

Сложности диагностики синдрома Черджа–Стросса

С.И. Овчаренко, В.А. Капустина,
Н.В. Морозова

Кафедра факультетской терапии № 1
ММА им. И.М. Сеченова

Ключевые слова: эозинофилия, синдром Черджа–Стросса

Эозинофилия – увеличение уровня эозинофилов в крови – встречается в клинической практике врачей многих специальностей, но наиболее часто в практике пульмонологов, аллергологов и инфекционистов. Круг болезней и состояний, при которых встречается эозинофилия, довольно обширен и разнообразен.

В мазке крови здорового человека количество эозинофилов составляет 1–5 % от общего числа лейкоцитов или в абсолютных числах 120–350 эозинофилов в 1 мкл. Повышение числа от 500 до 1 500 клеток в 1 мкл рассматривается как лёгкая эозинофилия, более 1 500 клеток в 1 мкл – как гиперэозинофилия. Чаще встречаются умеренные гиперэозинофилии (1 500–5 000 клеток в 1 мкл) и довольно редко встречаются выраженные гиперэозинофилии (более 5 000 клеток в 1 мкл крови) [1].

В зависимости от уровня иммуноглобулина Е эозинофилии делят на реактивные, сопровождающиеся повышением уровня иммуноглобулина Е, и

клональные, при которых уровень иммуноглобулина Е, как правило, остаётся нормальным [2].

Около четверти реактивных эозинофилий вызваны инфекционными заболеваниями, а именно, паразитарными инвазиями (трихинеллёз, стронгилоидозы, анкилостомоз, аскаридоз, токсокароз и др.). Кроме того, эозинофилией сопровождаются грибковые заболевания и заболевания, вызванные ретровирусами. Но наиболее частой причиной эозинофилии являются аллергические заболевания, в первую очередь болезни дыхательных путей (аллергический ринит, бронхиальная астма) и кожи (крапивница, атопический дерматит). Системные васкулиты также могут протекать с повышением содержания эозинофилов в периферической крови и уровня иммуноглобулина Е (IgE). Кроме того, реактивные эозинофилии возникают при иммунодефицитных состояниях, неопластических процессах (опухолях толстой кишки, лёгких, молочных желез).

Клональные эозинофилии развиваются при гематологических заболеваниях: лимфогранулематозах, лимфо- и миелопролиферативных состояниях, в том числе при гиперэозинофильном идиопатическом синдроме. Эозинофилия при данных состояниях обусловлена прямой или опосредованной пролиферацией кровяных клеток костного мозга.

У взрослых наиболее частой причиной умеренной гиперэозинофилии является реакция на лекарственный препарат, поэтому при расспросе больного необходимо уделять особое внимание указанию на приём таких лекарственных веществ, как антибиотики (пенициллины, цефалоспорины), антимикробные препараты (нитрофураны), противогрибковые и противотуберкулёзные средства, нестероидные противовоспалительные, психотропные препараты. В последнее время обращено особое внимание на встречающиеся эозинофилии, вызванные приёмом глюкокортикостероидов (ГКС) и кромогликата натрия.

Общепринятая классификация болезней органов дыхания, сопровождающихся гиперэозинофилией, не разработана. Условно такие состояния можно

подразделить на заболевания аллергической природы и неаллергические заболевания [3].

К аллергическим заболеваниям относятся: аллергический ринит, бронхиальная астма, простая, острая и хроническая эозинофильные пневмонии, синдром Черджа–Стросса, аллергический бронхолегочный аспергиллез, экзогенный аллергический альвеолит, паразитарные заболевания лёгких и другие болезни, сопровождающиеся повышением уровня IgE.

К заболеваниям неаллергической природы могут быть отнесены разнообразные неаллергические болезни с поражением органов дыхания и эозинофилией периферической крови, такие как гистиоцитоз Х, лимфомы и лимфогранулематоз, ряд инфекционных заболеваний с поражением дыхательных путей, вызванные цитомегаловирусами или ретровирусами, и другие.

Ниже приводится клиническое наблюдение, показывающее сложности диагностического поиска, которые встретились нам при постановке диагноза синдрома Черджа–Стросса.

Больная Ч., 57 лет, москвичка, преподаватель по образованию, поступила в факультетскую терапевтическую клинику (ФТК) ММА им. И.М. Сеченова с жалобами на ощущение заложенности в грудной клетке, затруднённое дыхание, покашливание, одышку при физической нагрузке, головные боли, потливость по типу приливов, общую слабость.

