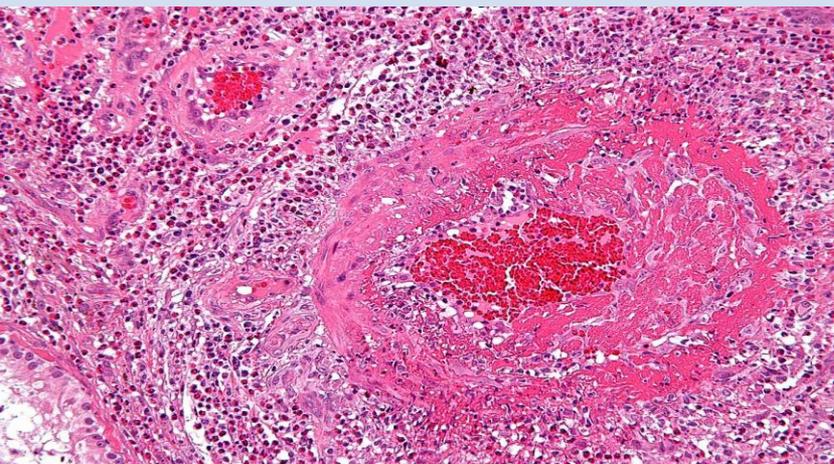


**Министерство здравоохранения Донецкой Народной Республики
Государственная образовательная организация
высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»
Кафедра внутренних болезней №1**

Эозинофильный васкулит Чардж-Стросса (эозинофильный гранулематоз с полиангиитом)



Стефано Екатерина Андреевна – ординатор
кафедры внутренних болезней №1

Щукина Елена Викторовна – д.м.н., доц.
зав. кафедрой внутренних болезней № 1

Грушко Ирина Викторовна – к.м.н.,
доцент кафедры внутренних болезней № 1

Максимова Людмила Юрьевна – к.м.н.,
доцент кафедры внутренних болезней № 1

Определение и классификация

Системный некротизирующий васкулит малых и средних сосудов с развитием экстравазкулярных гранулем, эозинофилии и эозинофильной инфильтрации тканей.

Эозинофильное, гранулематозное воспаление респираторного тракта и **некротизирующий васкулит**.

Поражает **мелкие и средние** сосуды, сочетается с астмой и эозинофилией.

По классификации Chapel Hill, 2012 относится к группе васкулитов мелких сосудов → АНЦА-ассоциированные васкулиты, совместно с:

- микроскопическим полиангиитом (МПА);
- гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) (ГПА).

АНЦА (антинейтрофильные цитоплазматические антитела) - ассоциированные васкулиты (ААВ) - группа сравнительно редких аутоиммунных заболеваний неизвестной этиологии, которые характеризуются **иммунным воспалением и некрозом сосудистой стенки**.

Особенности проявления

**Экстравааскулярные
некротизирующие гранулемы**
(с большим количеством
эозинофилов)

Чаще всего поражаются:

- легкие (в редких случаях капиллярит – причина альвеолярного кровотечения);
- кожа;
- синусы;
- сердечно-сосудистая система;
- нервная система (центральная и периферическая);
- суставы;
- ЖКТ.

Эозинофилия

Васкулит
(сосуды малого
и среднего
калибра)

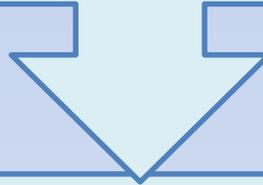
**Эозинофильная
инfiltrация**

Этиология

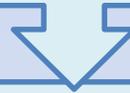
Этиология до конца **не известна**

(в ряде случаев ЭГПА возникал после: **гипосенсибилизации**, применения **антибиотиков**, **сульфаниламидов**, препаратов **мышьяка**, **хинидина**, солей **золота**, **йодидов**, однако, наличия четкой причинно-следственной связи пока не выявлено).

Не выявлено связи с **инфекцией** (как в случае с узелковым полиартериитом и гепатитом В).



Данных о наличии **наследственной предрасположенности к патологии легких** у больных ЭГПА нет.



Рассматривается **аллергический механизм** с прямым повреждением тканей **эозинофилами** и **продуктами деградации нейтрофилов**

Активация Т-лимфоцитов способствует поддержанию **эозинофильного воспаления**

Синдром возникает у пациентов с **астмой**, начавшейся у взрослых, **аллергическим ринитом**, **назальным полипозом** или **сочетанием** этих признаков.

ANCA - присутствуют в **30%-40%** случаев.

