

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России)

Гранулематоз Черджа-Стросса

Выполнил: ординатор 2 года Кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО Аникин Р.А.

2022 год

Оглавление:

1. Системные васкулиты, определение
2. Классификация
3. Гранулематоз Черджа-Стросса, определение
4. Этиология и патогенез
5. Патоморфология
6. Клиническая картина
7. Диагностика
8. Диагностические критерии
9. Лечение
10. Прогноз
11. Список литературы

Системные васкулиты. Определение.

Системные васкулиты - группа заболеваний, для которых характерно развитие ишемии и некроза тканей вследствие воспаления кровеносных сосудов (первичного или вторичного по отношению к основному заболеванию). Системные васкулиты относятся к числу относительно редких заболеваний, однако в последние годы отмечена тенденция к увеличению их распространенности. На долю первичных системных некротизирующих васкулитов приходится от 0,4 до 14 и более случаев на 100 тысяч населения.

Классификация системных васкулитов:

Согласно существующим классификациям и рекомендациям Международной согласительной конференции в Chapel Hill (Северная Каролина, США, 1993) системные васкулиты подразделяют в зависимости от калибра пораженных сосудов:

1. Преимущественное поражение сосудов мелкого калибра:

- пурпура Шенлейна-Геноха
- эссенциальный криоглобулинемический васкулит
- микроскопический полиангиит(полиартериит)

2. Преимущественное поражение сосудов мелкого и среднего калибра:

- гранулематоз Вегенера
- синдром Черджа-Строс

3. Преимущественное поражение сосудов среднего калибра:

- узелковый полиартериит
- болезнь Kawasaki

4. Преимущественное поражение сосудов крупного калибра:

- гигантоклеточный (височный)

- артериит - артериит Такаясу

5. Смешанные состояния (поражение сосудов мелкого, среднего и крупного калибра):

- болезнь Бехчета

- - облитерирующий тромбангиит

Предпринимались попытки создания классификации васкулитов по патогенезу, но в связи с участием нескольких механизмов, часто сходных или перекрестных, широкого распространения такая классификация не получила. Тем не менее классификация, основанная на иммунных механизмах развития системных васкулитов имеет большое клиническое значение.

1. Васкулиты, ассоциированные с иммунными комплексами:

- Пурпура Шенляйн-Геноха

- Васкулит при СКВ и РА

- Инфекционные васкулиты

- Болезнь Бехчета

- Криоглобулинемический васкулит

- Сывороточная болезнь

- Паранеопластический васкулит

2. Васкулиты, ассоциированные с орган- специфическими антителами: -Синдром Гудпасчера

- Болезнь Кавасаки

3. АНЦА-ассоциированные васкулиты:

- Гранулематоз Вегенера

-Микроскопический полиартериит

-Синдром Черджа-Стросса

-Узелковый периартериит

-Лекарственные васкулиты

4. Клеточно-опосредованные:

-Болезнь Хортона

-Болезнь Такаясу

-Гранулематоз Вегенера

Определение

Синдром Черджа-Стросса (эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, аллергический ангиит с гранулематозом) - эозинофильное гранулематозное воспаление с вовлечением дыхательных путей и некротизирующий васкулит, поражающий сосуды малого и среднего калибра, сочетающийся с бронхиальной астмой и эозинофилией . Первое наблюдение заболевания относится к 1900 году и принадлежит канадскому врачу William Osler. Однако клинические и патологические признаки заболевания были описаны лишь в 1951 году Jacob Churg и Lotte Strauss, но с этого времени называется их именем – синдром Чарга-Стросса или в другой транскрипции Черджа-Стросса (СЧС) . 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 умерло, что и не удивительно, поскольку 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 микроспидическим полиартериитом, относится к некротизирующим васкулитам, ассоциирующимся с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА). При этом СЧС встречается значительно реже.

