

# Редкий вариант АНЦА-ассоциированного гранулематоза с полиангиитом, осложненного диффузной альвеолярной геморрагией

А.С.Зайцева, И.Э.Степанян, И.Ю.Шабалина, Л.И.Дмитриева, Е.И.Шмелев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

## Информация об авторах

**Зайцева Анна Сергеевна** – к. м. н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-31; e-mail: anyasyls@yandex.ru

**Степанян Игорь Эмильевич** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-31; e-mail: drstepanyan@mail.ru

**Шабалина Ирина Юрьевна** – к. м. н., старший научный сотрудник отделения эндоскопии клинко-диагностического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-31; e-mail: bronholog@yandex.ru

**Дмитриева Людмила Ильинична** – к. м. н., врач отделения рентгенологии клинко-диагностического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785 90-31; e-mail anyasyls@yandex.ru

**Шмелев Евгений Иванович** – д. м. н., профессор, заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785 90-31; e-mail: eishmelev@mail.ru

## Резюме

Классификационные критерии васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), значительно ограничены, т. к. включают схожие клинические состояния, не позволяющие четко разграничить нозологический вариант васкулита. В статье представлен сложный случай диагностики АНЦА-ассоциированного васкулита у пожилой пациентки с диффузным альвеолярным геморрагическим синдромом, поражением сердца, эозинофилией крови, без бронхиальной астмы.

**Ключевые слова:** диагностика, системный васкулит, антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

Для цитирования: Зайцева А.С., Степанян И.Э., Шабалина И.Ю., Дмитриева Л.И., Шмелев Е.И. Редкий вариант АНЦА-ассоциированного гранулематоза с полиангиитом, осложненного диффузной альвеолярной геморрагией. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 229–234. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-229-234

# A rare variant of ANCA-associated eosinophilic granulomatosis with polyangiitis complicated by diffuse alveolar hemorrhage

Anna S. Zaytseva, Igor' E. Stepanyan, Irina Yu. Shabalina, Lyudmila I. Dmitriyeva, Evgeniy I. Shmelev

Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

## Author information

**Anna S. Zaytseva**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Division of Differential Diagnosis of Tuberculosis and Extracorporeal Therapeutic Methods, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785-90-31; e-mail: anyasyls@yandex.ru

**Igor' E. Stepanyan**, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Division of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Therapeutic Methods, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785-90-31; e-mail: drstepanyan@mail.ru

**Irina Yu. Shabalina**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Endoscopy, Clinical and Diagnostic Division, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785-90-31; e-mail: bronholog@yandex.ru

**Lyudmila I. Dmitriyeva**, Candidate of Medicine, radiologist, Department of Radiology, Clinical and Diagnostic Division, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785 90-31; e-mail anyasyls@yandex.ru

**Evgeniy I. Shmelev**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Differential Diagnosis of Tuberculosis and Extracorporeal Therapeutic Methods, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785 90-31; e-mail: eishmelev@mail.ru

## Abstract

Diagnostic criteria of vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) are of limited usefulness as they involve resembling conditions and do not make possible distinguishing nosology of vasculitis. A challenging clinical case of an elderly female patient with ANCA-associated vasculitis, diffuse alveolar hemorrhage syndrome, cardiac injury and blood eosinophilia, but without bronchial asthma, is described in the article.

**Key words:** diagnosis, systemic vasculitis, antineutrophil cytoplasmic antibodies.

For citation: Zaytseva A.S., Stepanyan I.E., Shabalina I.Yu., Dmitriyeva L.I., Shmelev E.I. A rare variant of ANCA-associated eosinophilic granulomatosis with polyangiitis complicated by diffuse alveolar hemorrhage. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (2): 229–234 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-229-234

Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), относятся к тяжелым, жизнеугрожающим заболеваниям и представляют одну из

важнейших проблем современной медицины. Они составляют гетерогенную группу заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление и / или некроз стенки сосудов.

К АНЦА-ассоциированным васкулитам относятся гранулематоз с полиангиитом (ГПА), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) и микроскопический полиангиит (МПА) [1].

