

Перекрестные синдромы в ревматологии: сочетание ревматоидного артрита с эозинофильным гранулематозным полиангиитом. Клинический случай

К.м.н. И.С. Буряк, А.С. Севрук, К.Ю. Волков, А.Р. Белогуров

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Ревматические заболевания характеризуются системностью патологического процесса и склонностью к хронизации. В клинической практике ревматологам периодически приходится сталкиваться с проявлением так называемого перекрестного синдрома (overlap-синдром), когда у одного пациента отмечается сочетание признаков различных болезней. Ревматоидный артрит (РА) по сей день остается одним из самых распространенных аутоиммунных заболеваний. Заболеваемость среди взрослого населения, по разным данным, составляет 0,5–2%. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) представляет собой аутоиммунный васкулит сосудов среднего и мелкого калибра, приводящий к их повреждению и некрозу. Распространенность заболевания составляет в среднем 2,4 случая на 100 тыс. населения.

В данной статье описаны патогенез и клиническое течение ЭГПА, представлен клинический случай сочетания РА с ЭГПА, в лечении которого были применены два генно-инженерных биологических препарата — тоцилизумаб и ритуксимаб.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, overlap-синдром, ритуксимаб, тоцилизумаб.

Для цитирования: Буряк И.С., Севрук А.С., Волков К.Ю., Белогуров А.Р. Перекрестные синдромы в ревматологии: сочетание ревматоидного артрита с эозинофильным гранулематозным полиангиитом. Клинический случай. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;4(1):29–32.

ABSTRACT

Overlap syndrome in rheumatology: combination of rheumatoid arthritis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (clinical case)
I.S. Burial, A.S. Sevruk, K.Yu. Volkov, A.R. Belogurov

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

Rheumatic diseases are characterized by the all age group population affection, pathological process systematization and a tendency to chronicity. In clinical practice, rheumatologists periodically have to deal with the manifestation of the so-called overlap-syndrome — when one patient has a symptoms combination of various diseases. Rheumatoid arthritis (RA) still remains one of the most common autoimmune diseases — its incidence among the adult population is 0.5–2% according to various sources.

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is an autoimmune vasculitis of medium and small size vessels, resulting in their damage and necrosis. The disease prevalence is an average of 2.4 cases per 100,000 population.

This article describes the pathogenesis and clinical course of EGPA. In particular, a clinical case study on the combination of RA with EGPA, in the treatment of which two genetically engineered biologic drugs (GEBDs), tocilizumab and rituximab, were used.

Keywords: rheumatoid arthritis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, overlap syndrome, rituximab, tocilizumab.

For citation: Burial I.S., Sevruk A.S., Volkov K.Yu., Belogurov A.R. Overlap syndrome in rheumatology: combination of rheumatoid arthritis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (clinical case). RMJ. Medical Review. 2019;4(1):29–32.

ВВЕДЕНИЕ

Давно известно, что ревматические заболевания (РЗ) часто протекают в форме так называемого overlap-синдрома, когда у одного пациента отмечаются признаки различных болезней. Так, имеются данные о «перекрещивании» ревматоидного артрита (РА) с системной склеродермией или системной красной волчанкой [1–3]. При этом клиническая картина этих заболеваний протекает нетипично, зачастую в виде стертых форм, что не только затрудняет их диагностику и лечение, но и неоднозначно влияет на прогноз заболевания [3].

РА по сей день остается одним из самых распространенных аутоиммунных заболеваний. Заболеваемость среди взрослого населения, по разным данным, составляет 0,5–2% (среди женщин старше 65 лет — около 5%), при этом соотношение частоты заболеваемости женщин и мужчин — 2–3: 1. РА может развиваться у лиц любого возраста, включая детей и пожилых людей, однако чаще начало заболевания отмечается в 40–55 лет [4]. В клинической практике достаточно часто (до 25% при разных нозологиях) встречается сочетание двух РЗ, одним из которых выступает РА.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа — Стросса, ЭГПА) представляет собой аутоиммунный васкулит сосудов среднего и мелкого калибра, приводящий к их повреждению и некрозу [4]. Заболевание было впервые описано в 1951 г. врачами из клиники Mount Sinai (Нью-Йорк, США) Якобом Черджем и Лоттом Строссом. Этот синдром по патогенезу близок к гранулематозу Вегенера и микроскопическому полиангииту, при которых выявляются антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) [4–15].

