

А.А. Ханюков *,
Т.В. Лакіза *,
Т.А. Симонова *,
Л.С. Пряжнікова **,
В.Ю. Полешко **,
Н.А. Ромуз **

ОПЫТ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ЧАРДЖА-СТРОССА

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» *

кафедра внутренней медицины № 3

(зав. – д. мед. н., доц. А.А. Ханюков)

ул. В. Вернадского, 9, Днепр, 49044, Украина

«Днепропетровская клиническая больница на железнодорожном транспорте

Филиала «Центр здравоохранения» ПАО «Украинская железная дорога» **

(гл. врач – д. мед. н., проф. С.А. Мунтян)

ул. Д. Кедрина, 55, Днепр, 49047, Украина

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine» *

Department of internal medicine 3

V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine

«Dneprovsky Clinical Hospital on the railway transport of the Branch» Health Center «PAO» Ukrainian Railway» **

D. Kedrina str., 55, Dnipro, 49047, Ukraine

e-mail: dsma@dsma.dp.ua

Ключевые слова: синдром Чарджа-Стросса, диагностика, лечение

Key words: Churg-Strauss syndrome, diagnosis, treatment

Реферат. Досвід ведення пацієнтів із синдромом Чарджа-Стросса. Ханюков А.А., Лакіза Т.В., Симонова Т.А., Пряжнікова Л.С., Полешко В.Ю., Ромуз Н.А. Метою було на основі літературних даних та власного досвіду довготривалого нагляду за хворими на еозинофільний гранульоматоз з поліангіітом або синдромом Чарджа-Стросса (СЧС) проаналізувати можливості покращення діагностики СЧС та удосконалення ефективності лікування. Розглянуті історії ведення трьох пацієнок від 26 до 46 років та 20-річного чоловіка. Тривалість захворювання до встановлення діагнозу 5-17 років. Аналіз анамнезу та медичних документів показав типовий дебют СЧС у вигляді алергічного риніту, полінозу носа, що рецидивував після поліпектомії, та порушень дихання, які розцінювалися як бронхіт або бронхіальна астма – що відповідає першій фазі, яку називають також продромальною або алергічною стадією СЧС. Продромальний період триває до 10 років і більше, характеризується різними алергічними проявами, частіше це поліноз або бронхіальна астма, що важко контролюється. Але СЧС можна запідозрити за низькою ефективністю терапії інгаляційними стероїдами, відсутністю ефекту від антибіотикотерапії та еозинofilією більше 10%, що періодично виникає. Навіть у третій стадії СЧС при системних проявах васкуліту і тяжких вторинних ураженнях органів та тканин з функціональною недостатністю, постійний прийом підтримуючих дозувань кортикостероїдів та цитостатиків дозволяє досягти стабілізації процесу у хворих на СЧС.

Abstract. Experience in managing patients with Churg-Strauss syndrome. Khanyukov A.A., Lakiza T.V., Simonova T.A., Pryazhnikova L.S., Poleshko V.Yu., Romuz N.A. Our goal was to analyze the possibilities of improving the diagnostics of CSS and to improve the effectiveness of treatment according to the existing literature and our own experience of long-term care for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis or Churg-Strauss syndrome (CSS). The medical histories of three female patients aged 26 to 46-years and a 20-year-old male patient were considered. The duration of the disease before the established diagnosis was 5-17 years. Anamnesis and medical documents analysis showed a typical CSS debut in the form of allergic rhinitis, nasal polyps, which were recurrent after polypectomy, and respiratory disorders, which were regarded as bronchitis or bronchial asthma – corresponding to the first phase, also called the prodromal or allergic stage of CSS. The prodromal period lasts up to 10 years or more and is characterized by various allergic manifestations, more often – pollinosis or bronchial asthma, that is difficult to control. But CSS can be suspected because of low effectiveness of the therapy with inhaled steroids, lack of effect of antibiotics and eosinophilia more than 10% that occurs periodically. Even in the third stage of CSS in systemic manifestations of vasculitis and severe secondary lesions of organs and tissues with functional impairment, constant intake of maintenance doses of corticosteroids and cytostatics allows to achieve stabilization of the process in patients with CSS.