Из анамнеза известно, что в 15 лет впервые обратила внимание на периодически возникающий приступообразный кашель, заложенность носа. Состояние расценивалось как хронический фарингит, аллергический ринит. Со временем стала отмечать появление затруднённого дыхания на фоне острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), пользовалась теопэком, теотардом с кратковременным положительным эффектом. С 53 лет на фоне затруднённого дыхания стала отмечать подъёмы артериального давления до 140 и 90 мм рт. ст., в связи с чем была госпитализирована в ФТК ММА им. И.М. Сеченова.

В ходе обследования обращало на себя внимание увеличение уровня эозинофилов до 23 %, небольшое повышение уровня IgE до 161 МЕ/мл. Серологические исследования крови на грибы, паразиты были отрицательными. Состояние трактовалось как бронхиальная астма инфекционно-зависимая с атопическими реакциями средней степени тяжести, гиперэозинофилия неясного генеза. Была подобрана ингаляционная терапия пульмикортом-турбухалером 200 мкг 2 вдоха 2 раза/сут, оксисом 4,5 мкг 2 раза/сут. В течение последующих трёх лет продолжалось лечение в виде приёма комбинированного препарата симбикорт 160/4,5 мкг в режиме гибкого дозирования, состояние больной оставалось относительно удовлетворительным.

В 56 лет после перенесённого ОРВИ пациентка отметила появление першения в горле, ощущения распирания в подчелюстной области с обеих сторон, отёка языка, сопровождавшегося затруднением речи, прогрессирование одышки. Больная обследовалась амбулаторно: в анализах крови было отмечено увеличение эозинофилов до 50 % при нормальной скорости оседания эритроцитов (СОЭ). При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки обнаружены медиастинальная лимфоаденопатия и образование лёгочных инфильтратов. Было высказано предположение об эозинофильной пневмонии. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) подчелюстной области выявлено существенное увеличение в

размерах подчелюстных слюнных желез, что трактовалось в рамках системного поражения внутренних органов, возможно, эозинофильного характера. Начат приём метипреда в дозе 24 мг/сут с положительным эффектом: уменьшение в размерах подчелюстных лимфатических узлов, уменьшение выраженности одышки, при повторных анализах крови было отмечено уменьшение эозинофилии до 9 %, улучшение рентгенологической картины, по данным КТ органов грудной клетки (уменьшение количества и размеров лёгочных инфильтратов). Через 10 дней после постепенной отмены метипреда вновь отметила ощущение заложенности в грудной клетке, нарастание одышки при физической нагрузке, покашливание, присоединилась потливость и общая слабость, в связи с чем была госпитализирована в ФТК ММА им. И.М. Сеченова.

Из анамнеза жизни пациентки известно, что по роду своей деятельности она часто контактирует с мелкодисперсной пылью дерева, парами пластика, масел. Не курит и не курила. Дома содержится собака. Перенесла несколько операций: в 26 лет тонзилэктомию по поводу часто повторяющихся ангин, в 53 года ампутацию матки и левого яичника по поводу миомы матки и кисты левого яичника.

При поступлении состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы бледные, чистые. Рост 169 см, масса тела 80 кг (индекс массы тела 28 кг/м²). Периферические лимфоузлы не увеличены. Умеренное увеличение подчелюстных слюнных желез. Дыхание через нос затруднено. Перкуторный звук над лёгкими ясный лёгочный. При аускультации лёгких дыхание жёсткое, при форсированном выдохе рассеянные свистящие и жужжащие хрипы. Частота дыхания – 16 в 1 минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, на верхушке короткий систолический шум, ЧСС – 84 уд/мин, АД – 120 и 70 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень, селезёнка не увеличены.

В лабораторных данных обращали на себя внимание лейкоцитоз до 16 940 в мкл, эозинофилия до 55 % (абсолютное число эозинофилов 9 317 в мкл), повышение СОЭ до 30 мм/час при нормальном уровне гемоглобина и тромбоцитов. Повышен уровень IgE в сыворотке крови до 1204,6 МЕ/мл, ревматоидный фактор положительный (++) в анализе мочи выявлен белок 0,030 г. В анализе кала без особенностей, гельминты и яйца глистов не обнаружены.

Таким образом, у больной с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, гиперэозинофилией, эозинофильными инфильтратами лёгких в анамнезе, которые поддавались терапии системными ГКС, вновь отмечена гиперэозинофилия, сопровождающаяся резким повышением уровня IgE в сыворотке крови. Имеющийся лейкоцитоз мог быть объяснен приёмом ГКС, но причина повышения СОЭ оставалась неясной.

