

ВІСНИК online

щомісячний дайджест
для лікарів



Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com

Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія

Видання для лікаря-практика
Журнал заснований у серпні 2005 р.
Періодичність виходів: 6 номерів
+ Збірник клінічних рекомендацій

Видання входить до електронної бази даних
«Наукова періодика України НБУ імені В.І. Вернадського»
та індексується Google Scholar



ЗМІСТ

№ 1-2 (156-157) 2025



Огляд

Аутоімунний/запальний синдром, спричинений ад'ювантами: що відомо на сьогодні? (Огляд літератури)

Є.Д. Євудіна, С.А. Тритілка 5

Погляд фахівця

Роль концептуальних поглядів у діагностиці системних васкулітів та гранулематозу з поліангіїтом

Е.М. Ходош, О.К. Яковенко 13

Подія

Рада експертів зі спадкового ангіоневротичного набряку, 2025

Підсумки діяльності, перспективи вдосконалення допомоги, проблемні питання 20

На межі спеціальностей

Жовтяниці у вагітних

В.С. Копча 26

Актуальна тема

Особливості імунної відповіді в пацієнтів з оперізувальним герпесом і можливості медикаментозної корекції

Л.С. Осипова, О.В. Клименко 33

Зарубіжний досвід

Біластин при рефрактерній хронічній спонтанній кропив'янці: контроль захворювання та вплив на рівні цитокінів — результати відкритого проспективного дослідження 40

Рекомендації

Стандарт медичної допомоги «Хвороба Лайма» 43

Пантеон пам'яті

До 80-річчя з дня народження Бориса Михайловича Пухлика 51

Пам'яті Сергія Борисовича Безшапчного 53

Вартість передплати на 2025 р. – 1 356 грн., на півріччя – 638 грн.

Оформити передплату на наше видання можна у будь-якому відділенні зв'язку за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я України. Медицина».

Передплатний індекс – 94977

Реквізити:

ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.»,
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123
ЄДРПОУ 38391854.
П/р UA 463510050000026003636466100
в ПАТ «УкрСибБанк»,
МФО 351005

Засновник
Ігор Іванченко

Видавець
ТОВ «Медичний журнал «Клінічна
імунологія. Алергологія. Інфектологія»

Шеф-редактор
Анна Артюх
artiyukh.kiai@gmail.com

Відділ маркетингу
v.koroleva@health-ua.com

Відділ передплати
та розповсюдження
peredplata.zu@gmail.com

Ідентифікатор медіа
R30-05260
Індекс видання: 94977
Підписано до друку: квітень, 2025

Друк: ТОВ «ЛІВ ПРИНТ»
03134, м. Київ,
вул. Симиренка, 5-В, кв. 32

Редакція може публікувати матеріали,
не поділяючи поглядів авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен
та інших відомостей відповідають автори.
Редакція залишає за собою право редагувати
та скорочувати надані матеріали.

Матеріали з позначкою «реклама»
публікуються на правах реклами.
Позначка «реклама» використовується
для публікацій рекламного характеру,
які містять інформацію про медичні
лабораторії, послуги медичних клінік,
медичну апаратуру тощо, а також рекламу
лікарських засобів, які відпускаються
без рецепта лікаря та не внесені до переліку
заборонених до рекламування лікарських
засобів відповідно до частини 4 статті 26
Закону України «Про лікарські засоби»
та з урахуванням положень статті 21 Закону
України «Про рекламу».

Публікації з позначкою © містять
інформацію про лікарські засоби,
застосування та відпуск яких дозволяється
лише за рецептом лікаря, а також внесені
до переліку заборонених до рекламування
лікарських засобів та призначена для
медичних установ і лікарів.

Правовий режим інформації, викладеної
в цьому виданні або наданої
для розповсюдження на спеціалізованих
заходах із медичної тематики, визначається
Законом України від № 123/96-ВР
«Про лікарські засоби», а також Законом
України № 270/96-ВР «Про рекламу».
Відповідальність за зміст рекламних
та інформаційних матеріалів несуть особи,
які подали їх для розміщення у виданні.
Повне або часткове відтворення
та тиражування у будь-який спосіб
матеріалів, опублікованих у цьому виданні,
допускається тільки з письмового дозволу
редакції та з посиланням на джерело.
Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Загальний наклад 12 750*
включно з електронними адресами.
* З 10.05.2022 тираж зменшено через воєнні
дії на території України.

© Іванченко І.Д., 2007

Поштова адреса редакції:
вул. Світлицького, 35, офіс 23 ж,
м. Київ, 04123
тел. +380 95 117 34 36

Редакційна колегія

Імунологія, алергологія

- Бережна Н.М., Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України
Гришило П.В., ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології
та алергології імені Ф.Г. Яновського НАМН України**
Драннік Г.М., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця*
Інститут урології**
Зайков С.В., Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика*
Казмірчук В.Є., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця*
Кузнецова Л.В., Національний університет охорони здоров'я України
ім. П.Л. Шупика*
Мельников О.Ф., Інститут оториноларингології ім. О.С. Коломійченка**
Чопяк В.В., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

Інфекційні хвороби

- Андрейчин М.А., Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського*
Возіанова Ж.І., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця*
Малий В.П., Харківська медична академія післядипломної освіти*

Дерматовенерологія

- Андрашко Ю.В., Ужгородський національний університет МОН України
Калюжна Л.Д., Національний університет охорони здоров'я України
ім. П.Л. Шупика*
Кутасевич Я.Ф., ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України**
Літус О.І., Національний університет охорони здоров'я України
ім. П.Л. Шупика*
Степаненко В.І., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця*

Педіатрія

- Кліменко В.А., Харківський національний медичний університет*
Крамарьов С.О., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця*
Марушко Ю.В., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця*
Охотнікова О.М., Національний університет охорони здоров'я України
ім. П.Л. Шупика*
Чернишова Л.І., Національний університет охорони здоров'я України
ім. П.Л. Шупика*

Внутрішні хвороби

- Березняков І.Г., Харківська медична академія післядипломної освіти*
Іванов Д.Д., Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика*
Кравчун П.Г., Харківський національний медичний університет*
Мостовий Ю.М., Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова*
Перцева Т.О., Дніпровський державний медичний університет*
Фещенко Ю.І., ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології
та алергології імені Ф.Г. Яновського НАМН України**
Ходош Е.М., Харківська медична академія післядипломної освіти*

Оториноларингологія

- Заболотний Д.І., Інститут оториноларингології ім. О.С. Коломійченка**
Мітін Ю.В., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця*
Попович В.І., Івано-Франківський національний медичний університет*

