

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) (старое название Синдром Черджа-Стросс)

Выполнили: студенты 5-го курса 25-й группы
Анарбаев Асылбек
Данияров Бектурсун

- Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА - ранее известный как синдром Черджа – Стросс) представляет собой системный некротизирующий васкулит малых и средних сосудов с развитием экстравазкулярных гранул, эозинофилии и эозинофильной инфильтрации тканей. Он возникает при астме, начавшейся у взрослых, у пациентов с аллергическим ринитом, назальным полипозом или их сочетанием. Диагноз может быть подтвержден по результатам биопсии. Лечение проводят в основном глюкокортикоидами, в тяжелых случаях в комбинации с иммунодепрессантами.

Частота возникновения ЭГПА - примерно 3 случая на миллион. Средний возраст для начала болезни 48 лет. ЭГПА характеризуется наличием экстраваскулярных некротизирующих гранул (обычно с большим количеством эозинофилов), эозинофилией и эозинофильной инфильтрацией тканей. Однако эти проявления не всегда сочетаются. Васкулит обычно поражает малые и средние артерии. В заболевание может быть вовлечен любой орган, но чаще всего поражаются легкие, кожа, синусы, кардиоваскулярная система, почки, периферическая нервная система, ЦНС, суставы и желудочно-кишечный тракт. Иногда легочный капиллярит может приводить к альвеолярному кровотечению.

Этиология

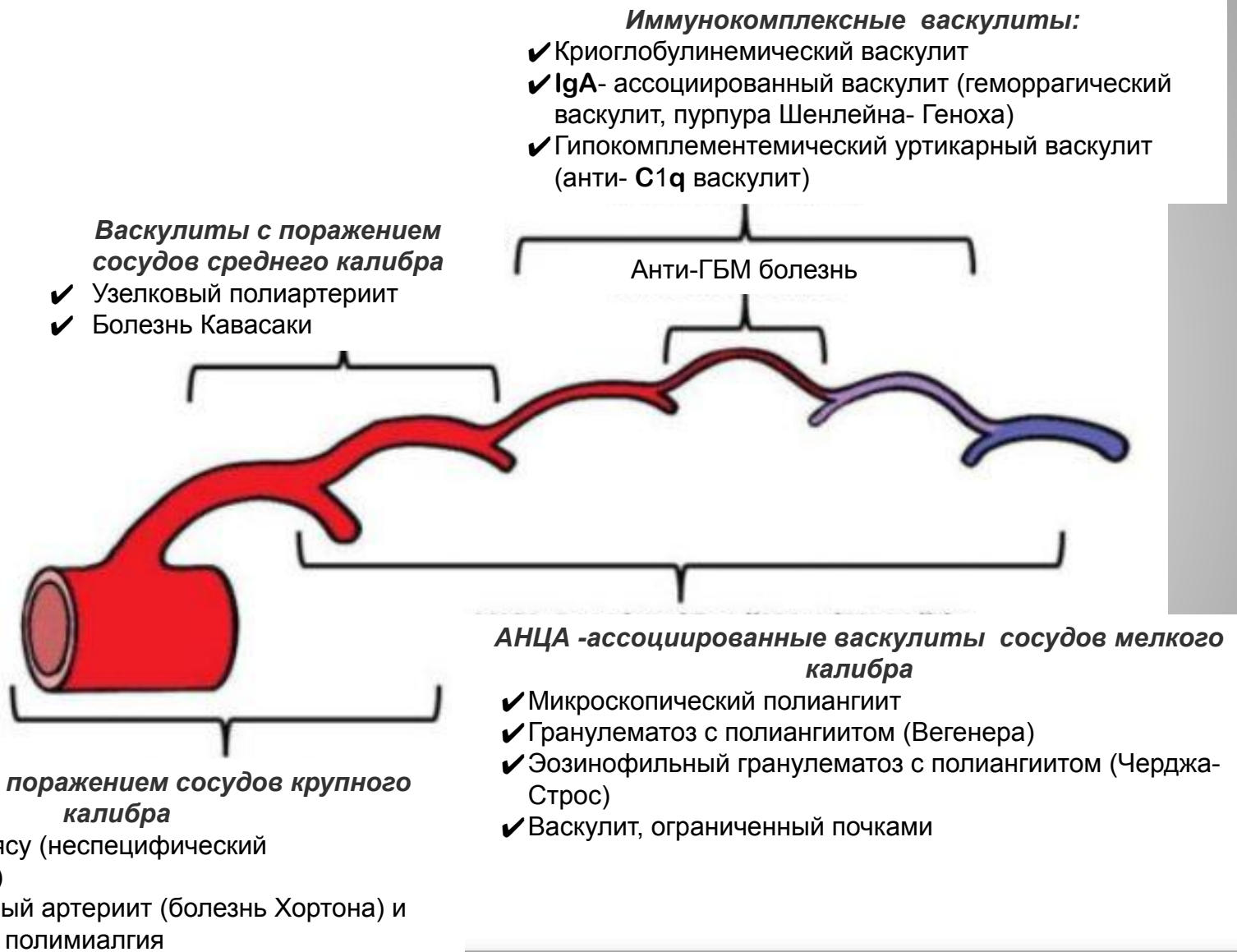
Причина неизвестна. Развитие может быть опосредовано аллергическим механизмом с прямым повреждением тканей эозинофилами и продуктами деградации нейтрофилов. Активация Т-лимфоцитов, вероятно, способствует поддержанию эозинофильного воспаления. Синдром возникает у пациентов с астмой, начавшейся у взрослых, аллергическим ринитом, назальным полипозом или сочетанием этих признаков. Примерно в 40% случаев присутствуют анинеутрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА).

