

# Особенности диагностического поиска при синдроме Черджа–Стросс. Клинический случай

А.С. Кузнецова<sup>✉1</sup>, С.И. Мельник<sup>2,3</sup>, П.В. Гаврилов<sup>2</sup>, К.В. Сергеев<sup>2</sup>, О.В. Трусова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

Синдром Черджа–Стросс (СЧС) – редкий системный васкулит, поражающий сосуды мелкого калибра, клинически проявляется в виде аллергического риносинусита, бронхиальной астмы (БА), эозинофилии, легочных инфильтратов. Причиной поздней диагностики является отсутствие специфических особенностей дебюта, постепенная манифестация клинических проявлений, типичная для системных заболеваний. Клинический случай описан с целью усовершенствовать знания врачей-педиатров и пульмонологов о роли диагностического поиска при СЧС для маршрутизации, наблюдения пациента и коррекции терапии. Мальчик 17 лет с диагнозом БА поступил в отделение пульмонологии для уточнения, верификации диагноза, подбора терапии. Проведены инструментальное и лабораторное исследование: компьютерная томография (КТ) показала «мигрирующие» инфильтраты обоих легких, что может соответствовать зонам эозинофильной инфильтрации; КТ полисинусита, полипоза воздухоносных полостей носа; функция внешнего дыхания – без патологии; антитела к миелопероксидазе – 14 Ед/мл (норма меньше 5), антитела к протеиназе-3 – 30 Ед/мл (норма меньше 5), антитела к сахаромикетам – 6,3–7,2 Ед/мл, эозинофилия – 12%, (абс. 840 кл/л), при повторном анализе – результат отрицательный. На основании критериев Американской коллегии ревматологов: БА, эозинофилия выше 10% (абс. 840 кл/л), риносинусит, мигрирующие инфильтрации, по данным мультиспиральной КТ органов грудной клетки установлен диагноз СЧС. Выписан на комбинированную терапию с высокими возрастными дозировками ингаляционных глюкокортикостероидов, на фоне которой состояние стабилизировалось, потребности в системных глюкокортикостероидах не возникло. Описанный клинический случай наглядно демонстрирует трудность и длительность диагностики СЧС из-за стадийности течения заболевания, частого (33% случаев) отсутствия лабораторных признаков васкулита (антитела к сахаромикетам – отрицательно) и значительной трудности верификации диагноза на ранних этапах. Диагноз предусматривает комплексный и междисциплинарный подходы к диагностике и лечению.

**Ключевые слова:** клинический случай, синдром Черджа–Стросс, васкулит, бронхиальная астма, педиатрия

**Для цитирования:** Кузнецова А.С., Мельник С.И., Гаврилов П.В., Сергеев К.В., Трусова О.В. Особенности диагностического поиска при синдроме Черджа–Стросс. Клинический случай. Педиатрия. Consilium Medicum. 2023;2:198–204. DOI: 10.26442/26586630.2023.2.202314

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## CASE REPORT

# Features of diagnostic search in Churg–Strauss syndrome. Case report

Alexandra S. Kuznetsova<sup>✉1</sup>, Svetlana I. Melnik<sup>2,3</sup>, Pavel V. Gavrillov<sup>2</sup>, Kirill V. Sergeev<sup>2</sup>, Olga V. Trusova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Saint Petersburg State Research Institute of Phthiisopulmonology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

Churg–Strauss syndrome is a rare systemic vasculitis affecting small-caliber vessels, which has characteristic clinical manifestations in the forms of allergic rhinosinusitis, bronchial asthma (BA), eosinophilia, and pulmonary infiltrates. The reason for late diagnostics is gradual manifestation of symptoms, that typical of systemic diseases. Improving the knowledge of pediatricians, pulmonologists about the role of diagnostic search in Churg–Strauss syndrome for further routing, monitoring and correction of patient therapy. A 17-year-old boy with BA was admitted to the pulmonology department for clarification, verification of the diagnosis, and selection of therapy. Instrumental and laboratory examination was carried out: on the computer tomography (CT) scan of the thoracic organs “migrating” infiltration of both lungs, based on laboratory data may correspond to eosinophilic zones. On the CT scan of the nasal sinuses polysinusitis, polyposis; external respiration function (spirometry) – no pathology; myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) – 14 U/ml (normal <5), anti-proteinase 3 anti-neutrophil ANCA – 30 U/ml (normal <5), anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies – 6.3–7.2 U/ml, eosinophilia (12%, abs 840 c). The result of the level of antibodies was negative later. Churg–Strauss syndrome was based on the American College of Rheumatology criteria: BA, eosinophilia >10% (abs 840), rhinosinusitis, migrating infiltrations on CT scan. He was discharged for asthma combination therapy with high age doses of inhaled corticosteroids. After treatment his condition improved, there was no need for systemic corticosteroids. The described clinical case clearly demonstrates the difficulty and duration of diagnosing Churg–Strauss syndrome due to the stage-by-stage course of the disease, the frequent (33% of cases) absence of laboratory evidence of vasculitis (ANCA-neg.) significant difficulty of verifying the diagnosis at early stages. The diagnosis provides for a comprehensive and interdisciplinary approach to diagnosis and treatment.

