

РОЛЬ МІНІІНВАЗИВНИХ МЕТОДІВ В ДІАГНОСТИЦІ АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ З УРАЖЕННЯМ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

М. С. Опанасенко, Л. І. Леванда, О. В. Терешкович, Б. М. Конік, О. Е. Кшановський,
М. І. Калениченко, Є. В. Климець, Р. С. Демус, В. І. Борисова, І. М. Купчак,
С. М. Шалагай

Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України, м. Київ

THE ROLE OF MINIINVASIVE METHODS IN DIAGNOSIS OF AUTOIMMUNE DISEASES WITH AFFECTION OF RESPIRATORY ORGANS

M. S. Opanasenko, L. I. Levanda, O. V. Tereshkovych, B. M. Konik, O. E. Kshanovskyi,
M. I. Kalenychenko, Ye. V. Klymets, R. S. Demus, V. I. Borysova, I. M. Kupchak,
S. M. Shalahai

Yanovskyi National Institute of Phthysiatry and Pulmonology, Kyiv

Реферат

Проведений ретроспективний аналіз діагностики аутоімунних захворювань з ураженням органів дихання у 32 пацієнтів різного віку. Наведені види виконаних оперативних втручань, імунологічні та інші методи лабораторних досліджень, а також функціональні методи з обґрунтуванням необхідності їх застосування для верифікації діагнозу. В усіх спостереженнях ідентифіковано специфіку аутоімунного ураження. Наголошено на необхідності ранньої діагностики захворювань і призначення адекватного патогенетичного лікування.

Ключові слова: аутоімунні захворювання; ураження легень і плеври; відеоторакоскопія; імунологічна діагностика.

Abstract

Retrospective analysis of diagnosis of the autoimmune diseases with the respiratory organs affection in 32 patients of various age was conducted. The kinds of operative interventions, immunological and other methods of laboratory investigations were adduced, as well as functional methods with substantiation of necessity of their application for the diagnosis verification. Specificity of autoimmune affection was identified in all observations. It is mandatory to develop early diagnosis of the diseases and prescription of adequate pathogenetic treatment.

Keywords: autoimmune diseases; pulmonary and pleural affections; videothoracoscopy; immunological diagnosis.

Аутоімунні захворювання є важливою проблемою сучасної медицини. Їх виявляють майже у 6 — 8% населення світу. Виділяють до 80 різних типів цих захворювань, проте, при всіх відбувається ураження органів і тканин внаслідок порушення імунної системи з утворенням аутоантитіл до власних антигенів [1, 2]. За даними літератури, частота виявлення аутоімунних захворювань постійно збільшується, що зумовлене, насамперед, розвитком імунологічних досліджень, разом з тим, проблема первинної діагностики актуальна, оскільки ці хвороби:

— характеризуються значним продромальним періодом, який не має достатньо чітких критеріїв;

— на початку не мають патогномічних клінічних проявів, характеризуються поліморфізмом (ура-

ження різних внутрішніх органів, судин, нервової системи, шкіри, м'язів, суглобів, кісток);

— часто "маскуються" іншими хворобами;

— мають тривалий прогресуючий перебіг, за відсутності відповідного своєчасного лікування швидко досягають стадії декомпенсації [3, 4].

Аутоімунні захворювання умовно поділяють на органоспецифічні, тобто, з ураженням одного органа, та органонеспецифічні, або системні, для яких характерне залучення в патологічний процес кількох органів і систем.

Одне з провідних місць за системного ураження посідають органи дихання, причому, часто воно може передувати появі виражених клінічних ознак системного захворювання [5, 6]. За результатами по-

рівняльного аналізу, ураження легень при системному червоному вовчаку виявлене у 40 — 90% пацієнтів, системній склеродермії — у 30 — 90%, дерматомиозиті — у 5 — 23%, системному васкуліті (вузликовий поліартеріїт, синдром Черджа—Стросса, гранульоматоз Вегенера, синдром Гудпасчера) — до 97%, ревматоїдному артриті — в 1—60%, змішаному захворюванні сполучної тканини (синдром Шарпа) — у 67%, ревматизмі — в 1 — 2,6%, синдроми (хвороби) Шегрена — у 3,6% [7 — 9]. Ці хвороби характеризуються хронічним прогресуючим перебігом та системним ураженням з формуванням недостатності життєво важливих органів;

— справляють негативний вплив на працездатність пацієнтів і, тим самим, їх матеріальне забезпечення;

— погіршують якість життя пацієнтів, зокрема, її фізичний, психологічний, емоційний та соціальний компоненти;

