

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ

Д. Б. АРТАМОНОВА

Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

В публикации рассмотрен клинический случай эозинофильного гранулематоза у пожилого мужчины. Демонстрируется клиническое наблюдение, развитие симптомов заболевания, процесс диагностики, подбор терапии, динамика после проведения курсов лечения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, диагностика, иммунологические исследования, васкулит, циклофосфан, полинейропатия.

Введение

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) представляет собой системный некротизирующий васкулит малых и средних сосудов, с развитием экстравазкулярных гранул, эозинофилии и эозинофильной инфильтрации тканей. В большинстве случаев у пациентов выявляются антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) [1, 3, 4, 5, 10].

Заболеваемость данным заболеванием от 7 до 13 случаев на 1 миллион населения. Дебют заболевания чаще всего приходится на лиц в возрасте 35–45 лет.

Этиология ЭГПА неизвестна, а патогенез недостаточно изучен. Чаще всего у пациентов имеется отягощенный аллергоанамнез, имеется бронхиальная астма [1, 13].

Наиболее частой причиной эозинофилии являются аллергические заболевания, в первую очередь болезни дыхательных путей и кожи. Около четверти реактивных эозинофилий вызваны паразитарными инвазиями (трихинеллёз, стронгилоидозы, анкилостомоз, аскаридоз и др.). Кроме того, реактивные эозинофилии возникают при иммунодефицитных состояниях, неопластических процессах (опухолях толстой кишки, лёгких, молочных желез) [7].

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Строс) относится к васкулитам сосудов мелкого калибра, АНЦА-ассоциированным.

Заболевание развивается по следующим фазам:

1-я — продромальная фаза может персистировать в течение нескольких лет. Отмечается аллергический ринит, назальный полипоз, астма или их комбинация.

2-я фаза — характерно повышение числа эозинофилов в крови, эозинофильная инфильтрация тканей.

3-я фаза для этой фазы характерны симптомы органной дисфункции и системные проявления (например, лихорадочное состояние, недомогание, снижение массы тела, утомляемость) [1, 4, 6, 10, 11].

При эозинофильном гранулематозе с полиангиитом поражаются различные органы и системы [3, 4, 11, 12, 13, 15]:

— дыхательная система — астма, обычно в тяжелой форме, стероидозависимая. Часто встречается полипозный синусит. Возможны «летучие» эозинофильные легочные инфильтраты;

— нервная система — полинейропатия, множественная мононевропатия (множественный мононеврит) наблюдается у трех четвертей пациентов. Вовлечение ЦНС в заболевание наблюдается редко;

— кожа — узлы и эритематозные папулы, язвенно-некротические элементы;

— скелетно-мышечная система: артралгии, миалгии, артрит;

— сердечно-сосудистая система: сердечная недостаточность вследствие эозинофильного миокардита и эндомиокардиального фиброза, васкулита коронарных артерий, поражения клапанов и перикарда;

— желудочно-кишечный тракт: эозинофильный гастроэнтерит или ишемия брыжейки в связи с васкулитом.

— почки: эозинофильное или гранулематозное воспаление почек встречается редко.

При подозрении на эозинофильный гранулематоз с полиангиитом необходимо исследование АНЦА с помощью реакции НИФ и ИФА. Сочетанное применение НИФ и ИФА существенно повышает диагностическую ценность АНЦА при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах. Типично наличие перинуклеарного свечения при

НИФ и антител к миелопероксидазе при ИФА. Гиперпродукция антител к протеиназе-3 встречается редко [8, 9,10,13].

При дифференциальной диагностике основные исследования включают анализы крови (клинический анализ с подсчетом количества эозинофилов и СОЭ, исследование С-реактивного белка, иммуноглобулинов с их подклассами (особенно IgG), ревматоидного фактора, определение АНЦА, содержания В12 в сыворотке крови (повышается при миелопролиферативных заболеваниях)), а также скрининг функции почек и клинический анализ мочи [9,10,13].

Ранняя диагностика и своевременное начало лечения препаратами различных групп (ГКС, иммунодепрессанты и генно-инженерная биологическая терапия) способны значительно изменить течение болезни, улучшить прогноз и общую выживаемость пациентов с ЭГПА. Глюкортикостероиды обычно используются в качестве индукционной терапии: они уменьшают количество эозинофилов посредством прямого и косвенного механизмов [9]. Начальная доза преднизолона при лечении нетяжелой формы заболевания составляет 1 мг / кг массы тела, индукция ремиссии при тяжелом заболевании в активной стадии достигается с помощью пульс-терапии метилпреднизолоном с циклофосфамидом или без него.

