

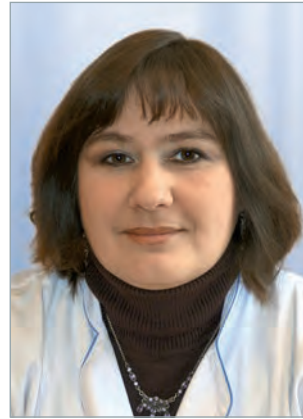
О.А. Ошлянська^{1,2}, д-р мед. наук, доцент,
О.М. Охотнікова¹, д-р мед. наук, професор,
Л.Ф. Слепова², **І.О. Баєвська³**,
О.І. Марчук³, **Л.Л. Вінничук³**,
В.В. Крат², **А.Г. Арцимович**

¹ Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика, м. Київ

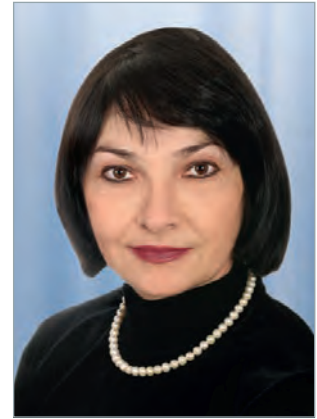
² ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології
НАМН України», м. Київ

³ КЛПЗ «Чернігівська обласна дитяча лікарня»

⁴ Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня



Д-р мед. наук, доцент
О.А. Ошлянська



Д-р мед. наук, професор
О.М. Охотнікова

Системний некротизуючий васкуліт у дітей

Системні васкуліти (СВ) — група захворювань, які характеризуються первинним ураженням стінки судин різного калібру за типом вогнищевого запалення і некрозу та вторинним пошкодженням органів і тканин зони судинного ураження. Більшість нозологічних форм васкулітів описані у XIX—XX ст. (пурпура Шенляйна—Геноха — у 1837 р., вузликівий поліартеріт — 1866 р., хвороба Такаюсу — 1908 р., гранулематоз Вегенера — 1931 р., синдром Чарга—Стросс — 1951 р., синдром Кавасаки — 1967 р.). Традиційно васкуліти називали за прізвищами дослідників, що їх описали.

СВ є дуже рідкісними захворюваннями. Їх поширеність коливається в межах від 0,4 до 14 випадків на 100 тис. населення. Вони частіше зустрічаються в осіб чоловічої статі, переважно на 4–5-му десятиріччі життя. На васкуліти страждають як діти, так і дорослі, проте окремі їх різновиди (хвороба Кавасаки) спостерігаються лише у дітей, інші — розвиваються у дітей дуже рідко.

Класифікацію СВ було уточнено у м. Чапел-Хілл (2012):

I. Васкуліт великих судин:

- артеріт Такаюсу;
- гігантоклітинний артеріт.

II. Васкуліт судин середнього калібру:

- вузликівий поліартеріт (ВП);
- хвороба Кавасаки.

III. Васкуліт дрібних судин:

A. Васкуліт, асоційований з антитілами проти цитоплазми нейтрофілів (Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies; ANCA):

- мікроскопічний поліангіїт;
- гранулематоз з поліангіїтом (Вегенера);
- еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом (Чарга—Стросс).

Б. Імунокомплексні васкуліти дрібних судин:

- анти-GBM хвороба (васкуліт, асоційований з аутоантитілами до базальної мембрани гломерулярного апарату);

- кріоглобулінемічний васкуліт;
- IgA-васкуліт (Шенляйна—Геноха);
- гіпокомплементарний уртикарний васкуліт (анти-C1q-васкуліт).

IV. Васкуліт, що вражає судини різних розмірів:

- васкуліт при хворобі Бехчета;
- васкуліт при синдромі Когана.

V. Васкуліт одного органа:

- лейкоцитокластичний шкірний васкуліт;
- шкірний артеріт;
- первинний ангіїт центральної нервової системи;
- ізольований аортит;
- інші.

VI. Васкуліт при системних захворюваннях:

- вовчаковий васкуліт;
- ревматоїдний васкуліт;
- саркоїдозний васкуліт;
- інші.

VII. Васкуліти зі встановленою етіологією:

- кріоглобулінемічні васкуліти, асоційовані з вірусом гепатиту С;
- васкуліти, асоційовані з вірусом гепатиту В;
- сифіліс-асоційований аортит;
- імунокомплексний медикаментозно-індукований васкуліт;
- медикаментозно-індукований ANCA-асоційований васкуліт;
- васкуліти, асоційовані з новоутвореннями;
- інші.

