

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ (СИНДРОМ ЧЕРГА–СТРАУССА) У БОЛЬНОЙ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Л. Стрижаков¹, доктор медицинских наук, профессор,
П. Новиков^{1, 2}, **Е. Жабина**¹, **Т. Шевцова**¹,
С. Моисеев¹, доктор медицинских наук, профессор

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

²УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

E-mail: strizhakov76@mail.ru

Представлено клиническое наблюдение молодой больной эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (ЭГПА) с поражением желудочно-кишечного тракта, периферической нервной системы, легких и гипертрофической кардиомиопатией. Наблюдение демонстрирует сложности дифференциальной диагностики у больных с поражением сердца при ЭГПА. Анализируются данные отечественной и иностранной литературы о кардиальной патологии у больных ЭГПА.

Ключевые слова: системные васкулиты, поражение сердца, гипертрофическая кардиомиопатия.

Серия наблюдений диссеминированного некротизирующего васкулита у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (БА), лихорадкой и «большой» эозинофилией были описаны J. Churg и L. Strauss в 1951 г. На аутопсии выявлялись экстравааскулярные гранулемы, некротизирующий артериит и инфильтрация тканей эозинофилами. Авторы выделили заболевание в самостоятельную нозологическую форму – аллергический гранулематоз и ангиит [1]. Впоследствии заболевание получило название синдрома Черга–Страусса», в настоящее время – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [2–5]. В 1984 г. были сформулированы диагностические критерии заболевания: БА, эозинофилия >10% в периферической крови и признаки системного васкулита с поражением как минимум 2 систем [6]. Большинство случаев заболевания в настоящее время считаются идиопатическими, однако ряд авторов относят к возможным этиологическим факторам ЭГПА наличие аллергенов во вдыхаемом воздухе, вакцинацию, перенесенные инфекции, а также прием некоторых лекарственных препаратов (сульфаниламиды, антибиотики) [7, 8].

Патология сердца при ЭГПА может быть представлена поражением эндокарда, миокарда и перикарда. Наряду с узелковым полиартериитом и артериитом Такаясу ЭГПА относят к группе системных васкулитов, в клинической картине которых поражение сердца признано одним из ведущих висцеральных проявлений и нередко может быть причиной летальных исходов [6, 7, 9, 10]. Приводим клиническое наблюдение.

Больная, 30 лет, индекс массы тела — 20 кг/м², по профессии экономист. Из анамнеза известно, что зимой 1999 г. впервые отметила затруднения носового дыхания, не связанные с простудным заболеванием. По рекомендации оториноларинголога была выполнена рентгенография околоносовых пазух, выявлены признаки синусита. Проводилось местное лечение, давшее эффект. Летом того же года — первый эпизод удушья, появление высыпаний по типу пурпуры на коже в области коленных, локтевых, а также мелких суставов кистей. Госпитализирована в стационар по месту жительства, диагностирована БА, предписано лечение дексаметазоном внутривенно с последующим назначением ингаляционных глюкокортикостероидов, что дало положительный эффект. После выписки наблюдалась пульмонологом, рецидивов удушья не отмечалось, однако эпизоды затрудненного дыхания возникали до 3–4 раз в неделю. В феврале 2000 г. перенесла пневмонию, лечение антибиотиками было успешным. В мае 2000 г. отметила появление и нарастание болей в животе, сопровождающихся диареей, иногда — с примесью крови, а также припухлости и сильные боли в области мелких суставов стоп. Тогда впервые был назначен преднизолон (ПЗ) в дозе 40 мг/сут; лечение дало эффект в виде регресса абдоминальных болей, суставного синдрома. Поддерживающую дозу ПЗ 15 мг/сут принимала в течение 3 нед, после чего самостоятельно прекратила прием глюкокортикостероидов. Через 2 нед после отмены ПЗ возобновились сильные боли в животе, повторно госпитализирована. В условиях стационара отмечено внезапное нарушение речи, двигательной и чувствительной функций в правых конечностях. Заподозрено развитие острого нарушения мозгового кровообращения, что было подтверждено магнитно-резонансной томографией (МРТ) головного мозга: выявлена внутримозговая гематома слева, по поводу чего проведена трепанация черепа, эвакуировано 50 мл геморрагического содержимого. На основании наличия синусита, трудно контролируемой БА, эозинофилии до 48%, кожной пурпуры, абдоминальных болей был диагностирован ЭГПА (синдром Черга—Страусса) с поражением периферической и центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, легких, верхних дыхательных путей, кожи и суставов. Проведено лечение сверхвысокими дозами ПЗ (1500 мг) и циклофосфаном (1000 мг) с последующим приемом ПЗ внутрь в дозе 60 мг/сут. В результате лечения исчезли абдоминальные, суставные боли, улучшилась речь, уменьшились явления правостороннего гемипареза, однако полного регресса неврологической симптоматики не наступило — остаточные явления наблюдаются до настоящего момента. Начато снижение дозы ПЗ до поддерживающей. В последующие 7 лет отмечалось несколько обострений основного заболевания, обычно — острых респираторных заболеваний. Все обострения протекали стереотипно в виде усиления заложенности носа, затруднения дыхания, появления болей в животе и суставах, повышения уровня эозинофилов крови, СОЭ, С-реактивного белка (СРБ).