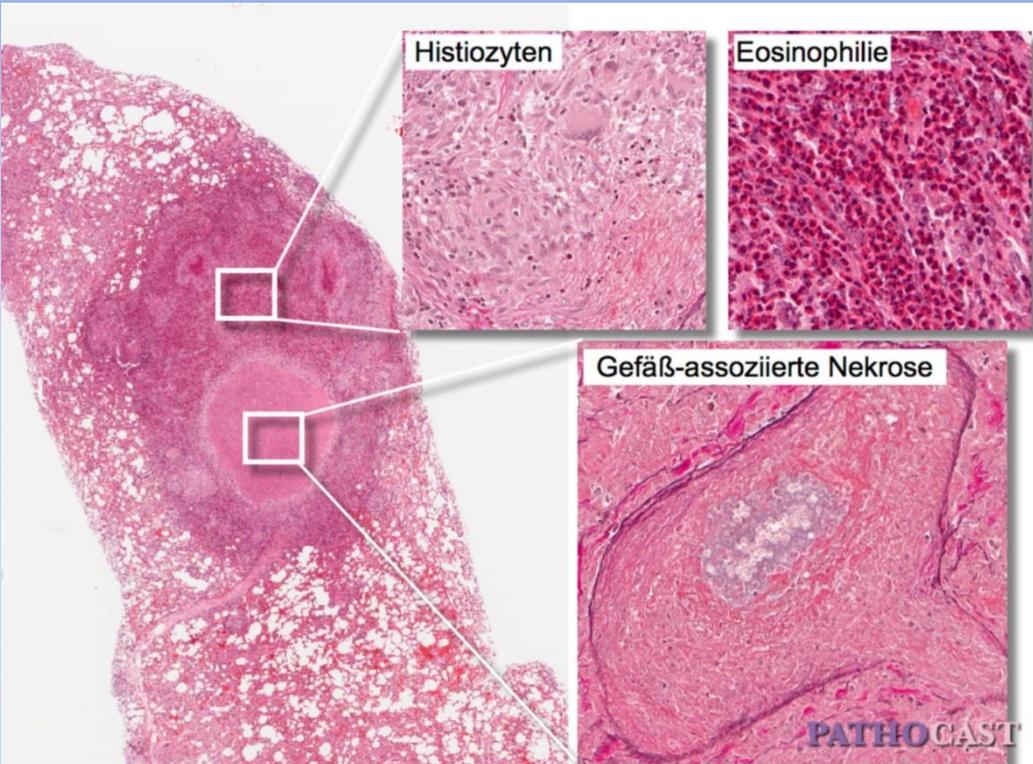


Рисунок 1. Гранулематоз с полиангиитом (эозинофильная инфильтрация, зона некроза)

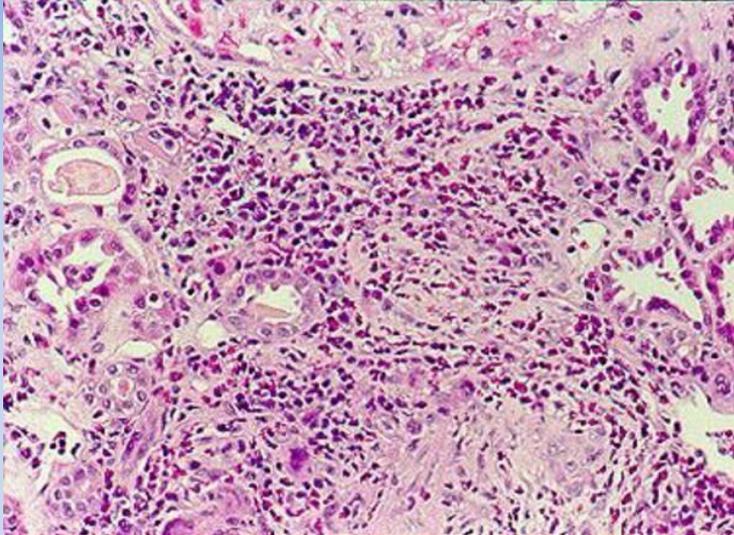
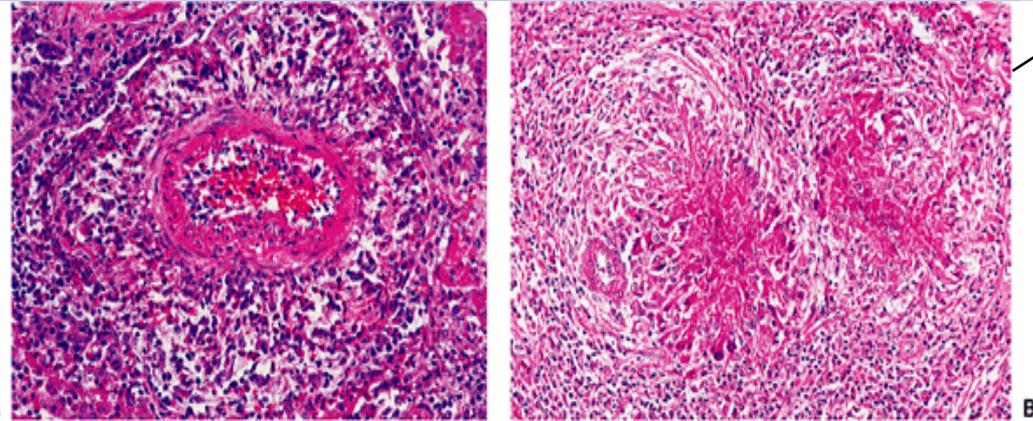


Рисунок 2. Эозинофильная гранулема

Рисунок 3. Эозинофильный васкулит Чардж-Стросса.
А. На снимке представлена артерия с плотной инфильтрацией стенки мононуклеарными клетками и эозинофилами.
В. Некротизирующая гранулёма имеет в центре область эозинофильного некроза, окруженного валиком макрофагов и гигантских клеток.



Патогенез

Принимают участие АНЦА, обладающие специфичностью к миелопероксидазе, (при гранулематозе Вегенера, к примеру, ведущую роль играют АНЦА к протеиназе-3).

Повышенная иммунологическая чувствительность по типу феномена Артюса:

- основное место в этой реакции отводится **иммуноглобулинам класса Е (IgE)**;
- IgE адсорбируются на поверхности тучных клеток и базофилов, вызывают их **дегрануляцию** и выброс в кровь медиаторов **воспаления**;
- роль **эозинофилов** заключается в **инактивации медиаторов тучных клеток** и фагоцитозе их гранул;
- в **гранулах эозинофилов** содержатся вещества, способные **повреждать слизистые оболочки, эндотелий сосудов и эндокард**.

