

В.П. Іванов, О.І. Афанасюк,
Ю.Ю. Шушковська, Е.С. Осядла

Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЛЕГЕНЕВИХ ВАСКУЛІТІВ (КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ)

Резюме

У статті описано клінічні випадки синдрому Чарджа-Стросса і мікроскопічного поліангіїту, особливості їх перебігу, сучасні методи діагностики та лікування.

Ключові слова

Синдром Чарджа-Стросса, мікроскопічний поліангіїт, ANCA-асоційовані васкуліти, діагностика, лікування.

Ураження легень спостерігаються найчастіше при таких системних васкулітах (СВ), як мікроскопічний поліангіїт (МПА), гранулематоз із поліангіїтом (ГПА), або гранулематоз Вегенера, еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом (ЕГПА), або синдром Чарджа-Стросса. Ці васкуліти асоціюються з наявністю антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (ANCA) [7, 15]. Під час проведення методу непрямой імунофлюоресценції за типом світіння ANCA поділяють на три види: cANCA — антитіла до протеїнази-3 (PR3), pANCA — антитіла до мієлопероксидази (MPO), aANCA — атипові антитіла, значення яких і досі не вивчено [10]. Так, при ЕГПА і МПА специфічними антитілами є pANCA (чутливість становить 40 і 60% відповідно), тоді як для ГПА — cANCA (чутливість — 70-80%) [5].

За визначенням консенсусу Chapel Hill (2012), ГПА — це некротизивне гранулематозне запалення респіраторного тракту (верхніх і нижніх дихальних шляхів) з некротизивним васкулітом, що уражає судини малого й середнього калібру, на тлі якого часто розвивається некротизивний гломерулонефрит. ЕГПА — еозинофільне, некротизивне гранулематозне запалення респіраторного тракту з некротизивним васкулітом судин малого та середнього калібру, що часто поєднується з астмою та еозинофілією. ANCA частіше визначаються в разі розвитку гломерулонефриту. МПА — некротизивний васкуліт із мінімальною кількістю або відсутністю імунних депозитів, при якому уражаються переважно малі судини, рідко — артерії малого й середнього калібру, в клінічній картині переважають гломерулонефрит і легеневі капілярити [11].

За даними гістологічного дослідження взятої методом біопсії тканини («золотий стандарт» діагностики СВ), гранулематозне запалення наявне при ГПА (переважають нейтрофіли) і ЕГПА (переважають еозинофіли), тоді як при МПА воно відсутнє [5, 11].

ГПА розвивається віком від 40 до 60 років незалежно від статі. При ураженні верхніх дихальних шляхів виникають гнійно-некротичний і виразково-некротичний риносинусит, назофарингіт, ларингіт, деструкція перетинки носа, підзв'язковий і ендобронхіальний стеноз, при ураженні нижніх — кашель, задишка, кровохаркання, легеневі інфільтрати [1]. На рентгенограмі при ГПА спостерігаються легеневі інфільтрати різної величини без чітких контурів, зазвичай у середньонижніх і прикореневих ділянках [6].

ЕГПА частіше спостерігається в жінок, тоді як МПА — в чоловіків. У перебігу ЕГПА виділяють три стадії: перша стадія — поступовий розвиток бронхіальної астми (БА), алергічного риніту, синуситу, проявів непереносимості ліків, але периферійна еозинофілія не завжди виражена; друга стадія — поява епізодів еозинофільної інфільтрації тканин у вигляді еозинофільної пневмонії чи гастроентериту, які часто поєднуються з периферійною еозинофілією (понад 10%); третя стадія — розвиток системного некротизивного васкуліту [2]. Рентгенологічно при ЕГПА спостерігаються транзиторні мігрувальні інфільтрати [4]. Легеневі крововиливи і гломерулонефрит при ЕГПА бувають дуже рідко, на відміну від МПА і ГПА [1].