С конца 2007 г. участились боли за грудиной, которые периодически беспокоили с 2000 г. Боли сопровождалась сердцебиением, купировались приемом

верапамила. С 2010 г. наблюдается стойкая клинко-лабораторная ремиссия основного заболевания, что позволило прекратить прием ПЗ. Однако к этому времени стали нарастать боли за грудиной давящего характера, провоцирующиеся физической нагрузкой. Терапевтом по месту жительства было рекомендовано продолжить прием верапамила. В сентябре 2012 г. впервые госпитализирована в клинику им. Е.М. Тареева. При поступлении признаков активности системного васкулита не определялось (эозинофиль, СРБ, СОЭ — в пределах нормальных значений). Ведущим клиническим синдромом была стенокардия. При холтеровском мониторировании ЭКГ выявлены достоверные признаки ишемии: горизонтальная депрессия ST — 3 мм во время физической нагрузки. В генезе стенокардии обсуждались коронарит в рамках ЭГПА, атеросклероз коронарных сосудов. С диагностической целью была выполнена коронарография, данных в пользу высказанных предположений не получено. Исследовали уровень эозинофильного катионного белка, нормальные значения которого ставили под сомнение эозинофильное поражение сердца в рамках основного заболевания. При эхокардиографии (ЭхоКГ) обращало на себя внимание выраженное утолщение межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка (ЛЖ; до 1,9 см). Учитывая отсутствие признаков поражения коронарных сосудов, данные семейного анамнеза (внезапная сердечная смерть в молодом возрасте деда пациентки, гипертрофия миокарда ЛЖ у родной сестры), вероятнее всего, у больной — наследственный генез гипертрофии миокарда, длительное время протекающей скрыто и проявившейся в 30-летнем возрасте. Ассоциация с другими заболеваниями — амилоидозом, гемохроматозом, болезнью Фабри, гипертонической болезнью — также не подтверждена.

Поражение сердца при ЭГПА прежде всего связано с повреждающим действием эозинофилов. При гиперэозинофилии любой этиологии, в том числе и при синдроме Леффлера, паразитарных инфекциях, лекарственной болезни, опухолях, наблюдается поражение сердца. Причиной повреждения миокарда при гиперэозинофилии считают дегрануляцию эозинофилов, сопровождающуюся выделением белков, которые оказывают токсическое действие на клеточные мембраны. Однако для ЭГПА характерно быстрое снижение уровня эозинофилов в результате иммуносупрессивной терапии [11, 12]. По данным разных авторов, частота вовлечения сердца в патологический процесс при ЭГПА — 15–67% [13–17]. Данные некоторых авторов приведены в таблице.

Несмотря на отсутствие клинических проявлений, у значительной части пациентов с помощью инструментальных методов исследования можно диагностировать бессимптомное поражение сердца [15–19]. При анализе клинической картины (приступы стенокардии у молодой больной развивались при минимальных физических нагрузках) возникло предположение о поражении коронарных сосудов — коронарите, который может наблюдаться при данном васкулите [20–22]. Так, P. Petrakorouliou и соавт. описывают пациентку 50 лет, у которой развилась нестабильная стенокардия, однако коронароангиография не выявила изменений венечных артерий. Вазоспазм коронарных сосудов был подтвержден интракоронарным введением ацетилхолина. J. Val-Bernal и соавт. приводят клиническое наблюдение

внезапной сердечной смерти женщины среднего возраста. На аутопсии выявлены изменения, характерные для ЭГПА [22]. Описаны единичные наблюдения изолированного васкулита коронарных сосудов без поражения легких [23, 24]. Кроме того, нельзя было исключить раннее развитие атеросклероза, что наблюдается при аутоиммунных заболеваниях, включая системные васкулиты [9, 25–32]. По данным клиники им. Е.М. Тареева, частота выявления стенокардии и инфаркта миокарда у больных ЭГПА – соответственно 12,2 и 2,0%; на аутопсии признаки атеросклероза сосудов обнаруживаются в 57,1% наблюдений [9].