— зменшують тривалість життя внаслідок виникнення ускладнень, багато з яких спричиняють летальний наслідок;

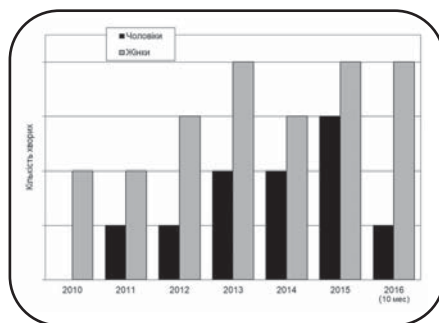
— висока вартість лікування пацієнта, часто пожиттєвого, потребує систематичного моніторингу ефективності та безпечності терапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведений клінічний аналіз вперше діагностованих аутоімунних захворювань у 32 пацієнтів, яких лікували у відділенні торакальної хірургії та інвазивних методів діагностики в період з 2010 по 2016 р. Переважали жінки — 22 (68,8%), чоловіків було — 10 (31,2%). Віком від 20 до 29 років було 3 (9,4%) хворих, від 30 до 39 років — 10 (31,2%), від 40 до 49 років — 11 (34,4%), від 50 до 59 років — 6 (18,8%), старше 60 років — 2 (6,2%). Госпіталізовані з приводу дисемінованого захворювання легень (ДЗЛ) — 10 (31,2%) пацієнтів, ДЗЛ, ускладненого однічним плевритом — 6 (18,8%), ДЗЛ, ускладненого двобічним плевритом — 1 (3,1%), ДЗЛ, ускладненого однічним плевритом з внутрішньогрудною лімфаденопатією — 1 (3,1%), плевриту однічного — 3 (9,3%), двобічного — 5 (15,6%), плевриту з перикардитом — 6 (18,8%).

Всім хворим перед операцією проведено загальноклінічне обстеження (загальний аналіз крові і сечі, біохімічне дослідження крові з визначенням ниркових показників, коагулограма), спіральна комп'ютерна томографія органів грудної порожнини з болюсним внутрішньовенним підсиленням, ЕКГ (діагностування порушень електричної провідності та ритму серця), доплерохокардіографія (з метою оцінки стану камер серця і клапанного апарату, систолічної та діастолічної дисфункції лівого шлуночка, вираженості легеневої гіпертензії).

З метою гістологічної верифікації діагнозу проведені інвазивні втручання, зокрема, відеоторакоскопічна (ВТС) та ендобронхіальна



Динаміка діагностики системних захворювань.

(EBUS) біопсія. Проведена серологічна діагностика системних захворювань з визначенням титру антинуклеарних антитіл (АНА). В подальшому ідентифікацію захворювань здійснювали разом з ревматологом на основі результатів додаткових імунологічних досліджень та відповідних діагностичних критеріїв, наведених у міжнародних та вітчизняних протоколах.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розширення можливостей виявлення аутоімунних захворювань дає надію на встановлення правильного клінічного діагнозу та своєчасне призначення адекватного лікування. Проте, динаміка виявлення цих станів змушує привертати увагу до первинної складності діагностичного процесу. Так, за даними нашого спостереження, статистика невтішна (див. рисунок).

Відзначене збільшення частоти виявлення аутоімунних захворювань, що має насторожувати лікарів різних спеціальностей в ситуаціях, коли клінічні прояви хвороби не відповідають чітким критеріям ураження тієї чи іншої системи.

З одного боку, успіхи клінічної медицини щодо розробки нових сучасних методів дослідження розширюють можливості вивчення системних захворювань, з іншого — проблеми на етапі первинної ланки діагностики аутоімунних станів не вирішені. Так, за направлених на лікування до відділення 17 (53,1%) пацієнтів раніше проведено лікування за місцем проживання з приводу саркоїдозу — 3 (9,3%), туберкульозу — 7 (21,9%), серцевої недостатності — 5

(15,6%), хронічного плевриту — 2 (6,2%), пневмонії після гайморитомії — 1 (3,1%), інтерстиційної пневмонії — 1 (3,1%).

Всім хворим проведено лікування на основі аналізу клініко—рентгенологічних даних без підтвердження діагнозу додатковими лабораторно—інструментальними методами. На певних етапах 8 (25%) пацієнтів були консультовані ревматологами без відповідного додаткового обстеження. Тільки за наявності негативної динаміки після проведення терапії пацієнти були направлені для подальшого обстеження.