Часто для лечения используется длительная иммуносупрессивная терапия, представляющая собой комбинацию ГКС и иммунодепрессантов, которая повышает выживаемость больных, однако может быть ассоциирована с развитием осложнений [1,3,5,9].

Клинический случай

Пациент Ч., 60 лет, поступил в ревматологическое отделение Тульской областной клинической больницы (ТОКБ) в феврале 2023 года с жалобами на онемение, жжение, ощущение горения в стопах (больше на подошве), онемение в 4-м и 5-м пальцах правой кисти, на наличие язв на коже голени (справа с переходом на стопу).

Из анамнеза заболевания: считает себя больным с 2022 года, когда стал отмечал появление единичных геморрагических высыпаний на кистях, которые самостоятельно регрессировали. К врачу не обращался. Пациент жил в Донецкой области и не имел доступа к медицинской помощи.

В течение 2022 года отмечает периодически заложенность носа, появление слизистых выделений, образование геморрагических корочек в носу.

С марта по февраль 2022 года добавились жалобы на онемение, жжение сначала в правой, затем в левой стопе, после в 4-м и 5-м пальцах правой кисти, появление болевых ощущений в подколенных областях.

Осенью 2022 года переехал в РФ. Осматривался неврологом. Ставился диагноз: Полинейропатия. Какие препараты принимал, названия не помнит. В динамике — усиление выраженности онемения, жжения, горения в стопах.

В январе 2023 года пациент отметил появление единичных элементов геморрагической сыпи на голених, кистях. На голених сыпь усиливалась, имела тенденцию к слиянию, образованию пузырьков, язвочек с некротическим дном, которые покрывались сухой коркой. Болевые ощущения в стопах усиливались.

С 15 февраля по 21 февраля 2023 года проходил стационарное лечение в терапевтическом отделении Алексинской районной больницы.

Во время госпитализации проведено обследование: В общем анализе крови: лейкоциты $13,9 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин — 127 г/л, тромбоциты $365 \cdot 10^9/\text{л}$, СРБ — 208,2 ед/мл, общий белок — 62 г/л, альбумин — 39 г/л, АСТ — 39 ед/л, АЛТ — 23 ед/л. В общем анализе мочи мочевого осадок не изменен. ЭГДС — Поверхностный атрофический гастрит.

РКТ органов грудной клетки: визуализируются единичные очаги (6–7 мм) «матового стекла», хаотично расположенные внутри легких преимущественно в верхних долях, субсолидные и солидные в нижних отделах (3–4 мм).

Был заподозрен геморрагический васкулит. По телефону проведена консультация с заведующей ревматологического отделения ТОКБ.

Рекомендовали проведение в/в капельного введения преднизолона по 180 мг 1 раз в день. На фоне в/в капельного введения преднизолона появление свежих элементов сыпи не отмечено, имевшиеся ранее высыпания сохраняются.

Был госпитализирован в ревматологическое отделение ТОКБ, выставлен диагноз: Язвенно-некротический васкулит, с поражением периферической нервной системы. /сут

Проведено дообследование, курс лечения (терапия преднизолоном по 240 мг № 3, далее метипред 32 мг, циклофосфамид 600 мг). Выявилась аллергическая реакция на пентоксифиллин — зуд. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика, в виде тенденции к заживлению язв, уменьшению боли и «колкости» в стопах.

Был осмотрен к.м.н., заведующим ревматологического отделения Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии Первого МГМУ им И. М. Сеченова Новиковым П. И. была рекомендована госпитализация в ревматологическое отделение клиники для проведения детального иммунологического обследования, продолжения курса лечения.

За время госпитализации в ревматологическое отделение Клиники ревматологии, нефрологии и проф. патологии Первого МГМУ им И. М. Сеченова с 04.04.23 по 17.04.23 был установлен диагноз: Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, АНЦА-положительный (антитела к миелопероксидазе), с поражением легких (бронхиальная астма, средней степени тяжести, контролируемая), кожи (язвено-некротический васкулит), периферической нервной системы (множественные мононевриты), леченый ГКС, циклофосфамидом (суммарная доза 1200 мг).

Иммунологическое исследование от 05.04.23 Антитела к миелопероксидазе 45,8 Ед/мл (норма 0–5), антитела к протеиназе-3 2,3 Ед/мл (норма 0–10), криоглобулины — отрицательные.