Эпидемиология

Данные исследований свидетельствуют о том, что ежегодная заболеваемость СЧС составляет от 0,5 до 6,8 на 1 миллион населения, а распространенность в зависимости от используемых классификационных критериев – от 10,7 до 13 на 1 миллион населения. Распространенность СЧС больше в северных широтах в сравнении с южной частью Европы и у жителей города по сравнению с сельскими районами. Установлено, что средний возраст начала заболевания приходится на 38-52 лет (в диапазоне от 7 до 74 лет) [4, 8]. При этом СЧС одинаково часто встречается и у мужчин и женщин. Важно отметить, что существуют определенные трудности в диагностике данной патологии. Поэтому возможна, как гипердиагностика СЧС, так и, наоборот, случаи, когда заболевание остается незамеченным.

Этиология СЧС неизвестна. Не выявлено связи заболевания с инфекцией, в частности с вирусом гепатита В (как при узелковом полиартериите). Отмечено, что в ряде случаев СЧС возникал после вакцинации, проведения гипосенсибилизации, применения макролидов, хинидина, препаратов для лечения бронхиальной астмы – антагонистов лейкотриеновых рецепторов и омализумаба - препарата на основе моноклональных антител, направленных против иммуноглобулина Е, однако наличия причинно-следственной связи пока не выявлено. Предполагается, что прием антагонистов лейкотриеновых рецепторов и уменьшение дозы или отмена системных глюкокортикоидов ведет к ухудшению течения бронхиальной астмы, в результате чего и происходит манифестация СЧС.

Отмечена более высокая ежегодная заболеваемость СЧС у пациентов с бронхиальной астмой, не получавших антагонисты лейкотриеновых рецепторов (64,4 на млн. пациентов с бронхиальной астмой), или леченных препаратами этого класса (около 60 на млн больных бронхиальной астмой). В другом исследовании показана несколько меньшая заболеваемость СЧС - 34,6 на млн пациентов с бронхиальной астмой в год, что все же выше, чем в общей популяции. Наследственная предрасположенность к СЧС не описана. Однако в генетических исследованиях показано уча-

стие ряда предрасполагающих наследственных факторов, в частности, гаплотипа интерлейкина (ИЛ) 10 - ИЛ10.2, ассоциирующегося с повышенной экспрессией ИЛ-10 [13]; аллельных вариантов *HLA -DRB1*04* и *HLA-DRB1*07* и гена *HLA-DRB4*, чаще определяющихся у пациентов с СЧС, чем у здоровых лиц; и, возможно, полиморфизма CD226 *Gly307Ser*.

Патофизиология СЧС остается недостаточно изученной. Особенностью заболевания является значительная эозинофилия в крови и тканях, ассоциирующаяся с активностью заболевания. Установлено, что у пациентов с СЧС в активной фазе заболевания эозинофилы экспрессируют поверхностные маркеры активации и секретуют биологически активные белки, приводящих к тканевому повреждению. Несомненно, в патогенезе СЧС участвуют цитокины. Показано, что увеличение содержания ИЛ-6 в сыворотке крови предшествует росту ревматоидных факторов в сыворотке крови и определяется в начале обострения СЧС. Таким образом, ИЛ-6 может быть важным пусковым фактором. Установлено, что у пациентов с СЧС отмечается существенный рост уровня интерферона- α и ИЛ-2, а также умеренное повышение ФНО- α и ИЛ-1 β , подобно наблюдаемому при узелковом периартериите [18]. Предполагается, что эозинофилия поддерживается высоким уровнем ИЛ-5 в крови, который продуцируется главным образом активированными лимфоцитами типа Th2. Показано, что при рефрактерном течении СЧС введение меполизумаба - антител к интерлейкину-5 -приводило к улучшению.

Результаты биопсии пораженных периферических нервных волокон свидетельствуют о том, что при эпинеуральном некротизирующем васкулите начинают численно преобладать активированные цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+ цитотоксические Т-клетки и CD4+ Т-хелперы) над эозинофилами, включая и воспалительный экссудат. Иногда в воспалительном экссудате обнаруживаются CD20+ (В-лимфоциты), возможно, также определение иммуноглобулина Е (IgE) и антител к С3d.

