

© ЧУЧАЛИН А.Г., 2001

УДК 616.13-002-021.3-031.81+616.131-002

А.Г. Чучалин

ПЕРВИЧНЫЕ СИСТЕМНЫЕ И ЛЕГОЧНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Согласительная конференция по номенклатуре системных васкулитов состоялась в 1992 г. в *Chapel Hill* (США) и сыграла большую роль в достижении консенсуса по вопросам классификации, диагностическим критериям и методам лечения первичных васкулитов. Эксперты из Европы и Америки обсудили гистопатологические и иммунологические особенности первичных системных васкулитов, сопоставив их с многообразием клинических проявлений. В русскоязычной медицинской литературе эта тема обсуждалась Е.М. Тареевым и его учениками. В последние годы она была рассмотрена в монографии Е.Л. Насонова и соавт. (1999).

В данной работе проводится анализ современных литературных и собственных клинических данных по вопросу легочных васкулитов, при которых в воспалительный процесс вовлекаются мелкие по калибру сосуды. В особую группу васкулитов, согласно номенклатуре ревматических заболеваний, выделены микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера и синдром Чадж-Страусса. В развернутой форме классификация была рассмотрена и предложена к широкому практическому применению американским обществом ревматологов (1994); этому предшествовала конференция *Chapel Hill* (США) — табл.1.

Rackemann и *Greene* (1939) впервые сообщили о том, что они наблюдали больных с особой формой узелкового полиартериита, который характеризовался приступами бронхиальной астмы и высоким содержанием эозинофилов. Течение бронхиальной астмы было тяжелым, что позволило авторам выделить определенный клинический вариант заболевания, указав на его неблагоприятный прогноз. В 1951 г. *J.Churg* и *L.Strauss* (синдром Чадж-Страусса) включили в рубрику узелкового полиартериита больных с бронхиальной астмой, эозинофилией и системными васкулитами. Они описали основные анатомические изменения, которые проявлялись альтерацией сосудистой стенки и экстраваскулярными системными изменениями. Особое внимание при описании системных тканевых повреждений было уделено некрозу стенки сосуда, эозинофильному экссудату, фибриноидным изменениям коллагена и пролиферации эпителиоидных и гигантских клеток с образованием гранулемы. Эти анатомические и гисто-

логические характеристики патологического процесса позволили авторам выделить особую группу системных заболеваний, которые они обозначили как аллергическая гранулема, подчеркивая этим термином две наиболее характерные особенности системного заболевания: эозинофилию и гранулематозный процесс. Было проведено много попыток дать характеристику и классифицировать системные васкулиты. В частности, *Liebow* описал группу больных с легочным васкулитом и гранулематозом. Многообразны морфологические изменения в легочной ткани, но центральное место занимают изменения сосудов. Стенки сосудов инфильтрированы нейтрофилами и эозинофилами (ангиит), архитектура легочной паренхимы нарушена из-за некротического и гранулематозного процессов.

Следующим важным этапом в разработке темы системных васкулитов и поражения органов дыхания явилось внедрение в лабораторную диагностику опре-

Таблица 1

Номенклатура системных васкулитов (*Arthritis Rheum* 1994; 37:187—192)

Васкулиты крупных сосудов (*Large vessel vasculitis*):

- гигантоклеточный артериит (*Giant cell arteritis*)
- артериит Такаясу (*Takayasu arteritis*)

Васкулиты с поражением сосудов среднего калибра (*Medium-sized vessel vasculitis*):

- узелковый полиартериит (*Polyarteritis nodosa*)
- болезнь Кавасаки (*Kawasaki disease*)

Васкулиты с поражением сосудов мелкого калибра (*Small vessel vasculitis*):

- гранулематоз Вегенера (*Wegener's granulomatosis*)*
- микроскопический полиангиит (*Microscopic polyangiitis*)*
- синдром Чадж-Страусса (*Churg-Strauss syndrome*)
- пурпура Шенлейна-Геноха (*Henoch-Schonlein purpura*)
- эссенциальный криоглобулинемический васкулит (*Essential cryoglobulinemic vasculitis*)

Примечание. * ANCA-ассоциированные васкулиты.

деления антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител (*antineutrophil cytoplasmic auto antibodies* — ANCA).

На конференции в *Chapel Hill* была выделена группа первичных системных васкулитов с преимущественным поражением органов дыхания; в данную группу включили гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит и синдром Чадж—Страусса. Гранулематозный воспалительный процесс характеризуется вовлечением в патологический процесс сосудов мелкого и среднего размеров: капилляров, венул, артериол, артерий, а также обнаружение у больных антител ANCA.

Если в русскоязычной медицинской литературе достаточно подробно обсуждались гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит (*Е.Л.Насонов*), то синдром Чадж—Страусса упоминается как одна из форм первичного системного васкулита. Это обстоятельство побудило автора дать анализ из трех форм первичного системного васкулита преимущественно синдрома Чадж—Страусса.

