

DOI: 10.26693/jmbs03.05.100

УДК 616.13/.14-002.4/7-008.6:612.017]-07-08

Лакиза Т. В.¹, Симонова Т. А.¹, Гетман М. Г.¹,
Песоцкая Л. А.¹, Цибульская И. В.²

АНАЛИЗ СЛУЧАЯ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ЭОЗИНОФИЛЬНЫМ ГРАНУЛЕМАТОЗОМ С ПОЛИАНГИИТОМ

¹Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», Днепр, Украина

²Днепропетровская клиническая больница на железнодорожном транспорте Филиала «Центр здравоохранения», ПАО «Украинская железная дорога», Днепр, Украина

planida1904@gmail.com

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом входит в список так называемых редких или орфанных заболеваний в соответствии с приказом МЗ Украины от 27.10.2014 № 778. Нашей целью было на основе литературных данных и своего опыта наблюдения за пациентом с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом проанализировать возможности своевременной диагностики этого заболевания и оптимизации ведения пациентов.

Рассмотрена история ведения 20-летнего мужчины в течение 8 лет. Анализ анамнеза и медицинских документов показал типичный дебют эозинофильного гранулематоза с полиангиитом в виде рецидивирующего синусита и нарушений дыхания, которые расценивались как бронхит или бронхиальная астма с низкой эффективностью терапии ингаляционными стероидами, отсутствием эффекта от антибиотикотерапии и эозинофилией до 25%. Прогрессирование болезни было связано с появлением двусторонних инфильтратов в легких. Через 3 месяца пациент был госпитализован в неврологическое отделение Дорожной больницы с двусторонним полиневритом, невритом малоберцового нерва с болевым синдромом. Снова обнаружены двусторонние инфильтраты в легких, в периферической крови эозинофилия до 65%. Таким образом, обнаружены все классические клинические признаки эозинофильного гранулематоза с полиангиитом.

Назначение метипреда 48 мг привело к быстрому регрессу симптомов. Коррекция терапии с использованием кортикостероидов и цитостатиков позволила достичь клинической ремиссии. Постоянный прием поддерживающих дозировок кортикостероидов и цитостатиков привел к стабилизации процесса у пациента с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом.

Ключевые слова: эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, диагностика, лечение.

Введение. В последние десятилетия значительно увеличивается количество аутоиммунных болезней во всем мире, что способствует их дифференциации и описанию новых нозологий, которые находятся в стадии изучения. Одним из таких заболеваний является эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГП), историческое название – 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]. С момента установления диагноз ЭГП 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 называли их именем. 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. Авторы описали также три гистопатологических признака, включающую некротизирующий васкулит, эозинофильную инфильтрацию тканей и внесосудистые гранулемы. 11 пациентов умерли, поскольку в то время кортикостероиды еще не применялись.

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].

ЭГП 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 за 10 лет до 2000 года СЧС зарегистрирован в Европе лишь у 400 больных [7]. В последние годы распространенность ЭГП выросла, возможно, это частично связано с улучшением диагностики. Так, в США ЭГП 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. Рассматриваемый случай ЭГП в связи с особенностями клинической картины, представляющей все классические проявления заболевания, может быть полезен для изучения врачами разных специальностей.

На первое место международная группа экспертов по диагностике и лечению ЭГП вынесла положение, подчеркивающее сложность ведения и редкость ЭГП, мало известного широкому кругу практикующих врачей, что приводит к поздней диагностике, неадекватному лечению и ухудшению прогноза [1].

ЭГП в своем развитии обычно проходит 3 основные стадии. В начальный период (он может продолжаться в течение 30 лет) больные страдают частыми аллергиями, среди которых астма, поллиноз, а также ринит. ЭГП диагностируется поздно, через 10 и более лет от появления первых симптомов, у нашего пациента до установления диагноза прошло 5 лет. На второй стадии начинается увеличение количества эозинофилов в тканях и крови. На этом этапе пациентам часто диагностируют легочную инфильтрацию с эозинофилией либо

эозинофильный гастроэнтерит, множественные мононевриты или полинейропатия. На третьей стадии у больных наблюдаются клинические проявления системного васкулита [3, 4].

