

ТРУДНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ (СИНДРОМА ЧАРДЖА–СТРОССА) В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

¹Д. В. Черкашин, ¹С. А. Турдалиева*, ²Е. А. Можаровская, ¹О. М. Кудрина, ¹А. И. Таранов
¹Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
²Клиническая ревматологическая больница № 25, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2018 г.

Системные васкулиты характеризуются неоднородностью клинико-иммунологических форм и определяют необходимость дифференциально-диагностического поиска с исключением широкого спектра заболеваний, таких как аллергические, инфекционные, гематологические, онкологические, что часто представляет существенные трудности для врачей различных специальностей. В статье приведены клинические наблюдения, свидетельствующие о сложностях диагностического поиска, встречающиеся при установлении диагноза системного васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, к которым относится редкое заболевание — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарджа–Стросса). Тщательно собранный анамнез, участие специалистов разного профиля, ретроспективный анализ лабораторных и инструментальных данных позволили верифицировать диагноз, назначить адекватную терапию. Целью публикации является обсуждение необходимости ранней диагностики эозинофильного гранулематоза с полиангиитом, что может способствовать повышению эффективности терапии и улучшению общего прогноза при этом заболевании с учетом современных подходов на основе основных положений международных рекомендаций, которые были подготовлены в 2015 г. при участии ведущих экспертов Европы, США и Канады и призванных стать основанием для выбора персонализированной стратегии ведения больных.

Ключевые слова: морская медицина, системные васкулиты, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарджа–Стросса), антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

DIFFICULTIES IN THE EARLY DIAGNOSIS OF EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS (CHURG-STRAUSS SYNDROME) IN THE CLINIC OF INTERNAL DISEASES

¹Dmitriy V. Cherkashin, ¹Sayora A. Turdialieva, ²Elena A. Mozharovskaya, ¹Ol'ga M. Kudrina,
¹Andrej I. Taranov
¹S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia
²Clinical rheumatological hospital № 25, St. Petersburg, Russia

Systemic vasculitis are characterized by heterogeneity of clinical-immunological forms and determined the need for differential diagnostic search to except a wide range of diseases, such as allergic, infectious, hematological, oncological, which often presents significant difficulties for physicians of various specialties. The article presents clinical observations demonstrating the difficulties of diagnostic search in establishing the diagnosis of systemic vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies, which include a rare disease — eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome). Carefully collected anamnesis, participation of specialists of different profiles, retrospective analysis of laboratory and instrumental data allowed to verify the diagnosis, to prescribe adequate therapy. The aim of the publication is to discuss the need for early diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, which can improve the effectiveness of therapy and improve the overall prognosis for this disease, taking into account modern approaches based on the main provisions of international recommendations that were prepared in 2015 with the participation of leading experts from Europe, USA and Canada and were called to become the basis for choosing a personalized patient therapy strategy.

Key words: marine medicine, systemic vasculitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome), antineutrophil cytoplasmic antibodies.

Для цитирования: Черкашин Д.В., Турдалиева С.А., Можаровская Е.А., Кудрина О.М., Таранов А.И. Трудности ранней диагностики эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (синдрома Чарджа–Стросса) в клинике внутренних болезней // *Морская медицина*. 2018. Т. 4, № 2. С. 38–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2018-4-2-38-47>

Введение. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (аллергический ангиит с гранулематозом, синдром Чарджа–Стросса) — эозинофильное гранулематозное воспаление с вовлечением дыхательных путей и некротизирующий васкулит, поражающий сосуды малого и среднего калибра, сочетающийся с бронхиальной астмой и эозинофилией [1, с. 187–192].

Первое наблюдение заболевания относится к 1900 г. и принадлежит канадскому врачу William Osler. Однако клинические и патологические признаки заболевания были описаны лишь в 1951 г. Jacob Churg и Lotte Strauss и с этого времени называется их именем — синдром Чарджа–Стросса (СЧС) [2, с. 277–301]. В их исследовании с участием 13 больных заболевание манифестировало тяжелой бронхиальной астмой, с присоединением лихорадки, гиперэозинофилии, сердечной и почечной недостаточности и полинейропатии. У большинства пациентов наблюдались инфильтраты в легких, синуситы, артериальная гипертензия, абдоминальная боль, кровавый понос и поражение кожи, в частности пурпура и подкожные узлы. 11 пациентов умерли, что и не удивительно, так как в то время кортикостероиды еще не применялись. Авторы описали триаду гистопатологических признаков, включающую некротизирующий васкулит, эозинофильную инфильтрацию тканей и внесосудистые гранулемы. Дальнейшее изучение патофизиологических механизмов заболевания позволило установить, что СЧС, наряду с гранулематозом Вегенера и микроскопическим полиартериитом, относится к некротизирующим васкулитам. При этом СЧС встречается значительно реже.

Этиология большинства первичных системных васкулитов (СВ) неизвестна. Только некоторые их формы связаны с определенными причинными факторами. Отдельные сообщения о роли тех или иных микроорганизмов как потенциальных этиологических факторов (вирусы гриппа и парагриппа, кори, краснухи, Эпштейна–Барр, парвовирус В19, цитомегаловирус, микобактерии туберкулеза) остаются единичными и не подтверждаются сериями наблюдений [3, с. 43–47].