Предполагается, что АНЦА к миелопероксидазе играют важную роль в патогенезе повреждения сосудистой стенки посредством активации нейтрофилов, адгезии полиморфноядерных клеток к эндотелиальным клеткам сосудов, с последующим литическим повреждением эндотелия. Показано, что у лиц с СЧС титры пАН-

ЦА (см.ниже) коррелирует с тяжестью заболевания: снижение отражает эффективность проводимой иммуносупрессивной терапии и, наоборот, рост титров пАНЦА рассматривается как признак обострения заболевания.

Диагностика. Основной особенностью СЧС является стадийность процесса, описанная J.G.Lanham и соавт. Выделяют три фазы течения СЧС:

I. Продромальный период длится до 10 лет, характеризуется различными аллергическими проявлениями: аллергический ринит, поллиноз, бронхиальная астма, обычно трудно контролируемые.

II. Во второй фазе (эозинофильных инфильтратов) возникает эозинофилия в периферической крови и эозинофильная инфильтрация тканей в различных органах, включая легкие и желудочно-кишечный тракт (эозинофильная пневмония, синдром Леффлера, эозинофильный гастроэнтерит).

III. Третья фаза болезни (системный васкулит) характеризуется частыми и тяжело протекающими приступами бронхиальной астмы и появлением признаков системного васкулита.

Клиническая картина отличается большим полиморфизмом проявлений и зависит от фазы заболевания. Основной «мишенью» при СЧС являются органы дыхания.

Бронхиальная астма и поражение легких. У большинства больных одним из первых проявлений является бронхиальная астма, возникающая в молодом возрасте; причем часто у больных нет признаков атопии и семейного анамнеза аллергических заболеваний. Бронхиальная астма у таких больных с самого начала становится сложной для терапии, характеризуется повторными обострениями, требующими назначения системных глюкокортикоидов. С появлением признаков системного васкулита степень тяжести бронхиальной астмы может уменьшиться; генерализации процесса предшествует период длительной лихорадки, выраженной интоксикации при снижении массы тела. Еще одной особенностью течения бронхиальной астмы появление легочных инфильтратов, регистрируемые у двух третей больных и могут развиваться на разных этапах болезни: в период появления первых приступов удушья или уже в период развернутой клинической картины системного васкулита. При СЧС относительно часто отмечаются плевральные изменения. Так, у трети больных

выявляют плеврит с эозинофилией в плевральном экссудате. Описаны случаи кровохарканья и альвеолярного кровотечения.

ЛОР-патология. Аллергический ринит встречается более чем у 70% больных с СЧС. Клиническая картина болезни часто начинается с проявлений аллергического ринита, который часто осложняется полипозными разрастаниями слизистой носа, рецидивирующими после удаления, и присоединением синуситов. К числу редких и поздних осложнений относят хронический отит, ухудшение слуха, инфильтрацию основания черепа эозинофильными гранулемами.

Поражение кожных покровов. Кожные высыпания в виде пурпуры обычно определяются на стадии васкулита. Кожные проявления выявляются у 40-75% пациентов с СЧС и представлены в виде пальпируемой пурпуры, часто с некрозом в центре геморрагических пятен, расположенных преимущественно на разгибательной поверхности верхних и нижних конечностях, подкожных узелков (у одной трети больных это начальное проявление поражения кожи) или папулярной эритемы. Гистологические данные биопсии кожи информативны примерно у половины пациентов и представлены в виде лейкоцитокластического (пери-)васкулита и иногда некротизирующего васкулита, эозинофильной инфильтрации и/или более редко гранулематозного васкулита или внесосудистые эозинофильные гранулемы, особенно в узелках. Могут развиваться геморрагические высыпания (от петехий до выраженных экхимозов), буллезные проявления и др.

