

## КОМОРБИДНЫЙ ПАЦИЕНТ С ЭОЗИНОФИЛЬНЫМ ГРАНУЛЕМАТОЗОМ С ПОЛИАНГИИТОМ: ВСЕГДА ЛИ ОДНОЗНАЧНА ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Марченко В.Н., Бручкус Е.А., Лебедева А.А., Давыдов Д.А.,  
Шапорова Н.Л., Дудина О.В., Смутьская О.А., Зинакова М.К.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, ранее именовавшийся как синдром Чарга–Стросс, представляет собой редкий вариант АНЦА-ассоциированного некротизирующего васкулита, протекающего с поражением сосудов небольшого диаметра и характеризующийся типичными изменениями иммунологических параметров, выраженной эозинофилией периферической крови, тяжелым течением бронхиальной астмы, наличием летучих инфильтратов в легких, поражением периферической нервной системы, а также вовлечением в процесс почек, более редким по сравнению с другими некротизирующими васкулопатиями.

Диагностику заболевания часто осложняет наличие сопутствующей патологии, среди которой необходимо отметить хроническую обструктивную болезнь легких у пациентов с длительным стажем курения и профессиональными вредностями.

В статье представлен клинический случай относительно типичного течения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом, развившегося у пациента пожилого возраста на фоне ранее сформировавшейся хронической обструктивной болезни легких, что затрудняло диагностику данного эозинофильного синдрома. Дебют клинической картины был представлен симптомами одышки инспираторного характера при умеренной физической нагрузке и кашля с отхождением слизистой мокроты в небольшом количестве, которые возникли после длительного контакта с хлорсодержащими веществами. С учетом длительного стажа курения, пульмонологом по месту жительства было констатировано наличие хронической обструктивной болезни легких. Однако сохранение жалоб на фоне проводимой терапии, а также наличие разнонаправленной динамики при многократном выполнении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки в виде мигрирующих легочных инфильтратов заставили интенсифицировать диагностический поиск системных заболеваний. В дальнейшем были выявлены клинические, лабораторные и инструментальные признаки бронхиальной астмы, а также значимая эозинофилия и поражение нервной системы в виде сенсорной полинейропатии, что в сочетании с рентгенологическими данными позволило сформировать мнение о наличии эозинофильного гранулематоза с полиангиитом, несмотря на отсутствие АНЦА.

### Адрес для переписки:

Дудина Ольга Владимировна  
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова» Министерства  
здравоохранения РФ  
197022, Россия, Санкт-Петербург,  
ул. Льва Толстого, 6-8.  
Тел.: 8 (921) 965-75-12.  
E-mail: o-dudina@mail.ru

### Address for correspondence:

Dudina Olga V.  
First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University  
197022, Russian Federation, St. Petersburg,  
L. Tolstoy str., 6-8.  
Phone: 7 (921) 965-75-12.  
E-mail: o-dudina@mail.ru

### Образец цитирования:

В.Н. Марченко, Е.А. Бручкус, А.А. Лебедева,  
Д.А. Давыдов, Н.Л. Шапорова, О.В. Дудина,  
О.А. Смутьская, М.К. Зинакова «Коморбидный пациент  
с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом:  
всегда ли однозначна иммунологическая  
диагностика» // Медицинская иммунология, 2020.  
Т. 22, № 2. С. 383–392.  
doi: 10.15789/1563-0625-EGW-1925

© Марченко В.Н. и соавт., 2020

### For citation:

V.N. Marchenko, E.A. Bruchkus, A.A. Lebedeva,  
D.A. Davydov, N.L. Shapорова, O.V. Dudina,  
O.A. Smulskaya, M.K. Zinakova “Eosinophilic granulomatosis  
with polyangiitis in comorbid patient: is the immunological  
diagnostics always unambiguous”, *Medical Immunology  
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2020, Vol. 22, no. 2,  
pp. 383–392. doi: 10.15789/1563-0625-EGW-1925

DOI: 10.15789/1563-0625-EGW-1925

Представленный случай показывает, что при всей важности иммунологической диагностики, особенно при отрицательных результатах анализа крови на АНЦА, требуется тщательный анализ клинических данных для выявления взаимно отягощающей коморбидной патологии. Серьезный, во многих случаях неблагоприятный прогноз при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом, необходимость длительного лечения с использованием цитостатиков, системных глюкокортикостероидов, а в отдельных случаях ГИБТ (генно-инженерной биологической терапии) заставляют рассматривать диагноз «эозинофильный гранулематоз с полиангиитом» как основной, а коморбидную патологию как фоновое состояние. Благоприятным в данном случае является тот факт, что пациент АНЦА-негативен, у него отсутствует развернутое поражение почек, кожи, что улучшает прогноз.

