
Случай из практики

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ

М. В. Кириченко^{1*},
Е. А. Шутемова^{1, 2}, доктор медицинских наук
В. Ю. Манохин³,
И. П. Афанасьева³

¹ОБУЗ «Кардиологический диспансер», 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 22

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

³ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», 153000, Россия, г. Иваново, ул. Любимова, д. 1

РЕЗЮМЕ Представлено клиническое описание поздней диагностики эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГРП) (синдрома Черга – Стросса) у пациента 56 лет с клиникой острого инфаркта миокарда, длительно страдавшего бронхиальной астмой. Особенностью течения ЭГРП являлось развитие некроза миокарда неатеротромботического генеза с последующим формированием застойной сердечной недостаточности.

Ключевые слова: эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, поздняя диагностика.

*Ответственный за переписку (corresponding author): kirik2007@yandex.ru.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (старое название – синдром Черга – Стросса) – некrotизирующий васкулит, поражающий сосуды мелкого и среднего калибра [1]. ЭГПА относится к системным васкулитам, ассоциированным с антителами к цитоплазме нейтрофилов (Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies – ANCA) [2]. Характерными особенностями ЭГПА, отличающими его от других ANCA-ассоциированных васкулитов (гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита), являются бронхиальная астма среднетяжелого и тяжелого течения, высокая эозинофилия и эозинофильная инфильтрация тканей, а также более редкое наличие ANCA (преимущественно к миелопероксидазе) [3, 4]. В 2014 года рабочей группой, созданной по инициативе European Respiratory Society и Foundation for the Development of Internal Medicine in Europe, были разработаны рекомендации по диагностике и лечению ЭГПА [5].

Заболевание выявляют главным образом у взрослых и почти всегда – у лиц с бронхиальной астмой в анамнезе в сочетании с хроническим риносинуситом. При ЭГПА чаще всего поражаются легкие, лор-органы и кожные покровы. Патологические изменения сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта определяют прогноз заболевания [6]. При ЭГПА преимущественно поражаются сосуды малого и среднего калибра, при этом в начальной стадии

признаки васкулита в большинстве случаев не определяются [12].

Данные исследований свидетельствуют, что ежегодная заболеваемость ЭГПА составляет от 0,5 до 6,8 случая на 1 млн населения, а распространенность в зависимости от используемых классификационных критериев – от 10,7 до 13,0 случая на 1 млн населения [7, 8]. Распространенность ЭГПА выше в северных широтах в сравнении с южной частью Европы и среди городских жителей по сравнению с сельской популяцией. Средний возраст дебюта заболевания составляет $50,0 \pm 3,0$ года. При этом ЭГПА одинаково часто встречается у мужчин и у женщин [9]. Важно отметить, что существуют определенные трудности в диагностике данной патологии, в связи с чем возможны случаи, когда заболевание долго остается нераспознанным.

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

Пациент, 56 лет, имеет многолетний анамнез бронхиальной астмы. В течение трех лет принимал преднизолон 10 мг/сут, в течение последнего года – беклазон 2 дозы в сутки ингаляторно с хорошим клиническим эффектом.

Ухудшение самочувствия зафиксировано в мае 2016 года, когда у пациента повысилась температура тела до субфебрильного уровня, нарастала слабость,

утомляемость, появились боли в грудной клетке, кашель, прогрессивное снижение массы тела.

В июле 2016 года на фоне сохраняющихся болей в грудной клетке пациент отметил интенсивные боли в области живота. С направительным диагнозом «Острый живот» был проконсультирован хирургом, данных за острую хирургическую патологию выявлено не было. На электрокардиограмме зарегистрировано снижение амплитуды зубцов R в отведениях V1–V5. Пациент госпитализирован в кардиологическое отделение. На момент обследования уровень тропонина I составил 4,13 нг/мл, при эхокардиографии (эхоКГ) были выявлены локальные нарушения сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ), снижение фракции выброса (ФВ) до 37%. Диагностирован инфаркт миокарда. Течение болезни осложнилось развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН), соответствующей III функциональному классу по NYHA. Уровень NTproBNP составлял 1504,5 пг/мл. Неврологических симптомов и изменений кожных покровов не выявлено. В анализах крови обращала на себя внимание эозинофилия (до 61%), снижение уровня гемоглобина до 110 г/л, повышение – СОЭ до 41 мм/ч и уровня С-реактивного белка (СРБ) до 12,2 мг/л. При рентгенологическом исследовании легких выявлены инфильтраты прикорневых отделов легочной ткани с обеих сторон, жидкость в плевральных полостях. У пациента была диагностирована сопутствующая пневмония, проводилась антибактериальная терапия. После стабилизации состояния пациент был выписан под наблюдение кардиолога и терапевта по месту жительства. Выраженные отклонения лабораторных показателей на момент выписки были интерпретированы как проявления пневмонии, рекомендовано повторное исследование крови для контроля эффективности терапии и определения дальнейшей тактики.