**Keywords:** clinical case, Churg–Strauss syndrome, vasculitis, bronchial asthma, pediatrics

**For citation:** Kuznetsova AS, Melnik SI, Gavrillov PV, Sergeev KV, Trusova OV. Features of diagnostic search in Churg–Strauss syndrome. Case report. Pediatrics. Consilium Medicum. 2023;2:198–204. DOI: 10.26442/26586630.2023.2.202314

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Кузнецова Александра Станиславовна – педиатр, врач – аллерголог-иммунолог, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: alexmorozova29@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1143-7895

Мельник Светлана Ивановна – зав. детским пульмонологическим отд-нием №4 ФГБУ СПб НИИФ, ассистент каф. педиатрии и детской кардиологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Гаврилов Павел Владимирович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., врач-рентгенолог ФГБУ СПб НИИФ. ORCID: 0000-0003-3251-4084

<sup>✉</sup>Alexandra S. Kuznetsova – Pediatrician, Allergist-Immunologist, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: alexmorozova29@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1143-7895

Svetlana I. Melnik – Department Head, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthiisopulmonology, Mechnikov North-Western State Medical University

Pavel V. Gavrillov – Cand. Sci. (Med.), Saint-Petersburg State Research Institute of Phthiisopulmonology. ORCID: 0000-0003-3251-4084

## Введение

Синдром Черджа–Стросс (СЧС), также называемый эозинофильным гранулематозом с полиангиитом, – редкий (2–38 случаев на 1 млн) [1–3] системный васкулит, поражающий сосуды мелкого калибра и клинически проявляющийся в виде аллергического риносинусита, бронхиальной астмы (БА), эозинофилии, легочных инфильтратов [4]. Органами-мишенями, как правило, являются легкие, кожа, придаточные пазухи носа, кардиоваскулярная система, почки, периферическая и центральная нервные системы, суставы и желудочно-кишечный тракт [2, 3].

Согласно Американскому колледжу ревматологии [3] в настоящее время выделяют 6 классификационных критериев СЧС: БА; эозинофилия более 10%; моно-, полинейропатия; мигрирующие легочные инфильтраты, обнаруженные рентгенологически; синуситы; гистологическая картина васкулита с экстравазкулярной эозинофилией. Для постановки диагноза достаточно наличия 4 из 6 критериев. Положительный тест на антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) присутствует в 40–60% случаев, но не является ни чувствительным, ни специфичным.

Причина поздней диагностики – постепенная манифестация клинических проявлений, типичных для системных заболеваний. СЧС редко встречается у детей и подростков, однако у детей заболевание чаще протекает более агрессивно, с выраженными легочными и сердечно-сосудистыми проявлениями [5–7].

## Этиология и патогенез

Этиология СЧС неизвестна. К наиболее вероятным причинам в настоящее время относят воздействие инфекционных факторов в сочетании с генетической предрасположенностью [8]. Точный патогенез также до сих пор неизвестен. Считается, что в основе заболевания лежат нарушение иммунных функций организма и генетические факторы [8]. Примерно у 40–60% пациентов выявляются АНЦА, однако неизвестно, играют ли они патогенную роль в развитии заболевания или являются одним из проявлений [9–12].

Наряду с повышением уровня АНЦА СЧС характеризуется также другими нарушениями функций иммунной системы. Аллергические проявления (БА, аллергический ринит, как правило, положительные кожные пробы) говорят о преобладании уровня Т-хелперов (Th) 2-го типа [13]. Легочный ангиоцентрический гранулематоз предполагает повышенный иммунитет Th1. Нарушение функции эозинофилов, по-видимому, связано со снижением апоптоза эозинофилов [14]. Измененный гуморальный иммунитет подтверждается гипергаммаглобулинемией (особенно иммуноглобулин – Ig E) и выявлением ревматоидного фактора у некоторых пациентов. В качестве генетической предрасположенности выступает корреляция между HLA-DRB4 и HLA-DRB1\*07 и частотой выявления СЧС [15].