Классификационные критерии клинических манифестаций синдрома Чадж—Страусса включают 6 основных проявлений: астма, эозинофилия более 10%, моно- или полинейропатия, летучие легочные инфильтраты, синуситы, экстравазкулярная тканевая эозинофилия (*American College of Rheumatology*, 1990). Если у больного человека выявляется 4 из 6 признаков, то диагностическая чувствительность превышает 85% и специфичность 99,7%, т.е. это свидетельствует о высокой диагностической значимости обсуждаемых критериев. Ниже приводится табл.2, в которой суммирована диагностическая значимость тех или иных проявлений синдрома Чадж—Страусса.

Классификационное дерево чрезвычайно просто для практической ориентации в постановке диагноза синдрома Чадж—Страусса. Центральное место занимает бронхиальная астма, которая позволяет врачу ориентироваться среди других проявлений системных васкулитов, включая и обозначенную группу первичных системных легочных васкулитов. Эта классификация успешно может быть применена для проведения эпидемиологических исследований, стандартизации проводимых методов лечения и т.д. Однако она не ориентирует врача на индивидуальный характер течения заболевания, поэтому не рассматривается как клиническая классификация.

Патологические изменения в легочной ткани исследованы недостаточно. Основные данные о морфологических изменениях накоплены по данным аутопсий не легочной ткани. *Cottin* и *Cordier* приводят немногочисленные данные по патологическим изменениям в легочной паренхиме. Эти изменения носят распространенный и вариабельный характер, из которых наиболее выраженными являются некротические изменения и образование каверн. Во многих сосудах выявляются тромбы и участки кровоизлияний, в более поздних стадиях обнаруживают разрастание рубцовой соединительной ткани. Гистологические изменения при синдроме Чадж—Страусса характеризуются сочетанием

Таблица 2

Классификационные критерии синдрома Чадж—Страусса

Критерий	Чувствительность, %	Специфичность, %
Астма	100	96,3
Эозинофилия более 10%	95	96,6
Моно- или полинейропатия	75	79,8
Легочные инфильтраты	40	92,4
Синуситы	85,7	79,3
Экстравазкулярная эозинофилия	81,3	84,4

некротизирующей гранулемы, васкулита с локализацией в мелких и средних по размерам сосудах и развитием эозинофильной пневмонии. У больных, которых не лечили стероидными гормональными препаратами, выявляются обширные эозинофильные инфильтраты с преимущественной интерстициальной и периваскулярной инфильтрацией. Некротизирующая воспалительная гранулема расположена экстравазкулярно и редко в этот патологический процесс вовлекаются сосуды. Гранулема характеризуется появлением некротической зоны, которая окружена эпителиоидными гистиоцитами. Для этого типа гранул типичным признаком является значительное содержание эозинофилов и появление продуктов их жизнедеятельности: кристаллы Шарко—Лейдена. В пестрой морфологической картине наблюдаются также саркоидоподобные гранулемы, расположенные интрамурально или в интерстициальной ткани легких. Другим определяющим признаком первичного системного васкулита при синдроме Чадж—Страусса являются морфологические изменения, наступающие в стенке сосудов. В процесс вовлекаются мелкие артерии и вены, стенки сосудов инфильтрированы клетками, дифференциально диагностическое значение приобретает появление эозинофилов и гигантских клеток. Воспалительная реакция находится на различных этапах своего развития, поэтому в гистологической картине васкулита, помимо острофазовых реакций, наблюдаются их исходы в виде рубцовых склеротических изменений в сосудах и легочной ткани. Описываемая морфологическая картина дополняется изменениями со стороны бронхов и бронхиол, которые характерны для бронхиальной астмы. Стенка бронхов инфильтрирована эозинофилами, слизистая отека, гладкие мышцы находятся в состоянии гипертрофии, наблюдается метаплазия бокаловидных клеток, происходит значительное утолщение базальной мембраны, формируются слизистые пробки в просвете терминального отдела дыхательных путей.

Интерстициальная ткань легких инфильтрирована лимфоцитами, плазматическими клетками и гистиоцитами. Трансбронхиальная биопсия обычно позволяет получить достаточный материал для проведения гистологического исследования, и только в редких случаях рекомендуется проведение открытой биопсии легких. Необходимо подчеркнуть, что биопсия слизистой верх-

