

Д. Л. Виноградов\*, Ю. Е. Виноградова

Кафедра госпитальной терапии № 2 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, г. Москва

# СИНДРОМ ЧАРДЖ-СТРОССА В СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ. 20 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ

## Резюме

Впервые приводится описание сочетания синдрома Чардж-Стросса с аутоиммунной тромбоцитопенией. Заболевание отличается многолетним течением, медленным, но упорным прогрессированием и рефрактерностью к стандартным видам иммуносупрессивной терапии. Впервые с положительным результатом применялось длительное лечение иммуносупрессивным дипептидом Тимодепрессином.

**Ключевые слова:** ANCA-ассоциированный васкулит, синдром Чардж-Стросса, CSS, тромбоцитопения, иммуносупрессивная терапия, Тимодепрессин, неэффективная спленэктомия

## Abstract

The description of a rare combination syndrome Churg-Strauss syndrome (CSS) with autoimmune thrombocytopenia. The disease is characterized by slow progression and refractory to standard types of immunosuppressive therapy. The first positive results are used prolonged courses of immunosuppressive of dipeptide thymodepressin

**Key words:** ANCA-associated vasculitis, Churg-Strauss syndrome, CSS, thrombocytopenia, immunosuppressive therapy, thymodepressin, splenectomy without effect

AAVs — ANCA-ассоциированные васкулиты, CSS — синдром Чардж-Стросса, ТД — тимодепрессин

## Введение

Синдром Чардж-Стросса (CSS) впервые был описан в 1951 г Churg и Strauss [3]. CSS, согласно последним классификациям, относится к васкулитам с наличием антител против нейтрофилов (ANCA-ассоциированным васкулитам -AAVs) [4]. AAVs представляют собой гетерогенную группу аутоиммунных заболеваний, к которым относятся гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), микроскопический полиангиит и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, описанный как синдром Чардж-Стросса (Churg-Strauss syndrome — CSS). Последний отличается от других васкулитов такого типа наличием эозинофилии и астмы. Около 40% пациентов с CSS имеют антитела к нейтрофилам (являются ANCA-положительными).

В патогенезе CSS большую роль играют Т-хелперы 2 типа (Th2), продуцирующие ряд цитокинов, в том числе, интерлейкин-5 (IL-5) стимулирующий выработку фактора роста эозинофилов [5].

Клинически симптомы CSS развиваются постепенно. Выделяют 3 стадии развития болезни:

*Первая* — аллергическая — с проявлениями в виде астмы, аллергического ринита, синусита.

*Вторая* — эозинофильная — кроме увеличения эозинофилов в мокроте и периферической крови, наблюдается повышение температуры, похудание, ночная потливость, кашель, боли в животе и кровотечения из ЖКТ.

*Третья* стадия, кроме вышеперечисленных симптомов, включает системный васкулит, проявляющийся целым рядом симптомов — боль и отечность суставов, эозинофильные инфильтраты в легких, периферическая нейропатия, диарея, тошнота, одышка, бронхиальная астма, кровохарканье, боли в грудной клетке, сердечная недостаточность, гематурия, сыпь и язвы на коже.

Основные диагностические критерии включают эозинофилию, бронхиальную астму, мигрирующие легочные инфильтраты, тканевую эозинофилию, синуситы, поли- или мононейропатию [6].

Лечение CSS связано с применением глюкокортикоидов и цитостатических иммунодепрессантов, а также, в тяжелых случаях, ритуксимаба [7,8].

\*Контакты. E-mail: wind007@mail.ru. Телефон: (916) 431-86-20

## Клинический случай сочетания CSS с аутоиммунной тромбоцитопенией

Пациентка Т. Начало заболевания в возрасте 40 лет. В начале 80-х гг. у пациентки появились аллергические реакции на укусы насекомых и, в этот же период, явления риносинусита с образованием множественных полипов слизистой носовых ходов. В дальнейшем эти симптомы были отнесены к первым проявлениям заболевания. В 1984 г., 1988 и 1991 г. производились повторные полипотомии. Далее в 90-е гг. полипы рецидивировали до максимального размера 0,5 см.

В 1985 г. определялась периферическая лимфоаденопатия, преимущественно в левой подмышечной области. Был проведен онкологический поиск, после которого была удалена фиброма молочной железы (секторальная резекция) и удалено 13 периферических лимфатических узлов в левой половине грудной клетки. Результаты гистологического исследования: все лимфатические узлы оказались реактивными. Длительное последующее наблюдение не выявило опухолевого процесса, хотя лимфатические узлы периодически увеличивались. Повторное гистологическое исследование подмышечного лимфатического узла проведено в мае 2003 г. и также выявило реактивный лимфаденит.