Распространенность заболевания составляет в среднем 2,4 случая на 100 тыс. населения. Средний возраст начала заболевания — $50 \pm 3,0$ года, с небольшим преобладанием частоты заболеваемости среди мужчин (52–65%). ЭГПА географически распространен повсеместно. Симптоматический комплекс заболевания в классическом варианте включает бронхиальную астму, «летучие» легочные инфильтраты, эозинофилию и системный васкулит [4–6].

ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ЭГПА

Этиология заболевания до сих пор не ясна. В настоящее время обсуждается генетическая предрасположенность к ЭГПА, ассоциированная с HLA-DRB4 [11]. Для АНЦА-негативного варианта ЭГПА установлена связь с гаплотипом промотера гена ИЛ-10, что проявляется повышением уровня ИЛ-10.

Считается, что в основе патогенеза лежат компоненты как аллергического (повышение сывороточного IgE, эозинофилия), так и аутоиммунного процесса (наличие АНЦА). По современным представлениям, эти два механизма дополняют друг друга [6, 7, 11]. Существует прямая корреляция между активностью заболевания и выраженностью эозинофилии крови, титром АНЦА [8]. Процессы дифференцировки и активации эозинофилов, а также накопление их в тканях регулируются интерлейкином-5 (ИЛ-5) и такими специфическими хемокинами, как эотаксин-3 и CCL-17. ИЛ-5 наряду с ИЛ-4 и ИЛ-13, продуцируемыми Th2 и тучными клетками, индуцирует дифференцировку В-клеток в плазматические клетки, что позволяет объяснить повышение уровня общего IgE, IgG4 и АНЦА, повреждающих ткани при ЭГПА [8, 9]. Причиной повышения уровня ИЛ-5 считают нарушение регуляции Т-клеточного ответа с преобладанием Th2-звена под воздействием ИЛ-25, который, в свою очередь, выбрасывается эозинофилами («порочный круг»). CCL-17 и эотаксин-3 выделяются дендритными клетками (популяция антигенпрезентирующих клеток) в поврежденных тканях. Уровень этих медиаторов в крови коррелирует с числом эозинофилов и также усиливает эффект «порочного круга» [14, 15]. Эотаксин-3, CCL-17 и ИЛ-5 через стимуляцию рецепторов адгезии к эндотелиальным клеткам CD11b/CD18 способствуют миграции эозинофилов в ткани. В тканях действие ИЛ-2 усиливает выход находящихся в гранулах эозинофилов катионных белков из гранул с экспрессией CD25 (α -цепь рецептора ИЛ-2 на поверхности эозинофилов) [14–16]. Высвобождаемые эозинофилами медиаторы, такие как эозинофильный катионный белок и нейротоксин, оказывают кардио- и нейротоксичное действие [6–13].

Клиническое развитие ЭГПА подразделяют на 3 стадии, которые, как правило, последовательно разворачиваются на протяжении нескольких лет. Для первого этапа свойственно постепенное развитие симптомов бронхиальной