При дальнейшем динамическом наблюдении отмечалась сохраняющаяся слабость, субфебрилитет, боли в области грудной клетки, нарастала слабость, одышка. По поводу прогрессирования ХСН в августе 2016 г. пациент повторно госпитализирован в кардиологическое отделение. При поступлении больной отмечал выраженную слабость, кашель, одышку, достигшую уровня ночного диспноэ. Сохранялось субфебрильное повышение температуры тела. Снижение массы тела составило 10 кг. В анализах крови обращала на себя внимание сохраняющаяся эозинофилия (до 55%), прогрессировала анемия (уровень гемоглобина составил 103 г/л), сохранялось повышение СОЭ до 48 мм/ч, содержания СРБ – до 23,0 мг/л, титра ревматоидного фактора (РФ) – до 84,5 Ме/мл. Других клинически значимых лабораторных отклонений выявлено не было. На электрокардиограмме сохранялось снижение амплитуды зубцов R в V1–V4. По данным эхоКГ определялось локальное нарушение

сократительной функции ЛЖ: гипокинезия апикального и среднего сегментов боковой стенки, апикального сегмента межжелудочковой перегородки, дилатация камер сердца, сепарация и утолщение листков перикарда до 16 мм с неомогенным содержимым и нитями фибрина. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки определялись неомогенные затемнения легочной ткани, в прикорневых отделах с обеих сторон, жидкость в плевральных полостях до уровня VII ребра.

Длительный анамнез бронхиальной астмы, системный характер течения заболевания (снижение массы тела, субфебрилитет, плеврит, перикардит, пневмонит, поражение миокарда, гастроинтестинальный синдром), стойкое повышение уровня эозинофилов и маркеров воспаления в крови позволили предположить наличие системного васкулита – ЭГПА. Особенностью течения заболевания в данном случае явилось развитие некроза миокарда неатеротромботического генеза с последующим формированием застойной ХСН. Диагноз ишемической болезни сердца был пересмотрен. Проведена коррекция терапии с отменой антиагрегантов и статинов, назначена терапия пероральными глюкокортикостероидами.

Дальнейшее обследование и лечение пациент продолжил в условиях ревматологического отделения. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии выявлены билатеральные уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла», утолщение стенок бронхов, признаки гидроторакса и гидроперикарда. При иммунологическом исследовании крови определялось повышение титра IgA до 400 Ме/мл, IgG – до 200 Ме/мл, IgE – до 361,4 Ме/мл. ANCA, антитела к миелопероксидазе, протеиназе-3, к базальной мембране почки не обнаружены. При исследовании уровня гормонов и наличия онкомаркеров в крови патологии не выявлено. При рентгенографии гайморовых и лобных пазух патологии также не обнаружено.

В результате обследования диагноз ЭГПА подтвердился. Больному проведена терапия: циклофосфамид – 975 мг внутривенно, однократно, метилпреднизолон – 500 мг внутривенно в течение трех дней, метилпреднизолон – 20 мг/сут внутрь. В течение двух недель на фоне лечения самочувствие пациента улучшилось. Уменьшилась слабость, нормализовалась температура тела. Отмечалась положительная динамика лабораторных показателей крови: уровень СРБ – 0,5 мг/л, гемоглобина – 149 г/л, СОЭ – 4 мм/ч, содержание эозинофилов в периферической крови – 3%. Продолжена базисная терапия по поводу основного заболевания, достигнута значительная положительная динамика клинико-лабораторных показателей. Явления ХСН регрессировали и соответствовали I функциональному классу по NYHA. Сохранялся нормальный уровень СРБ, СОЭ, гемоглобина, ревматоидного фактора, эо-

зинофилов – 0,7%. Нормализовался профиль сывороточных белков (альфа- и гаммаглобулинов). Уровень NTproBNP составил 148, 8 пг/мл. По данным эхоКГ, фракция выброса увеличилась до 42%.

В Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению системных васкулитов Ассоциации ревматологов России (дополнение 2016 года) дано определение ЭГПА как эозинофильного гранулематозного воспаления с вовлечением респираторного тракта, а также как некротизирующего васкулита сосудов мелкого и среднего калибра в сочетании с бронхиальной астмой и эозинофилией [9]. В США для диагностики синдрома Черга – Стросса применяют классификационные критерии, предложенные Американской коллегией ревматологов в 1990 году. Диагноз ЭГПА считается достоверным при наличии у пациента четырех и более из перечисленных признаков с чувствительностью 85% и специфичностью 99,7% (табл. 1) [10].