С 1995 г. возникли изменения мелких суставов конечностей — узлы в области мелких суставов, постепенно достигшие размеров до 7 мм. Боли в суставах незначительные, мигрирующие.

В 1998 г. появился геморрагический синдром. После исследования установлен диагноз: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Диагноз подтвержден данными исследования костного мозга (гиперплазия мегакариоцитов) и наличием анти-тромбоцитарных антител. Пациентка лечилась стероидными гормонами с временным улучшением и большим количеством осложнений (кушингоидизм, выраженный остеопороз). В связи с частыми рецидивами тромбоцитопении в 2000 г. произведена спленэктомия, которая не привела к стабилизации уровня тромбоцитов. Последующая терапия преднизолоном давала кратковременный эффект. Лечение азатиоприном было неэффективным и привело к осложнениям со стороны печени.

Впервые для лечения тромбоцитопении был применен Тимодепрессин (ТД). Препарат обладает доказанной способностью к супрессии лимфоидной дифференцировки на нескольких уровнях, самым важным из которых является гемопоэтическая стволовая клетка. ТД подавляет колониеобразование клеток костного мозга, обладает способностью сни-

жать процент клеток, находящихся в S-фазе клеточного цикла, и количество лимфоцитов в кровотоке. Тимодепрессин ингибирует миграцию стволовых клеток CD34+ и подавляет CD25 и CD69 маркеры активации лимфоцитов [9,10].

Тимодепрессин используется при необходимости подавить гиперреакции при любых аутоиммунных, гипериммунных и аллергических процессах. Положительный эффект иммуносупрессивного действия при иммунных цитопениях достигает 75% [1,2].

Стандартный протокол применения ТД: 2,0–3,0 мл 0,01% раствора ежедневно подкожно или в/м 7–10 дней, повторные курсы через 3–14 дней в зависимости от эффекта. Второй вариант введения — препарат вводят интраназально 1–2 раза в сутки по 1 мл 0,1% раствора в течение 7–14 дней. Перерыв между курсами 5–14 дней [2].

Положительный эффект, заключающийся в стабилизации показателей тромбоцитов на уровне  $80\text{--}150\times 10^9$ , у пациентки был достигнут после длительного лечения курсами Тимодепрессина в дозе — 3,0 мг п/к в сутки — 20 мг на 7-дневный курс. Курсы проводились 2 раза в месяц до достижения стабильного эффекта. Через 3 месяца содержание тромбоцитов повысилось до нормы. Ремиссия продолжалась 10 месяцев на фоне продолжения лечения ТД в поддерживающей дозе — 10 мл на курс в месяц, после этого лечение было закончено. К положительному влиянию лечения стероидами и ТД, кроме увеличения содержания тромбоцитов, можно отнести исчезновение полипов и явлений синусита, которые в 2000-х гг. не рецидивировали.

Через 1,5 года после окончания лечения — в мае 2003 г. снова наблюдался рецидив тромбоцитопении ( $57,0\text{--}17,0\times 10^9$  и ниже) с выраженным геморрагическим синдромом. Лечение проводилось преднизолоном по 50 мг/сутки. Содержание тромбоцитов на фоне лечения (август 2003 г. — март 2004 г.) не превышало  $40\text{--}87\times 10^9$ . Проводилось постепенное снижение дозы преднизолона, вплоть до отмены его. В августе 2004 г., при обострении, к лечению вновь был добавлен Тимодепрессин в дозе 15 мг за 5 дней на курс с 10 дневным перерывом. Лечение ТД продолжалось в течение года, затем сделан перерыв в связи с достижением стабилизации процесса, выражающегося в снижении интенсивности геморрагического синдрома, при увеличении содержания тромбоцитов. В последние 3 года содержание тромбоцитов удерживается в пределах нормы.

С 1995 г. до 2002 г. в единичных анализах (в одном из 6–10 анализов в год) наблюдалось повышение содержания эозинофилов в периферической крови до 11–13%, что не привлекало особого внимания. В 2003 — 2005 гг. — повышение содержания эози-

нофилов отмечалось во многих анализах. Одновременно стали частыми приступы бронхиальной астмы при воздействии запахов и в душных помещениях, по поводу которых проведено исследование у пульмонолога и начато применение ингаляционных стероидов 500–1000 мкг/сутки. В 2006 — 2007 гг. у больной продолжалось постепенное нарастание эозинофилов в крови (Рис. 1).



