

**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

---

УДК: 616.61: 616.24] - 001

**СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПУЛЬМОРЕНАЛЬНИЙ  
СИНДРОМ**

*І.В. Красюк*

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2 (зав. – дійсний член Української та Нью-Йоркської АН, академік АН вищої школи України, проф. Т.Д. Никула) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ

**Ключові слова:** пульморенальний синдром, дифузна альвеолярна кровотеча, швидкопрогресуючий гломерулонефрит, АНСА-асоційований васкуліт, захворювання, викликані антитілами до БМК нирки.

Значна кількість пацієнтів мають одночасне порушення функції легень і нирок [1]. Але саме первинне поєднане враження цих органів – пульморенальний синдром (ПРС) – асоціюється з високою захворюваністю і смертністю, а його клінічні ознаки не є специфічними [4].

У 1919 р. під час масштабної епідемії грипу Вільям Гудпасчер намагався вилікувати 18-річного юнака. Через місяць після перенесеного грипу у цього пацієнта розвинулося поєднане легенево ураження по типу геморагічного альвеоліту з тяжкою дихальною недостатністю і швидкопрогресуючим гломерулонефритом. Незабаром хворий помер. Зробивши його розтин і зіставивши результати клінічних спостережень та патологоанатомічного аналізу, Гудпасчер зрозумів, що зіткнувся з якимось ще відомим медицині захворюванням, і опублікував з цього приводу статтю [13]. У 1958 р. М. Stanton і J. Tange повідомили про дев'ять випадків поєданого ураження легень і нирок, що характеризувалися рецидивуючими легeneвими кровотечами, гемосидерозом легень і

гломерулонефритом, із летальним кінцем через кілька місяців від початку захворювання [27]. Вони вперше описали цей симптомокомплекс і ввели термін «синдром Гудпасчера». Спочатку терміном «синдром Гудпасчера» позначали всі випадки легенево-ниркового синдрому з некротизуючим гломерулонефритом поєднаним з легеневою кровотечею. З появою можливості більш ретельно вивчити характер ураження нирок, зокрема за допомогою імунофлюоресцентного методу, цей термін став застосовуватись тільки в тих випадках, коли ПРС викликається антитілами до базальної мембрани клубочків (БМК) нирки, оскільки тільки в цих умовах завдяки перехресній реакції анти-БМК-антитіл нирок та антигену базальної мембрани легених альвеол, розвивається співдружне ураження нирок і легень [19]. Гранулематоз Вегенера (аутоімунний ANCA-позитивний васкуліт) вперше був описаний у 1931 році. Н.Klinger і F.Wegener (1936, 1939) виділили захворювання як самостійний синдром з характерною тріадою ознак: некротизуючий гранулематозний васкуліт верхніх дихальних шляхів, гломерулонефрит та системний некротизуючий васкуліт з ураженням артерій дрібного калібру і венозного русла [2].

Завдяки сучасним дослідженням ПРС визначається як поєднання дихальної та ниркової недостатності, що обумовлені аутоімунно-опосередкованими дифузною альвеолярною кровотечею (ДАК) та швидко прогресуючим гломерулонефритом відповідно [20, 25].

В патогенез синдрому залучені кілька типів імунологічного ушкодження, а також інші механізми, такі як виникнення не імунологічних антитіл до БМК, антінейтрофільних цитоплазматичних антитіл, імунних і тромботичних мікроангіопатій [25]. Основним типом ураження легень в більшості випадків ПРС є васкуліт дрібних судин, який характеризується некрозом та деструктивним запальним процесом артеріол, венул і альвеолярних капілярів. Таке враження порушує перфузію і цілісність стінок легених капілярів, що дозволяє крові витікати з судин у тканину в аль-

веолярному просторі. Клінічним проявом процесу є ДАК [7]. Відмінною рисою швидкопрогресуючого гломерулонефриту при ПРС є фібриноїдний некроз клубочків, з формуванням "півмісяців". Результат біопсії нирок описується як фокально-сегментарний некротизуючий гломерулонефрит. Порушення стінок капілярів клубочків з проходженням імунних клітин і відкладанням фібрину в просторі Боумена формує півмісяці. Знищення півмісяцем простору Боумена призводить до втрати функції нирок [4].