В последние десятилетия значительно увеличивается количество аллергических и аутоиммунных болезней во всем мире, что способствует их дифференциации и описанию новых нозологий, которые находятся в стадии изучения. Одним из таких заболеваний является синдром Чарджа-Стросса (СЧС) – это эозинофильное гранулематозное воспаление дыхательных путей с формированием некротизирующего васкулита сосудов мелкого и среднего калибра с бронхиальной астмой и эозинофилией [1, 10]. В настоящее время чаще употребляется название эозинофильный гранулематоз с полиангиитом. С момента установления диагноз СЧС регистрируется по МКБ-10 кодом J82 как легочная эозинофилия, не классифицированная в других рубриках.

Впервые СЧС описан в 1900 году William Osler, Канада. Однако клинические и патологические признаки заболевания были описаны лишь в 1951 году Jacob Churg и Lotte Strauss [8], СЧС с этого времени называется их именами. Авторы на основании изучения 13 случаев описали клинику заболевания, манифестировавшего тяжелой бронхиальной астмой, с присоединением лихорадки, гиперэозинофилии, полинейропатии, сердечной и почечной недостаточности. 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 умерли, поскольку в то время кортикостероиды еще не применялись. Авторы описали три гистопатологических признака, включающие некротизирующий васкулит, эозинофильную инфильтрацию тканей и внесосудистые гранулемы.

В 1990 году Американский колледж ревматологии (анализ 20 историй пациентов СЧС и 787 пациентов сравнения с другими формами васкулитов) предложил следующие шесть критериев диагноза СЧС:

- Астма (хрипы на выдохе);
- Эозинофилия (более чем 10%);
- Синусит и полипоз носа;
- Легочные инфильтраты, мигрирующие или транзиторные при рентгенологическом исследовании;
- Биопсия с гистологическим исследованием:

Некротический васкулит сосудов мелкого и среднего калибра; и/или эозинофильные инфильтрации; и/или гранулематозное воспаление.

- Множественные мононевриты или полинейропатия.

Наличие 4 или более из этих 6 критериев дало чувствительность 85% и специфичность 99,7% [9].

СЧС входит в список так называемых редких или орфанных заболеваний в соответствии с приказом МЗ Украины от 27.10.2014 № 778. С момента его внесения в классификацию и описания диагностических критериев до 2000 года СЧС зарегистрирован в Европе лишь у 400 больных [7]. В последние годы распространенность СЧС значительно выросла, не исключено, что это связано с улучшением диагностики. Так, в США СЧС составляет 4 новых случая, во Франции – 11, в Германии – 12, в Норвегии – 13 на 1 миллион жителей в год [10]. Статистические данные по Украине отсутствуют [2, 3], и, учитывая редкость этого заболевания, каждый случай представляет интерес.

СЧС диагностируется поздно, через 10 и более лет от появления первых симптомов, у наших пациентов дебют составлял от 5 до 17 лет. Сведения о гендерной принадлежности пациентов с СЧС в литературе разнятся, чаще упоминается преобладание женщин [3, 10]. На первое место международная группа экспертов по диагностике и лечению СЧС вынесла положение, подчеркивающее сложность ведения и редкость СЧС, мало известного широкому кругу практикующих врачей, что приводит к поздней диагностике, неадекватному лечению и ухудшению прогноза [1]. СЧС в своем развитии обычно проходит 3 основные стадии. В начальном периоде (он может продолжаться в течение 30 лет) больные страдают частыми аллергиями, среди которых астма, поллиноз, а также ринит. На второй стадии начинается увеличение количества эозинофилов в тканях и крови. На этом этапе пациентам часто диагностируют синдром Леффлера, легочную инфильтрацию с эозинофилией либо эозинофильный гастроэнтерит. На третьей стадии у больных наблюдаются клинические проявления системного васкулита [3, 4].

Целью исследования был анализ возможностей оптимизации ведения больных на основании изучения данных медицинской документации пациентов СЧС и собственных наблюдений. За двадцать лет в Днепровской клинической больнице на железнодорожном транспорте впервые был поставлен диагноз СЧС четверым больным. Под нашим наблюдением находилось 3 пациентки от 26 до 46 лет и 20-летний мужчина, длительность заболевания до установления диагноза 5-17 лет. Все пациенты наблюдались с момента поступления в стационар, трое затем были неоднократно госпитализированы

и консультированы амбулаторно, максимальный срок курации – 9 лет.