Заболеваемость АНЦА-ассоциированными васкулитами в мире зависит от географического региона и составляет 10–20 случаев на 100 млн населения в год [2].

Основные классификационные критерии ГПА и ЭГПА предложены Американской коллегией ревматологов (*American College of Rheumatology*) в 1990 г. [3, 4]; классификационные критерии для МПА до сих пор не разработаны. На сегодняшний день одной из актуальных проблем является отсутствие очевидных дифференциальных различий между отдельными формами АНЦА-ассоциированных васкулитов.

Основные диагностические критерии ГПА [3]:

- воспаление носа и полости рта — язвы в полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа;
- изменения в легких при рентгенографии (РГ) — узелки, инфильтраты или полости в легких;
- изменения мочи — гематурия (> 5 эритроцитов в поле зрения) или эритроцитарные цилиндры в осадке мочи;
- данные биопсии — гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве.

Основные диагностические критерии ЭГПА [3, 4]:

- бронхиальная астма;
- эозинофилия в периферической крови (> 10 %);
- мононевриты или полинейропатия;
- летучие инфильтраты в легких;
- синусит;
- наличие экстраваскулярной эозинофилии в биоптате легочной ткани.

МПА наиболее часто встречается у мужчин среднего возраста. Поражение легких развивается у 25–70 % больных, при этом в 30–40 % случаев может наблюдаться альвеолярный геморрагический синдром (АГС). Более чем в 90 % случаев развивается быстро прогрессирующий иммунонегативный (без образования иммунных комплексов) гломеруло-нефрит.

Диффузная альвеолярная геморрагия (ДАГ) может встречаться при ГПА, МПА и редко ( $\leq 5\%$ ) —

при ЭГПА. ДАГ является потенциально фатальным осложнением АНЦА-ассоциированных васкулитов.

Поражение сердца, которое становится наиболее частой причиной летального исхода, при ЭГПА встречается в 15–59 % случаев.

Отсутствие четких критериев того или иного АНЦА-ассоциированного васкулита, часто наблюдаемое у пациентов в клинической практике, создает определенные диагностические трудности; одна из таких проблем рассматривается в приведенном клиническом наблюдении.

#### Клиническое наблюдение

Пациентка 65 лет, жительница Белгорода, обратилась в Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ФГБНУ «ЦНИИ туберкулеза») в августе 2015 г. Детали анамнеза: В декабре 2012 г. у больной появились одышка, выраженная слабость, систолическое артериальное давление повысилось до 200 мм рт. ст., в связи с чем она была госпитализирована. При обследовании выявлены эрозивный гастрит и эрозивный рефлюкс-эзофагит, состояние после перенесенного желудочного кровотечения, снижение гемоглобина  $\leq 65$  г/л. Проводилась терапия препаратами железа с хорошим клиническим эффектом. В июле 2013 г. вновь появились одышка, слабость, отеки нижних конечностей, температура повысилась до 39 °С, уровень гемоглобина в крови снизился до 67 г/л.

04.07.13 на РГ органов грудной клетки (ОГК) определялись инфильтрация легочной ткани преимущественно в прикорневых отделах легких, кальцинаты в верхних долях легких. Пациентка ранее туберкулезом не болела. При обследовании в противотуберкулезном диспансере подозрения на туберкулез были отвергнуты. После лечения антибактериальными препаратами широкого спектра действия, диуретическими (повышающими скорость образования мочи), гипотензивными и железосодержащими препаратами нормализовалась температура тела, уменьшились одышка и слабость, уровень гемоглобина увеличился до 109 г/л. Через 1 мес. на РГ ОГК уменьшилась инфильтрация.

Компьютерная томография (КТ) ОГК от 16.10.14: расширение границ сердца, выраженное диффузное снижение пневматизации легких, в базальных отделах — множественные узелковые образования, сливающиеся между собой. Одновременно появились анемия, признаки нарастающей хронической сердечной недостаточности. 23.04.15 при фиброгастроуденоскопии выявлен атрофический гастрит, множественные эрозии желудка, рефлюкс-эзофагит, полип желудка.

