

РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

И.И. Князькова, д.м.н., кафедра внутренней медицины № 1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета;
Л.В. Шаповалова, А.И. Корчевская, городская больница № 28, г. Харьков

Диагностика синдрома Чарга-Стросса

Синдром Чарга-Стросса (СЧС) – редкое заболевание, описанное Jacob Churg и Lotte Strauss в 1951 году как аллергический гранулематоз и некротизирующий васкулит, ассоциирующийся с эозинофилией в периферической крови и эозинофильной инфильтрацией тканей. С тех пор болезнь называется их именем – синдром Чарга-Стросса (или в другой транскрипции – Черджа-Стросса). СЧС относится к системным васкулитам с преимущественным поражением сосудов малого и среднего калибра, несмотря на то что в начальной стадии заболевания признаки васкулита в большинстве случаев не определяются. Заболевание выявляют главным образом у взрослых и почти всегда – у лиц с бронхиальной астмой в анамнезе в сочетании с хроническим риносинуситом. При СЧС чаще всего поражаются легкие, ЛОР-органы и кожные покровы. Патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта определяют прогноз пациентов.

Данные исследований свидетельствуют, что ежегодная заболеваемость СЧС составляет от 0,5 до 6,8 случая на 1 млн населения, а распространенность в зависимости от используемых классификационных критериев – от 10,7 до 13 случая на 1 млн населения. Распространенность СЧС выше в северных широтах в сравнении с южной частью Европы и среди городских жителей по сравнению с сельской популяцией. Средний возраст дебюта заболевания составляет 38–52 года (в диапазоне от 7 до 74 лет). При этом СЧС одинаково часто встречается и у мужчин, и у женщин. Важно отметить, что существуют определенные трудности в диагностике данной патологии, в связи с чем возможна как гипердиагностика СЧС, так и, наоборот, случаи, когда заболевание остается нераспознанным.

Представляем клинический случай, когда диагноз СЧС не был своевременно установлен.

Клинический случай

Больной В., 62 года, поступил в ревматологическое отделение городской больницы № 28 г. Харькова в июне 2013 г. с жалобами на повышение температуры тела до 37,1–37,3 °С, онемение и судороги нижних конечностей, боли в икроножных мышцах, высыпания на коже конечностей, насморк, головные боли, шаткость при ходьбе, повышение артериального давления (АД) до 170/100 мм рт. ст., сердцебиение, одышку при незначительной физической нагрузке, быструю утомляемость и общую слабость.

Анамнез заболевания. Около 20 лет страдает хроническим бронхитом. Летом 2012 г. диагностирована бронхиальная астма. Наблюдался у терапевта, пульмонолога по месту жительства. В течение года неоднократно проходил курсы стационарного лечения в городской больнице по поводу обострения бронхиальной астмы. В феврале 2013 г. в клиническом анализе крови отмечено повышение уровня эозинофилов до 33%, СОЭ – 32 мм/ч. В повторном анализе крови – эозинофилы 50%, СОЭ 34 мм/ч. Обследовался по поводу гиперэозинофильного синдрома, гельминтозов, консультирован гематологом. Соблюдал рекомендации. Самочувствие ухудшилось с марта 2013 г., когда появился отек левой нижней конечности, впоследствии присоединился отек правой нижней конечности, участились приступы удушья, наблюдалось нарастание одышки, появление геморрагических высыпаний на коже нижних конечностей, повышение температуры тела до 39,0 °С. В период с 27 марта по 15 апреля 2013 г. повторно обследован в стационаре городской больницы, где был впервые установлен диагноз СЧС и назначены метилпреднизолон в дозе 32 мг/сут, спиронолактон, кртал,

фамотидин. На фоне приема глюкокортикоидов исчезли приступы удушья, кашель, уменьшилась одышка. Однако в течение последнего месяца отмечены нарастание слабости, онемение нижних конечностей; усилились судороги нижних конечностей, увеличилось количество высыпаний на коже нижних конечностей, появились геморрагические высыпания на коже верхних конечностей. Обратился в поликлинику по месту жительства и в связи с отсутствием эффекта от амбулаторного лечения направлен на госпитализацию в ревматологическое отделение.

Анамнез жизни: простудные заболевания, болезнь Боткина (1964 г.), хронический гастродуоденит, хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь, аппендэктомия. Около 5 лет страдает гипертонической болезнью (максимальные показатели АД 170/100 мм рт. ст.).