Ревматологія

- Шуба Н.М., Національний університет охорони здоров'я України
ім. П.Л. Шупика*
Яременко О.Б., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця*

* установа МОЗ України, ** установа АМН України

Партнери журналу:
Асоціація алергологів України
Українське товариство фахівців з імунології,
алергології та імунореабілітації
Національний центр лікування алергічних захворювань



Е.М. Ходош, канд. мед. наук, доцент кафедри інфекційних і дитячих інфекційних хвороб, паразитології, фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету, завідувач 1-го пульмонологічного відділення КНП «МКЛ № 13» ХМР,

О.К. Яковенко, д-р мед. наук, завідувач кафедри внутрішньої та сімейної медицини медичного факультету Волинського національного університету імені Л. Українки



Е.М. Ходош



О.К. Яковенко

Роль концептуальних поглядів у діагностиці системних васкулітів та гранулематозу з поліангіітом

Традиційно до групи системних васкулітів (СВ) віднесено хвороби з подібним патогенезом, в основі яких лежить генералізоване ураження судин (артерій і вен різного калібру) зі вторинним залученням у патологічний процес відповідних органів і тканин. Клініко-морфологічною основою СВ є запалення та некроз стінки судин. Характерна риса СВ – це те, що вони становлять невід’ємну складову багатьох клінічних картин, наприклад, лихоманки нез’ясованої етіології, інфарктів внутрішніх органів, шлунково-кишкових кровотеч, шкірних проявів, підвищення гострофазових показників у хворих, які перебувають у тяжкому стані, та ін. Спектр клінічних проявів, перебіг і прогноз СВ визначається видом васкуліту, типом, розміром і локалізацією залучених до патологічного процесу судин та особливостями їх ураження [1].

Загальноприйнято поділяти СВ на первинні і вторинні. Первинними васкулітами вважають захворювання, які є самостійними. Васкуліти, асоційовані з іншою патологією, впливом лікарських препаратів або різноманітних токсичних засобів, вважають вторинними. До них належать васкуліти, спричинені бактеріальними та вірусними інфекційними агентами (гепатити В і С, інфекційний ендокардит, сепсис, ВІЛ-інфекція та ін.); ті, що розвиваються у разі системних захворювань сполучної тканини або злоякісних новоутворень. Отже, перелік етіологічних чинників СВ доволі великий (інфекційні захворювання, вплив чужорідних білків, аутоімунні та онкологічні захворювання, криоглобулінемія), проте прилизно в 50% хворих встановити їх неможливо.

Щорічна захворюваність на СВ, наприклад, у Великій Британії, становить 40 випадків на 1 млн населення; поширеність коливається від 0,4 до 14 і вище на 100 тис.

населення [2], тобто СВ належать до рідкісних захворювань. Припускають, що СВ може провокуватися вірусною або бактеріальною інфекцією, вживанням лікарських препаратів і пухлинними захворюваннями (під час біопсії часто виявляють їх лейкоцитокластичний характер, тобто алергійний або некротизувальний ангіїт, що характеризується пурпурою, шкірні елементи якої виступають над її поверхнею, – «пальпована пурпура»).

Гістологічно виявляють периваскулярні інфільтрати, що складаються з нейтрофілів або їхніх решток, тобто васкуліт, гранульоми або те й інше. У стінках судин спостерігають фібриноїдні зміни або некроз. Часто СВ супроводжуються шкірною симптоматикою (≈50%); частіше на кінцівках у вигляді папул, везикул, виразок, підшкірних вузлів (рис. 1, 2).

Слід також пам’ятати, що СВ може бути складовою частиною іншого аутоімунного захворювання (системного червоного вовчачка (СЧВ), ревматоїдного артриту (РА)) або розвиватися первинно (гранулематоз із поліангіітом (ГПА), синдром Чарджа–Стросс (СЧС) та мікроскопічний поліангіїт (МПА), еозинофільний гранулематоз із поліангіітом (ЕГПА), які є ANCA-асоційованими васкулітами (ААВ). Абревіатура ANCA (англ.) характеризує аутоантитіла до білків цитоплазматичних гранул нейтрофілів (гранулоцитів) і лізосом моноцитів, що класифікують за типом світіння під час реакції непрямой імунофлуоресценції (РНІФ) [Яковенко, Яковенко, 2016].

У зв’язку з не до кінця з’ясованою етіологією васкуліти дотепер класифікують за морфологічними ознаками, а саме за калібром уражених судин і наявністю або відсутністю гранульом навколо уражених ділянок судин. Якщо етіологія жодного з багатьох васкулітів невідома, то можна



Рис. 1. Геморагічний васкуліт: плямисто-папульозні геморагії



Рис. 2. Пурпура Шенлейна–Геноха (геморагічний васкуліт)

лише припускати інфекційну причину. Механізми патогенезу, принаймні ГПА, певною мірою вивчені. В інших випадках патогенез можна розглядати за аналогією.

Отже, згідно з анатомічною (морфологічною) класифікацією, розрізняють СВ з ураженням судин великого калібру: артеріїт Такаюса; гігантоклітинний артеріїт; саркоїдоз; синдром Когана; тропічний аортит та інші рідкісні види. У разі розвитку процесу в середніх судинах виділяють хворобу Кавасакі, вузликовий поліартеріїт, лепроматозний артеріїт, сімейну середземноморську лихоманку та ін. Системне ураження дрібних і середніх судин проявляється у вигляді синдрому Бехчета, ГПА, СЧС, облітеруючого тромбоангіїту та ін. Запалення виключно дрібних судин спричиняє шкірний лейкоцитокластичний ангіїт, пігментну пурпуру Шамберга, хворобу Деґо, уртикарний васкуліт, васкуліт Шенлейна–Геноха (IgA-асоційований васкуліт), моноклональні гаммапатії, есенціальний кріоглобулінемічний васкуліт (особливі імунні комплекси – кріоглобуліни, які через свої розміри можуть ще й закупорювати дрібні судини; номенклатура Arthritis Rheum, 1994). Існує ще величезна кількість підвидів васкуліту, які зачіпають окремі органи. До цієї групи можна віднести ретиноваскуліт, ревмоваскуліт та ін. (рис. 3).

Формально ГПА за системою Chapel Hill (США, 1992, 2012) класифікують як васкуліт, що вражає дрібні судини, хоча уражатися можуть кровоносні судини як малого, так і середнього діаметра (капіляри, вени, артеріоли й артерії). По суті, ГПА – це поєднання гранулематозу та ангіїту.