Пациентка была неоднократно госпитализирована по поводу повторяющейся внебольничной пневмонии, которая сопровождалась гипохромной анемией. При терапии антибактериальными, железосодержащими и диуретическими препаратами, переливании эритроцитарной массы состояние улучшалось.

В феврале 2015 г. после перенесенного гриппа у пациентки вновь появились одышка, слабость, боль в области сердца, заложенность носа, периодически повторялись носовые кровотечения, стойко сохранялась железодефицитная анемия. В апреле

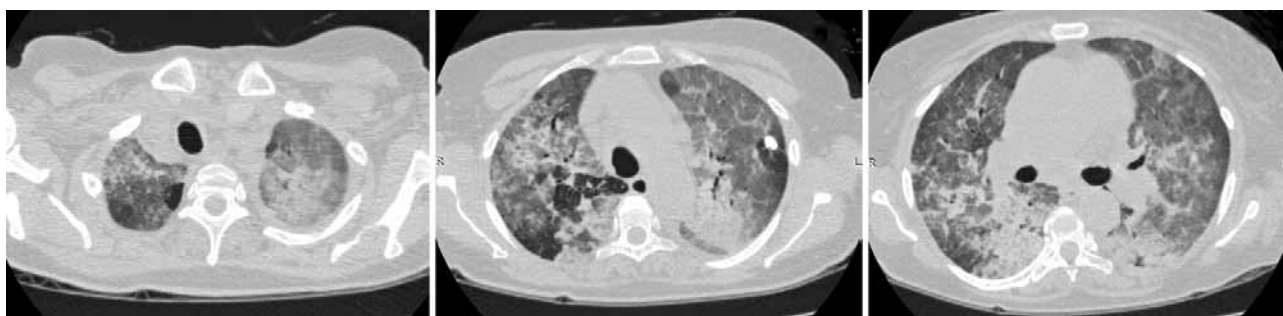


Рис. 1. Фрагменты компьютерной томографии органов грудной клетки в аксиальной проекции от 17.07.15. Участки консолидации и инфильтрации легочной ткани по типу «матового стекла». Увеличение размеров сердца  
Figure 1. Axial chest CT scans of a patient, July 17, 2015. Areas of consolidation and ground glass opacities are seen. Heart is enlarged



Рис. 2. Фрагменты компьютерной томографии органов грудной клетки пациентки в аксиальной проекции от 14.08.15. В динамике – исчезновение участков консолидации, выраженное уменьшение диффузной инфильтрации легочной ткани. Уменьшение размеров тени сердца. Сохраняется диффузное снижение прозрачности легочной паренхимы по типу «матового стекла» с утолщением междольковых и внутридольковых перегородок

Figure 2. Axial chest CT scans of a patient, August 14, 2015. Consolidation resolved, diffuse infiltration of lung parenchyma improved. Heart size is improved. Diffuse ground glass opacity and thickened intralobular and interlobular septa are seen

2015 г. впервые отмечена эозинофилия крови до 28 %. С конца мая 2015 г. усилились одышка (в покое), слабость, появились отеки нижних конечностей, отмечалось снижение массы тела.

Пациентка в тяжелом состоянии госпитализирована в пульмонологическое отделение по месту жительства. При поступлении: кожные покровы бледные; насыщение (сатурация) артериальной крови кислородом ( $\text{SpO}_2$ ) – 75–80 %. По всем легочным полям на фоне ослабленного дыхания выслушивалась крепитация. Тоны сердца глухие, грубый систолический шум на верхушке.

Клинический анализ крови: эритроциты –  $2,09\text{--}2,76 \times 10^{12}/\text{л}$ ; гемоглобин – 62–75 г / л; лейкоциты –  $12,2\text{--}11,2 \times 10^9/\text{л}$ ; эозинофилы – 0,1–9,5 %; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 60–55 мм / ч. Общий анализ мочи: лейкоциты – 10–15; эритроциты – 20–100 в поле зрения (п. з.). В биохимическом анализе крови обращало внимание увеличение уровня креатинина до 185 мкмоль / л, мочевины –  $\leq 12,5$  ммоль / л, С-реактивного белка –  $\leq 13,9$  мг / л.