Одним из основных органов, в которых и происходят описанные изменения, являются **легкие**.

Основной патоморфологический признак: **мелкие некротические гранулемы и некротический васкулит** мелких артерий и вен.

Течение заболевания

Первый период – продромальный

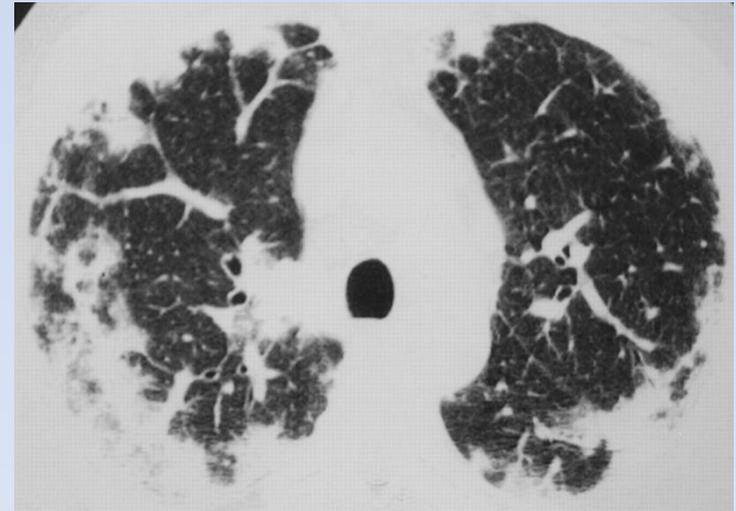
- **2-3 года**, иногда – несколько месяцев и до **50 лет**;
- развитие **аллергических заболеваний** (аллергический ринит, поллиноз, бронхиальная астма или их комбинации);
- аллергический ринит – может стать первым проявлением заболевания;
- аллергический ринит сохраняется в течение многих лет;
- осложняется полипозом носа, рецидивирующими инфекционными синуситами.

Второй период – эозинофилия

- **ОАК – эозинофилия (80%)**;
- эозинофильная инфильтрация тканей;
- клинически может напоминать **синдром Леффлера (накопление эозинофилов в альвеолах в ответ на паразитарную инвазию, к примеру, аскаридоз)**, включая хроническую эозинофильную пневмонию и эозинофильный гастроэнтерит.

Третий период – признаки системного васкулита и генерализации процесса

- общие симптомы (лихорадка, общая слабость, снижение веса);
- артралгии, артриты, мышечная боль;
- полиорганные нарушения.



Поражение нижних дыхательных путей

Синдром гиперреактивности бронхов, предшествует клиническим проявлениям системного васкулита. Нередко бронхиальная астма (БА) осложняется **инфекционными процессами** в легких.

В дебюте заболевания **бронхоспазм** выражен умеренно, но в дальнейшем постепенно развивается БА, которая **отличается**:

- **поздним** началом (чаще в возрасте около 40-50 лет);
- имеет тенденцию к **тяжелому течению**;
- требует **раннего назначения системных кортикостероидов**, которые часто бывают малоэффективны.

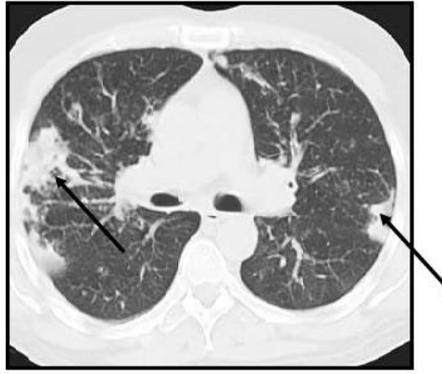
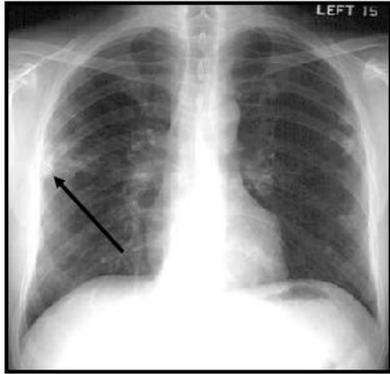
На фоне синдромной БА в легких появляются **инфильтраты**, которые носят мигрирующий характер, локализуются в нескольких сегментах, часто двусторонние.

Инфильтраты быстро исчезают на фоне **кортикостероидной терапии**.

В легких развивается:

- **некротизирующий васкулит сосудов межалвеолярных перегородок**, который может осложниться **альвеолярными кровоизлияниями**;
- возможно и формирование **плеврального выпота**, содержащего большое количество эозинофилов; плеврита с возникновением боли в грудной клетке и усилением одышки.