Симптомы воспалительного поражения миокарда выявляются у 10–25% пациентов [9, 15, 17, 33]; нередко сложности в дифференциальной диагностике с дилатационной кардиомиопатией. М. Shanks и соавт. описали пациента, который был доставлен в реанимационное отделение с картиной кардиогенного шока. ЭКГ выявила изменения, соответствующие переднеперегородочному инфаркту миокарда. При последующем проведении коронароангиографии изменений в венечных артериях не установлено. Вместе с тем обнаружены выраженное снижение сократимости миокарда, митральная регургитация по данным ЭхоКГ и эозинофилия периферической крови. Диагноз поставлен, исходя из анамнестических сведений (БА) и данных биопсии миокарда [34].

Р. Seo и соавт. обследовали 112 больных ЭГПА. Согласно данным ЭхоКГ, у 25% больных вовлечение сердца в патологический процесс проявилось развитием перикардита, у 24% – дилатационной кардиомиопатией [35]. По данным R. Dennert и соавт., при обследовании 32 пациентов с ЭГПА у 62% было выявлено поражение сердца. При этом обращало на себя внимание то, что при ЭхоКГ обнаружено снижение сократительной способности ЛЖ у 41% больных, у 13% – недостаточность митрального и аортального клапанов, у 6% – перикардиальный выпот [15].

Диагностика патологических изменений миокарда при ЭГПА в настоящее время возможна даже при отсутствии обострения болезни. В совместном исследовании британских и французских авторов проводилась МРТ у 20 больных ЭГПА с ремиссией заболевания; у 14 из них МРТ выявила усиление миокардиального сигнала, что наблюдается при миокардите или фиброзе миокарда. Применение позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой позволило провести дифференциальную диагностику: у 10 больных диагностирован фиброз миокарда, у 2 – признаки миокардита [36].

Редкий вариант поражения сердца при ЭГПА – инфильтрация миокарда эозинофилами и эндомиокардиальный фиброз клапанов с последующим развитием рестриктивной кардиомиопатии [37]. Связь поражения сердца с системным васкулитом в данном клиническом наблюдении сомнительна, поскольку для ЭГПА характерны такие варианты поражения сердца, как коронарит, эозинофильный миокардит, дилатационная кардиомиопатия, перикардит, поражение клапанов сердца. В доступной литературе нам не

Частота (%) и варианты поражения сердца при ЭГПА (синдроме Черга–Страусса)

Вариант поражения сердца при ЭГПА (синдроме Черга–Страусса)	J. Vinit и соавт., 2010 (n=31)	R. Dennert и соавт., 2010 (n=32)	Л.А. Стрижаков, 2013 (n=49)
Общая частота поражения сердца (включая бессимптомные изменения)	65	62	67
Дилатационная кардиомиопатия/миокардит	13	25	22
Перикардит	9	6	17
Стенокардия	–	9	12
Изменения клапанов сердца	23	13	10
Изменения ЭКГ	58	66	24,5

удалось найти описаний сочетания ЭГПА с гипертрофической кардиомиопатией. D. Papadopoulos и соавт. у больного узелковым полиартериитом диагностировали обструктивный вариант гипертрофической кардиомиопатии. В клинической картине отмечались жалобы на загрудинные боли и обмороки. Проведена коронароангиография – стенозов венечных сосудов не выявлено. Авторами сделан вывод о сочетании 2 заболеваний [38]. Кроме того, особенностью данного клинического наблюдения являлось развитие инсульта в начале заболевания, когда пациентке было 20 лет. J. Lanham и соавт. в 1984 г. впервые провели анализ причин смертности пациентов с ЭГПА и установили, что сердечная недостаточность – главная причина летальных исходов, она отмечалась в 48% случаев; геморрагические инсульты явились причиной смерти у 16% больных [6]. Исследователи из Кореи и Ирана описывают развитие ишемических и геморрагических инсультов у молодых больных ЭГПА, в том числе – в дебюте болезни [39, 40].