КТ ОГК от 17.07.15: по всем легочным полям – участки консолидации, инфильтрации легочной ткани по типу «матового стекла», единичные кальцинированные очаги с обеих сторон. Тень сердца расширена. Внутрigrудные лимфатические узлы увеличены до 12 мм (рис. 1).

По данным эхокардиографии определялась недостаточность митрального клапана IV степени с регургитацией, обусловленной, вероятно, отрывом хорд задней створки митрального клапана. Створки митрального клапана слоистые, с гиперэхогенными включениями. Дилатация полостей левого и правого предсердий, правого желудочка. Расширение ствола легочной артерии. Атеросклероз аорты. Выраженная гипертрофия левого желудочка (ЛЖ). Нарушение диастолической функции миокарда II степени с трикуспидальной недостаточностью II степени. Высокая (95 мм рт. ст.) легочная гипертензия. Небольшое (по материалам эхокардиографии) количество жидкости в полости перикарда. Консультация кардиолога: ишемическая болезнь сердца (ИБС); постинфарктный кардиосклероз (указание на перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе отсутствовали); атеросклеротическая болезнь сердца, недостаточность митрального клапана IV степени, недостаточность трикуспидального клапана II степени, недостаточность аортального клапана II степени; гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия III степени, очень высокого риска. Выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIВ степени (III функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association – NYHA)).

В пульмонологическом отделении проведено обследование с целью исключения поражения легких при системном заболевании. Антиядерные антитела и антиДНК (одно- и двуспиральные) не выявлены, титры антител к цитруллинированному циклическому пептиду – 7,4 Ед / л (норма – 0–20 Ед / л).

19.07.15 пациентка консультирована ревматологом, убедительных данных за наличие системного ревматологического заболевания не выявлено, заподозрен паранеопластический синдром. Пациентка консультирована нефрологом, который также высказал предположение о вторичной (паранеопластической) нефропатии с явлениями почечной недостаточности.

Консультация онколога: полностью исключить онкологический процесс нельзя, ввиду тяжести состояния инвазивные методы обследования не показаны.

Учитывая стойко сохраняющуюся гипохромную анемию, пациентке выполнена трепанобиопсия: гранулоцитарный росток представлен всеми переходными формами клеток, эритроцитарный росток несколько расширен, отмечается нормобластный тип кроветворения, мегакариоциты сохранены, функциональны.

По данным проведенного обследования пациентке установлен следующий диагноз: интерстициальное поражение легких неуточненного генеза, дыхательная недостаточность III степени; ИБС; атеросклеротическая болезнь сердца, недостаточность митрального клапана IV степени, обусловленная, вероятно, отрывом хорд митрального клапана, трикуспидальная недостаточность II степени; гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия II степени, очень высокий риск; ХСН IIВ степени (ФК III–IV по NYHA); выраженная легочная гипертензия.

С целью уточнения диагноза принято решение о консультации пациентки в медицинском учреждении федерального уровня.

19.08.15 пациентка госпитализирована в клинику отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких ФГБНУ «ЦНИИ туберкулеза».

Состояние при поступлении средней тяжести. Жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке, онемение и слабость нижних конечностей, слабость, утомляемость. Кожа и слизистые оболочки чистые, бледные. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не изменены. В легких дыхание ослабленное, трескучие хрипы в базальных отделах. Частота дыхательных движений – 16 в минуту.  $\text{SpO}_2$  в покое при дыхании атмосферным воздухом – 96 %. Тоны сердца ритмичные. Во всех точках выслушивался грубый систоло-диастолический шум. Частота сердечных сокращений – 82 в минуту. Артериальное давление – 110 / 70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги.

14.08.15 на КТ ОГК определялась диффузная инфильтрация легочной паренхимы по типу «матового стекла» с утолщением междольковых и внутридольковых перегородок. По сравнению с КТ ОГК от 17.07.15 отмечалось значительное уменьшение изменений легочной ткани. В средней доле, S1, S2, S6 с обеих сторон определялись кальцинированные очаги. Выпота в серозных полостях нет, камеры сердца расширены (рис. 2).