него отдела дыхательных путей бывает достаточно информативной для постановки диагноза синдрома Чадж–Страусса. Типичными морфологическими чертами васкулита является выраженная инфильтрация эозинофилами стенки мелких по диаметру сосудов. Важным признаком первичного системного васкулита является обнаружение некротизирующей гранулемы. Эти изменения могут быть обнаружены при исследовании кожи и подкожной клетчатки. Дифференциальная диагностика синдрома Чадж–Страусса проводится с гранулематозом Вегенера, гиперэозинофильным синдромом, узелковым периартериитом, микроскопическим полиангиитом; она не представляет трудностей, если брать за основу клинические проявления первичного системного васкулита. Однако морфологическое различие представляет определенные трудности в разграничение близких по своим проявлениям васкулитов. Наибольшую диагностическую значимость приобретает некротизирующий васкулит, эозинофильная пневмония, экстравазкулярный гранулематоз. Перечисленные изменения считаются патогномоничными для синдрома Чадж–Страусса. Так, при гранулематозе Вегенера не происходит интенсивной инфильтрации воздушного пространства эозинофилами, в то время как образование асептической некротической полости более характерно для ранних стадий проявления гранулематоза Вегенера, и при синдроме Чадж–Страусса встречается при далеко зашедших стадиях болезни. Экстравазкулярная гранулема не встречается при узелковом полиартериите и поражение легких не является ведущим проявлением при этой форме системного васкулита. Более сложна дифференциальная диагностика между хронической эозинофильной пневмонией и синдромом Чадж–Страусса, так как инфильтрация легких эозинофилами морфологически очень близка. Задача усложняется и тем, что при хронической эозинофильной пневмонии могут быть обнаружены проявления умеренно выраженного васкулита. Однако некротизирующий гранулематоз встречается лишь только при синдроме Чадж–Страусса, что отличает хроническую эозинофильную пневмонию от первичных форм системных васкулитов.

В дифференциальной диагностике большую роль играет клиническая картина близких по морфологическим изменениям васкулитов. *Lanham и соавт.* [3] описали три фазы клинического течения синдрома Чадж–Страусса. На естественное течение болезни могут оказывать влияние многие факторы, особенно это касается проводимой медикаментозной терапии. В типичных случаях болезнь начинается с проявлений аллергического ринита, который часто осложняется полипозными разрастаниями слизистой носа и присоединением синуситов и бронхиальной астмы. Первая фаза заболевания может продолжаться несколько лет и основным клиническим проявлением является бронхиальная астма. Вторая фаза болезни характеризуется повышенным содержанием эозинофилов в периферической крови и выраженной их миграции в ткани. На этом этапе развития болезни формируется хроническая эозинофильная инфильтрация легких и желудочно-кишечного тракта. Происходит спонтанное или обратное

под воздействием лечения развитие эозинофильных инфильтратов. Однако вскоре наступает обострение болезни и вновь формируются морфологические изменения, при которых заметную роль играют эозинофилы. Третья фаза заболевания характеризуется частыми и тяжело протекающими приступами бронхиальной астмы и появлением признаков системного васкулита. Временной интервал между возникшими симптомами бронхиальной астмы и васкулита составляет в среднем 3 года. В литературе имеются описания связи бронхиальной астмы и васкулита, которое дало о себе знать спустя 50 лет. Считается, что чем короче время между двумя этими состояниями, тем неблагоприятней прогноз синдрома Чадж–Страусса. Болезнь может проявиться в любом возрасте, но чаще признаки системного васкулита приходятся на 4-ю и 5-ю декаду жизни человека. Хотя возрастной интервал при синдроме Чадж–Страусса колеблется от 7 до 70 лет, женщины в 3 раза чаще болеют, чем мужчины. По данным эпидемиологических исследований в клинической практике врачей чаще встречаются больные с гранулематозом Вегенера и ревматоидным артритом, чем больные с синдромом Чадж–Страусса.

Бронхиальная астма является одним из основных проявлений при этой форме первичного системного васкулита. Как правило, ее клинические проявления приходятся на старшую возрастную группу. Течение болезни сразу приобретает тяжелую форму, что вынуждает врачей в ранние сроки назначать системные кортикостероидные препараты. Обострение болезни бывает частым, плохо контролируется приемом умеренных доз стероидов, врачи вынуждены их постоянно наращивать. Интервалы между ремиссией сокращаются, интенсивность и тяжесть клинических проявлений бронхиальной астмы нарастают. Подобные формы бронхиальной астмы трактуются как тяжелые (злокачественные). С появлением признаков системного васкулита степень тяжести бронхиальной астмы может уменьшиться; генерализации процесса предшествует период длительной лихорадки, выраженной интоксикации, снижение общей массы тела. Другой клинической особенностью течения бронхиальной астмы является появление легочных инфильтратов. Они регистрируются у 2/3 больных, что делает диагноз синдрома Чадж–Страусса более вероятным. Инфильтраты в легких могут развиваться на разных этапах развития системного васкулита: в период появления первых приступов удушья бронхиальной астмы или уже в период развернутой клинической картины системного васкулита. В диагностике инфильтратов решающее значение имеют рентгенологические методы обследования органов грудной клетки. Инфильтраты носят неоднородный и транзиторный характер, могут распространяться на всю долю легкого, но чаще локализованы в нескольких сегментах. Они быстро подвергаются обратному развитию при назначении глюкокортикоидных препаратов, что может быть использовано при постановке диагноза: синдром Чадж–Страусса. Форма и локализация инфильтратов может носить самый разнообразный характер, в тех случаях, когда

они симметрично расположены по периферии, возникает необходимость дифференцировать с хронической эозинофильной пневмонией. Узловатые и билатерально расположенные инфильтраты в отличие от гранулематоза Вегенера редко осложняются формированием асептической полости. Инфильтраты могут располагаться диффузно, распространяясь по интерстициальной ткани легких; редко наблюдается увеличение лимфатических узлов, что имеет диагностическое значение при большой группе диффузных заболеваний органов дыхания.