Патогенез СВ

Первинні васкуліти надзвичайно різноманітні за своїм походженням. Етіологія їх невідома, передуючі фактори і провокуючі чинники численні, однак вони мають спільні ланки патогенетичних механізмів, основу яких складають імунопатологічні зміни. Причиною сенсифілізації організму при цьому можуть бути несприятливі фактори довкілля, тривала вогнищева інфекція,

побічні дії ліків тощо. Натепер більшість дослідників вважають, що в розвитку уражень судин при васкулітах водночас беруть участь декілька **імуних і неімуних механізмів, провідними з них є (за Тінслі Р. Харрісоном):**

- **імуні:**
 - утворення патогенних імуних комплексів та їх відкладення в стінках судин;
 - синтез аутоантитіл до цитоплазми нейтрофілів та клітин ендотелію;
 - клітинна імуна відповідь з утворенням прозапальних цитокінів, підвищенням експресії адгезивних молекул, посиленням згортання крові та активацією нейтрофілів;
 - цитотоксичні алергічні реакції Т-лімфоцитів;
 - утворення гранульом внаслідок алергічних реакцій сповільненого типу;
- **неімуні:** ушкодження ендотеліальних клітин мікроорганізмами, клітинами пухлин, токсинами з порушенням їх функції.

У всіх випадках васкулітів плацдармом імунологічних реакцій стає основна речовина сполучної тканини стінки судин, у якій відбуваються своєрідні морфологічні зміни, що призводять до так званої фібриноїдної дегенерації, різкого зниження фізіологічних можливостей обміну речовин і спотворення тканинного живлення та дихання [3].

В умовах сенсibilізації організму судинна стінка є першою тканиною, яка контактує з усіма продуктами реакції «антиген–антитіло» і власне з антигенами. Внаслідок цього виникають структурні зміни компонентів судинної стінки, завдяки чому останні набувають аутоантигенних властивостей, що включає аутоімуний механізм прогресуючого ураження судин [8].

У результаті альтерації судинної стінки розвивається деструктивно-продуктивний панартеріїт, який характеризується утворенням запальних інфільтратів у вигляді муфт або появою гранулемоподібних вузликів навколо судини та аневризматичного вип'ячування всередину нього, що зазвичай ускладнюється тромбоутворенням в аневризматичному мішку.

Клінічна картина різних форм СВ надзвичайно різноманітна і не має чітко окресленої симптоматики. Однак переважне ураження судин різних частин тіла, органів і тканин організму створює своєрідне поєднання синдромів, що дозволяє виділити низку нозологічних форм при системній судинній патології.

Вузликовий поліартеріїт

ВП – системний васкуліт з ураженням периферійних і вісцеральних артерій переважно дрібного і середнього калібру – зустрічається у дітей різного віку, частіше у дівчаток. Захворювання починається у більшості випадків гостро: відзначаються високий фебрилітет, профузна пітливість, сильні міалгії, артралгії, абдоміналгії, значне схуднення. Через декілька тижнів з'являються характерні клінічні ознаки (табл. 1). Іноді за деякий час до дебюту захворювання відзначається епізод геморагічного васкуліту.

Діагностичні критерії ВП у дітей (консенсус EULAR/PreS, 2006) [5]

Ключовий критерій – некротизуючий васкуліт артерій дрібного або середнього калібру за даними біопсії або магнітно-резонансної чи звичайної ангіографії (аневризми, оклюзії) + 2 з наступних критеріїв:

- шкірні прояви (сітчасте ліведо, підшкірні вузлики в ділянці сухожиль, інші запальні ураження судин);
- міалгія або болючість м'язів при пальпації;
- артеріальна гіпертензія (відповідно до вікової норми);
- моно- чи полінейропатія;
- зміни в аналізі сечі і/або порушення ниркової функції (рівень клубочкової фільтрації на 50% нижче вікової норми);
- біль в ячку або його болючість при пальпації;
- симптоми, які характерні для васкуліту будь-яких органів і систем (травного каналу, серця, легенів або ЦНС).

Клінічні прояви ВП у дітей відрізняються від класичного ВП.

З метою ілюстрації особливостей перебігу системного некротизуючого васкуліту, а також підходів до диференційної діагностики наводимо опис двох клінічних випадків хвороби.