Последние годы ознаменованы тем, что международное ревматологическое сообщество занималось активным пересмотром классификации и устаревшей номенклатуры СВ [4, с. 1–11].

Усилиями ведущих мировых экспертов созданы ряд научно обоснованных рекомендаций по ведению больных СВ [5, с. 634–643; 6, с. 310–317; 7, с. 2306–2309], что несомненно актуально для заболеваний, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), к которым относится эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), ранее известный как синдром Чарджа–Стросса.

ЭГПА, являясь наиболее редким заболеванием из группы АНЦА-СВ (распространенность 7–13 случаев на 1 млн взрослого населения) [8, с. 214–223; 9, с. 92–99], характеризуется неоднородностью клинико-иммунологических форм и определяет необходимость дифференциально-диагностического поиска с исключением широкого спектра заболеваний, таких как аллергические, инфекционные, гематологические, онкологические, что часто представляет существенные трудности для врачей различных специальностей.

ЭГПА ранее рассматривали как астматическую форму узелкового полиартериита, и только в последнее десятилетие синдром выделен в отдельную нозологию. Чаще заболевают мужчины в возрасте от 35 до 45 лет [10, с. 554].

К основным признакам заболевания относят ангиит и аллергические проявления. Эозинофилия периферической крови относится к числу эссенциальных признаков ЭГПА, при этом число эозинофилов превышает $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ (в относительных величинах $>10\%$), границы процентного содержания эозинофилов колеблются от 6 до 77%. Кроме того, эозинофилы определяются в мокроте и в пораженных тканях. В лабораторной диагностике заболевания особое внимание уделяется АНЦА, которые считаются биомаркерами васкулитов. Это гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с различными ферментами цитоплазмы нейтрофилов, в первую очередь протеиназой 3 и миелопероксидазой. Доказано, что связы-

вание АНЦА с соответствующими мишенями активированных нейтрофилов и моноцитов приводит к их преждевременной дегрануляции с освобождением лизосомальных ферментов и продуцированию токсичных радикалов кислорода, которые вызывают деструкцию сосудистой стенки. Кроме того, нарушается транс-эндотелиальная миграция лейкоцитов из сосудистого русла, что приводит к образованию воспалительной гранулемы, составляющей основу морфологической картины гранулематозных васкулитов [11, с. 35–42].

Выделено два фенотипа ЭГПА: АНЦА-позитивный (40–60% всех случаев), при котором чаще определяют антитела к миелопероксидазе с перинуклеарным окрашиванием (так называемый МРО-АНЦА, или пАНЦА) и АНЦА-негативный. Каждый вариант имеет свои клинические особенности.

Так, при АНЦА-позитивном варианте более характерно присутствие клинических признаков васкулита: часто поражаются почки, ЦНС, периферическая нервная система (моно- или полинейропатия), кожа. Характер течения — рецидивирующий.

Для АНЦА-негативного ЭГПА более частое и тяжелое поражение сердца, что определяет худший прогноз (коронариит, перикардит, нарушение сердечного ритма, сердечная недостаточность), легочные инфильтраты, но реже встречаются почечные поражения. При АНЦА-негативном варианте чаще выявляется IgE. Кардиомиопатия является основным независимым предиктором смерти у больных с ЭГПА, причем другим независимым параметром неблагоприятного прогноза является молодой возраст [12, с. 270–281].

В связи с редкой встречаемостью ЭГПА и разнообразной клинической картиной своевременные ранняя диагностика и лечение способны повлиять на прогноз ЭГПА, в то время как недостатки имеющихся стандартов обследования могут быть причиной поздней диагностики и смертельного исхода. Для стандартизации современных подходов по ведению пациентов с ЭГПА Европейским респираторным обществом (European Respiratory Society) вместе с Фондом развития медицины внутренних болезней в Европе (Foundation for the Development of Internal Medicine in Europe) была создана специальная рабочая группа из 23 основных экспертов, которые представляли пять стран Европы, США и Канаду. Используя на-

учные достижения, клинический опыт и применив модифицированный дельфийский метод, систематический литературный обзор, систему градации доказательности GRADE, группа экспертов разработала 22 рекомендации, посвященные стандартам диагностики и лечения ЭГПА. Эти рекомендации были опубликованы в 2015 г. [13, с. 129–137; 14, с. 545–553].

При этом авторы отмечают, что большое число предложенных рекомендаций обладают низкой степенью доказательности или основаны на экспертном мнении, в связи с чем должны не рассматриваться как окончательные стандарты, а быть основанием для выбора персонализированной стратегии ведения больных ЭГПА.

В клинической практике диагностика ЭГПА практически всегда затруднена и долговременна, пациент в течение нескольких месяцев (иногда лет) может наблюдаться у многих специалистов до верификации диагноза [15, с. 86–92], как и демонстрируют представляемые клинические случаи.