Поражение сердечно-сосудистой системы. По данным разных авторов, частота поражения сердца при СЧС отмечается у 28-47% пациентов. Диапазон поражения сердца очень широк: миокардит, рестриктивная и дилатационная кардиомиопатия, констриктивный перикардит, нарушения ритма и проводимости, АГ. Продемонстрировано, что у пациентов с СЧС главной причиной летальных исходов является сердечная недостаточность, выявляемая у 48% больных. В исследовании Е.Н. Семенковой и соавт. с участием 70 пациентов с СЧС, патология сердца обнаружена в 55% случаев. Миокардит был диагностирован у 9 (12,9%), дилатационная кардиомиопатия – у 6 (8,6%), признаки поражения коронарных сосудов - у 20 (28,6%) больных (из них у 4 развился инфаркт миокарда); экссудативный (выпотной) перикардит - в 14,3% случаев. Развитие сердечной недостаточности отмечено почти у 20% паци-

ентов. Описан случай развития изолированного васкулита коронарных сосудов без поражения дыхательной системы. Установлено, что при СЧС с поражением сердца значительно чаще отмечаются отрицательный тест на АНЦА.

При **поражении нервной системы** на первое место выходят множественный мононеврит (до 75% больных), с последующей прогрессией до появления симметричной или асимметричной полинейропатии. Периферическая нейропатия может сопровождаться выраженным болевым синдромом. У каждого четвертого пациента с СЧС появляются признаки поражения центральной нервной системы в виде расстройств в эмоциональной сфере, реже развивается геморрагический инсульт и инфаркт мозга.

Поражения почек не являются частым клиническим проявлением. В исследовании, включавшем 116 больных с СЧС, патология почек выявлена у 31 больного (27%): у половины - быстро прогрессирующая или острая почечная недостаточность (концентрация креатинина в плазме крови $>1,4$ мг/дл [>124 мкмоль/л]); у остальных - протеинурия и микрогематурия. 16 пациентам выполнена биопсия почек, из них у 11 обнаружен некротизирующий гломерулонефрит. Положительный тест на АНЦА определялся у всех пациентов с гломерулонефритом и у 26% больных без патологии почек. Может наблюдаться повышение артериального давления (у 10-30% больных с СЧС) вследствие поражения почек или как осложнение терапии глюкокортикоидами.

Патология желудочно-кишечного тракта относительно частая клиническая проблема при СЧС. Васкулит и эозинофильный инфильтрат могут привести к ишемии, а в последующем явиться причиной перфорации стенки желудка или кишечника. У пациентов с СЧС выявляются эозинофильный гастроэнтерит, проявляющийся в виде абдоминальной боли (у 59% больных), диареи (в 33% случаев); желудочно-кишечное кровотечение (у 18% больных), васкулит кишечника, которые могут предшествовать или развиваться в фазу васкулита.

Мышечно-скелетная патология. Миалгии, мигрирующие боли в суставах и артриты реже определяются на начальных стадиях заболевания и проявляются у 40-50% пациентов в фазе системного васкулита.

Лимфаденопатия. Эозинофильная лимфаденопатия встречается у 30-40% больных СЧС. Отмечено увеличение шейных и подмышечных лимфоузлов до 3 см в диаметре.

Частота поражения органов и систем при СЧС по данным клинических исследований суммирована в таблице 1.

Таблица 1. Клинические проявления СЧС

	Churg USA 1951 [2]	Chumbley USA 1977 [39]	Lanham UK 1984 [23]	Hashimoto Japan 1994	Guillevin France 1999 [36]	Tsurikisawa Japan 2011 [38]
N	13	30	138	87	96	86
М/Ж	4/9	21/9	72/66	41/46	45/51	27/59
Средний возраст	33	47	38	47	48	53,4
Диапазон воз- раста	(7-62)	(15-69)		(17-79)	(17-74)	(19-83)
Клиническая манифестация (%)						
Бронхиальная астма	100	100	100	93	100	100
Инфильтраты в легких	39	27	74	33	38	80
ЛОР-патология	77	70	69		48	91
Множественный мононеврит	69	63	64	65	78	99
ЖКТ	92	17	62	19	33	85
Сердце	54	16	52	33	30	74
Артрит	31	20	46	52	41	42
Миалгии			33	51	54	25
Кожа		66	51			
Пурпура	62		46	44	31	67
П о д к о ж н ы е узелки	54	27	33	27	19	6
Почки	31	20	46	46	16	58
ЦНС	61		27		8	18