## Информация об авторах / Information about the authors

**Сергеев Кирилл Владимирович** – детский пульмонолог-аллерголог ФГБУ СПб НИИФ

**Трусова Ольга Валерьевна** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: o-try@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0854-1536

## Патофизиология

Для заболевания характерна стадийность. На I стадии наблюдается постепенное развитие симптомов БА, аллергического ринита, синусита, проявлений лекарственной непереносимости, без периферической эозинофилии. На II стадии развивается инфильтрация тканей в виде эозинофильной пневмонии или гастроэнтерита в сочетании с периферической эозинофилией более 10%. На III стадии СЧС характеризуется развитием системного некротизирующего васкулита с геморрагическими или язвенно-геморрагическими высыпаниями на коже конечностей [4, 16, 17]. Как правило, гистологические данные СЧС из любого пораженного органа включают в себя следующие проявления [18–20]:

- эозинофильную инфильтрацию;
- обширные области некроза;
- эозинофильный гигантоклеточный васкулит, в частности мелких артерий и вен;
- интерстициальные и периваскулярные некротизирующие гранулемы.

### Патоморфологические изменения в органах-мишенях:

- В легких могут наблюдаться БА, эозинофильная пневмония, экстравазкулярные гранулемы или васкулит (поражающий артерии, вены или капилляры). В некоторых случаях воспалительные поражения распространяются вдоль плевры и междолевых перегородок. Сосудистые инфильтраты, как правило, состоят из эозинофильных инфильтратов, эпителиоидных гистиоцитов, многоядерных гигантских клеток и/или нейтрофилов. Может наблюдаться диффузное легочное кровотечение [21].
- В почках чаще всего встречаются некротический серповидный гломерулонефрит, но также может наблюдаться эозинофильный интерстициальный нефрит, мезангиальный гломерулонефрит и очаговый сегментарный гломерулосклероз [22].
- Эндомиокардиальные биопсии обычно выявляют эозинофильную инфильтрацию и эндомиокардит [23].
- Биопсия кожи часто выявляет лейкоцитокластический васкулит с эозинофильной инфильтрацией. Также могут отмечаться папиллярные гранулемы и/или эозинофильная инфильтрация кожных нервных волокон [24].

## Этапы болезни

Клинические признаки СЧС обычно развиваются в течение нескольких последовательных этапов, хотя эти фазы не всегда четко различимы [25, 26]:

- Продромальная фаза. Чаще возникает у людей во втором и третьем десятилетиях жизни, характеризуется атопическим заболеванием, аллергическим ринитом и астмой.
- Фаза эозинофильного воспаления. Включает эозинофилию периферической крови и эозинофильную инфильтрацию множества органов, особенно легких и

**Kirill V. Sergeev** – Pediatric Pulmonologist-Allergist, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

**Olga V. Trusova** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: o-try@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0854-1536

желудочно-кишечного тракта. Почти у 40% пациентов присутствуют изменения по типу «матового стекла» в легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК), астма и периферическая эозинофилия, до развития системного васкулита (полиангиит).

- Васкулитная фаза. В третьем и четвертом десятилетиях жизни часто возникает опасный для жизни системный васкулит средних и мелких сосудов, который часто ассоциируется с сосудистым и внесосудистым гранулематозом.

### Диагностика

Решающее значение в диагностике принадлежит детальному обследованию пациента и выявлению патогномичных симптомов. Подтверждение СЧС требует целенаправленного поиска поражения респираторного тракта с обязательным проведением риноскопии, компьютерной томографии (КТ) придаточных пазух и легких, поскольку даже выраженные изменения в придаточных пазухах и тяжелое поражение легких с множественными инфильтратами с деструкцией могут протекать бессимптомно или сопровождаться скудной клинической симптоматикой.

В 1990 г. Американский колледж ревматологии установил 6 критериев классификации СЧС у пациента с подтвержденным васкулитом. Наличие 4 или более критериев имело чувствительность 85% и специфичность к СЧС 99,7% [27] (табл. 1):

- астма (свистящие хрипы в анамнезе или диффузные высокочастотные хрипы на выдохе);
- более 10% эозинофилов в периферической крови;
- мононейропатия (включая нейропатию нескольких нервов) или полинейропатия;
- мигрирующие или транзиторные легочные затемнения, обнаруженные рентгенологически;
- аномалии развития придаточных пазух;
- биопсия, содержащая кровеносный сосуд, показывающая скопление эозинофилов во внесосудистых областях.

В 2022 г. классификационные критерии были пересмотрены. Для постановки диагноза достаточно 6 баллов и больше.

**МСКТ ОГК.** Для СЧС наиболее типичными изменениями в легких являются участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», расположенные периферически. Отмечают также мигрирующий характер данных зон уплотнения. Следует отметить, что КТ-семиотика данного заболевания не является специфичной и встречается при огромном количестве заболеваний (вирусные инфекции, гиперчувствительный пневмонит, неспецифическая интерстициальная пневмония и многие другие). Для СЧС нехарактерны полости распада. Возможны появление жидкости в плевральной полости (эозинофильный плеврит) и умеренное увеличение внутригрудных лимфатических узлов. Сочетание визуализации участков уплотнения по типу «матового стекла», расположенных в периферических отделах, с эозинофилией тоже не дает достоверности для постановки диагноза, поскольку может встречаться как при идиопатической хронической эозинофильной пневмонии, так и при СЧС.