Приводим собственные клинические наблюдения, свидетельствующие о сложностях диагностического поиска, которые встречаются при установлении диагноза ЭГПА.

Наблюдение № 1. Больной Г., 1990 года рождения (27 лет), обратился с жалобами на приступы удушья, сопровождающиеся кашлем с трудноотделяемой мокротой, постоянное затруднение носового дыхания, зудящие высыпания в области нижней трети голени, появляющиеся после приступа, потерю массы тела (около 4 кг за 1 месяц), субфебрилитет в вечерние часы.

Из анамнеза известно, что с 6-летнего возраста страдает поллинозом и аллергическим ринитом. В 16 лет лечился по поводу внебольничной правосторонней очаговой пневмонии тяжелого течения.

С 22-летнего возраста у больного учащаются и увеличиваются по продолжительности проявления аллергического ринита и впервые появляются приступы удушья, при этом в крови была выявлена эозинофилия до 6%.

При проведении в 2013 г. (23 года) рентгенографического исследования придаточных пазух носа (ППН) выявлен двусторонний гайморит.

В 24-летнем возрасте пациенту впервые был установлен диагноз: бронхиальная астма (БА), смешанная форма, среднетяжелое течение, сенсибилизация к пыльцевым аллергенам, сезонный

поллиноз. При этом в клиническом анализе крови лейкоцитоз составлял $13\text{--}17 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия — до 14%. При рентгенологическом исследовании ППН обнаружен пансинусит. В этом же году при биохимическом исследовании крови отмечено повышение АлАТ до 363 ед.л. (норма до 50 ед./л), стали беспокоить боли в животе, диарея, диспепсия.

В 2015 г. (24 года) у пациента развился правосторонний пневмоторакс. При проведенной компьютерной томографии (КТ) в S1 правого легкого определялся очаг 14×5 мм средней плотности с маловыраженным уплотнением по типу матового стекла вокруг. При выписке данные изменения были расценены как состояние после перенесенной внебольничной пневмонии в S1 правого легкого.

В этом же году появились изжога, боли в эпигастриальной области. При проведении фиброгастроуденоскопии (ФГДС) обнаружен язвенный дефект двенадцатиперстной кишки диаметром до 0,8 см. В клиническом анализе крови лейкоцитоз составил $13,8 \times 10^9/\text{л}$. По данным флюорографического исследования по всем легочным полям выявлялась крупноочаговая инфильтрация на фоне усиленного легочного рисунка.

В 2017 г. (26 лет) развился интенсивный болевой синдром за грудиной, с иррадиацией в левое подреберье, сопровождавшийся тошнотой. На зафиксированной ЭКГ — признаки инфаркта миокарда (ИМ) в области передней стенки левого желудочка. Произведена экстренная коронароангиография, выполнено стентирование передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), после которого появилась тошнота, рвота со сгустками крови. Проведенная в связи с этим ФГДС показала наличие язвы тела желудка, осложненной кровотечением.

Через месяц у пациента развился повторный ИМ, проведено стентирование инфаркт связанной артерии. В послеоперационном периоде отмечалась одышка как проявление бронхоспазма, повышение температуры тела до фебрильных цифр, зудящая папулезная сыпь. На фоне 15 мг преднизолона все кожные явления и бронхоспазм регрессировали, нормализовалась температура. В дальнейшем доза преднизолона снижена до 10 мг/сут, проведена замена на метилпреднизолон в дозе 8 мг/сут. При попытке дальнейшего снижения дозы рецидивировали кожные высыпания.

Направлен в Военно-медицинскую академию им. С. М. Кирова для дальнейшего обследо-

вания с целью верификации возможного аутоиммунного заболевания и определения тактики лечения. Поступил в клинику военно-морской терапии в январе 2017 г.

В клиническом анализе крови в динамике фиксировался лейкоцитоз от $11,1 \times 10^9/\text{л}$ до $15 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия до 26%. В общих анализах мочи определялась протеинурия до 0,3 г/л. СРБ был увеличен до 20,5 мг/л (норма <5 мг/л). В анализе мокроты обнаружены эозинофилы до 10–12 в поле зрения. Гельминты не выявлены.

Иммунологические исследования, проведенные в феврале 2017 г. выявили стабильное повышение уровня IgE от 236 до 1119 МЕ/мл (норма 1–87 МЕ/мл), ревматоидного фактора (РФ) до 158,9 МЕ/мл (норма до 30 МЕ/мл). АНЦА обнаружены не были.

При рентгенографии ППН, проведенной в январе 2017 г. выявлено утолщение слизистой оболочки по всем стенкам правой и левой гайморовых пазух до 1,2 см и 0,5 см, соответственно, без наличия жидкости. Утолщение носовых раковин справа с сохранением дифференцировки.

При КТ органов грудной полости (январь 2017 г.) зарегистрированы признаки бронхолита без инфильтративных изменений легких: множественные плохо очерченные центрилобулярные очаги, в субплевральных отделах верхних долей обоих легких.

Функция внешнего дыхания (ФВД) пациента характеризовалась резким нарушением бронхиальной проходимости и положительной пробой с сальбутамолом.