За загальноприйнятими принципами обстеження, кожному госпіталізованому пацієнту проводять ехокардіографію. В 11 (34,4%) обстежених показники були у межах норми, у решти виявлені зміни, зокрема, незначна недостатність мітрального клапана, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) з збереженням фракції викиду (ФВ) ЛШ — у 7 (21,9%), незначна недостатність мітрального та тристулкового клапанів, ознаки гіпертрофії ЛШ з зниженням ФВ — у 12 (37,5%), недостатність мітрального та тристулкового клапанів, ознаки гіпертрофії ЛШ з зниженням ФВ та діастолічної дисфункції за I типом — у 2 (6,2%).

За результатами ЕКГ порушення провідності виявлене у 5 (15,6%) госпіталізованих, порушення ритму — у 3 (9,3%). Отже, ознаки кардіопатії виявлені у 29 (90,6%) пацієнтів, проте, суб'єктивно вони не проявлялися і не погіршували якість життя. Підвищення рівня креатиніну, незначна протеїнурія виявлені у 5 (15,6%) пацієнтів, підвищення рівня креатиніну, мікрогематурія, протеїнурія — у 12 (37,5%), підвищення рівня креатиніну, макрогематурія, протеїнурія — у 9 (28,1%), підвищення рівня креатиніну, калію, макрогематурія, масивна протеїнурія — у 2 (6,2%). Набряковий синдром відзначений у 23 (71,9%) пацієнтів. Тобто, за результатами дослідження, ураження нирок виявлене у 28 (87,5%) хворих.

Нестабільність температурної реакції спостерігали у 18 (56,3%) хворих, субфебрилітет — у 12

(37,5%), лихоманку — у 6 (18,8%). За результатами клініко—лабораторних досліджень анемія виявлена у 19 (59,4%) хворих, збільшення ШОЕ — у 26 (81,3%). Відомості в анамнезі про ознаки тиреоїдної дисфункції встановлені в 11 (34,4%) хворих. За даними літератури, тиреоїдну дисфункцію відзначають майже у 50% хворих за аутоімунного ураження.

За результатами аналізу, можливість ураження сполучної тканини припускали у 23 (71,9%) хворих ще на етапі аналізу даних анамнезу та результатів лабораторних і рентгенологічних досліджень. У 9 (28,1%) пацієнтів наявність аутоімунного ураження припустили при аналізі результатів гістологічного дослідження. Після ретельного опитування були виявлені симптоми, притаманні цьому захворюванню, що не мали особливої вираженості та значно не порушували загальний стан пацієнтів, а проявлялися лише після виникнення вірусних чи бактеріальних інфекцій, стресу, інсоляції, переохолодження, тому пацієнти сприймали їх як нормальний перебіг реконвалесцентного або адаптаційного періоду. З метою гістологічної верифікації аутоімунного генезу виявлених захворювань проведені мініінвазивні втручання, зокрема, ВТС біопсія — у 30 (93,8%) пацієнтів, EBUS біопсія — у 2 (6,2%).

В процесі практичної роботи ми переконалися у перевагах ВТС біопсії, оскільки є можливість взяти більше матеріалу для дослідження. З приводу системного ураження ВТС біопсія плеври з одного боку здійснена у 3 (9,3%) хворих, поетапно з обох боків — у 2 (6,2%), одномоментно з обох боків — у 3 (9,3%), з фенестрацією перикарда та його біопсією — у 6 (18,8%); ВТС біопсія легені — у 8 (25,0%), легені і плеври — у 7 (21,9%), легені, плеври і внутрішньогрудних лімфатичних вузлів — в 1 (3,1%); EBUS—біопсія легені — у 2 (7,4%).

За результатами спостереження, у більшості — 21 (65,6%) пацієнтів виявлене ураження кількох видів тканин, що опосередковано свідчило про тривалість та системність патологічного процесу. Загалом біопсія різних тканин проведена у 47

спостереженнях, в тому числі у 22 (46,8%) — біопсія плеври, у 18 (38,3%) — легень, у 6 (12,8%) — перикарда, в 1 (2,1%) — внутрішньогрудних лімфатичних вузлів.