Выписан с рекомендациями — продолжить прием преднизолона 6 1/2т утром, продолжить снижение по 1/2 в 3 дня до 4 таблеток. Инфузии циклофосана 600 мг 1 раз в 3–4 недели. Омепразол по 20 мг 2 р/день, препараты кальция. Продолжить рекомендации невролога.

Госпитализирован в ТОКБ для продолжения курса лечения циклофосфаном.

Из анамнеза жизни: Из перенесенных заболеваний помнит: простудные. Бронхиальная астма более 20 лет (принимает будесонид/формотерол 160/4,5 мкг по 1 дозе 2 раза в день).

Наследственность: неотягощена.

Аллергоанамнез: анальгин — тремор, никотиновая к-та, трентал, карбомазепин — сыпь, цефтриаксон, цефазолин — удушье.

Объективно: общее состояние средней степени тяжести, обусловленное полинейропатией. Сознание ясное, очаговой неврологической симптоматики нет. Питание удовлетворительное. Кожные покровы — язвенные дефекты на коже голени. Периферические л/узлы не увеличены. Отеки: нет. Щитовидная железа не увеличена. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД — 17 в мин. Тоны сердца приглушены. Ритм правильный. Шумов нет. ЧСС — 78 в мин. АД — 120/80 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, без болезненности, печень не увеличена, селезенка без особенностей. Стул регулярный, кал оформленный. Дизурических расстройств нет. Почки не пальпируются.

Локально: физиологические изгибы позвоночника — незначительно сглажен поясничный лордоз. Пальпация паравертебральных точек безболезненна во всех отделах позвоночника. Объем движений сохранен во всех отделах позвоночника.

Плечевой пояс: Движения в суставах безболезненные, в достаточном объеме. Артритов не выявляется. Сила сжатия в кистях сохранена.

Тазовый пояс: Болезненность движений в мелких суставах стоп.

В анализах крови: Нв 137 г/л, эритроциты $4.58 \cdot 10^{12}/л$, лейкоциты

$8,8 \cdot 10^9/л$, тромбоциты $254 \cdot 10^9/л$, СОЭ 30 мм/час, АЛТ 14.3 Е/л, АСТ

16,5 Е/л, креатинин 72 мкмоль/л, С-реактивный белок 1.7 мг/л, общий белок 74 г/л, мочевиная кислота 215 мкмоль/л, мочевина 6.9 ммоль/л, билирубин 6.9 мкмоль/л, глюкоза 4.3 ммоль/л.

Анализ на РВ, ВИЧ, гепатиты В, С — отрицательно, РФ — отрицательный. Общий анализ мочи: мочевой осадок не изменен.

В ходе госпитализации было проведено инструментальное исследование:

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 71 ударов, ЭОС нормальная.

06.04.23 РКТ ОГК-КТ-признаки хронического деформирующего бронхита.

11.04.23 Исследование скорости распространения возбуждения по моторным волокнам — при исследовании правого срединного нерва скорость распространения возбуждения в дистальных отделах моторных волокон скорость распространения возбуждения по быстропроводящим сенсорным волокнам, параметры амплитуд моторного и сенсорного ответов были в пределах референсных значений. При исследовании локтевых нервов выявляется двухстороннее поражение моторных и сенсорных волокон в области локтевых суставов с признаками преимущественного вовлечения в патологических процесс миелиновых оболочек.

05.04.23 УЗИ брюшной полости, почек — незначительные диффузные изменения эхо-структуры печени, умеренные диффузные изменения эхо-структуры поджелудочной железы.

22.02.2023 ЭХО-кардиография с доплерографией и цветным картированием:

Морфометрические и расчетные показатели:

Аорта: Устье (мм) — 37. Раскрытие АК (мм) — 20. Восходящий сегмент Ао (мм) — 33. Левое предсердие диаст. (мм) — 33*48. Систолическое (мм) — 20, левый желудочек (ЛЖ) диастолическое (мм) — 46, сист. (мм) — 28. Межжелудочковая перегородка (мм) — 9. Задняя стенка ЛЖ (мм) — 8. Фракция сокращения ЛЖ (%) — 39,1. Фракция изгнания ЛЖ (%) — 69,6. Ударный объем ЛЖ (мл) — 67,7. Минутный объем сердца (л/мин) — 4. Сердечный индекс (л/мин*м²) — 2,3. Правый желудочек (мм) — 24. Систолическое давление в легочной артерии (мм.рт.ст.) — 32. Правое предсердие (мм) — 24*41. Нижняя полая вена (мм) — 9. ЧСС (/мин) — 59. ВУтр (сек) — 100. КДО ЛЖ — 97,3. КСО ЛЖ — 29,6. ИММ ЛЖ — 73. ММ ЛЖ — 127,7. ИОМ — 0,76. Относительная толщина стенок ЛЖ — 0,37.