С внедрением в клиническую практику компьютерной томографии значительно расширились диагностические возможности в диагностике легочных васкулитов. Они позволили визуализировать паренхиматозные инфильтраты, часто схожие с феноменом "матового стекла", их расположение носит преимущественно периферический характер. С помощью компьютерной томографии хорошо выявляются изменения со стороны бронхов, стенки которых утолщены, в отдельных местах они дилатированы вплоть до образования бронхоэктазов. У отдельных больных выявляются узловые образования в легочной ткани. Внимание привлекают изменения со стороны сосудов, которые лучше выявляются при проведении компьютерной томографии высоких разрешений — они выглядят расширенными с остроконечными окончаниями. Эти радиологические находки коррелируют с эозинофильной инфильтрацией стенки сосудов и ее распространением на межуточную ткань.

Плевральные изменения при синдроме Чадж-Страусса встречаются относительно часто. Экссудативный плеврит содержит в большом количестве эозинофилы, что является характерным для этой формы легочного васкулита, в подобных клинических ситуациях необходимо провести дифференциальный диагноз с эозинофильными плевритами другой этиологии: паразитарные заболевания (парагонимоз), синдром Лефлера, гемоторакс, разрыв пищевода, туберкулез и др. Появление плеврального выпота у больных с синдромом Чадж-Страусса свидетельствует о распространении процесса, больные часто жалуются на усиление одышки, что обусловлено нарастающей по своим клиническим проявлениям дыхательной недостаточностью.

Аллергический ринит встречается более чем у 70% больных с синдромом Чадж-Страусса. Клиническая картина болезни часто начинается с проявлений ринита, который осложняется развитием в слизистой носа полипов, инфильтрированных эозинофилами, и эозинофильными синуситами. Однако в отличие от гранулематоза Вегенера, когда некротические процессы в септальной части носа приводят к ее перфорации и развитию "седловидного носа", при синдроме Чадж-Страусса подобного типа процессы являются раритетами.

Повышенное содержание эозинофилов в периферической крови относится к числу эссенциальных признаков синдрома Чадж-Страусса. Число эозинофилов превышает $1,5 \times 10^9$ в 1L, т.е. в относительных величинах $>10\%$, и границы процентного содержания эозинофилов колеблются от 11 до 77. Высокое содержание эозинофилов и клинической картины присту-

пов бронхиальной астмы делает диагноз синдрома Чадж-Страусса более чем вероятным. С назначением глюкокортикостероидов содержание эозинофилов в периферической крови очень быстро снижается до нормального уровня, и их повышение может рассматриваться как признак начинающегося обострения системного васкулита. Эозинофилия также выявляется при исследовании бронхиального секрета, который получают после проведения бронхоальвеолярного лаважа. В процессе терапии глюкокортикостероидами происходит, как уже обсуждалось, быстрое снижение числа эозинофилов в периферической крови, так же как и регрессия эозинофильной пневмонии, однако этот тип клеток продолжает сохраняться в альвеолярной порции лаважной жидкости. Высокое процентное содержание эозинофилов также обнаруживают при исследовании плеврального экссудата. Обращает на себя внимание высокое содержание общего IgE, однако специфичность этого показателя для синдрома Чадж-Страусса невысока. Особое внимание в лабораторной диагностике васкулитов придается обнаружению антител ANCA. Повышенное содержание антител выявляется более чем в 67% обследуемых больных. Необходимо подчеркнуть, что антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела (ANCA) являются классом антител, направленных против антигенов цитоплазмы полиморфнонуклеарных нейтрофилов, главным образом протеиназы 3 (ПР3) и миелопероксидазы (МПО). При проведении теста с непрямой иммуофлюоресценцией различают цитоплазматические (C-ANCA) и перинуклеарные (P-ANCA). При синдроме Чадж-Страусса наиболее характерным является обнаружение P-ANCA с миелопероксидазной активностью, реже выявляются C-ANCA. [2]. У больных с гранулематозом Вегенера чаще выявляются повышенные титры антител с антипротеазной специфичностью (ПР3); при микроскопическом полиангите чаще устанавливают повышенные концентрации P-ANCA и не выявляются у больных с узелковым полиартериитом. Серологической диагностике придается большое значение не только в разделении клинических форм системных васкулитов, но и в оценке эффективности проводимой терапии. Из других лабораторных тестов значение придают исследованию реакции оседания эритроцитов, которая у этой категории больных ускоряется, что в сочетании с гиперэозинофилией и повышенным содержанием IgE имеет диагностическое значение. Редко выявляется анемия, могут определяться иммунные комплексы и ревматоидный фактор.

Принципиальное значение в лабораторной диагностике синдрома Чадж-Страусса придается установлению факта гиперэозинофилии, повышению уровня общих IgE и перинуклеарных антител с миелопероксидазной активностью (P-ANCA).

