

О.Л. Цимбаліста

## Легеневий синдром при гранулематозі з поліангіітом (гранулематозі Вегенера) (лекція)

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.8(88):120-124; doi 10.15574/SP.2017.88.120

В лекції викладено сучасні погляди на фактори ризику, патогенез, основні морфологічні критерії гранулематозу з поліангіітом (гранулематозу Вегенера). Детально висвітлено клінічну маніфестацію, результати рентгенологічного дослідження легеневого синдрому при даному системному васкуліті, основні діагностичні критерії та принципи лікування.

**Ключові слова:** гранулематоз Вегенера, патологія легень, клініка, діагностика, терапія.

### Pulmonary syndrome in granulomatosis with polyangitis (Wegener granulomatosis) (lecture)

O.L. Tsybalista

SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk, Ukraine

The lecture presents modern views on risk factors, pathogenesis, and the main morphological criteria for granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis). Clinical manifestations, imaging findings of pulmonary syndrome in the aforementioned systemic vasculitis as well as the main diagnostic criteria and the principles of treatment are highlighted in detail.

**Key words:** Wegener granulomatosis, pulmonary pathology, clinical picture, diagnostics, therapy.

### Легочной синдром при гранулематозе с полиангиитом (гранулематозе Вегенера) (лекция)

О.Л. Цимбаліста

ВГУУ «Івано-Франківський медичний університет», Україна

В лекції изложены современные взгляды на факторы риска, патогенез, основные морфологические критерии гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера). Подробно изложены клиническая манифестация легочного синдрома при данном системном васкулите, основные диагностические критерии и принципы лечения.

**Ключевые слова:** гранулематоз Вегенера, патология легких, клиника, диагностика, терапия.

Гранулематоз з поліангіітом (*гранулематоз Вегенера*) (ГрВ — М 31.3) — некротизуючий респіраторний гранулематоз (ANCA — асоційований васкуліт), який поєднує некротичне гранулематозне запалення верхніх і нижніх дихальних шляхів, очної орбіти, некротизуючий васкуліт судин середнього і дрібного калібру (капіляри, венули, артеріоли і артерії) і гломерулонефрит (ГН) [12, 14, 16, 31].

**Етіологія.** Причина ГрВ залишається не встановленою. У таких ситуаціях говорять про вірогідну мультифакторіальну природу хвороби — вона розвивається в результаті поєднання дії кількох факторів: антигену (-ів) одного або кількох мікроорганізмів або імуногенних хімічних субстанцій в умовах несприятливого гормонального фону і можливої генетичної схильності до хвороби. Також можливий вплив неантигенних факторів навколишнього середовища: ультрафіолетових променів, вологості, а також емоційного напруження [4, 8, 17].

Привертають до себе увагу повідомлення голландських вчених про значення інфіковано-

сті слизової порожнини носа *Staphylococcus aureus* як можливого фактора ризику рецидивного перебігу ГрВ. Автори пов'язують патогенне значення золотистого стафілокока з продукцією ним екзотоксинів із суперантигенними властивостями [8, 10, 13].

Загальноприйнятою є думка, що причиною розвитку запалення при ГрВ є класичні антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (ANCA), що реагують із протеїназою-3, а це, своєю чергою, викликає дегрануляцію нейтрофілів і респіраторний вибух, посилює хемотаксис і адгезію клітин до ендотелію. Точна причина продукції антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл є невідомою [1, 5, 16, 25, 27, 30].

Вплив географічного положення на частоту виникнення ГрВ проявляється у збільшенні ризику хвороби в північних регіонах Європи, розташованих на більш високих широтах. Переважно хворіють чоловіки середнього віку. Діти в структурі хворих займають майже 15% [16, 23].

**Клініка.** Початок захворювання є підгострим із поступовим розвитком клінічної симптома-

тики. Початковий період може бути у двох варіантах. У дітей виділяємо дві форми ГрВ: *локалізовану (обмежену) і генералізовану*.