Клинический анализ крови: эритроциты –  $3,42 \times 10^{12}/\text{л}$ ; гемоглобин – 100 г / л; лейкоциты –  $12,4 \times 10^9/\text{л}$ ; эозинофилы – 18 %; СОЭ – 120 мм / ч. По данным биохимического анализа крови, уровень креатинина повышен до 134 мкмоль / л, мочевины – до 15,4 ммоль / л, скорость клубочковой фильтрации снижена до 32,7 мл / мин, уровень С-реактивного белка повышен до 41 мг / л (норма – до 5 мг / л). Общий анализ мочи: белок – 0,3 г / л; лейкоциты – 1–2 в п. з.; эритроциты – 250 в п. з.

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) установлены нормальные показатели жизненной емкости легких (87,2 %) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (101,8 %), снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода – до 57,6 %<sub>долж.</sub> Парциальное напряжение кислорода в артериализированной капиллярной крови ( $\text{PaO}_2$ ) снижено до 67 мм рт. ст., парциальное напряжение углекислого газа в арте-

риализированной капиллярной крови (PaCO<sub>2</sub>) – 38,8 мм рт. ст. (норма). По данным электрокардиографии (ЭКГ) – ритм синусовый, 77 в минуту. Редкая желудочковая экстрасистолия. Гипертрофия правого предсердия, нижняя атриовентрикулярная блокада I степени. Неполная блокада левой ножки пучка Гиса. Гипертрофия ЛЖ с изменениями миокарда переднебоковой области, рубцы в области перегородки и верхушки ЛЖ. Отмечено сохранение ранее выявленных изменений при ЭКГ, понижение среднего давления в легочной артерии до 36,3 мм рт. ст.

Выполнена бронхоскопия с анализом бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ). При осмотре бронхиального дерева выявлены застойные сосудистые эктазии, особенно выраженные в зоне междолевых шпор. Слизистая бронхов бледная, цианотичная, выражена ее контактная кровоточивость; 2 дивертикула в области проекции субкаринальных внутригрудных лимфатических узлов 7-й группы и на шпоре между В8 и В9 справа свидетельствуют о последствиях перенесенного лимфаденита. В БАЛЖ выявлены альвеолярные макрофаги (76 %), лимфоциты (5 %), нейтрофилы (6 %), повышено содержание эозинофилов (12 %), обнаружены базофилы (1 %), много гемосидерофагов и эритроцитов.

Учитывая результаты проведенного обследования, высказано предположение о наличии у пациентки признаков АГС, причиной которого могли быть застойная сердечная недостаточность либо системный васкулит. Сданы анализы крови на антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА).

Большая консультирована кардиохирургом, который констатировал, что из-за тяжести состояния проведение инвазивных вмешательств, в т. ч. оперативных, сопряжено с высоким риском и не приведет к улучшению состояния.

Учитывая повышение количества эозинофилов в крови и БАЛЖ, изменения в легких были расценены как возможный гиперсенситивный пневмонит. Начата терапия метилпреднизолоном 8 мг в день. При приеме системных глюкокортикостероидов одышка и слабость незначительно уменьшились.

Спустя 2 нед. с момента поступления в клинику ФГБНУ «ЦНИИ туберкулеза» состояние пациентки резко ухудшилось – усилились одышка и общая слабость. Аускультативно в легких дыхание диффузно ослаблено, по всем полям – крепитация. SpO<sub>2</sub> в покое на воздухе снизилось до 87–89 %. По данным клинического анализа крови количество эритроцитов снизилось до  $2,16 \times 10^{12}$  / л, уровень гемоглобина – до 62 г / л, количество эозинофилов – до 2 %, появился лейкоцитоз  $12,4 \times 10^9$  / л, СОЭ повысилась до 160 мм / ч. Уровень креатинина снизился до 118 мкмоль / л, мочевины – до 9,9 ммоль / л. Общий анализ мочи: протеинурия (1,0 г / л), лейкоциты – 10 в п. з., эритроциты – до 250 в п. з.