Churg-Strauss Syndrome



Peripheral lung infiltrates

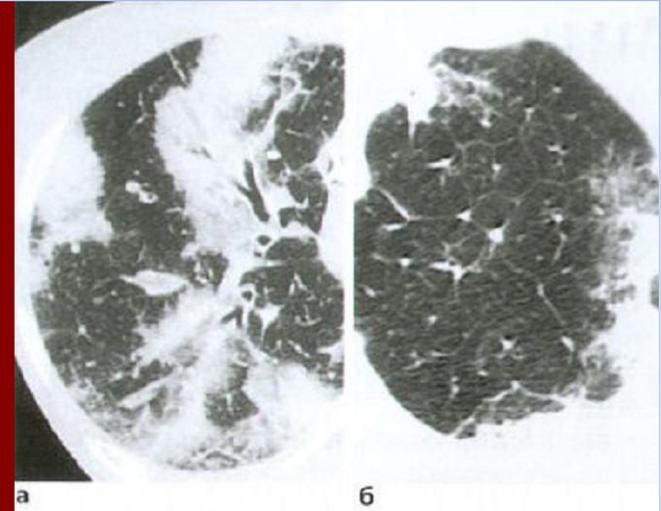
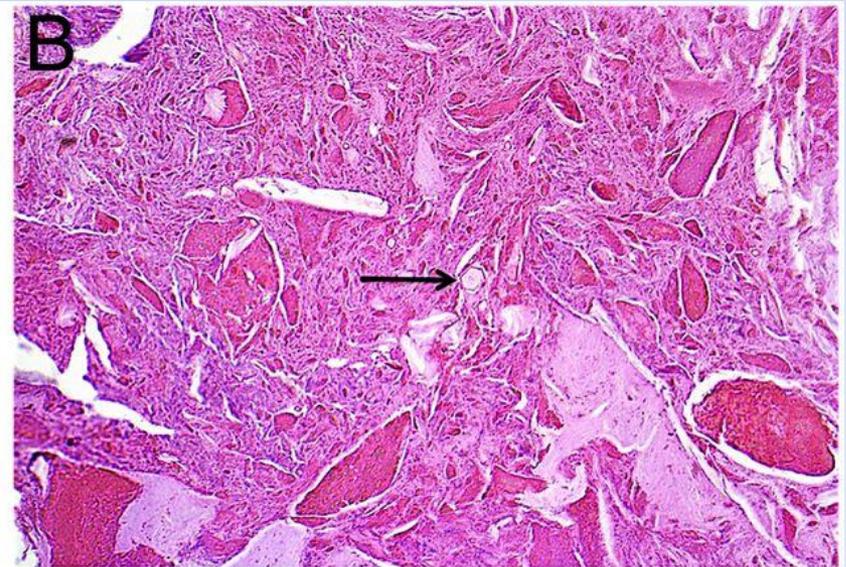
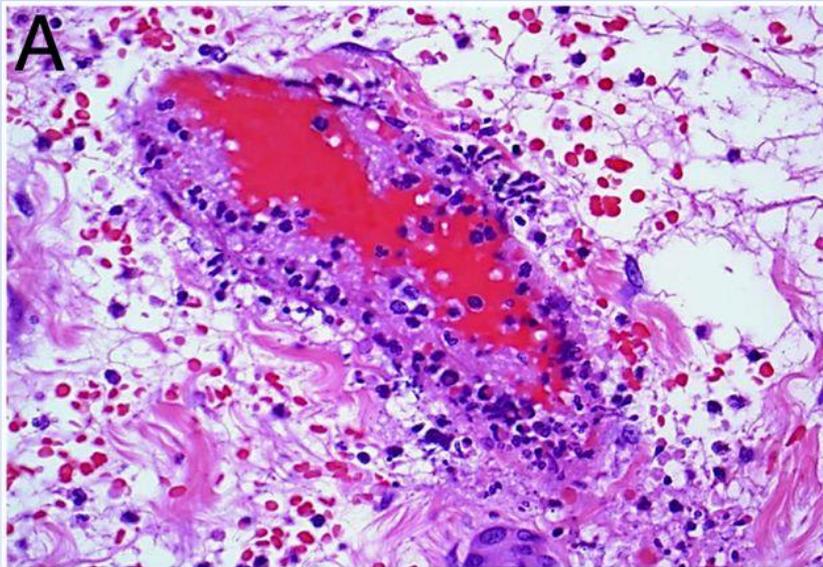
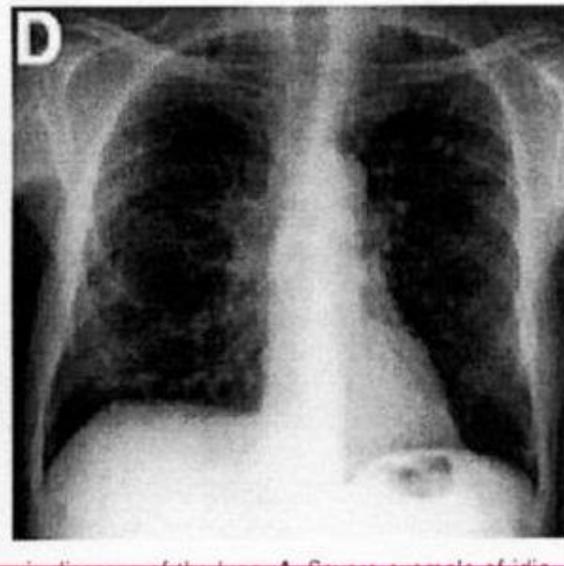
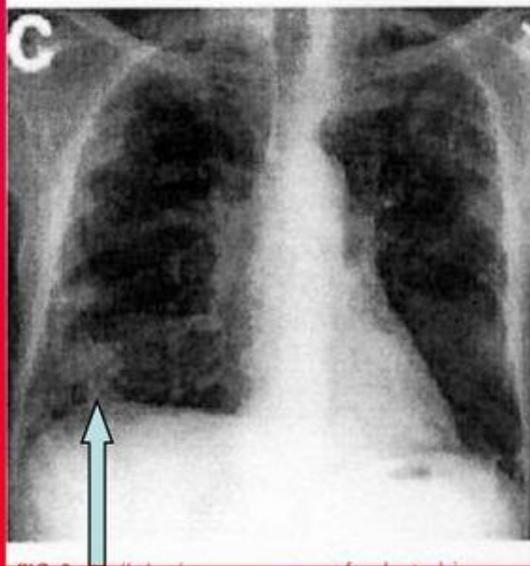
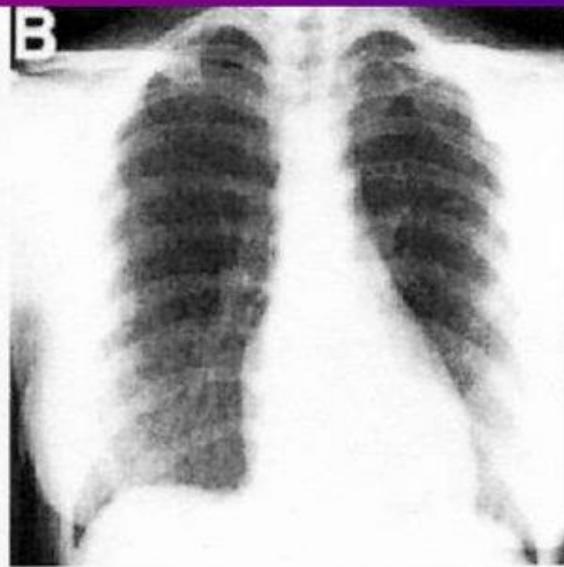
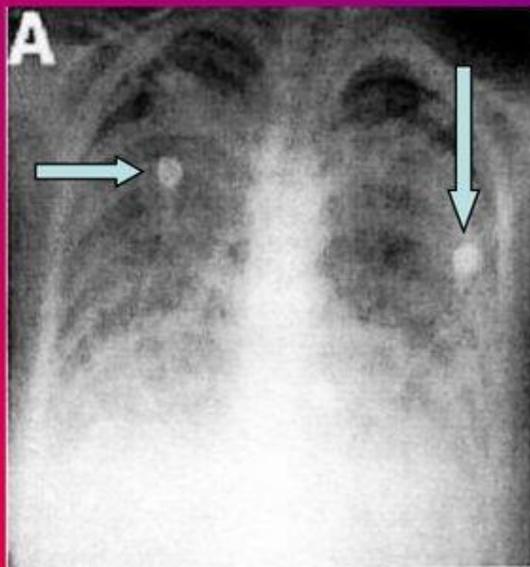