Цель исследования: анализ возможностей своевременной диагностики и оптимизации ведения пациентов на примере случая ЭГП у мужчины 20 лет, поступившего в неврологическое отделение.

При поступлении больной предъявлял жалобы на выраженную боль в левой голени и онемение в левой стопе, из-за боли не мог ходить. Беспокоили также приступы удушья, частые подъемы температуры до 38,5 градусов, потеря веса на 10 килограммов за последние полгода, слабость.

Последние 5 лет несколько раз в году болел синуситом, бронхитом. В амбулаторной карте имеется указание на эозинофилию в периферической крови до 25%. За последний год неоднократно лечился по поводу бронхита, получал антибиотики. За 3 месяца до поступления перенес двустороннюю пневмонию, присоединились приступы удушья, часто гипертермия. Следует отметить, что этих данных достаточно, чтобы поставить достоверный диагноз ЭГП на основании четырех критериев [9]. Назначение антибиотиков без показаний пациентам с аутоиммунной патологией обычно резко ухудшает течение заболевания, как мы это видим в дальнейшем.

Лечился в стационаре по поводу пневмонии с бронхообструктивным синдромом, перенес правосторонний спонтанный пневмоторакс на фоне буллезной эмфиземы, проводилось дренирование плевральной полости по Бюллау – легкое расправилось. После выписки из стационара использует ингалятор симбикорт, но сохраняется бронхоспазм, приступы удушья не прекратились, все время регистрировалась эозинофилия крови.

Еще через несколько месяцев появилась и стала нарастать боль в левой голени. Госпитализирован в неврологическое отделение Дорожной больницы Днепропетровска ввиду сохраняющейся боли в левой голени и стопе, не купированной приемом анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств. При исследовании крови выявлена эозинофилия крови 65–78% в лейкоформуле на фоне лейкоцитоза $L-22,0 \times 10^9/l - 22,3 \times 10^9/l$, рентгенологически – с обеих сторон облаковидные легочные инфильтраты; переведен в отделение ревматологии. В обследовании включили определение антинуклеарных цитоплазматических антител – АНЦА, результат был отрицательным.

Проведена дифференциальная диагностика для исключения заболевания крови. Миелограмма показала отсутствие изменений морфологии костномозговых клеток.

В общем анализе мокроты много лейкоцитов; эритроциты 10–12 в поле зрения, альвеолярные макрофаги – 0-1, эпителий бронхов – много, найдены спирали Куршмана, кристаллы Шарко-Лейдена; на 100 лейкоцитов – 21% эозинофилов, что говорит об эозинофильном процессе в тканях бронхов и легких. Не было выявлено патологии при проведении рутинных биохимических исследований.

Детальный анализ клинической картины заболевания показал, что у пациента тяжелое течение заболевания с высокой степенью активности. Снижение массы тела, артралгии, подъемы температуры до фебрильных цифр, лейкоцитоз и высокий уровень эозинофилии подтверждали это. Обращало на себя внимание быстрое развитие клинической картины заболевания с наличием всех клинических признаков ЭГП.

Назначение метипреда 48 мг привело к быстрому регрессу симптомов. Клиническое улучшение отмечено сразу, на третий день после назначения кортикостероидов снизилось количество лейкоцитов и эозинофилов периферической крови, уменьшилась одышка, перестали выслушиваться хрипы в легких, отпала необходимость ингаляций бронхолитиков, пациент начал ходить, увеличился объем движений в левой стопе. На фоне проведенного лечения – артралгий не отмечается, меньше выражен «степаж» левой стопы, ходит без палочки; над легкими хрипы не прослушиваются; приступов затрудненного дыхания нет. Повторная рентгенограмма через две недели показала отсутствие инфильтративных теней в легких. Доза метипреда была постепенно снижена до поддерживающей – 4 мг.

Наблюдался амбулаторно, была стойкая ремиссия, через 2 года повторная госпитализация в связи с обострением. Как выяснилось, пациент допускал пропуски в приеме препарата, загорал, хотя был предупрежден об опасности ультрафиолетового облучения. Рецидив заболевания был обусловлен неправильным поведением пациента, нерегулярным приемом поддерживающей дозы иммунодепрессантов в состоянии ремиссии. Увеличение дозы метипреда до 16 мг привело к улучшению и полному исчезновению симптомов.