Ураження дихальних шляхів є у трьох варіантах: порожнини носа і приносних пазух; гортані і трахеї; порожнини рота, горла, трахеї. Можливе поєднання уражень верхніх дихальних шляхів із бронхолегеневою системою.

*Виділяють 4 стадії перебігу хвороби:*

I — риногенний гранулематоз (гнійно-некротичний, виразково-некротичний риносинусит, назофарингіт, ларингіт, деструкція кісткової і хрящової перетинки носа, очних ямок);

II — легенева стадія (поширення процесу на легенева тканину);

III — генералізоване ураження (ураження дихальних шляхів, легень, нирок, серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту: афтозний стоматит, глосит, диспептичні розлади);

IV — термінальна стадія (ниркова і легенево-серцева недостатність, що призводить до загибелі хворого протягом року від початку хвороби) [2, 9, 15, 28, 31, 33].

*При локалізованій формі* домінує виразково-некротичне ураження верхніх дихальних шляхів (носа, приносних пазух, гортані), для яких характерними є часті носові кровотечі. Може приєднуватись ураження ротової порожнини, зіву, горла (болі при жуванні і ковтанні їжі), вух.

*При генералізованій формі* паралельно з гранулематозом дихальних шляхів і очей спостерігається легеневий, шкірний і кардіальний синдроми, у всіх хворих — ГН. У клінічній картині ГрВ виділяються неспецифічні запальні симптоми, прояви локалізованого грануломатозу, симптоми системного васкуліту і нирковий синдром.

Захворювання починається гостро або поступово: з'являється субфебрильна температура тіла, погіршується апетит до анорексії. Дитина швидко втрачає масу тіла до кахексії. Через декілька днів або тижнів температура тіла стає гектичною, м.б. міалгії, артралгії. Надалі (через два тижні — 3 міс.) приєднуються характерні запальні і виразково-некротичні зміни в ділянці лицевого скелету або легень. Залежно від локалізації гранулематозу першими скаргами є болі голови, біль у вухах, роті, носові кровотечі, кровохаркання, набряк повік або щік [3, 12, 15, 16].

При ураженні *верхніх дихальних шляхів* (до 90%) патогномонічним є поява гнійно-некротичного і виразково-некротичного риніту,

синуситу, назофарингіту і ларингіту. Притамними є затруднене носове дихання, стійкі серозно-сукровичні, гнійні виділеннями з носа, носові кровотечі, наявність кров'яних кірок у носі, осиплість голосу. Розвивається картина гаймориту. Названі симптоми то затухають, то загострюються [24].

Ураження слизової оболонки *горла* супроводжується болями в горлі, затрудненим ковтанням, ангіною, може призвести до обструкції евстахієвої труби, що, своєю чергою, спричиняє розвиток гострого гнійного середнього отиту або хронічного серозного середнього отиту (40%).

Надалі місцеві запальні зміни прогресують. Розвивається некроз слизової носових ходів, м'якого піднебіння, мигдаликів. Потім розвивається деструкція носової перегородки, раковин (сідловидний ніс) із перфорацією м'якого і твердого піднебіння. Можливе гранулематозне руйнування скроневих кісток (зокрема соскоподібного відростка) [12, 14, 16, 22].

В основі ураження слизової оболонки *гортані і трахеї* є хронічне гранулематозне запалення й рубцювання, які можуть викликати стенози (до 16%), що в тяжких хворих супроводжується стридорозним диханням і розвитком дихальної недостатності (ДН).