патогенез

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарджа-Стросс) относится к ANCA-ассоциированным васкулитам. ANCA — гетерогенная популяция антител, реагирующих с ферментами цитоплазмы нейтрофилов. Диагностическое значение имеют антитела к цитоплазме нейтрофилов (cANCA) взаимодействующие с протеиназой 3 (PR-3), перинуклеарные антитела (pANCA) специфичные в отношении миелопероксидазы (MPO). Существует две основных гипотезы, объясняющие роль ANCA в патогенезе васкулитов. Первая — высвобождение антигенных детерминант из гранул нейтрофилов или из лизосом моноцитов (протеиназа — 3 и миелопероксидаза) ведет к связыванию этих антигенов с сосудистой стенкой и образованию иммунных комплексов *in situ*.

Вторая — ANCA вовлечены в патогенез васкулитов посредством взаимодействия с нейтрофилами, которые затем начинают повреждать клетки эндотелия. ANCA-активированные нейтрофилы дополнительно продуцируют провоспалительные цитокины. Циркулирующие ANCA также могут активировать эндотелиальные клетки, которые экспрессируют молекулы адгезии и провоспалительные цитокины. В дальнейшем под воздействием тех же механизмов происходит активация других клеток (моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты) и продолжаются процессы сосудистого и тканевого повреждения с развитием некротизирующего васкулита и снижением перфузии жизненно важных органов.

Международная обновленная *Chapel Hill Consensus Conference* Номенклатура Васкулитов (2012)



Некротизирующий васкулит и фибриноидные изменения развиваются в средних и мелких сосудах, также характерно формирование специфических гранул как в сосудистой стенке, так и в соединительной ткани. При диагностике важно понимать, что ANCA присутствуют при этом заболевании не постоянно. Так, при однократном исследовании, ANCA (MPO) обнаруживаются у 50-70% пациентов с синдромом Чарджа-Стросса.

Остается открытым вопрос о роли эозинофилов в патогенезе сосудистого повреждения. Однако перечень основных белков, вырабатываемых эозинофилами, во многом объясняет механизмы сосудистого и органного повреждения при этом заболевании:

- **Основной кислый белок** — является токсином для гельминтов, простейших, бактерий и вызывает высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов. Деструктивное влияние на эпителий респираторного тракта, бронхоспазм;
- **Эозинофильный катионный белок** — обладает выраженной бактерицидной активностью, токсичен для гельминтов. Влияет на коагуляцию и фибринолиз, мощный нейротоксин, вызывает повреждение эндотелия;
- **Эозинофильный нейротоксин**;
- **Эозинофильная пероксидаза** токсична для опухолевых клеток, бактерий, гельминтов и простейших.