Клінічні випадки

Дівчинка К., 13 р., поступила у клініко-діагностичне відділення ДУ «ІПАГ НАМНУ» з метою уточнення діагнозу і вибору тактики лікування зі скаргами на підвищення температури тіла до 40,0 °С, загальну слабкість.

З анамнезу життя дівчинки відомо, що дитина народилась здоровою від I вагітності, I пологів, які перебігали без ускладнень, маса тіла при народженні – 2900 г, зріст – 52 см. Зі слів матері, часто хворіла на гострі вірусні інфекції, перенесла вітряну віспу. У серпні 2014 р. перенесла апендектомію, через 1 міс після чого виникла температура, що тривала 1,5 міс, періодично отримувала з ефектом жарознижувальні засоби. Дитина знаходилась на стаціонарному лікуванні, проте заключний діагноз невідомий.

Анамнез хвороби свідчить, що дане захворювання почалося гостро 20.08.2015, коли з'явилась підвищена температура тіла – 40,5 °С, слабкість, біль у м'язах ніг. Обстежена за місцем мешкання. 04.09.15 поступила до інфекційного відділення Чернігівської ОДЛ, зберігалась висока лихоманка, 07.09.15 приєдналися болі у суглобах різних груп, почервоніння і біль у променево-зап'ясткових сухожилках. Дитину переведено у педіатричне відділення ЧОДЛ, де відзначалось підвищення ШОЕ в межах 17–61 мм/год, лейкоцитоз – від 14,7 до 32x10⁹/л з нейтрофілічним зсувом. На підставі ком'ютерної томографії (КТ) виключено новоутворення органів грудної клітки;

Таблиця 1. Особливості перебігу ВП у дітей

Варіант захворювання	Провідні клінічні симптоми і синдроми
Ювенільний	Біль у суглобах, м'язах, гіперестезія Вузлики, сітчасте ліведо, локальні набряки, поліневрит Тромбангічний синдром – вогнища некрозу шкіри, слизових оболонок, дистальна гангрена
Класичний	Синдром артеріальної гіпертензії ренального генезу, множинний мононеврит Церебральні судинні кризи Коронарит Ізольоване або генералізоване некротичне ураження кишок Циркуючі маркери гепатиту В

лабораторного обстеження – псевдотуберкульоз і лептоспіроз. За час хвороби дитина схудла на 4 кг. З діагнозом «Дифузна хвороба сполучної тканини» переведена 10.09.15 до ДУ «ПАГ НАМНУ».

При поступленні до ДУ «ПАГ НАМНУ» стан дитини середньотяжкий, дитина нормостенічної статури, задовільного харчування. Свідомість ясна. Положення в ліжку активне.

Під час спостереження в стаціонарі у дитини 1–2–3 рази на добу відмічалася гіпертермія до 38–40 °С без достатнього ефекту від жарознижувальної терапії, при цьому спостерігалися озноб і слабкість. Шкірні покриви блідо-рожеві. Видимі слизові оболонки чисті, блідо-рожеві, сухі. Мигдалики рихлі з гіпертрофією I ступеню. Язик обкладений білим нальотом біля кореня. Підщелепні лімфатичні вузли збільшені до 0,5 см, м'які, еластичні, рухомі, безболісні, не спаяні з оточуючими тканинами. Інші групи лімфовузлів не пальпуються. Дихання через ніс вільне. Над легенями ясний легеневи перкуторний тон, аускультативно – везикулярне дихання, хрипи не вислуховуються. Межі відносної серцевої тупості відповідають віковим нормативам. Тони серця аритмічні, задовільної звучності, на верхівці вислуховується систолічний шум. Живіт симетричний, м'який, безболісний. При глибокій пальпації петлі кишечника еластичні, безболісні, не урчать, не спаяні з оточуючими тканинами. Печінка на 2 см виступає з-під краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького і менінгеальні симптоми негативні. Набряків на нижніх кінцівках немає. Фізіологічні відправлення в нормі.

Під час госпіталізації **проводилась диференційна діагностика** з аутоімунними захворюваннями (ювенільний ідіопатичний артрит, системний червоний вовчак, ювенільний дерматоміозит), автозапальними синдромами, гострими гемобластозами (проведено стерильну пункцію в НДСЛ «ОХМАТДИТ», даних за гематологічний процес немає), сепсисом (відсутність гнійних вогнищ, росту на гемокультурах, гіпокоагуляції), локальними інфекційними процесами (консультована гнійними хірургами у зв'язку з болем при поступленні у ділянці лівого гребеня клубової кістки – патології не виявлено). В умовах стаціонару проведено електроміографію для виключення міопатичного синдрому (патології не виявлено).