Первинне ураження різних відділів дихальних шляхів і очної орбіти — класична ознака ГрВ. Рідко при цьому спостерігається ураження трахеобронхіального дерева і легень. Надалі (через кілька тижнів або місяців) розвивається полісиндромна клінічна картина захворювання (стадія генералізації, яка супроводжується гарячкою, мігруючим поліартритом або тільки артралгіями і міальгіями, ураженням шкіри, зокрема з тяжким некротично-виразковим ураженням шкіри обличчя), надалі серця, легень, периферичної нервової системи. Паралельно розвивається дифузний ГН зі швидким прогресуванням ниркової недостатності [12, 14, 16, 19, 22, 24].

Генералізація процесу призводить до ураження легень, яке в початковий період маніфестації ГрВ спостерігається у 15–20% випадків серед хворих, а за весь період захворювання — у переважної більшості із них (85–100%). При цьому ураження легень може бути безсимптомним (діагностика тільки за даними рентгенологічного дослідження) або маніфестація його у вигляді масивної дифузної альвеолярної кровотечі [9, 16, 18, 21, 29, 31].

*Морфологічно* ураження легень характеризується некрозами, васкулітами і гранулема-

тозним запаленням. Некротичні зміни в легенях представлені мікроабсцесами. Запальні зміни виявляються в артеріях, венах і капілярах. Для капіляриту є притаманними: некроз стінки дрібних артерій, інфільтрація їх нейтрофілами, альвеолярні та інтерстиціальні крововиливи, нагромадження гемосидерину в АМ і в інтерстиції, фібриноїдні тромби в капілярах. Капілярит є найчастішим варіантом ураження судин. Ураження інтерстицію виявлено у більшості хворих і представлено некротизуючим гранулематозним і негранулематозним запаленням, фіброзом та хронічним запаленням [1, 4, 25].

*Клінічна картина ураження легень* не має патогномічних симптомів. У більшості хворих (>80%) спостерігається надсадний тривалий кашель із виділенням гнійно-кров'янистого, гнійного мокротиння (в окремих випадках у великій кількості) в результаті приєднання вторинної інфекції або некрозу легеневої тканини у великому об'ємі. Завжди турбують болі в грудній клітці. Задишка в період маніфестації захворювання помірно виражена, а при значній альвеолярній кровотечі розвивається ДН II–III ст. Фізикальні зміни неоднозначні і залежать від характеру морфологічних змін у легенях.

Дифузна альвеолярна кровотеча є проявом васкуліту і фактором ризику несприятливого прогнозу (до 40%). При цьому характерними є кровохаркання, легеневі кровотечі, швидке прогресування ДН, розвиток постгеморагічної анемії; при рентгенологічному дослідженні виявляються двобічні інфільтрати в легенях, у т.ч. за типом «матового скла». Прогресує зниження дифузійної здатності легень. Ризик несприятливого прогнозу зростає при поєднанні альвеолярної кровотечі з масивними інфільтратами в легенях і розпадом у центрі, ексудативним плевритом. У випадку альвеолярної кровотечі необхідно виключати пневмонію, медикаментозні ускладнення, набряк легень, гострий RDS-синдром, гострий пневмоніт.

У частини хворих діагностують синдром бронхообструкції як прояв гранулематозного бронхіту або бронхіальної астми. Ураження бронхіального дерева за даними бронхоскопії представлене виразками на стінках бронхів, звуженням їх просвіту без ознак перифокального запалення [11, 16, 18, 28].

Безальтернативним методом діагностики ураження легень є рентгенологічне дослідження, у т.ч. комп'ютерна томографія. Патогномічних критеріїв ураження легень немає.

Як правило, уражуються обидві легені, крім верхівок [9, 12, 16, 28, 31].