Рис. 11.37. Синдром Черджа–Стросс. Участки консолидации и уплотнения типа матового стекла по-казательны для легочного кровоизлияния. Может наблюдаться утолщение междольковых (а) и внутримальковых (б) перегородок.





А – Эозинофильная пневмония. Диффузный двусторонний инфильтрат и экссудативный плеврит

В – Положительная динамика через 7 дней на фоне терапии глюкокортикоидами

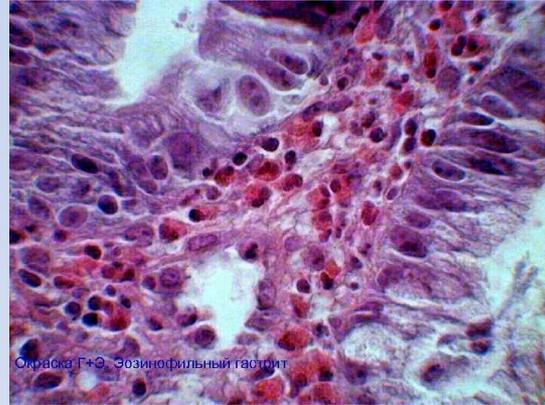
С – Пятнистые двусторонние интерстициальные и альвеолярные инфильтраты у больного синдромом Чарга-Стросса

Д - Положительная динамика на фоне терапии глюкокортикоидами

Поражение желудочно-кишечного тракта

Эозинофильный гастроэнтерит (боли в животе, диарея)

В отдельных случаях возможны **желудочно-кишечные кровотечения, перфорация** стенки кишки, **кишечная непроходимость, перитонит**