На основании анализа анамнеза и медицинских документов у всех пациентов установлено типичное начало болезни: в анамнезе был аллергический ринит, рецидивирующие бронхиты, синуситы, полипоз носа, у двоих он рецидивировал после полипэктомии. Имели место нарушения дыхания – одышка, постоянная или приступообразная, в легких выслушивались сухие хрипы, которые расценивались как бронхит или бронхиальная астма, плохо контролируемые бронхолитиками, – что соответствует первой фазе, которую называют также продромальной или аллергической стадией СЧС. Кроме того, регистрировались симптомы поражения кожи – эпизоды геморрагической сыпи, у одной пациентки была хроническая крапивница.

Во время лечения бронхита и синусита всем больным назначали антибиотики, что не приводило к выздоровлению, и во время проведения терапии появлялась эозинофилия до 18%. В то же время, после прекращения введения антибиотиков, состояние постепенно улучшалось и нормализовалась лейкоцитарная формула. Диагностировать СЧС в этот период сложно, но его можно заподозрить по низкой эффективности терапии ингаляционными стероидами, неэффективности антибиотикотерапии, периодически возникающей эозинофилии периферической крови более 10%. Фактически уже на этой стадии пациентам анализ клинических симптомов позволял предположить диагноз СЧС по наличию трех диагностических признаков. На этой стадии рекомендуется провести дополнительные тесты, которые позволят поставить диагноз СЧС с высокой степенью точности – биопсию кожи, слизистых, мышц, периферических нервов [1, 8], исследования, которые в Украине, к сожалению, не принято использовать в диагностике васкулитов.

СЧС, наряду с гранулематозом с полиангиитом и микроспическим полиартериитом, относится к некротизирующим васкулитам, ассоциирующимся с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), их обнаружение дает дополнительные диагностические возможности [1]. С этим связаны попытки обнаружить ранние признаки заболевания, выделить группы риска СЧС среди больных с бронхиальной астмой и эозинофилией, в том числе при помощи иммунологических критериев. Высокий уровень IgE и ANCA позволяет заподозрить СЧС [5, 7].

Со времени появления легочной патологии, когда регистрировались двусторонние облако-

видные инфильтраты в легких, гиперэозинофилия крови до 30-45%, что соответствует второй стадии заболевания, когда диагноз СЧС не вызывал сомнений – у пациентов имели место 4 или 5 достоверных диагностических критериев. У пациентки со стажем болезни 17 лет в анамнезе установлено несколько эпизодов кровохарканья, что привело ее во фтизиатрическую клинику. Другая, в связи с одышкой, причину которой не удавалось установить, длительно лечилась в кардиологическом отделении. У одного пациента периферическая симметричная нейропатия сопровождалась выраженным болевым синдромом, он был госпитализирован в неврологическое отделение. У каждого из пациентов с СЧС в той или иной степени отмечались признаки поражения центральной нервной системы в виде расстройств в эмоциональной сфере. Больным лечили бронхит или пневмонию антибактериальными препаратами без эффекта, эпизоды обострений длились 3-6 месяцев, спонтанные ремиссии на этой стадии болезни при отмене антибиотиков, без лечения составляли 3-7 лет. Перечисленные клинические проявления являются проявлениями второй фазы СЧС и достаточны для установления диагноза. Когда пациенты были госпитализированы в Дорожную больницу, у двух была вторая, а у двух – третья стадия СЧС, системного васкулита, когда к легочной патологии уже присоединилось поражение почек, сердца, суставов.

При обострении СЧС показано выполнение биопсии тканей для определения тканевой эозинофилии, ANCA, коррелирующие с тяжестью заболевания. Мы определяли ANCA у одного больного, в 2016 году, результат был отрицательным. В предыдущие годы этот тест не был доступен.