В соответствии с классификацией системных васкулитов, утвержденной Международным комитетом экспертов, которая была принята на конференции в г. Чапел-Хилл (Северная Каролина, США) в 2012 году, для ЭГПА характерно: эозинофильное гранулематозное воспаление, поражающее кровеносные сосуды респираторного тракта; некротизирующий васкулит мелких и средних сосудов, сочетающийся с бронхиальной астмой; эозинофилия в крови.

Главной особенностью синдрома Черга – Стросса является стадийность процесса, описанная J. G. Lanham et al. (табл. 2).

Клиническая картина у данного пациента соответствовала III фазе заболевания – фазе системного васкулита. Наличие анамнеза бронхиальной астмы, требующей терапии системными кортикостероидами, является типичным симптомом ЭГПА. Поражение сердца встречается у 50% больных и является одним из наиболее опасных проявлений ЭГПА в связи с высокой летальностью. Особенностью течения заболевания являлось отсутствие у пациента нарушений чувствительности и двигательного дефицита, ассоциирующихся с полиневритом, и кожных высыпаний в виде пурпуры, обычно определяющихся на стадии васкулита.

Около трети пациентов жалуются на боли в животе вследствие поражения желудочно-кишечного тракта [6, 7, 11]. Наличие гастроинтестинального синдрома у больного, вероятно, являлось признаком васкулита мезентериальных сосудов.

Специфичных для ЭГПА лабораторных тестов не существует. Эозинофилия в периферической крови (более 10% от общего количества лейкоцитов) является наиболее характерным признаком ЭГПА.

Важная роль в дифференциальной диагностике ЭГПА принадлежит исследованию уровня ANCA. Антитела выявляют у 40–60% больных с ЭГПА. У большинства ANCA-положительных пациентов с ЭГПА (от 70 до 75%) определяются антитела к миелопероксидазе с перинуклеарным окрашиванием (так называемый p-ANCA) [6, 7, 11]. Клинические проявления болезни могут отличаться у ANCA-положительных и ANCA-негативных пациентов. При ANCA-позитивном типе

Таблица 1. Классификационные критерии синдрома Черга – Стросса, принятые Американской коллегией ревматологов (1990)

Критерий	Характеристика
Астма	Затруднение дыхания или диффузные хрипы
Эозинофилия	Эозинофилия более 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 синдрома Черга – Стросса

Фаза заболевания	Характеристика
I. Продромальный период	Длится до 10 лет, характеризуется различными аллергическими проявлениями: аллергический ринит, полипозные разрастания 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 – развитие системного васкулита	Доминирующими являются признаки системного некротизирующего васкулита, полиорганность поражения: от сердца и легких до периферических нервов и кожи

чаще наблюдается поражение почек (особенно некротизирующий гломерулонефрит), периферическая нейропатия, поражение центральной нервной системы и пурпура. В данном случае диагностирован ANCA-негативный тип ЭГПА, при котором чаще регистрируют признаки поражения сердца (кардиомиопатию, перикардит, нарушения сердечного ритма и др.), легочные инфильтраты, плеврит, наряду с общими проявлениями заболевания (лихорадка и др.).

У пациента имелся ряд неспецифических лабораторных показателей, позволяющих оценить степень активности и тяжесть заболевания: повышение СОЭ и уровня СРБ, анемия, увеличение содержания иммуноглобулина Е, гипергаммаглобулинемия, наличие ревматоидного фактора.

Изменения легочной ткани, выявленные при рентгенографии органов грудной клетки, имеют большое значение в диагностике заболевания. Непостоянные мигрирующие затемнения или узелки в легких встречаются у 75% больных ЭГПА, признаки плеврального выпота – у 30%. Как правило, плевральный экссудат содержит эозинофилы в большом количестве. Также встречаются узловатые и билатерально расположенные инфильтраты, реже – прикорневой лимфаденит, диффузные интерстициальные или милиарные затемнения и затемнения, симметрично расположенные по периферии [11].

Компьютерная томография высокого разрешения проведена у данного пациента с диагностической целью для уточнения наличия изменений в легких. С помощью этого метода удалось визуализировать типичные для ЭГПА нарушения: паренхиматозные инфильтраты легочной ткани, схожие с феноменом «матового стекла», утолщение стенок бронхов. У части больных при компьютерной томографии удается выявить также дилатацию бронхов, вплоть до образования бронхоэктазов, узлы в легочной ткани, изменения сосудов легких (они выглядят расширенными, с остроконечными окончаниями) [11].