Некоторые данные объективного исследования при поступлении: общее состояние средней тяжести. Температура тела 37,3 °С. Сознание ясное. Правильного телосложения. Достаточного питания. Кушингоид. На коже верхних и нижних конечностей – геморрагические высыпания. Отечность и болезненность при пальпации голеностопных суставов, ротационные движения в суставах ограничены. При ходьбе хромота на обе ноги. Встает и садится с опорой на руки.

Некоторые данные дополнительных методов исследования

В крови: эритроциты $4,2 \times 10^{12}/л$, Hb 122 г/л, ЦП 0,87, лейкоциты $7,7 \times 10^9/л$, эозинофилы 3%, палочкоядерные 7%, сегментоядерные 55%, лимфоциты 30%, моноциты 5%, СОЭ 30 мм/ч, тромбоциты $265 \times 10^9/л$ (64:1000).

Анализ мочи на эозинофилы: эозинофилы до 50%.

ЭКГ: ритм синусовый, тахикардия, ЧСС 98 уд/мин, признаки гипертрофии левого желудочка с систолической перегрузкой.

ЭхоКГ: признаки атеросклероза аорты, гипертрофия миокарда левого желудочка, признаки миокардиальной недостаточности. ФВ 49%.

Компьютерная томография придаточных пазух носа: полипозный синусит.

Доплерография артерий нижних конечностей: гемодинамически значимые изменения кровотока по крупным артериям нижних конечностей не выявлены.

Доплерография вен нижних конечностей: гемодинамически значимые изменения кровотока по крупным артериям и глубоким венам нижних конечностей не выявлены.

Рентгеноскопия органов грудной клетки: очаговые и инфильтративные изменения не выявлены. Легочный рисунок усилен. Корни легких малоструктурны. Эмфизема. Пневмосклероз.

Консультация отоларинголога. Хронический полипозный риносинусит.

Консультация невропатолога. Полинейропатия.

Консультация пульмонолога: Бронхиальная астма, III ст., средней тяжести, персистирующее течение. Эмфизема легких. Пневмосклероз. Легочная недостаточность II ст.

От проведения эзофагогастродуоденоскопии и биопсии пациент отказался.

На основании полученных данных, наличия полисиндромности клинических проявлений (бронхиальная астма, гиперэозинофилия в периферической крови, полинейропатия, хронический полипозный синусит, геморрагические высыпания на коже верхних и нижних конечностей) в сочетании с повышенной СОЭ, нормохромной нормоцитарной анемией диагностирован СЧС. У пациента выявлены четыре диагностических признака из шести в соответствии с классификационными критериями СЧС, принятыми Американской коллегией ревматологов (табл. 1), наряду с неспецифическими изменениями.

Заключительный клинический диагноз: СЧС, хроническое течение, развернутая стадия, активность II ст., с поражением верхних дыхательных путей (хронический полипозный риносинусит), легких (бронхиальная астма, III ст., персистирующее течение, эмфизема легких, пневмосклероз, легочная недостаточность II ст.), кожи (гранулематозно-некротический васкулит), полинейропатией.

Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь II ст., 2 ст., риск II. СН с сохраненной систолической функцией левого желудочка IIА стадии, II ФК.

Лечение: метилпреднизолон 40 мг/сут, реосорбилакт, пентоксифиллин, пантопразол, витамины группы В, миорелаксанты, лизиноприл, спиронолактон, биспролол, никотиновая кислота, кртал, троксевазин, аскорутин. На фоне проводимой терапии нормализовалась температура тела, уменьшились слабость, онемение нижних конечностей, судороги нижних конечностей, однако сохранялись высыпания на коже верхних и нижних конечностей, быстрая утомляемость, одышка при незначительной физической нагрузке, боли в икроножных мышцах.

Обсуждение

В США для диагностики СЧС применяют классификационные критерии, предложенные Американской коллегией ревматологов.

Диагноз СЧС считается достоверным при наличии у пациента четырех и более из перечисленных признаков с чувствительностью 85% и специфичностью 99,7%.

В соответствии с классификацией системных васкулитов, утвержденной международным комитетом экспертов, которая была принята на конференции в г. Чапел-Хилл (Северная Каролина, США), для СЧС характерно:

- эозинофильное гранулематозное воспаление, поражающее кровеносные сосуды респираторного тракта;
- некротизирующий васкулит мелких и средних сосудов, сочетающийся с бронхиальной астмой;
- эозинофилия в крови.

Главной особенностью СЧС является стадийность процесса, описанная J.G. Lanham и соавт. (табл. 2).