Достаточно типично сочетание участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с КТ-признаками

Таблица 1. Классификационные критерии Американского колледжа ревматологии 2022 [27]			
Table 1. American College of Rheumatology classification criteria 2022 [27]			
Нозологическая форма	Критерии	Характеристика	Количество баллов
<i>Чувствительность 85% и специфичность 99%</i>			
<i>Клинические критерии</i>			
СЧС	БА	Затруднение дыхания или диффузные хрипы при выдохе	+3
	Патология придаточных пазух носа	Полипы	+3
	Моно- или полинейропатия	Мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу «перчаток и чулок»	+1
	<i>Лабораторные и инструментальные критерии</i>		
	Эозинофилия	Эозинофилия больше $1 \times 10^9/\text{л}$	+5
	Экстраваскулярная эозинофилия по данным биопсии	Скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве	+2
	АНЦА/ протеиназа 3-АНЦА	Выявление положительного титра	-3
Гематурия	–	-1	

синусита или полипами в пазухах носа. Сочетание поражения легких с поражением пазух носа дает 2 признака из 4 необходимых для постановки диагноза. Следует отметить, что идиопатической эозинофильной пневмонии может сопутствовать хронический синусит в отсутствие других системных проявлений процесса [28–30]. МСКТ придаточных пазух выявляет утолщение слизистой оболочки придаточных пазух и носа, наличие полипов в носу и отсутствие костной эрозии [29]. Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) соответствуют таковым при БА. У некоторых пациентов отмечают необратимый компонент бронхиальной обструкции. В дальнейшем при вовлечении в патологический процесс паренхимы легких показатели объема легких (например, общей жизненной емкости) могут быть уменьшены [25].

**Биопсия.** Гистологическое подтверждение СЧС желательно, но не всегда возможно. Местом взятия биоптата может быть кожа, почка, периферический нерв, слезная железа, конъюнктив и др. Биопсию легкого проводят по результатам МСКТ из области очага инфильтрации при условии вовлечения паренхимы легкого [31].

### Дифференциальная диагностика

Основными заболеваниями, которые необходимо учитывать при дифференциальной диагностике СЧС, являются аспириновая астма, эозинофильная пневмония, аллергический бронхолегочный аспергиллез, гиперэозинофильный синдром (ГЭС), гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) и микроскопический полиангиит.

- Аспириновая астма – респираторное заболевание, индуцированное ацетилсалициловой кислотой, проявляющееся астмой, хроническим полипозными риносинуситом и реакцией на ацетилсалициловую кислоту и другие нестероидные противовоспалительные препараты, ингибирующие циклооксигеназу-1 [32].

- Хроническая эозинофильная пневмония. Обычно лишена гранулем при биопсии и не затрагивает другие органы, кроме легкого [21].
- Аллергический бронхолегочный аспергиллез является еще одной причиной астмы, рентгенологически выявляются изменения в легких и эозинофилия, при этом он не поражает другие органы [33].
- ГЭС. В то время как у некоторых пациентов с ГЭС может возникнуть кашель, у небольшого числа лиц есть легочные инфильтраты, и астма встречается редко. Когда невозможно провести четкую дифференциацию по клиническим признакам, молекулярное тестирование мутации *FIP1L1/PDGFRalpha* может быть полезным, поскольку это наводит на мысль о ГЭС [34].
- Другие васкулиты: гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит и СЧС могут влиять на легкие, хотя степень эозинофилии и астма типичны для СЧС и обычно не наблюдаются при двух других заболеваниях [35].
- Лекарственно-индуцированная эозинофилия, токсокароз, стронгилоидоз, ВИЧ и паранеопластическая эозинофилия подлежат дифференциальной диагностике с СЧС. В зависимости от путешествий пациента, места жительства, анамнеза заболевания и характера симптомов может быть целесообразным серологическое тестирование на токсокароз и стронгилоидоз и/или эмпирическое лечение, тестирование на ВИЧ-инфекцию, уровень В12 и триптазы в сыворотке [36].

### Оценка тяжести течения

Для оценки активности заболевания у пациентов с СЧС и другими васкулитами разработана Пятифакторная шкала (Five-Factor Score – FFS) [37]:

- возраст больше 65 лет;
- сердечная недостаточность;
- поражение желудочно-кишечного тракта;
- почечная недостаточность [стабилизированная пиковая концентрация креатинина в плазме больше 1,7 мг/дл (150 мкмоль/л)];
- отсутствие проявлений заболеваний уха, носа и горла (их наличие связано с лучшим прогнозом).

Каждый фактор дает 1 балл. Оценка FFS варьируется от 0 до 2: 0 дается, когда ни один из факторов не присутствует, 1 – для одного фактора и 2 – для двух или более факторов, что позволяет спрогнозировать течение заболевания и определиться с тактикой терапии.

