

Синдром Черджа–Стросс как причина рефрактерной бронхиальной астмы

С.Н. Авдеев, Н.А. Карчевская, П.А. Зубаирова

В основе **бронхиальной астмы** (БА) лежит воспаление дыхательных путей, которое носит персистирующий характер вне зависимости от степени тяжести заболевания. Целью лечения БА является достижение и поддержание контроля над заболеванием [1]. С помощью медикаментозного лечения эта цель может быть достигнута у большинства пациентов, однако приблизительно у 5% больных добиться контроля БА не удается, несмотря на назначение адекватной терапии с использованием высоких доз ингаляционных **глюкокортикостероидов** (ГКС) и β_2 -агонистов длительного действия – эти случаи называют рефрактерной (или сложной) БА [2, 3]. У таких больных частые обострения требуют назначения системных ГКС, а риск госпитализации у них может повышаться в 20 раз по сравнению с больными с обычным течением БА [4].

Причинами отсутствия контроля БА могут быть такие факторы, как продолжающийся контакт с причинными аллергенами, непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, гастроэзофагеальный рефлюкс, инфекции, курение, первичная резистентность к ГКС и др. [2, 5]. В редких случаях причиной “рефрактерной” БА может быть заболевание другой природы, например, **синдром Черджа–Стросс** (СЧС), который требует использования более агрессивных схем терапии [6–8]. В данной статье мы представляем описание двух клинических случаев СЧС.

Клиническое наблюдение № 1

Больная О., 52 лет, была госпитализирована в пульмонологическое отделение в июле 2006 г. с **жалобами** на одышку в покое, усиливающуюся при небольшой физической нагрузке, малопродуктивный кашель, повышение температуры тела до 38–38,5°C.

Из анамнеза известно, что пациентка работала медсестрой, не курила. В течение многих лет беспокоили симптомы ринита, был диагностирован полипозный риносинусит. С 2000 г. появились приступообразный кашель, одышка с дистанционными хрипами, в анализах крови обнаруживали эозинофилию (до 10–20%). Был установлен

диагноз: бронхиальная астма средней тяжести течения. При аллергообследовании сенсibilизации не выявлено. Периодически пациентка получала терапию ингаляционными ГКС (беклометазона дипропионат 400–1000 мкг/сут) с незначительным эффектом, трижды – короткие курсы системных ГКС.

В июне 2006 г. состояние значительно ухудшилось: повысилась температура тела до 38–38,5°C, усилились одышка и кашель, появились боли в животе и суставах, эритематозные высыпания на голенях и бедрах, общая слабость, в течение 1 мес похудела на 5 кг.

Пациентка была госпитализирована в стационар по месту жительства, где на основании данных рентгенографии грудной клетки (двусторонние инфильтраты) была диагностирована пневмония. В анализах крови отмечались эозинофилия (32%), увеличение СОЭ до 48 мм/ч. От проводившейся антибактериальной терапии (цефалоспорины, фторхинолоны) эффекта не было, состояние больной продолжало ухудшаться. Для дальнейшего обследования и лечения пациентка была направлена в НИИ пульмонологии.

При осмотре состояние больной тяжелое. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание через нос затруднено. Грудная клетка правильной формы, при перкуссии – ясный легочный звук, при аускультации – дыхание везикулярное, сухие хрипы во всех отделах. Частота дыхания 20 в 1 мин. Насыщение гемоглобина кислородом (SaO₂) 95%. Границы сердца в пределах нормы. Ритм сердца правильный, шумы не выслушиваются, частота сердечных сокращений 74 в 1 мин, артериальное давление 130/90 мм рт. ст.

В анализах крови обращали на себя внимание лейкоцитоз (13×10^9 /л), эозинофилия (46%), гипохромная анемия (гемоглобин 98 г/л, цветовой показатель 0,77). В анализах мочи, при ультразвуковом исследовании сердца и брюшной полости патологических изменений выявлено не было.

Результаты **функционального исследования**: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁) – 1,06 л (42%), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 1,93 л (66%), общая емкость легких (ОЕЛ) – 5,66 л (115%), остаточный объем (ОО) – 3,53 л (200%), диффузионная способность легких (D_{ЛСО}) – 10,2 ммоль/мин/кПа/л (43%). Таким образом, были выявлены выраженные обструктивные нарушения и снижение диффузионной способности легких.