Именно эозинофильная инфильтрация органов и тканей с выходом этих клеток во внесосудистое пространство определяет своеобразие клинической симптоматики, связанной с воздействием токсических продуктов, вырабатываемых эозинофилами. Гиперэозинофильный синдром часто служит причиной диагностических ошибок, уводя клиницистов в сторону поиска различных причин эозинофилии (аллергия, гельминтозы, гематологические заболевания)

Клинические проявления

Синдром имеет 3 фазы, которые могут перекрываться:

1-я – продромальная – у лиц в возрасте 20-40 лет. Фаза может персистировать в течение нескольких лет. Отмечается аллергический ринит, назальный полипоз, астма или их комбинация.

2-я фаза – характерно повышение числа эозинофилов в крови, эозинофильная инфильтрация тканей. Клиническая симптоматика может напоминать синдром Леффлера, включая хроническую эозинофильную пневмонию и эозинофильный гастроэнтерит.

3-я фаза развивается потенциально угрожающий жизни васкулит. Для этой фазы характерны системные проявления (например, лихорадочное состояние, недомогание, снижение массы тела, утомляемость). в среднем через 3 года (но даже через 30) от первых симптомов. Через некоторое время васкулит может пройти, а аллергические симптомы могут повторяться. Существуют также малосимптомные и неполные формы. Причины смерти: чаще всего сердечные осложнения (сердечная недостаточность или инфаркт миокарда, внезапная остановка кровообращения), реже – кровотечение, почечная недостаточность, осложнения со стороны пищеварительного тракта (перфорация или кровотечение), дыхательная недостаточность. Фазы не обязательно следуют одна за другой в этом порядке, временные интервалы между ними значительно варьируют. Могут быть поражены различные органы и системы.

Дыхательная система: астма, часто с началом у взрослого человека, обычно проявляется в тяжелой форме и является зависимой от кортикостероидов. Часто встречается синусит, но не инвазивный и без тяжелого некротизирующего воспаления. У пациентов может присутствовать одышка. Также наблюдаются кашель и кровохарканье вследствие альвеолярного кровотечения. Часто встречаются транзиторные пятнистые легочные инфильтраты.

Неврология: широко распространены неврологические проявления заболевания. Частота множественного мононеврита составляет до 75%. Вовлечение ЦНС в заболевание наблюдается редко, но в таких случаях развивается гемипарез, нарушение сознания, припадки и кома с поражением или без поражения черепномозговых нервов или с признаками инсульта.

Кожа: примерно у половины пациентов наблюдаются поражения кожи. Узлы и папулы появляются на разгибательных поверхностях конечностей. Они вызваны экстравазкулярными гранулематозными поражениями с центральным некрозом. Может развиваться пурпура или эритематозные папулы вследствие лейкоцитокластического васкулита с выраженной эозинофильной инфильтрацией или без нее.

Скелетно-мышечная система: иногда отмечаются артралгии, миалгии или даже артрит, обычно во время васкулитной фазы.

Сердечная система: поражение сердца (основная причина смертности) включает в себя сердечную недостаточность вследствие миокардита и эндомиокардиального фиброза, васкулит коронарных артерий (возможно с ИМ), заболевания клапанов и перикардит. Преобладающим гистологическим проявлением является эозинофильный миокардит.

Желудочно-кишечный тракт: у трети пациентов могут отмечаться признаки поражения желудочно-кишечного тракта (например, боли в животе, диарея, кровотечение, бескаменный холецистит), обусловленные эозинофильным гастроэнтеритом или ишемией брыжейки в связи с васкулитом.

Почки: почки поражаются менее часто, чем при других васкулитных заболеваниях, ассоциированных с АНЦА. Эозинофильное или гранулематозное воспаление почек встречается редко. Обычно возникает пауцииммунный (с малым количеством иммунных комплексов) очаговый сегментарный некротизирующий гломерулонефрит с формированием полулуний. Поражение почек, сердца или нервной системы является плохим прогностическим признаком.

другие: (редко) – обструктивная уропатия (вследствие сужения мочеточника или наличия гранул в предстательной железе), боль и слабость мышц, артралгии (обычно без экссудата), увеит.

Диагностика

Клинические критерии

Рутинные лабораторные тесты

Биопсия

В 2012 году консенсус на конференции в Чапел Хилл определил ЭГПА как эозинофильный воспалительный некротический гранулематоз с вовлечением дыхательных путей, с некротическим васкулитом мелких и средних сосудов в сочетании с астмой и эозинофилией.

Классификационные критерии Американской коллегии ревматологов [American College of Rheumatology](#):

- Астма
- Эозинофилия > 10% в периферической крови
- Синусит
- Легочные инфильтраты, иногда транзиторные
- Гистологические признаки васкулита с экстравазкулярами эозинофилами
- Множественный мононеврит или полинейропатия

Если присутствуют 4 и более критерия, чувствительность составляет 85%, а специфичность – 99,7%.

Лабораторное исследование помогает подтвердить диагноз, уточнить выраженность органной патологии и дифференцировать ЭГПА от других эозинофильных заболеваний: например, паразитарных инфекций, побочных реакций лекарственных препаратов, острой и хронической эозинофильной пневмонии, аллергического бронхопульмонального аспергиллеза, гиперэозинофильного синдрома. Диагноз можно предположить по клиническим признакам и результатам рутинных лабораторных тестов, но обычно его следует подтвердить результатами биопсии легкого или другой пораженной ткани.

Выполняют исследование крови и рентгенографию органов грудной клетки, но их результаты не позволяют установить диагноз. Проводят **ОАК** с подсчетом лейкоцитарной формулы для выявления эозинофилии (часто $>1500/\text{мкл}$), которая является также маркером активности заболевания. Нормоцитарная анемия. Периодически определяют содержание IgE, С-реактивного белка и СОЭ для оценки воспалительной активности. Для обнаружения болезни почек и контроля ее тяжести проводят анализ мочи и уровня креатинина (эритроцитурия, протеинурия). Также измеряют уровни электролитов.

Серологическое исследование выявляет **АНЦА** примерно у **40%** пациентов; при наличии АНЦА проводят иммуноферментное исследование (ELISA) для выявления специфических антител. Наиболее характерным результатом считается выявление перинуклеарных АНЦА (пАНЦА) с антителами к миелопероксидазе, но тест на АНЦА не является специфичным или чувствительным для ЭГПА.

При **рентгенографии грудной клетки** часто выявляют транзиторные пятнистые легочные инфильтраты (картина хронического синусита, признаки альвеолярного кровотечения).

По возможности следует выполнить биопсию наиболее доступной пораженной ткани. **Гистологическое исследование:** сегментарный некротический васкулит мелких и средних сосудов, некротическое гранулематозное воспаление с обильной эозинофильной инфильтрацией (может быть также негранулематозное воспаление с эозинофильной инфильтрацией).

Дифференциальная диагностика

- Другие системные васкулиты (не присутствует в них эозинофилия периферической крови);
- тяжелая хроническая бронхиальная астма;
- эозинофилии легких
- другие причины эозинофилии периферической крови (особенно идиопатическая эозинофилия, при которой васкулит не наблюдается).

Лечение

Кортикостероиды.

Основой лечения является системная терапия глюкокортикоидами. Однако монотерапия кортикостероидами часто не поддерживает ремиссию, даже при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов.

В зависимости от тяжести и типа поражения органов, к курсу терапии могут добавлять другие иммунодепрессанты на основании тех же общих критериев, что и при терапии гранулематоза с полиангиитом (Гранулематоз с полиангиитом (ГПА)) или микроскопического полиангиита (Микроскопический полиангиит (МПА)).

Основные положения

- ЭГПА является редко встречающимся васкулитом сосудов малого и среднего диаметра.
- Фазы заболевания включают симптомы со стороны верхних дыхательных путей с хрипами, эозинофильную пневмонию, гастроэнтерит и опасный для жизни васкулит.
- Можно наблюдать как наличие, так и отсутствие четкой последовательности возникновения фаз, или их совмещение.
- Может возникать поражение почек, сердца или нервной системы, что определяет неблагоприятный прогноз.
- Заболевание диагностируют на основе клинических критериев, общеклинических лабораторных исследований, в некоторых случаях - биопсии.
- Для лечения используют глюкокортикостероиды, иногда другие иммуносупрессанты.