астмы, аллергического ринита, синусита, проявлений лекарственной непереносимости, при этом периферическая эозинофилия не всегда выражена. На второй стадии присоединяются эпизоды эозинофильной инфильтрации тканей в виде эозинофильной пневмонии или гастроэнтерита, что часто сочетается с периферической эозинофилией (более чем в 10% случаев). Третья стадия ЭГПА характеризуется развитием системного некротизирующего васкулита. Поражение легких (70%) характеризуется мигрирующими инфильтратами (эозинофильная пневмония) или узлами без полостей распада. Возможно вовлечение плевры (эозинофильный плеврит), умеренное увеличение внутригрудных лимфатических узлов. Поражение почек отмечается у 20–45% пациентов. Поражение сердца (30–50%) при ЭГПА проявляется разнообразной патологией (перикардит, эндомиокардит, коронарит, сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости) и становится причиной летального исхода у 50% пациентов. Поражение кожи (64%) характеризуется геморрагическими или язвенно-геморрагическими высыпаниями, преимущественно на коже конечностей, реже уртикарными высыпаниями. Поражение периферической нервной системы (64%) при ЭГПА развивается чаще, чем при других формах АНЦА-ассоциированных васкулитов и характеризуется асимметричным сенсорно-моторным множественным мононевритом. Поражение центральной нервной системы (10%) может проявляться невритом черепно-мозговых нервов, острыми нарушениями мозгового кровообращения, очаговыми изменениями мозга, эписиндромом. Для поражения органа зрения (30%) свойственны склерит и эписклерит. Поражение ЖКТ (10%) связано как с эозинофильным гастроэнтеритом, так и с васкулитом стенки кишечника, способным вызвать образование ишемических язв, перфорацию [1, 2, 4, 5, 11].

Диагностика ЭГПА

Диагностика ЭГПА основывается на критериях клинической картины заболевания.

Диагностические критерии при ЭГПА:

- бронхиальная астма;
- эозинофилия $>10\%$ от общего количества лейкоцитов;
- моно- или полинейропатия по типу «перчаток» или «чулок»;
- рентгенологические признаки мигрирующих или транзиторных легочных инфильтратов;
- патология гайморовых пазух в виде синуситов;
- экстравазкулярная эозинофилия по данным биопсии.

Наличие 4 и более критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 85% и специфичностью 99% [2, 5].

Исследованием, подтверждающим диагноз, может быть определение АНЦА. Для обнаружения АНЦА применяют метод непрямой иммунофлюоресценции — окрашивание фиксированных этанолом нейтрофилов здоровых людей, которые инкубируются с сывороткой пациентов. Выделяют 3 варианта окрашивания гранулоцитов: цитоплазматический (цАНЦА), перинуклеарный (пАНЦА) и атипичный (любое положительное окрашивание, кроме первых двух). Для подтверждения наличия АНЦА проводят иммуноферментный анализ (ИФА). АНЦА связываются с компонентами цитоплазматических гранул нейтрофилов и моноцитов. Основной антигенной мишенью для цАНЦА является лизосомальная протеиназа (PR-3),

для пАНЦА — миелопероксидаза. При ЭГПА частота выявления АНЦА, в основном к миелопероксидазе, составляет 30–40% [13].

В 2011 г. J. Zwerina et al. в исследовании продемонстрировали связь повышения уровня эотаксина-3 с активностью ЭГПА. Эотаксин-3, продуцируемый эндотелиальными и воспалительными клетками в ответ на повреждение, считают чувствительным и специфическим (87,5% и 98,6% соответственно при предельном уровне 80 пг/мл) маркером активности ЭГПА [15].

Лечение ЭГПА

Прогноз для жизни при ЭГПА в целом относительно благоприятный. Общепринятых рекомендаций по лечению ЭГПА нет. Схему иммуносупрессивной терапии ЭГПА следует подбирать индивидуально, с учетом активности васкулита и тяжести висцеральных проявлений, используя такие препараты, как глюкокортикоиды, лефлуномид, азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат [1, 2, 4, 5, 8]. Также перспективным препаратом считают меполизумаб (гуманизированные моноклональные антитела (IgG1) к ИЛ-5), который был разработан для лечения бронхиальной астмы [12]. Цель терапии при ЭГПА — добиться полной ремиссии заболевания (отсутствие активности системного васкулита при дозе преднизолона $\leq 7,5$ мг/сут; если не удается снизить дозу преднизолона до указанного значения, то результат терапии расценивают как частичную ремиссию).

Ниже приводится описание клинического случая сочетания РА и ЭГПА.