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России.

Сергей Николаевич Авдеев – профессор, зам. директора.

Наталья Анатольевна Карчевская – научный сотрудник.

Пазилат Алиевна Зубаирова – научный сотрудник.

Анализ газового состава артериальной крови (при дыхании атмосферным воздухом): SaO_2 94%, pH 7,45, парциальное давление кислорода (PaO_2) 66,7 мм рт. ст., парциальное давление углекислого газа (PaCO_2) 35 мм рт. ст.

На серии **рентгенограмм**, представленных пациенткой при поступлении в отделение, определялись инфильтративные мигрирующие тени средней интенсивности (облаковидные инфильтраты). При рентгенографии придаточных пазух носа отмечены горизонтальные уровни жидкости в верхнечелюстных пазухах.

По данным **компьютерной томографии** (КТ) в средних и нижних отделах легких определяются массивные участки “матового стекла”. Легочный рисунок в кортикальных отделах (преимущественно справа) усилен, с формированием множественных тяжистых обрывистых теней, обусловленных уплотнением межсегментарных и межлобулярных перегородок (рис. 1).

При проведении **фибробронхоскопии** был выявлен диффузный катаральный эндобронхит, выполнен бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). При цитологическом анализе БАЛ обнаружены признаки продуктивного воспалительного процесса в бронхолегочном пространстве с преобладанием эозинофильного компонента (макрофаги – 4%, нейтрофилы – 45%, лимфоциты – 3%, эозинофилы – 48%).

Пациентка была обследована на наличие **антител к цитоплазме нейтрофилов** (p-ANCA и c-ANCA), результат отрицательный.

На фоне **лечения** системными ГКС (преднизолон 50 мг/сут per os) была отмечена положительная динамика в виде уменьшения одышки и кашля, нормализации температуры тела.

Пациентка была выписана из стационара с **диагнозом**: синдром Черджа–Стросс: бронхиальная астма, тяжелое течение, эозинофильная пневмония, риносинусит. В амбулаторных условиях было рекомендовано продолжать лечение: преднизолон per os с постепенным снижением дозы до поддерживающей, симбикорт 160/4,5 мкг по 2 дозы 2 раза в сутки, интраназальные ГКС.

При контрольном визите пациентки в НИИ пульмонологии через 2 мес отмечалось выраженное улучшение. Одышка беспокоила только при значительной физической нагрузке. В анализе крови патологических изменений не выявлено, содержание эозинофилов в пределах нормы. На КТ легких описанные изменения исчезли. Отмечалась положительная динамика функциональных показателей: ОФV_1 – 2,3 л (93% от должного), ФЖЕЛ – 3,22 л (111%), ОЕЛ – 5,68 л (116%), ОО – 2,46 л (138%), D_{LCO} – 20,32 ммоль/мин/кПа/л (86%).

Пациентка продолжает наблюдаться в НИИ пульмонологии, состояние ее стабильное. Постоянно принимает преднизолон в дозе 5–10 мг/сут, симбикорт 160/4,5 мкг по 2 дозы 2 раза в сутки, фликсоназе по 2 дозы 2 раза в день. При попытке снизить дозу преднизолона усиливается одышка, в анализах крови появляется эозинофилия (8–11%).

Клиническое наблюдение № 2

Больной Р., 25 лет, госпитализирован в пульмонологическое отделение в июле 2007 г. с **жалобами** на одышку в покое, усиливающуюся при небольшой физической нагрузке, кашель со слизистой мокротой, приступы удушья по утрам.