### Терапия

Первичная терапия СЧС – это системные глюкокортикоиды (ГК), которые являются основой для лечения СЧС. В случае признаков системного васкулита лечение начинают с преднизолона (или его эквивалента) в дозе от 0,5 до 1 мг/кг в день. Более высокую дозу используют для пациентов с более тяжелым васкулитом (например, надвигающейся дыхательной недостаточностью, поражением сердца, гломерулонефритом, невропатией). При остром полиорганном заболевании внутривенное введение ГК (например, метилпреднизолона по 1 г в день в течение 3 дней) используют для начальной терапии, после чего их принимают внутрь [38].

Дополнительные иммуносупрессивные препараты (циклофосфамид, азатиоприн) обычно добавляют для пациентов с более распространенным или рефрактерным заболеванием и для тех, у кого болезнь усиливается по мере уменьшения дозирования системных ГК [39]. После индукции ремиссии с помощью циклофосфамидной терапии и ГК (обычно через 6–12 мес) пациенты переходят на поддерживающую терапию менее токсичными иммуносупрессивными препаратами, обычно азатиоприном или метотрексатом, в сочетании с уменьшающейся дозой ГК. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия обычно продолжается от 12 до 18 мес. Длительная поддерживающая терапия может быть оправданна у пациентов с множественными рецидивами. Ингаляционные ГК обычно используют для контроля заболеваний дыхательных путей [40].

### Оценка эффективности лечения

Мониторинг развития рецидива и ответа на лечение лучше всего производить путем отслеживания симптомов, количества эозинофилов, спирометрии и других измененных лабораторных показателей. Рентгенологические проявления могут оставаться стабильными или быстро регрессировать при лечении ГК. Функцию почек следует контролировать с помощью анализа мочи и измерения уровня креатинина в сыворотке [41]. Сохранение АНЦА при СЧС может быть маркером основного заболевания, но, по-видимому, неадекватно отражает его активность и, таким образом, не может быть использовано само по себе для определения изменений в терапии.

### Клинический случай

В отделение №4 ФГБУ СПб НИИФ поступил пациент 17 лет с жалобами на малопродуктивный кашель до четырех эпизодов в сутки. Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне токсикоза I триместра. Роды физиологические. Закричал сразу же. Масса при рождении – 3000 г, длина – 52 см. По шкале Апгар – 8/9 баллов. До 1,5 года находился на грудном вскармливании. Введение прикормов – по возрасту. Темпо-ростовые прибавки – по возрасту. Профилактические прививки сделаны соответственно национальному календарю. Перенесенные заболевания: ОРВИ, ветряная оспа в 6 лет, отмечен эпизод длительного кашля около 6 мес, причину которого выяснить не удалось.

В 2013 г. (в 11 лет) госпитализирован в Российскую детскую клиническую больницу с жалобами на периодические боли в животе, установлены диагнозы – «язвенная болезнь желудка», «эрозивный гастродуоденит», «дисфункция билиарного тракта» (на фиброгастродуоденоскопии – эрозивно-язвенная гастропатия, множественные эрозии и язвы антрального отдела желудка). Состоит на учете у гастроэнтеролога с диагнозом хронического гастрита.

**Аллергоанамнез.** Наследственность по атопии отягощена – у деда по материнской линии аллергический ринит. Проявления атопического дерматита – с 6 мес, провоцирующим фактором считают введение прикорма. Последнее обострение атопического дерматита отмечено в 1 год. Проявления крапивницы, ангионевротического отека, лекарственной аллергии отрицают. Отмечают затяжные риниты на фоне нормальной температуры. Сезонности проявлений нет. Контакт с пылью – без патологических реакций. При контакте с животными отмечают кашель.

Болен с ноября 2017 г. (с 15 лет), когда температура тела повысилась до фебрильных цифр, появился кашель (отца и младшего брата госпитализировали с диагнозом пневмонии). Получал лечение в амбулаторных и стационарных условиях (отделение респираторных инфекций РДКБ): кларитромицин, цефазолин, ингаляции комбинированным препаратом ипратропия бромид + фенотерол (Беродуал) и будесонид (Пульмикорт) до 1500 мкг/сут, на фоне которых нормализовалась температура тела, но сохранялся кашель. После выписки из стационара в мазке из зева выделены грибы *Candida albicans*, вследствие чего назначены офлоксацин и флуконазол.

Ввиду сохраняющегося сухого кашля 11.01.2018 подростка госпитализировали в Республиканский центр пульмонологической помощи п. Фиагдон, где, со слов, ему стало хуже: присоединились одышка и свистящее дыхание. В общем анализе крови (ОАК) повышен уровень гемоглобина и эритроцитов, базофилов, эозинофилов (14%, 900 клеток). При исследовании ФВД – значительное нарушение проходимости дыхательных путей. На рентгенограмме ОГК – усиление легочного рисунка.