Клінічні прояви ДАК мають широкий спектр. Вона може розвиватися гостро протягом декількох днів, а також проявлятися більш підступно - як легке захворювання або ж як блискавична дихальна недостатність. Такі симптоми, як задишка, кровохаркання, прояви анемії та гіпоксії не відносяться до специфічних. Вони можуть бути віднесені до ускладнень активного васкуліту або його лікування, таких як перевантаження рідиною або інфекції. Також не у всіх пацієнтів з ДАК присутні кровохаркання та задишка. При цьому звичайна рентгенографія легень є досить чутливим, але неспецифічним методом. Проведення гістологічного дослідження легень вважається золотим стандартом тестів для діагностики ДАК внаслідок дрібносудинного васкуліту. Клінічні ознаки гострої ниркової недостатності також не є специфічними і можуть включати олігурію, периферичні набряки, артеріальну гіпертензію і навіть набряк легенів. Креатинін сироватки крові не завжди підвищується з самого початку ПРС. Протеїнурія не досягає нефротичного рівня. При мікроскопії сечі звичайно виявляються дисморфні еритроцити та еритроцитарні циліндри, що підтверджує клубочкове джерело кровотечі. Для підтвердження діагнозу фокально-сегментарного некротизуючого гломерулонефриту повинні бути проведена, у кінцевому рахунку, біопсія нирки [18, 28].

Найбільш поширеними специфічними причинами ПРС у дорослих є ANCA-асоційований васкуліт (асоційований з антинейтрофільними цитоплазматичними аутоантитілами васкуліт, гранулематоз Вегенера) і викликане антитілами до БМК (АБМК) нирки

захворювання, що становить відповідно 56-77,5% і 12,5-17,5% випадків ПРС [4, 20].

ANCA-асоційований васкуліт (ААВ) складається з трьох окремих нозологічних форм: гранулематоз з поліангіїтом, мікроскопічний поліангіїт і еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом (раніше синдром Чарга-Стросса), частота виникнення яких в Великобританії відповідно становить 9,7, 8 і 2,7% на мільйон населення. Звичайно вражає людей у віці від 65 років і старше. В 8-36% пацієнтів з ANCA-асоційованим васкулітом відбувається ДАК [5, 16].

ДАК є одним з перших передвісників смертності у пацієнтів з ААВ оскільки збільшує у них відносний ризик смертності до 8,6 разів. До факторів, які підвищують смертність таких хворих протягом першого місяця відносять термінальну стадію ниркової недостатності, вік та високий показник креатиніну. Більшість пацієнтів, які звертаються з ДАК вже потребують лікування діалізом. Частота рецидивів ДАК під час захворювання коливається від 10% до 31% [10, 29].

Частота захворювань з АБМК становить біля одного випадку на мільйон населення. 60-80% пацієнтів з АБМК хворобою мають клінічні прояви одночасного враження легень та нирок. Прогноз захворювання Гудпасчера є сприятливим, виживання становить 90% якщо пацієнти не потребують раннього лікування діалізом. Наявність ДАК є фактором ризику передчасної смертності. Рівень півмісяців при біопсії корелює з початковою функцією нирок та впливає на подальші її зміни [18, 23].

«Двічі позитивні» захворювання становлять таку підгрупу ААВ та АБМК захворювань, коли присутні обидва види антитіл. Від п'яти до чотирнадцяти відсотків ANCA-позитивних пацієнтів мають також позитивний результат на АБМК, а у 30-43% АБМК-позитивних пацієнтів визначаються ANCA. Переважаючий тип ANCA в подвійних позитивних захворюваннях це ANCA з наявністю антитіл до мієлопероксидази (82%). Всі зареєстровані хворі з

подвійним позитивним захворюванням мають ураження нирок, а 41-83% мають паралельне ураження легень. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю на початку захворювання відновлення функції нирки малоімовірно. Висловлено припущення, що саме ушкодження БМК при ААВ утворює антигени, до яких виробляються аутоантитіла. Це підтверджується тим фактом, що число подвійних-позитивних пацієнтів мають відмінні від класичних антитіла проти компонентів БМК. Тим не менш, двічі позитивні пацієнти стають АНСА-негативними швидше, ніж при типовій ААВ, і рецидиви відносно рідкісні [8].

Але також існує ряд менш поширені причини ПРС, які складають менше 10% всіх випадків [3, 6, 14, 24, 26]. Антифосфоліпідний синдром (АФС) являє собою захворювання, що характеризується судинним тромбозом, повторними викиднями та наявністю антифосфоліпідних антитіл. АФС пов'язаний з іншими аутоімунними захворюваннями, особливо з СЧВ і ревматоїдним артритом [12, 24].

ДАК є рідкісним проявом вовчакового васкуліту. Це відбувається за рахунок розвитку капіляриту або мінімальної запальної реакції при неушкодженій структурі легенів. Частіше ДАК виникає на початку, ніж протягом хвороби. Вовчаковий нефрит супроводжує 40-100% випадків ДАК [14].