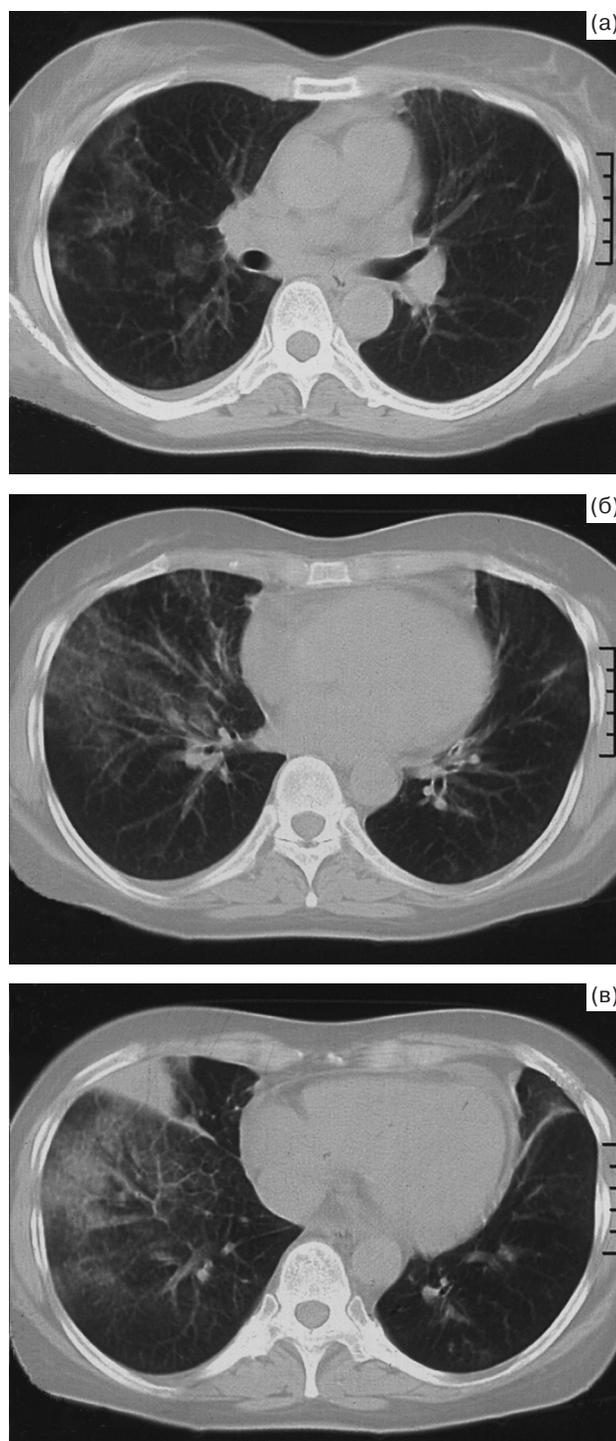


Рис. 1. Компьютерная томография легких больной О. (июль 2006 г.): участки “матового стекла”, усиление легочного рисунка, уплотнение межсегментарных и межлобулярных перегородок, уплотнение легочной ткани (консолидат) справа.



Рис. 2. КТ легких (а, б) и КТ в режиме высокого разрешения (в, г) больного Р. (август 2007 г.): участки уплотнения легочной ткани по типу “матового стекла”, усиление легочного рисунка, уплотнение межсегментарных и межлобулярных перегородок с двух сторон.

Из анамнеза: пациент учится в институте, профессиональных вредностей не имел, курил в течение 8 лет по 1 пачке сигарет в сутки. Дебют заболевания пришелся на ноябрь 2006 г., когда больной перенес пневмонию в нижней доле справа (наблюдались лихорадка до 38,5°C, артралгии, одышка). В это же время впервые появились приступы удушья, которые были расценены как бронхиальная астма, для купирования был назначен сальбутамол. В дальнейшем пациента продолжали беспокоить приступы удушья, стала обращать на себя внимание эозинофилия периферической крови (до 11%). Проведенное аллергообследование сенсibilизации не выявило. Больному были назначены ингаляционные ГКС (беклометазона дипропионат 1000 мкг/сут), однако данная терапия не привела к значимому эффекту. В июне 2007 г. в связи с усилением приступов удушья и появлением одышки в покое пациент был направлен для обследования в НИИ пульмонологии.

При осмотре состояние средней тяжести. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание через

нос свободное. Грудная клетка правильной формы, при перкуссии – ясный легочный звук, при аускультации – дыхание несколько ослаблено слева в нижних отделах, сухие рассеянные хрипы. Частота дыхания 17 в 1 мин. SaO₂ 97%. Границы сердца в пределах нормы, тоны сердца ясные, ритм правильный, шумы не выслушиваются.