*Рентгеносеміотика* гранулематозу Вегенера поєднує такі симптоми:

- Посилений легеневий малюнок.
- Різної величини вогнищева дисемінація з нечіткими контурами на тлі інтерстиціальних змін.
- Вузлики (70–90%), переважно округлої форми з чіткими контурами, розміром 0,3–10 см, часто поєднуються з інфільтратами. Кількість таких утворень є різною і зростає в міру прогресування захворювання. Паралельно збільшенню розмірів вузликівих утворень зростає частота некрозу легеневої тканини з появою порожнин у центрі (до 40%).
- Тотальні інфільтрати (у т.ч. симптом «матового скла»), переважно в середніх і нижніх легневих полях, більше в медіальних зонах, часто з розпадом (до 40%).
- Деструктивні тромбоваскуліти зумовлюють альвеолярні геморагії в легенях із наступним розпадом.
- Лімфатичні вузли середостіння є інтактними і дуже рідко виявляється їх збільшення; лімфаденопатія завжди поєднується з ураженням паренхіми легень.
- Ураження плеври спостерігається рідко: ексудативний серозний (у т.ч. осумкований, одно- або двобічний) і ще рідше — гнійний і адгезивний [20].
- Казуїстично рідко виявляються ателектази, кальцинати (в щільних інфільтратах), пневмоторакс, ураження гілок легеневої артерії [7, 12, 30].
- Серед ускладнень переважає вторинна бактеріальна інфекція бронхолегеневої системи, особливо в період основного захворювання, часто зумовлена атиповими збудниками (абсцес легені, емпієма плеври, кровотечі). Пневмонія розвивається як ускладнення імуносупресивної терапії в пізні терміни захворювання.
- Прогноз захворювання значною мірою залежить від характеру ураження бронхолегеневої системи, і останні є основною причиною смерті хворих. Причиною смерті є прогресування ДН, масивні легеневі кровотечі, вторинне інфікування легень із розвитком гострої легеневої гіпертензії і набряком легень [3, 6, 12, 14, 16].

Отже, діагностика гранулематозу з поліагітмом (ГрВ) проводиться на основі таких критеріїв:

- запальні зміни, виразки слизової ротової порожнини, гнійно-кров'янисті виділення з носа;
- ураження легень за даними клініко-рентгенологічного дослідження;
- клініко-лабораторні симптоми гломерулонефриту (переважно нефротичного варіанту);
- біопсія — гранулематозне запалення в стінці артерії або в периваскулярному просторі [14, 15, 18, 31].

*Перебіг ГрВ* може бути гострим і підгострим. При гострому перебігу клінічна картина яскраво виражена, генералізація процесу наступає швидко через кілька тижнів або місяців, швидко розвивається ниркова недостатність. Підгострий перебіг характеризується відносно повільним початком і розвитком клінічних синдромів і виникненням виразково-некротичних змін. Тривалість активного періоду становить 1–18 міс. Можливі тривалі ремісії без наступних рецидивів [12, 14, 16, 18].

*Лікування ГрВ.* Стандартом лікування ГрВ є імуносупресивна терапія: цитостатики (циклофосфан, азатіоприн, метотрексат, хлорбутил), глюкокортикостероїди (ГКС). Препаратом вибору є циклофосфан у дозі 2–4 мг/кг м.т./добу всередину або у вигляді пульс-терапії 1 раз/місяць у дозі 10–15 мг/кг м.т. Лікування циклофосфаном проводять майже протягом року до досягнення клінічної ремісії і надалі дозу поступово знижують на 25 мг кожні 2–3 місяці. У разі відсутності ефекту від циклофосфану альтернативним препаратом є азатіоприн і циклоспорин 1–3 мг/кг/добу, всередину. Також у терапії ефективним є мікофенолат мофетил (2 г/добу). При обмежених формах є ефект від використання триметоприму-сульфаметоксазолу. У пацієнтів із вираженими системними проявами паралельно призначають ГКС (преднізолон 1 мг/кг м.т./ д. д. в альтернуючому

режимі), у т.ч. пульс-терапію ГКС і циклофосфаном. Після досягнення ремісії преднізолон застосовують ще протягом місяця, а тоді знижують дозу по 5 мг кожні 2 тижні.

