



# Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 1 / 2021 г.

ISSN 1314-3581  
<http://journal.raredis.org>

## Епидемиология на еозинофилната грануломатоза с полиангиит

Георги Стефанов, Елена Митова

Институт по редки болести, Пловдив

### Резюме

Еозинофилната грануломатоза с полиангиит (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA), наричана до скоро синдром на Churg-Strauss, е системен некротизиращ васкулит с мултиорганно засягане, който се проявява най-често с астма, еозинофилия и некротизиращи екстравазални грануломи, а при част от болните се намират анти-неутрофилни цитоплазмени автоантитела (ANCA). EGPA е един от най-рядко срещаните първични системни васкулити.

След първото описание на заболяването през 1951 г., класификацията му е претърпяла множество промени, целящи прецизиране на диагностичния процес и навременно лечение. За поставяне на диагнозата пациентите трябва да отговарят на определени критерии. Липсата на унифициран подход при прилагането на тези критерии, както и припокриването на клиничната симптоматика с други първични системни васкулити затрудняват изучаването на епидемиологията на EGPA.

Настоящата публикация има за цел да анализира епидемиологични данни за EGPA и да представи оценка за разпространението на това заболяване в България.

**Ключови думи:** еозинофилна грануломатоза с полиангиит, EGPA, синдром на Churg-Strauss, ANCA асоцииран васкулит, епидемиология, заболяемост, болестност

## Epidemiology of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

Georgi Stefanov, Elena Mitova

Institute for Rare Diseases, Plovdiv, Bulgaria

### Abstract

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), until recently called Churg-Strauss syndrome is a systemic necrotizing vasculitis with multiple organ involvement, most commonly manifested by asthma, eosinophilia and necrotizing extravascular granulomas. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) are found in some of the patients. EGPA is one of the rarest forms of primary systemic vasculitis.

Since the first description of the disease in 1951, its classification has undergone many changes aimed at refining the diagnostic process and timely treatment. In order to be diagnosed precisely, patients must meet certain criteria. The lack of a unified approach in the application of these criteria, as well as the overlap of clinical symptoms with other primary systemic vasculitides, make it difficult to study EGPA epidemiology.

This publication aims to analyze epidemiological data on EGPA and to provide an assessment of the incidence and prevalence of this disease in Bulgaria.

**Keywords:** eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA, Churg Strauss syndrome, ANCA associated vasculitis, epidemiology, incidence, prevalence

---

### Кореспонденция:

Д-р Георги Стефанов, гм  
e-mail: [g.stefanov@raredis.org](mailto:g.stefanov@raredis.org)

### Correspondence:

Dr. Georgi Stefanov, MD, PhD  
e-mail: [g.stefanov@raredis.org](mailto:g.stefanov@raredis.org)

## Въведение

Еозинофилната грануломатоза с полиангиит (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA), наричана до скоро синдром на Churg-Strauss, е рядък и потенциално животозастрашаващ системен некротизиращ васкулит, засягащ предимно малките и средни кръвоносни съдове [1]. Основни характеристики на заболяването са астма, еозинофилия, некротизиращи екстравазални грануломи и системен васкулит [2].

За първи път състоянието е описано през 1951 г. от Jacob Churg и Lotte Strauss при 13 пациенти с тежка астма, фебрилитет, еозинофилия в кръвта, тъканите и аутопсионни данни за дисеминиран некротизиращ васкулит с екстравакуларни грануломи [3].

Етиологията на заболяването не е изяснена. Счита се, че някои антигени и лекарства могат да отключат EGPA у генетично предразположени индивиди с определен HLA DRB фенотип. При около 40% от пациентите с EGPA се установява наличието на анти-неутрофилни цитоплазмени аутоантитела (ANCA), което го причислява към т. нар. ANCA-асоциирани васкулити (ANCA associated vasculitides, AAV). ANCA-позитивният или васкулитен фенотип на EGPA протича с неврологични, бъбречни, кожни и белодробни симптоми, докато за ANCA-негативния, тъканен или еозинофилен фенотип е характерно тежкото белодробно и сърдечно засягане [3-4].