В клиническом анализе крови отмечалось увеличение содержания эозинофилов (11%). В общем анализе мокроты также были обнаружены эозинофилы (до трех в поле зрения). В анализах мочи, при ультразвуковом исследовании сердца и органов брюшной полости патологических изменений не выявлено.

Результаты **функционального исследования:** ОФВ₁ – 4,65 л (90,5% от должного), ФЖЕЛ – 5,55 л (97%), ОО – 3,47 л (191%), D₁₀₀ – 29,4 мл/мин/мм рт. ст. (80%). Бронходилатационный тест с сальбутамолом положительный. Таким образом, у пациента определялись нормальные показатели бронхиальной проходимости, легкое снижение диффузионной способности легких, но обращало на себя внимание увеличение остаточного объема.

Анализ газового состава артериальной крови (при дыхании атмосферным воздухом): SaO₂ 96,4%, pH 7,46, PaO₂ 79,4 мм рт. ст., PaCO₂ 34,3 мм рт. ст.

На **рентгенограмме** грудной клетки (от июня 2007 г.) определялась инфильтрация в нижней доле левого легкого. При **КТ** в верхних и средних отделах обоих легких определялись участки уплотнения легочной ткани по типу “матового стекла”, легочный рисунок был усилен, деформирован, прослеживался до кортикальных отделов легких, с формированием множественных тяжистых обрывистых теней, обусловленных уплотнением межсегментарных и межлобулярных перегородок (рис. 2).

При проведении **фибробронхоскопии** выявлен диффузный катаральный бронхит. При цитологическом анализе БАЛ обнаружены признаки продуктивного воспаления с эозинофильным компонентом (макрофаги – 70%, нейтрофилы – 7%, лимфоциты – 3%, эозинофилы – 20%).

У больного обнаружены в высоком титре **ANCA** (p-ANCA 440 МЕ/мл) и был положительным антинуклеарный фактор (1 : 800).

На фоне **лечения** системными ГКС (преднизолон 30 мг/сут per os) была достигнута положительная динамика в виде уменьшения одышки, кашля и приступов удушья, разрешения инфильтративных изменений по данным рентгенографии грудной клетки.

Пациент был выписан из стационара с **диагнозом**: синдром Черджа–Стросс, двусторонняя эозинофильная пневмония, бронхиальная астма.

Амбулаторно пациент продолжил лечение преднизолоном per os с постепенным снижением дозы и симбикортом (160/4,5 мкг 4 дозы в сутки). При снижении суточной дозы преднизолона до 2,5 мг у больного отмечено ухудшение в виде появления приступов затрудненного дыхания и повышения содержания эозинофилов в крови до 8%.

В настоящее время пациент получает симбикорт и преднизолон в дозе 5 мг/сут. По данным КТ легких в ноябре 2007 г. описанных выше изменений выявлено не было, наблюдалась полная нормализация функциональных легочных показателей.

Обсуждение

Синдром Черджа–Стросс (используется также термин “аллергический гранулематозный ангиит”) является комплексным заболеванием, в основе которого лежит эозинофильный васкулит многих органов и систем, включая легкие, сердце, кожу, желудочно-кишечный тракт и нервную систему [9]. СЧС относится к редким заболеваниям, хотя в последнее время отмечается рост заболеваемости, что, возможно, связано с использованием новых противоастматических препаратов [10].

Диагностические критерии СЧС включают клинические и морфологические признаки, наиболее часто используются критерии СЧС, принятые American College of Rheumatology в 1990 г. [11]:

1) бронхиальная астма;

2) эозинофилия крови >10%;

3) нейропатия;

4) легочные инфильтраты;

5) поражение придаточных пазух носа;

6) эозинофильный васкулит (по данным биопсии).

Диагноз СЧС считается обоснованным при наличии 4 из 6 критериев.

В наших наблюдениях диагноз основывался на выявлении 4 признаков: тяжелой бронхиальной астмы, плохо поддающейся терапии ингаляционными ГКС, высокой эозинофилии периферической крови и БАЛ, легочных инфильтратов и двусторонних изменений в придаточных пазухах носа.