Клиническая картина системных васкулитов характеризуется большим полиморфизмом проявлений заболевания. При синдроме Чадж-Страусса особая фаза заболевания, когда проявляются признаки системного васкулита. Обычно к проявлениям бронхиальной астмы и аллергического ринита присоединяются такие общие

признаки, как лихорадка, миалгии, артралгии, происходит снижение общей массы. В целом клиническая картина синдрома Чадж—Страусса схожа с проявлениями при узелковом периартериите. Однако признаков поражения почек не наблюдается. *Lanham и соавт.* [3] суммировали литературные данные, в которых сообщалось о причинах смерти при синдроме Чадж—Страусса. На первое место вышли осложнения со стороны сердца, которые проявились признаками нарастающей сердечной недостаточности, геморрагический инсульт и перфорации в желудочно-кишечном тракте, в то время как астматическое состояние и другие проявления дыхательной недостаточности не доминировали в клинической картине уже на этапах развернутых проявлений первичного системного васкулита. В той группе больных, у которых выявлялись признаки почечной недостаточности, возникала необходимость дифференциальной диагностики с узелковым полиартериитом.

Если в дебюте заболевания в клинической картине синдрома Чадж—Страусса доминировали проявления аллергического ринита и бронхиальной астмы, то при осложненных формах заболевания на первое место вышли признаки застойной сердечной недостаточности или мозговой инсульт. Эозинофильные гранулемы могут локализоваться в миокарде, что приводит к нарушению сократительной функции миокарда. Поражение коронарных сосудов, которое наступает вследствие воспалительного системного процесса в сосудах, может явиться причиной внезапной смерти у этой категории больных. На поражение миокарда было уже указано в серии наблюдений, представленных *Churg и Strauss*. Сердечная деятельность может улучшаться в период успешного проведения терапии глюкокортикоидными и циклофосфамидом. В литературе описаны больные, которым были успешно проведены трансплантации сердца в связи с тяжелым поражением миокарда при синдроме Чадж—Страусса. Рекомендуется проводить регулярное электро- и эхокардиографическое исследование у больных с васкулитом. У них часто выявляются признаки митральной регургитации, прогностическое значение имеет выявление диффузного фиброзного процесса в миокарде. Эта диагностическая информация необходима не только для констатации факта, что миокард вовлечен в воспалительный процесс, но она играет важную роль в выборе адекватных методов лечения и в индивидуальном прогнозе течения заболевания. В воспалительный процесс может вовлекаться перикард, что с поражением плевры и накоплением в ее полости экссудата создает картину полисерозита. Эндомиокард редко вовлекается в воспалительный процесс, однако в литературе описаны клинические наблюдения эндокардиального фиброза.

Поражение нервной системы наблюдается более чем в 60% всех наблюдаемых больных с синдромом Чадж—Страусса. На первое место выходит периферическая нейропатия: мононейропатия, дистальная полинейропатия, редко наблюдается асимметричная полинейропатия. В основе этих проявлений лежит инфильтрация эпинеуральных сосудов лимфоцитами, иммуноглобулинами, включая и IgE, а также компонентами комп-

лемента, иммунными комплексами. Иммунопатологические процессы в эпинеуральных сосудах поддерживают концепцию системного васкулита. Реже встречаются радикулопатии, нейропатия зрительного нерва. Приблизительно у каждого четвертого больного появляются признаки поражения центральной нервной системы. Они могут проявиться в виде расстройств в эмоциональной сфере, более тяжелые проявления обусловлены геморрагическим инсультом, инфарктом мозга, эпилептическим статусом. Необходимо указать на возможность развития неблагоприятных реакций со стороны центральной нервной системы, которые возникают в ответ на проводимую терапию кортикостероидами или цитостатиками и которые порой бывает достаточно сложно отличить от симптомов васкулита.

Поражение почек при синдроме Чадж—Страусса не является частым клиническим проявлением, и если таковые происходят, то они носят, как правило, не выраженный характер. Так, при узелковом полиартериите некротический гломерулонефрит с сегментарным тромбозом носит доминирующий характер, и от этих проявлений зависит прогноз больных. При синдроме Чадж—Страусса прогностическое значение имеет поражение сердца и сосудов головного мозга, но не почек. Однако и при этой форме васкулита наблюдаются протеинурия, гематурия, повышение системного артериального давления и начальные признаки почечной недостаточности. Специально этот вопрос исследовал *Guillevin и соавт.* [5], которые производили прижизненную биопсию почек, и в высоком проценте случаев обнаружили сегментарный гломерулонефрит, который коррелировал с обнаружением Р-ANCA. При поражении почек редко развиваются эозинофильный интерстициальный инфильтрат, гранулема и васкулит почечных сосудов.

Поражение желудочно-кишечного тракта — относительно частая клиническая проблема у больных с синдромом Чадж—Страусса. Васкулит и эозинофильный инфильтрат могут привести к ишемии, а в последующем явиться причиной перфорации стенки желудка или кишечника. Необходимо вновь подчеркнуть возможное негативное влияние терапии глюкокортикоидными, прием которых может стать причиной образования острой язвы желудка и последующего кровотечения. Эти осложнения могут быть непосредственной причиной смерти больных с васкулитами.