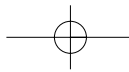
Клиническая картина отличается значительным полиморфизмом проявлений и зависит от фазы заболевания. Основной мишенью при СЧС являются органы дыхания. В типичных случаях в анамнезе заболевания отмечаются бронхиальная астма, аллергический ринит, который часто осложняется полипозными разращениями слизистой носа, присоединением синуситов, и наличие жалоб на

Таблица 1. Классификационные критерии СЧС, принятые Американской коллегией ревматологов (1990)

Критерий	Характеристика
Астма	Затруднение дыхания или диффузные хрипы
Эозинофилия	Эозинофилия >10% в лейкоцитарной формуле
Моно- или полинейропатия	Мононейропатия, множественная полинейропатия по типу перчаток (чулок)
Легочные инфильтраты	Мигрирующие или транзиторные легочные инфильтраты, обнаруженные при рентгенологическом обследовании
Поражение придаточных пазух носа	Боли в области придаточных пазух носа или рентгенологические изменения
Внесосудистые эозинофильные инфильтраты	Скопления эозинофилов во внесосудистом пространстве (по данным биопсии)

Таблица 2. Фазы течения СЧС

Фаза заболевания	Характеристика
I. Продромальный период	Длится до 10 лет, характеризуется различными аллергическими проявлениями: аллергический ринит, полипозные разращения слизистой носа, рецидивирующие после оперативного удаления; бронхиальная астма; обычно трудно контролируемые.
II. Вторая фаза – эозинофильных инфильтратов	Характеризуется эозинофилией в периферической крови и эозинофильной инфильтрацией тканей различных органов, включая легкие и желудочно-кишечный тракт (эозинофильная пневмония, синдром Леффлера, эозинофильный гастроэнтерит) и др.
III. Третья фаза болезни – развитие системного васкулита	Доминирующими являются признаки системного некротизирующего васкулита, которому свойственна полиорганность поражения: от сердца и легких до периферических нервов и кожи



затрудненное дыхание, кашель и одышку. У большинства больных одним из первых проявлений является бронхиальная астма, возникающая в молодом возрасте; причем часто у пациентов отсутствуют признаки атопии и семейный анамнез аллергических заболеваний. Бронхиальная астма у таких лиц с самого начала является сложной для терапии, характеризуется повторными обострениями, требующими назначения системных глюкокортикоидов. Описаны случаи кровохарканья и альвеолярного кровотечения.

Одним из наиболее опасных проявлений СЧС считается поражение сердца в связи с высокой летальностью (до 50% пациентов). Патологию сердца у лиц с СЧС следует подозревать при наличии рефрактерных к терапии одышки, сердечной недостаточности или нарушений сердечного ритма.

Возможно появление у пациентов нарушений чувствительности и двигательного дефицита, ассоциирующегося с полиневритом, и жалоб на слабость, включая свисающую стопу (при поражении малоберцового нерва), онемение конечностей и др. Кожные высыпания в виде пурпуры обычно определяются на стадии васкулита. Для подтверждения последнего выполняют биопсию кожи. Среди других симптомов следует отметить усталость, боли в суставах, миалгии, а также выделения из носа или его заложенность. Около трети пациентов жалуются на боли в животе вследствие поражения желудочно-кишечного тракта (эзофагит, гастрит, колит и др.). Следует подчеркнуть, что последовательность фаз не всегда столь очевидна; возможно отсутствие какой-либо из них. В то же время выявление классической последовательности заболевания способствует диагностике СЧС.

Имеются сообщения о взаимосвязи СЧС с приемом лекарственных средств, в частности макролидов и хинидина. Данные в отношении антагонистов лейкотриеновых рецепторов противоречивы. Предполагается, что прием препаратов этой группы пациентами с недиагностированным СЧС и уменьшение дозы системных глюкокортикоидов ведет к прогрессированию заболевания.

Физикальное обследование. Следует подчеркнуть, что данные физикального осмотра зависят от симптомов и стадии заболевания. При клиническом осмотре у пациентов с одышкой возможно выявление шумного, свистящего дыхания, что позволяет направить диагностический поиск по пути исключения патологии легких, в частности бронхиальной астмы. Выслушивание влажных хрипов при аускультации легких, наряду с определением у пациентов периферических отеков и гепатоюгулярного рефлюкса, позволяет подозревать у них наличие сердечной недостаточности вследствие, например, поражения сердца (28-47%) на стадии системного васкулита. Поражение сердца может быть представлено как миокардит, сердечная недостаточность, перикардит или васкулит коронарных сосудов с последующей ишемией миокарда. Отмечено, что примерно в половине всех случаев смерти при СЧС причиной является поражение сердца. Часто наблюдается геморрагическая сыпь, кожные узлы в результате гранулематозного поражения кожи. Изолированный моторный или сенсорный дефицит, в частности свисающая стопа, требует исключения полинейропатии. Гнойные, кровянистые выделения из носа или лицевая боль могут быть признаками синусита. Возможно выявление полипоза носа и рецидивов синусита.