Этиология СЧС неизвестна. СЧС представляет собой аутоиммунный процесс, подтверждением чему служит частое выявление иммунных комплексов, повышенных уровней иммуноглобулина класса Е и ревматоидного фактора. Наличие антител к цитоплазме нейтрофилов у половины больных СЧС также свидетельствует в пользу иммунологического механизма заболевания. Хотя точная роль ANCA при СЧС (как и при других системных васкулитах) остается неясной, предполагается, что связывание ANCA со стенкой сосуда приводит к развитию в нем воспаления и повреждению. В последнее время обсуждается роль в генезе СЧС различных противоастматических препаратов: антилейкотриеновых средств, ингаляционных ГКС и омализумаба [12–15], однако пока связь между их использованием и СЧС не доказана. Не исключено, что назначение данных препаратов приводит к отмене системных ГКС, в результате чего и происходит манифестация СЧС [16].

Морфологически СЧС характеризуется эозинофильной инфильтрацией тканей, внесосудистыми гранулемами и некротизирующим васкулитом. Данные изменения обычно обнаруживают в легких, сердце, коже, мышцах, печени, селезенке и почках [17]. Эозинофильный васкулит поражает преимущественно артерии и вены малого и среднего калибра, основными признаками васкулита служат фибриноидный некроз и тромбоз сосудов [16]. Гранулемы не являются универсальным морфологическим признаком СЧС, обычно они располагаются вокруг сосудов и состоят из эозинофилов с некрозом коллагена в центре, по периферии гранулем находятся эпителиоидные и гигантские клетки [17].

СЧС с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин и обычно развивается в несколько этапов [18]. Продромальная фаза характеризуется развитием БА и аллергического синусита (чаще в возрасте 20–30 лет), которые персистируют в течение нескольких лет. В фазу эозинофильных инфильтратов возникает эозинофилия периферической крови и эозинофильная инфильтрация тканей различных органов, включая легкие и желудочно-кишечный тракт. Третья фаза (васкулитов) ассоциирована с наличием конституциональных симптомов: лихорадки, снижения массы тела, слабости и утомляемости. Средний возраст больного на момент установления диагноза СЧС

составляет 48 лет (от 14 до 74 лет), средний интервал между диагностикой БА и СЧС – около 9 лет [19]. В одном из наших случаев от появления симптомов БА до фазы эозинофильных инфильтратов и установления диагноза СЧС прошло всего около полугода.

Основной “мишенью” при СЧС становятся **органы дыхания**. У большинства больных одним из первых проявлений служит БА, которая возникает в молодом возрасте, причем довольно часто у больных нет признаков атопии и семейного анамнеза аллергических заболеваний [7]. БА у таких больных с самого начала становится сложной для терапии, характеризуется повторными обострениями, требующими назначения системных ГКС. Обычными симптомами СЧС со стороны органов дыхания являются кашель, одышка, симптомы аллергического ринита и синусита, описаны случаи кровохарканья и альвеолярного кровотечения.

Рентгенологические изменения в легких часто обнаруживают у больных СЧС, типичны двусторонние несегментарные пятнистые инфильтраты, которые могут мигрировать. Другими рентгенологическими находками могут быть ретикулонодулярные или нодулярные изменения без развития деструкции, а также лимфаденопатия и плевральный выпот. На КТ легких чаще всего выявляют уплотнения легочной паренхимы различной плотности, которые обычно располагаются в субплевральных отделах легких (см. рис. 1 и 2) [20]. Другими изменениями при КТ служат утолщение стенок бронхов и межальвеолярных перегородок, гиперинфляция, увеличение лимфатических узлов корневой легких, перикардиальный и плевральный выпот.

Эозинофилия периферической крови $>10\%$ является характерным лабораторным признаком СЧС, иногда она может достигать уровня $>75\%$ [16]. На момент установления диагноза эозинофилию крови выявляют приблизительно у 80% больных, однако при СЧС наблюдают очень быстрый ответ со стороны эозинофилов (часто в течение 24 ч) на терапию системными ГКС [16]. Даже при отсутствии эозинофилии крови можно обнаружить эозинофилы в тканях (например, в БАЛ или биопсийном материале).