Кожные поражения при синдроме Чадж—Страусса являются достаточно частыми и могут проявиться себя еще в период дебюта заболевания. Наиболее частым кожным проявлением при этой форме васкулита является появление болезненной пурпуры с преимущественной локализацией на нижних конечностях. Подкожные узелки преимущественно локализируются на голове и руках. Однако следует подчеркнуть, что специфических изменений со стороны кожных покровов у этой категории больных не наблюдается. Полиморфизм кожных симптомов может проявиться инфарктом кожи, буллезными проявлениями, макулярной и папулярной эритемой, уртикарными высыпаниями. Многообразные формы поражения кожных покровов прихо-

дятся на фазу развернутых клинических проявлений первичного системного легочного васкулита.

Полиартралгии и артриты проявляются приблизительно у каждого второго больного с синдромом Чадж-Страусса, особенно в период разгара системного васкулита. Полиартралгии часто сопровождаются другими болезненными проявлениями, какими является миалгия. Если миалгия относительно частое проявление системного васкулита, то полимиозит практически не наблюдается у больных синдромом Чадж-Страусса. В диагностике заболевания придается большое значение биопсии мышц, так как она может дать достаточно объективную информацию о системном васкулите.

Офтальмологические осложнения при этой форме васкулита встречаются редко, в литературе приводятся отдельные наблюдения за больными синдромом Чадж-Страусса, у которых развилась слепота вследствие ишемии зрительного нерва.

К редким локализациям гранулемы относятся урогенитальный тракт и простата, что является причиной развития анурии и обструктивной уropатии. У отдельных больных описаны случаи аутоиммунной гемолитической анемии, тромбозов и тромбоземболий.

В педиатрической практике эта форма системного васкулита встречается чрезвычайно редко. Описаны отдельные наблюдения развития синдрома Чадж-Страусса у женщин в период беременности; назначенная терапия кортикостероидными препаратами обеспечила стойкую ремиссию и успешное родоразрешение. Однако описаны наблюдения, когда приходилось проводить искусственное родоразрешение из-за гибели плода.

Lanham и соавт. [3] разработали диагностические критерии синдрома Чадж-Страусса, которые включают бронхиальную астму, гиперэозинофилию более 10% и системные проявления васкулита, когда в патологический процесс экстрапульмонально вовлечено два органа или более. Эти критерии в последние годы были добавлены положительными тестами на содержание антител ANCA. Однако диагностика при кажущейся ясности синдрома остается затруднительной. *Churg и Strauss* наблюдали больных без терапии глюкокортикостероидами, что позволило им описать естественное течение болезни, когда клинические ее проявления не были модифицированы под воздействием терапии гормональными препаратами. В современной клинической практике больные бронхиальной астмой получают уже на ранних этапах болезни ингаляционные кортикостероиды, а в случаях тяжелого течения к этой терапии добавляются и системные гормональные препараты. Подобная тактика ведения больных оказывает существенное влияние на проявления синдрома Чадж-Страусса. В подобной ситуации особое внимание должно быть уделено больным с тяжелым течением бронхиальной астмы, с ее частыми рецидивами и не стабильным течением болезни. Синдром отмены глюкокортикостероидов может провоцировать трансформацию болезни в фазу системных проявлений васкулита и снижение эффективности гормональной терапии, наступившей вследствие резистентности, развившейся к ним. В клинической практике описаны сочетанные

формы васкулитов, что также усложняет диагностику синдрома Чадж-Страусса. Так, дифференциальный диагноз затруднен у больных с гиперэозинофилией другой этиологии. В литературе описаны больные с височным артериитом и синдромом Чадж-Страусса, гранулематозом Вегенера и некоторыми другими формами системных васкулитов [6].

Естественно возникает вопрос о причинных факторах, приводящих к развитию синдрома Чадж-Страусса. Большое внимание всегда уделялось связи инфекционных предшествующих заболеваний с развитием первичного системного васкулита. Авторы инфекционной гипотезы исходят из того, что вирусы и бактерии могут способствовать повреждению эндотелиальных клеток, повышенной выработке иммунных комплексов, экспрессии генов цитокинов, ответственных за продукцию адгезивных молекул. С бактериальными антигенами связывают процесс амплификации таких аутоантигенов, какими является ПРЗ. Таким образом, появление антител класса ANCA связывают с аутоиммунным процессом.

Вирусная теория возникновения васкулитов всегда оставалась в центре внимания. Васкулиты часто ассоциируют с персистенцией вирусов гепатита В и С, а также с вирусом иммунодефицита первого типа. При синдроме Чадж-Страусса часто обнаруживаются антитела к вирусу гепатита В, однако судить о причинной связи достаточно сложно; авторы больше склоняются к тому, что это независимые патологические процессы.