При хворобі Шенлейна–Геноха та шкірному лейкоцитокластичному васкуліті (алергійний шкірний васкуліт, лейкоцитокластичний ангіїт, дермальний некротизуючий васкуліт) уражаються дрібні та середні судини у вигляді симетричної геморагічної еритеми, при цьому страждають поверхневі судини шкіри; тоді як при вузликовому поліартеріїті та гігантоклітинному артеріїті уражаються глибокі судини м'язового типу, які знаходяться в підшкірно-жировій клітковині. Більшість інших форм васкулітів, таких як кріоглобулінемічний васкуліт і ААВ, можуть вражати як дрібні, так і великі судини. Діагностична цінність біопсії шкіри залежить від глибини біопсії. Для точної діагностики всіх васкулітів, за винятком лейкоцитокластичного та хвороби Шенлейна–Геноха, необхідно проводити інцизійну (розрізання) або ексцизійну (вирізання шматочка тканини) біопсію підшкірно-жирової клітковини (рис. 4).

Також СВ класифікують у залежності від утворення гранульом (табл. 1).

Найчастішим первинним СВ є ГПА, який поширений у всьому світі. Захворюваність становить 12,5 випадку на 1 млн населення, при цьому шкірні ураження виникають у 50% хворих. Щоправда, у разі кумуляції інших захворювань зі шкірними васкулітами ГПА вже не буде найчастішою причиною їх розвитку.

За іншими джерелами, поширеність ГПА в популяції становить 25–60 випадків на 1 млн населення, захворюваність – 3–12 випадків на 1 млн осіб. Згідно з даними Фонду зі здоров'я судин (Канзас-Сіті, США), на ГПА хворіє від 1:20000 до 1:30000 осіб, тобто захворювання є рідкісним (у Європі – 2,1–14,4 на 1 млн населення на рік) (Yates et al., 2016). Однак захворюваність на ГПА в європейських країнах, за деякими даними, за останні 30 років зросла в 4 рази. Хвороба може виникати як у дитячому, так і в старечому віці, проте здебільшого хворіють пацієнти віком від 30 до 50 років. Тобто середньостатистично незвично,

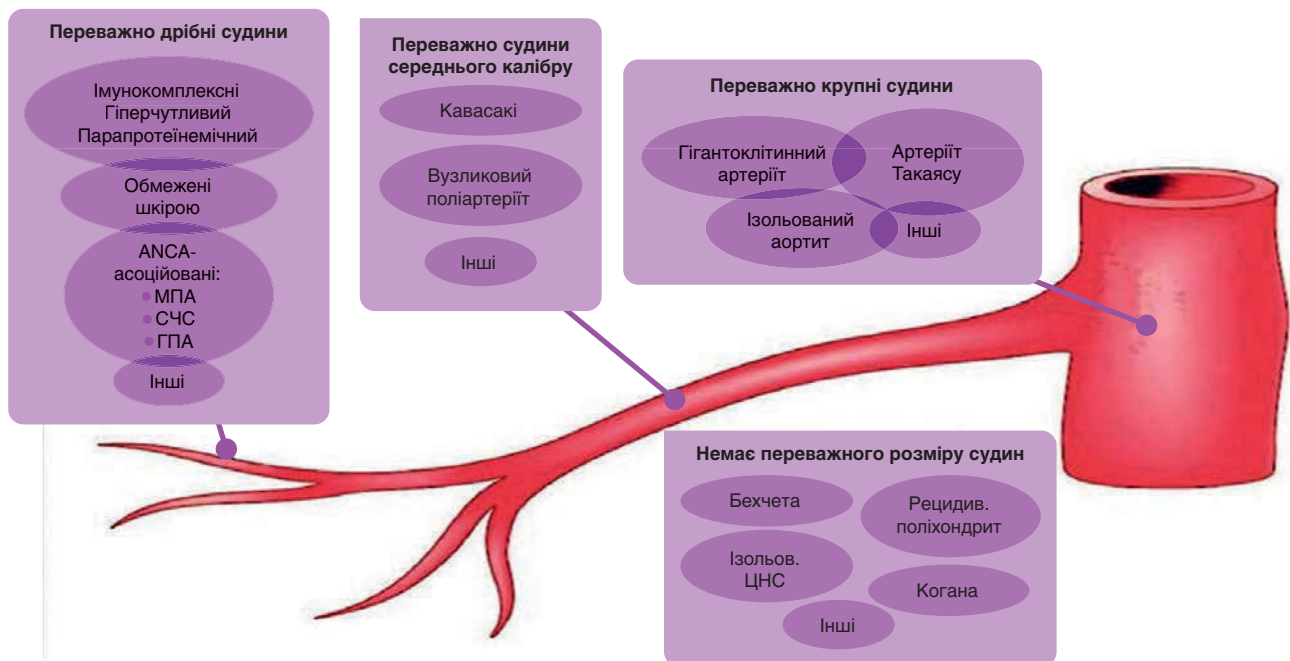


Рис. 3. Патологічний процес у залежності від рівня уражених судин

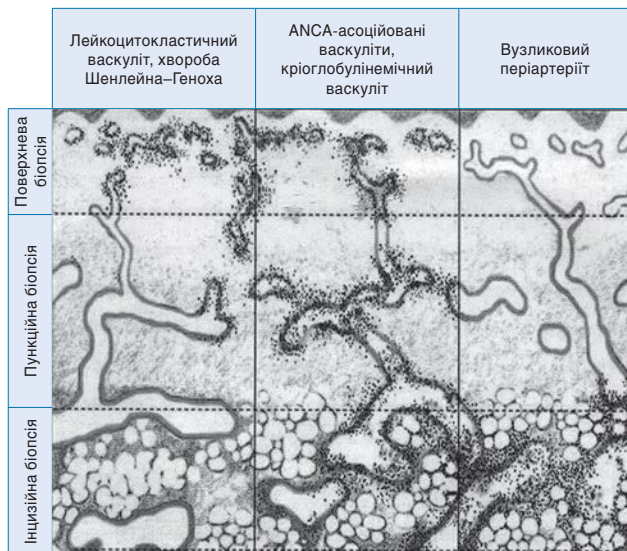


Рис. 4. Гістологічна класифікація васкулітів з ураженням шкіри (за J.A. Carlson, 2010)

Таблиця 1. Гранулематозні і негранулематозні СВ

Гранулематозні	Негранулематозні
<ul style="list-style-type: none"> • Скроневий артеріїт • Артеріїт Такаюсу • Гранулематоз Вегенера (ГПА) • СЧС 	<ul style="list-style-type: none"> • Вузликівий поліартеріїт • Хвороба Кавасакі • Пурпура Шенлейна–Геноха • Шкірний цитокластичний васкуліт • Криоглобулінемічний васкуліт • СЧВ

що на ГПА можна захворіти в дитинстві, хоча не виключене діагностування цього захворювання і в 70–80-річній віковій групі. Чоловіки і жінки хворіють з однаковою частотою, тож для ГПА не характерна статева вибірковість, втім спостерігається незначне переважання чоловіків.