При бодиплетизмографии (февраль 2017 г.) выявлены умеренное снижение ЖЕЛ, значительные нарушения проходимости дыхательных путей и снижение легочного газообмена в покое ($\text{ОФВ}_1=54\%$, $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}=60\%$, $\text{ПОС}=54\%$).

На ЭКГ — очаговые рубцовые изменения в переднеперегородочной области с перифокальной ишемией в области перегородки и передней стенки.

При ЭхоКГ визуализированы рубцовые изменения в области верхушки левого желудочка. Камеры сердца, клапаны, аорта, общая сократительная функция миокарда, показатели диастолического наполнения — в норме.

В январе 2017 г. проведена КТ-коронарография, данные которой расценены как состояние после стентирования ПМЖА в средней трети и первой диагональной ветви в проксимальной

трети от 13.10.2016 г. Стенты проходимы, признаков рестеноза не выявлено. КТ-признаков атеросклеротических изменений коронарных артерий не выявлено. Сократительная функция левого желудочка не снижена.

При проведении ФГДС (февраль 2017 г.) определялись множественные подслизистые геморрагии в области тела желудка. Дуоденогастральный рефлюкс.

Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами выявила умеренное повышение накопления лейкоцитов в проекции носо-ротоглотки.

Консультирован пульмонологом, диагноз: бронхиальная астма, смешанная форма (атопическая, инфекционно-зависимая), средней степени тяжести, неустойчивая ремиссия, дыхательная недостаточность 0–1.

В консультативном заключении невролога: синдром вегетативной дистонии, полиневритический синдром.

Учитывая положительную динамику, проведена попытка отмены пероральных ГКС. Однако через 3 недели после отмены развился приступ удушья и появилась эритематозная сыпь на коже нижней трети голени, тыльной поверхности кистей и энантема слизистой оболочки нёба.

Возникло предположение о системном васкулите с поражением верхних дыхательных путей и легких, кожным синдромом, периферической полинейропатией, изменениями в гемограмме (лейкоцитоз, эозинофилия до 26%), повышением острофазовых показателей, IgE 1119 МЕ/мл, РФ 159 МЕ/мл.

В связи с этим консультирован ревматологом, установлен диагноз: эозинофильный гранулематозный полиангиит Чарджа–Стросса, АНЦА-негативный вариант, IgE-позитивный, хроническое течение, развернутая стадия с поражением верхних дыхательных путей (ринит, риносинусит), легких (синдром бронхиальной астмы), поражением сердца (полиангиит: инфаркт миокарда от сентября 2016 г., стентирование от сентября 2016 г., повторный инфаркт миокарда в октябре 2016 г., стентирование в октябре 2016 г.), слизистых оболочек (энантема нёба), желудочно-кишечного тракта (геморрагический гастрит, осложненный кровотечением в октябре 2016 г.), кожи (уртикарные высыпания), нервной системы (полинейропатия), активность 2.

Обращает на себя внимание тот факт, что ухудшение течения заболевания началось с 2012 г.: появились и в последующие 3 года

стали более тяжелыми приступы бронхиальной астмы, развилась симптоматика полиангиита с вовлечением ЖКТ. Развившийся в 2016 г. инфаркт миокарда значительно ухудшил дальнейшее течение и прогноз заболевания. Полиорганный характер поражения и стадийность процесса заставили думать о наличии у пациента системного васкулита.

Для окончательной постановки диагноза ЭГПА потребовался тщательный анализ клинических проявлений, анамнестических данных (с 6-летнего возраста), заключений консультаций узких специалистов пяти специальностей (аллерголога, отоларинголога, пульмонолога, гастроэнтеролога и кардиолога).

В феврале 2017 г. была начато лечение ГКС (преднизолон 20 мг/сут) и цитостатиками (азатиоприн 50 мг/сут). Через полгода проводимой терапии отмечена положительная динамика: нет приступов бронхиальной астмы, кардиалгий и гастралгий, исчезла заложенность носа. Пациент наблюдается ревматологом.

Наблюдение № 2. Больной М., 1953 года рождения (64 года), обратился с жалобами на чувство «заложенности» в груди, эпизоды затрудненного дыхания в ночное время или перед пробуждением, малопродуктивный кашель, постоянное нарушение носового дыхания, anosmia, редкие за грудиной боли давящего характера, с иррадиацией в правое и левое плечо, появляющиеся при ходьбе на расстояние 150–200 м, продолжающиеся в течение нескольких минут, прекращающиеся при снижении нагрузки, потерю в весе (8 кг за 3 года), снижение слуха, ухудшение зрения.

В 1987 г. (в возрасте 34 лет) был диагностирован ИМ, расцененный как трансмуральный, но к моменту выписки на ЭКГ оставались признаки мелкоочагового ИМ. Тогда же перенес неврит слухового нерва справа. В 1988 г. (в 35 лет) — двусторонний кохлеарный неврит слухового нерва со стойким нарушением слуха, двусторонняя сенсоневральная тугоухость. В 1998 г. (45 лет) — повторный Q-ИМ в области нижней стенки.