Приблизительно у 2/3 больных СЧС обнаруживают **ANCA**, чаще всего с перинуклеарным типом окрашивания [21]. Данный лабораторный тест был отрицательным у пациентки О., что могло быть связано с повторными курсами системных ГКС.

Неспецифические лабораторные признаки при СЧС могут включать значительное повышение СОЭ, нормохромную нормоцитарную анемию, увеличение уровня общего иммуноглобулина Е, гипергаммаглобулинемию, обнаружение ревматоидного и антинуклеарного факторов. Более специфичным тестом для диагностики СЧС служит цитологический анализ БАЛ – доля эозинофилов среди всех клеток БАЛ часто превышает 10% [22]. Функциональные легочные тесты, кроме характерных для БА obstructивных изменений, могут выявить снижение диффузионной способности легких.

В лечении СЧС используются ингаляционные и системные ГКС. Часто такая терапия у больных с первичным диагнозом “бронхиальная астма” приводит к задержке диагностики СЧС (как у пациентки О.). ГКС позволяют резко улучшить прогноз заболевания: летальность больных СЧС без лечения в течение 3 мес от момента диагностики достигает 50% [23], тогда как при терапии ГКС 6-летняя выживаемость превышает 70% [19]. Основными причинами смерти больных СЧС становятся сердечная недостаточность, инсульт, почечная недостаточность и желудочно-кишечное кровотечение. По последним данным, современная терапия позволяет добиться ремиссии более чем у 90% больных [16]. В наших наблюдениях контроля над заболеванием удалось достигнуть при назначении комбинации ингаляционных ГКС и β_2 -агонистов длительного действия и небольших доз пероральных ГКС.

Приблизительно у 25% больных СЧС наблюдается развитие рецидивов (особенно при снижении дозы системных ГКС), предшественником рецидива часто служит повышение уровня эозинофилов в периферической крови [19]. Поражение миокарда, желудочно-кишечного тракта и почек у больных СЧС сопряжено с относительно плохим прогнозом. В таких случаях, кроме терапии высокими дозами ГКС, требуется назначение цитостатиков (например, циклофосфамида) [22]. При СЧС успешно используются также азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил, внутривенный иммуноглобулин и интерферон- α . Плазмаферез не приводит к дополнительному благоприятному эффекту терапии [19].

Список литературы

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Revised 2008.
2. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 162. P. 2341.
3. Barnes P.J., Woolcock A.J. // Eur. Respir. J. 1998. V. 12. P. 1209.
4. Serra-Battles J. et al. // Eur. Respir. J. 1998. V. 12. P. 1322.
5. Heaney L.G. et al. // Thorax. 2003. V. 58. P. 561.
6. Noth I. et al. // Lancet. 2003. V. 361. P. 587.
7. Чучалин А.Г. // Рус. мед. журн. 2001. № 21. С. 912.
8. Баранова Е.М. и др. // Рус. мед. журн. 2002. № 5. С. 267.
9. Churg J., Strauss L. // Amer. J. Pathol. 1951. V. 27. P. 277.
10. Wechsler M.E. et al. // Drug Saf. 1999. V. 21. P. 241.
11. Masi A.T. et al. // Arthritis Rheum. 1990. V. 33. P. 1094.
12. Wechsler M.E. et al. // JAMA. 1998. V. 279. P. 455.
13. Wechsler M.E. et al. // Chest. 2000. V. 117. P. 708.
14. Le Gall C. et al. // Eur. Respir. J. 2000. V. 15. P. 978.
15. Ruppert A.M. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2008. V. 121. P. 253.
16. Wechsler M.E. // Immunol. Allergy Clin. N. Amer. 2007. V. 27. P. 477.
17. Churg A. // Mod. Pathol. 2001. V. 14. P. 1284.
18. Lanham J.G. et al. // Medicine. 1983. V. 63. P. 65.
19. Guillevin L. et al. // Medicine. 1999. V. 78. P. 26.
20. Choi Y.H. et al. // Chest. 2000. V. 117. P. 117.
21. Hagen E.C. et al. // Kidney Int. 1998. V. 53. P. 743.
22. Conron M., Beynon H.L.C. // Thorax. 2000. V. 55. P. 870.
23. Allen J.N., Davis W.B. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1994. V. 150. P. 1423. ●