При лікуванні циклофосфаном і преднізолоном часткова ремісія досягається у 85–90%, повна — у 75% випадків серед пацієнтів. Ремісія триває приблизно 3–6 місяців (у середньому 4 місяці). Підтримуюча терапія в періоді ремісії поєднує, крім цитостатиків і ГКС, лефлуномід, ко-тримоксазол (без метотрексату). За наявності резистентності до препаратів першої лінії рекомендують застосування анти-TNF $\alpha$ , анти-CD20-антитіл. Використання комплексного лікування зумовлює п'ятирічне виживання пацієнтів у 80% випадків [3, 13, 15].

*Прогноз.* Після проведення лікування циклофосфаном і преднізолоном шестимісячне виживання хворих досягає 90%, а через 5 років становить 75–80%, ще через 10 років — 65%. Виживання серед пацієнтів з ураженням нирок, незважаючи на лікування, нижче: через два роки залишаються живими хворі у 86%, через 5 років — у 75% випадках. У частини хворих навіть після терапії все ж таки розвивається ниркова недостатність. У 25–40% випадків серед хворих виникає рецидив захворювання [3, 9, 10].

## Висновки

Враховуючи викладене, виділяють такі варіанти ураження бронхолегеневої системи при гранулематозі Вегенера:

- мало- або безсимптомний перебіг у дебюті захворювання за наявності великих інфільтратів у легенях із розпадом;
- ізольоване ураження легень;
- профузні легеневі кровотечі;
- вторинне інфікування інтерстицію легень і бронхів із розвитком ДН за рестриктивно-обструктивним типом [6, 25].

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бекетова Т.В. Грануломатоз с полиангантом, патогенетически связанный с антинейрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения / Т.В. Бекетова // Научно-практическая ревматология. — 2012. — Т. 50, № 6. — С. 19–28.
2. Бекетова Т.В. Современная классификация системных васкулитов / Т.В. Бекетова // Терапевтический архив. — 2014. — Т. 86, № 5. — С. 94–98.
3. Беловол А.Н. Гранулематоз Вегенера / Гранулематоз с полиангиитом / А.Н. Беловол, И.И. Князькова, А.В. Шаповалова // Практическая антология. — 2012. — № 1/2. — С. 16–21.
4. Болезни органов дыхания / под ред. Н.Р. Палева. — Москва: Медицина, 2000. — 728 с.
5. Ендотеліальна дисфункція як фактор розвитку, тяжкого перебігу і прогнозу системних васкулітів у дітей / О.М. Охотнікова,