С 47-летнего возраста (2000 г.) беспокоит нарушение носового дыхания, которое расценивалось как аллергический синусит, эпизоды затрудненного дыхания. Выявлены аллергия на пыль, шерсть животных, холодовая реакция. При исследовании уровень IgE составлял 200 МЕ/мл (норма 1–87 МЕ/мл), эозинофилия крови до 25%, впервые был установлен диагноз: БА, смешанная форма (атопическая и инфек-

ционно-зависимая). С 2006 г. (53 года) постоянно ингалирует будесонид и формотерол.

В 2000 г. внезапно появились нарушения чувствительности в правой половине лица, тела и конечностей; ухудшение зрения на правый глаз (диагноз офтальмолога: эрозия роговицы, снижение остроты зрения на OD). При МРТ данных, свидетельствующих об остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК), получено не было, однако выявлено глиальное образование размерами $2,3 \times 1,5 \times 0,8$ мм в проекции щипцов мозолистого тела и заднего рога левого бокового желудочка. Через 2 месяца при повторной МРТ в сосудистом режиме глиальное образование выявлено не было.

В 2013 г. (в 58 лет) — внегоспитальная пневмония в нижней доле слева при нормальных значениях лейкоцитов и СОЭ, эозинофилия до 12%, повышение уровня IgE до 252 МЕ/мл. Через 3 года — внегоспитальная пневмония в верхней доле левого легкого. В крови эозинофилия до 25%, IgE до 535 МЕ/мл.

В 63-летнем возрасте (2016 г.) появились жалобы на онемение в левой стопе. Выполнена МРТ головного мозга, при которой выявлен паравентрикулярно в правой лобной доле участок кистозно-глиозных изменений, диаметром 30 мм. МР-картина последствий ОНМК в бассейне правой среднемозговой артерии (ПСМА), дисциркуляторной энцефалопатии, расширение субарахноидального пространства. При осмотре неврологом установлен диагноз: дисциркуляторная энцефалопатия II ст., наружная гидроцефалия, легкие когнитивные нарушения, последствия ишемического инсульта в ПСМА, левосторонний атактический гемипарез. Дистальная сенсомоторная полинейропатия нижних конечностей.

Ретроспективный анализ лабораторных показателей с 2010 г. свидетельствует о нарастании эозинофилии до 25%, увеличении содержания IgE до 535 МЕ/мл, повышении уровня СРБ, СОЭ.

С 57 лет выявлено повышение уровня холестерина до 6,5 ммоль/л, в связи с чем был назначен прием статинов. В 64 года впервые выполнено исследование на наличие антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), которые не были обнаружены в крови. На серии ЭКГ в динамике фиксируются рубцовые изменения в области нижней стенки.

При исследовании ФВД характеризуется умеренно выраженными обструктивными на-

рушениями, положительной пробой с бронхолитиком (прирост ОФВ₁ до 27%).

В 2007 г. (54 года) при рентгенографии легких выявлен умеренные перибронхиальный пневмофиброз и эмфизема. В 2012 г. (59 лет) — крупносетчатый, тяжистый фиброз легочной ткани, корни структурны. Снижение объема средней доли справа, уплотнение междолевой плевры. В 2014 г. (61 год) — гиповентиляция в язычковых сегментах верхней доли слева. Подчеркнута основная междолевая плевра слева. Умеренное диффузное усиление сосудистого рисунка в прикорневой зоне, формирование плевро-диафрагмальной спайки справа.

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки в марте 2017 г. (63 года) в S4 и S10 справа, S8 слева выявлены линейные пневмофиброзы, центрилобулярная булла диаметром 7 мм в S1 правого легкого.

Анализ рентген-архива ППН с 2007 по 2016 г. свидетельствует о наличии утолщения слизистой оболочки гайморовых пазух с признаками осумкованной жидкости справа с последующим усилением утолщения слизистой оболочки с обеих сторон.

На МСКТ ППН в марте 2017 г. выявлен левосторонний пансинусит.

В апреле 2017 г. (63 года) выполнена биопсия слизистой оболочки среднего носового хода с двух сторон, в результате которой в фрагментах слизистой оболочки обнаружены очаговые полиповидные выросты и отек, субэпителиальная диффузная лейкоцитарная и лимфоплазмочитарная инфильтрация, что соответствует хроническому полипозному синуситу.

Оториноларинголог в апреле 2017 г. высказал предположение о системном характере длительно существующего пансинусита.

Пульмонологом установлен диагноз: БА (атопическая, инфекционно-зависимая), гиперреактивность бронхов, частично контролируемая, средней степени тяжести. Хроническая дыхательная недостаточность 0 ст. Аллергическая полипозная риносинусопатия, IgE-опосредованная.