Характерна патоморфологічна риса ГПА – гранульома, яка являє собою вогнищеві розростання клітин сполучної тканини, що з'являються у вигляді вузликів невеликого розміру. По суті, гранулематозне запалення – запалення, за якого в результаті проліферації та трансформації здатних до фагоцитозу клітин утворюються вузлики (гранульоми).

Своєю чергою, ГПА характеризується особливим типом запалення і гранулематозним ураженням кровоносних судин (васкуліт), що, як правило, втягує в процес кілька органів, зокрема легені, нирки і верхні дихальні шляхи. Тобто гранулематозне запалення виникає як у кровоносних судинах, так і навколо них. Гранульома є однією з декількох форм локалізованого вузлового запалення тканин. Коротше і простіше кажучи, гранульома – тип запалення тканин залученого органа. Гістологічними ознаками є «географічний» базофільний некроз на запальному тлі з безладно розташованими гігантськими клітинами і відсутність саркоїдозоподібних гранулом.

Розуміння ГПА виражається у вигляді певної загальної характеристики, що дає змогу віднести його до ширшої групи васкулітів аутоімунної природи із продукуванням циркулюючих антитіл до нейтрофілів (ANCA) і ураженням малих і середніх кровоносних судин. Зазвичай цитоплазматичні ANCA (cANCA) реагують з протеїназою-3 (PR-3), сериною протеїназою, яка знаходиться в первинних гранулах нейтрофілів.

Своєю чергою, протеїназа-3 напряму пов'язана з метаболізмом альфа-1-антитрипсину. Мають місце ANCA-негативні й ANCA-позитивні реакції з різними клінічними прогнозами.

Як впливає з назви, ANCA спрямовані проти без'ядерної цитоплазми білих кров'яних клітин. Їх точна роль у процесі хвороби залишається невизначеною, але становить значний діагностичний інтерес. ANCA бувають у двох основних формах: антинейтрофільні cANCA (цитоплазматичний тип світіння) – це антитіла до протеїнази-3; антинейтрофільні pANCA (перинуклеарний тип світіння), тобто антитіла до мієлопероксидази (MPO). Також виділяють aANCA, тобто атипівні антитіла, які значаться як невивчені, вони характеризуються гомогенним типом світіння.

Крім того, було доведено, що антигенами виступають і інші ферменти, які містяться в гранулах нейтрофілів: лактоферин, еластаза, бактерицидний білок BPI та катепсин G, у яких утворюються специфічні ANCA, асоційовані з низкою аутоімунних захворювань (табл. 2) (Колесник, 2004.; Лапин, Тополян, 2006.; Небольцова і др. 2013.; Ульрих Лейшнер, 2005].

cANCA мають особливо сильний зв'язок із ГПА (виявляються у до 80% хворих і, можливо, більше з тих, хто перебуває в активній стадії). Наявність cANCA у крові пацієнта, чий симптоми або ознаки свідчать про ГПА, значно збільшує імовірність діагнозу. Однак у більшості випадків все ще дуже важливо провести біопсію ураженого органа, тобто верифікувати діагноз.

Чутливість і специфічність cANCA щодо діагностики ГПА становить 30–90% і 98% відповідно. Настільки значні відмінності в чутливості пояснюються тим, що наявність антитіл і їх титр залежать від тяжкості й активності захворювання.

Хоча cANCA, що їх виявляють у хворих, і, відповідно, антитіла до PR-3 у сироватці крові високоспецифічні для ГПА, вони також спостерігаються і за інших захворювань, для яких характерний СВ, проте частота їх виявлення значно відрізняється. Так, за ГПА антитіла до PR-3 виявляють у 85%, мікроскопічного поліангіїту (МПА) – у 15–45%, ідіопатичного гломерулонефриту з півмісяцями – 25%, СЧС – 10% і за вузликівого періартеріїту – у 5%.

Таблиця 2. Класифікація EUVAS. Специфічні антитіла при ANCA-асоційованих захворюваннях

ANCA-асоційовані захворювання	Специфічні антитіла	Антигени
Гранулематоз Вегенера (ГПА)	cANCA	PR-3
Мікроскопічний поліангіїт (МПА)	pANCA	MPO
СЧС (ЕГПА)	cANCA, pANCA	Рідко PR-3, MPO
Гломерулонефрит	cANCA, pANCA, anti-GBM	PR-3, MPO, GBM
РА	pANCA, cANCA	Рідко MPO, лактоферин
СЧВ	pANCA	Рідко MPO, лактоферин
Виразковий коліт, хвороба Крона	pANCA, cANCA	Катепсин G, лактоферин
Первинно-склерозувальний холангіт	pANCA, cANCA	Еластаза, лізоцим
Первинний біліарний цироз печінки, аутоімунний гепатит	pANCA, cANCA	Катепсин G, актин

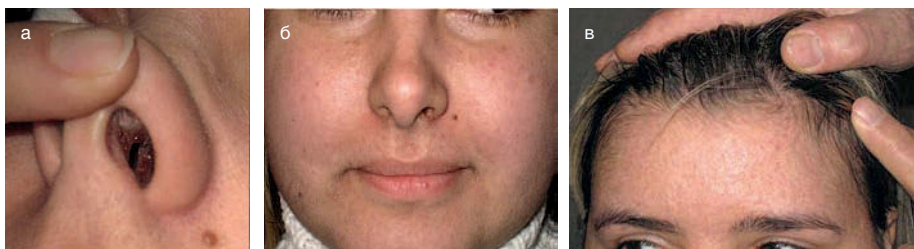


Рис. 5. Хвора М. Множинні кірки на перегородці носа (а), сідлоподібна деформація носа (б), вузликовий висип на шкірі лоба (в)



Рис. 6. Деформуючі виразки язика в разі ГПА

Отже, відмінна риса васкулітів, під час діагностики яких ANCA мають вирішальне значення, – первинні СВ, тобто ГПА, МПА та СЧС. Усі вони є васкулітами дрібних судин. Їх характеризує тяжкий перебіг, висока ймовірність летальних випадків, часте залучення легень (порожнинні гранульоми), верхніх дихальних шляхів (виразки) і нирок (гломерулонефрит). Для них характерна відсутність імунних депозитів і споживання комплементу, що й породило термін «малоімунні», хоча це не означає відсутність імунологічних розладів у патогенезі. Під час діагностики важливо мати на увазі, що ANCA можуть бути наявними за цих захворювань не постійно і за будь-якого з них можуть виявлятися як cANCA, так і pANCA.