При синдромі Гудпасчера (СГ) уражаються нирки і легені з розвитком ниркової та легеневої недостатності. Однак такі ж прояви з ураженням нирок і легень можуть бути як прояв

антифосфоліпідного синдрому при системному червоному вовчаку і васкуліті при ревматоїдному артриті, МПА, ГПА, есенціальній змішаній кріоглобулінемії [3, 9], а також швидкопрогресивному ідіопатичному гломерулонефриті. При СГ спостерігається одночасне прогресувальне ураження нирок і легень, тоді як при МПА такої синхронності немає. Характерні ураження з боку легень при МПА: в 35-70% — некротизивний альвеоліт, інфільтрати без розпаду, рідко з долученням плеври; при СГ: у 100% випадків — геморагічний альвеоліт із легеневиими інфільтратами в прикореневій ділянці з розпадом, симетричні двобічні хмароподібні інфільтрати. У 100% пацієнтів при СГ розвивається швидкопрогресивний гломерулонефрит із макрогематурією, тоді як при МПА в 90% — фокально-сегментарний гломерулонефрит із фібриноїдним некрозом, «півмісяцями», спостерігається мікрогематурія і протеїнурія [9].

Для підтримання ремісії після нового загострення, яке загрожує життю, або загрозливих для життя ANCA-асоційованих васкулітів рекомендовано лікування комбінацією глюкокортикоїдів (ГК), циклофосфаміду і ритуксимабу (рівень доказовості 1 — для ГПА/МПА і 3 — для ЕГПА, клас рекомендацій А — для ГПА/МПА, С — для ЕГПА). Для підтримання ремісії ANCA-асоційованих васкулітів, які не загрожують життю, рекомендовано лікування комбінацією ГК і метотрексату або мофетилу мікофенолату (рівень доказовості 1В, клас рекомендацій В — для метотрексату і С — для мофетилу мікофенолату). Плазмаферез необхідно розглядати для пацієнтів з ANCA-асоційованими васкулітами та рівнем сироваткового креатиніну понад 500 мкмоль/л у зв'язку з швидкопрогресивним гломерулонефритом, у разі виникнення нового або рецидивного захворювання (рівень доказовості 1В, клас рекомендацій В) [12-14]. Найкращі результати медикаментозного лікування спостерігаються при ЕГПА, гірші — при ГПА, ще гірші — при МПА [8].

Клінічний випадок 1. Хвора Т., 57 років, надійшла до ревматологічного відділення міської лікарні № 1 м. Вінниці зі скаргами на підвищення температури тіла до 37,5 °С, загальну слабкість, закладеність носа, задишку, наявність дистанційних сухих хрипів, схуднення (6 кг за останній місяць), біль і набряк колінних, гомілково-ступеневих суглобів, місцеве підвищення температури над ними, підвищення артеріального тиску (АТ), головний біль.

Анамнез захворювання: хворіє на алергічний риніт і БА понад 5 років. Постійно використовує інгаляційні та періодично системні ГК. Близько 1 року з'явилося підвищення температури тіла, яке не зменшувалося від приймання

антибіотиків, а також — артрит колінних і гомілково-ступеневих суглобів. Регресування симптомів спостерігалось після використання ГК.

Об'єктивно: загальний стан — важкий, свідомість — ясна, положення в ліжку — активне. Шкіра та видимі слизові оболонки бліді. Периферійні лімфатичні вузли не пальпуються. Дихання ритмічне з частотою 19/хв. Перкуторно — над легеньми тимпанітний звук. Аускультативно — дихання везикулярне жорстке з переважанням видиху. Пульс — 100 уд/хв. Аускультативно: тони серця ритмічні, перший тон ослаблений на верхівці, акцент другого тону над легеневою артерією, систолічний шум на верхівці. Перкусія серця: зміщення лівої межі на 0,5 см досередини від лівої середньоключичної лінії. АТ — 140/100 мм рт. ст. Язик вологий, обкладений білим нашаруванням. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка збільшена на 2 см, край заокруглений, болісний. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Колінні та гомілково-ступеневі суглоби набряклі, гарячі на дотик, болісні при пальпації, під час рухів виникає тяжкість.