*Ключевые слова:* эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, синдром Чарга–Стросс, иммунологическая диагностика, АНЦА, АНЦА-ассоциированные васкулиты, коморбидность

## EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS IN COMORBID PATIENT: IS THE IMMUNOLOGICAL DIAGNOSTICS ALWAYS UNAMBIGUOUS

Marchenko V.N., Bruchkus E.A., Lebedeva A.A., Davydov D.A.,  
Shaporova N.L., Dudina O.V., Smulskaya O.A., Zinakova M.K.

*First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation*

**Abstract.** Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), previously called Churg–Strauss syndrome, represents a rare form of ANCA-associated necrotising vasculitis which affects small vessels. This disease is characterized by typical combination of immunological disturbances, hypereosinophilia, severe bronchial asthma, transient pulmonary infiltrates, and kidney injury which is less frequent than in other forms of necrotising vasculitis.

Verification of the diagnosis is often hampered by comorbidities, such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the patients with long-term smoking history and occupational hazards.

In this article, we report a clinical case of EGPA in elderly patient with preceding COPD which caused diagnostic difficulties for this eosinophilic syndrome. Clinical pattern at the beginning of disease was presented by moderate inspiratory dyspnea and cough with small amounts of mucus sputum, which appeared after long-term exposure to chlorine-containing substances. COPD diagnosis in this patient was based on clinical pattern, long smoking experience, and occupational hazards. However, persistence of the symptoms during the ongoing therapy, as well as multidirectional dynamics of transient pulmonary infiltrates found on repeated CT-scans, prompted us to intensify diagnostic search for a systemic disease. Clinical, laboratory and instrumental signs of bronchial asthma were revealed, as well as hypereosinophilia and sensory polyneuropathy, which, if combined with CT-scan data, allowed us to prove the EGPA diagnosis.

This case shows that, despite great value of immune diagnostics, with negative blood tests for ANCA, it is necessary to detect mutually complicating comorbid pathology. EGPA was considered the basic diagnosis, and COPD as accompanying disorder, taking into account such reasons as an unfavorable prognosis for EGPA and the need for long-term chemotherapy with systemic corticosteroids and monoclonal antibodies. ANCA-negative testing in the patient, absence of severe kidney and skin lesions allows to suggest better clinical prognosis in this patient.

*Keywords:* eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, Churg–Strauss syndrome, immunological diagnostics, ANCA, ANCA-associated vasculitides, comorbidities.

### Введение

Аутоиммунные заболевания представляют собой третью ведущую причину хронических заболеваний в развитых странах после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [9].

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), также известный как синдром

Чарга–Стросс, является редким АНЦА-ассоциированным васкулитом с преимущественным поражением мелких сосудов, протекающим в виде сочетания бронхиальной астмы тяжелого течения, эозинофилии периферической крови более 10% от числа лейкоцитов, летучих инфильтратов в легких, моно- и полинейропатии [2, 5].

ЭГПА является редко встречающимся заболеванием в группе АНЦА-ассоциированных васкулитов. Так, распространенность ЭГПА составляет от 7 до 13 случаев на 1 млн населения [3], тогда как гранулематоз с полиангиитом, ранее известный как гранулематоз Вегенера, встречается в популяция до 25-60 случаев на 1 млн населения [10].

Классическая клиническая картина заболевания на первом этапе была представлена симптомами бронхиальной астмы, аллергического риносинусита. В дальнейшем при рентгенологическом исследовании начинают обнаруживаться «летучие» инфильтраты в легких, а в клиническом анализе крови – эозинофилия более 10%. На последнем этапе развития заболевания наблюдается развернутая картина системной некротизирующей васкулопатии [3]. К сожалению, АНЦА-ассоциированные васкулиты редко диагностируются до развития почечных и легочных осложнений, которые приводят к развитию значительной инвалидизации больных [5] и нередко к летальным исходам [7].

Диагностическими критериями ЭГПА являются: положительный АНЦА-тест (который выявляется у 75% больных [6]), эозинофилия периферической крови (более 10% от числа лейкоцитов периферической крови), бронхиальная астма, наличие моно- или полинейропатии, признаки легочных инфильтратов при рентгенологическом исследовании, патология гайморовых пазух, экстравазкулярная эозинофилия по данным патоморфологического исследования [8, 11]. Наличие 4-х и более критериев ЭГПА позволяет верифицировать достоверный ЭГПА с чувствительностью 85% и специфичностью 99%.

Эссенциальный признак ЭГПА – эозинофилия периферической крови – может встречаться при множестве других заболеваний, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики. Так, при наличии гиперэозинофилии необходимо исключать наличие семейной (наследственной) эозинофилии, первичной клональной (острый и хронический эозинофильный лейкозы и другие миелоидные неоплазии) и вторичной реактивной эозинофилии (причинами которой могут быть глистные инвазии), болезни атропического марша, аллергические или токсические реакции (в том числе DRESS-синдром – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами), хроническую реакцию «трансплантат против хозяина»), Лангерганс-клеточный лимфоцитоз, системный мастоцитоз, солидные опухоли, чесотку, аллергический бронхолегочный аспергиллез. Также необходимо помнить о существовании гиперэозинофилии неясного значения [13], об эозинофил-ассоциированном моноорганном повреждении: эозинофильных эзофагитах, гастроэнтеритах, колитах,

панкреатитах, гепатитах, миокардитах, фасциитах (синдром Шулмана).