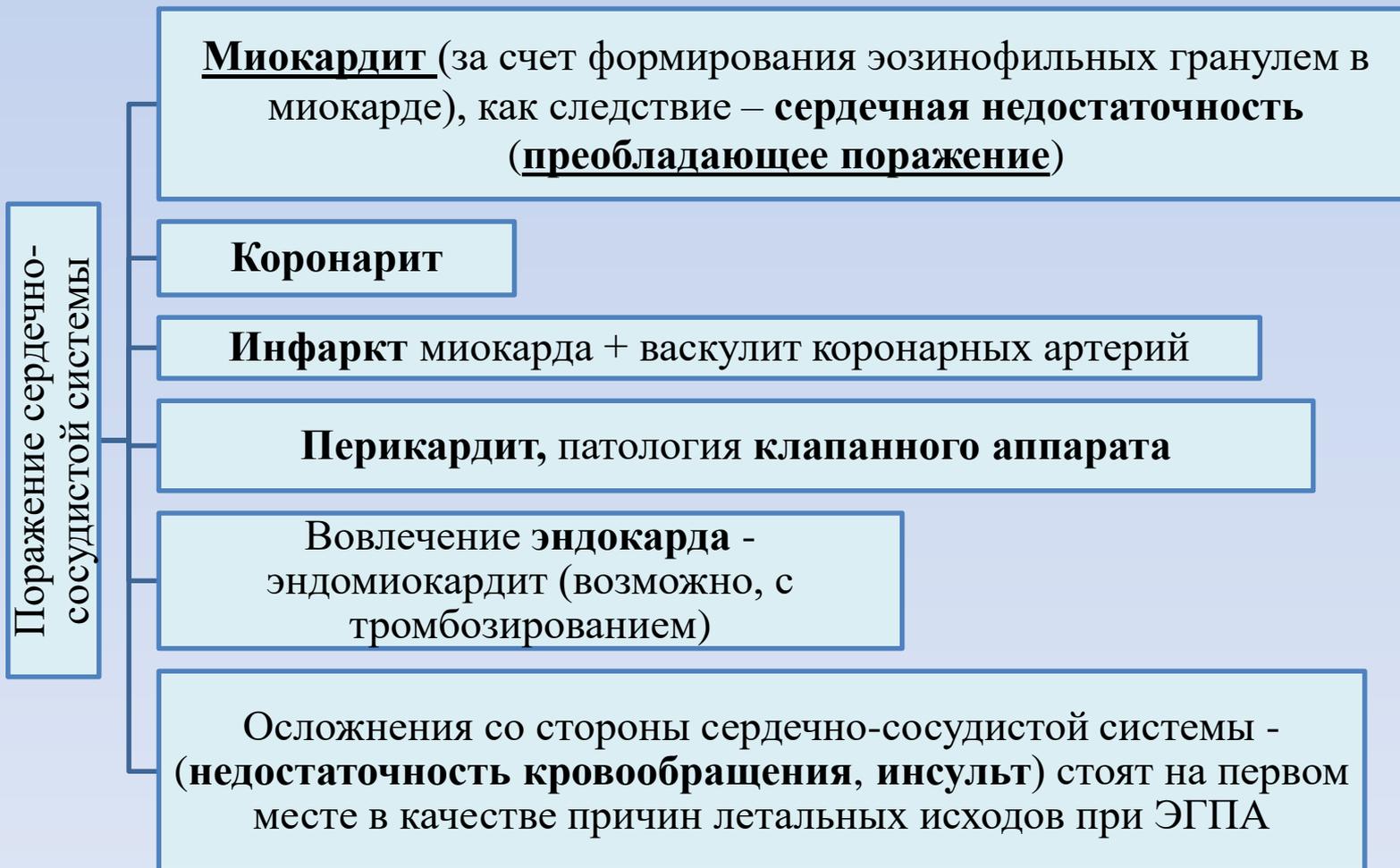


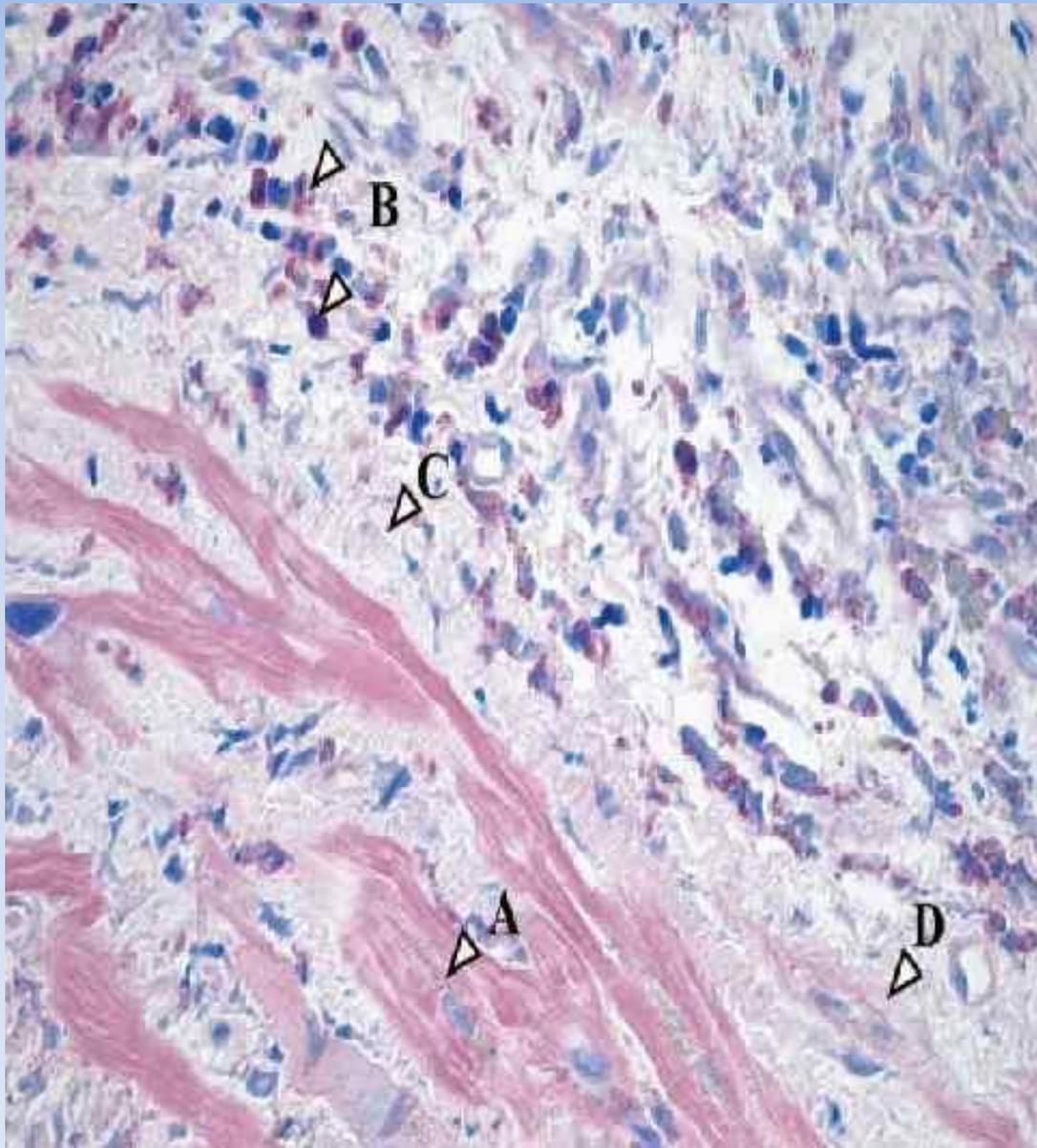
Эозинофильный гастроэнтерит предшествует развитию системного васкулита