Лабораторные исследования. Специфичных для СЧС лабораторных тестов не существует, хотя для данного состояния характерна эозинофилия. У пациентов с подозрением на СЧС обычно проводят развернутый клинический анализ крови, включающий подсчет количества эозинофилов и определение уровня иммуноглобулина Е. Кроме того, выполняют тестирование на антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА).

Эозинофилия в периферической крови (более 10% от общего количества лейкоцитов) является наиболее характерным признаком и требует исключения СЧС. В то же время эозинофилию можно пропустить вследствие быстрого снижения содержания эозинофилов, как спонтанного, так и индуцированного приемом глюкокортикоидов. При отсутствии эозинофилии в периферической крови возможно определение тканевой эозинофилии.

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела. Исследованию АНЦА принадлежит важная роль в дифференциальной диагностике васкулитов, включая СЧС. Выделяют АНЦА с диффузным цитоплазматическим окрашиванием (цАНЦА), реагирующие с протеиназой-3 нейтрофилов, высокоспецифичные для гранулематоза Вегенера, и АНЦА с перинуклеарным окрашиванием (пАНЦА), реагирующие с миелопероксидазой, которые являются важным маркером СЧС, но менее специфичным, чем цАНЦА при гранулематозе Вегенера. Так, пАНЦА также могут определяться при гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиангите и узелковом периартериите. Поэтому пациентам рекомендуется исследование АНЦА для подтверждения АНЦА-ассоциированных васкулитов.

АНЦА выявляют у 40-60% больных с СЧС. У большинства АНЦА-положительных пациентов с СЧС (от 70 до 75%) определяются антитела к миелопероксидазе с перинуклеарным окрашиванием (так называемый МРО-АНЦА или пАНЦА). Клинические проявления болезни могут отличаться у АНЦА-положительных и АНЦА-негативных пациентов. При АНЦА-позитивном типе (в 40% случаев СЧС) чаще наблюдается поражение почек (особенно некротизирующий гломерулонефрит), периферическая нейропатия, поражение центральной нервной системы и пурпура. При морфологическом исследовании таких больных достоверно чаще обнаруживают васкулит. При втором типе – АНЦА-негативном – чаще регистрируют признаки поражения сердца (кардиомиопатию, перикардит, нарушения сердечного ритма и др.), легочные инфильтраты, плеврит наряду с общими проявлениями заболевания (лихорадка и др.). Так, в исследовании с участием 112 больных с впервые выявленным СЧС, АНЦА-положительных на момент постановки диагноза, отмечены поражение почек, полинейропатия, и на основании данных биопсии подтверждено наличие васкулита, тогда как у АНЦА-отрицательных пациентов наблюдалось поражение сердца и лихорадка.

Другие лабораторные тесты. У лиц с подозрением или установленным СЧС проводят лабораторные исследования, позволяющие уточнить степень тяжести заболевания.

К неспецифическим изменениям, наблюдающимся при СЧС, относят:

- нормохромную нормоцитарную анемию;
- лейкоцитоз;

- увеличение общего уровня иммуноглобулина Е, изменяющегося в зависимости от степени активности васкулита;
- гипергаммаглобулинемию;
- наличие ревматоидного фактора в низких титрах;
- нормальное или повышенное содержание комплемента (С3, С4, СН50).

Также определяют содержание креатинина в сыворотке крови и выполняют клинический анализ мочи.

Острофазовые показатели, такие как СОЭ и С-реактивный белок и др., являются неспецифичными и не позволяют осуществить дифференциальную диагностику между обострением СЧС и поражением, вызванным инфекционным агентом (в частности, синуситом, пневмонией), однако дают возможность контролировать эффективность терапии.

Новым маркером СЧС является определение эотаксина-3 в сыворотке крови. Отмечено повышение этого показателя при активности процесса у пациентов с СЧС.