Сокращения: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; М/Ж – мужчины/женщины; ЦНС – центральная нервная система; N – количество случаев;

В типичных случаях в **анамнезе заболевания** отмечается бронхиальная астма, аллергический ринит, который часто осложняется полипозными разрастаниями слизистой носа, присоединением синуситов, и наличие жалоб на затрудненное дыхание, кашель и одышку. Возможно появление нарушений чувствительности и двигательного дефицита, ассоциирующегося с полиневритом, и таких жалоб, как слабость, включая «свисающую» стопу, онемение конечностей. При кожных высыпаниях в виде пурпуры, обусловленных васкулитом, для подтверждения диагноза выполняется биопсия кожи. Среди других симптомов следует отметить усталость, боли в суставах, миалгии, а также выделения из носа или заложенность носа. Около трети пациентов предъявляют жалобы 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-то из них. В то же время выявление классической последовательности заболевания помогает в диагностике СЧС.

Физикальное обследование. Подчеркнем, 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 думать о 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 вследствие гранулематозного поражения кожи. Изолированный моторный или сенсорный дефицит, в частности свисающая стопа требует исключения полинейропатии. Гнойные, крова-

нистые выделения из носа или лицевая боль могут быть признаками синусита. Возможно выявление полипоза носа и рецидивов синусита.

Лабораторные исследования. Специфичных для СЧС лабораторных тестов нет, хотя и характерна эозинофилия. У пациентов с подозрением на СЧС, обычно проводится развернутый клинический анализ крови, включающий подсчет эозинофилов, и определение уровня иммуноглобулина Е. Кроме того, проводится 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 эозинофилов, как спонтанного, так и индуцированного приемом глюкокортикоидов. При отсутствии эозинофилии в периферической крови возможно определение тканевой эозинофилии.

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). 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 полиангиите и узелковом периартериите. Поэтому пациентам рекомендуется проведение АНЦА для подтверждения АНЦА-ассоциированных васкулитов.

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела - АНЦА выявляются 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 пациентов АНЦА-положительных и АНЦА-негативных. При АНЦА-позитивном типе (в 40% случаев СЧС) чаще отмечается поражение почек (особенно некротизирующий гломерулонефрит), периферическая нейропатия, поражение центральной нервной системы и пурпура. При морфологическом исследова-

нии таких больных достоверно чаще обнаруживают васкулит. При втором типе - АНЦА-негативном – более часто обнаруживаются признаки поражения сердца (кардиомиопатия, перикардит, нарушения сердечного ритма и др.), легочные инфильтраты, плеврит, наряду с общими проявлениями (лихорадка и др.) заболевания. Так, в исследовании с участием 112 больных с впервые выявленным СЧС, АНЦА-положительных на момент постановки диагноза, отмечено поражение почек, полинейропатию и по данным биопсии подтвержден васкулит, тогда как у АНЦА-отрицательных наблюдалось поражение сердца и лихорадка.

Показано, что у лиц с СЧС титры пАНЦА коррелирует с тяжестью заболевания; снижение титров этих антител отражало эффективность проводимой иммуносупрессивной терапии и, наоборот, рост титров пАНЦА рассматривался как признак обострения заболевания.

Другие лабораторные тесты. У пациентов с подозрением или установленном СЧС, проводятся лабораторные исследования, позволяющие уточнить степень тяжести заболевания.

К неспецифическим изменениям, наблюдаемым при СЧС, относят:

- нормохромную нормоцитарную анемию,
- лейкоцитоз,
- увеличение общего уровня иммуноглобулина Е, изменяющегося в зависимости от степени активности васкулита,
- гипергаммаглобулинемия,
- обнаружение ревматоидного фактора в низких титрах,
- нормальное или повышенное содержание комплемента (С3, С4, СН50).

Также определяется содержание креатинина в сыворотке крови и клинический анализ мочи.

Острофазовые показатели, такие как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок и др. являются неспецифическими и не позволяют провести дифференциальный диагноз между обострением СЧС и инфекционным агентом (в частности, синуситом, пневмонией), но позволяют 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 имеют важное 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 расположены по периферии;
- признаки плеврального выпота (у 30% пациентов, как правило, плевральный экссудат содержит в большом количестве эозинофилы).