Рост (см): 170. Вес (кг): 65. S тела (м²): 1,75.

Комментарий: Аорта не расширена, уплотнена стенка, створки АК. Функция клапана не нарушена. Полости сердца не расширены. Миокард нормальной толщины, эхоструктура миокарда неоднородная. Зон локального гипокинеза не выявлено. Нормокинез стенок сердца. Уплотнены створки МК. Регургитация на АВ клапанах 1 ст. Сократительная функция миокарда в норме. Диастолическая дисфункция ЛЖ по 1 типу. Признаки легочной гипертензии 1 ст. СДЛА по потоку регургитации на ТК около 33 мм.рт.ст. Нижняя полая вена нормального диаметра, коллабирует более 50%. Перикард не изменен.

22.02.2023 Дуплексное сканирование вен нижних конечностей Исследование проводилось на ультразвуковом сканере «Vivid E9». Визуализированы: дистальный отдел нижней полой вены.

СЛЕВА: СПРАВА: Комментарий: Визуализированы: общая (ОБВ), глубокая (ГБВ), поверхностная (ПБВ) бедренные вены; подколенная вена (ПКВ); задние (ЗБВ) большеберцовые вены; малоберцовые вены (МБВ), большие (БПВ) и малые (МПВ) подкожные вены.

СЛЕВА: просветы ОБВ, ГБВ, ПБВ, ПКВ, ЗБВ, МБВ свободны; компрессия вен датчиком в местах доступных исследованию полная; регистрируется синхронизированный с дыханием кровотоков.

СПРАВА: просветы ОБВ, ГБВ, ПБВ, ПКВ, ЗБВ свободны; компрессия вен датчиком в местах доступных исследованию полная; регистрируется синхронизированный с дыханием кровотоков. Признаки посттромботического стеноза одного из парных стволов МБВ, умеренная/хорошая реканализация, клапанная несостоятельность. БПВ и МПВ проходимы с обеих сторон

03.03.2023 МРТ головного мозга Особенно: На серии МР томограмм взвешенных по T1 и T2 в трёх проекциях визуализированы суб- и супратенториальные структуры. Боковые желудочки мозга асимметричны (D<S), не расширены, с зоной глиоза по периферии. III-й и IV-й желудочки, базальные цистерны не изменены. Хиазмально-селлярная область без особенностей. Гипофиз обычной формы, вертикальный размер в центральных отделах составляет 0,5 см, ткань гипофиза имеет обычный сигнал. Сифоны обеих внутренних сонных артерий без особенностей. Отмечается умеренная атрофия вещества мозга в виде «открытия» борозд и потери объёма извилин (согласно шкале для оценки глобальной кортикальной атрофии (GCA)), что сопровождается вторичным расширением субарахноидального пространства. Срединные структуры не смещены. Зрительные нервы симметричны, ретробульбарная область не

изменена. Миндалины мозжечка расположены на уровне входа в большое затылочное отверстие. Патологических образований в области мостомозжечковых углов не визуализировано.

Z03.8 Умеренная глобальная кортикальная атрофия больших гемисфер мозга и мозжечка. Умеренные проявления наружной заместительной гидроцефалии.

01.02.2023 ЭМГ вк — аксонально-демиелинизирующая нейропатия сенсорных волокон локтевого нерва справа. Аксональная нейропатия моторных волокон срединного нерва справа.

01.02.2023 ЭМГ нк- признаки корешковой дисфункции (радикулопатии) на уровне L4-L5 S1 слева и выраженной справа. Полинейропатия нэк с поражением моторных волокон, преимущественно аксонально-демиелинизирующей нейропатией МБ нерва справа и слева со снижением СПИ через голень и грубой нейропатией сенсорных волокон поверхностного МБ нерва и сенсорных волокон икроножного нерва.

Проведенное лечение: была продолжена терапия Циклофосфаном в дозировке 600 мг в/в капельно с премедикацией преднизолоном 120 мг в/в капельно. Так же прием преднизолона в таблетированной форме 20 мг/сутки, габапентин, кальций компливит, витамин Д 2000 ЕД/сутки, перевязки нижних конечностей.

Состояние при выписке: на фоне проводимой терапии отмечает снижение жжения, болей в нижних конечностях, имеющиеся язвы с тенденцией к заживлению, сохраняется онемение н/к.

Консультирован пульмонологом — даны рекомендации по дальнейшей терапии, наблюдению.