Клинический случай

Больная Ф., 1948 г. р., с диагнозом основного заболевания: РА серопозитивный, развернутая стадия, активность II, эрозивный (рентгенологическая стадия II), с системными проявлениями (миокардиодистрофия, гипотрофия мышц, пневмофиброз, ревматоидные узелки), антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП) (+), в сочетании с эозинофильным гранулематозным ангиитом (болезнь Черджа — Стросса), ФК I ст. Наблюдается в клинике факультетской терапии (ФТ) ВМедА с 2004 г.

Считает себя больной с 2003 г., когда периодически стали возникать боли в плечевых, коленных суставах, за медицинской помощью не обращалась. С июня 2004 г. отметила появление болей, припухлости в лучезапястных суставах, утренней скованности, усиление болей в плечевых суставах, шейном отделе позвоночника. Самостоятельно применяла НПВП (диклофенак, индометацин) со слабopоложительным эффектом. В связи с ухудшением состояния в виде усиления болей и появления припухлости в лучезапястных, плечевых суставах, нарастания утренней скованности, появления болей в пястно-фаланговых суставах обеих кистей с 20.12.2004 по 12.01.2005 обследовалась в клинике ФТ. Впервые был верифицирован диагноз: РА, суставная форма, серопозитивный, медленно прогрессирующее течение, активность 2, стадия 2–3, ФНС I. После выписки принимала сульфасалазин 2 г/сут, антитела к человеческому ФНО- α аффинно очищенные по 2 таб. 4 р./сут, НПВП. В январе 2006 г. повторно госпитализирована в клинику ФТ, скорректирована базисная терапия, назначен метотрексат в дозе 7,5 мг/нед, Кальций-Д₃

Никомед, хондропротекторы. После выписки пациентка отмечала улучшение самочувствия в виде уменьшения боли и скованности в суставах. С июня 2007 г. на фоне психоэмоционального стресса и резкой смены климата отметила возобновление болей в пястно-фаланговых, лучезапястных, левых локтевом и плечевом суставах, увеличение времени утренней скованности, эпизоды подъема температуры тела в вечернее время до субфебрильных цифр, постоянную заложенность носа, слизисто-гнойное отделяемое из носа. В ходе очередной госпитализации в клинику ФТ при иммунологическом исследовании выявлены следующие изменения: ревматоидный фактор (РФ) — 1:80 (норма — до 1:20), антикератиновые антитела — 1:20 (норма — до 1:10), антиперинуклеарный фактор — 1:20 (норма — до 1:10), АЦЦП — 278,2 ед./мл (норма — до 5 ед./мл). Выполнена КТ придаточных пазух носа, консультирована ЛОР-врачом. Выявлено обострение гнойного полипозного риносинусита. После проведения промываний верхнечелюстных пазух и курса антибактериальной терапии (klarитромицин, цефотаксим, азитромицин) отмечен регресс суставного синдрома, снижение показателей лабораторной активности. В августе 2007 г. проведена операция: двустороннее эндоназальное вскрытие верхнечелюстных пазух, двусторонняя частичная этмоидотомия. Получала цефазолин 3,0 г/сут 10 дней; преднизолон 60 мг в/в капельно 10 дней; временно был отменен метотрексат с последующим возобновлением приема после полной санации очага инфекции в дозе 12,5 мг/нед.

Последующие госпитализации в 2008, 2009, 2010 гг. были связаны с обострением суставного синдрома.

В сентябре 2010 г. на основании частых эпизодов бронхообструкции установлен диагноз: бронхиальная астма, смешанного генеза, легкой степени тяжести. В декабре 2010 г. выполнена частичная этмоидотомия, механическая дезинтеграция нижних носовых раковин, иссечение синевой полости носа.