Компьютерная томография высокого разрешения проводится с диагностической целью при необъяснимой одышке, выявлении 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 дилатацию вплоть до образования бронхоэктазов.
- возможно выявление узлов 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 межуточную ткань.

Исследование функции внешнего дыхания. Для выявления обратимой обструкции бронхов и подтверждения диагноза бронхиальной астмы проводится спирография. При вовлечении в процесс паренхимы легких показатели вентиляционной

способности легких (в частности, общая емкость легких и форсированная жизненная емкость легких) могут уменьшаться. С помощью пульсоксиметрии выявляются нарушения газообмена в покое и при физической нагрузке.

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы. Методом, подтверждающим диагноз СЧС, остается биопсия миокарда. Однако по ряду 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 регистрируется электрокардиограмма. Эхокардиография позволяет оценить состояние миокарда, клапанного аппарата сердца, перикарда, нарушения кинетики стенок и наличие тромбов 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 компьютерная томография КТ-ангиография легких.

При выявлении полинейропатии проводится 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 проведение открытой биопсии легких. Типичными морфологическими признаками васкулита является выраженная инфильтрация эозинофилами стенки мелких сосудов. Менее инвазивным и более предпочтительным методом, чем биопсия легких, является биопсия одного из пораженных участков кожи или участков нервных волокон при полинейропатии. Так, в исследовании [55], включавшем 28 пациентов с СЧС и полинейропатией, у 15 при биопсии периферического нерва обнаружены признаки некротизирующего васкулита. При биопсии легких у пациентов с СЧС можно обнаружить признаки бронхита, эозино-

фильной пневмонии, внесосудистые гранулемы, или васкулит (вовлечение артерий, вен, или капилляров).

Исследование бронхиальной лаважной жидкости, как правило, проводится у пациентов в случае выявления при рентгенографии диффузных альвеолярных и интерстициальных затемнений с целью определения 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%) [56].

Для диагностики СЧС применяются классификационные критерии, предложенные Американской Коллегией Ревматологии (АКР) (табл.2) и критерии стадийности процесса J.G.Lanham и соавт. (см. выше).

Таблица 2. Классификационные критерии болезни Черджа-Стросса, принятые АКР (1990)

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

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

В соответствии с классификацией системных васкулитов, утвержденной международным комитетом экспертов, принятой на конференции в 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.

Основные клинические, лабораторные и гистологические характеристики СЧС и их значение в дифференциальной диагностике с другими заболеваниями суммированы в таблице 3.

Таблица 3. Дифференциальный диагноз СЧС

Диагностический признак	СЧС	ГЭС	ААСВ	ЗСД
Конституциональные (общие) признаки	+++	+	+++	+++
Ухо, нос, глотка Синусит/ринит полипоз носа	+++ +++	- +/-	+++ (ГВ) +/-	- -
Легкие Астма Мигрирующие или транзиторные легочные инфильтраты Узелки Эозинофилия при исследовании БАЛ Альвеолярное кровотечение Плевральный выпот	+++ +++ +/- +++ + +	+/- +++ - +++ - +/-	+/- + ++ + ++ +	- - - +/- - ++
Сердечно-сосудистая система Миокардит Перикардит Васкулит коронарных артерий	+ + ++	++ +/- -	- +/- +	- + -
Нервная система Центральная периферическая	+ ++	+ +/-	+ ++	+ +/-
Желудочно-кишечный тракт Эозинофильный гастроэнтерит Абдоминальная боль	++ ++	++ -	- +	- +
Почки Гломерулонефрит Быстропрогрессирующий гломерулонефрит Интерстициальный нефрит	++ +/- +	- - +	+++ +++ +	++ ++ +
Кожные покровы Сыпь Пурпура	+ ++	- -	+ ++	++ +