В целом, при наличии эозинофилии периферической крови более 10%, бронхиальной астмы, патологии гайморовых пазух носа, летучих инфильтратов по данным рентгенографии легких, нейропатии, диагноз «эозинофильный гранулематоз с полиангиитом» может быть установлен критерияльно.

Важно отметить, что значительные трудности в диагностику ЭГПА может вносить стадийность его течения и невозможность верификации диагноза на ранних этапах заболевания, а также отрицательный результат теста на антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

Таким образом, верификация ЭГПА часто бывает осложнена [1, 4] нетипичным течением (отсутствием этапности симптоматики), а также наличием коморбидной патологии. В данной статье представлен клинический случай ЭГПА, диагностика которого была затруднена отсутствием клинически значимого первого этапа заболевания и наличием сопутствующей патологии в виде хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

#### **Клиническое наблюдение**

Мужчина пожилого возраста (65 лет) впервые поступил в клинику НИИ ревматологии и аллергологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в ноябре 2017 года с жалобами на одышку с затруднением вдоха при минимальных физических нагрузках (ходьба в обычном темпе), постоянный кашель с отхождением слизистой мокроты в небольшом количестве.

Со слов пациента и с учетом данных предоставленной медицинской документации, был болен с весны 2016 года. Заболевание дебютировало после длительного контакта с хлорсодержащими веществами, когда пациента стали беспокоить дистантные хрипы, одышка с затруднением вдоха при умеренной физической нагрузке, кашель с отхождением слизистой мокроты в небольшом количестве. Пульмонологом по месту жительства с учетом вышеуказанных жалоб и длительного стажа курения была диагностирована ХОБЛ.

В связи с сохраняющимися жалобами на постоянный продуктивный кашель, нарастание интенсивности одышки, изменениями на рентгенограммах органов грудной клетки в виде распространенных интерстициальных изменений с участками «матового стекла», возможного увеличения бронхопульмональных лимфоузлов слева, в октябре 2016 года пациент был направлен в противотуберкулезный диспансер, где на основании отрицательных результатов диаскин-теста и микроскопии мокроты была исключена специфическая инфекция.

По данным КТ органов грудной клетки (ОГК) от 03.11.2016: в обоих легких на фоне умеренных



Рисунок 1. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента X. от 11.10.2017 года

Figure 1. Chest radiograph result, 11 October 2017

интерстициальных изменений были верифицированы множественные очаги с нечеткими контурами до 15 мм в диаметре, часть из которых была расположена субплеврально, увеличения лимфоузлов средостения не наблюдалось.

В декабре 2016 года на фоне сохраняющихся жалоб на одышку с затруднением вдоха и выдоха, кашель с отхождением слизистой мокроты в умеренном количестве пациент был госпитализирован в Городскую больницу № 2 Санкт-Петербурга, где было выявлено повышение СОЭ до 22 мм/ч, лейкоциты до 20-25 в поле зрения и альвеолярные клетки до 10-15 в поле зрения в цитологическом анализе мокроты. Кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) и ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) методом ПЦР обнаружены не были. По данным функции внешнего дыхания были диагностированы обструктивные изменения вентиляционной способности легких.

На повторно выполненной КТ ОГК инфильтративных изменений в легочной ткани выявлено не было, по сравнению с КТ от 03.11.2016 отмечалось уменьшение в размерах многочисленных двусторонних очагов со снижением их интенсивности при сохранении (примерно) прежнего их количества и одиночный умеренно увеличенный бифуркационный лимфатический узел размерами до 14 на 7,5 мм. По данным ФБС верифицировали диффузный двусторонний значительно выраженный катаральный эндобронхит со слизистой гиперсекрецией, фиброзную деформацию бронхов. На фоне проводимой инфузионной терапии с использованием метилксантинов, глюкокортикостероидов (ГКС) наблюдали умеренную положительную динамику. Пациент был выписан с диагнозом «хроническая обструктив-

ная болезнь легких», стадия I по GOLD, легкой степени тяжести, клиническая группа A (шкала mMRC 1 балл – симптомы не выражены, САТ-тест 5 баллов – низкий риск обострений, менее 1 обострения за год) с рекомендациями по использованию метилксантинов, ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС).