В феврале 2011 г. отметила ухудшение самочувствия: усилились боли, появилось ограничение подвижности в мелких суставах кистей, стоп, лучезапястных, плечевых суставах, утренняя скованность в них до полудня. Лечилась стационарно в клинике ФТ, скорректирована базисная терапия, назначен лефлуномид 20 мг/сут. В апреле 2011 г. на основании признаков ЭГПА (выявленная эозинофилия (до 35,6% при лейкоцитозе $10,2-17 \times 10^9$ /л), наличие бронхиальной астмы, хронического синусита, обнаружение в крови цАНЦА 1:32 (норма — до 1:10)) установлен диагноз РА в сочетании с ЭГПА (Черджа — Стросса). В мае — июне 2012 г. — очередная плановая госпитализация в клинику ФТ. Проведены 3 сеанса плазмафереза с пульс-терапией метилпреднизолоном 250 мг (с положительным эффектом), смена базисной терапии на азатиоприн 100 мг/сут и гидроксихлорохин 200 мг/сут, увеличена доза преднизолона до 10 мг/сут.

При очередном поступлении в сентябре 2012 г. в клинику ФТ пациентка предъявляла жалобы на ухудшение самочувствия в виде усиления интенсивности болевого синдрома в мелких суставах кистей, увеличения утренней скованности в суставах в течение всего дня, возобновления болей и дискомфорта в области подошвенных поверхностей обеих стоп, больше справа. В гемограмме обнаружен лейкоцитоз (до $20-44,5 \times 10^9$ /л) с эозинофилией (до 50–77,5%), повышение в сыворотке крови уровня β -липопротеидов до 440 ед. (норма — 35–55 ед.), лактат-

дегидрогеназы — до 320–624 Ед/л (норма — до 250 Ед/л), РФ — до 48 МЕ/мл (норма — до 14), АЦЦП — до 269 Ед/мл (норма — до 0,5), цАНЦА — 1:32 (норма — до 1:10).

С учетом выраженного лейкоцитоза с гиперэозинофилией пациентка была консультирована гематологом, ей выполнена стерильная пункция (гиперплазия эозинофильного ростка за счет большого количества эозинофильных миелоцитов, метамиелоцитов и преимущественно за счет огромного (38%) числа зрелых сегментоядерных эозинофилов, эритропоэз нормобластический) и трепанобиопсия (соотношение деятельного и жирового костного мозга — 6:4, признаки очагового миелофиброза, гиперплазии миелоидного ростка с сохранением лимфоидного, миелопоэз сохранен до зрелых форм с преобладанием эозинофилов) с проведением цитоморфологии мазка. Исключены реактивные причины гиперэозинофилии (ГЭ): гельминтозы и паразитозы (анализ кала на яйца глист, цисты, антитела к гельминтам и другим паразитам, в т. ч. протозоозам (отрицательно)), онкологический процесс (анализ крови на специфические онкомаркеры (без особенностей)). Параллельно исключены возможные клональные гемобластозы: цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование костного мозга и периферической крови — данных за гемобластоз не получено. Выполнена КТ органов груди, эхо-КГ, проведена консультация дерматологом (признаков эозинофильной инфильтрации не выявлено) и неврологом, выполнена электронейромиография (признаков нейропатии не обнаружено). С целью оценки иммунного статуса выполнена развернутая иммунограмма: абсолютный лимфоцитоз, активация Т-клеточного звена иммунитета, увеличение абсолютного числа Т-лимфоцитов ($CD3^+$ — $3,46 \times 10^9$ /л), цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-ЦТЛ) ($CD3^+CD8^+$ — $1,33 \times 10^9$ /л), Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$ — $2,01 \times 10^9$ /л); данные реакции торможения миграции лейкоцитов с фитогемагглютинином (83%), конканавалином А (91%) и ДНК (125%) — картина неадекватной реакции в виде повышения функциональной активности с Т-клеточными митогенами.

В 2015 г. пациентке проводилась биологическая терапия тоцилизумабом (моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6). На фоне терапии у больной отмечено снижение интенсивности суставного синдрома, уменьшение иммунологической активности заболевания (снижение острофазовых показателей, АЦЦП, РФ, отсутствие АНЦА), однако ГЭ сохранялась на прежнем уровне ($0,8-1,72 \times 10^9$ /л).