Роль компьютерной томографии в определении состояния коронарных артерий, грудной аорты, камер сердца при ЭГПА в настоящее время изучается. Методом, подтверждающим диагноз ЭГПА, остается биопсия миокарда, однако в силу ряда причин ее применение ограничено и приоритетными являются неинвазивные методы. Пациенту выполнена электрокардиография, эхоКГ, что позволило оценить состояние миокарда, клапанного аппарата сердца, перикарда, нарушения кинетики стенок.

Золотым стандартом диагностики ЭГПА является хирургическая биопсия легких. Типичный морфологический признак васкулита – выраженная инфильтрация эозинофилами стенки мелких сосудов. При биопсии легких у пациентов с ЭГПА можно обнаружить проявления бронхита, эозинофильной пневмонии, внесосудистые гранулемы или васкулит (вовлечение артерий, вен или капилляров) [11]. Менее инвазивный, а стало быть, более предпочтительный метод по сравнению с биопсией легких, – биопсия одного из пораженных участков кожи или участков нервных волокон при полинейропатии. У данного пациента отсутствовали неврологические и кожные проявления болезни, поэтому биопсия не выполнялась.

Представленный клинический случай демонстрирует позднюю диагностику ЭГПА, что объясняется низкой частотой встречаемости ЭГПА, полиморфизмом симптоматики и отсутствием специфических маркеров заболевания. Отсутствует настороженность врачей относительно этого заболевания. Поздняя диагностика ЭГПА при наличии явных клинических проявлений может приводить 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 ЭГПА, поскольку ранняя диагностика заболевания и своевременное медикаментозное лечение позволят существенно улучшить прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков, П. И. Современная номенклатура системных васкулитов / П. И. Новиков, Е. Н. Семенкова, С. В. Моисеев // *Клин. фармакология и терапия*. – 2013. – Т. 22, № 1. – С. 70–74.
2. ANCA-ассоциированные васкулиты: спорные вопросы классификации, диагностики и оценки активности, и современные подходы к лечению / С. В. Моисеев, П. И. Новиков, А. Д. Мешков, Л. В. Иваницкий // *Клин. фармакология и терапия*. – 2014. – Т. 23, № 1. – С. 44–50.
3. Семенкова, Е. Н. Клинические аспекты синдрома гиперэозинофилии / Е. Н. Семенкова, С. В. Моисеев, О. Г. Наместникова // *Клин. медицина*. – 2004. – Т. 82, № 2. – С. 28–32.
4. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черга – Страусс): клинические варианты, диагностика и лечение / С. В. Моисеев, П. И. Новиков, К. Е. Федоров, Е. С. Жабина // *Клин. фармакология и терапия*. – 2013. – Т. 22, № 5. – С. 86–92.
5. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA). Consensus Task Force recommendations for evaluation and management // M. Groh [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 26(7). – P. 545–553.
6. Синдром Черджа – Стросс [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.center-hc.ru/diseases/vasculitis4.htm>.
7. Князькова, И. И. Диагностика синдрома Чарга – Стросса [Электронный ресурс] / И. И. Князькова, Л. В. Шаповалова, А. И. Корчевская. – Режим доступа: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/4899>.
8. Прогрессирующая полиневропатия, обусловленная аллергическим гранулематозным васкулитом Чарга –

- Стросса / [Электронный ресурс] С. К. Евтушенко, О. Н. Винокурова, А. М. Гнилорыбов, В. А. Симонян. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12123>.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec_sis_vasc.pdf.
10. Watts, R. A. Epidemiology of systemic vasculitis: changing incidence of definition? / R. A. Watts, D. M. Carruthers, D. G. Scott // *Semin Arthritis Rheum.* – 1995. – Vol. 25, № 1. – P. 28–34.
11. Чучалин, А. Г. Первичные системные и легочные васкулиты / А. Г. Чучалин // *РМЖ.* – 2001. – № 21. – С. 912–918.
12. Овчаренко, С. И. Сложности диагностики синдрома Черджа – Стросса [Электронный ресурс] / С. И. Овчаренко, В. А. Капустина, Н. В. Морозова. – Режим доступа: <http://t-patient.ru/articles/6432/>

EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS IN COMBINATION WITH POLYANGIITIS: DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS

M. V. Kirichenko, E. A. Shutemova, V. Yu. Manokhin, I. P. Afanasieva

ABSTRACT. Clinical description of tardy diagnosis of eosinophilic granulomatosis in combination with polyangiitis (Churg – Strauss syndrome) in a patient aged 56 years with clinical picture of acute myocardial infarction which had been suffered from bronchial asthma for a long time was presented. The development of myocardium necrosis of non-atherothrombotic genesis with following formation of congestive heart failure was proved to be course peculiarity of eosinophilic granulomatosis in combination with polyangiitis.

Key words: eosinophilic granulomatosis in combination with polyangiitis, tardy diagnosis.