Зимой 2016-2017 гг. больного продолжали беспокоить продуктивный кашель, инспираторная одышка при умеренных физических нагрузках. В феврале 2017 года на контрольной компьютерной томографии (КТ) ОГК была выявлена КТ-картина очаговой диссеминации легких с 2-х сторон, преимущественно в верхних и средних отделах, уплотнение стенок трахеи и бронхов и КТ-признаки эмфиземы легких, а также единичные увеличенные внутригрудные лимфатические узлы. По сравнению с КТ от октября 2016 года, значимой динамики обнаружено не было. Пациент был повторно осмотрен пульмонологом, который рекомендовал продолжить терапию с использованием метилксантинов, иГКС.

В июне 2017 года при выполнении контрольной КТ ОГК была зарегистрирована отрицательная динамика в виде увеличения размеров и количества очагов легких с 2-х сторон, увеличения в размерах внутригрудных лимфатических узлов. На КТ ОГК от сентября 2017 года была разнонаправленная динамика в виде появления новых очагов, частичного разрешения старых, отрицательная динамика в виде появления полостей распада. С июля 2017 года пациент отмечал увеличение количества отделяемой мокроты, нарастание одышки инспираторного характера с ее возникновением при минимальной физической нагрузке. С учетом снижения сатурации кислорода до 93% пациенту было рекомендовано дообследование в рамках отделения торакальной хирургии.

В октябре 2017 года был госпитализирован в центр интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии Городской больницы № 2 Санкт-Петербурга, где было выявлено повышение СОЭ до 41 мм/ч и изменения в общем анализе мокроты в виде повышения уровня лейкоцитов до 100 клеток в п/зр, а также повышение креатинина до 0,068 ммоль/л. На рентгенограммах ОГК определялись множественные мелкие очаги от 2 до 5 мм, участки усиления легочного рисунка за счет интерстиция, единичные линейные дискателектазы (рис. 1).

По данным фибробронхоскопии (ФБС) был верифицирован диффузный, двусторонний, значительно выраженный катаральный эндобронхит со слизистой гиперсекрецией. По данным цитологического исследования мокроты были получены клетки плоскоклеточной метаплазии, отдельные группы клеток, подозрительные на плоскоклеточный рак. Пациенту была вы-

полнена видеоторакоскопия справа с одномоментной биопсией ткани легкого и плевры. При гистологическом исследовании биоптата легкого выявлялись морфологические проявления деструктивно-пролиферативного полиангиита в сочетании с многофокусным, в виде формирующихся гранулем, полиморфноклеточным воспалительным инфильтратом. Результаты цитологического исследования были пересмотрены в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, данных об опухолевом росте получено не было.

В начале ноября 2017 года пациент был осмотрен ревматологом по месту жительства, была рекомендована госпитализация в специализированный ревматологический стационар для дообследования, установления диагноза и подбора терапии.

14 ноября 2017 года пациент был госпитализирован в НИИ ревматологии и аллергологии для дообследования и коррекции терапии.

При поступлении предъявлял жалобы на одышку (2 балла по шкале MMRC) и продуктивный кашель (18 баллов по САТ-тест – выраженные симптомы).

При дополнительном сборе анамнеза было установлено, что пациент являлся курильщиком (индекс курящего человека составил 41,4 пачка/лет), имел неотягощенный аллергологический анамнез и отягощенную наследственность по патологии сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь и хроническая сердечная недостаточность у родителей больного, младший сын умер от острого нарушения мозгового кровообращения в возрасте 38 лет), работая техником-электриком, имел профессиональную вредность в виде длительного воздействия излучения сварочной дуги, сварочного аэрозоля, искр и брызг металлов и шлака.

Из сопутствующей патологии обращало на себя внимание нерегулярное повышение уровня АД в течение 5 последних лет с максимальными значениями до 160 и 90 мм рт. ст. Терапевтом по месту жительства в отсутствие признаков вторичной артериальной гипертонии была верифицирована эссенциальная гипертония 1 стадии без назначения какой-либо антигипертензивной терапии (были даны рекомендации по модификации образа жизни).

Объективный статус при поступлении: общее состояние относительно удовлетворительное. Положение в постели активное. Сознание ясное, в контакт вступает легко, память не снижена. Эмоционально стабилен. Телосложение расценено как нормостеническое. Рост 162 см, вес 63 кг, ИМТ 24,01 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии 89 см. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно в области живота. Кожные покровы: чистые, нормальной влажности. Слизистая ротовой полости розовая, нормальной влажности. Полость

рта санирована. Отеков нет. Признаки варикозного расширения вен нижних конечностей, тромбоза как поверхностных, так и глубоких вен, выявлены не были.