Наибольшее распространение получила концепция, основанная на факте установления повышенной продукции антител класса ANCA. Это группа аутоантител направлена против различных цитоплазматических антигенов. В цитоплазме нейтрофилов обнаружены миелопероксидаза, эластаза, катепсин G, лизосомы, лактоферрин, дефензины, азурисидин и другие соединения. Однако диагностическое значение имеют только антитела к цитоплазме нейтрофилов (C-ANCA), P-ANCA и антитела с миелопероксидазной и ПРЗ-специфичностью. С ними связывают повышение проницаемости мембран нейтрофилов, и они рассматриваются в качестве биологических маркеров васкулитов. Механизм их образования остается мало изученным. Существует связь между образованием адгезивных молекул, повреждением эндотелиальных клеток, с одной стороны, и повышенным образованием антинейтрофильных антител (ANCA). Разработана экспериментальная модель, при которой воспроизводится повышенный синтез ANCA. Силиконсодержащие соединения при их введении в организм животных стимулируют образование антинейтрофильных антител. Предполагается, что этот процесс опосредуется через воспалительную активность нейтрофилов. Большую роль играет генетическая предрасположенность к формированию воспалительных реакций сосудов, протекающих с участием антинейтрофильных антител. Так, установлено, что при дефиците ингибитора трипсина происходит повышенное образование ANCA с ПРЗ-специфичностью.

Склонность к аллергическим реакциям в семьях, в которых есть больные системными васкулитами, также

подтверждает роль наследственной предрасположенности к подобного рода патологическим состояниям. Развитие синдрома Чадж—Страусса наступило у больных, которым проводилась специфическая иммунотерапия или же вакцинация (*Guillevin и соавт.* [4]). Предполагается, что развитие нежелательных реакций произошло вследствие антигенного раздражения иммунной системы аллергенами или бактериальными антигенами у больных бронхиальной астмой. Особого внимания заслуживает описание синдрома Чадж—Страусса у больных бронхиальной астмой, которые находились на лечении зафирлукастом (*zafirlukast*, аколлат). Ингибиторы лейкотриеновых рецепторов (к этой группе препаратов относится зафирлукаст) относительно недавно стали применяться при лечении бронхиальной астмы. В американскую фармакопею пришло сообщение о 8 больных, у которых развился синдром Чадж—Страусса после приема зафирлукаста (1999). Однако осталась неясным природа васкулита, так как больные, которым было назначено это лечение, относились к больным с тяжелым течением бронхиальной астмы. Поэтому естественно возник вопрос, о том что, не являлись ли эти больные исходно больными васкулитом, который проявился при снижении поддерживающей дозы системных глюкокортикостероидов. В последнее время появились единичные сообщения о том, что после приема другого препарата этого класса (монтелукаста) также развились симптомы системного васкулита. В настоящее время врачам рекомендуется не назначать высоких доз этой группы препаратов при тяжелом течении бронхиальной астмы, особенно в тех клинических случаях, когда возникает подозрение на синдром Чадж—Страусса. При анализе историй болезни больных бронхиальной астмой с развитием побочных реакций на прием зафирлукаста было обращено внимание, что у большинства из них выявлялись признаки дилатационной кардиомиопатии.

Прогноз при синдроме Чадж—Страусса может быть неблагоприятным, если больные не получают адекватного лечения, в первую очередь, если своевременно не назначена терапия системными глюкокортикостероидами, которые помогают быстро и эффективно. Начальная доза достаточно большая и составляет 1 мг/кг/сут преднизолона и в последующем через месяц от начала терапии приступают к быстрому снижению. Курс терапии глюкокортикостероидами рассчитан до 9—12 мес, иначе говоря, до года. Рекомендуется осуществлять тщательный контроль за клиническим состоянием больных, исходя из положения о том, что синдром Чадж—Страусса относится к числу системных васкулитов, поэтому в “фокусе” у врача должны быть все возможные проявления болезни: центральная и периферическая нервная система, верхний и нижний отделы дыхательных путей, сердечно-сосудистая система, состояние желудочно-кишечного тракта, урогенитальный тракт, зрение и т.д. Проводятся повторные исследования периферической крови и контролируется уровень эозинофилов, реакция оседания эритроцитов. Отсутствуют четкие рекомендации о динамическом наблюдении за уровнем ANCA, которому

придается такое большое значение при первичной диагностике васкулита. Стойкая клиническая ремиссия и позитивные лабораторные показатели позволяют перейти на альтернирующую схему приема глюкокортикостероидов. Однако в клинической практике встречаются больные, у которых развивается устойчивость к терапии кортикостероидами, что в конечном счете приводит к обострению заболевания. Оптимизация противовоспалительной терапии может быть достигнута за счет сочетанного назначения глюкокортикостероидов и циклофосфамида. Последний назначают из расчета 2 мг на 1 кг массы тела на день. Терапия рассчитана на год; дозу циклофосфамида следует коррелировать в зависимости от функции почек и показателей белой крови. При тяжелых обострениях синдрома Чадж—Страусса показано проведение плазмафереза. С его применением связывают снижение побочных эффектов, которые развиваются вследствие высоких доз глюкокортикостероидов и циклофосфамида. При угрожающих жизни обострениях первичного системного васкулита показано проведение пульс-терапии метилпреднизолоном (15 мг/кг внутривенно в течение 1 ч на протяжении последующих 3—6 дней). Некоторые авторы с успехом применили сочетанное назначение метилпреднизолона и циклофосфамида в виде пульс-терапии [6].