Так чи інакше, але ГПА – важке прогресуюче захворювання, тому що без своєчасно розпочатого лікування протягом 6–12 міс призводить до смертельного результату. Клінічний перебіг поділяють на дві форми: локальну й генералізовану, які, на думку низки авторів, є стадіями захворювання. За локальної форми уражаються лор-органи (90% випадків; рис. 5–8) та очі (10%) з розвитком риніту, назофарингіту, синуситу, отиту, евстахіїту, склериту, епісклериту, а також увеїту (рис. 9, 10). Ураження орбіти та очного яблука може бути вторинним унаслідок поширення захворювання із синусів або ізольованим (Крутько та ін., 2011; Крутько та ін., 2015).

Іноді захворювання маніфестує ураженням лише нижніх дихальних шляхів (трахея, бронхи, легені), і така форма ГПА має назву «обезголовлений гранулематоз Вегенера» (Volchar J.). За генералізованої форми до вищевказаних лор-симптомів приєднується ураження легень (80% випадків) у вигляді легеневого гранулематозного васкуліту, що зазвичай закінчується утворенням легневих гранулём. Гранульоми схильні до розпаду з утворенням порожнин, що нерідко супроводжується легеневою кровотечею (рис. 11, 12).

Отже, у клінічному перебігу ГПА розрізняють 4 стадії:

- 1) стадія риногенного гранулематозу: гнійно-некротичний, виразково-некротичний риносинусит, назофарингіт, ларингіт, деструкція кісткової та хрящової перегородки носа;
- 2) легенева стадія: поширення процесу на легеневу тканину;
- 3) стадія генералізованого ураження із залученням дихальних шляхів, легень, нирок, серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту;
- 4) термінальна стадія: ниркова та легенево-серцева недостатність (Гаврисюк, 2016).

Ураження нирок у вигляді некротизувального і швидкопрогресуючого гломерулонефриту спостерігають у 2/3 хворих.

З огляду на часте ураження нирок при ГПА та СВ узагалі, Європейською групою з вивчення васкулітів (EUVAS) було запропоновано класифікацію васкулітів з урахуванням клінічного перебігу та лабораторних показників ниркової



Рис. 7. Виразково-некротичне ураження носа в разі ГПА



Рис. 8. Гранулематозно-некротичне ураження верхнього піднебіння у разі ГПА



Рис. 9. Склерит при ГПА



Рис. 10. Гранулематозне ураження орбіти та очного яблука при ГПА

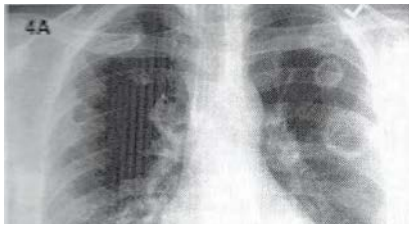


Рис. 11. Рентгенограма органів грудної клітки (ОГК) хворого із ГПА: у верхньому і середньому полі лівої легені дві субплевральні порожнини із товстими стінками без ексудату

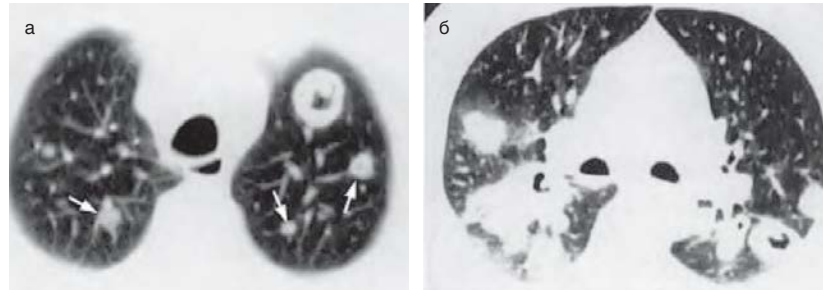


Рис. 12. На комп'ютерній томограмі ОГК в обох легенях – вузлуваті вогнища консолидації без порожнини і з порожниною

недостатності, за якої виокремлюють локальний васкуліт, ранній системний васкуліт, генералізований васкуліт, важкий васкуліт і рефрактерний до терапії інкурабельний васкуліт (табл. 3) (Francel, Jayne, 2010; Пайл, Кеннеди, 2011).

Досить часто ГПА супроводжується розвитком шкірного васкуліту (40% хворих) та ураженням периферичної нервової системи (15%) із розвитком асиметричної полінейропатії. У 5% хворих описано перикардит. Захворювання найчастіше маніфестує з ураження верхніх дихальних шляхів та очей. Ураження внутрішніх органів зазвичай виникають пізніше.

Диференційна діагностика з іншими васкулітами та захворюваннями невазкулярної природи (насамперед інфекційними) нерідко становить значні труднощі. Клінічно і патогенетично МПА і ГПА настільки схожі, що позаниркове гранулематозне запалення може бути єдиною ознакою, яка дає змогу їх розрізнити. Гранульоми можуть не виявлятися під час біопсії, оскільки біопсійне дослідження може обмежуватися лише нирками, що призводить до неадекватної діагностики МПА. Подібність клінічних проявів відбивається і в перехресних результатах досліджень ANCA. Так, наприклад, серед великої групи хворих із гістологічно доведеним МПА виявляли як антитіла до МРО, так і до PR-3.

Отже, класичні органи, які залучаються до патологічного процесу в разі ГПА, – верхні дихальні шляхи (синуси, ніс, вуха і трахея), легені та нирки. Однак ГПА може вражати й інші органи, але не так часто і, як правило, не так важко.

Таблиця 3. Класифікація васкулітів EUVAS (2012 р.)

Категорія	Пояснення
Локальний васкуліт	Локалізовані СВ, що не впливають на функцію життєво важливих органів. Захворювання верхніх і/або нижніх дихальних шляхів без будь-яких інших системних або конституціональних симптомів. Креатинін <120 мкмоль/л (1,4 мг/дл)
Ранній СВ	Інші васкуліти без ураження життєво важливих органів і систем, що не загрожують життю. Креатинін <120 мкмоль/л (1,4 мг/дл)
Генералізований васкуліт	Васкуліти із дисфункцією життєво важливих органів (ураження нирок і/або інших органів, що загрожують життю). Креатинін <500 мкмоль/л (5,7 мг/дл)
Важкий васкуліт	Ураження нирок і/або інших органів із симптомами поліорганної недостатності. Креатинін <500 мкмоль/л (5,7 мг/дл)
Рефрактерний інкурабельний васкуліт	Прогресуючий васкуліт, що не реагує на глюкокортикостероїди і цитостатики

Ураження верхніх дихальних шляхів, легень і нирок утворює класичну тріаду, за якої можливе будь-яке поєднання цих трьох локалізацій ураження, проте можливе залучення будь-якого органа (васкуліт, гранульоми або й те, й інше).