Учитывая эпидемиологический анамнез (наличие в квартире собаки), эозинофилию крови, повышенный уровень IgE, в первую очередь встал вопрос о паразитарной инвазии, не исключалась возможность грибкового поражения. Больная была проконсультирована в Институте Паразитологии РАН. При исследовании крови антитела к токсокарам не выявлены, паразитарное заболевание было исключено. Патогенные грибы также не были обнаружены.

При КТ органов грудной клетки определялись множественные участки понижения воздушности типа матового стекла во всех отделах, участки консолидации неправильной формы в 8,

9 сегментах правого лёгкого, 8 сегменте левого лёгкого, единичные очаги 5 мм в диаметре в 3 сегменте правого лёгкого, 9, 10 сегментах левого лёгкого, расширение корней лёгких за счёт увеличения лимфатических узлов средостения. Учитывая аллергический ринит в анамнезе, было выполнено рентгенологическое исследование придаточных пазух носа: выявлено понижение прозрачности и подушкообразное утолщение слизистой верхнечелюстных пазух. В связи с повышенными цифрами артериального давления, больная была консультирована окулистом. Получены данные за гипертоническую ангиопатию сетчатки.

В дальнейшем обсуждалась диагностическая концепция эозинофилии в рамках паранеопластического процесса и васкулита. С целью исключения новообразования, при котором возможны реактивные эозинофилии, был начат онкопоиск. Проведено УЗИ органов брюшной полости (выявлены конкременты желчного пузыря до 4 мм в диаметре), УЗИ гениталий, УЗИ щитовидной железы – патологии не выявлено (от проведения исследования кишечника пациентка категорически отказалась). Несмотря на повышенный уровень IgE в сыворотке крови, с целью исключения гемобластоза была проведена стерильная пункция. В миелограмме количество эозинофилов увеличено до 36 %, ускорено созревание нейтрофилов, эритропоэз нормобластический, найдены мегакариоциты. Данных в пользу эозинофильного лейкоза получено не было. Учитывая умеренно увеличенные внутригрудные лимфатические узлы, с гематологами была обсуждена вероятность лимфогранулематоза, однако в связи с отсутствием периферической лимфоаденопатии, характерных изменений в миелограмме данный диагноз был отвергнут. Таким образом, убедительных данных в пользу неопластического образования получено не было.

Таким образом, постепенно отвергая одну за другой причины гиперэозинофилии, врачи склонялись в пользу системного васкулита. Учитывая, что заболевание нашей пациентки началось с аллергического ринита, вскоре присоединились симптомы бронхиальной астмы, в анамнезе на фоне гиперэозинофилии отмечались лёгочные инфильтраты, ушедшие на терапии системными ГКС, было высказано предположение о синдроме Черджа-Стросса. Учитывая, что у большинства больных при аллергическом гранулематозе в крови выявляются антинейтрофильные антитела, у пациентки были взяты анализы крови на p-ANCA. Данные антитела отсутствовали, что, однако, не противоречило основному диагнозу.

Была начата терапия метипредом 24 мг/сутки перорально и продолжена терапия симбикортом 160/4,5 мкг. В результате лечения быстро исчезли клинические признаки бронхиальной обструкции, уменьшилась эозинофилия периферической крови до 9 %, СОЭ снизилась до 24 мм/час. Также отмечена положительная динамика, по данным КТ органов грудной клетки: уменьшение количества и размеров участков пониженной воздушности лёгких типа матового стекла, уменьшение размеров участков консолидации в 8 сегментах обоих лёгких с формированием фиброза, однако сохранялось увеличение лимфоузлов средостения и корней лёгких. В относительно удовлетворительном состоянии больная была выписана, однако динамическое наблюдение продолжено.

Через месяц в анализах крови: лейкоцитов – 8 830 в мкл, эозинофилов – 2 % (абсолютное число 176 в 1 мкл), СОЭ – 7 мм/час. На КТ органов грудной клетки сохраняется лимфоаденопатия

медиастинальных лимфоузлов, размеры их уменьшились до 11 мм в поперечнике, участки консолидации и пониженной воздушности не определяются.

Таким образом, характерная клиническая картина, результаты обследования, хороший ответ на лечение системным ГКС позволили сформулировать клинический диагноз следующим образом: «Гиперэозинофильный васкулит типа Черджа–Стросса (аллергический риносинусит, гиперэозинофилия, бронхиальная астма, эозинофильные инфильтраты). Диффузный пневмосклероз. Гипертоническая болезнь II стадии, I степени повышения артериального давления, среднего риска. Атеросклероз аорты. Дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза. Желчнокаменная болезнь вне обострения».