Дефинирането, разбирането и лечението на EGPA е претърпяло значително развитие за последните 30 години. Изработени са редица класификации и критерии, по които се отгиференцират различните системни васкулити, включително EGPA. Изучаването на епидемиологията на заболяването е затруднено поради постоянното развитие и допълване на критериите за поставяне на точна диагноза. В достъпните проучвания от последните години се наблюдава нарастване на регистрираната честота на EGPA, което се дължи на прецизираните критерии за дефиниране на болестта, повишената осведоменост на лекарите и подобро диагностициране [5].

Консенсусната група за изследване и лечение на EGPA (EGPA Consensus Task Force recommendations for evaluation and management, 2015) предоставя препоръки към специалистите как да разпознават, изследват и лекуват пациентите с това заболяване [6]. За поставяне на диагноза EGPA пациентите трябва да отговорят на определени критерии, фигуриращи в поне една от препоръките на: Американски Колегиум по ревматология (American College of Rheumatology, ACR) за грануломатозен полиангиит (1990), консенсусната конференция от Chapel Hill за номенклатура на васкулитите (Chapel Hill Consensus Conference, CHCC) (1994, 2012) и алгоритъма на Европейската агенция по лекарствата (European Medical Agency, EMA) (2007) [7-10]. През 2017 г. през ACR и Европейската Лига срещу Ревматизма (European League

Against Rheumatism, EULAR) са предложени нови класификационни критерии за първичните системни васкулити, предоставящи 85% сензитивност и 99% специфичност за диагностициране на EGPA [7,11,12].

Цел на настоящата публикация е да анализира епидемиологични данни за EGPA и да предостави оценка за разпространението на това рядко заболяване в България.

## Материал и методи

Осъществено е търсене по ключови думи: “Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA”, “Churg Strauss syndrome”, “ANCA associated vasculitis”, “epidemiology”, “incidence” и “prevalence” в PubMed/MEDLINE, Google Scholar и Medscape. Разгледани са публикации и епидемиологични данни за EGPA в Европейския референтен портал за редки болести Orphanet. Търсени са публикации на български език със същите ключови думи в базите данни на Централна медицинска библиотека, НАЦИД, Research gate и Google Scholar за проследяване на изследвания и опита с това заболяване в България.

Базите данни са прегледани за проучвания на английски език, при използване на следните критерии за подбор: данни за болестност и/или заболеваемост, използване на следните класификации и ръководства за диагностициране на пациенти с EGPA: American College of Rheumatology (ACR) и/или Chapel Hill Consensus Conference (CHCC), МКБ Версия 9 или 10, както и бази данни от национални, регионални и/или болнични регистри.

## Резултати и обсъждане

### *Обобщени епидемиологични данни от Orphanet и други публикации*

Европейският референтен портал за редки болести Orphanet определя EGPA (ORPHA код: 183) като рядък системен васкулит на малките съдове, характеризира се с астма, кръвна и тъканна еозинофилия и прояви на васкулит. Общата болестност е 1-9 / 100 000, а докладваната болестност за Европа е 1 / 70 000-100 000 [13].

Според Международната класификация на болестите (МКБ) Версия 10, кодът на заболяването е M30.1, полиартериит с белодробно засягане (Churg-Strauss). В някои публикации се описва регистриране на пациенти с диагноза EGPA и чрез МКБ код M30.0, ногозен полиартериит и свързани състояния, което още веднъж показва затрудненията при проследяване на пациентите с това рядко заболяване [14].

Според обзора на Mohamad, 2020 г., болестността в Европа се движи от 10.7 до 14/милион, в САЩ тя е около 18/милион, а в Австралия достига 22.3 случая/милион население [5].

Средната възраст на поставяне на диагнозата е 40 – 60 години, като заболяването рядко се проявява след 70 годишна



възраст. EGPA не се наблюдава често при деца и юноши. В тази възрастова група заболяването има по-агресивен ход, с изразена белодробна и сърдечностъдова манифестация [12]. Не се отбелязват фамилност или етнически различия в появата и развитието на EGPA. Данните за съотношението между двете пола са разнопосочни, като според някои автори то е 1:1, а други докладват различна честота в полза на единия или другия пол [16-18]

В публикацията на Vaglio и съавтори от 2013 г. се съобщава за годишна заболеваемост 0.5-4.2 случая на 1 милион и болестност 11-14 случая на 1 милион [19].

