. // Revue du rhumatisme. 2016. Vol. 83 (1). P. 62-65.
6. Мухин Н.А., Новиков П.И., Моисеев С.В., Семенкова Е.Н., Козловская Л.В., Фомин В.В., Игнатова Т.М., Стрижаков Л.А., Гуляев С.В., Янушкевич Т.Н., Краснова Т.Н., Никифорова Н.В., Мешков А.Д., Панасюк В.В., Рощупкина С.В., Сорокин Ю.Д., Парфенова С.А., Дубровская Л.В., Жабина Е.С., Кузнецова Е.И., Лопатина И.А. Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов у пациентв с ревматоидным артритом и другими ревматическими заболеваниями (проспективное неконтролируемое исследование). // Клиническая фармакология и терапия. 2012. 21 (5). С. 25-32.
7. Zagvozkina E.S, Moiseev S.V, Novikov P.I. Eotaxin-3 as a Biomarker of Activity in Established Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. // The Journal of Rheumatology. 2016. Vol. 43 (11). P. 2082-2083.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACR	Американская коллегия ревматологов
АНЦА	Антитела к цитоплазме нейтрофилов
BVAS	Бирмингемский индекс активности васкулита
IgE	Иммуноглобулин E
VDI	Индекс повреждений при васкулите
БА	Бронхиальная астма
ГКС	Глюкокортикоиды
ДИ	Доверительный интервал
ИЛ-6	Интерлейкин-6
ИФА	Иммуноферментный анализ
МПО	Миелопероксидаза
МРТ	Магнитно-резонансная томография
ПР-3	Протеиназа 3
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
ЦФА	Циклофосфамид
ЭГПА	Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

Загвоздкина Евгения Сергеевна (Российская Федерация)**«Клинические варианты, роль антител к цитоплазме нейтрофилов и эотаксина-3 в оценке активности и выборе тактики лечения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (Чёрга-Страусс)»**

В исследование было включено 93 пациента с ЭГПА. У 90 (96,8%) пациентов наблюдалась БА. Наиболее частыми клиническими проявлениями ЭГПА были поражение ЛОР-органов, конституциональные симптомы и поражение периферической нервной системы (88,2%, 84,9% и 73,1%, соответственно). Средняя продолжительность наблюдения пациентов составила 6,3 года. Общая длительность наблюдения пациентов во всей выборке равнялась 587,7 пациенто-лет. За время наблюдения летальных исходов не отмечено. Показатели 3- и 5-летней выживаемости без рецидивов составили 65,4% и 43,1%, соответственно. АНЦА были выявлены у 37 (39,8%) больных. Пациенты с АНЦА-положительным и АНЦА-негативным вариантами ЭГПА не отличались по демографическим характеристикам. АНЦА-положительный вариант ЭГПА характеризовался более высокой частотой множественного мононеврита ($p=0,01$), миалгий ($p=0,02$), поражения почек ($p=0,16$), а также более высокой активностью болезни ($p<0,01$) по сравнению с АНЦА-негативным вариантом заболевания. Частота рецидивов в двух группах была сопоставимой: 21,0 на 100 пациенто-лет и 19,6 на 100 пациенто-лет, соответственно (отношение шансов [ОШ] 1,08; 95% ДИ 0,68-1,71). 3- и 5-летняя выживаемость без рецидивов у пациентов двух групп также была сходной ($p=0,26$ и $p=0,3$, соответственно). Обострения васкулита ассоциировались с незначительным, но статистически значимым увеличением абсолютного количества эозинофилов и сывороточного уровня СРБ. Определение сывороточных эотаксина-3 и ИЛ-6 не позволяло оценить активность ЭГПА у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. Исследование продемонстрировало эффективность терапии ритуксимабом при рецидивирующем течении ЭГПА у пациентов, не ответивших на стандартную терапию.

Zagvozdina Evgenia Sergeevna (Russian Federation)

«Clinical variants, the role of antineutrophil cytoplasmic antibodies and eotaxin-3 in evaluation of activity and for treatment selection of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss)»

We followed 93 patients with EGPA for a mean±SD of 6.3±6.5 years. 90 (96.8%) patients had a history of asthma. The most common EGPA manifestations at diagnosis included ENT manifestations, constitutional symptoms and peripheral nervous system involvement (88.2%, 84.9% и 73.1%, respectively). The follow up duration was 587.7 patient-years. There were no deaths during follow. The 3- and 5-year relapse-free survival rate was 65.4% and 43.1%, respectively. Thirty seven of 93 patients (39.8%) were ANCA-positive. Demographic characteristics were similar in the ANCA-negative and ANCA-positive patients. ANCA-positive patients had more frequent mononeuritis multiplex ($p=0.01$), myalgia ($p=0.02$), kidney involvement ($p=0.16$) and higher disease activity ($p<0,01$), than the ANCA-negative patients. The frequency of vasculitis relapses was 21.0 per 100 patient-years in the ANCA-positive group versus 19.6 per 100 patient-years in the ANCA-negative group ($P=0.4$). The 3- and 5-year relapse-free survival rate were similar in both groups ($p=0.26$ и $p=0.3$, respectively). Vasculitis flares were associated with a modest increase serum C-reactive protein and eosinophil count. Serum eotaxin-3 and IL-6 levels are not useful to measure activity in relapsing EGPA. Study demonstrated, that relapsing EGPA can treated with rituximab.