Приведённое динамическое клиническое наблюдение с этапной оценкой течения заболевания демонстрирует типичное течение синдрома Черджа–Стросса, что и позволило поставить диагноз, несмотря на отсутствие морфологического подтверждения.

Синдром Черджа–Стросса (СЧС) или аллергический гранулематоз был описан ещё в 1951 г. двумя исследователями (Jacob Churg и Lotte Strauss) как злокачественный гранулематозный васкулит, для которого характерно сочетание бронхиальной астмы, лихорадки и высокой эозинофилии с поражением других органов [5]. Заболевание диагностируется у 6–8 человек на 1 миллион населения, распространённость СЧС в мире оценивается как 1–3 миллиона человек, при этом европеоиды заболевают в 2 раза чаще представителей других рас. Болезнь может проявиться в любом возрасте, но её дебют чаще всего приходится в среднем на 44 года.

Большинство исследователей относят СЧС к идиопатическим заболеваниям, однако ряд авторов полагает, что этиологическими факторами СЧС могут быть аллергены из вдыхаемого воздуха, перенесённые инфекции, вакцины, либо некоторые лекарственные средства. Особенностью патогенеза, ещё во многом неясного, является сочетание иммунокомплексных и аллергических процессов. Рассматривались вирусная (ассоциация с вирусами гепатита В и С, ВИЧ 1 типа), бактериальная теории, но наибольшее распространение получила концепция, основанная на факте повышенной продукции антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител (ANCA – antineutrophil cytoplasmic autoantibodies). Эта группа антител направлена против различных цитоплазматических антигенов – протеазы-3, миелопероксидазы, эластазы. С ними связывают повышение проницаемости мембран нейтрофилов, и они рассматриваются в качестве биологических маркеров васкулитов. Большую роль играет генетическая предрасположенность к формированию воспалительных реакций сосудов, протекающих с участием ANCA.

В основе СЧС лежит поражение артерий и вен мелкого и среднего калибра, эозинофильная инфильтрация сосудистой стенки. Одной из главных черт синдрома является стадийность процесса. Классический СЧС начинается с поражения верхних дыхательных путей (аллергического ринита, часто сопровождающегося полипозными разрастаниями слизистой носа). Одновременно или позднее развивается бронхиальная астма, которая у большинства пациентов является основным синдромом в течение нескольких лет. Бронхообструктивный синдром характеризуется частыми и тяжело протекающими приступами. Вторая фаза болезни помимо повышения содержания эозинофилов в периферической крови характеризуется их миграцией в ткани с формированием эозинофиль-

ной инфильтрации лёгких и желудочно-кишечного тракта. В этот период начинают доминировать общие симптомы: недомогание, слабость, лихорадка, миалгии и артралгии. Последняя фаза характеризуется развитием системного васкулита, полиорганностью поражения. Чаще вовлекаются кожа, нервная система, сердце и почки.

Поражение сердечно-сосудистой системы клинически проявляется у трети больных СЧС в виде перикардита с эозинофильными гранулемами, эндокардиального фиброза, высокой артериальной гипертензии. При поражении нервной системы на первое место выходят мононейропатия, дистальная полинейропатия в виде «перчаток и носков». У каждого четвёртого появляются признаки поражения центральной нервной системы в виде расстройств в эмоциональной сфере, более тяжёлые проявления обусловлены геморрагическим инсультом, инфарктом мозга. Кожные проявления являются довольно частыми и представлены геморрагической пурпурой преимущественно на нижних конечностях, формированием подкожных узелков на голове и руках. Могут развиваться инфаркты кожи, буллезные проявления, макулярная и папулярная эритема, уртикарные высыпания. Полиартралгии и артриты проявляются почти у каждого второго больного и зачастую сопровождаются миалгиями. Поражения почек не являются частым клиническим проявлением, если происходят, то носят, как правило, не выраженный характер. Могут наблюдаться протеинурия, гематурия, повышенные артериального давления. Поражения желудочно-кишечного тракта относительно частая клиническая проблема у больных с СЧС: васкулит и эозинофильный инфильтрат могут привести к ишемии, а в последующем явиться причиной перфорации стенки желудка или кишечника.

Временной интервал между возникшими симптомами бронхиальной астмы и васкулита составляет в среднем 3 года, и с появлением признаков системного васкулита степень тяжести бронхиальной астмы может иногда уменьшиться.