Враховуючи полісистемність ураження (легеневої, серцево-судинної, суглобової систем, схуднення та підвищення температури тіла, яка піддається лікуванню ГК), було запідозрено системне ураження сполучної тканини. Після проведення загальноклінічного обстеження, яке доповнювало картину системного ураження (анемія І ступеня (гемоглобін — 106 г/л), незначний лейкоцитоз ($9,4 \times 10^9$ /л) зі значним підвищенням швидкості осідання еритроцитів (42 мм/год), позитивний С-реактивний протеїн (++) і ревматоїдний фактор (++)), наявність рентгенологічно легеневого інфільтрату, який переміщувався під час динамічного спостереження), хворій призначено імунологічне обстеження для виявлення антитіл до системних захворювань сполучної тканини, результат якого виявився негативним. Наступним кроком діагностичного пошуку було виявлення антитіл до системних васкулітів, хоча клінічно специфічного ураження шкіри не було. Виявлено IgG до МРО >8 AI (індекс антитіл) — позитивний результат (>1,0), IgG ANCA до МРО — 4,8 R (2,0-5,0 — результат позитивний). Отримані результати вказували на ЕГПА або МПА. Для верифікації уражень легень проведено спіральну комп'ютерну томографію органів грудної клітки, на якій визначали нерівномірне зниження пневматизації паренхіми обох легень із наявністю периваскулярних муфтоподібних утворень (хронічна тромбоемболія легеневої артерії, системний васкуліт?). Наявність бронхіальної астми, ураження верхніх дихальних шляхів та мігрувальні інфільтрати найбільш характерні для ЕГПА, що дало підстави

встановити діагноз: васкуліт Чарджа-Стросса, ANCA-асоційований (MPO+), хронічний перебіг, активність II ступеня, з ураженням верхніх дихальних шляхів — алергічний риніт, рецидивний синусит; легень — бронхіальна астма, важкий перебіг, легеневі інфільтрати, ЛН II ступеня; суглобів — поліартрит, ПФС II; серця — кардит, вторинна артеріальна гіпертензія II стадії (гіпертензивне серце), 2-го ступеня, ССР IV. Синусова тахікардія, СН II А зі збереженою ФВ, ФК III. Вторинна анемія I ступеня.

Призначено лікування: метилпреднізолон 64 мг/добу, метотрексат 15 мг/добу, фолієва кислота 5 мг/добу з подальшим переведенням на азатіоприн 100 мг/добу; небіволон 5 мг/добу, валсартан/гідрохлортiazид 160/12,5 мг/добу; спіронолактон 50 мг/добу. Проведене лікування сприяло значному покращенню загального стану хворої та зменшенню симптоматики захворювання.

Клінічний випадок 2. Хворий І., 45 років, надійшов до ревматологічного відділення міської лікарні № 1 м. Вінниці зі скаргами на виражену загальну слабкість, задишку під час ходьби на декілька метрів, серцебиття, підвищення та нестабільність АТ, підвищення температури тіла до 37,8 °С протягом останніх двох місяців, петехіальний висип на шкірі, схуднення, зміну кольору сечі.

Анамнез захворювання: захворів 2 місяці тому, коли з'явилося кровохаркання згортками крові, до лікаря не звертався. Через декілька днів після кровохаркання з'явилась задишка під час ходьби до 10 м, набряк обличчя. Звернувся до сімейного лікаря і був направлений до тубдиспансеру, в якому перебував 8 днів, де виключили діагноз туберкульозу. Направлений на стаціонарне лікування до терапевтичного відділення. На підставі клінічних та інструментальних даних (набряклість обличчя, кровохаркання, зміна кольору сечі, підвищення температури тіла та наявність рентгенологічних і за даними спіральної комп'ютерної томографії органів грудної клітки множинних інфільтратів обох легень у прикореневих ділянках, які не піддавались антибактеріальній терапії) був встановлений діагноз: синдром Гудпасчера. ХХН V (ШКФ — 15 мл/хв/1,73 м²): тубуло-інтерстиційний нефрит. Геморагічний альвеоліт. Хронічна анемія важкого ступеня. Хворий був направлений до Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України, де проведено визначення IgG до базальної мембрани гломерулярного апарату нирок <0,2 (<1,0 — негативний результат) — виключення СГ. Встановлено діагноз: тубуло-інтерстиційний нефрит із нирковою недостатністю 3-4-го ст. токсичного генезу. Токсико-алергічний альвео-