- О.В. Поночьева, К.В. Меллина, О.Г. Кваченюк // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інсектологія*. — 2017. — № 2. — С. 46—52.
6. Зербіно Д.Д. Грануломатоз Вегенера: ускладнення та причини смерті / Д.Д. Зербіно, О.О. Зімба // *Український медичний часопис*. — 2013. — № 5. — С. 127—130.
  7. Лучевая диагностика. Детские болезни / Г. Штаатц, Д. Хоннеф, В. Пирот, Т. Радков. — Москва: МЕДпресс-информ., 2010. — 400 с.
  8. Насонов Е.Л. Современное представление об этиологии и патогенезе системных васкулитов: роль инфекции и генетической предрасположенности (часть I) / Е.Л. Насонов, А.А. Баранов // *Клиническая медицина*. — 1998. — № 7. — С. 5—10.
  9. Овсяников Д.Ю. Легочно-почечный синдром у детей: клинические наблюдения гранулематоза с полианшитом (Вегенера) и синдром Гудпасчера / Д.Ю. Овсяников, А.С. Ильницкая, С.Д. Ахоледиани // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2015. — Т. 94, № 4. С. 43—57.
  10. Очерки клинической пульмонологии / под ред. В.К. Гаврисюка. — Київ, 2016. — 336 с.
  11. Поражение легких при гранулематозе Вегенера / Е.Н. Семенкова, О.Г. Кривошеев, П.И. Новиков, В.И. Осипенко // *Клиническая медицина*. — 2001. — № 1. — С. 10—13.
  12. Пульмонология: национальное руководство / под ред. А.Г. Чучалина. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 960 с.
  13. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов дыхания / под ред. Ю.И. Фещенко, Л.Я. Яшиной. — Киев: Здоровье, 2008. — 265 с.
  14. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 720 с.
  15. Ревматология: клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 752 с.
  16. Руководство по детской ревматологии / под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 720 с.
  17. Справочник по пульмонологии / под ред. Чучалина, М.М. Ильковича. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 928 с.
  18. Хронические заболевания легких у детей / под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого. — Москва: Практика, 2011. — 224 с.
  19. Airway involvement in Wegener's granulomatosis / V.S. Polychronopoulos, U.B.S. Prakas, J.M. Goblin [et al.] // *Rheum. Dis. Clin. Am.* — 2005. — № 33. — P. 755—775.
  20. Bouros D. Pleural involvement in systemic autoimmune disorders /D. Bouros, I. Pneumati Ras // *Respiration*. — 2008. — № 75. —P. 361—371.
  21. Hansell D.M. Small-vessel diseases of the lung: CT-pathologic correlates / D.M. Hansell // *Radiology*. — 2002. — Vol. 225. — P. 639—653.
  22. Harper S.L. Wegeners granulomatosis: the relationship between ocular and systemic disease / S.L. Harper // *Rheumathol.* — 2001. — Vol. 28. — P. 1025—1026.
  23. Lane S.E. Epidemiology of systemic vasculitis / S.E. Lane, R. Waffs, D.G. Scoft // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2005. — № 7. — P. 270—275.
  24. Martinez D.P.M. Vasculitis of the upper and lower airway / D.P.M. Martinez, P. Sivasothy // *Best Pract. Res. Clin. Rheum.* — 2009. — № 23. —P. 403—417.
  25. Pesci A. Respiratory system involvement in antineutrophil cytoplasmic-associated systemic vasculitides. Clinical, pathological, radiological and therapeutic considerations / A. Persi, P. Manganelli // *Rheumatology*. — 2007. — № 8. — P. 25—42.
  26. Phillip R. Mortality in systemic vasculitis / R. Phillip, R. Lugman / *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 26. — P. 94—104.
  27. Pulmonary manifestations of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) - positive vasculitis / D.R. Thickett, A.G. Richter, N. Nathani [et al.] // *Rheumatology*. — 2006. — № 45. — P. 261—268.
  28. Pulmonary manifestations of Wegner granulomatosis: CT findings in 57 patients and a reviv of the literature / C. Lohrmann, M.L. Uhl, E. Kotter [et al.] // *Eur. J. Radiol.* — 2005. — № 53. — P. 471—477.
  29. Respiratory system involvement is systemic vasculitides / P. Manganelli, P. Fietta, M. Garotti [et al.] // *Clin. Exp. Rhematol.* — 2006. — Vol. 24, № 41. — P. 48—59.
  30. Savige J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: a review of the clinical and laboratory features / J. Savige // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 57. — P. 846—862.
  31. Thoracic manifestation of Wegener's granulomatosis: CT findings in 30 patients / K.S. Lee, T.S. Kirn, K. Fujimoto [et al.] // *Eur. Radiol.* — 2003. — № 13. — P. 43—51.
  32. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis / S.K. Frankel, G.P. Cosgrove, A. Fischer [et al.] // *Chest*. — 2006. — Vol. 129. — P. 452—465.
  33. 2012 revised Internatoinal Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of vasculitides / J. Jemnette // *Arthritis & Rheum.* — 2013. — Vol. 65, № 1. — P. 1—11.

#### Сведения об авторах:

**Цимбалиста Ольга Леонтьевна** — д.мед.н., проф. каф. детских болезней ПО НИИ ПО ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет». Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.  
Статья поступила в редакцию 26.05.2017 г.