Сердечно-сосудистая система: ЧСС 72 удара в минуту. Артериальное давление как на правой, так и на левой руке 135 и 85 мм рт. ст. Пульс 72 удара в минуту, ритмичный, симметричный, удовлетворительного наполнения, не напряжен. Пульсация на *aa. dorsalis pedis* сохранена с обеих сторон. Верхушечный толчок не пальпируется. Тоны сердца ясные, звучные, ритмичные, соотношение тонов не изменено. На верхушке выслушивается тихий (2/6 по шкале Левина) мезосистолический убывающий шум, без проведения в другие точки аускультации. Периферические пульсации сохранены на всех магистральных артериях.

Респираторная система: частота дыхательных движений 17 в минуту. Грудная клетка правильной формы, равномерно участвует в акте дыхания. Симптомы Штернберга и Потенжера отрицательные. Голосовое дрожание не изменено. Бронхофония не изменена. Перкуторный звук коробочный. Подвижность легочного края по *lin. axillaris posterior* слева и справа по 6 см. Дыхание жесткое, проводится равномерно во все отделы, рассеянные сухие свистящие хрипы.

При объективном осмотре органов желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной, кровеносной, нервной, опорно-двигательной, эндокринной систем отклонений от нормы выявить не удалось.

При первичном осмотре с учетом наличия типичных изменений в легких при рентгенологическом исследовании (диссеминированный процесс, наличие полостей с распадом), данных биопсии легкого (морфологические проявления деструктивно-пролиферативного полиангиита в сочетании с многофокусным, в виде формирующихся гранулем, полиморфноклеточным воспалительным инфильтратом) было высказано предположение о наличии у пациента гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера).

В дальнейшем при обследовании были выявлены следующие изменения: абсолютная и относительная эозинофилия крови (табл. 1), резко ускоренная СОЭ, повышение уровня СРБ (табл. 2).

В таблице 3 представлен анализ мокроты пациента, выявивший наличие слизисто-гноющей мокроты, с увеличением количества лейкоцитов и наличием эозинофилии мокроты.

В таблице 4 представлены результаты иммунологического обследования, не выявившие отклонения показателей, характерных для АНЦА-ассоциированных васкулитов.

Общий анализ мочи, проба Реберга (клиренс эндогенного креатинина), анализ суточной мочи

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ ОТ 15.11.2017

TABLE 1. BLOOD COUNT TEST, 15 NOVEMBER 2017

Показатель Test	Результат Result	Единицы измерения Unit	Референсный интервал Reference interval
Эритроциты RBC	4,90	10 <sup>12</sup> /л 10 <sup>12</sup> /l	4,1-5,1
Гемоглобин HGB	143,00	г/л g/l	132-164
Цвет. показатель Colour index	0,88		0,85-1,05
Лейкоциты WBC	11,80	10 <sup>9</sup> /л 10 <sup>9</sup> /l	4,0-8,8
Эозинофилы % Eosinophils, %	13,90	% %	0,0-5,0
Эозинофилы # Eosinophils, #	1,64	10 <sup>9</sup> /л 10 <sup>9</sup> /l	0,0-0,3
Скорость оседания эритроцитов Erythrocyte sedimentation rate (ESR)	40,00	мм/час mm/h	1-10

ТАБЛИЦА 2. БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ ОТ 15.11.2017

TABLE 2. BLOOD CHEMISTRY TESTS, 15 NOVEMBER 2017

Показатель Test	Результат Result	Единицы измерения Unit	Референсный интервал Reference interval
Креатинин Creatinine	0,073	ммоль/л mmol/l	0,053-0,115
С-реактивный белок C-reactive protein	15,60	мг/л mg/l	0,10-8,20

на содержание общего белка: в пределах нормальных значений.

При выполнении полного комплекса ФВД с определением диффузионной способности легких были диагностированы как обструктивные, так и рестриктивные изменения вентиляционной способности легких, частично обратимый умеренный бронхоспазм: ОФВ<sub>1</sub> 49,2 % должной (63% должной после бронхолитика), ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ 44,53% должной (50,8% должной после бронхолитика), DLco 39,9% должной.

Пациент был осмотрен ЛОР-врачом, в соответствии с заключением которого патологии ЛОР-органов, в том числе в рамках основного заболевания, обнаружено не было.

Пациент был проконсультирован неврологом, по заключению которого выявлены признаки сенсорной полинейропатии в рамках системного васкулита.

Таким образом, у мужчины пожилого возраста (65 лет) с факторами риска по патологии респираторной системы (индекс курильщика 41,4 пачка/лет, профессиональные вредности) ведущим в клинической картине являлся синдром одышки

смешанного характера, неуклонно прогрессирующей с течением времени.

С учетом длительного анамнеза курения, наличия профессиональных вредностей, жалоба на прогрессирующую с течением времени одышку, трудноотделяемую мокроту, данных ФВД (показатель ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ менее 70% должной после бронхолитика) можно было диагностировать ХОБЛ, GOLD II (ОФВ<sub>1</sub> после бронхолитика 63% должной величины) с выраженной клинической симптоматикой (MMRC 2 балла, CAT 15 баллов) и низким (менее 1 в год) риском обострений. Однако в изолированное течение ХОБЛ не укладывались резко повышенные СОЭ и СРБ, эозинофилия периферической крови и мокроты, а также поражение периферической нервной системы.