В обзорите на Gioffredi A. (2014) и на Mouthon L. от 2014 г. се описва сходна честота на заболяването: годишна заболеваемост от 0.5 – 6.8 на един милион и болестност 10.7 – 13 случая на един милион популация [20-21].

Според данните от обзора на Furuta и съавт. от 2019 г., заболеваемостта от EGPA е 0.9-2.4 на един милион годишно, а болестността е 10.7-17.8 на милион, в зависимост от разглежданите географски области и приложените критерии [22].

Търсенето на генетична причина за EGPA не е довело до категорични резултати, като все пак има предположение за влияние на определени инхалаторни антигени при генетично предразположени пациенти. Предразполагащи генетични фактори за EGPA са: HLA-DRB1\*04 и HLA-DRB1\*07 алели и HLA-DRB4 ген, които се срещат по-често при синдрома [23]. През 2019 г. е публикувано геномно проучване, идентифициращо четири EGPA-асоциирани локуси от анализа на 676 болни и 6 089 контроли, коментиращо полигенния характер на заболяването [24].

#### ***Епидемиологични данни от клиничната практика***

Открити са 8 проучвания отговарящи на критериите за подбор в базите данни, които са описани по-долу и представени в Таблица 1.

Сравнително популационно проучване в Северна Германия изследва болестността при ANCA свързани васкулити, включително EGPA, в обособен регион с градско и селско население (99% кавказка популация). Данните, получени през 2006 г., са сравнени с тези от предишно проучване на същите автори през 1994 г. Средната възраст на пациентите с EGPA е 55 години (32-89), а медианата на продължителност на заболяването към момента на изследването е 42 месеца (6-198). Екипът от Германия докладва, че болестността от EGPA на 1 милион население за този регион със стабилна популация и при използване на идентичен дизайн на двете изследвания е увеличена от 7 (95% CI: 0-14) през 1994г. на 24 (95% CI: 14-35) през 2006 г. [16].

В Япония през 2008 г. е проведено срезово национално проучване, с цел определяне на болестността и клиничните характеристики при пациенти с EGPA от 1 564 болници.

Изчислената болестност от EGPA за Япония е 17.8 / 1 000 000 или 1 866 пациенти (95% CI: 1 640 – 2 092). Средната възраст за начало на заболяването е била  $55 \pm 14$  години, като съотношението жени към мъже е 2:1. 93% от пациентите са имали неврологични прояви. Преобладаването на жените и повишената честота на неврологични прояви се описват като специфични за японските пациенти с EGPA и отличаващи се от резултатите, докладвани в други проучвания [17].

През 2017 г. е публикувано ретроспективно проучване на честотата и разпространението на първичните системни васкулити (Primary Systemic Vasculitides, PSV) в Южна Испания, което също така сравнява намерените резултати с други публикувани към момента епидемиологични проучвания. Изследването включва постоянно живущи в определена област жители  $\geq 14$  години, диагностицирани с PSV в болницата Коста дел Сол между 1994 и 2010 г. Средната възраст на диагностицираните с EGPA пациенти е 55 г. (46-69), като съотношението жени спрямо мъже е 2:1. Годишната заболеваемост от EGPA е 0.6 (95% CI: 0-1.3) на милион жители, като отчетената болестност на милион население за 2010 г. е 5.3 (95% CI: 0-12.5). Тези докладвани резултати показват по-ниски стойности спрямо публикувани данни от други региони на Испания или Европа [18].