**Рисунок 1.** Содержание эозинофилов в крови пациентки по годам, %

При рентгенологических исследованиях до 2006 г. инфильтративные изменения в легких не наблюдались. Имелись только признаки диффузного пневмосклероза, атеросклероза аорты и мелкие петрификаты в корнях легких (2003, 2005 гг.).

В 2006 г. в нижних отделах правого легкого в проекции 6-го межреберья появилось затемнение однородной структуры, округлой формы с недостаточно четкими контурами, размером около 1 см в диаметре. Было начато подробное исследование в динамике на фоне противовоспалительного лечения. КТ легких от 31.01.06 г. Выявлены преимущественно субплевральные множественные округлой формы затемнения, однородной структуры, отдельные из них с достаточно четкими контурами, размерами от 7 до 18,5 мм. Большинство затемнений располагались в нижне-базальных отделах обоих легких.

На фоне противовоспалительного лечения в 2006 г. определялись колебания размеров и количества инфильтратов в легких: незначительное уменьшение количества выявляемых ранее очагов уплотнения легочной паренхимы и уменьшение их размеров на 1–2 мм сменялось умеренной отрицательной динамикой — инфильтраты прежних размеров и новый очаг тени в S4 правого легкого. В 2007 г. очаговые тени, ранее выявляемые субплеврально, сохранялись в прежних размерах, но в S8 с обеих сторон и в S5 слева появились новые участки уплотнения легочной ткани без четких контуров, размерами

около 3 см в диаметре, которые расценивались как характерные для эозинофильной пневмонии. Жидкости в плевральных полостях и полости перикарда нет.

В последующие 7 лет наблюдались те же изменения на КТ, с некоторыми колебаниями размеров и количества очагов. КТ исследования производились 2 раза в год.

В 2013 и 2014 г. мультиспиральная компьютерная томография выявила субплевральные многочисленные очаги различной формы и размеров. Фрагментарное обызвествление стенок крупных бронхов.

Дополнительные исследования: фибробронхоскопия с исследованием лаважной жидкости, цитологические исследования, позволили исключить туберкулез, воспалительные процессы и опухолевые процессы и выявить эозинофилию в мокроте и лаважной жидкости. В процессе обследования исключены паразитоз, туберкулез, вирусные и другие инфекции.

Многократно исследованы антитела к ДНК, тиреопероксидазе, кардиолипину, к различным инфекциям, тромбоцитам, нейтрофилам. Выявлены антитела к тромбоцитам и тиреопероксидазе, умеренно повышенные. В аксиллярной области справа определялся лимфатический узел размером 16,8 мм — дальнейшем его размеры незначительно колебались.

Проведены дополнительные консультации и исследования в НИИ туберкулеза в 2006 г. (туберкулез исключен), в НИИ ревматизма, где подтвержден диагноз: синдром Чардж-Стросса с полиартритом. Дифференциальный диагноз проведен с узелковым периартериитом. Последний был исключен. Назначено лечение стероидами на длительный срок. Назначены нестероидные противоревматические препараты в суставах — плаквенил, хондроксид.

В 2007 г. консультация в НИИ пульмонологии: ХОБЛ, бронхиальная астма, синдром Чардж-Стросса. Назначение: Беклозон (250мкг) — 2 вдоха×2р/день, форадил 2 капс /день, кетотифен и лоратадин по 1т/день все в течение 3 мес. Системные ГКС-терапия (преднизолон 15мг/сутки) на длительный срок.

В 2008 г. консультация и лечение у ЛОР-врача — 10 ингаляций гидрокортизона с хорошим эффектом по поводу узелков на голосовых связках. Проявлений полипоза в носовых ходах не выявлено.

Таким образом, подробное исследование, сопоставление и анализ всех проявлений постепенно развивающегося патологического процесса, наблюдающегося у больной в течение многих лет, позволили

нам в 2006 г. поставить клинический диагноз: синдром Чардж-Стросса с сопутствующей аутоиммунной тромбоцитопенией. Наблюдение в течение последующих лет и динамические исследования подтвердили данный диагноз.

У больной обнаружены симптомы заболевания, соответствующие последовательному развитию всех трех стадий болезни.

*1-я стадия* — аллергическая — с проявлениями в виде бронхиальной астмы, аллергического ринита, рецидивирующего полипоза наблюдалась в течение первых 15 лет.