С жалобами на частый, навязчивый, малопродуктивный кашель, усиливающийся по ночам и в утренние часы, а также одышку 07.02.2018 госпитализирован в отделение пульмонологии РДКБ. При физикальном исследовании органов дыхания – рассеянные сухие хрипы. В ОАК – повышение уровня гемоглобина, эритроцитов, эозинофилия (12%, 840 клеток). ФВД – вентиляционные нарушения обструктивной природы, бронхоспазм мелких бронхов. На рентгенограмме – повышение прозрачности легочных полей. В результате лечения (антибактериальная терапия, ингаляции Беродуал + Пульмикорт до 1000 мкг/сут) кашель купирован, хрипов нет, 17.02.2018 пациент выписан.

Госпитализирован 26.06.2018 с жалобами на приступообразный кашель, одышку. При аускультации – сухие свистящие хрипы на выдохе. В ОАК – повышение уровня гемоглобина, эозинофилия (9%, 585 клеток). Серологическое исследование выявило антитела класса G к антигену коклюшного токсина. На рентгенограм-

**Рис. 1.** МСКТ ОГК, аксиальная плоскость, легочное окно. Визуализируются единичные субплеврально расположенные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», асимметричные (больше справа).

**Fig. 1.** Multislice computed tomography (MSCT) of the chest, axial plane, pulmonary window. Single subpleural areas of pulmonary tissue consolidation are visualized as "frosted glass," asymmetrical (more on the right side).



**Рис. 2.** МСКТ придаточных пазух носа, аксиальная плоскость. Визуализируются тотальное заполнение массами мягкой плотности фронтального синуса, основного синуса, ячеек решетчатой кости. Выраженное полиповидное утолщение слизистой с субтотальным заполнением обоих верхнечелюстных синусов.

**Fig. 2.** MSCT of the paranasal sinuses, axial plane. Frontal, sphenoid, and ethmoid sinuses are totally filled with masses of soft tissue density. Pronounced polypoid thickening of the mucosa with subtotal filling of both maxillary sinuses.



ме ОГК – легочные поля повышенной пневматизации; на спирограмме – нарушение вентиляционной ФВД, обусловленное обструктивно-рестриктивной патологией. Верифицирован диагноз БА с эозинофильным воспалением воздухоносных путей. Выписан из стационара 06.07.2018 в удовлетворительном состоянии. Рекомендована базисная терапия в виде комбинированного препарата формотерол + будесонид (Симбикорт Турбухалер) 80/4,5 мкг по 1 дозе 2 раза в день 1 мес. Самочувствие на фоне терапии удовлетворительное, но кашель сохранялся.

В связи с прекращением ингаляций Симбикорта 04.08.2018 появились сухой кашель и одышка. Госпитализирован с выраженными признаками интоксикации (фебрильной лихорадкой). Аускультативно – сухие свистящие хрипы по всем легочным полям. В ОАК – повышение уровня гемоглобина, эозинофилия (14%, 910 клеток). Общий IgE – 567 МЕ/мл (норма – до 200,0 МЕ/мл). На спирограмме – вентиляционная ФВД не нарушена, проба с бронхолитиком положительная – вы-

явлен бронхоспазм крупных и средних бронхов. На фоне лечения ингаляциями препарата Беродуал + Пульмикорт до 2000 мкг/сут, мидекаминином, внутривенная инфузионная терапия 2,4% Эуфиллином, преднизолоном из расчета 1 мг/кг, состояние улучшилось. Выписан 20.08.2018 с рекомендацией продолжить ингаляции Симбикорта 80/4,5 мкг по 1 дозе 2 раза в день.

Госпитализирован в ноябре 2018 г. При обследовании выявлялось стойкое увеличение уровня общего IgE, стойкая эозинофилия (14%, 950 клеток), повышение уровня эритроцитов и гемоглобина. Для дополнительного лабораторно-инструментального исследования с целью окончательной верификации направлен на госпитализацию, где находился с 30.01.2019 по 15.02.2019. При повторной томографии выявлены множественные очаги уплотнения в легочной паренхиме от 3 до 25 мм. На основании наличия антител IgG к *Aspergillus fumigatus* трактовался как пациент с диагнозом «аллергический бронхолегочный аспергиллез», рекомендована терапия вориконазолом в течение 3 мес.

Последняя госпитализация в РДКБ с 22.03.2019 по 04.04.2019 (медицинская документация не предоставлена). Рекомендована базисная терапия тиотропия бромидом по 2,5 мкг 2 дозы 1 раз в день вечером, ингаляции будесонида по 500 мкг 2 раза в день, которую ребенок получал до госпитализации в ФГБУ НИИФ. Во время госпитализации проведена МСКТ ОГК (рис. 1) и МСКТ придаточных пазух носа (рис. 2).

