

## Особливості перебігу легневих васкулітів (клінічні випадки)

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

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**Резюме.** В статті описані клінічні випадки діагностики 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 зустрічаються 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]. При проведенні методу непрямої імуофлюоресценції за типом світіння ANCA поділяють на три види: сANCA – антитіла до протеїнази-3 (PR3), рANCA – антитіла до мієлопероксидази (МРО), аANCA – атипові антитіла, значення яких і досі не вивчено [10]. Так, при ЕГПА і МПА специфічними антитілами є рANCA (чутливість 40% і 60% відповідно), тоді як для ГПА – сANCA (чутливість 70-80%) [5].

За визначенням ANCA-асоційованих васкулітів консенсусу Chapel Hill (2012) ГПА – це некротизуюче гранулематозне запалення респіраторного тракту (верхніх і нижніх дихальних шляхів) з некротизуючим васкулітом, що уражає судини дрібного й середнього калібру, на тлі якого часто розвивається некротизуючий гломерулонефрит. ЕГПА – еозинофільне, некротизуюче гранулематозне запалення респіраторного тракту з некротизуючим васкулітом судин дрібного та середнього калібру, які часто поєднуються з астмою та еозинофілією. ANCA частіше визначаються у разі розвитку гломерулонефриту. МПА – некротизуючий васкуліт із мінімальною кількістю або відсутністю імунних депозитів, при якому уражаються, головним чином, дрібні судини, рідко – артерії малого й середнього калібру, в клінічній картині переважають гломерулонефрит і легневі капілярити [11].

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

ГПА розвивається у віці 40-60 років незалежно від статі. При враженні верхніх дихальних шляхів виникають гнійно-некротичний і виразково-некротичний ринусинусит, назофарингіт, ларингіт, деструкція перетинки носа, підзв'язковий і ендобронхіальний стеноз, при враженні нижніх - кашель, задишка, кровохаркання, легневі інфільтрати [1]. На рентгенограмі при

ГПА спостерігаються легеневі інфільтрати різної величини без чітких контурів, зазвичай у середньо-нижніх і прикореневих ділянках [6].

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

При синдромі Гудпасчера (СГ) вражаються нирки і легені з розвитком ниркової і 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, при МПА, ГПА, есенціальній змішаній кріоглобулінемії [3, 9], а також при швидкопрогресуючому ідіопатичному гломерулонефриті. При СГ спостерігається одночасне прогресуюче ураження нирок і легень, тоді як при МПА такої синхронності немає. Характерні враження з боку легень при МПА – в 35-70% некротизуючий альвеоліт, інфільтрати без розпаду, рідко із залученням плеври, при СГ – у 100% випадків геморагічний альвеоліт з легневими інфільтратами в прикореневій ділянці з розпадом, симетричні двобічні хмароподібні інфільтрати. У 100% пацієнтів при СГ розвивається швидкопрогресуючий гломерулонефрит з макрогематурією, тоді як при МПА у 90% розвивається фокально-сегментарний гломерулонефрит з фібриноїдним некрозом, «півмісяцями», спостерігається мікрогематурія і протеїнурія [9].

Для підтримання ремісії після нового загострення, яке загрожує життю, або загрозованих 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 і С - для ЕГПА). Для підтримання ремісії ANCA-асоційованих васкулітів, які не загрожують життю, рекомендовано лікування комбінацією ГК і метотрексату або мофетила мікофенолату (рівень доказовості 1В, клас рекомендацій В для метотрексату і С для мофетила мікофенолату). Плазмаферез слід розглядати для пацієнтів з ANCA-асоційованими васкулітами та рівнем сироваткового креатиніну понад 500 мкмоль/л у зв'язку з швидко прогресуючим гломерулонефритом, у разі виникнення нового або рецидивуючого захворювання (рівень доказовості 1В, клас

рекомендацій В) [12, 13, 14]. Найкращі результати медикаментозного лікування спостерігаються при ЕГПА, гірші - при ГПА, і ще гірші – при МПА [8].

**Клінічний випадок 1.** Хвора Т., 57 років, поступила до ревматологічного відділення міської лікарні № 1 м. Вінниці зі скаргами на підвищення температури тіла до 37,5<sup>0</sup> С, загальну слабкість, закладеність носа, задишку, наявність дистанційних сухих хрипів, схуднення (6 кг за останній місяць), біль і набряк колінних, гомілково-ступневих суглобів, місцеве підвищення температури над ними, підвищення артеріального тиску (АТ), головний біль.

**Анамнез захворювання:** хворіє алергічним ринітом і БА більше 5 років. Постійно використовує інгаляційні і періодично системні ГК. Біля 1 року з'явилося підвищення температури тіла, яке не зменшувалося від прийому антибіотиків, а також - артрит колінних і гомілково-ступневих суглобів. Регрес симптомів спостерігався після використання ГК.

**Об'єктивно:** загальний стан – важкий, свідомість – ясна, положення в ліжку – активне. Шкіра та видимі слизові оболонки бліді. Периферичні лімфатичні вузли не пальпуються. Дихання ритмічне з частотою 19/хв. Перкуторно – над легеньми тимпанітний звук. Аускультативно – дихання везикулярне жорстке з переважанням видошу. 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, болючий. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Колінні і гомілково-ступневі суглоби набрякли, гарячі на дотик, болючі при пальпації, при рухах 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 загально-клінічного обстеження, яке доповнювало картину системного ураження (анемія I ступеня (гемоглобін – 106 г/л), незначний лейкоцитоз (9,4x10<sup>9</sup>/л) із 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 враження шкіри не було. Виявлено IgG до МРО >8 АІ (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 вражень легень проведена спіральна комп'ютерна томографія органів грудної клітки, на якій визначали нерівномірне зниження пневматизації паренхіми обох легень з наявністю периваскулярних міфтоподібних утворень (хронічна тромбоемболія легеневої артерії, системний васкуліт?). Наявність бронхіальної астми, враження верхніх дихальних шляхів та мігруючі інфільтрати найбільш характерні для ЕГПА, що дало підстави виставити діагноз: васкуліт Чарджа-Стросса, АНСА-асоційований (МРО+), хронічний перебіг, активність II ступеня, з ураженням верхніх дихальних шляхів - алергічний риніт, рецидивуючий 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 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; небіволол 5 мг/добу, валсартан/гідрохлортіазид 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, поступив до ревматологічного відділення міської лікарні № 1 м. Вінниці зі скаргами на виражену загальну слабкість, задишку при ходьбі на декілька метрів, серцебиття, підвищення та нестабільність АТ, підвищення температури тіла до 37,8<sup>0</sup>С протягом останніх двох місяців, петехіальний висип на шкірі, схуднення, зміну кольору сечі.

**Анамнез захворювання:** захворів 2 місяці тому, коли з'явилось кровохаркання згортками крові, до лікаря не звертався. Через декілька днів після кровохаркання з'явилась задишка при ходьбі до 10 м, набряк обличчя. Звернувся до сімейного лікаря і був направлений у тубдиспансер, 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 м<sup>2</sup>): тубуло-інтерстиційний нефрит. Геморагічний альвеоліт. Хронічна анемія важкого ступеня. Хворий був направлений в Національний інститут фізіатрії 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. Виставлений діагноз: тубуло-інтерстиційний нефрит з нирковою недостатністю 3-4 ст. токсичного генезу. Токсико-алергічний альвеоліт. Даних за синдром Гудпасчера немає. Рекомендовано проводити лікування у 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 одутловате. Периферичні лімфатичні вузли не пальпуються. Дихання ритмічне з частотою 19/хв. Перкуторно – над легенями ясний легеневий звук. Аускультативно – дихання везикулярне ослаблене в нижніх відділах легень з обох сторін. Пульс – 99 уд/хв. Аскультативно: 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, болючий. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Набряків немає. При лабораторному обстеженні 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) та в загальному аналізі сечі - макрогематурія, немасивна протеїнурія.

Враховуючи дані полісистемного ураження, в першу чергу легень та нирок, появу петехіального висипу на тлі нормальних показників тромбоцитів, виключення СГ, було проведено імунологічне дослідження крові: IgG до МРО >8 АІ – 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 враження легень з наявністю кровохаркання та прикореневих інфільтратів та нирок з розвитком швидкопрогресуючої ниркової недостатності. Встановлено діагноз: мікроскопічний поліангіт, ANCA-асоційований (МРО+), хронічний перебіг, активність III ступеня, з ураженням легень – легеневі інфільтрати, некротизуючий альвеоліт з кровохарканням в анамнезі, ЛН II ступеня; нирок – ХХН III (ШКФ –  $43 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$ ): некротизуючий екстракапілярний гломерулонефрит, нефритичний синдром. Вторинна артеріальна гіпертензія II стадії (гіпертензивне серце), 2 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); бісопролол 5 мг/добу, валсартан 320 мг/добу; торасемід 10 мг/добу (тривало), корекція анемії, яке також

призвело значному покращенню загального стану хворого та зменшенню симптоматики захворювання.

Наведені клінічні випадки демонструють складність постановки діагнозу системного васкуліту з ураженням легень, який 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.

### **Література:**

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 та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2016. – №. 1. – С. 75-80.
8. Синяченко О. В. и др. Эффективность лечения ANCA-ассоциированных системных васкулитов / [О. В. Синяченко та ін.] // 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 / [Jennette J. C. et al.] // Arthritis & Rheumatology. – 2013. – Т. 65. – №. 1. – С. 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 // Respiratory medicine case reports. – 2017. – Т. 21. – С. 12-15.
13. Singer O. Update on maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis / O. Singer, W. J. McCune // Current opinion in rheumatology. – 2017. – Т. 29. – №. 3. – С. 248-253.
14. Yates M. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis / [M. Yates et al.] // Annals of the rheumatic diseases. – 2016. – С. annrhumdis-2016-209133.
15. Yunt Z. X. Diagnosis and management of pulmonary vasculitis / Z. X. Yunt, S. K. Frankel, K. K. Brown // Therapeutic advances in respiratory disease. – 2012. – Т. 6. – №. 6. – С. 375-390.

### **Features of the course of pulmonary vasculitis (clinical cases)**

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

**National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya**

**Abstract.** The article presents the clinical cases of the diagnosis of the Churg-Strauss syndrome and Microscopic polyangiitis, the features of their course, modern methods of diagnosis and treatment.

**Key words:** Churg-Strauss syndrome, Microscopic polyangiitis, ANCA-associated vasculitis, diagnosis, treatment.

### **Особенности течения легочных васкулитов (клинические случаи)**

**В.П. Иванов, О.И. Афанасюк, Ю.Ю. Шушковская, Э.С. Осядлая**

**Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова**

**Резюме.** В статье описаны клинические случаи диагностики синдрома Чарджа-Стросса и микроскопического полиангиита, особенности их течения, современные методы диагностики и лечения.

**Ключевые слова:** синдром Чарджа-Стросса, микроскопический полиангиит, ANCA-ассоциированные васкулиты, диагностика, лечение.

Дата надсилання статті до Редакції – 7.02.2018 р.

Журнал «Практикуючий лікар». – 2018. - №1. – С. 21-24