літ. Даних за синдром Гудпасчера немає. Рекомендовано проводити лікування в нефролога за місцем проживання.

Об'єктивно: загальний стан — важкий, свідомість — ясна, положення в ліжку — активне. Шкіра та видимі слизові оболонки бліді, наявний петехіальний висип. Обличчя одутлате. Периферійні лімфатичні вузли не пальпуються. Дихання ритмічне з частотою 19/хв. Перкуторно — над легеньми ясний легеневий звук. Аускультативно — дихання везикулярне ослаблене в нижніх відділах легень з обох боків. Пульс — 99 уд/хв. Аускультативно: тони серця ритмічні, перший тон ослаблений на верхівці, акцент другого тону над легеневою артерією, систолічний шум на верхівці. Перкусія серця: зміщення лівої межі серцевої тупості до рівня середньоключичної лінії. АТ — 170/100 мм рт. ст. Язик вологий, дещо набряклий, обкладений білим нашаруванням. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка збільшена на 2 см, край заокруглений, болісний. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Набряків немає. Під час лабораторного обстеження виявлено анемію III ст. (гемоглобін — 60 г/л), незначний лейкоцитоз (лейкоцити — $9,6 \times 10^9$ /л), підвищення швидкості осідання еритроцитів — 50 мм/год, креатиніну (260 мкмоль/л); у загальному аналізі сечі — макрогематурія, немасивна протеїнурія.

Враховуючи дані полісистемного ураження, насамперед легень та нирок, появу петехіального висипу на тлі нормальних показників тромбоцитів, виключення СГ, було проведено імунологічне дослідження крові: IgG до MPO >8 AI — позитивний результат (>1,0), титр антинуклеарних антитіл (ANA) — 1:320 — позитивний результат (>1:100).

Отримані дані вказували на МПА або ЕГПА. На користь МПА свідчили одночасне ураження легень із наявністю кровохаркання та прикореневих інфільтратів і нирок із розвитком швидкопрогресивної ниркової недостатності. Встановлено діагноз: мікроскопічний поліангіїт, ANCA-асоційований (MPO+), хронічний перебіг, активність III ступеня, з ураженням легень — легеневі інфільтрати, некротизивний альвеоліт із кровохарканням в анамнезі, ЛН II ступеня; нирок — ХХН III (ШКФ — 43 мл/хв/1,73 м²): некротизивний екстракапілярний гломерулонефрит, нефритичний синдром. Вторинна артеріальна гіпертензія II стадії (гіпертензивне серце), 2-го ступеня, ССР IV. Синусова тахікардія, СН II А зі збереженою ФВ, ФК III. Вторинна анемія III ступеня.

Призначено лікування: пульс-терапія метилпреднізолоном 1000 мг в/в (3 дні), потім — метилпреднізолон 64 мг/добу per os (тривало), азатіоприн 100 мг/добу (постійно); біспролол

5 мг/добу, валсартан 320 мг/добу; торасемід 10 мг/добу (тривало), корекція анемії, що також сприяло значному покращенню загального стану хворого та зменшенню симптоматики захворювання.

Наведені клінічні випадки демонструють складність встановлення діагнозу системно-

го васкуліту з ураженням легень, що потребує детального збору скарг, об'єктивного та інструментального обстеження з обов'язковим підтвердженням імунологічних даних, а також ретельного проведення диференційної діагностики для більш точного призначення адекватного лікування.

