

46. Seersholm N., Kok-Jensen A. Intermediate α_1 -antitrypsin deficiency PiSZ: a risk factor for pulmonary emphysema? *Respir. Med.* 1998; 92: 241–245.
47. Shin M.S., Ho K.-J. Bronchiectasis in patients with α_1 -antitrypsin deficiency: a rare occurrence? *Chest* 1993; 104: 1384–1386.
48. Silverman E.K., Miletich J.P., Pierce J.A. et al. α_1 -Antitrypsin deficiency: high prevalence in the St. Louis area determined by direct population screening. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 961–966.
49. Silverman E.K., Pierce J.A., Province M.A. et al. Variability of pulmonary function in α_1 -antitrypsin deficiency: clinical correlates. *Ann. Intern. Med.* 1989; 111: 982–991.
50. Silverman E.K., Speizer F.E. Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Clin. N. Am.* 1996; 80: 501–522.
51. Spence W.C., Morris J.E., Pass K., Murphy P.D. Molecular confirmation of α_1 -antitrypsin genotypes in newborn dried blood specimens. *Biochem. Med. Metab. Biol.* 1993; 50: 233–240.
52. Stockley R.A. α_1 -Antitrypsin and the pathogenesis of emphysema. *Lung* 1987; 165: 61–77.
53. Stoller J.K., Smith P., Yang P., Spray J. Physical and social impact of α_1 -antitrypsin deficiency: results of a mail survey of the readership of a national newsletter. *Cleveland Clin. J. Med.* 1994; 61: 461–467.
54. Stoller J.K. Clinical features and natural history of severe α_1 -antitrypsin deficiency. *Chest* 1997; 111: 123S–128S.
55. Sveger T. Liver disease in α_1 -antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N. Engl. J. Med.* 1976; 294: 1316–1321.
56. Sveger T. Prospective study of children with α_1 -antitrypsin deficiency: 8-year-old follow-up. *J. Pediatr.* 1984; 104: 91–94.
57. Titenko-Holland N.V., Kowalska A. α_1 -Antitrypsin (Pi) subtypes in Russians and Poles. *Hum. Hered.* 1992; 42: 384–386.
58. Turino G.M., Barker A.F., Brantly M.L. et al. Clinical features of individuals with Pi*SZ phenotype of α_1 -antitrypsin deficiency. α_1 -Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1718–1725.
59. Yang P., Wentzlaff K.A., Katzman J.A. et al. α_1 -Antitrypsin deficiency allele carriers among lung cancer patients. *Cancer Epidemiol., Biomarkers Prevent.* 1999; 8: 461–465.
60. Zhou H., Fisher H.P. Liver carcinoma in PiZ α_1 -antitrypsin deficiency. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998; 22: 742–748.

Поступила 05.07.2000

Заметки из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–079.4:616.233–007.271

А.А.Юдин, О.М.Курбачева, Т.А.Полева, В.Н.Азеркович

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И СИНДРОМА ЧАРДЖА–СТРОССА (анализ клинического наблюдения)

ГНЦ — Институт иммунологии Минздрава РФ;
Центральная клиническая больница "Узкое" РАН, Москва

Синдром Чарджа–Стросса согласно классификации *Chapel Hill* (1992 г.) (опубликованной в "*Arthritis Rheum*", 1994) является первичным системным васкулитом с поражением сосудов мелкого калибра, к которым помимо названного синдрома относится гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, пурпура Шенлейна–Геноха, эссенциальный криоглобулинемический васкулит. Все названные васкулиты ассоциированы с наличием антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител.

Собственно синдром Чарджа–Стросса был описан в 1951 г. *J.Churg* и *L.Strauss* как особый вариант узелкового периартериита с тяжелым течением бронхиальной астмы, периферической эозинофилией, а также признаками внелегочных проявлений васкулита. Они же описали анатомическую картину, характеризующуюся появлением специфических "аллерги-

ческих гранулем" с эозинофильным экссудатом, фиброидным поражением коллагена, а также собственно пролиферативным процессом эпителиоидных и гигантских клеток [2–4].

Согласно классификационным критериям *A.Masi и соавт.* (1990) выделяют 7 критериев синдрома Чарджа–Стросса: бронхиальная астма, эозинофилия периферической крови более 10%, аллергические проявления (аллергический риноконъюнктивит, пищевая аллергия, другие аллергические проявления, за исключением лекарственной аллергии), мононейропатия или полинейропатия (синдром перчаток), поражение придаточных пазух носа, внесосудистые эозинофилии, летучие эозинофильные инфильтраты [1,2]. При наличии 4 из указанных критериев диагностика синдрома Чарджа–Стросса становится вероятной, причем наиболее специфическими синдромами являются бронхиальная

астма (96,3%), эозинофилия периферической крови более 10% (96,6%), легочные инфильтраты (92,4%) [2].

Приведенный случай представляет интерес для дифференциального диагноза бронхиальной астмы и системного заболевания.

Больной Г., 59 лет, поступил во II терапевтическое отделение ЦКБ "Узкое" РАН 14.09.01 по экстренным показаниям в связи с развившимся приступом удушья. При осмотре: жалобы на кашель с вязкой слизисто-гнойной мокротой, одышку, удушье, сопровождающееся дистанционными свистящими хрипами. Считает себя больным в течение недели, когда после переохлаждения 10.09 появились кашель с трудно отделяемой мокротой, чувство нехватки воздуха, заложенность за грудиной, приступы удушья, подъем температуры до субфебрильных цифр (37,5°C). Лечился самостоятельно. Однако в ночь на 14.09 впервые в жизни развился сильный приступ удушья, купированный бригадой скорой медицинской помощи. Доставлен в стационар.

Из анамнеза известно, что длительно страдает хроническим обструктивным бронхитом с развитием диффузного пневмосклероза и эмфиземы легких, дыхательной недостаточности II функционального класса (ФК). В 1995 г. у больного дебютирует сахарный диабет типа 2, который вскоре стал инсулинзависимым, с лабильным течением. Перенес дважды эозинофильные пневмонии в 1996 и 1999 гг., разрешившиеся самостоятельно. В 1999 г. перенес инфаркт миокарда. В этом же году впервые диагностирована язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. В течение многих лет отмечает явления ринита по утрам. Следует отметить, что больной неоднократно был госпитализирован в кардиологическое отделение ЦКБ РАН, где определялся повышенный уровень эозинофилов (до 13%), спонтанно проходивший, однако на пике эозинофилии наблюдалось диффузное ухудшение состояния миокарда по данным ЭКГ с клиникой нестабильной стенокардии, а также предшествующее обострение "хронического обструктивного бронхита". До настоящей госпитализации больной ни разу не употреблял кромоны, М-холинолитики, β-агонисты.

При поступлении состояние удовлетворительное. Температура тела 36,5°C. Носовое дыхание затруднено. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, выслушиваются сухие рассеянные хрипы. Тоны сердца приглушены, систолический шум в т. Боткина и на верхушке, АД 140/80 мм рт.ст., пульс 72 удара в 1 мин. Печень, селезенка не увеличены, периферических отеков нет. Диабетическая полинейропатия (снижение чувствительности на дистальных участках кожи конечностей, гипер- и парестезии кожи, онемение кожи). Общий анализ крови: Hb 122 г/л, MCV 79 фл, MCH 29 пг, MCHC 365 г/л, Ht 33,4%, эр. $4,23 \cdot 10^{12}$ /л, тр. $225 \cdot 10^9$ /л, л. $7,0 \cdot 10^9$ /л, п. 3%, с. 59%, э. 9%, б. 0%, лимф. 18%, мон. 12%; СОЭ 20 мм/ч. В динамике нормализация числа эозинофилов. Общий анализ мочи: 1,018 г/мл, белок 0,033 г/л, сахара, ацетона нет, в осадке — единичные лейкоциты, клетки плоского эпителия в единичном количестве. В биохимическом анализе определяется повышенный уровень глюкозы до 10,8 мМ. Посев мокроты выявил рост *St. Haemolyticus*, а также грибы рода *Candida*. Общий IgE 81 МЕ/мл (норма до 100 МЕ/мл). На рентгенограмме органов грудной клетки признаки эмфиземы легких, диффузного пневмосклероза, расширение корня левого легкого. На компьютерной томограмме (КТ) органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений не обнаружено. Лимфоузлы средостения до 0,5×0,7 см, отграничены друг от друга. КТ-картина диффузного пневмосклероза, эмфиземы легких, атеросклероза грудного отдела аорты. На ЭКГ — ритм синусовый. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. Диффузные изменения миокарда. ФВД: ОФВ₁ 1,60 л (41,6%), ФЖЕЛ 2,19 л (44,7%), индекс Тиффно 73,0%. Исходно нарушение ФВД по смешанному типу с преобладанием обструк-

ции бронхов. Проба с тербуталином положительная: ОФВ₁ 2,98 л (77,6%), ФЖЕЛ 4,43 л (90,5%).

Проводилось лечение: альдецин 800 мкг/сут, в связи с недостаточной эффективностью заменен на фликсотид 500 мкг/сут; брикалин 300 мкг/сут, теотард 200 мг/сут, медовент 60 мг/сут, мономак 40 мг/сут, моноприл 10 мг/сут, верапамил 240 мг/сут, инсулины (протафан и хумалог) 48 ЕД/сут. На фоне проводимого лечения у больного достигнут положительный клинический эффект. Он выписан из клиники 29.09.01 с диагнозом: "бронхиальная астма, смешанная форма, среднетяжелого течения, медикаментозная ремиссия (при выписке). Хронический обструктивный бронхит, ремиссия. Эмфизема легких. Диффузный пневмосклероз. ДН II ФК. Сахарный диабет типа 2, инсулинзависимый, среднетяжелого течения в стадии декомпенсации. Диабетическая дистальная полинейропатия. Кардиопатия. Нефропатия. ИБС: стенокардия напряжения II ФК. Постинфарктный (1999 г.) и атеросклеротический кардиосклероз. НК I ФК. Артериальная гипертензия. ЦВБ: дисциркуляторная энцефалопатия".

С декабря 2001 г. до середины февраля 2002 г. больной отмечает появление уртикарных высыпаний, толерантных к антигистаминным препаратам, которые пациент связывает с употреблением цитрусовых. Утяжеляются и учащаются приступы бронхиальной астмы, что потребовало увеличить дозу фликсотида до 1000 мкг/сут. С января 2002 г. нарастает слабость, тошнота, появляется внезапная потливость, подъемы температуры до фебрильных цифр (до 38,6°C), снижение аппетита. Учащаются боли в области сердца, нарастает одышка. За это время потерял в массе тела до 10 кг.

Следующая госпитализация больного 26.02.02 в плановом порядке во II терапевтическое отделение ЦКБ РАН с диагнозом "лихорадка неясного генеза".

При осмотре состояние средней тяжести. Кожные покровы чистые, бледные, цианоз губ. Слизистые бледные. Зев чистый. Подкожные лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, несколько ослаблено слева на верхушке легкого. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Систолический шум на верхушке, в т. Боткина. Аппетит отсутствует. При пальпации болезненность в эпигастрии, печень перкуторно увеличена на 2 см от края реберной дуги, гладкая. В анализе крови: Hb 114 г/л, MCV 69 фл, MCH 26 пг, MCHC 373 г/л, Ht 30,6%, эр. $4,44 \cdot 10^{12}$ /л, тр. $469 \cdot 10^9$ /л, л. $11,9 \cdot 10^9$ /л, п. 1%, с. 41%, э. 35%, б. 0%, лимф. 20%, мон. 3%; СОЭ 58 мм/ч. В моче определяется белок до 0,06 г/л, сахар 0,3%, лейкоциты 8 в поле зрения, единичные цилиндры. Анализ мокроты — определяется больших размеров мицелий и споры дрожжеподобного грибка. Посев мокроты выявил рост *Acinetobacter sp.*, *St. epidermidis*, а также грибы рода *Candida*. В биохимическом анализе определяется повышенный уровень глюкозы до 7,35 мМ. На рентгенограммах 28.02.02 определяется инфильтрация верхней доли левого легкого.

В иммунологическом исследовании крови (до назначения системных ГКС) определяется повышение уровня С-РБ до 7,5 мг%, криопреципитины 2+, ревматоидный фактор 1/640 (!), анти-ДНК-АТ — 29 ед., циркулирующие иммунные комплексы — 60 ед., антинуклеарный фактор отрицательный. Антитела к описторхисам, трихинеллам, токсокарам, эхинококку не определяются. Уровень общего IgE 120 МЕ, титры специфических IgE не определяются. Скарификационные тесты с бытовыми, пищевыми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами отрицательные.

Больному назначены системные кортикостероиды (метипред 20 мг/сут) с постепенной отменой до 12 мг/сут. В процессе лечения метипредом утяжелилось течение сахарного диабета, что потребовало коррекции дозы инсулинов (протафан 28 ЕД/сут, хумалог 30 ЕД/сут). Отмечено снижение потребности в нитратах — до 10–20 мг изосорбиддинитрата в сутки, вплоть до симптоматического приема при стенокардии. Лечение включало также блокаторы H₂-рецепторов (ранитидин), верапамил 160 мг/сут, церу-

кал 30 мг/сутки, нистатин 2 000 000 ед/сут. На фоне приема системных ГКС потребность в бронходилатирующих препаратах исчезла. Топические стероидные препараты отменены.

В течение 5 сут наблюдалось обратное развитие легочного эозинофильного инфильтрата. На рентгенограмме от 07.03 затемнение в верхней доле не определяется. В анализе крови эозинофилия снизилась до 0%.

Больной выписан с клиническим улучшением. Рекомендовано постепенное снижение дозы метипреда до 4 мг/сут.

При осмотре через 3 мес состояние удовлетворительное. Отмечает улучшение самочувствия, качества жизни. Астматических приступов нет. Ангинозных болей нет. Увеличилась толерантность к физической нагрузке. Снизилась потребность в нитропрепаратах (кардикет 20 мг/сут). Потребности в ингаляционных бронходилатирующих препаратах за этот период нет. При индивидуальном контроле глюкозы крови показатели держались в пределах 8–12 мМ.

Объективно: кожные покровы без особенностей, патологических высыпаний нет. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичны, систолический шум в т. Боткина, АД 130/70 мм рт. ст., пульс 73 удара в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень +1 см от края реберной дуги. Периферических отеков нет. В анализе крови: Нв 130 г/л, МСV 75 фл, МСН 28,8 пг, МСНС 383 г/л, Нт 33,9%, эр. $4,51 \cdot 10^{12}$ /л, тр. $273 \cdot 10^9$ /л, л. $9,8 \cdot 10^9$ /л, п. 1%, с. 55%, э. 4%, б. 0%, лимф. 34%, мон. 6%; СОЭ 23 мм/ч. В биохимическом анализе определяется повышенный уровень глюкозы до 11,93 мМ, повышена фракция α_2 -глобулинов — 12,9%, понижена фракция γ -глобулинов — 10,9%. В иммунологическом исследовании крови (на фоне приема 4 мг метипреда) С-РБ 0,5 мг%, криопреципитины 2+, ревматоидный фактор отрицательный латекс-тест, анти-ДНК-АТ — 24 ед., циркулирующие иммунные комплексы — 60 ед., антинуклеарный фактор отрицательный. На ФВД: ОФV₁ 4,26 л (90,3%), ФЖЕЛ 6,18 л (79,3%), индекс Тиффно 68,93%, тест с вентолином положительный.

Больному рекомендовано продолжить принимать метипред 4 мг/сут.

В истории болезни выступает на первый план поздний дебют бронхиальной астмы без четкой связи с atopическим синдромом. Обращает на себя внимание ухудшение состояния с конца 1995 г., когда была диагностирована эозинофильная пневмония, дебют сахарного диабета, который приобрел агрессивное течение. В 1999 г. вновь рецидив эозинофильной пневмонии. В этот период происходит прогрессирование ишемической болезни сердца (инфаркт миокарда), а также дебют язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Хронические заболевания характеризуются ла-

бильностью течения в виде декомпенсации сахарного диабета, прогрессированием функционального класса стенокардии, нестабильности АД, и, наконец, дебют бронхиальной астмы. Для компенсации бронхообструктивного синдрома требуется назначение больших доз ингаляционных кортикостероидов. Течение бронхиальной астмы быстро прогрессирует, что требует повышение дозы топических стероидов. В клинике заболевания появляется кожный симптом — уртикарные высыпания, которые толерантны к антигистаминным препаратам и самостоятельно регрессируют на фоне возникшей лихорадки. Похудание больного в отсутствие инфекционного процесса может быть объяснено наличием системного заболевания, как одно из проявлений длительного течения острой фазы воспалительного процесса. (Наличие опухолевого процесса исключено проведением УЗ-исследования внутренних органов, КТ органов грудной клетки, проведением ирригоскопии.)

Наличие высокой эозинофилии, сочетающейся с повышением иммунологических показателей системного процесса, а также отсутствие клинически значимых титров специфических IgE-антител и общего уровня IgE-антител отвергает роль atopического синдрома в возникновении эозинофилии. Отсутствие антител к гельминтам, вызывающим висцеральные поражения, говорит в пользу непаразитарного происхождения эозинофилии.

Таким образом, анамнестические данные (дебют бронхиальной астмы, легочные эозинофильные инфильтраты, эозинофилия, а также наличие ринита и пищевой аллергической непереносимости продуктов), лабораторных исследований позволят поставить диагноз синдрома Чарджа–Стросса, подтвержденного иммунологическими исследованиями. Положительный эффект от проводимого лечения лишь подтверждает правильность диагноза.

Таким образом, сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующих легочных инфильтратов и высокой эозинофилии периферической крови требует дифференциального диагноза и дополнительного обследования пациента для исключения системного васкулита — синдрома Чарджа–Стросса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации для практикующих врачей. М.: Геотар-Мед.; 2001.
2. Насонова В. А. (ред.) Ревматические болезни. М.; 1997.
3. Сумароков А. В. (ред.) Внутренние болезни. М.; 1993.
4. Чучалин А. Г. Первичные легочные и системные васкулиты. Рус. мед. журн. 2001; 9 (21): 912–918.

Поступила 25.07.02