Лабораторные тесты				
Эозинофилия	+++	+++	+	+/-
СОЭ	+++	-	+++	+++
Ig E	+++	+	+	-
пАНЦА	++	-	+++ (МПА)	-
цАНЦА	+	-	+++ (ГВ)	-
Гистология				
Некротизирующий васкулит	++	-	++	+/-
Эозинофильная инфильтрация тканей	++	++	-	-
Гранулема	++	-	++	-

Примечания: +++ - очень часто; - - обычно отсутствует. Сокращения: ААСВ – АНЦА-ассоциированные системные васкулиты [включают гранулематоз Вегенера (ГВ) и микроскопический полиангиит (МПА)]; ЗСТ – заболевание соединительной ткани (включает системную красную волчанку и системную склеродермию); АНЦА - антитела к цитоплазме нейтрофилов: цитоплазматические (цАНЦА) и перинуклеарные (пАНЦА). БАЛ – исследование бронхоальвеолярного лаважа; ГЭС – гиперэозинофильный синдром; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Прогноз. У большинства пациентов с диагностированным СЧС в анамнезе имеются указания на наличие аллергического ринита, синусита, и/или бронхиальной астмы и прием ингаляционных или системных кортикостероидов. Поскольку последние также применяются при лечении СЧС, предполагается, что при тяжелой бронхиальной астме этот класс препаратов может задерживать манифестацию СЧС [57]. Лечение кортикостероидами (начиная с 1 мг/кг с постепенным снижением дозировки на протяжении 3-6 мес) значительно изменяет течение заболевания. Так, до 50% пациентов с СЧС, не получающих лечения, умирают в течение 3 мес после постановки диагноза, в то время как на фоне проводимой терапии 6-летнее выживание составляет более 70%. Общими причинами смерти являются сердечная недостаточность, кровоизлияние в мозг, почечная недостаточность и желудочно-кишечные кровотечения. Продемонстрировано, что клиническая ремиссия может быть достигнута у более 90% пациентов, примерно у 25% пациентов могут возникать рецидивы, часто из-за снижения дозировки кортикостероидов, а предвестником рецидива является повышение количества эозинофилов в крови. Прогностически неблагоприятным

является поражение миокарда, желудочно-кишечного тракта и патология почек. В таких случаях, или при отсутствии улучшения на фоне приема стандартных доз кортикостероидов, назначаются более высокие дозировки и на более длительный период времени, или добавляют цитостатики, в частности циклофосфамид. И хотя, по данным исследований прием циклофосфамида не влияет на выживание пациентов, но такая терапия снижает частоту рецидивов болезни.

Для стратификации риска у пациентов с СЧС L.Guillevin и соавт. в 1996 г. предложили использовать шкалу 5-ти факторов (five-factor score), в соответствии с которой о неблагоприятном прогнозе следует думать при выявлении у больного одного и более из следующих пяти признаков:

- суточная протеинурия > 1 г;
- концентрация креатинина сыворотки крови > 140 мкмоль/л (1,58 мг/дл)
- поражение сердца в виде кардиомиопатии;
- вовлечение центральной нервной системы;
- патология желудочно-кишечного тракта.

В этом исследовании 5-летняя общая выживаемость пациентов с СЧС составила 88%, 74% и 54% при наличии 0, 1, ≥ 2 критериев при диагностике, соответственно.

Таким образом, диагностика СЧС вызывает определенные трудности, поскольку требует интеграции гистологических доказательств; клинических признаков, анамнеза заболевания, лабораторных данных и дополнительных методов исследования. В то же время следует подчеркнуть то обстоятельство, что ранняя диагностика заболевания и медикаментозное лечение позволяют предотвратить необратимые повреждения органов и существенно улучшить прогноз пациентов.

Литература

1. Синдром Черджа-Стросса Князькова И.И., доктор медицинских наук, кафедры внутренней медицины №1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета. Ассоциация ревматологов.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов
3. Внутренние болезни, учебник, под ред. Академика РАМН В.С. Моисеева, Академика РАМН А.И. Мартынова, Академика РАМН Н.А. Мухина, издат. «Гэотар-медиа». 2012 год
4. Библиотечная система: Colibris, E-library