Проведена очередная (3я) инфузия циклофосфана 600 мг в/в капельно № 1 (03.05.23) с премедикацией преднизолоном 180 мг в/в капельно № 1 (суммарная доза циклофосфана 1800 мг).

Заключение

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом представляет собой мультисистемное заболевание с многообразными проявлениями, основанными на эозинофильном или АНЦА-ассоциированном повреждении мелких и средних сосудов.

Диагноз ставится на основании рекомендаций Американского общества ревматологов при наличии 4-х критериев и более из следующих: бронхиальная астма, эозинофилия крови >10%, периферическая моно- или полинейропатия [11], мигрирующие или транзиторные лёгочные инфильтраты, патология околоносовых пазух и внесосудистая эозинофилия (скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве) [7]. В целях ранней диагностики необходима настороженность при

возникновении лёгочных инфильтратов у больных бронхиальной астмой, с аллергическим ринитом или риносинусопатией в сочетании с гиперэозинофилией периферической крови, мононевритами, поражением суставов, кожи и сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время сложности диагностики связаны с тем, что «золотой стандарт» диагностики ЭГПА, особенно на ранней стадии отсутствует, иммунологический маркер (АНЦА) не всегда положителен. Морфологическим подтверждением ЭГПА является скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве. [7]

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ:

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2017. — 464 с. 17–58
2. Андреева Д. В., Бурсиков А. В., Валиуллина Е. Ш. Трудности диагностики системных васкулитов в практике врача-терапевта. Терапия. 2023; 9(3S): 54–55.
3. Симонова О. В. Системные васкулиты: учебное пособие / О. В. Симонова, Е. Н. Сухих, Б. Ф. Немцов. — Киров: ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, 2018. — 89 с.
4. Н. А. Шостак, А. А. Клименко СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ: НОВОЕ В КЛАССИФИКАЦИИ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ. Клиницист. 2015.
5. Внутренние болезни / Под ред. А. И. Мартынова, Н. А. Мухина, В. С. Моисеева. — Т. 1. — М.: ГЭОТАР/Мед, 2004. — С. 524/530.
6. Шилкина Н. П., Дряженкова И. В. СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ: ЭТАПЫ ДИАГНОСТИКИ, Терапевтический архив, 2013 г.
7. Трудности диагностики эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (Синдром Чержа-Стросса). М. А. Жанузаков, Ж. О. Жакыпова, В. П. Селедцов, А. М. Мукатова, М. К. Бопаяева, М. К. Мусимхан, 2018г
8. Бекетова Т. В., Волков М. Ю., Насонов Е. Л. Современные подходы к диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом: международные рекомендации 2015 г.. Терапевтический архив. 2016;88(5):86–92.
9. Анаев Э. Х., Княжеская Н. П. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом: диагностические и терапевтические проблемы. Пульмонология. 2023;33(4):542–551.
10. Новиков П. И., Семенова Е. Н., Моисеев С. В. Современная номенклатура системных васкулитов. Клиническая фармакология. Тер. 2013;22(1):70–4
11. Исайкин А. И., Черненко О. А., Пожаласв К. А., Смирнова Д. С., Ильина К. А. Поражение периферической и центральной нервной системы при синдроме Черджа-Стросс (эозинофильном гранулематозе с полиангиитом). Девровалинский журнал, 2017 г.: 22 (5): 267–274
12. Анаев Э. Х. Легочные васкулиты: дифференциальная диагностика. Практическая пульмонология 2017;1:51–7
13. Анаев Э. Х., Белевский А. С., Княжеская Н. П. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом: этиопатогенез, классификация и клинические фенотипы. Пульмонология. 2023;33(3):393–400
14. Основные звенья патогенеза эозинофильного гранулематоза с полиангиитом. Бакиева А. Р., Исентаев А. А., Севастьянова Е. А. ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, 2021.
15. Асекритова, А. С. Клинический случай эозинофильного гранулематоза с полиангиитом: трудности диагностики и клиническая картина / А. С. Асекритова, Э. А. Емельянова, А. П. Далбараева // Якутский медицинский журнал. — 2020. — N 4 (72). — С. 122–125.

DIFFICULTIES IN DIAGNOSING EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS

D. B. ARTAMONOVA

The publication considers a clinical case of eosinophilic granulomatosis in an elderly man. Clinical observation, the development of symptoms of the disease, the diagnostic process, the selection of therapy, and the dynamics after treatment courses are demonstrated.

Keywords: bronchial asthma, diagnosis, immunological studies, vasculitis, cyclophosphane, polyneuropathy.