ГПА часто обмежується гранулематозним ураженням дихальних шляхів без ознак СВ.

З погляду встановлення діагнозу ГПА важлива локалізація процесу. Наприклад, при ураженні верхніх дихальних шляхів біопсія цих тканин відносно неінвазивна, але є доволі низькою за інформативністю – <50%. Тому іноді інтервенційні процедури є більш необхідними для встановлення правильного діагнозу. Біопсія легень (відкрита, торакоскопічна, трансбронхіальна або трансторакальна) – часто найкращий спосіб діагностики ГПА. За допомогою цих процедур можна отримати цілком достатню кількість тканини, що, як правило, дає змогу підтвердити діагноз. Також необхідна біопсія нирок, хоча отримана кількість тканини незначна, що позначається на верифікації відповідних патологічних особливостей. Однак у контексті загальних симптомів пацієнта, ознак і результатів лабораторного тестування часто можна сформулювати правильний діагноз і без біопсійного матеріалу.

Експерти не знають, чому виникає ГПА. Відомо, що це не онкологічний і не інфекційний процес, хоча він може призвести до інфікування. Наприклад, гранулематозні порожнини легень можуть інфікуватися аж до розвитку туберкульозу. Гістологічно ГПА характеризується некротичним васкулітом дрібних артерій і вен та утворенням гранулем як у стінці судин, так і в навколишніх тканинах. Безумовно, ГПА відрізняється від вузликового періартеріїту. У судинах процес проходить ті самі стадії набряку, некрозу, але специфічним є утворення гранульому з великою кількістю гігантських багатоядерних клітин.

До переходу в системну фазу ГПА може розвинути у вигляді підгострого уповільненого процесу різної тривалості. Іноді системна фаза так і не настає. Грізними ознаками, що віщують розвиток розгорнутого легенево-ниркового синдрому, слугують ревматичні скарги, слабкість, втрата маси тіла, лихоманка, нічна пітливість, ураження очей, вух, шкіри, периферичної та центральної нервової системи.

Вважають, що ГПА – небезпечне для життя захворювання, яке потребує тривалої терапії. Водночас деякі хворі помирають через токсичність терапії. За умов своєчасного діагностування та лікування пацієнт із ГПА може одужати. Але якщо його не лікувати, то існує ризик розвитку ниркової недостатності та смерті.

Пошук, розуміння, виявлення внутрішніх закономірностей певного складного і незрозумілого аспекту патології – основна мета діагностики. Наприклад, відомо, що є певна генетична схильність до ГПА, тобто до захворювання, пов'язаного з наявністю антигенів гістосумісності

HLA B7, B8 і DR2, хоча патогенетичні механізми розвитку ГПА невідомі. Ураження верхніх і нижніх дихальних шляхів наштовхує на думку про алергійну реакцію на певний антиген – екзогенний або ендогенний, притаманний дихальним шляхам. Ба більше, у патогенезі захворювання має значення гіперреактивність гуморальної ланки імунітету: підвищення рівнів сироваткового та секреторного IgA, IgG та IgE, також виявляють ревматоїдний фактор, циркулюючі імунні комплекси, IgG-аутоантитіла.

Також не виключається патогенетична роль будь-якої хронічної вогнищевої інфекції (носоглоткової), тривале вживання антибіотиків, припускають і вірусну інфекцію. Повідомляли, що рецидиви ГПА частіше виникають у разі носійства *Staphylococcus aureus* у носоглотці. Однак немає жодних точних доказів того, що ця бактерія бере участь у розвитку захворювання.

У деяких хворих у крові та судинній стінці виявляють імунні комплекси, але і їхня етіологічна роль остаточно не доведена. Гранульоми з великим числом гігантських багатоядерних клітин, особливо в легенях, можуть бути проявом алергійної реакції сповільненого типу або реакції на чужорідне тіло, але прямих доказів наразі немає.

Рідина, отримана під час бронхоальвеолярного лаважу, у хворих на ГПА містить багато нейтрофілів, тоді як за інших гранулематозних уражень легень, зокрема саркоїдозу, в ній підвищена кількість лімфоцитів. Патогенетичне значення цього факту також незрозуміле.

Ураження серця спостерігають у 8% випадків і призводить до перикардиту, коронарного васкуліту, інфаркту міокарда, ураження мітрального й аортального клапанів, атріо-вентрикулярної блокади. Нервова система залучається у процес у 23% хворих на ГПА із розвитком нейропатії черепних нервів, множинної мононейропатії, зрідка – церебрального васкуліту і гранульоми головного мозку.

Ниркову локалізацію гранульом спостерігають у 77% хворих на ГПА, зазвичай їх клінічна картина переважає. Прямо чи опосередковано ниркова недостатність є причиною смерті більшості нелікованих хворих на ГПА. Тривалий час патологічний процес може обмежуватися гломерулонефритом нетяжкого перебігу з протеїнурією, гематурією та еритроцитарною циліндрурією, але щойно виникає ниркова недостатність, вона швидко прогресує, якщо не почати лікування.

Отже, виділяють **класифікаційні критерії ГПА:**

- 1) запалення носа і порожнини рота: виразки в порожнині рота, гнійні або кров'янисті виділення з носа;
- 2) зміни в легенях при рентгенологічному дослідженні: вузлики, інфільтрати або порожнини;
- 3) зміни в сечі: мікрогематурія (>5 еритроцитів у полі зору) або скупчення еритроцитів в осаді сечі;
- 4) біопсія: гранулематозне запалення в стінці артерії або в периваскулярному та екстраваскулярному просторі.

Наявність у хворого двох і більше з наведених критеріїв дає змогу встановити діагноз ГПА з чутливістю 88% і специфічністю 92%. Легкий спосіб запам'ятати ці критерії такий: мнемонічне скорочення ROUGH (грубий): R=Chest Radiograph (рентгенографія); O=Oral ulcers (виразки порожнини рота); U=Urinary sediment (осад сечі); G=Granulomas (гранульоми); H=Hemoptysis (кровохаркання). Кровохаркання в період хвороби – це додатковий п'ятий критерій. Проте слід зазначити, що жодна з цих ознак не є специфічною для ГПА.

Прогноз у разі нелікованого захворювання поганий. За умови лікування вдається досягти ремісії. П'ятирічна виживаність сягає 60%.