При объединении симптомов поражения верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (полипозный пансинусит, нейросенсорная тугоухость), органов зрения (эрозии роговицы), бронхов (БА), ЦНС (ОНМК в бассейне ПСМА, глиальное образование основания мозга), стойкой эозинофилии сложилось представление о ЭГПА. Для подтверждения диагноза прове-

дена консультация ревматолога, в результате которой установлен диагноз: эозинофильный гранулематозный полиангиит Чарджа–Стросса, АНЦА-негативный вариант, IgE-позитивный, хроническое течение, с поражением легких (синдром БА), верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (ринит, риносинусит, нейросенсорная тугоухость), органа зрения (эрозия роговицы, снижение остроты зрения на OD), сердца (полиангиит: ИМ 1984, 1998 гг., постинфарктный кардиосклероз), ЦНС (ОНМК от 2013 г.), периферической нервной системы (полинейропатия), активность 2.

Диагноз соответствует принятым в настоящее время критериям ЭГПА. Основное проявление заболевания — синдром гиперреактивности бронхов. В большинстве случаев он предшествует васкулиту. Однако у пациента М. полиангиит (ИМ) предшествовал аллергическому риниту, эозинофилии и приступам БА. Одновременно с прогрессированием БА было диагностировано ОНМК, явившееся следствием церебрального полиангиита.

Благодаря тщательно собранному анамнезу, участию специалистов разного профиля, ретроспективному анализу лабораторных и инструментальных данных удалось верифицировать диагноз, назначить адекватную терапию.

Спустя 3 месяца лечения ГКС (преднизолон 20 мг/сут) у пациента впервые за много лет восстановилось носовое дыхание и обоняние, улучшилась переносимость физических нагрузок, прекратились ангинозные приступы, уменьшилось онемение в правой стопе; удалось значительно снизить дозу и кратность приема бронхолитиков и ингаляционных стероидов. На КТ ППН — пристеночное утолщение слизистой оболочки пазух носа и решетчатого лабиринта с обеих сторон. В левой верхнечелюстной пазухе по переднелатеральной стенке остается кистоподобное образование 12×17×17 мм. Носовой цикл сохранен. Значительная положительная динамика по сравнению с мартом 2017 г.

Результаты и их обсуждение. Таким образом, оба описанных клинических случая во многом имеют сходную клиническую симптоматику и относятся к АНЦА-негативному фенотипу ЭГПА.

У обоих пациентов наблюдались типичные проявления ЭГПА в виде аллергического ринита, БА, эозинофильных инфильтратов в легких, что сопровождалось эозинофилией периферической крови >10%, повышением уровня IgE.

Оба пациента в разном возрасте (27 лет и 34 года соответственно) перенесли ИМ. Несмотря на то, что поражение сердечно-сосудистой системы не входит в критерии диагноза ЭГПА, по литературным данным, этот сосудистый регион поражается в 28–60% случаев [16, с. 627–634]. Наиболее значимыми при этом считают развивающиеся коронариты, которые проявляются острым коронарным синдромом как с подъемом сегмента *ST*, так и без него. По данным аутопсии в 50% случаев описывают поражение коронарных артерий, не диагностированное при жизни [17, с. 35–42; 18, с. 7–10]. При этом поражение сердца во многом определяет дальнейший прогноз этой категории больных ЭГПА.

Несмотря на сходство описанных случаев, имеются и различия в клинической картине. У больного Г. заболевание имеет так называемое классическое течение: бурный дебют в возрасте 27 лет, синусит, БА, поражение кожи, слизистых оболочек, желудочно-кишечного тракта (язвенное кровотечение, эрозивный гастрит). В дальнейшем присоединился полиангиит (инфаркт миокарда) и поражения периферической нервной системы (полинейропатия). Адекватная терапия у данного пациента привела к регрессу ряда симптомов васкулита, что позволило улучшить качество жизни.

В отличие от классического течения ЭГПА, у больного М. отсутствует четкая стадийность и последовательность развития процесса. Необычно уже начало заболевания с полиангиита (ИМ), который развился за 13 лет до появления симптоматики БА. Течение ИМ тоже имело свои особенности: трансмуральный инфаркт на фоне терапии гепарином трансформировался в мелкоочаговый (за счет активации фибринолитических свойств крови, иммуносупрессивного действия препарата и улучшения коронарного кровотока). Уровень холестерина и его фракций на момент сосудистой катастрофы не выходил за рамки нормальных значений, а повышение этих показателей у пациента М. начинается только с 53 лет, что не подтверждает атеросклеротический генез инфаркта.

По мере прогрессирования БА произошло развитие поражения центральной (глиальное образование основания мозга и ОНМК) и периферической нервной системы (полинейропатия). При классическом течении ЭГПА от начала до развернутой картины проходит, как правило, 3–5 лет, а у пациента М. этот процесс занял около 30 лет.

Представленные случаи демонстрируют позднюю диагностику ЭГПА. Данная проблема международной группой экспертов вынесена на первое место в рекомендациях. При этом подчеркиваются сложность ведения и относительная редкость ЭГПА, мало известного широкому кругу практикующих врачей, отсутствие у них настороженности, что приводит к поздней диагностике, неадекватному лечению и ухудшению прогноза. Это мнение получило обоснование в итогах 20-летнего ретроспективного исследования более 100 больных с ЭГПА, согласно которому квалифицированное ведение пациентов ассоциировалось с более мягким течением заболевания и увеличением продолжительности жизни [19, с. 1011–1017].