Ведение больных с орфанными заболеваниями требует знаний и особого внимания врачей, и обучения пациентов соблюдению правил поведения, в том числе приема лекарств, в соответствии с особенностями конкретного заболевания. ЭГП без лечения имеет неблагоприятный прогноз. В случае полиорганного поражения в третьей ста-

дии 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 ЭГП, позволяют, при выборе правильной тактики ведения больных, избежать обострений заболевания, осложнений терапии. Учитывая прогрессирующий характер ЭГП, 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 преднизолона), а, при необходимости, и цитостатиков позволяет добиться длительной стабилизации процесса.

Заключение. Таким образом, основная задача и главный ресурс в ведении пациентов с ЭГП – 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.

В 2015 г. при участии экспертов из пяти стран Европы, США и Канады были подготовлены рекомендации по диагностике и лечению ЭГП. Предложенные рекомендации не должны рассматриваться как окончательные стандарты, они призваны стать основанием для выбора персонализированной стратегии ведения больных ЭГП и послужить отправной точкой для дальнейших исследований [1, 3, 10]. С нашей точки зрения, перспективным направлением развития этой темы являются образовательные программы для врачей по ведению пациентов с орфанными заболеваниями, которым не уделяется достаточно внимания, как в программах медицинских вузов, так и последипломного обучения. Возможно, решением этого вопроса была бы организация консультаций этих пациентов на базе центра орфанных заболеваний в Киеве, ведение регистра этой группы больных на Украине, специализированные курсы тематического усовершенствования.

References

1. Beketova TV, Volkov MYu. Mezhdunarodnye rekomendatsyy po dyagnostyke y lechenyyu eozynofylnogo granulematoza s polyangyytom. *Nauchno-praktycheskaya revmatologyya*. 2016; 54 (2): 129-37. [Rssian].

2. Kovalenko VM, Shuba NM. *Nomenklatura, klasyfikatsiya, kryteriyi diagnostyky ta programy likuvannya revmatychnykh khvorob*. Kyiv, 2004. 156 s. [Ukrainian].
3. Kovalenko VM, Shuba NM, Gayko GV. *Nomenklatura, klasyfikatsiya, kryteriyi diagnostyky ta programy likuvannya revmatychnykh khvorob*. Kyiv, 2008. 214 s. [Ukrainian].
4. Knyazkova YY. Syndrom Chardzha-Stross. *Klinich imunologiya. Alergologiya. Infektologiya*. 2013; 9/10: 14-20. [Ukrainian].
5. Lishchuk-Yakymovych KhO. Dyferentsiyna diagnostyka klinichnogo perebigu bronkhialnoyi astmy ta syndromu Chardzha-Strossa na foni eozynofiliyi. *Dosyagnennya biologiyi ta medytsyny*. 2013; 2: 64-7. [Ukrainian].
6. Moiseev SV, Semenkova EN, Novykov PY. Aktualnaya nomenklatura systemnykh vaskulytov – rekomendatsyy mezhdunarodnoy konsensusnoy konferentsyy (Chapel-Khyll, 2012). *Klynycheskaya nefrologiya*. 2012; 2: 41-6. [Russian].
7. Chop'yak VV, Lishchuk-Yakymovych KhO, Pukalyak RM. Imunologichni ryzyky rozvytku syndromu Cherdzha-Strossu khvorykh na bronkhialnu astmu z eozynofiliyeyu. *Ukrayinskyy medychnyy chasopys*. 2011; 6: 124–7. [Ukrainian].
8. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol*. 1951; 27: 277–301. PMID: PMC1937314. PMID: 14819261.
9. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*. 1990; 33 (8): 1094–100. PMID: 2202307.
10. Watts RA, Scott DG. Epidemiology of vasculitis. In: L Bridges, G Ball (eds) *Vasculitis*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2008. 21 p.

УДК 616.13/.14-002.4/.7-008.6:612.017]-07-08

АНАЛІЗ ВИПАДКУ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТА З ЕОЗИНОФІЛЬНИМ ГРАНУЛЬОМАТОЗОМ З ПОЛІАНГІТОМ

Лакіза Т. В., Сімонова Т. А., Гетьман М. Г., Песоцька Л. А., Цибульська І. В.