Історія відкриття. У червні 1934 р. патолог Фрідріх Вегенер зробив розтин 38-річного чоловіка, який помер внаслідок ниркової недостатності на тлі тривалих гарячкових станів. Одночасно померлий мав сидлоподібну деформацію носа, руйнування носової перегородки та хронічний риніт. Гістологічно Вегенер виявив особливий тип запалення в судинах нирок і слизовій оболонці носа, тобто некротичне запалення із гранульомами. Перші публікації на цю тему належать до 1936 і 1939 рр. У попередньому повідомленні «Про генералізовані септичні судинні захворювання» («Über generalisierte, septische Gefässerkrankungen») Ф. Вегенер описав трьох пацієнтів (чоловіка 38 років і двох жінок 33 і 36 років) із 4–7-місячним анамнезом лихоманки, з підвищеною швидкістю осідання еритроцитів, анемією, ринітом у дебюті захворювання та подальшим розвитком стоматиту, ларингіту, фарингіту і трахеїту. У клінічній картині захворювання переважало ураження порожнини носа, а в гістологічній картині у двох пацієнтів домінували гранулематозні зміни з васкулітом багатьох судин і органів, а також діагностованим гломерулонефритом із формуванням перигломерулярних гранульом. Хоча захворювання супроводжувалося генералізованим артеріїтом, подібним до такого за вузликового періартеріїту, Вегенер в обох своїх роботах розглядав наведені ним випадки як унікальні на підставі клінічного перебігу та відмінних патологоанатомічних змін.

Заради справедливості слід сказати, що перший випадок СВ, відомого нині як ГПА, описав друг і сусід по кімнаті Ф. Вегенера за часів навчання в Мюнхені Хайнц Клінгер. Він спостерігав 70-річного лікаря з нефритом, артритом, який мав в анамнезі хронічний синусит із виділеннями з носа. Під час аутопсії було виявлено інвазію некротизуючого вогнища в основі черепа біля очей, а також виразку трахеї. Під час гістологічного дослідження було виявлено васкуліт і формування гранульом, зокрема руйнування носової перегородки. Другий клінічний випадок Х. Клінгер описав у 51-річного тесляра, у якого також відзначалося кровохаркання, поліартралгії, гломерулонефрит і рясні виділення з носа. Коментуючи ці два спостереження, Клінгер не сумнівався в тому, що захворювання починалося в найстаріших судинах або в тих ділянках, які в минулому зазнали найбільших ушкоджень. Зокрема, він вважав таким місцем дихальні шляхи, які безпосередньо зазнають впливу екзогенних подразнювальних сполук. В обох випадках хвороба розвивалася із загостреннями та ремісіями. Роберт Рьоссле (Robert Rössle), директор Інституту патології Берлінського університету, де описав свої випадки Клінгер, навіть спостереження ще двох пацієнтів із васкулітами та некрозом слизової оболонки носа і верхніх дихальних шляхів. Хайнц Клінгер уперше опублікував свої спостереження в 1931 р. і розглядав наведені ним клінічні випадки як форму вузликового поліартеріїту, а не як самостійну нозологічну одиницю.

Безумовно, Ф. Вегенер був знайомий з опублікованими спостереженнями Х. Клінгера, які інтерпретувалися автором як варіант вузликового поліартеріїту і як алергогіперчутливий процес. Але Ф. Вегенер не вважав, що ці випадки можуть бути пояснені подібним чином. Він видавав свої роботи в престижних німецьких журналах, а в 1936 р. зробив 10-хвилинну доповідь на засіданні Німецького товариства патологів. Сам Ф. Вегенер описав 7 випадків васкуліту дрібних судин із гранулематозним запаленням.

Отже, Ф. Вегенер інтерпретував судинні зміни як одну з форм вузликового періартеріїту, описаного Куссмаулем і Майером, хоча захворювання супроводжувалося генералізованим артеріїтом, подібним до такого при вузликовому

періартеріїті. Вегенер в обох своїх роботах (1936 і 1939 рр.) розглядав наведені ним випадки як унікальні на підставі клінічного перебігу та відмінних анатомічних змін. Він був знайомий із нещодавно виданими статтями Клінгера і Рьоссле, що описували спостереження вузликів періартеріїті, які інтерпретували зазначені зміни як ревматичні та розглядали хворобу як алергічно-гіперчутливий процес. Вегенер вважав, що його випадки не можуть бути пояснені подібним чином і не можуть бути пов'язані з інфекційним збудником. Він заперечував, що захворювання є ревматичним за своєю суттю, оскільки не виявив ревматичних змін ані в міокарді, ані в ендокарді та не виявив жодних ознак гранульоми Aschoff або інших вузликів в обстежених суглобах і легневих ділянках ураження, описаних Ф. Клінге. На відміну від Рессле, Вегенер вважав, що джерелом патологічного процесу є внутрішні ділянки носа. Гранулематозне захворювання зазвичай тривало від 4 до 7 місяців, починалося симптомами застуди, а надалі прогресувало до некротичного ураження носа і глотки із септичними ознаками і прогресуючою нирковою недостатністю. Результат був летальний.

У 1954 р. американські лікарі G.C. Godman і J. Churg описали ще 22 випадки цієї хвороби і запропонували назвати її гранулематозом Вегенера на честь першого автора, який виділив це захворювання в окрему нозологічну форму на підставі типових гістологічних змін і особливостей клінічної картини. Цей епонім міцно увійшов у світову літературу, хоча сам Ф. Вегенер після війни розчинився в невідомості (з особливих причин) аж до 1980-х років, коли він почав отримувати велику кількість уваги, аж до своєї смерті в 1990 р.

Після публікації статті G.C. Godman і J. Churg Вегенер став академічною зіркою, отримав звання професора патології і викладав у Медичному університеті в Любеку (Німеччина). Судячи з відгуків, його учні захоплювалися ним як учителем. Коли в 1970 р. він пішов з університету, щоб відновити приватну практику, студенти організували смолоскипну ходу на знак протесту. Помер Ф. Вегенер від інсульту в 1990 р. у віці 83 років у Любеку. Насамкінець слід зазначити, що клінічний і патологічний опис, зроблений у 1934 і 1954 рр., дав змогу краще визначити діагностичні

критерії ГПА. А 1966 р. було описано обмежену форму захворювання, за якої відсутнє ураження ниркових клубочків. Згодом дослідники продемонстрували ефективність цитотоксичної терапії за ГПА, що стало важливою віхою в розвитку терапії, оскільки започаткувало напрям використання в разі непухлинних хвороб цитотоксичних препаратів і підходів, що застосовують в онкології.