Кроме этого, в современной клинической практике больные БА уже на ранних этапах заболевания получают ингаляционные ГКС. Возможно, подобная тактика оказывает влияние на стадийность, течение и длительность развития полной симптоматики ЭГПА.

О диагнозе ЭГПА необходимо помнить, проводя дифференциально-диагностический поиск при наличии эозинофилии ($>10\%$ общего количества лейкоцитов, или $1,5 \times 10^9/\text{л}$), классических клинических проявлений, составляющих диагностические критерии ЭГПА (бронхиальная астма, нейропатия, мигрирующие легочные инфильтраты, патология гайморовых пазух), и морфологических признаков (некротизирующий васкулит преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра, и/или эозинофильная инфильтрация, и/или гранулематозное воспаление) [4, с. 1–11; 20, с. 1094–1100].

Значительные диагностические сложности могут возникнуть на ранней стадии, до формирования полной классической триады, описанной J. Lanham и соавт. [21, с. 65–81], особенно у АНЦА-негативных пациентов. При этом на протяжении нескольких лет последовательно разворачиваются три этапа ЭГПА: симптомы бронхиальной астмы, аллергического риносинусита, проявления лекарственной непереносимости, при этом периферическая эозинофилия не всегда выражена; присоединение эпизодов эозинофильных инфильтратов в виде эозинофильной пневмонии или гастроэнтерита, часто сочетающихся с периферической эозинофилией выше 10% ; развитие системного некротизирующего васкулита. До присоединения системного васкулита проявления ЭГПА сходны с таковыми при гиперэозинофильных синдро-

мах различного генеза. При манифестации ЭГПА закономерно присутствует астма, тем не менее в некоторых случаях она может развиться позже.

Диагностика поражения респираторного тракта требует оценки функции внешнего дыхания и применения методов визуализации высокого разрешения (КТ существенно превосходит рентгенографию).

Сложности дифференциальной диагностики ЭГПА в первую очередь вызваны эозинофилией, которая может встречаться при широком спектре заболеваний. Круг диагностического поиска обозначен в опубликованной классификации патологий, ассоциированных с эозинофилией [22, с. 2306–2309]. Необходима тщательная дифференциальная диагностика реактивной эозинофилии, семейной гиперэозинофилии, эозинофилии лекарственного и инфекционного генеза (вызванные прежде всего гельминтами и грибами). Требуется исключение паразитарных инвазий (трихинеллеза, стронгилоидозов, анкилостомоза, аскаридоза, токсокароза и др.), которые нередко сопровождаются выраженной эозинофилией, повсеместно распространены и часто протекают бессимптомно [23, с. 692–695].

Наличие АНЦА в сыворотке крови больных и корреляция их уровня с тяжестью клинических проявлений послужили причиной для выделения подгруппы системных некротизирующих васкулитов, ассоциирующихся с синтезом АНЦА, в том числе и синдрома Чарджа–Стросса [24, с. 211–220]. Необходимость подробного исследования АНЦА в процессе дифференциально-диагностического поиска, учитывая значение этого исследования в определении прогноза, не вызывает сомнений.

В отсутствие классических клинических проявлений диагностика строится на выраженных косвенных клинических данных или морфологическом подтверждении васкулита, что не всегда возможно. У больных с подозрением на ЭГПА рекомендовано выполнение биопсии. При выборе места биопсии учитывают индивидуальные особенности пациента и безопасность получения образца, способного предоставить достоверную информацию [15, с. 86–92].

Заключение. Таким образом, диагностика эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (синдрома Чарджа–Стросса) вызывает значительные трудности, особенно на начальных стадиях, требуя при этом интеграции гистологических доказательств, клинических призна-

ков, анамнеза заболеваний, лабораторных данных и дополнительных методов исследования.

Для установления диагноза в соответствии с рекомендациями Американского общества ревматологов необходимо наличие четырех и более критериев из следующих: БА, эозинофилия крови >10%, периферическая моно- или полинейропатия, мигрирующие или транзиторные лёгочные инфильтраты, патология околоносовых пазух и внесосудистая эозинофилия (скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве) [20, с. 1094–1100]. В целях ранней диагностики ЭГПА необходима настрожен-

ность при возникновении легочных инфильтратов у больных БА с аллергическим ринитом или риносинусопатией в сочетании с гиперэозинофилией периферической крови. В лабораторной диагностике заболевания особое внимание следует уделить АНЦА, которые являются биомаркерами васкулитов.

Представленные в статье клинические наблюдения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом свидетельствуют о необходимости ранней диагностики, что будет способствовать повышению эффективности терапии и улучшению общего прогноза при этом заболевании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jennette J.C. et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.*, 1994, Vol. 37, pp. 187–192.
- Churg J., Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am. J. Pathol.*, 1951, Vol. 27, pp. 277–301.
- Койлубаева Г.М. и др. Эффективность применения ритуксимаба у больной с генерализованной формой гранулематоза с полиангиитом (описание клинического случая) // Современная ревматология. 2014. № 4. С. 43–47. [Kojlubaeva G.M. et al. Ehffektivnost' primeneniya rituksimaba u bol'noj s generalizovannoj formoj granulematoza s poliangiitom (opisanie klinicheskogo sluchaya). *Sovremennaya revmatologiya*, 2014, No. 4, pp. 43–47. (In Russ.)].
- Jennette J.C. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.*, 2013, Vol. 65 (1), pp. 1–11.
- Guerry M.J. et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, Vol. 51 (4), pp. 634–643.
- Mukhtyar C. et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, Vol. 68 (3), pp. 310–317.
- Ntatsaki E. et al. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, Vol. 53 (12), pp. 2306–2309.
- Lyons P.A. et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.*, 2012, Vol. 367 (3), pp. 214–223.
- Mahr A. et al. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum.*, 2004, Vol. 51 (1), pp. 92–99.
- Ревматология: национальное руководство* / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 720 с. [*Revmatologiya: nacional'noe rukovodstvo* / pod red. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoj. Moscow: Izdatel'stvo GEOTAR-Media, 2010, 720 p. (In Russ.)].
- Насонов Е.Л. и др. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела при системных васкулитах // Клиническая медицина. 1992. № 11. С. 21–27. [Nasonov E.L. et al. Antinejtrofil'nye citoplazmaticheskie antitela pri sistemnyh vasculitah. *Klinicheskaya medicina*, 1992, No. 11, pp. 21–27.
- Comarmond C. et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): clinical characteristics and long-term follow up of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.*, 2013, Vol. 65 (1), pp. 270–281.
- Бекетова Т.В., Волков М.Ю. Международные рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом 2015 // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54, № 2. С. 129–137. [Beketova T.V., Volkov M.Yu. Mezhdunarodnye rekomendacii po diagnostike i lecheniyu ehozinofil'nogo granulematoza s poliangiitom 2015. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016, Vol. 54, No. 2, pp. 129–137 (In Russ.)].
- Groh M. et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur. J. Intern. Med.*, 2015, Vol. 26 (7), pp. 545–553.
- Бекетова Т.В., Волков М.Ю., Насонов Е.Л. Современные подходы к диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом: международные рекомендации 2015 г. // Терапевтический архив. 2016. Т. 88, № 5.

- C. 86–92. [Beketova T.V., Volkov M.Yu., Nasonov E.L. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu ehozinofil'nogo granulematoza s poliangiitom: mezhdunarodnye rekomendacii 2015 g. *Terapevticheskij arhiv*, 2016, Vol. 88, No 5, pp. 86–92. (In Russ.)].
16. Dennert R.M. et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.*, 2010, Vol. 6 (2), pp. 627–634.
17. Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Коган Б.А. Поражение сердца при системных васкулитах: патогенетические звенья, значение факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и диагностика // *Терапевтический архив*. 2014. Т. 12, № 2. С. 35–42. [Strizhakov L.A., Moiseev S.V., Kogan B.A. Porazhenie serdca pri sistemnyh vaskulitah: patogeneticheskie zven'ya, znachenie faktorov riska razvitiya serdechno-sosudistykh oslozhnenij i diagnostika. *Terapevticheskij arhiv*, 2014, Vol. 12, No. 2, pp. 35–42. (In Russ.)].
18. Korantzopoulos P, Papaioannides D., Siogas K. The heart in Wegener's granulomatosis. *Cardiology*, 2004, Vol. 102, No. 1, pp. 7–10.
19. Moosig F. et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 2013, Vol. 72 (6), pp. 1011–1017.
20. Masi A.T. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis angiitis). *Arth. and Rheum.*, 1990, Vol. 33, pp. 1094–1100.
21. Lanham J. et al. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine*, 1984, Vol. 63, pp. 65–81.
22. Valent P. et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, Vol. 130 (3), pp. 607–612.
23. Taylor M.R. et al. The expanded spectrum of toxocaral disease. *Lancet*, 1988, Vol. 1 (8587), pp. 692–695.
24. Jones R. et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N. Engl. J. Med.*, 2010, Vol. 363 (3), pp. 211–220.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 20.11.2017 г.

Контакт: Турдалиева Саёра Абдуалиевна, turdialieva@mail.ru

Сведения об авторах:

Черкашин Дмитрий Викторович — полковник медицинской службы, доктор медицинских наук, доцент, начальник кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; тел.: (812) 316-59-11;

Турдалиева Саёра Абдуалиевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; тел.: + 7 (921) 779-35-33; e-mail: turdialieva@mail.ru;

Можаровская Елена Анатольевна — заведующая амбулаторно-консультативным отделением ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25»; 190068, Санкт-Петербург, Большая Подъячская ул., д. 30; тел.: (812) 338-00-98;

Кудрина Ольга Михайловна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; тел.: (812) 495-72-14;

Таранов Андрей Иванович — кандидат медицинских наук, доцент, ассистент кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; тел.: (812) 495-72-14.