Список використаної літератури

1. Анаев Э.Х. Легочные васкулиты: дифференциальная диагностика / Э.Х. Анаев // Практическая пульмонология. — 2017. — № 1. — С. 51-57.
2. Бекетова Т.В. Современные подходы к диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом: международные рекомендации 2015 г. / Т.В. Бекетова, М.Ю. Волков, Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. — 2016. — № 5. — С. 86-91.
3. Круглов В. Системный криоглобулинемический васкулит в практике терапевта / В. Круглов, А. Атаманчук // Врач. — 2017. — № 5. — С. 51-53.
4. Ліщук-Якимович Х.О. Особливості клініко-імунологічного перебігу АНЦА-асоційованих васкулітів залежно від причинного фактору / Х.О. Ліщук-Якимович // Імунологія та алергологія: наука і практика. — 2013. — № 4. — С. 118-123.
5. Мостбауер Г.В. Патологія серцево-судинної системи при АНЦА-асоційованих системних васкулітах / Г.В. Мостбауер, М.Б. Джус // Здоров'я України. — 2017. — № 2 (51). — С. 71-73.
6. Растворов А.А. Редкие и труднодиагностируемые поражения легких / А.А. Растворов, И.М. Шарапова, А.И. Пирогов // Запорожский медицинский журнал. — 2008. — № 4. — С. 57-61.
7. Синяченко О.В. Поражение сердца при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами / О.В. Синяченко, М.В. Ермолаева, Л.В. Седая [и др.] // Український кардіологічний журнал. — 2016. — № 1. — С. 75-80.
8. Синяченко О.В. Эффективность лечения ANCA-ассоциированных системных васкулитов / О.В. Синяченко, М.В. Ермолаева, Л.В. Седая [и др.] // Український терапевтичний журнал. — 2016. — № 1. — С. 36-42.
9. Хайдарова Ю.М. Дифференциальная диагностика системных васкулитов, сопровождающихся почечно-легочным синдромом / Ю.М. Хайдарова, Б.П. Есжанова, К.С. Сегизбаева // Medicine. — 2015. — № 3. — С. 80-85.
10. Яковенко О.К. ANCA-асоційовані системні васкуліти в практиці пульмонолога / О.К. Яковенко, Т.Л. Яковенко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2016. — № 8. — С. 56-63.
11. Jennette J.C. 2012 revised international Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides / J.C. Jennette, R.J. Falk, P.A. Bacon [et al.] // Arthritis Rheum. — 2013. — Vol. 65. — P. 1-11.
12. Segraves J.M. Microscopic polyangiitis: Atypical presentation with extensive small bowel necrosis, diffuse alveolar hemorrhage, and renal failure / J.M. Segraves, V.N. Iyer // Resp. Med. Case Rep. — 2017. — Vol. 21. — P. 12-15.
13. Singer O. Update on maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis / O. Singer, W.J. McCune // Curr. Opin. Rheumatol. — 2017. — Vol. 29. — P. 248-253.
14. Yates M. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis / M. Yates, R.A. Watts, I.M. Bajema [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2016. — Vol. 75. — P. 1583-1594.
15. Yunt Z.X. Diagnosis and management of pulmonary vasculitis / Z.X. Yunt, S.K. Frankel, K.K. Brown // Ther. Adv. Respir. Dis. — 2012. — Vol. 6. — P. 375-390.

Надійшла до редакції 07.02.2018

FEATURES OF CLINICAL COURSE OF PULMONARY VASCULITIS (CLINICAL CASES)

V.P. Ivanov, O.I. Afanasiuk, Yu.Yu. Shushkovska, E.S. Osyadla

Abstract

The article presents the clinical cases of patients with Churg-Strauss syndrome and microscopic polyangiitis, the features of their clinical course, current diagnostic and treatment approaches.

Keywords: Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis, ANCA-associated vasculitis, diagnosis, treatment.