Выявить причины возникновения данного синдрома пока не удастся. Механизм развития основывается на иммунном воспалении, деструктивных и пролиферативных процессах, а помимо этого на снижении проницаемости стенок сосудов, образовании тромбов. Кроме этого, при развитии синдрома важным фактором является повышенный титр ANCA, который выполняет антигенную нейтрализацию энзимов нейтрофилов (протеиназы-3, миелопероксидазы). Вместе с этим ANCA становятся причиной нарушения трансэндотелиального перемещения активированных гранулоцитов, а также провоцируют преждевременную дегрануляцию. Вследствие изменения в сосудах, в органах и тканях появляются лёгочные инфильтраты с последующим развитием некротизирующих узелковых воспалений.

В некоторых случаях 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 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 [1, 4]. Наследственная предрасположенность к СЧС не описана. Наличие HLA-DRB4 может быть генетическим фактором риска для развития, но диагностическая значимость этого фактора не доказана.

Пусковыми факторами развития синдрома СЧС может стать бактериальная либо вирусная инфекция, непереносимость отдельных лекарств, вакцинация, чрезмерное охлаждение, стрессовое состояние, беременность или роды, а также инсоляция. В группе наблюдаемых пациентов обострения начинались после инфекций и/или после неадекватного их лечения, в частности необоснованной антибиотикотерапии.

Лечение СЧС иммуносупрессивное – терапия проводится глюкокортикоидами (уровень доказательности А) [1] и цитостатиками (уровень доказательности В) [1].

В случае поражения лёгких и/или нервной системы нужно начинать лечение с глюкокортикоидов. Лечебная доза преднизолонa 1 мг/кг/сут с постепенным уменьшением дозы по достижении клинического эффекта. Когда возникало улучшение состояния, дозировку продолжали уменьшать до поддерживающей, которую и оставляли на продолжительный срок или до полной отмены препарата. Назначение преднизолонa приводило к улучшению самочувствия, уменьшению эозинофилии в течение первых нескольких дней и проводилось до полного исчезновения симптомов, затем доза снижалась индивидуально. На второй стадии СЧС у пациенток были длительные периоды, до 4 лет, когда без приема препаратов сохранялась клиническая ремиссия.

Если преднизолон не оказывал достаточного эффекта, а также в случае поражения жизненно важных органов, назначали цитостатики: циклофосфамид, метотрексат или азатиоприн. На третьей стадии болезни лечение проводилось сочетанием преднизолонa с метотрексатом постоянно. При бронхиальной астме назначаются бронходилататоры, но при достижении ремиссии в них не было необходимости.

СЧС без лечения имеет неблагоприятный прогноз. В случае полиорганного поражения в третьей стадии заболевание быстро прогрессирует, повышая риск смерти в силу функциональной недостаточности пораженных органов. Адекватное лечение позволяет обеспечить 5-летнюю выживаемость у 60-80% больных [9].

Современные методы диагностики дают возможность своевременно поставить диагноз СЧС, позволяют, при выборе правильной тактики ведения больных, избежать обострений заболевания, осложнений терапии. Учитывая прогрессирующий характер СЧС, большое значение имеет контакт врача с пациентом (обучение больных особенностям поведения, контроля самочувствия и приема препаратов). Несмотря на системные проявления васкулита, тяжелые вторичные поражения органов и тканей с их функциональной недостаточностью, постоянный прием поддерживающих доз кортикостероидов (7,5-15 мг преднизолонa), а, при необходимости, и цитостатиков позволяет добиться длительной стабилизации процесса даже у больных с полиорганными проявлениями.

С нашей точки зрения, необходимы образовательные программы для врачей по ведению пациентов с орфанными заболеваниями, на которые не обращается достаточно внимания как в программах медицинских вузов, так и последипломного обучения. Возможно, решением этого вопроса было бы на базе центра орфанных заболеваний в Киеве организовать консультации и лечение, ведение регистра этой группы больных в Украине.