Дополнительные методы исследования. Рентгенография органов грудной клетки имеет большое значение в диагностике инфильтратов. Рентгенологически могут выявляться:

- непостоянные мигрирующие затемнения или узелки в легких (у 75% больных);
- прикорневой лимфаденит (редко);
- диффузные интерстициальные или милиарные затемнения;
- на фоне массивного затемнения – развитие легочного кровотечения;
- узловатые и билатерально расположенные инфильтраты, которые крайне редко осложняются формированием асептической полости;
- затемнения, симметрично расположенные по периферии;

• признаки плеврального выпота (у 30% пациентов, как правило, плевральный экссудат содержит в большом количестве эозинофилы).

Компьютерную томографию высокого разрешения проводят с диагностической целью при одышке неясной этиологии, наличии рентгенологических изменений и снижении сатурации кислорода. С помощью этого метода можно визуализировать:

- паренхиматозные инфильтраты, часто схожие с феноменом «матового стекла», расположенные преимущественно по периферии;
- изменения со стороны бронхов – утолщения их стенок, в отдельных местах дилатация вплоть до образования бронхоэктазов;
- узлы в легочной ткани.

Особое значение имеют изменения со стороны сосудов (они выглядят расширенными, с остроконечными окончаниями). Эти радиологические находки коррелируют с эозинофильной инфильтрацией стенок сосудов и ее распространением на межтканевую ткань.

Исследование функции внешнего дыхания. Для выявления обратимой обструкции бронхов и подтверждения диагноза бронхиальной астмы выполняют спирометрию. При вовлечении в процесс паренхимы легких показатели вентиляционной способности легких (в частности, общая емкость и форсированная жизненная емкость легких) могут уменьшаться. С помощью пульсоксиметрии выявляют нарушения газообмена в покое и при физической нагрузке.

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы. Методом, подтверждающим диагноз СЧС, остается биопсия миокарда, однако в силу ряда причин ее применение ограничено и приоритетными

являются неинвазивные методы, позволяющие детально изучить не только миокард, но и состояние коронарного русла, клапанного аппарата, перикарда. Пациентам с предполагаемым или подтвержденным СЧС выполняют электрокардиографическое исследование. ЭхоКГ позволяет оценить состояние миокарда, клапанного аппарата сердца, перикарда, нарушения кинетики стенок и выявить тромбы в полостях сердца. Диагностическая ценность метода мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), позволяющего определить распространенность и выраженность кальциноза коронарных артерий и грудной аорты, состояние камер сердца (МСКТ с внутривенным контрастированием) при СЧС в настоящее время изучается.

Пациенты с СЧС входят в группу высокого риска тромбоэмболических осложнений. Поэтому при наличии клинических показаний проводится доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей или КТ-ангиография легких.

При выявлении полинейропатии показана электромиография.

Биопсия. Хирургическая биопсия легких является золотым стандартом диагностики СЧС. В то же время трансбронхиальная биопсия, как правило, позволяет получить достаточный материал для проведения гистологического исследования, и только в редких случаях рекомендуется выполнение открытой биопсии легких. Типичным морфологическим признаком васкулита является выраженная инфильтрация эозинофилами стенок мелких сосудов. Менее инвазивный и более предпочтительный метод по сравнению с биопсией легких, – биопсия одного из пораженных участков кожи или участков нервных волокон при полинейропатии. Так, в исследовании, включившем 28 пациентов с СЧС и полинейропатией, у 15 при биопсии периферического нерва выявлены признаки некротизирующего васкулита. При биопсии легких у пациентов с СЧС можно обнаружить проявления бронхита, эозинофильной пневмонии, внесосудистые гранулемы или васкулит (вовлечение артерий, вен или капилляров).

Исследование бронхиальной лаважной жидкости, как правило, проводят в случае выявления при рентгенографии диффузных альвеолярных и интерстициальных затемнений с целью установления эозинофилии, инфекционного агента, альвеолярного кровотечения или малигнизации. При СЧС в бронхиальной лаважной жидкости обычно определяется высокое содержание эозинофилов (доля эозинофилов среди всех клеток бронхоальвеолярного лаважа часто превышает 10%).

Представленный клинический случай демонстрирует позднюю диагностику СЧС. Объяснением такой ситуации может служить низкая частота встречаемости СЧС и отсутствие настороженности врачей относительно этого заболевания. Поздняя диагностика СЧС при наличии явных клинических проявлений приводит к необратимым повреждениям органов, несмотря на поддерживающую терапию и стойкую ремиссию лабораторных показателей. Именно поэтому у лиц с бронхиальной астмой или клинико-лабораторными признаками системных васкулитов следует исключать наличие СЧС, поскольку ранняя диагностика заболевания и медикаментозное лечение позволяют существенно улучшить прогноз пациентов.

Список литературы находится в редакции.