Формируется **ишемия брыжейки кишки** в связи с васкулитом, как следствие – признаки поражения ЖКТ

Эозинофильный гастроэнтерит возникает на фоне генерализации процесса в период развития васкулита

Поражение сердечно-сосудистой системы





A- нормальные
ККМ

B- инфильтрация
эозинофилами

C- фиброз

D- некроз ККМ

БИОПСИЯ МИОКАРДА



Поражение других органов и систем

Нервная система: $\frac{3}{4}$ пациентов – множественная мононевропатия (множественный мононеврит), симметричная сенсорно-моторная полинейропатия.

$\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{4}$ пациентов - отмечается энцефалопатия, гиперкинез, инсульты, психические расстройства, гемипарез, нарушение сознания, кома с поражением или без поражения черепномозговых нервов или с признаками инсульта, что отражает патологию **центральной нервной системы.**

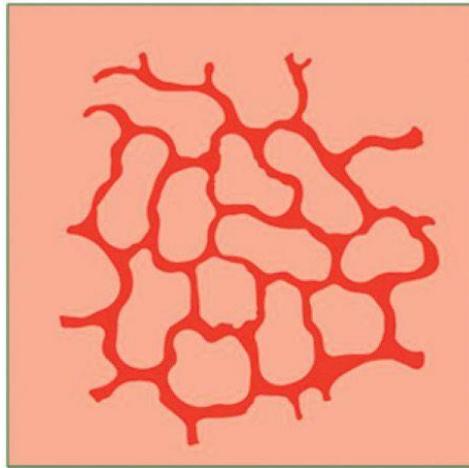
Неспецифические **кожные** проявления (примерно у 50% пациентов): **петехии, пурпура, эритема, крапивница, кожные некрозы, сетчатое ливедо, подкожные узелки:**

- **узлы и папулы** появляются на разгибательных поверхностях конечностей (вызваны экстравазкулярными гранулематозными поражениями с центральным некрозом);
- **пурпура или эритематозные папулы** - вследствие лейкоцитокластического васкулита с выраженной эозинофильной инфильтрацией или без нее.

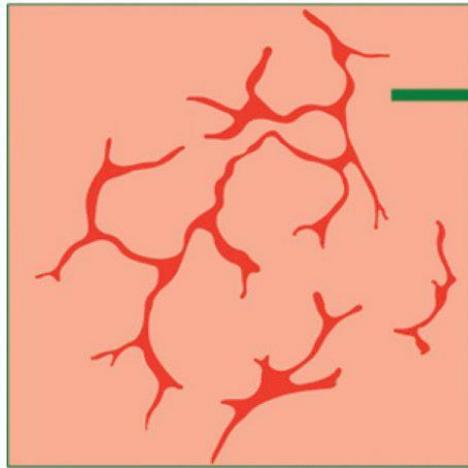
Почки (редко вовлекаются в патологический процесс):

- **pauci-immune** (мало-иммунный) гломерулонефрит (проявления варьируют от изолированного мочевого синдрома до быстро прогрессирующего гломерулонефрита – полулунного и некротизирующего);

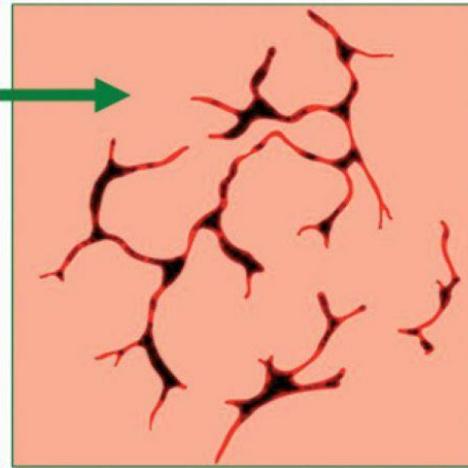
Опорно-двигательный аппарат: артралгии, миалгии, артрит.



Livedo reticularis
(funcional)



Livedo racemosa
(orgánica)



Púrpura retiforme



Диагностические критерии (Американская коллегия ревматологов)

Согласно рекомендациям, принятым в 2012 году на консенсусной конференции в Чепел Хилл, ЭГПА определяется как **эозинофильный воспалительный некротический гранулематоз с вовлечением дыхательных путей и некротическим васкулитом мелких и средних сосудов в сочетании с астмой и эозинофилией:**

1. **Астма** – затруднение дыхания или хрипы при выдохе.