РГ ОГК от 03.09.15: пневматизация легочной ткани диффузно снижена за счет инфильтрации паренхиматозно-интерстициальных структур. Корни легких не дифференцируются, перекрыты уплотненной легочной тканью. Сердце значительно расширено влево за счет удлинения дуги ЛЖ, справа дуги сердца не дифференцируются. Аорта удлинена, диффузно уплотнена. Жидкости в плевральной полости не наблюдается (рис. 3).

По результатам исследования крови на АНЦА отмечено повышение титра иммуноглобулина G АНЦА к миелопероксидазе (МПО) до 1 : 2 560.

Пациентка консультирована специалистами Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой». Сочетание длительно сохраняющейся эозинофилии крови, поражения сердца, периферической нервной системы, повышенного уровня АНЦА к миелопероксидазе позволяет с высокой долей вероятности установить диагноз эозинофильного гранулематоза с полиангиитом, анти-МПО-АНЦА-ассоциированного. В то же время отсутствие бронхиальной астмы, поражения почек, развитие АГС позволяют ввести в дифференциально-диагностический ряд МПА.

Пациентке установлен следующий диагноз: эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, анти-МПО-АНЦА-ассоциированный с поражением легких, бронхов, носа, сердца, почек (мочевой синдром с преходящими явлениями почечной недостаточности), периферической нервной системы (начальные явления нейропатии нижних конечностей), активная стадия; гипоксемическая дыхательная недостаточность II степени; ИБС; постинфарктный

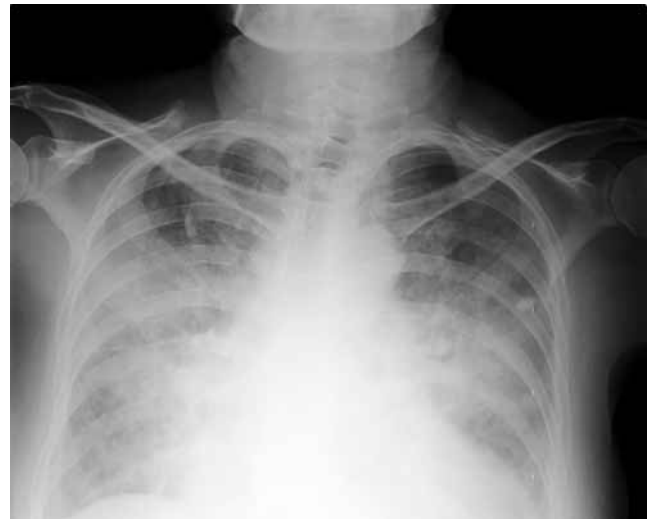


Рис. 3. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции от 03.09.15. Выраженная диффузная инфильтрация паренхиматозно-интерстициальных структур. Корни легких не дифференцируются, перекрыты уплотненной легочной тканью. Сердце значительно расширено влево, справа дуги сердца не дифференцируются

Figure 3. Frontal chest X-ray, September 03, 2015. Prominent diffuse infiltration of the lung parenchyma and interstitium. The pulmonary hilum is difficult to visualize due to consolidated lungs. The left side of the heart is significantly enlarged, the right side of the heart shadow is poorly differentiated.

кардиосклероз; атеросклеротическая болезнь сердца; недостаточность митрального клапана IV степени, недостаточность трикуспидального клапана II степени, недостаточность аортального клапана II степени; гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия III степени, очень высокий риск; ХСН IIВ степени (ФК III по NYHA); легочно-артериальная гипертензия, функциональный класс V; хроническая почечная недостаточность I степени; железодефицитная анемия; хронический эрозивный рефлюкс-эзофагит, ремиссия; хронический эрозивный гастрит, ремиссия; остаточные изменения перенесенного туберкулеза легких.