Геморагічний васкуліт (IgA васкуліт, Шенлейна — Геноха пурпура) зазвичай пов'язаний з нефропатією IgA. Дев'яносто відсотків випадків припадає на хворих у віці до 10 років. Захворювання класично складається з тріади: пурпурна висипка, болі в животі та артрит, хоча можуть бути і інші симптоми. ДАК є рідкісним ускладненням геморагічного васкуліту, частіше буває у дорослих [26].

Кріоглобулінемічний васкуліт зазвичай при впливі низьких температур призводить до системного враження дрібних судин. ДАК відбувається в 3,2% випадків цього захворювання, і в 90% випадків поєднується з мембранопрліферативним гломерулоне-

фритом. Деякі препарати (гідралазин, пропілтіоураціл, пеніциламін, алопуринол, карбімазол, метімазол) можуть викликати імунологічні процеси з розвитком серповидного гломерулонефриту та ДАК [6].

Призводять до ПРС, але досить рідко, такі захворювання як хвороба Бехчета, ревматоїдний васкуліт, змішане захворювання сполучної тканини, системний склероз, постстрептококовий гломерулонефрит, дерматоміозит та поліміозит. В цих випадках ураження нирок не має прямого зв'язку з хворобою легень [3, 9, 15, 19, 21, 22].

Незалежно від етіології, ПРС залишається важким клінічним станом з високою захворюваністю і смертністю [11]. Оскільки немає ніяких конкретних клінічних особливостей для діагностики необхідний високий індекс підозри. При першій підозрі діагнозу ПРС повинні проводитися відповідні імунологічні дослідження та біопсія нирки.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Игнатенко Г.А. Новый подход к лечению ренопультмонального синдрома / Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Родин И.Н. // Питання експериментальної та клінічної медицини (Вип. 12): Зб. Статей. – 2008. – С. 29-34.
2. Клименко С.В. Гранулематоз Вегенера: клинические особенности современного течения, прогностические факторы, исходы: дис. ... кандидата мед. наук : 14.00.05 / Клименко Светлана Валентиновна. - Москва, 2006. - 119 с.
3. Akpolat T. Renal Behcet's disease: an update / Akpolat T., Dilek M., Aksu K. // Semin. Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 38. – P. 241-248.
4. [Brusselle GG](#). Pulmonary-renal syndromes // [Acta Clin. Belg.](#) – 2007. – Vol. 62 (2). – P. 88-96.
5. Cordier J.F. Alveolar hemorrhage in vasculitis: primary and secondary / J.F. Cordier, V. Cottin // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 32. – P. 310-321.

6. Della Rossa A. Mixed cryoglobulinemia and mortality: a review of the literature / Della Rossa A., Marchi F., Catarsi E. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 105-108.
7. de Prost N. Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: etiologies and prognosis revisited / de Prost N., Parrot A., Cuguemelle E. // *Respir. Med.* – 2012. – Vol. 106. – P. 1021-1032.
8. De Zoysa J. Incidence and features of dual anti-GBM positive and ANCA-positive patients / De Zoysa J., Taylor D., Thein H. // *Nephrology (Carlton)*. – 2011. – Vol. 16. – P. 725-729.
9. Do-Pham G. A first case report of a patient with paraneoplastic dermatomyositis developing diffuse alveolar haemorrhage / Do-Pham G., Pagès C., Picard C. // *Br. J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 163. – P. 227-228.
10. Eriksson P. Improved outcome in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis? A retrospective analysis of 95 cases in two cohorts / Eriksson P., Jacobsson L., Lindell A. // *J. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 265. – P. 496-506.
11. Fishbein G.A. Lung vasculitis and alveolar haemorrhage: pathology / G.A. Fishbein, M.C. Fishbein // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 32. – P. 254-263.
12. Ford H.J. Pulmonary manifestations of the antiphospholipid antibody syndrome / H.J. Ford, R.A. Roubey // *Clin. Chest Med.* – 2010. – Vol. 31. – P. 537-545.
13. Goodpasture E.W. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza / Ernest William Goodpasture // *Am J Med Sci.* – 1919. – Vol. 158. – P. 863-870.
14. Hahn B.H. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment and management of lupus nephritis / Hahn B.H., McMahon M.A., Wilkinson A. // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. – 2012. – Vol. 64. – P. 797-808.

15. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis / Y. Hamaguchi // *J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 37. – P. 42-53.
16. Ioachimescu O.C. Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosing it and finding the cause / O.C. Ioachimescu, J.K. Stoller // *Cleve Clin. J. Med.* – 2008. – Vol. 75 (258). – P. 64-65.
17. Jackson S.J. Systematic review: estimation of global burden of non-suppurative sequelae of upper respiratory tract infection: rheumatic fever and post-streptococcal glomerulonephritis / Jackson S.J., Steer A.C., Campbell H. // *Trop. Med. Int. Health.* – 2010. – Vol. 16. – P. 2-11.
18. Kambham N. Crescentic glomerulonephritis: an update on pauci-immune and anti-GBM diseases // *Adv. Anat. Pathol.* – 2012. – Vol. 19. – P. 111-124.
19. [Lahmer T](#). Anti-glomerular basement membrane antibody disease: a rare autoimmune disorder affecting the kidney and the lung / T. [Lahmer](#) , U. [Heemann](#) // [Autoimmun. Rev.](#) – 2012. – Vol. 12. – P. 169-173.
20. Lee R.W. Pulmonary renal vasculitis syndromes / R.W. Lee, D.P. D'Cruz // [Autoimmun. Rev.](#) – 2010. – Vol. 9. – P. 657-660.
21. Nikpour M. Epidemiology of systemic sclerosis / Nikpour M., Stevens W.M., Herrick A.L. // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 24. – P. 857-869.
22. Ortega-Hernandez O.D., Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment / O.D. Ortega-Hernandez, Y. Shoenfeld // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 26. – P. 61-72.
23. Peto P. Update on antiglomerular basement membrane disease / P. Peto, A.D. Salama // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 23. – P. 32-37.
24. Ruiz-Irastorza G. Antiphospholipid syndrome / Ruiz-Irastorza G., Crowther M., Branch W. // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 1498-1509.



25. Sanders J.S.F. Pulmonary-renal syndrome with a focus on anti-GBM disease / Sanders J.S.F., Rutgers A., Stegemen C.A. // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 32. – P. 328-324.
26. Saulsbury F.T. Clinical update: Henoch-Schölein purpura // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369. – P. 976-978.
27. Stanton M.C. Goodpasture's syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis) / M.C. Stanton, J.D. Tange // *Australas. Ann. Med.* – 1958. – Vol. 7. – P. 132-144.
28. Tarzi R.M. Crescentic glomerulonephritis: new aspects of pathogenesis / Tarzi R.M., Cook H.T., Pusey C.D. // *Semin. Nephrol.* – 2011. – Vol. 31. – P. 361-368.
29. Weidner S. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis / Weidner S., Geuss S., Hafezi-Rachti S. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 19. – P. 1403-1411.

РЕЗЮМЕ

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПУЛЬМОРЕНАЛЬНЫЙ  
СИНДРОМ**

***Красюк И.В.***

*(Киев)*

Пульморенальный синдром описывают как сочетание почечной и дыхательной недостаточности, обусловленные аутоиммунным-опосредованными быстро прогрессирующим гломерулонефритом и диффузным альвеолярным кровотечением соответственно. Пульморенальный синдром связан с высокой заболеваемостью и смертностью, а своевременная диагностика позволяет значительно улучшить результаты. Поскольку клинические признаки пульморенального синдрома не являются специфичными для установления диагноза в большинстве случаев требуется высокий индекс подозрения и иммунологическое тестирование. Наиболее частыми причинами пульморенального синдрома являются ассо-

циированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами васкулит и заболевания, вызванные антителами к базальной мембране клубочков.

**Ключевые слова:** пульморенальный синдром, диффузное альвеолярное кровотечение, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, ANCA-ассоциированный васкулит, антитела.

## SUMMARY

### THE MODERN VIEW ON PULMORENAL SYNDROM

*Krasiuk I. V.*

(Kyiv)

Pulmonary renal syndrom describes the occurrence of renal failure in association with respiratory failure, characterised by autoimmune-mediated rapidly progressive glomerulonephritis and diffuse alveolar haemorrhage, respectively. Pulmonary renal syndrome is associated with significant morbidity and mortality, and prompt diagnosis significantly improve outcomes. Prompt diagnosis of pulmonary renal syndrome requires a high index of suspicion, as clinical features are non-specific, and immunological testing aids the diagnosis in many cases. The commonest causes of pulmonary renal syndrome include antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis and antiglomerular basement membrane disease.

**Key words:** pulmorenal syndrome, diffuse alveolar bleeding glomerulonephritis, ANCA-associated Vasculitis, antibodies.

УДК: 616.611–002–036.12–08:577.125.8:577.15:616.839:[616. 1 + 616. 136.7