В 2018 г. на фоне проводившейся терапии отмечалось нарастание острофазовой активности, суставного синдрома, в области локтевых суставов наблюдались кожные изменения, напоминавшие ревматические узелки. Была выполнена биопсия образования — гистологические признаки ревматического васкулита. В связи с ускользанием эффекта было принято решение о смене терапии и переводе пациентки на генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ) препаратом ритуксимаб 1000 мг в/в, 1 инъекция в 2 нед. через 6 мес., с положительным эффектом в виде снижения острофазовых показателей, купирования суставного и кожного синдромов.

В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением ревматолога, принимает гидроксихлорохин 200 мг/сут, преднизолон 5 мг/сут.

Представленный клинический случай интересен следующими особенностями:

- ♦ Сочетание двух иммуноопосредованных заболеваний обусловило трудности диагностики (нетипичность клинической картины обоих заболеваний, необходимость исключения онкогематологической патологии) и подбора терапии (смена базисных препаратов в связи с переносимостью или неэффективностью).
- ♦ Относительно благоприятное течение РА (отсутствие выраженных эрозивных изменений в суставах, несмотря на длительность заболевания и высокий титр РФ и АЦЦП).
- ♦ Относительно благоприятное течение ЭГПА (наблюдение за пациенткой с момента установления диагноза ЭГПА составляет 6 лет, прогрессирования не выявлено).
- ♦ Отсутствие поражения органов-мишеней инфильтратами, несмотря на высокий уровень ГЭ.
- ♦ Применение двух ГИБТ — тоцилизумаба и ритуксимаба последовательно у пациентки с сочетанием РА и ЭГПА с выраженным положительным клинико-иммунологическим ответом, но с сохранением ГЭ.

Литература

1. Баранов А.А. Системные васкулиты: современные стандарты диагностики и лечения. РМЖ. 2005;24:1577–1581. [Baranov A.A. Systemic vasculitis: modern standards of diagnosis and treatment. RMJ. 2005;24:1577–1581 (in Russ.).]
2. Бекетова Т.В. Европейские (EULAR/ERA-EDTA) рекомендации по диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):12–16. [Beketova T.V. European (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the diagnosis and treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. Scientific and practical rheumatology. 2017;55(1):12–16 (in Russ.).]
3. Гусева Н.Г. Перекрестные синдромы в ревматологии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2008;9:36–40. [Guseva N.G. Cross syndromes in rheumatology. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2008;9:36–40 (in Russ.).]
4. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Russian clinical guidelines. Rheumatology. Ed. E.L. Nasonov. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).]
5. Baldini C., Talarico R., Della Rossa A. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 2010;36(3):527–543. DOI: 10.1016/j.rdc.2010.05.003.
6. 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. 2005;84(5):323–330.
7. Curtis C., Ogbogu P. Hypereosinophilic syndrome Clin Rev Allergy Immunol. 2016;50(2):240–251. DOI: 10.1007/s12016-015-8506-7.
8. Greco A., Rizzo M.I., De Virgilio A. et al. Churg-Strauss syndrome. Autoimmun Rev. 2015;14(4):341–348. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.12.004.
9. Hagen E.C., Daha M.R., Hermans J. et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. Kidney Int. 1998;53(3):743–753.
10. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides Arthritis Rheum. 2013;65(1):1–11. DOI: 10.1002/art.37715.
11. Mahr A., Moosig F., Neumann T. et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): evolutions in classification, etiopathogenesis, assessment and management. Curr Opin Rheumatol. 2014;26(1):16–23. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000015.
12. Moosig F., Gross W.L., Herrmann K. et al. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. Ann Intern Med. 2011;155(5):341–343. DOI: 10.7326/0003-4819-155-5-201109060-00026.
13. Pagnoux C., Quéméneur T., Ninet J. et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. Arthritis Rheumatol. 2015;67(4):1117–1127. DOI: 10.1002/art.39011.
14. Valent P., Klion A.D., Horny H.P. et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(3):607–612.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.019.
15. 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.
16. Филатова Е.С. Анализ болевого синдрома у больных ревматоидным артритом и остеоартритом коленных суставов. РМЖ. 2018;7:23–27. [Filatova E.S. Analysis of pain syndrome in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis of the knee joints. RMJ. 2018;7:23–27 (in Russ.).]