Рис. 4. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции от 21.10.15. В динамике – уменьшение инфильтрации паренхиматозно-интерстициальных структур. Сохраняются небольшие участки «матового стекла», признаки гипертензии малого круга кровообращения. Корни легких не расширены, структура их дифференцируется

Figure 4. Frontal chest X-ray, October 21, 2015. The infiltration of the lung parenchyma and interstitium is partly resolved. Small areas of ground glass opacities and features of pulmonary hypertension are seen. The pulmonary hilum is of the normal size, the visualization improved

Принимая во внимание тяжелое поражение сердца, ограничивающее возможности применения стандартной терапии высокими дозами циклофосфамида и глюкокортикостероидов, пациентке начата терапия метилпреднизолоном по 16 мг в день, в течение 3 дней проводились внутривенные инфузии циклофосфамида по 600 мг.

В период введения циклофосфамида в анализе крови увеличилось количество палочкоядерных нейтрофилов до 13 % (подозрение на инфекцию), в связи с чем назначена антибактериальная терапия цефтриаксоном и котримоксазолом. К лечению добавлен микофенолата мофетил, однако через 10 дней приема препарата развилась лейкопения  $1,9 \times 10^9 / л$ . Микофенолата мофетил отменен, назначен азатиоприн по 100 мг в день. После отмены микофенолата мофетила количество лейкоцитов в крови увеличилось до  $8,3 \times 10^9 / л$ .

К моменту выписки из клиники ФГБНУ «ЦНИИ туберкулеза» у пациентки значительно уменьшились одышка и слабость, увеличилась толерантность к физической нагрузке. Аускультативно в базальных отделах легких выслушивались сухие хрипы.  $PaO_2$  оставалось сниженным до 66 мм рт. ст.,  $PaCO_2$  – нормальным (37,9 мм рт. ст.). Клинический анализ крови: содержание эритроцитов повысилось до  $3,53 \times 10^{12} / л$ ; гемоглобин – до 110 г / л; эозинофилы отсутствуют, СОЭ уменьшилась до 25 мм / ч. Биохимический анализ крови: нормализация уровня креатинина (97 мкмоль / л), мочевины (4,0 ммоль / л), С-реактивного белка (3 мг / л). Анализ мочи: белок – 0,1 г / л; лейкоциты – 1–2 в п. з., эритроциты – 250 в п. з.

На РГ ОГК 21.10.15 отмечено заметное рассасывание паренхиматозно-интерстициальной инфильтрации, уменьшение гемодинамических нарушений в легких, сохранение признаков гипертензии малого круга кровообращения. Корни легких структурны, не расширены (рис. 4).

Пациентка выписана под наблюдение ревматолога с рекомендациями продолжить прием метилпреднизолона 16 мг и азатиоприна 100 мг в день. Учитывая тяжесть заболевания, по жизненным показаниям обосновано назначение анти-В-клеточной терапии ритуксимабом.

Сложность представленного случая заключалась в отсутствии у пациентки четких классификационных признаков системного васкулита, которые позволили бы точно поставить диагноз. Наиболее часто АГС развивается у пациентов с МПА в сочетании с быстро прогрессирующим гломерулонефритом. Поражение почек может встречаться на ранней стадии при всех нозологических формах АНЦА-ассоциированных васкулитов. АНЦА-позитивный ЭГПА с развитием ДАГ и поздним вовлечением в процесс почек встречается крайне редко, о чем свидетельствуют данные литературы. При ЭГПА поражение почек наблюдается редко, обычно при АНЦА-позитивном варианте (27–51 %) [5]. Для ЭГПА свойственно более доброкачественное течение гломерулонефрита, чем при МПА или ГПА. В представленном клиническом наблюдении у пациентки возник мочевого синдром с признаками почечной недостаточности, однако развился он на поздней стадии заболевания на фоне рецидивирующих ДАГ без прогрессии, что не позволило подтвердить диагноз МПА.