Целта на публикацията на Nilsen и съавт. е изследване на заболеваемостта и болестността от AAV в Северна Норвегия за 15-годишен период (1999-2013г.). Информацията за пациентите е събрана от Северно-норвежкия регистър на васкулитите, както и от всички бази данни в регионалните болници. Средната възраст при поставяне на диагнозата EGPA е 57 г. (35–83), процентното съотношение на болели мъже спрямо жени е в полза на жените (20% спрямо 80% съответно), като времето от поява на първите симптоми до поставяне на диагнозата е 2 месеца (1–6). При 87% от пациентите е направена биопсия. Наблюдаваната смъртност в рамките на 3 месеца е 13%. Отчетената годишна заболеваемост от EGPA за цялата популация е 2.2 (95% CI: 1.2-3.6) на милион жители, а докладваната болестност за 2013 г. е 27.2 / 1 000 000 (95% CI: 14.5-46.5). Според авторите популацията в региона е относително стабилна, а 15-годишният период на проследяване и осигуреният достъп до здравни грижи гарантира цялостно обхващане на пациентската популация [25].

През 2017 г. екип от Националния институт по обществено здраве, Полша публикува ретроспективно популационно проучване обхващащо периода от 2008 до 2013 г. Това изследване е част от Европейско проучване на заболеваемостта в болниците (European Hospital Morbidity Database), което оценява модели на болнична дейност в европейските държави. В проучването се оценяват всички хоспитализирани за първи път пациенти с диагноза EGPA по МКБ 10 от

**Таблица 1. Обобщени епидемиологични данни за EGPA от описаните 8 проучвания**

N	Автор (референция)	Държава (регион)	Обхваната популация (N)	Възраст (от-до) при поставяне на диагноза	Заболеваемост	Болестност
1.	Herlyn K et al. [16]	Германия (северен регион)	468 962	55 г. (32-89)	п.а.	24 (95% CI) на милион население за 2006
2.	Sada KE et al. [17]	Япония	Национално	55 г. ( $\pm 14$ )	п.а.	17.8 на милион население за 2008
3.	Romero-Gómez C et al. [18]	Испания (Марбея)	379 334	55 г. (46-69)	0.6 (95% CI) на милион население	5.3 (95% CI) на милион население $\geq 14$ г. за 2010
4.	Nilsen AK et al. [25]	Норвегия (северен район)	395 009	57 г. (35-83)	2.2 (95% CI) на милион за общото население	27.2 (95% CI) на милион население за 2013
5.	Канеcki K et al. [26]	Полша	Национално	51 г.	1.5 (95% CI) на милион население за 2016	Моментна болестност: 8.8 на милион население в края на 2013
6.	Beltramo C et al. [27]	Франция	Национално	62 г. $\pm 17$	4.1 на милион население	9.1 на милион население за 2013
7.	Ramuk ON et al. [28]	Турция (северозападен регион)	620 447	42.4 г. $\pm 15.7$	0.8 (95% CI) на милион население	Моментна болестност: 8.1 на милион население > 16 г. за 2013
8.	Berti A et al. [10]	САЩ (Олмстег)	144 248	51.5 г. $\pm 13.4$	4 на милион население	1.8 (95% CI) на 100 000 > 18 г. за 2015

Легенда: п.а - неприложими

Всички болници в Полша, с изключение на психиатричните и военните. Групата обхваща данните на 344 пациенти, като съотношението мъже / жени при пациентите с първа хоспитализация за EGPA е 0,67. Основните констатации са, че годишната заболеваемост от EGPA в Полша е 1.5 на милион (95% CI: 1.2-1.8) за 2016 г., а моментната болестност е 8.8 на милион население в края на 2013 г. Резултатите докладвани от полския екип са сравними с тези, докладвани от проучвания в други европейски държави [26].

През 2017 г. Beltramo и съавт. публикуват 5-годишно ретроспективно многоцентрово проучване (2005-2014 г.), анализиращо разпространението на EGPA и неклассифицирана белодробна еозинофилия (Unclassified Pulmonary Eosinophilia UPEo) във Франция и честотата им за периода 2012-2014 година. Изследвана е популацията пациенти, хоспитализирани по повод на астма и UPEo в болниците в цялата страна. Отчетена е заболеваемост на EGPA от 4.1 на милион население годишно, като средната възраст на пациентите е  $62 \pm 17$  г., а съотношение между половете е 1:1. Докладваната болестност при EGPA е 9.1 на милион население със значително увеличение между 2005 и 2014г. [27].

Ramuk и сътр. оценяват честотата на AAV при населението над 16 г. възраст за Северозападна Турция. Годишната заболеваемост от EGPA при лица на възраст > 16 г. е изчислена на 0.8 на 1 000 000 (95% CI: 0- 4). Моментната

болестност за 2013 г. от EGPA е 8.1 / 1 000 000 (95% CI: 1-15.2) при възрастното население > 16 г., като при жените тя е по-ниска: 3.3 / 1 000 000 (95% CI: 0-9.7) спрямо тази при мъжете: 12.7 / 1 000 000 (95% CI: 0.2- 25.2). В заключение авторите коментират факта, че докладваните от тях данни за заболеваемост и болестност са близки до такива публикувани за страни от Южна Европа, но по-ниски от тези, отчетени в северни страни на континента [28].

Целта на проучването на Berti и сътр. е да се определят заболеваемостта, болестността и смъртността при пациенти над 18 г. с клинична диагноза ANCA свързан васкулит в популационна кохорта в Олмстег, Минесота, САЩ за периода 1996 - 2015 г. Отчетената болестност при пациенти с EGPA е 1.8 (95% CI: 0.0-4.4) на 100 000, като е сходна при мъжете (2.1 на 100 000; 95% CI: 0.0-6.1) и жените (1.6 на 100 000; 95% CI: 0.0-4.8) и не се различава значително от публикувани до момента данни за популации от различни раси, но описаната заболеваемост 0.4 (95%CI: 0.1-0.6) според изследователите е най-високата докладвана до момента. При пациентите с EGPA се наблюдава значително по-високо стандартизирано съотношение на смъртност (Standard Mortality Ratio): 16.60 (95% CI: 4.52-42.50) с 5- и 10-годишна преживяемост от 86% (95% CI: 63, 100%) и 43% (95% CI: 15, 100%). В наблюдаваната кохорта преживяемостта за пациенти с EGPA продължава да намалява през 10-те години след поставяне на диагнозата,

а в предишни доклади се описва по-висока смъртност през първата година [10].

### **Епидемиологична оценка за България**

Научните публикации от български автори включват изследователи с различни специалности, основно клинични имунолози, невролози, алерголози и ревматолози. Търсенето на статии на български език в базите данни PubMed, Google Scholar и Централна медицинска библиотека, гр. София не открива проучвания за епидемиологията на това рядко заболяване в България.

През 2011 г. Христова М. и Балева М. описват в публикацията си „Диагностична стойност на анти-неутрофилните антитела“ синдрома на Churg-Strauss като заболяване със сложна клинична и имунологична картина и цитират заболеваемост според международни автори от 1.3-6.8 на 1 милион [29].

В обзора си от 2015 г. посветен на синдрома на Churg-Strauss, Яковлиев П. се фокусира върху етиологията, клиничните фази, фенотиповете, диагнозата, лечението и прогнозата на заболяването. Авторът описва представянето на един клиничен случай от Димитров В. през 2001 г., проучване върху Churg-Strauss васкулита от Николов К. и Балева М., както и съобщение на Манолова И. за пациент с CSS и положителни сANCA [30].

В издадената през 2017 г. монография „Васкулити“ на Миланов И. се описва подробно синдрома на Churg-Strauss, представено е новото наименование (EGPA) на заболяването според консенсусната конференция на Chapel Hill от 2012 г. и се цитират данни за заболеваемост 2.7 на 1 милион население годишно и болестност 10.7-22.3 на 1 милион население, според международни публикации от 2003 - 2014 г. [31].

В базата данни на Централна Медицинска Библиотека е открита монографията “Редки болести с имунна патогенеза” публикувана през 2020 г. под редакцията на Балева М. В частта за Синдрома на Churg-Strauss авторите Терзиев Л. и Цветкова-Вичева В. цитират международни публикации, според които честотата на заболяването варира от 0.5-6.8 млн./година, а общото разпространение е от 10.7 до 14.0 на 1 милион възрастни [23].