Список літератури

1. Falk R. et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) an alternative name for Wegener's granulomatosis. A joint proposal of the American College of Rheumatology, the American Society of Nephrology and the European League against Rheumatism. *Arthritis and Rheumatology* 63-4 (2011); 863-864.
2. Гаврисюк В.К. 2016. Очерки по клинической пульмонологии. Киев. 336.
3. Gavrishuk V.K. 2016. Ocherki po klinicheskoy pul'monologii [Sketches on clinical pulmonology]. Kiev. 336. (in Russian)
4. Яковенко О.К., Яковенко Т.Л. 2016. ANCA- асоційовані системні васкуліти в практиці пульмонології Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 8 (97).
5. Yakovenko O.K., Yakovenko T.L. 2016. ANCA- asotsiyovani sistemni vaskuliti v praktitsi pul'monologiya [ANCA-associated system vasculitis in practice of the pulmonologist. Clinical immunology infektologiya's allergology]. *Klinichna immunologiya allergologiya infektologiya*. 8 (97). (in Ukrainian)
6. Yates M. et al. 2016. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;0:1-12. Doi: 10.1136/AnnRheumDis-20191133
7. Колесник Н.А. 2004. Поражения почек, обусловленные ревматическими заболеваниями. Киев. 280.
8. Kolesnik N.A. 2004. Porazheniya pochek, obuslovlennye revmatsicheskimi zabolevaniyami [The damages of kidneys caused by rheumatic diseases]. Kiev. 280. (in Russian)
9. Лапин С.В., Тополян А.А. 2006. Иммунологическая лабораторная диагностика ревматических заболеваний. Пособие для врачей. СПб.: Человек. 128.
10. Lapin S.V., Topolyan A.A. 2006. Immunologicheskaya laboratornaya diagnostika revmatsicheskikh zabolevaniy [Immunological laboratory diagnosis of rheumatic diseases]. *Posobie dlya vrachev*. SPb.: Chelovek. 128.
11. Небыльцова О.В., Климова Ж.А., Яковенко О.К. и др. 2013. Лабораторный справочник СИНЭВО. К.: Доктор-Медиа. 644.
12. Nebyl'tsova O.V., Klimova Zh.A., Yakovenko O.K. i dr. 2013. Laboratornyy spravochnik SINEVO [Laboratory reference book of SINEVO]. K.: Doktor-Media. 644. (in Russian)
13. Ульрих Лейшнер 2005. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. Пер. с нем. А. Шептулин. М.: Анахарсис. 176.
14. Ul'rikh Leyshner 2005. Autoimmunnye zabolevaniya pecheni i perekrestnyy sindrom [Autoimmune diseases of a liver and cross syndrome]. Per. s nem. A. Sheptulin. M.: Anakharsis. 176.
15. Крутько В.С., Потейко П.И., Ходощ Э.М. 2011. Пульмонология: наружные симптомы. Харьков: НТМТ. 186.
16. Krut'ko V.S., Poteyko P.I., Khodosh E.M. 2011. Pul'monologiya: naruzhnye simptomny [Pulmonology: external symptoms]. Khar'kov: NTMT. 186. (in Russian)
17. Крутько В.С., Ходощ Э.М., Потейко П.И., 2015. Гранулематоз Вегенера (распространённость, причина, диагностика, собственные наблюдения). *Новости медицины и фармации*. (530): 63-72.
18. Krut'ko V.S., Khodosh E.M., Poteyko P.I. 2015. Granulematoz Vegenera (rasprostranennost', prichina, diagnostika, sobstvennye nablyudeniya) [Granulematoz Wegener (prevalence, reason, diagnostics, own observations)]. *Novosti meditsiny i farmatsii*. (530): 63-72. (in Russian)
19. Francel SK., Jayne D. 2010. Pulmonary Vasculitides. *Clin Chest Med* 31. 519-536.
20. Пайл К., Кеннеди Л. 2011. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход. Пер. с англ. Под ред. Н.А. Шестака. М.: ГЭОТАР-Медиа. 368.
21. Payl K., Kennedy L. 2011. Diagnostika i lechenie v revmatologii. Problemnyy podkhod [Diagnostics and treatment in rheumatology. Problematic approach]. Per. s angl. Pod red. N.A. Shestak. M.: GEOTAR-Media. 368. (in Russian)
22. Falk R., Gross W., Guillevin L. et al. 2011. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. A joint proposal of the American College of Rheumatology, the American Society of Nephrology, and the European League against Rheumatism. *Arthr Rheum*. 63: 863-4.

РОЛЬ КОНЦЕПТУАЛЬНИХ ПОГЛЯДІВ У ДІАГНОСТИЦІ СИСТЕМНИХ ВАСКУЛІТІВ ТА ГРАНУЛЕМАТОЗУ З ПОЛІАНГІТОМ

Е.М. Ходощ, Харківський національний медичний університет,
О.К. Яковенко, Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк

Резюме

Переименование гранулематозу Вегенера на гранулематоз із поліангіїтом (ГПА) було спричинене назрілою необхідністю перегляду наявної класифікації системних васкулітів (СВ) і вдосконаленням термінології, яка могла б якнайповніше відображати патоморфологічні особливості захворювання. Діагностування ГПА та СВ, а також будь-яких інших захворювань, невід'ємно пов'язане з їх клінічною динамікою. Тобто визнання того, що ми можемо змінити свою думку, якщо нас до цього зобов'язують факти, є особливістю діагностичного процесу. Своєю чергою, щоб факти могли змусити нас змінити свою думку, мають бути наявні власне факти. Таким чином, ми повинні їх виявляти і дійти думки, що є фактом, а що ні, в контексті тієї чи іншої патології. Перевірка правильності встановленого діагнозу часто виявляється важким процесом і не завжди доводить, що діагноз точний.

Ключові слова: гранулематоз Вегенера, гранулематоз із поліангіїтом, первинний системний васкуліт, протеїназа-3, гігантські багатоядерні клітини, ANCA-асоційований васкуліт.

THE ROLE OF CONCEPTUAL VIEWS IN THE DIAGNOSTICS OF SYSTEMIC VASCULITIS AND GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS

Eduard Khodosh, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine,
Oleh Yakovenko, Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine

Abstract

Renaming of Wegener's granulomatosis in granulomatosis with polyangiitis (GPA) was caused by the urgent need to revise the existing classification of systemic vasculitis (SV) and to improve terminology that could most fully reflect the pathomorphological features of the disease. Diagnosis of GPA and SV, as well as of any other diseases is inherently associated with their clinical dynamics. That is, recognizing that we can change our minds, if we are obliged to do this by facts, is a feature of the diagnostic process. In turn, for the facts to make us change our minds, the facts themselves must exist. Thus, we must identify them and come to the opinion of what is the fact and what is not, in the context of this or that pathology. Checking the correctness of the established diagnosis is often a difficult process, and does not always prove that the diagnosis is accurate.

Key words: Wegener's granulomatosis, granulomatosis with polyangiitis, primary systemic vasculitis, proteinase-3, giant multinucleate cells, ANCA-associated vasculitis.