2. **Эозинофилия** – более 10% при подсчете лейкоцитов.

3. **Аллергия в анамнезе** – сезонная аллергия (аллергический ринит) или другие аллергические реакции (пищевая, контактная), за исключением лекарственной.

4. **Мононейропатия или полинейропатия** – мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу перчаток/чулок.

5. **Легочные инфильтраты** – мигрирующие или транзиторные легочные инфильтраты, выявляемые при рентгенологическом исследовании.

6. **Синуситы** – боли в области придаточных пазух носа или рентгенологические изменения в них.

7. **Внесосудистые эозинофилы** – скопления эозинофилов во внесосудистом пространстве (по данным биопсии).

Наличие у больного **четырех и более любых признаков** позволяет поставить диагноз с чувствительностью **85%** и специфичностью **99%**.

Диагностика

Лабораторная диагностика

ОАК (эозинофилия более 10% при подсчете лейкоцитарной формулы), С-РБ, СОЭ (активность воспалительного процесса), ОАМ и уровень креатинина (почки), уровни электролитов;

иммунологическое исследование крови (↑уровни ЦИК (IgE), ↑уровень общего IgE и ↑титры АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе – специфический иммунологический маркер).

подтверждение DS, уточнение выраженности органной дисфункции, **дифференциальная DS ЭГПА** от других эозинофильных заболеваний (паразитарных инфекций, побочных реакций лекарственных препаратов, острой эозинофильной пневмонии и хронической эозинофильной пневмонии, аллергического бронхопульмонального аспергиллеза и гиперэозинофильного синдрома)

Инструментальная диагностика

- **RgОГК** - транзиторные пятнистые легочные инфильтраты.
- **ЭхоКГ** - у всех пациентов в начале исследования; ее повторяют через некоторое время, если развиваются симптомы и/или признаки сердечной недостаточности.
- **биопсия** наиболее доступной пораженной ткани.

Лечение

Базисная терапия – ГКС. В зависимости от тяжести течения заболевания начальная доза **преднизолона** составляет **40-60 мг/сутки**, что приблизительно соответствует **1 мг/кг/сутки**. Такую дозу применяют в течение нескольких **(3-4) недель**, а затем **постепенно снижают** в зависимости от динамики клинических, лабораторных и рентгенологических данных. **Полная отмена кортикостероидов возможна не ранее чем через год от начала лечения.**

При недостаточной эффективности ГКС – + **цистостатики**:

- **циклофосфамид** в дозе 1-2 мг/кг/сутки с постепенным снижением дозы в течение 6-9 месяцев;
- **азатиоприн** в дозе 150 мг/сутки 1 месяц, 100 мг/сутки 3 месяца, 50 мг/сутки 3-6 месяцев.

Ритуксимаб – моноклональное антитело против мембранного антигена CD20 В-лимфоцитов, существенно уменьшает их количество и активность.

Дозы: 375 мг/м² – в/в медленная инфузия (начиная с 50 мг/мин), после внутривенного введения 100 мг метилпреднизолона 1 раз в неделю. Курс – 4 инфузии.

В целом ряде серьезных исследований ритуксимаб оказался не хуже циклофосфамида по частоте достижения ремиссий при тяжелых вариантах ANCA-васкулитов, но меньше риск побочных эффектов.

Ритуксимаб может быть лучше, чем циклофосфамид для молодых (циклофосфамид снижает овариальный резерв, может вызывать овариальную недостаточность, нарушение подвижности сперматозоидов, а ритуксимаб таких эффектов не имеет).

Лечение

Применение экстракорпоральных методов лечения (**плазмаферез**) наряду с базисными препаратами позволяет значительно быстрее достичь ремиссии.

В настоящее время плазмаферез считается показанным в случаях развития у больного (в начале заболевания или при его рецидиве) быстро прогрессирующего гломерулонефрита при уровнях креатинина сыворотки крови > 500 мкмоль/л. Показано, что его применение ассоциировано с улучшением функции почек и увеличением времени до начала диализного лечения.

Также плазмаферез может быть использован в лечении больных с тяжелыми диффузными альвеолярными гемorragиями.

В 2020 г. завершилось крупное исследование PEXIVAS, в котором не было отмечено благоприятного влияния плазмафереза (в добавление к стандартному лечению циклофосфамидом или ритуксимабом) на течение тяжелого ANCA-васкулита с поражением почек при уровнях СКФ в пределах 20-50 мл/мин

В зависимости от выраженности **бронхоспастического синдрома** используется широкий диапазон:

- современных **бронхолитических препаратов** (сальбутамол, фенотерол, формотерол, сальметерол и др.);
- **ингаляционных кортикостероидов** (бекламетазон, будесонид, флутиказон и др.).

В фазе ремиссии показано поддерживающее лечение кортикостероидами, симптоматическая терапия.

Прогноз и профилактика

Без лечения прогноз неблагоприятный.
При своевременном назначении патогенетического лечения терапевтический прогноз для жизни благоприятный.

Ухудшает прогноз вовлечение в патологический процесс сердца и сосудов центральной нервной системы.

Первичная профилактика не разработана.
Вторичная профилактика заключается в проведении адекватной поддерживающей терапии в условиях диспансеризации.

Спасибо за внимание!