Дифференциальный диагноз проводился с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (ЭГПА).

О наличии ЭГПА свидетельствовали следующие данные: бронхиальная астма, подтвержденная клинически, лабораторно и инструментально, эозинофилия периферической крови более 10%, полинейропатия, подтвержденная при объективном осмотре неврологом, наличие мигрирующих легочных инфильтратов по данным рентге-

ТАБЛИЦА 3. ОБЩИЙ АНАЛИЗ МОКРОТЫ ОТ 15.11.2017

TABLE 3. SPUTUM ANALYSIS, 15 NOVEMBER 2017

Показатель Test	Результат Result
Цвет Colour	желто-зеленый yellow-green
Консистенция Consistency	вязкая viscous
Характер Character	слизисто-гнойная mucopurulent
Запах Smell	не имеет no
Деление на слои Division into layers	не делится no
Эпителий плоский Squamous epithelium	3-5 клеток в поле зрения per high-power field
Макрофаги альвеолярные Alveolar macrophages	16-20 клеток в поле зрения per high-power field
Эпителий мерцательный Ciliate epithelium	не обнаружены not found
Эпителий альвеолярный Alveolar epithelium	не обнаружены not found
Эпителий цилиндрический Columnar epithelium	не обнаружены not found
Лейкоциты Leucocytes	12-15& клеток в поле зрения per high-power field
Эритроциты Erythrocytes	не обнаружены not found
Эозинофилы Eosinophils	не густо покрывают поле зрения not thick coverage
Спиральи Куршмана Curschmann's spirals	+
Кристаллы Шарко-Лейдена Charcot-Leyden crystals	не обнаружены not found
Кристаллы гематоидина Hematoidin crystals	не обнаружены not found
Кристаллы жирных кислот Fatty acid crystals	не обнаружены not found
Эластические волокна Elastic fibers	не обнаружены not found
Бактерии Bacteria	+
Атипические клетки Atypical cells	не обнаружены not found

нографии и КТ ОГК (таким образом, имели место 4 критерия в соответствии с классификационными критериями АНЦА-ассоциированных васкулитов). Также в пользу ЭГПА свидетельствовали данные биопсии легкого (признаки полиангиита с гранулематозным воспалением), выраженная эозинофилия мокроты, признаки частично об-

ратимого бронхоспазма по данным ФВД. Однако обращали на себя внимание отрицательные АНЦА и отсутствие типичной для ЭГПА этапности течения заболевания (отсутствие длительного анамнеза бронхиальной астмы).

Сопутствующая патология была представлена артериальной гипертензией, протекающей

ТАБЛИЦА 4. ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ОТ 15.11.2017

TABLE 4. IMMUNOLOGICAL TESTS, 15 NOVEMBER 2017

Показатель Test	Результат Result
Антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) класса IgG Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), IgG	< 1:40 (антител не обнаружено) not found
Ревматоидный фактор методом агглютинации частиц латекса Rheumatoid factor, latex test	< 20 МЕ/мл IU/ml
Антинуклеарный фактор на клеточной линии HEp-2 (АНФ) методом непрямой иммунофлюоресценции Anti-nuclear antibody, HEp-2, indirect immunofluorescence	< 1:160 (не обнаружено) not found

в рамках гипертонической болезни (в отсутствие данных за ее вторичный генез), без поражения органов-мишеней и без ассоциированных клинических состояний. Модификация образа жизни без добавления какой-либо антигипертензивной терапии позволила добиться нормотензии у данного пациента.

Таким образом, в ходе данной госпитализации у больного был критериально верифицирован эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (наличие 4-х необходимых критериев), АНЦА-негативный, так как антитела к цитоплазме нейтрофилов обнаружены не были, что затруднило своевременную диагностику заболевания и повлияло на прогноз. Для АНЦА-негативного ЭГПА характерно более редкое поражение почек, менее агрессивный характер течения [12].

На момент поступления в стационар имело место тяжелое течение системного васкулита по шкале Бирмингемского индекса активности (BVAS – Birmingham Vasculitis Activity Score) – 12 баллов (одышка/астма – 2 балла, инфильтраты в легких – 4 балла, периферическая нейропатия – 6 баллов). Индекс повреждения (VDI – vasculitis damage index) составлял 1 балл (периферическая полинейропатия – 1 балл).

#### Клинический диагноз

Основной: эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарга–Стросс), АНЦА-негативный, BVAS 12 VDI 1, с поражением легких (множественные очаги с распадом), периферической нервной системы (сенсорная полинейропатия).

Осложнение: дыхательная недостаточность I степени.