*2-я стадия* — с присоединением реактивной эозинофилии констатирована через 10 лет после первых признаков болезни и сохраняется в течение 25 лет.

*3-я стадия*, включающая симптомы системного васкулита, наблюдается в последние 9 лет и включает мигрирующие эозинофильные инфильтаты в легких, мигрирующие боли в мелких суставах, редкие эпизоды одышки и удушья, сердечную недостаточность, боли в животе.

Кроме типичных для CSS проявлений у пациентки более 20 лет наблюдалась реактивная лимфоаденопатия и аутоиммунная тромбоцитопения. Тромбоцитопения оказалась рефрактерной к лечению кортикостероидами, что привело к необходимости脾эктомии в 2000 г. Последние симптомы не являются характерными для CSS. Если описание сочетания реактивной лимфоаденопатии и CSS встречаются в единичных работах, то развитие аутоиммунной тромбоцитопении при CSS в литературе не обнаружено.

Отсутствие выраженной прогрессии заболевания, вероятно, связано с активным лечением аутоиммунной тромбоцитопении — сначала длительными курсами глюкокортикоидов, затем иммунодепрессантами.

Назначенное лечение Тимодепрессином в связи с рецидивами тромбоцитопении продолжается с 2000 г. до настоящего времени. ТД используется в качестве основного иммуносупрессора не только для лечения тромбоцитопении, но и для лечения CSS вместе с ингаляторными стероидами в связи с необходимостью коррекции инфильтративных процессов в легких и эозинофилии.

## Заключение

В данном сообщении описан случай длительного течения CSS, включающего все стадии развития про-

цесса, все основные диагностические критерии и сочетающегося с аутоиммунной тромбоцитопенией. Данное сочетание ранее не описывалось. Впервые предложен новый вид лечения с помощью иммунопептида Тимодепрессина. В данном случае Тимодепрессин являлся основным иммунодепрессантом, создавшим условия для длительной компенсации и стабилизации обоих процессов, а также позволившим избежать тяжелых осложнений, связанных с необходимостью длительного приема больших доз глюкокортикоидов.

А

## Список литературы:

1. Виноградова Ю.Е., Замулаева И.А., Павлов В.В. и др. Применение Тимодепрессина для лечения аутоиммунных цитопений. Тер. Архив. 2002; 8: 64–67.
2. Виноградова Ю.Е., Поткаев Н.С., Виноградов Д.Л. Лимфомы кожи. Диагностика и лечение. Монография. «Практическая медицина», Москва. 2014; 1–175
3. CHURG J, STRAUSS L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. Am J Pathol. 1951 Mar-Apr; 27(2):277–301.
4. Mouthon L, Dunogue B, Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome). J Autoimmun. 2014 Feb-Mar; 48–49.
5. Katzenstein ALA. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg-Strauss syndrome in the lung. A review. Am J Clin Pathol. 2000;114:767–772.
6. Masi AT1, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis Rheum. 1990 Aug;33(8):1094–100.4.
7. Thiel J, Hässler F, Salzer U, Voll RE, Venhoff N. Rituximab in the treatment of refractory or relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). Arthritis Res Ther. 2013 Sep 24;15(5):R133. doi: 10.1186/ar4313.
8. Timlin H, Lee SM, Manno RL, Seo P, Geetha D. Rituximab for remission induction in elderly patients with ANCA-associated vasculitis. Semin Arthritis Rheum. 2015 Feb 20. Pii )
9. Deigin V.I., Semenets T.N., Zamulaeva I.A. et al. The effects of the EW dipeptide optical and chemical isomers on the CFU-S population in intact and irradiated mice. International Immunopharmacology. 2007; 7, 375–382
10. Deigin V.I., Poverenny A.M., Semina O.V., Semenets T.N. Reciprocal effect of optical isomerism of EW-dipeptides on immune response. Immunology Letters 1999; 67, 41–46

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.





## Новые возможности лечения ОРВИ и гриппа



# Эргоферон

реклама  
Рег. № 007362/10  
информация для специалистов

- Оказывает противовирусное, противовоспалительное и антигистаминное действие
- Сочетает преимущества этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии
- Имеет широкий спектр противовирусной активности

ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг»  
Россия, 127473, г. Москва, 3-й Самотечный пер., дом 9  
Тел./факс (495) 684-43 33  
[www.materiamedica.ru](http://www.materiamedica.ru)  
Лицензия № 99-04-000422 от 10.12.07

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ  
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