Таким образом, приведенное наблюдение иллюстрирует возможность редкого развития аутоиммунного заболевания у больной с наследственной патологией. Патогенетические механизмы, лежащие в основе обеих болезней, до конца не ясны, однако нельзя исключить наличия общих патогенетических звеньев.

Литература

1. Churg J., Struss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis/periarteritis/nodosa // *Am. J. Path.* – 1951; 27 (2): 277–302.
2. Jenette J., Falk R., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference // *Arthritis Rheum.* – 1994; 37: 187–92.
3. Jenette J., Falk R., Bacon P. et al. Revised international Chappel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides // *Arthritis Rheum.* – 2013; 65: 1–11.
4. Новиков П.И. Современная номенклатура системных васкулитов – международный опыт в исторической перспективе // *Клин. фармакол. и тер.* – 2013; 22 (4): 57–64.
5. Моисеев С.В., Новиков П.И., Мешков А.Д. и др. АНЦА-ассоциированные васкулиты: спорные вопросы классификации, диагностики и оценки активности и современные подходы к лечению // *Клин. фармакол. и тер.* – 2014; 1: 44–50.
6. Lanham J., Elkon K., Pusey C. et al. // *Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia* // *Medicine (Baltimore)* – 1984; 63 (6): 65–91.
7. Guillevin L., Cohen P., Gayraud M. et al. Churg–Strauss syndrome. Clinical study and long term follow up of 96 patients // *Medicine (Baltimore)*. – 1999; 78: 26–37.
8. Mouthon L., Khaled M., Cohen P. et al. Antigen inhalation as a triggering factor in systemic small-sized-vessel vasculitis. Four cases // *Ann. Med. Interne (Paris)*. – 2001; 152 (3): 152–6.

9. Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Семенкова Е.Н. и др. Клинико-патоморфологические варианты поражения сердца у больных системными васкулитами и возможности неинвазивных методов диагностики // Фарматека. – 2013; 9: 65–71.
10. Moosig F., Bremer J., Hellmich B. et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg–Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients // Ann. Rheum. Dis. – 2013; 72: 1011–7.
11. Семенкова Е.Н., Моисеев С.В., Наместникова О.Г. Клинические аспекты гиперэозинофилии // Клин. медицина. – 2004; 2: 28–31.
12. Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению / М: Медиа Сфера, 2008; 328 с.
13. Sinico R., DiToma L., Maggiore U. et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg–Strauss syndrome // Arthritis Rheum. – 2005; 52: 2926–35.
14. Baldini C., Talarico R., DellaRossa A. et al. Clinical manifestations and treatment of Churg–Strauss syndrome // Rheum. Dis. Clin. N. Am. – 2010; 36: 527–43.
15. Dennert R. Cardiac Involvement in Churg–Strauss Syndrome // Arthritis Rheum. – 2010; 2: 627–34.
16. Стрижаков Л.А. Поражение сердца при системных васкулитах: клинические варианты, значение факторов риска атеросклероза в развитии сердечно-сосудистых осложнений и возможности неинвазивных методов диагностики. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013.
17. Vinit J., Bielefeld P., Muller G. et al. Heart involvement in Churg–Strauss syndrome: retrospective study in French Burgundy population in past 10 years // Eur. J. Intern. Med. – 2010; 21: 341–6.
18. Miloslavsky E., Unizony S. The Heart in vasculitis // Rheum. Dis. Clin. N. Am. – 2014; 40: 11–26.
19. Solans R., Bosch J., Pérez-Bocanegra C. et al. Churg–Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients // Rheumatology (Oxford). – 2001; 40 (7): 763–71.
20. Petrakopoulou P., Franz W., Boekstegers P. et al. Vasospastic angina pectoris associated with Churg–Strauss syndrome // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2005; 2 (9): 484–9.
21. Wagner A., Meyer G., Rihl M. et al. Acute coronary syndrome associated with Churg–Strauss syndrome // Vasc. Health Risk Manag. – 2007; 3 (5): 775–9.
22. Val-Bernal J., Mayorga M., Garcia-Alberdi E. et al. Churg–Strauss syndrome and sudden cardiac death // Cardiovasc. Pathol. – 2003; 12 (2): 94–7.
23. Sakaki A., Hasegawa M., Nakazato Y. et al. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg–Strauss syndrome). Report of an autopsy one in nonasthmatic patient // Act Pathol. Jpn. – 1988; 38: 761–8.
24. Lipworth B., Slater D., Corrin B. et al. Allergic granulomatosis with out asthma: rare form fruste of the Churg–Strauss syndrome // Resp. Med. – 1989; 83: 249–50.
25. Ramakrishna G., Midthun D. Churg–Strauss syndrome // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2001; 86: 603–13.
26. Ward M. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum. – 1999; 42: 338–46.
27. Шилкина Н.П., Дряженкова И.В. Системные васкулиты и атеросклероз // Тер. арх. – 2007; 79 (3): 84–92.
28. Серикова С.Ю., Козловская Н.Л., Шилов Е.М. Волчаночный нефрит как фактор риска атеросклероза у больных системной красной волчанкой // Тер. арх. – 2008; 6: 52–8.
29. Насонов Е.Л. Ревматология. Клинические рекомендации / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 752 с.
30. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеротромбоз при аутоиммунных заболеваниях: современное состояние проблемы // Consilium Medicum (Прил.: Болезни сердца и сосудов). – 2010; 1: 15–9.
31. Van Doornum S., King B., Brand C. Mortality rates following a first acute cardiovascular event: a comparison between rheumatoid arthritis patients and the general population // Arthritis Rheum. – 2005; 52: 702.
32. Leuven S., Franssen R., Kasteilen J. Systemic inflammation as a risk factor for atherosclerosis // Rheumatology. – 2008; 47: 3–7.
33. Ljubičić D., Matković Z., Piskac-Zivković N. et al. Churg–Strauss syndrome with myopericardial involvement // Acta Clin. Croat. – 2010; 49 (3): 353–8.
34. Shanks M., Ignaszewski A., Chan S. et al. Churg–Strauss syndrome with myocarditis manifesting as acute myocardial infarction with cardiogenic shock: case report and review of the literature // Cardiovasc. Pathol. – 2003; 12 (2): 94–7.
35. Seo P., Stone J. Small-Vessel and Medium-Vessel Vasculitis // Arthritis Rheum. – 2007; 8: 1552–9.
36. Marmursztejn J., Guillevin L., Trebossen R. et al. Churg–Strauss syndrome cardiac involvement evaluated by cardiac magnetic resonance imaging and positron-emission tomography: a prospective study on 20 patients // Rheumatology (Oxford). – 2013; 52 (4): 642–50.
37. McGavin C., Marshall A., Lewis C. Churg–Strauss syndrome with critical endomyocardial fibrosis: 10 year survival after combined surgical and medical management // Heart. – 2002; 87 (5): 5.
38. Papadopoulos D., Moyssakis I., Votteas V. Polyarteritis nodosa and hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A true association? // Clin. Rheumatol. – 2004; 23 (1): 57–8.
39. Myeong Hoon Go, Jeong Un Park, Jae Gyu Kang et al. Subarachnoid and Intracerebral Hemorrhage in Patients with Churg–Strauss Syndrome: Two Case Reports // J Cerebrovasc. Endovasc. Neurosurg. – 2012; 14 (3): 255–61.
40. Mohammad-Hassan Moradinejad, Amir Rezaei, Vahid Ziaee Juvenile. Churg–Strauss Syndrome as an Etiology of Myocarditis and Ischemic Stroke in Adolescents; a Case Report // Iran J. Pediatr. – 2011; 21 (4): 530–4.

EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS (CHURG-STRAUSS SYNDROME) IN A FEMALE PATIENT WITH INHERITED HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

Professor L. Strizhakov¹, MD; P. Novikov^{1,2}; E. Zhabina¹; T. Shevtsova¹; Professor S. Moiseev¹, MD

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

²University Clinical Hospital Three, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper describes a clinical case in a young female patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) involving the gastrointestinal tract, peripheral nervous system, and lung, as well as hypertrophic cardiomyopathy. The case demonstrates differential diagnostic difficulties in patients with cardiac lesion in EGPA. The data available in the Russian and foreign literature on heart disease in patients with EGPA are analyzed.

Key words: systemic vasculitis, cardiac lesion, hypertrophic cardiomyopathy.