Выполнено исследование ФВД (данных о нарушениях проходимости не выявлено); произведено иммунологическое исследование: антитела к миелопероксидазе – 14 Ед/мл (норма – меньше 5), антитела к протеиназе-3 – 30 Ед/мл (норма – меньше 5), антитела к сахаромицетам – 6,3–7,2 Ед/мл. В клиническом анализе крови отмечена абсолютная эозинофилия. Ребенка проконсультировали ревматолог, аллерголог-иммунолог, оториноларинголог.

В ходе обследования у пациента с тяжелой БА, полипозным риносинуситом, эозинофилией более 10% (абс. 840 кл/л), мигрирующими инфильтрациями по данным МСКТ ОГК заподозрен диагноз СЧС. С учетом ингаляционной терапии в условиях стационара и стабилизации физикальных данных принято решение о проведении в дальнейшем комбинированной терапии с высокими возрастными дозировками ингаляционных глюкокортикостероидов. От терапии системными глюкокортикостероидами до получения результатов дообследования решено воздержаться (повторный анализ на АНЦА, суточная потеря белка, эхокардиография, решение вопроса о биопсии).

## Заключение

Описанный клинический случай наглядно демонстрирует трудность диагностики СЧС ввиду отсутствия специфических особенностей дебюта заболевания, частого (в 33% случаев) отсутствия лабораторных признаков васкулита (анализ на АНЦА отрицательный) и практической невозможности верификации диагноза на ранних этапах. В данном случае диагноз поставлен через 17 мес после дебюта клинической симптоматики. Конкурирующие диагнозы требуют порой тщательного анализа клинической картины в целом и результатов инструментальных исследований, чтобы все выявленные синдромы «сложились» в единый диагноз, что демонстрирует данный клинический пример.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи. А.С. Кузнецова – разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, их отбор, обследование и динамическое наблюдение пациента, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; С.И. Мельник – разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания статьи; П.В. Гаврилов – анализ и интерпретация данных, описание инструментальных

диагностических методов исследования; К.В. Сергеев – разработка дизайна исследования, обследование и динамическое наблюдение пациента, анализ и интерпретация данных; О.В. Трусова – разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors were equally involved in the preparation of the article: developing the conceptualizing the article, data collection and analysis, writing, editing, reviewing and approving the text of the article. AS Kuznetsova – development of the study design, literature review on the study topic and selection of publications, examination and follow-up of the patient, data analysis and interpretation, manuscript writing; SI Melnik – development of the study design, review of the critical content of the article; PV Gavrillov – data analysis and interpretation, description of instrumental diagnostic methods used in the study; KV Sergeyev – development of the study design, examination and follow-up of the patient, data analysis and interpretation; OV Trusova – development of the study design, review of the critical content of the article.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

**Consent for publication.** The authors obtained written consent from the patient's legal representatives to analyze and publish medical data and photographs.

## Литература/References

1. Watts RA, Lane S, Scott DG. What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19(2):191-207. DOI:10.1016/j.berh.2004.11.006
2. Ntatsaki E, Watts RA, Scott DG. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36(3):447-61. DOI:10.1016/j.rdc.2010.04.002
3. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, 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. DOI:10.1002/art.1780330806
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. DOI:10.1002/art.37715
5. Zwerina J, Eger G, Englbrecht M, et al. Churg–Strauss syndrome in childhood: a systematic literature review and clinical comparison with adult patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;39(2):108-15. DOI:10.1016/j.semarthrit.2008.05.004
6. Gendelman S, Zeff A, Spalding SJ. Childhood-onset eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg–Strauss syndrome): a contemporary single-center cohort. *J Rheumatol.* 2013;40(6):929-35. DOI:10.3899/jrheum.120808
7. Iudici M, Puéchal X, Pagnoux C, et al. Brief Report: Childhood-Onset Systemic Necrotizing Vasculitides: Long-Term Data from the French Vasculitis Study Group Registry. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1959-65. DOI:10.1002/art.39122
8. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, et al. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg–Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):3159-66. DOI:10.1002/art.22834
9. Conron M, Beynon HL. Churg–Strauss syndrome. *Thorax.* 2000;55(10):870-7. DOI:10.1136/thorax.55.10.870
10. Sada KE, Amano K, Uehara R, et al. A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss) in Japan. *Mod Rheumatol.* 2014;24(4):640-4. DOI:10.3109/14397595.2013.857582

11. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg–Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2926–35. DOI:10.1002/art.21250
12. Lyons PA, Peters JE, Alberici F, et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun.* 2019;10(1):5120. DOI:10.1038/s41467-019-12515-9
13. Schmitt WH, Csernok E, Kobayashi S, et al. Churg–Strauss syndrome: serum markers of lymphocyte activation and endothelial damage. *Arthritis Rheum.* 1998;41(3):445–52. DOI:10.1002/1529-0131(199803)41:3<445::AID-ART10>3.0.CO;2-3
14. Hellmich B, Ehlers S, Csernok E, Gross WL. Update on the pathogenesis of Churg–Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(6 Suppl. 32):S69–77.
15. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, et al. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg–Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):3159–66. DOI:10.1002/art.22834
16. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum.* 1997;40(2):371–80. DOI:10.1002/art.1780400222
17. Nataraja A, Mukhtyar C, Hellmich B, et al. Outpatient assessment of systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(4):713–32. DOI:10.1016/j.berh.2007.01.004
18. Churg A. Recent advances in the diagnosis of Churg–Strauss syndrome. *Mod Pathol.* 2001;14(12):1284–93. DOI:10.1038/modpathol.3880475
19. Katzenstein AL. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg–Strauss syndrome in the lung. A review. *Am J Clin Pathol.* 2000;114(5):767–72. DOI:10.1309/F3FW-J8EB-X913-G1RJ
20. Lie JT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1074–87. DOI:10.1002/art.1780330804
21. Huetto-Perez-de-Heredia JJ, Dominguez-del-Valle FJ, Garcia E, et al. Chronic eosinophilic pneumonia as a presenting feature of Churg–Strauss syndrome. *Eur Respir J.* 1994;7(5):1006–8.
22. Clutterbuck EJ, Evans DJ, Pusey CD. Renal involvement in Churg–Strauss syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;5(3):161–7. DOI:10.1093/ndt/5.3.161
23. Neumann T, Manger B, Schmid M, et al. Cardiac involvement in Churg–Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medicine (Baltimore).* 2009;88(4):236–43. DOI:10.1097/MD.0b013e3181af35a5
24. Kawakami T, Soma Y, Kawasaki K, et al. Initial cutaneous manifestations consistent with mononeuropathy multiplex in Churg–Strauss syndrome. *Arch Dermatol.* 2005;141(7):873–8. DOI:10.1001/archderm.141.7.873
25. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg–Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1984;63(2):65–81. DOI:10.1097/00005792-198403000-00001
26. Pagnoux C, Guillevin L. Churg–Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(1):21–8. DOI:10.1097/BOR.0b013e328333390b
27. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(3):386–92. DOI:10.1002/art.41982
28. Szczeklik W, Sokolowska B, Mastalerz L, et al. Pulmonary findings in Churg–Strauss syndrome in chest X-rays and high resolution computed tomography at the time of initial diagnosis. *Clin Rheumatol.* 2010;29(10):1127–34. DOI:10.1007/s10067-010-1530-3
29. Бекетова Т.В., Волков М.Ю. Международные рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом – 2015. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(2):129–37 [Beketova TV, Volkov MYu. The 2015 International guidelines for the diagnosis and treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(2):129–37 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-129-137
30. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM "O" P). *Medicine (Baltimore).* 1998;77(5):299–312. DOI:10.1097/00005792-199809000-00001
31. Seccia V, Baldini C, Latorre M, et al. Focus on the Involvement of the Nose and Paranasal Sinuses in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg–Strauss Syndrome): Nasal Cytology Reveals Infiltration of Eosinophils as a Very Common Feature. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;175(1-2):61–9. DOI:10.1159/000484602
32. Ameratunga R, Steele R. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss vasculitis) presenting as Samter's triad. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(1):280–2. DOI:10.1016/j.jaip.2017.07.006
33. Akuthota P, Weller PF. Eosinophilic pneumonias. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(4):649–60. DOI:10.1128/CMR.00025-12
34. Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):607–12.e9. DOI:10.1016/j.jaci.2012.02.019
35. Loricera J, Blanco R, Ortiz-Sanjuán F, et al. Single-organ cutaneous small-vessel vasculitis according to the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides: a study of 60 patients from a series of 766 cutaneous vasculitis cases. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(1):77–82. DOI:10.1093/rheumatology/keu295
36. Klion AD, Ackerman SJ, Bochner BS. Contributions of Eosinophils to Human Health and Disease. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:179–209. DOI:10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032756
37. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore).* 2011;90(1):19–27. DOI:10.1097/MD.0b013e318205a4c6
38. Sinico RA, Bottero P. Churg–Strauss angiitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23(3):355–66. DOI:10.1016/j.berh.2009.02.004
39. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg–Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum.* 2001;44(3):666–75. DOI:10.1002/1529-0131(200103)44:3<666::AID-ANR116>3.0.CO;2-A
40. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343–73. DOI:10.1183/09031936.00202013
41. Bircik R, Schmitt WH, Kaelsch IA, van der Woude FJ. Serial ANCA determinations for monitoring disease activity in patients with ANCA-associated vasculitis: systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(1):15–23. DOI:10.1053/j.ajkd.2005.09.022

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.04.2023