През 2020 г. екип от УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ публикува проучване, посветено на нозологичната структура на васкулитите, наблюдавани в клиниката по ревматология. Направен е проспективен и ретроспективен анализ при 388 болни с васкулитни прояви преминали в периода 2009-2018 г. От общо 174 васкулити, диагностицирани като AAV са установени 14 пациенти с EGPA (10 жени и 4 мъже). Средната възраст при поставянето на диагноза EGPA е  $49.13 \pm 15.40$  г., като тя е по-висока при мъжете спрямо тази при жените (63.5 г. спрямо 44.3 г.). Средното време от

появата на първите симптоми до поставянето на диагноза EGPA е 31.25 месеца, което според авторите е свързано с предваскулитната фаза (на астмата, предхождаща васкулита). В заключение екипът споделя, че особено важни фактори за поставянето на диагнозата и започването на подходящо лечение са познаването на васкулитните синдроми и широката диференциална диагноза [32].

В разгледаните публикации и монографии се подчертава значението на изучаването на консенсусните критерии за разпознаване на заболяването EGPA и възможностите на съвременните диагностични подходи. Специалистите обсъждат необходимостта от мултидисциплинарно сътрудничество между ревматолози, алерголози, пулмолози, клинични имунолози, лабораторни лекари и патолози с цел поставяне на точна диагноза и започване на терапия навреме.

Въз основа на данните от намерените публикации може да се заключи, че в страната има клиничен опит и познаване на болестта, но все още няма публикувани епидемиологични данни за българската популация. Това прави екстраполането на резултати от други страни единствен възможен начин към момента за оценка на разпространението на EGPA в България.

Използвайки данните от извършения обзор на научната литература, може да се направят следните изводи. Възможно е очакваният брой пациенти с EGPA за България да варира от 186 (в популацията >14г.) до 1301 (за общата популация) съобразно докладваната по литературни данни болестност за страни от Европа [18, 25]. Очакваната заболеваемост е между 4 и 28 нови пациенти годишно [18, 27]. Тези прогнозни болестност и заболеваемост са изчислени на база данните от Националния Статистически Институт (НСИ) за населението на България към 31.12.2020 г. С оглед въвеждането на новите критерии от EULAR и ACR в клиничната практика и подобрените диагностични методи можем да очакваме в близко бъдеще по-висок брой пациенти с уточнена диагноза .

Направената прогнозна оценка за разпространението на EGPA в България трябва да бъде интерпретирана при следните ограничения. Епидемиологичните данни за страната представляват оценка, прилагайки модели за популации в различни възрастови групи и в отделни гържави от Европа. Използваните в тези проучвания подходи за верифициране на диагнозата (изследване на биопсичен материал, ANCA, и др.), както и прилагането на критериите на ACR, CHCC или EMA не са унифицирани. Не рядко поради многообразната клинична изява пациентите с EGPA са регистрирани под различни МКБ кодове. В някои изследвания са използвани само болнични бази данни. Въпреки клиничния експертен опит и познаването на болестта, е възможно наличието на скрита болестност или класифициране на болните с EGPA под рубриката на друг васкулит.

## Заклучение

Рядкото заболяване EGPA представлява сериозен диагностичен проблем, което затруднява епидемиологичната оценка за неговото разпространение. Постигнатият консенсус в последните години относно критериите за поставяне на диагнозата и полиорганното засягане изискват усилията на експерти от различни клинични специалности, чиято своевременна колаборация е предпоставка за точно диагностициране. Изграждането на национален регистър за EGPA в България би подпомогнало този процес. По-доброто познаване на това рядко заболяване и навременното му лечение се очаква да доведе до увеличена преживяемост и подобряване качеството на живот при пациентите с EGPA.

## Библиография

1. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis & Rheumatism*. 2013 Jan;65(1):270-81.
2. Durel CA, Berthiller J, Caboni S, et al. Long-term follow up of a multicenter cohort of 101 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Arthritis care & research*. 2016 Mar;68(3):374-87.
3. Chakraborty RK, Aeddula NR. Churg Strauss Syndrome (Allergic Granulomatosis). InStatPearls [Internet] Last update 2020 Mar 13. StatPearls Publishing.
4. Gioffredi A, Maritati F, Oliva E, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Frontiers in immunology*. 2014 Nov 3;5:549.
5. Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology*. 2020 May 1;59(Supplement 3):iii42-50.
6. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss)(EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *European journal of internal medicine*. 2015 Sep 1;26(7):545-53.
7. Sang-Won Lee, Yong-Beom Park. Classification of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. *J Rheum Dis* 2019;26:156-164.
8. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007;66:222-227.
9. Abdulkader R, Lane SE, Scott DGI, et al. Classification of vasculitis: EMA classification using CHCC 2012 definitions. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013;72:1888.
10. Berti A, Cornec D, Crowson CS, et al. The epidemiology of ANCA associated vasculitis in Olmsted County, Minnesota (USA): a 20 year population-based study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2017 Dec;69(12):2338.
11. Choi CB, Park YB, Lee SW. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: Experiences in Korean patients. *Yonsei medical journal*. 2019 Aug 1;60(8):705-12.
12. Robson J, Grayson P, Ponte C, et al. 110. Classification criteria for the ANCA-associated vasculitides. *Rheumatology*. 2019 Mar 1;58(Supplement 2):kez058-050.
13. Orphanet. [https://www.orpha.net/consor/cgi-in/OC\\_Exp.php?Lng=GB&Expert=183](https://www.orpha.net/consor/cgi-in/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=183), [last accessed on April 14, 2021].
14. Gokhale M, Bell CF, Doyle S, et al. Prevalence of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis and Associated Health Care Utilization Among Patients With Concomitant Asthma in US Commercial Claims Database. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*. 2019 Oct 29.
15. Zwerina J, Eger G, Englbrecht M, et al. Churg-Strauss syndrome in childhood: a systematic literature review and clinical comparison with adult patients. In *Seminars in arthritis and rheumatism* 2009 Oct 1 (Vol. 39, No. 2, pp. 108-115).
16. Herlyn K, Buckert F, Gross WL, et al. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology*. 2014 May 1;53(5):882-9.
17. Sada KE, Amano K, Uehara R, et al. Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan. A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan. *Modern rheumatology*. 2014 Jul 1;24(4):640-4.
18. Romero-Gomez C, Aguilar-Garcia JA, Garcia-de-Lucas MD, et al. Epidemiological study of primary systemic vasculitides among adults in southern Spain and review of the main epidemiological studies. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Mar 1;33(2 Suppl 89):11-8.
19. Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy*. 2013 Mar;68(3):261-73.
20. Gioffredi A, Maritati F, Oliva E, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Frontiers in immunology*. 2014 Nov 3;5:549.
21. Mouthon L, Dunogue B, Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome). *Journal of autoimmunity*. 2014 Feb 1;48:99-103.
22. Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergology International*. 2019; 68(4):430-6.
23. Балева М. Редки болести с имунна патогенеза, Централна медицинска библиотека – Медицински университет София, 2020 г.
24. Lyons P, Peters J, Alberici F, et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nature Communications*. 2019;10:5120.
25. Nilsen AT, Karlsen C, Bakland G, et al. Increasing incidence and prevalence of ANCA-associated vasculitis in Northern Norway. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2019 Dec 20.
26. Kanecki K, Nitsch-Osuch A, Gorynski P, et al. Hospital morbidity database for epidemiological studies on Churg-Strauss syndrome. In *Respiratory System Diseases 2017* (pp. 19-25). Springer, Cham.
27. Beltramo G, Cottenet J, Samson M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): A 5-year study using the French nationwide hospital administrative database. *European Respiratory Journal*. 2017 Sep; 50 (suppl 61) PA3854.
28. Pamuk ÖN, Dönmez S, Calayır GB, et al. The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in northwestern Turkey. *Clinical rheumatology*. 2016 Aug 1;35(8):2063-71.
29. Христова М, Балева М. Диагностична стойност на антинеутофилните антители, Медицински преглед 2011, 47, № 4.
30. Яковлев П. Churg-Strauss syndrome, In *Spiro* 2015, №2.
31. Миланов И. Васкулити. Монография, Медицина и Физкултура, 2017.
32. Йонева Ц, Здравкова Я, Котов Г, и съавт. Нозологична структура на васкулитите, наблюдавани в клиниката по ревматология, Ревматология. 2020; 28(3):7-24.