В біоптатах плеври, перикарда та легень виявлені морфологічні ознаки васкуліту та інтерстиціального пневмоніту. Васкуліт характеризувався деструктивно—проліферативними процесами в стінках судин з фібриноїдним некрозом, тромбозом, утворенням аневризми уражених судин, крововиливами в паренхіму легень, серозну оболонку. Інтерстиціальний пневмоніт характеризувався продуктивними і склеротичними змінами міжальвеолярних перегородок, інфільтрацією їх лімфоцитами і плазмоцитами, з частковою або повною облітерацією. У внутрішньогрудних лімфатичних вузлах виявлені реактивні зміни. З метою серологічної діагностики аутоімунного захворювання в усіх пацієнтів визначали титр АНА як перший етап виявлення проблеми, що дозволяло виключити хибно—негативні результати тестування при системних захворюваннях [10]. Позитивний результат давав можливість визначити подальшу лабораторну діагностику з дослідження інших антитіл до ядерних і клітинних структур, що мало важливе діагностичне й клінічне значення для вибору тактики додаткового обстеження й лікування пацієнтів. Всі хворі проконсультовані ревматологом, проведено додаткове обстеження за наданими рекомендаціями. На основі сумарної оцінки клініко—лабораторних даних, результатів серологічних та гістологічних досліджень діагностовані такі аутоімунні захворювання: системний червоний вовчак — у 5 (15,6%) пацієнтів, системна склеродермія — у 4 (12,5%), системний васкуліт — у 14 (43,8%), в тому числі гранульоматоз Вегенера — у 4 (12,5%), синдром Гудпасчера — у 2 (6,2%), вузликовий періартеріїт — у 3 (9,3%), мікроскопічний поліангіїт — у 2 (6,2%), геморагічний васкуліт — у 3 (9,3%), синдром Шегрена — в 1 (3,1%), недиференційоване захворювання сполучної тканини — у 8 (25%). Цим терміном визначали стани, що характеризувалися клінічни-

ми проявами аутоімунних процесів з позитивною реакцією на антитіла, проте, без достатньої сукупності симптомів, що дозволяли достовірно діагностувати конкретне захворювання сполучної тканини. Так, 4 пацієнтам одразу призначена імунотерапія, 2 — дещо пізніше, ще 2 — перебувають під ретельним спостереженням профільних фахівців, 1 з них — протягом майже 2 років. Аналізуючи власний досвід, слід наголосити, що основними помилками несвоєчасної діагностики аутоімунних захворювань є недостатньо ретельно зібраний анамнез, нечіткість патогномонічних скарг і симптомів захворювання, рідкісні нозологічні форми, обмежені можливості спеціальних лабораторних чи інструментальних досліджень, неточне або неправильне трактування результатів додаткових методів дослідження, недостатньо об'єктивна морфологічна верифікація діагнозу, іноді — небажання займатися "важким" пацієнтом.

ВИСНОВКИ

1. Вперше виявлених пацієнтів з ураженням дихальної, серцево—судинної та сечо—статевої систем без відомостей в анамнезі про хронічне ураження будь—якої з них слід відносити в групу ризику щодо подальшої діагностики аутоімунного захворювання.

2. Застосування мініінвазивних методів діагностики, проведення біопсії уражених тканин має бути стандартом дослідження разом з імунологічним підтвердженням при встановленні виду аутоімунного захворювання.

3. Ідентифікацію виду аутоімунного ураження слід проводити на підставі аналізу клінічних проявів, за результатами морфологічного дослідження та серологічної верифікації діагнозу профільними спеціалістами, своєчасне встановлення типу захворювання сприятиме виявленню імунопатологічних синдромів та попередженню формування імунозалежних ускладнень шляхом адекватного призначення патогенетично обґрунтованого лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА. Ревматологія: нац. керівництво. Москва: ГЭОТАР—Медиа, 2008. 543 с.
2. Bouros D, Pneumatikos I, Tzouveleki A. Pleural involvement in systemic autoimmune disorders. *Respiration*. 2008;75:361—71.
3. Коваленко ВМ, Шуба НМ, Гайко ГВ, та ін. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Київ, 2004. 214 с.
4. Shoenfeld Y, Cervera R, Haass M. EASI — The European Autoimmunity Standardization Initiative: a new initiative that can contribute to agreed diagnostic models of diagnosing autoimmune disorders throughout Europe. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1109:138—44.
5. Корнев БП, Попова ЕН, Коган ЕА. Поражение легких при системных заболеваниях соединительной ткани. *Врач*. 2000;9:22—5.
6. Чоп'як ВВ, Потьомкіна ГО, Синенька МЮ, та ін. Системні хвороби сполучної тканини: досвід роботи. *Укр ревматол журн*. 2009;2(36):15—21.
7. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology. European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2011;63:573—86.
8. Pego—Reigosa JM, Medeiros DA, Osenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:460—80.
10. Чоп'як ВВ, Потьомкіна ГО, Ліщук—Якимович ХО, та ін. Імунодіагностичні та імунотерапевтичні підходи в ревматологічній практиці. *Клін імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2009;10(29):28—34.
9. Watts RA, Lane SE, Bentham G, et al. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten—year study in the United States. *Arth.Rheum*. 2000;43:414—9.