Эозинофилия крови и БАЛЖ, наблюдавшиеся у пациентки, – характерный признак ЭГПА. Поражение сердца также наиболее часто можно встретить при ЭГПА (18–35 %) [6], что связано с кардиотоксическим действием самих эозинофилов и высво-

бождением эозинофильных протеинов. Патология сердца существенно реже диагностируется при АНЦА-позитивном варианте ЭГПА, чем при АНЦА-негативном (6–18 и 22–30 % соответственно) [6]. Поражение сердца может быть тяжелым и в 50 % случаев стать причиной смерти пациента с ЭГПА. Частота поражения сердца при ГПА и МПА не превышает 20–25 % и протекает менее тяжело, чем при ЭГПА\*. Поражение периферической нервной системы также является частым признаком ЭГПА, развивается в результате действия эозинофилов или их протеинов.

Еще одной особенностью заболевания представленного случая явилось отсутствие бронхиальной астмы и нарушений вентиляционной способности легких по данным ФВД, обычно не свойственные ЭГПА.

Тяжелое состояние больной, обусловленное ДАГ, не позволило провести морфологическую верификацию диагноза. Роль биопсии легкого в диагностике ДАГ остается спорной. Она может быть рекомендована пациентам с изолированными формами ДАГ при отсутствии выраженной дыхательной недостаточности [7]. Гистологические особенности ДАГ при системных васкулитах неспецифичны и характеризуются распространенными внутриальвеолярными геморрагиями и некротизирующим легочным капилляритом. Менее травматичная по сравнению с хирургической биопсией, фибробронхоскопия с исследованием БАЛЖ позволяет исключить инфекцию и подтвердить наличие геморрагического синдрома. Для назначения иммуносупрессивной терапии наряду с прочими признаками системного васкулита может быть достаточно наличия эритроцитов и большого количества гемосидерофагов в БАЛЖ.

## Заключение

Для ранней диагностики системных васкулитов решающую роль играет детальное обследование пациента, выявление основных патогномичных симптомов. В приведенном наблюдении проявления заболевания у пожилой пациентки на протяжении 2,5 лет рассматривались как признаки ряда распространенных болезней и не были классифицированы как диагностические критерии системного васкулита, что привело к задержке назначения адекватного лечения, которое оказалось эффективным.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Список сокращений

АГС – альвеолярный геморрагический синдром  
АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела  
БАЛЖ – бронхоальвеолярная лаважная жидкость

\* Стрижаков Л.А. Поражение сердца при системных васкулитах: клинические варианты, значение факторов риска атеросклероза в развитии сердечно-сосудистых осложнений и возможности неинвазивных методов диагностики: Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2013.

ГПА – гранулематоз с полиангиитом  
ДАГ – диффузная альвеолярная геморрагия  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
КТ – компьютерная томография  
ЛЖ – левый желудочек  
МПА – микроскопический полиангиит  
МПО – миелопероксидаза  
ОГК – органы грудной клетки  
РГ – рентгенография  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
ФВД – функция внешнего дыхания  
ФК – функциональный класс  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом  
ЭКГ – электрокардиография  
НУНА (*New York Heart Association*) – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов  
SpO<sub>2</sub> – насыщение (сатурация) крови кислородом  
PaO<sub>2</sub> – парциальное напряжение кислорода в артериализированной капиллярной крови  
PaCO<sub>2</sub> – парциальное напряжение углекислого газа в артериализированной капиллярной крови

## Литература / References

1. Jennette J., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomen-

- clature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (1): 1–11. DOI: 10.1002/art.37715.
2. Ntatsaki E., Watts R.A., Scott D.G. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2010; 36 (3): 447–4461.
3. Leavitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33 (8): 1101–1107.
4. Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T. 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): 1094–1100.
5. Sinico R.A., Di Toma L., Maggiore U. et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (9): 2926–2935. DOI: 10.1002/art.21250.
6. Comarmond C., Pagnoux C., Khellaf M. et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (1): 270–281. DOI: 10.1002/art.37721.
7. Lynch P.J. III, Fishbein M.C., White E.S. Pulmonary vasculitis. In: Costabel U., du Bois R.M., Egan J.J., eds. *Diffuse Parenchymal Lung Disease*. Karger, 2007. DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-01377-1.

Поступила 15.06.18  
Received June 15, 2018