Сопутствующий: хроническая обструктивная болезнь легких, средней степени тяжести (GOLD II), выраженные клинические симптомы (MMRC CAT), с редкими обострениями, смешанный фенотип.

Гипертоническая болезнь I стадии. Риск сердечно-сосудистых осложнений 2 (умеренный).

На основании поставленного диагноза была инициирована индукция ремиссии по системе

CYCLOPS: парентеральное введение Циклофосфамида 1000 мг № 6, первые 3 введения каждые 2 недели, последующие 3 введения каждые 3 недели, парентеральное введение Метилпреднизолона 1000 мг № 3 с последующим переходом на пероральный прием Преднизолона 1 мг/кг (60 мг/сут.) с постепенным снижением дозы. Проводилась профилактика возможных осложнений, ассоциированных с терапией (сульфаметоксазол + триметоприм 480 мг/сут., Омепразол 20 мг 2 раза в сутки), а также была продолжена базисная терапия ХОБЛ в виде ингаляций Гликопиррония бромид + Индакатерола («Ульгибро Бризхалер») 50 мкг + 110 мкг 1 раз в сутки.

Комбинированную пульс-терапию переносил удовлетворительно. На этом фоне наблюдалось улучшение общего самочувствия в виде исчезновения одышки, отсутствие приступов удушья, свистящих хрипов в легких при аускультации, нормализация уровня эозинофилов периферической крови, постепенное снижение уровней СОЭ и СРБ.

## Заключение

Таким образом, представленный случай показывает, что при всей важности иммунологической диагностики, особенно при отрицательных результатах анализа крови на АНЦА, требуется тщательный анализ клинических данных для выявления взаимно отягощающей коморбидной патологии. Серьезный, во многих случаях неблагоприятный прогноз при ЭГПА, необходимость длительного лечения с использованием цитостатиков, системных ГКС, а в отдельных случаях ГИБТ (генно-инженерной биологической терапии) заставляют рассматривать диагноз «ЭГПА» как основной, а коморбидную патологию как фоновое состояние. Благоприятным в данном случае является тот факт, что пациент АНЦА-негативен, у него отсутствует развернутое поражение почек, кожи, что улучшает прогноз [3].