Прогностическими факторами течения и исхода синдрома Чадж—Страусса является полиорганное поражение, особенно неблагоприятен прогноз при вовлечении в процесс системного васкулита сердца и почек. Так, *Guillevin и соавт.* [5] к неблагоприятному прогнозу относят больных, у которых суточная протеинурия превышает 1 г в день и сывороточный креатинин более 140 мкмоль на 1 л. К другим прогностически неблагоприятным факторам также следует отнести поражение центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта. Однако следует подчеркнуть, что прогноз течения и исхода синдрома Чадж—Страусса значительно улучшился при ведении этой категории больных на сочетанной терапии глюкокортикостероидов и циклофосфамида. Основным положением в современной трактовке первичных системных васкулитов остаются принцип ранней диагностики заболевания и профилактика инфекционных и ятрогенных осложнений. Наиболее неблагоприятным осложнением является развитие пневмонии, этиологическим фактором в возникновении которой чаще всего выступает *Pneumocystis carinii*. Больным, находящимся на комбинированной терапии глюкокортикостероидами и циклофосфамидом, рекомендуется с профилактической целью принимать триметоприм по 160 мг и сульфаметоксазол по 800 мг трижды в течение недели.

Терапевтические подходы в лечение больных синдромом Чадж—Страусса мало чем отличаются от подхода у больных, страдающих гранулематозом Вегенера и микроскопическим полиангиитом. Однако клиническая картина каждой из указанных форм первичного системного легочного васкулита имеет целый ряд особенностей. Так, при гранулематозе Вегенера одним из ведущих признаков является поражение ЛОР-орга-

нов. Типичным для этой формы васкулита является развитие "седловидного носа", что происходит из-за некротического процесса с локализацией в хрящевой части носа. В легочной ткани более чем в 85% случаев выявляются гранулемы. Следует подчеркнуть, что их локализация может быть в самых разнообразных местах. Однако при гранулематозе Вегенера даже у тех больных, у которых обнаружены признаки поражения легких, бронхиальная астма не встречается, что может служить важным дифференциально-диагностическим признаком, отличающим гранулематоз Вегенера от синдрома Чадж-Страусса. Серологическая диагностика имеет большое значение в постановке диагноза гранулематоз Вегенера. Положительные тесты на антитела ANCA и особенно C-ANCA/PR3-ANCA или Р-ANCA/МРО-ANCA свидетельствуют об осложненном течении болезни, когда выражены проявления некротического васкулита и в патологический процесс вовлечены многие органы.

Третьей формой первичного системного васкулита, ассоциированного с ANCA-антителами, является микроскопический полиангиит. Его отличительной особенностью от синдрома Чадж-Страусса и гранулематоза Вегенера является вовлечение в патологический процесс почек (100% больных с микроскопическим полиангиитом). Поражение почек носит сегментарный характер и проявляется некротическим экстракапиллярным гломерулонефритом; в анализах мочи выявляется гематурия, протеинурия не носит выраженного характера. Клиническое течение микроскопического полиангиита характеризуется ранним развитием почечной недостаточности и отсутствием артериальной гипертензии [1]. Поражение легких относится к числу синдромов, которые дополняют полисиндромную клиническую картину микроскопического полиангиита. Верхние отделы дыхательных путей вовлекаются в патологический процесс васкулита чаще, чем нижние. Изменения со стороны слизистой носа часто носят некротический характер,

но в отличие от гранулематоза Вегенера не приводят к деструктивным деформирующим нос процессам. В последние годы особое внимание привлечено к легочным геморрагическим процессам, причина которых бывает разнообразной. Микроскопический полиангиит является одной из форм патологии легких, при которой вследствие геморрагического капиллярита может развиваться кровохарканье.

Итак, близкие по иммунопатологическим процессам первичные системные васкулиты, ассоциированные с продукцией ANCA-антител, имеют разный характер патологии органов дыхания. Так, для синдрома Чадж-Страусса характерно развитие аллергического ринита и бронхиальной астмы тяжелого течения. Гранулематоз Вегенера проявляется некротической деструкцией хрящевой ткани носа, образованием гранул в легочной ткани и асептических полостей. Микроскопический полиангиит проявляется некротическим ринитом и легочным капилляритом, который может стать причиной легочного кровотечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль; 1999.
2. Churg J., Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis. *Am. J. Pathol.* 1951; 27: 277—301.
3. Lanham J.G., Elkon K.B., Pusey C.D., Hughes G.R. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg — Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 65—81.
4. Guillevin L., Le Thi Huong D., Godeau P. et al. Clinical findings of polyarteritis and Churg-Strauss vasculitis. *Br. J. Rheumatol.* 1988; 27: 258—264.
5. Guillevin J.G., Lhote F., Gherardi R. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome: clinical aspects, neurologic manifestations and treatment. *Neurol. Clin.* 1997; 15: 865—886.
6. Cottin V., Cordier J.F. Postgraduate course, ATS. San Francisco; 2001.

Поступила 10.10.01