Динамическое наблюдение показало, что в ряде случаев рецидив заболевания был обусловлен неправильным поведением пациентов, наиболее часто прекращением приема поддерживающей дозы иммунодепрессантов в состоянии ремиссии. Не раз ухудшение наступало после инсоляции, физиотерапевтических процедур – лазеротерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основная задача и главный ресурс в ведении этих пациентов – ранняя диагностика заболевания, особенно в группе риска. Это больные с частыми бронхитами, бронхиальной астмой и другими нарушениями дыхания, плохо поддающиеся стандартной терапии, и эозинофилией. Проведение иммуносупрессивной терапии, адекватное стадии заболевания, под наблюдением специалистов и обучение пациентов позволит улучшить качество жизни больных СЧС и предупредить органо- и жизнеугрожающие проявления СЧС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бекетова Т. В. Международные рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом / Т.В. Бекетова, М.Ю. Волков // Науч.-практ. ревматология. – 2016. – Т. 54, № 2. – С. 129-137.
2. Коваленко В.М. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб / В.М. Коваленко, Н.М. Шуба. – Київ, 2004. – 156 с.
3. Коваленко В.М. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб / В.М. Коваленко, Н.М. Шуба, Г.В. Гайко. – Київ, 2008. – 214 с.
4. Князькова И.И. Синдром Чарджа-Стросс / И.И. Князькова // Клініч. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2013. – № 9/10. – С. 14-20.
5. Ліщук-Якимович Х.О. Диференційна діагностика клінічного перебігу бронхіальної астми та синдрому Чарджа-Стросса на фоні еозинофілії / Х.О. Ліщук-Якимович // Досягнення біології та медицини. – 2013. – № 2. – С. 64-67.
6. Моисеев С.В. Актуальная номенклатура системных васкулитов – рекомендации международной консенсусной конференции (Чапел-Хилл, 2012) / С.В. Моисеев, Е.Н. Семенкова, П. И. Новиков // Клинич. нефрология. – 2012. – № 2. – С. 41-46.
7. Чоп'як В.В. Імунологічні ризики розвитку синдрому Чарджа-Строссу хворих н бронхіальну астму з еозинофілією / В.В. Чоп'як, Х.О. Ліщук-Якимович, Р.М. Пукаляк // Укр. мед. часопис. – 2011 – № 6. – С. 124-127.
8. Churg J. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritisnodosa / J. Churg, L. Strauss // Am. J. Pathol. – 1951. – Vol. 27. – P. 277-301.
9. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis) / A.T. Masi, G.G. Hunder, J. T. Lie [et al.] // Arthritis Rheum. – 1990. – Vol. 33, N 8. – P. 1094-1100.
10. Watts R.A. Epidemiology of vasculitis / R.A. Watts, D.G. Scott // Vasculitis / ed. L. Bridges, G. Ball – 2nd ed. – Oxford: Oxford University Press, 2008. – P. 21.

REFERENCES

1. Beketova TV, Volkov MYu. [International recommendations for the diagnosis and treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2016;54(2):129-37. Russian.
2. Kovalenko VM, SHuba NM. [Nomenclature, classification, diagnostic criteria and treatment program for rheumatic diseases]. 2004;156. Ukrainian.
3. Kovalenko VM, SHuba NM, Gayko GV, Korzh MO, et al. [Nomenclature, classification, diagnostic criteria and treatment program for rheumatic diseases]. 2008;214. Ukrainian.
4. Knyaz'kova II. [The Churg-Strauss syndrome]. Klinich. imunologiya. Alergologiya. Infektologiya. 2013;9/10:14-20. Ukrainian.
5. Lischuk-Yakimovich XO. [Differential diagnosis of clinical course of bronchial asthma and Churg-Strauss syndrome on the background of eosinophilia]. Dosâgennâ biologii ta medicini. 2013;2:64-67. Ukrainian.
6. Moiseyev SV, Semenкова EN, Novikov PI. [The current nomenclature of systemic vasculitis - the recommendations of the international consensus conference (Chapel Hill, 2012)]. Klinicheskaya nefrologiya. 2012;l(2):41-46. Russian.
7. ЧОп'як VV, Lishchuk-Yakimovich KO, Puka-lyak RM. [Immunological risks of the Churg-Strauss syndrome in patients with bronchial asthma with eosinophilia]. Ukraïns'kij medicnij časopis. 2011;6:124-7. Ukrainian.
8. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritisnodosa. Am J Pathol. 1951;27:277-94.
9. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis Rheumatology. 1990;33:1094-100.
10. Watts RA, Scott DG. Epidemiology of vasculitis. In: L. Bridges, G. Ball (eds.) Vasculitis. 2nd ed. Oxford University Press, Oxford. 2008;2.