Резюме. Останнім часом розвиток медицини привів к виділенню групи рідких, нещодавно описаних у науковій літературі захворювань, що виділили як групу орфанних. Нашою метою було на основі літературних даних та свого досвіду наглядати за хворим на еозинофільний гранульоматоз з поліангіітом проаналізувати можливості своєчасної діагностики цього захворювання та удосконалення ефективності лікування.

Розглянута історія ведення 20-річного чоловіка протягом 8 років. Аналіз анамнезу та медичних документів показав типовий дебют у вигляді рецидивуючого синуситу, та порушень дихання, які розцінювалися як бронхіт або бронхіальна астма з низькою ефективністю терапії інгаляційними стероїдами, відсутності ефекту від антибіотикотерапії, та еозинофілії більше 25%, що періодично виникала. Прогресування захворювання було пов'язане з виникненням двобічного запалення легень. Через 3 місяці пацієнт був госпіталізований у неврологічне відділення лікарні з двобічним поліневритом, невритом малогомілкового нерву з больовим синдромом. Знов виявлені двобічні інфільтрати у легенях, в периферійній крові – еозінофілія до 65%. Таким чином, зареєстровані всі класичні клінічні ознаки еозинофільного гранульоматозу з поліангіітом.

Призначення кортикостероїдів в дозі 48 мг метипреду привело до швидкої редукції симптоматики. Корекція терапії з використанням кортикостероїдів та цитостатиків дозволила досягти клінічної ремісії.

Постійний прийом підтримуючих доз кортикостероїдів та цитостатиків дозволив досягти стабілізації процесу у хворого на еозинофільний гранульоматоз з поліангіітом.

Ключові слова: еозинофільний гранульоматоз з поліангіітом, діагностика, лікування.

UDC 616.13/.14-002.4/.7-008.6:612.017]-07-08

Analysis of the Case of Patient Management with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

Lakiza T., Simonova T., Hetman M., Pesotska L., Tsybul'ska I.

Abstract. Lately, the development of medicine has led to the allocation of a group of rare diseases, which have recently been described in the scientific literature and identified as a group of orphan diseases. *The purpose of the study* was to analyze the possibilities of improving the diagnostics of Churg-Strauss syndrome (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 (EGPA) or Churg-Strauss syndrome. EGPA occurs in about 4–10 people in a million population, so each case is of interest.

Material and methods. The conduct of 20-year-old male patient was considered during 3 years. The duration of the disease before the diagnosis was 5 years. Anamnesis and medical documents analysis showed a

typical CSS debut in the form of allergic rhinitis, nasal polyps and respiratory disorders, which were regarded as bronchitis or bronchial asthma – corresponding to the first phase, which is also called the prodromal or allergic stage of CSS. But CSS could be suspected because of low effectiveness of the therapy with inhaled steroids, lack of effect of antibiotics, and eosinophilia more than 25% that occurs periodically.

Results and discussion. The patient was hospitalized in a neurological department of a hospital with a bilateral polyneuritis, neuritis of the fibular nerve with severe pain syndrome. The bilateral infiltrative process was detected in the lungs radiologically and in a smear of peripheral blood – 55% eosinophilia, ESR – 45 mm per hour, which made it possible, due to the presence of all clinical signs, to diagnose EGPA.

Using corticosteroids in a dose of 48 mg metipred led to a rapid reduction of symptoms but a year later, despite receiving maintenance doses of steroids, a patient was hospitalized with an acute exacerbation, and one-sided infiltration in the lungs was detected. Correction of therapy with using corticosteroids and cytostatics allowed to overcome the activity of autoimmune inflammation and to achieve clinical remission. Constant intake of maintenance doses of corticosteroids and cytostatics allowed achieving stabilization of the process in a patient with EGPA.

Conclusions. The management of patients with orphan diseases requires special attention from doctors and patient training in taking medication, adherence to the rules of conduct in connection with the peculiarities of a particular pathology.

Keywords: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, diagnosis, treatment.

Стаття надійшла 16.04.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування