

Пневмопатія при мікроскопічному поліангіїті

Цель работы — установить характер течения патологии легких при микроскопическом полиангиите (МПА), связь с экстрапульмональными признаками заболевания и патогенетические механизмы пневмопатии.

Материалы и методы. Обследованы 116 больных МПА. Выполнены рентгенография и компьютерная томография легких, спирография, бодипневмография, эхокардиография с изучением параметров гемодинамики в малом круге кровообращения, а у 6 пациентов — бронхоскопия с эндобронхиальной биопсией легких.

Результаты и обсуждение. Изменения со стороны легких диагностируются у половины больных МПА, что тесно связано с наличием артрита лучезапястных сочленений, тяжести суставного синдрома и поражения периферической нервной системы, уровнями антител к миелопероксидазе и кардиолипину. Пневмопатія при МПА сопровождается значительными нарушениями респираторных функций легких и гемодинамики в малом круге кровообращения, имея дисперсионные и корреляционные соотношения с выраженностью кардиопатии. Показатели давления в легочной артерии, соотношения легочного и периферического сосудистого сопротивления, диффузионной способности легких и конечнодиастолического размера правого желудочка сердца зависят от длительности заболевания и степени активности патологического процесса.

Выводы. Пневмопатія діагностується у половини больних МПА, а її розвиток, характер функціонального стану легких і гемодинаміки в малому колі кровообігу пов'язані з віком пацієнтів і тривалістю захворювання, а також наявністю антицитоплазматических антител і антител к кардіоліпину.

Ключевые слова:

системный васкулит, полиангиит микроскопический, пневмопатія.

Мікроскопічний поліангіїт (МПА) відноситься к системним некротизуючим васкулітам (СВ) — гетерогенній групі захворювань, основним признаком яких є імунне запалення судинистій стінки, в том числі внаслідок появи антинейтрофільних цитоплазматических антител (АНЦА) [2, 3, 10]. В наші часи вивчення СВ в цілому, МПА в частині, відноситься к найбільш динамічно розвиваючимся областям клінічної медицини [1]. Якщо СВ страждають 2–3 людини на 10 тис. населення, то на частку МПА приходяться 40–50 % випадків [9].

Особое місце среди висцеритов при МПА займають ураження легких, но эта проблема остается очень далекой до своего решения [7, 11]. Частими проявленнями легочної патології у больних МПА вважаються альвеолярні кровоизливання, нерідко загрожуючі життю больних [6, 8], пульмональні інтерстиціальні ураження [12, 13], вузлові запалювальні зміни паренхіми легких, очагові (реже дифузні) пневмофіброз і гемосидероз, бронхообструктивний синдром, бронхіоліт, первинна легочна гіпертензія і «ідіопатическа емпізама» з рестриктивною дихальною недостатністю [4, 5]. Зостаються малоизученними питання клініко-морфоло-



**О.В. Синяченко¹,
М.В. Ермолаева¹,
Е.Д. Егудина¹,
Т.Б. Бевзенко¹,
Е.А. Дядык²**

¹ Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького, Красный Лиман

² Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Синяченко Олег Володимирович
д. мед. н., проф.,
чл.-кор. НАМН України

84404, м. Красний Лиман
вул. Кірова, 27
E-mail: synyachenko@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
20 січня 2015 р.

гической диагностики пневмопатии, не известны взаимоотношения легочной патологии с другими системными признаками заболевания (суставным и мышечным синдромами, висцеритами и поражением нервной системы), требуют дальнейшего изучения вопросы патогенеза, не определен характер нарушений системы дыхания и гемодинамики в малом круге кровообращения.

Цель работы — установить характер течения патологии легких при МПА, связь с экстрапульмональными признаками заболевания и патогенетические механизмы пневмопатии.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 116 больных МПА (41 % мужчин и 59 % женщин) в возрасте ($44,80 \pm 1,23$) года. Средние показатели длительности заболевания составили ($6,4 \pm 0,7$) года. Острое или подострое течение МПА констатировано в 28 % наблюдений, умеренная и высокая степень активности патологического процесса, соответственно, в 34 % и 51 %. На предыдущих этапах поражение кожи диагностировали во всех случаях, а на момент обследования — в 82 %. Артралгии или артрит имели место у 64 % пациентов, миалгии или миозит — 38 %, признаки кардиопатии — 51 %, изменения со стороны печени — 56 %, селезенки — 8 %, почек — 67 % (почечная недостаточность установлена у каждого третьего из них, а средние параметры скорости клубочковой фильтрации составили ($94,5 \pm 1,87$) мл/мин). Поражения периферической нервной системы в виде моно- и полинейропатии, радикулопатии и мортонской метатарзалгии обнаружены в 48 % наблюдений МПА. АНЦА в сыворотке крови выявлены у 71 % больных, в том числе антитела к миелопероксидазе — у 63 %, к протеиназе-3 или к протеиназе-3 + миелопероксидазе — у 26 %.

Эхокардиографию выполняли на аппаратах Envisor C-Philips (Нидерланды) и HD-11-HE-Philips (Нидерланды), спирографию — на Master-Score-Jaeger (Германия), исследование альвеолярно-капиллярной мембраны — на Master-Screen-Body-Jaeger (Германия). Изучали параметры систолического давления в легочной артерии (ДЛА) и его соотношение с периферическим артериальным давлением (АД) крови, уровень легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и его соотношение с периферическим сосудистым сопротивлением (ПСС), соотношение объема форсированного выдоха в 1 с ($ОФV_1$) и жизненной емкости легких (ЖЕЛ), показатель диффузионной способности легких (ДСЛ), размеры правого желудочка (ПЖ) сердца и левого предсердия (ЛП), конечнодиастоличес-

кий размер ПЖ (КДРпж) и конечнодиастолический объем левого желудочка (КДОлж), а также фракцию выброса (ФВ) крови левым желудочком. Рентгенологическое исследование легких, периферических суставов, крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника проводили на аппарате Multix-Compact-Siemens (Германия), ультразвуковое исследование суставов и внутренних органов — на Envisor-Philips (Нидерланды), электрокардиографическое — на МІДАК-ЕК1Т (Украина) и Bioset-8000 (Германия). У части обследованных больных выполнена компьютерная томография легких (аппарат Somatom-Emotion-6-Siemens, Германия). Для оценки лабораторных показателей использовали анализаторы BS-200 (Китай) и Olympus-AU640 (Япония), ридер PR2100-Sanofi diagnostic pasteur (Франция), иммуноблот Euroline-Euroimmun (Германия).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica-Stat-Soft, США). Оценивали средние значения, их стандартные отклонения и ошибки, коэффициенты корреляции, критерии дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона—Рао, Макнемара—Фишера и достоверность статистических показателей (достоверными считали значения $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Патология со стороны легких диагностирована у каждого второго больного МПА. Эти пациенты зачастую жаловались на незначительный продуктивный (реже на сухой надсадный) кашель, инспираторную либо смешанную одышку, боль в грудной клетке разной локализации, в 14 % случаев отмечалось кровохарканье. При рентгенографии и компьютерной томографии легких (рис. 1 и 2) у 33 % обследованных пациентов с пневмопатией зарегистрировано усиление легочного рисунка, у 22 % — участки пневмофиброза, у 17 % — инфильтрация легочной ткани и/или множественные мелкие уплотнения от 2 до 16 мм в диаметре, у 14 % — плевральные наслоения, у 7 % — экссудативный плеврит, у 4 % — диффузный пневмофиброз, у 2 % — мелкие полости или обеднение легочного рисунка. При бронхоскопии во всех случаях отмечали диффузный бронхит разной степени выраженности.

У 6 больных выполнена эндобронхиальная биопсия ткани легкого. При световой микроскопии (рис. 3 и 4) во всех случаях выявляли лимфогистиоцитарную инфильтрацию, в 3 — плазм-



Рис. 1. Рентгенограма грудної клітки больного МПА

Усилення легочного рисунка в нижній долі левого легкого, інфільтрація легочної тканини в нижній долі справа.



Рис. 2. Комп'ютерна томограма грудної клітки больного МПА

Дифузний пневмофіброз, двустороння інфільтрація легочної тканини, мелкіє порожнини в легкому.

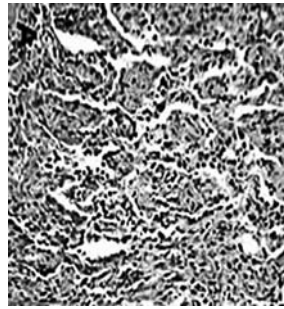


Рис. 3. Легке больного МПА

Лимфоцитарна інфільтрація, альвеолярні кровоизлияния, утолщення межальвеолярних перегородок. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 60$.

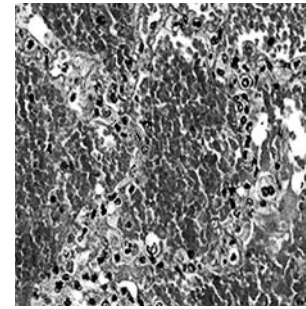


Рис. 4. Легке больного МПА

Лимфоцитарна інфільтрація, міжальвеолярний склероз з отложениями в везикулах фибрина. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 80$.

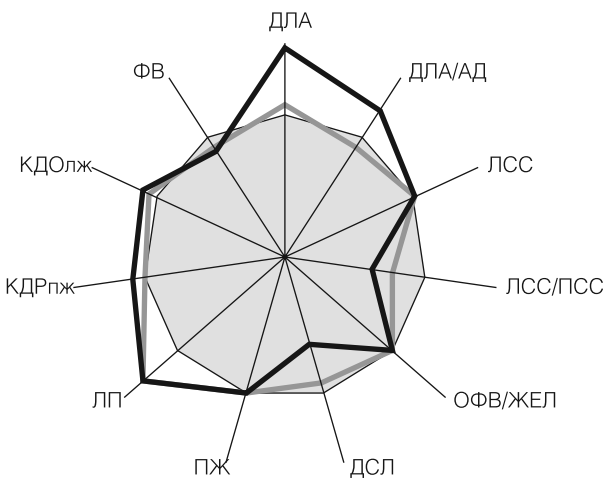


Рис. 5. Показатели функции легких и гемодинамики у больных МПА. Светлая кривая — без пневмопатии, темная кривая — с пневмопатией

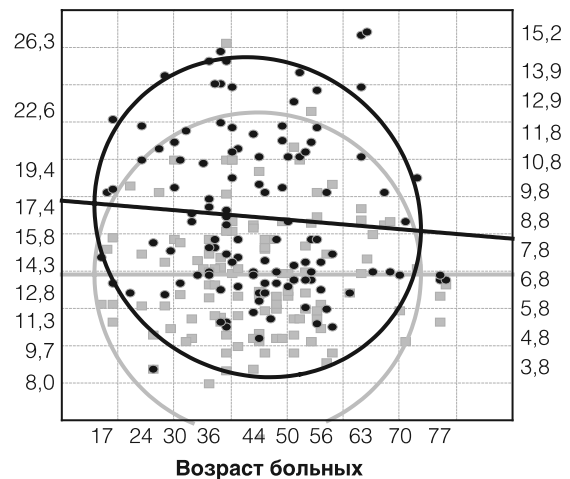


Рис. 6. Зависимость от возраста больных МПА показателей ДЛА/АД (светлые фигуры) и ЛСС/ПСС (темные фигуры)

моцитарную, в 2 — макрофагальную и эозинофильную с присутствием фибробластов. В 5 наблюдениях имел место межальвеолярный склероз, 4 — утолщение межальвеолярных перегородок, 3 (в разных комбинациях) — полнокровие сосудов легкого, альвеолярные кровоизлияния, микробронхоэктазы и субплевральная эмфизема, 2 — бронхоальвеолярные кисты, фокусы карнификации, скопления гемосидерофагов и истончение межальвеолярных перегородок, по 1 — отложения фибрина в альвеолах и скопления зерен гемосидерина.

По данным однофакторного дисперсионного анализа, на наличие пневмопатии при МПА оказывает влияние артрит лучезапястных сочленений и интегральная тяжесть суставного синдрома, оцененная по индексу DAS28, причем у больных с легочной патологией оказались на 22 %

выше параметры индекса Лансбури. Как свидетельствует ANOVA, формирование изменений со стороны легких достоверно зависит от выраженности периферической нейропатии, показателей в крови антител к миелопероксидазе и кардиолипину.

При МПА параметры ДЛА составляют $(19,2 \pm 0,48)$ ммHg, ДЛА/АД — $(13,8 \pm 0,30)$ %, ЛСС — $(217,4 \pm 2,74)$ дин · с · см⁻⁵, ЛСС/ПСС — $(8,9 \pm 0,25)$ %, ОФВ/ЖЕЛ — $(87,4 \pm 0,25)$ %, ДСЛ — $(10,7 \pm 0,23)$ ммоль/мин/ммHg, ПЖ — $(2,0 \pm 0,02)$ см, ЛП — $(4,1 \pm 0,22)$ см, КДРпж — $(2,6 \pm 0,02)$ см, КДОлж — $(123,6 \pm 9,07)$ мл, ФВ — $(56,0 \pm 3,41)$ %. Различия перечисленных показателей у больных МПА без пневмопатии и с легочной патологией, в сравнении с аналогичными значениями у здоровых людей (приняты за 100 %), нашли свое отражение на рис. 5.

Поражение легких сопровождается значительным увеличением параметров ДЛА и ДЛА/АД на фоне уменьшения ДСЛ.

ANOVA показывает влияние возраста больных на значения ЛСС/ПСС, длительности заболевания — на ДЛА и ДСЛ, степени активности МПА — на КДРпж. По результатам корреляционного анализа, согласно возрастанию продолжительности болезни снижаются показатели ЛСС/ПСС (рис. 6) и ДСЛ, но достоверно возрастает КДРпж. Интегральная тяжесть экстрапульмональных признаков прямо влияет на уровни ДЛА и ЛСС/ПСС, а обратно — на ДСЛ, что демонстрируют дисперсионный и корреляционный анализы.

По данным ANOVA/MANOVA, интегральная характеристика функции легких и гемодинамики малого круга кровообращения тесно связаны с поражением нервной системы и сердца (с диастолической дисфункцией левого желудочка, нарушениями возбудимости миокарда и электрической проводимости сердца). В свою очередь, интегральное состояние пневмопатии оказывает существенное влияние на общие составляющие кардиопатии и, в частности, на нарушения проводимости миокарда (атриовентрикулярную блокаду I степени, блокады левой и правой ножек пучка Гиса, укорочение интервала PQ). Такие сведения подтверждаются значениями критериев Уилкоксона—Рао и дисперсии при выполнении ANOVA/MANOVA и ANOVA.

Выводы

1. По данным клинико-рентгенологического и инструментального исследований, изменения со стороны легких диагностируются у половины больных МПА, что проявляется интерстициальными и паренхиматозными воспалительными поражениями, пневмофиброзом, гемосидерозом, периферической эмфиземой; тесно связано с наличием артрита лучезапястных сочленений, тяжести суставного синдрома и поражения периферической нервной системы, уровнями антител к миелопероксидазе и кардиолипину, отражая определенные звенья патогенеза заболевания.

2. Пневмопатия при МПА сопровождается значительными нарушениями респираторных функций легких и гемодинамики в малом круге кровообращения, имея дисперсионные и корреляционные соотношения с выраженностью кардиопатии, в частности, нарушениями ритма сердца и диастолической дисфункцией левого желудочка.

3. Показатели ДЛА, ЛСС/ПСС, ДСЛ и КДРпж зависят от длительности заболевания и степени активности патологического процесса.

Перспективы дальнейших исследований.

Представленные данные исследования позволят повысить качество ранней диагностики пневмопатии у больных МПА и степень прогнозирования течения патологического процесса, а также определить новые звенья патогенеза заболевания.

Список литературы

1. Бекетова Т.В. Современная классификация системных васкулитов // Тер. арх.— 2014.— Т. 86, № 5.— С. 94—98.
2. Шилкина Н.П., Дряженкова И.В. Системные васкулиты: этапы диагностики // Тер. арх.— 2013.— Т. 85, № 4.— С. 39—42.
3. Aydin Z., Gursu M., Karadag S. et al. Role of plasmapheresis performed in hemodialysis units for the treatment of anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitides // Ther. Apher. Dial.— 2011.— Vol. 15, N 5.— P. 493—498.
4. Chen C., Zhu Y.H., Qian H.Y. et al. Sudden and rapid progression of lung affection but stability in kidney function: a case report of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis // Int. Med. Case Rep. J.— 2013.— Vol. 31, N 7.— P. 7—10.
5. Gomez-Gomez A., Martínez-Martínez M.U., Cuevas-Orta E. et al. Pulmonary manifestations of granulomatosis with polyangiitis // Reumatol. Clin.— 2014.— Vol. 13, N 2.— P. 233—237.
6. Hassan T.M., Hassan A.S., Igoe A. et al. Lung involvement at presentation predicts disease activity and permanent organ damage at 6, 12 and 24 months follow-up in ANCA-associated vasculitis // BMC Immunol.— 2014.— Vol. 15, N 1.— P. 20—25.
7. Homma S., Suzuki S., Sato K. Pulmonary involvement in ANCA-associated vasculitis from the view of the pulmonologist // Clin. Exp. Nephrol.— 2013.— Vol. 17, N 5.— P. 667—671.
8. Hruskova Z., Casian A.L., Konopasek P. et al. Long-term outcome of severe alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study // Scand. J. Rheumatol.— 2013.— Vol. 42, N 3.— P. 211—214.
9. Mohammad A.J., Jacobsson L.T., Westman K.W., Sturfelt G. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa // Rheumatology.— 2012.— Vol. 48, N 12.— P. 1560—1565.
10. Ruperto N. Paediatric rheumatology international trials organisation (PRINTO). Classification criteria and diagnostic tests for vasculitides // J. Rheumatol.— 2012.— Vol. 39, N 8.— P. 1503—1505.
11. Ryba M., Hruby Z., Witkiewicz W. ANCA associated vasculitis // Przegł. Lek.— 2013.— Vol. 70, N 3.— P. 149—156.
12. Sada K.E., Yamamura M., Harigai M. et al. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study // Arthritis Res. Ther.— 2014.— Vol. 16, N 2.— 101 p.
13. Sun Y., He L.X., Mo L.L. ANCA associated glomerulonephritis in a patient with mixed connective tissue disease // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.— 2014.— Vol. 39, N 2.— P. 209—214.

О.В. Синяченко¹, М.В. Єрмолаєва¹, Є.Д. Єгудіна¹, Т.Б. Бевзенко¹, О.О. Дядик²¹Донецький національний медичний університет імені Максима Горького, Красний Лиман²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Пневмопатія при мікроскопічному поліангіїті

Мета роботи — встановити характер перебігу патології легенів при мікроскопічному поліангіїті (МПА), зв'язок з екстрапульмональними ознаками захворювання та патогенетичні механізми пневмопатії.

Матеріали та методи. Обстежено 116 хворих на МПА. Виконано рентгенографію й комп'ютерну томографію легенів, спірографію, бодіпневмографію, ехокардіографію з вивченням параметрів гемодинаміки в малому колі кровообігу, а у 6 пацієнтів — бронхоскопію з ендобронхіальною біопсією легенів.

Результати та обговорення. Зміни з боку легенів діагностуються у половини хворих на МПА, що тісно пов'язано з наявністю артриту променезап'ясткових зчленувань, тяжкістю суглобового синдрому та ураженням периферичної нервової системи, рівнями антитіл до мієлопероксидази й кардіоліпіну. Пневмопатія при МПА супроводжується значними порушеннями респіраторних функцій легенів і гемодинаміки в малому колі кровообігу, маючи дисперсійні й кореляційні співвідношення з вираженістю кардіопатії. Показники тиску в легеневій артерії, співвідношення легеневого та периферичного судинного опору, дифузійної здатності легенів і кінцево-діастолічного розміру правого шлуночка серця залежать від тривалості захворювання та ступеня активності патологічного процесу.

Висновки. Пневмопатія діагностується у половини хворих на МПА, а її розвиток, характер функціонального стану легенів і гемодинаміки в малому колі кровообігу пов'язані з віком пацієнтів та тривалістю захворювання, а також наявністю антицитоплазматичних антитіл й антитіл до кардіоліпіну.

Ключові слова: системний васкуліт, поліангіїт мікроскопічний, пневмопатія.

O.V. Syniachenko¹, M.V. Iermolaieva¹, E.D. Iegudina¹, T.B. Bevzenko¹, O.O. Diadyk²¹M. Gorky's Donetsk National Medical University, Krasnyy Liman²O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Pneumopathy in microscopic polyangiitis

Objective. To establish the nature of the lung pathology at microscopic polyangiitis (MPA), its correlation with extrapulmonary symptoms of the disease, and pathogenetic mechanisms of pneumopathy.

Materials and methods. The study involved 116 patients with MPA. The investigation included radiography and computerized tomography of the lungs, spirometry, body pneumography, echocardiography with investigation of hemodynamic parameters in pulmonary circulation, and bronchoscopy with endobronchial lung biopsy was performed in 6 patients.

Results and discussion. The changes from the lungs diagnosed in a half of patients with MPA, which is closely associated with the presence wrist joints' arthritis, severity of articular syndrome, with the peripheral nervous system disorders, and levels of myeloperoxidase antibodies and cardiolipin. Pneumopathy at MPA was accompanied with significant abnormalities of respiratory lung function and hemodynamics in the pulmonary circulation, pneumopathy has dispersion and correlation relation with the severity of cardiomyopathy. Indicators of pulmonary pressure, ratio pulmonary arterial resistance and peripheral vascular resistance, diffusing capacity of the lungs and end-diastolic dimension of the right ventricle of the heart depends on the duration of the disease and the degree of activity of pathological process.

Conclusions. Pneumopathy was diagnosed in a half of the patients with MPA, and its development, the nature of the functional state of the lungs and the hemodynamics in the pulmonary circulation are associated with patient age and duration of the disease, with the presence of anticytoplasmic antibodies and antibodies to cardiolipin.

Key words: systemic vasculitis, microscopic polyangiitis, pneumopathy.