Заподозрить аллергический гранулематоз следует тогда, когда у больного бронхиальной астмой с аллергическим ринитом или риносинусопатией либо начинает расти эозинофилия периферической крови (более 800 эозинофилов в 1 мкл крови) и повышаться СОЭ, либо возникают лёгочные инфильтраты (быстропроходящие одно- или двусторонние инфильтративные изменения). Кроме того, в анализе крови больного СЧС могут отмечаться неспецифические признаки: нормохромная анемия, лейкоцитоз, повышение уровня СРБ. У 48–66 % пациентов в периферической крови определяются р-ANCA. Наиболее характерным является обнаружение антител с миелопероксидазной активностью, что при непрямо́й иммунофлюоресценции характеризуется околядерным свечением.

На рентгенограммах органов грудной клетки определяются быстро исчезающие ограниченные затемнения, очаговые тени, иногда с просветлением в центре, плевральный выпот. С помощью компьютерной томографии хорошо выявляются изменения со стороны бронхов, стенки которых утолщены, в отдельных местах расширены вплоть до образования бронхоэктазов. При проведении КТ с

высоким разрешением обнаруживают изменения сосудов в виде расширения с остроконечными окончаниями, что коррелирует с эозинофильной инфильтрацией стенки и её распространением на межтоточную ткань. В биоптатах лёгочной ткани чаще всего находят экстравазкулярные гематомы и эозинофильные интерстициальные и альвеолярные инфильтраты, картину некротизирующего васкулита.

Американская ревматологическая ассоциация в 1990 г. определила следующие критерии диагноза СЧС, которые включают в себя: 1) приступы бронхиальной астмы; 2) эозинофилию (более 10 % от общего числа лейкоцитов); 3) моно- или полинейропатию; 4) лёгочные инфильтраты; 5) синуситы; 6) экстравазкулярные эозинофильные инфильтраты в биоптатах [6]. Диагноз СЧС является достоверным при наличии, по крайней мере, 4 из перечисленных критериев.

К терапии первой линией СЧС относят системные ГКС, дозы и длительность приёма подбираются индивидуально. В среднем курс лечения преднизолоном 1 мг/кг/сут рассчитан на 1–2 месяца с последующим постепенным снижением дозы до 5–7,5 мг/сут. При полиорганном СЧС с поражением ЖКТ возможно проведение пульс-терапии метилпреднизолоном 1 г в течение 3 дней. В случаях тяжёлого некротизирующего васкулита и неэффективности монотерапии ГКС в период острой фазы добавляют циклофосфамид из расчёта 0,5–2 мг/кг/сутки или азатиоприн до 150 мг/сут с последующим небольшим снижением дозы и приёмом в течение 12–18 месяцев для поддержания ремиссии. В качестве терапии второй линии возможно проведение плазмафереза и назначение внутривенного иммуноглобулина в высоких дозах. Стойкая клиническая ремиссия и позитивные лабораторные показатели позволяют перейти на альтернирующую схему приёма ГКС [7]. При адекватной терапии ремиссия наступает у 81–92 % больных, а 5-летняя выживаемость составляет до 88 %.

Учитывая достаточную распространённость лёгочных эозинофилий, необходима настороженность при возникновении лёгочных инфильтратов у больных бронхиальной астмой с аллергическим ринитом или риносинусопатией в сочетании с высокой эозинофилией периферической крови для ранней диагностики синдрома Черджа–Стросса.

Литература

1. Анаев Э.Х. Эозинофилы и эозинофилии. Атмосфера // Пульмонология и аллергология 2002; 3: 6: 15–18.
2. Ершов В.И., Соколова И.Я., Бочарникова О.В. Большая эозинофилия и токсокароз. Актуальные вопросы медицины (сборник научных трудов) / Под ред. академика РАМН, проф. Л.И. Ольбинской. М.; 2003; 264–276.
3. Чучалин А.Г. Гиперэозинофилия при заболеваниях органов дыхания // Терапевтический архив 2003; 3: 5.
4. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. Пер. с англ. М.: Практика – Мак-Гроу-Хилл (совместное издание), 2002; 2: 1725–1726.
5. Churg J., Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa // Am J Pathol. 1951; 27: 277–294.
6. Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis) // Arthritis Rheumatology 1990; 33: 1094–1100.
7. Conron M., Beynon H.L.C. Churg-Strauss syndrome // Thorax 2000; 55: 870–877.