## Список литературы / References

1. Багишева Н.В., Трухан Д.И., Викторова И.А., Алексеенко В.А., Кононенко А.Ю., Николаева Н.Ю. Сложности в диагностике эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (синдром Черджа–Стросс) // *Consilium Medicum*, 2018. Т. 20, № 11. С. 55-60. [Bagisheva N.V., Trukhan D.I., Viktorova I.A., Alekseenko V.A., Kononenko A.Yu., Nikolaev N.Yu. Difficulties in diagnostics of eosinophil granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome). *Consilium Medicum*, 2018, Vol. 20, no. 11, pp. 55-60. (In Russ.)]
2. Бекетова Т.В. Европейские (EULAR/ERA-EDTA) рекомендации по диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов – 2016 // *Научно-практическая ревматология*, 2017. Т. 55, № 1. С. 12-16. [Beketova T.V. The 2016 European (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the diagnosis and management of ANCA-associated systemic vasculitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2017, Vol. 55, no. 1, pp. 12-16. (In Russ.)]
3. Бекетова Т.В., Волков М.Ю. Международные рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом – 2015 // *Научно-практическая ревматология*, 2016. Т. 54, № 2. С. 129-137. [Beketova T.V., Volkov M.Yu. The 2015 International guidelines for the diagnosis and treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2016, Vol. 54, no. 2, pp. 129-137. (In Russ.)]
4. Войцеховский В.В., Погребная М.В., Гоборов Н.Д., Фомина О.П., Горячева С.А. Особенности диагностики и лечения синдрома Черджа–Стросс // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*, 2017. № 64. С. 79-87. [Voytsekhovskiy V.V., Pogrebnyaya M.V., Goborov N.D., Fomina O.P., Goryacheva S.A. Peculiarities of diagnosis and treatment of Churg–Strauss syndrome. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*, 2017, Vol. 64, pp. 79-78. (In Russ.)]
5. Лапин С.В., Тотолян А.А. Иммунологическая диагностика поражений почек при васкулитах // *Нефрология*, 2003. Т. 7, № 1. С. 109-119. [Lapin S.V., Totolyan A.A. Immunological diagnosis of lesions to the kidneys with vasculites. *Nefrologiya = Nephrology (St. Petersburg)*, 2003, Vol. 7, no. 1, pp. 109-119. (In Russ.)]
6. Лапин С.В., Тотолян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. СПб.: Человек, 2010. 272 с. [Lapin S.V., Totolian A.A. Immunological laboratory diagnosis of autoimmune diseases]. St. Petersburg: Tchelovek, 2010. 272 p.
7. Мазуров В.И., Долгих С.В., Сысоев К.А., Тотолян Арег А. Роль цитокинов в поддержании иммуновоспалительного процесса при первичных системных некротизирующих васкулитах // *Российский иммунологический журнал*, 2011. Т. 5 (14), № 3-4. С. 228-232. [Mazurov V.I., Dolgikh S.V., Sysoev K.A., Totolian Areg A. Role of cytokines in maintenance immunoinflammatory process in primary systemic necrotizing vasculitis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2011, Vol. 5 (14), no. 3-4, pp. 228-232. (In Russ.)]
8. Моисеев С.В., Семенкова Е.Н., Новиков П.И. Актуальная номенклатура системных васкулитов – рекомендации Международной консенсусной конференции (Чапел-Хилл, 2012) // *Клиническая нефрология*, 2013. № 2. С. 41-46. [Moiseev S.V., Semenкова E.N., Novikov P.I. Current classification of systemic vasculitides: recommendations of International consensus conference (Chapel Hill 2012). *Klinicheskaya nefrologiya = Clinical Nephrology*, 2013, no. 2, pp. 41-46. (In Russ.)]
9. Роггенбук Д., Ширак П., Сак У., Лапин С.В., Мазинг А.В., Тотолян Арег А. Новые подходы к стандартизации выявления аутоантител в лабораторной диагностике аутоиммунных ревматических заболеваний // *Медицинская иммунология*, 2014. Т. 16, № 3. С. 221-226. [Roggenbuck D., Schierac P., Sack U., Lapin S.V., Mazing A.V., Totolian A.A. Novel methods for autoantibody detection in laboratory diagnostics of autoimmune rheumatic diseases. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2014, Vol. 16, no. 3, pp. 221-226. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2014-3-221-226.
10. Ходош Э.М., Крутько В.С., Ефремова О.А. Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) и системные васкулиты: многосторонний взгляд на проблему (обзор литературы) // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*, 2017. № 19 (268), С. 40-53. [Khodosh E.M., Krutko V.S., Efremova O.A. Granulematosis with polyangitis (Vegenera) and systemic vasculites: a multilateral view of the problem (review of literature). *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya = Belgorod State University Scientific Bulletin: Medicine Pharmacy*, 2017, no. 19 (268), pp. 40-53. (In Russ.)]
11. Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T., Michel B.A., Bloch D.A., Arend W.P., Calabrese L.H., Edworthy S.M., Fauci A.S., Leavitt R.Y., Lightfoot R.W., McShane D.J., Mills J.A., Stevens M.B., Wallace S.L., Zvaifler N.J. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg–Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arth. Rheum.*, 1990, Vol. 33, no. 8, pp. 1094-1100.
12. Sokołowska B.M., Szczeklik W.K., Włodarczyk A.A., Kuczia P.P., Jakiela B.A., Gąsior J.A., Bartyzel S.R., Rewerski P.A., Musiał J. ANCA-positive and ANCA-negative phenotypes of eosinophilic granulomatosis with

polyangiitis (EGPA): outcome and long-term follow-up of 50 patients from a single Polish center. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2014, Vol. 32, no. 3, Suppl. 82, pp. S41-S47.

13. Valent P., Klion A.D., Horny H.P., Roufosse F.R., Gotlib J., Weller P.F., Gleich G.J., Hellmann A., Metzgeroth G., Leiferman K.M., Arock M., Butterfield J.H., Sperr W.R., Sotlar K., Vandenberghe P., Haferlach T., Simon H.U., Reiter A. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, Vol. 130, no. 3, pp. 607-612.

**Авторы:**

**Марченко В.Н.** — д.м.н., профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Чернуцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Бручкус Е.А.** — заведующая кардиологическим отделением № 2 клиники НИИ ревматологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Лебедева А.А.** — врач приемного отделения № 1 НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Давыдов Д.А.** — клинический ординатор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Чернуцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Шапорова Н.Л.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Дудина О.В.** — к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Смульская О.А.** — к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Зинакова М.К.** — к.м.н., ассистент профессора кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Чернуцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Authors:**

**Marchenko V.N.**, MD, PhD (Medicine), Professor, Hospital Therapy Department, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Bruchkus E.A.**, Head, Second Cardiology Department, Research Institute of Rheumatology and Allergology of the Scientific and Clinical Research Center, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Lebedeva A.A.**, Physician, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Davydov D.A.**, Resident, Hospital Therapy Department, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Shapороva N.L.**, MD, PhD (Medicine), Professor, Head, Department of General Practice (Family Medicine), First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Dudina O.V.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of General Practice (Family Medicine), First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Smulskaya O.A.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of General Practice (Family Medicine), First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Zinakova M.K.**, PhD (Medicine), Assistant Professor, Hospital Therapy Department, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 14.01.2020

Отправлена на доработку 29.01.2020

Принята к печати 20.02.2020

Received 14.01.2020

Revision received 29.01.2020

Accepted 20.02.2020