Виключали бактеріальний ендокардит, імунодефіцитні стани, в тому числі ВІЛ-інфекцію (нормальні показники скринінгових імунологічних обстежень), туберкульоз, ієрсиніоз, псевдотуберкульоз, бореліоз, Епштейна–Барр-вірусну, цитомегаловірусну та інфекцію, що спричинена *Herpes simplex*, бруцельоз, малярію, тифи, спірохетози. Обговорювались симптоми, що дозволили виключити легіонельоз, ящур, понтіакську лихоманку тощо.

Під час спостереження відмічено епізоди гіпертермії (загалом 2 міс) до надвисоких рівнів, неефективність антибактеріальної терапії (у тому числі препаратами резерву), ефективність високодозової терапії глюкокортикостероїдами (ГКС). Продовжувалось наростання ШОЕ і лейкоцитозу. Зберігалась тахікардія в спокої, зміщення лівої межі серцевої тупості, систолічний шум. Проводилось щотижневе моніторування ферментемії (підвищення сЛДГ), а також ЕКГ, Ехо-КГ (одноразово – зменшення фракції викиду). Дитина була вкрай роздратована, негативна, агресивна, відмічалася значна гіперестезія, болучість судин при

введенні розчинів. При одноразовому невведенні протягом доби дексазону 20.09 в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії відзначено поширені уртикарні елементи (рис. 1), котрі спочатку розглядалися як медикаментозна алергія.

02.10 на рентгенограми органів грудної клітки (ОГК) виявлено інтерстиціальні зміни, 28.10 відмічено мігруючі крепітуючі хрипи в легенях. 4.10 з'явилися болучі мігруючі вузлики на колінах, плечах, які за даними ультразвукового дослідження (УЗД; підтверджено від 16.11) є рентген-неконтрастними (рис. 2). 6.10 відновились явища гіперемії вздовж судинних пучків на передпліччях (рис. 3). 8.10 вперше виявлено антинуклеарні антитіла (АНА), проте С-ANCA залишались негативними. Під час спостереження не виявлено підвищення артеріального тиску (АТ), змін у сечі. Перед випискою проведено контроль Холтерівського моніторування АТ (добовий профіль в межах норми).

Результати діагностичних досліджень

Загальний аналіз крові (табл. 2).

Біохімічне дослідження крові (табл. 3).

Креатинфосфокіназа-МВ – 18 Од/л, кортизол крові – 472,3 нмоль/л (від 30.11).

Коагулограма (від 11.09): ПТІ – 79%, час рекальцифікації плазми – 105 с, фібриноген загальний – 2,88 г/л, фібриноген «В» – відсутній. У динаміці спостережень – без суттєвих змін.

Імунологічні дослідження:

- імуноглобуліни: IgG – 8,7 г/л, IgA – 1,31 г/л, IgM – 0,79 г/л;
- ANA від 11.09.15 – негативні; від 08.10.15 ANA – 1+ (1:80);
- С-ANCA 1: < 10 (не виявлені);
- антифосфоліпідні антитіла: антикардіоліпінові IgM – 2,9 GPL (норма < 10 GPL), антифосфатидил-серинові IgM – 2 Од/мл (норма < 10 Од/мл), антифосфатидил-етаноламінові IgM – 9,7 Од/мл (норма < 12 Од/мл);
- антитіла до одноланцюгової ДНК – 0,6 (норма < 1,1), антитіла до дволанцюгової ДНК – 0,2 (норма < 1,1) в динаміці – без патологічних змін;
- прокальцитонін – 2,15; 0,6 нг/мл.

Загальний аналіз сечі: питома вага – 1030, білок – відсутній, глюкоза – відсутня, солі – оксалати зрідка, лейкоцити – 2–3 в полі зору, епітеліальні клітини – 0–1 в полі зору.

Дослідження калу: реакція Грегерсена – негативна, яйця глистів – не виявлено, неперетравлений жир – +++, жирні кислоти – не виявлено.

ЕКГ: синусова аритмія. ЧСС – 92 уд./хв. Нормальне положення електричної вісі серця (32 градуси). Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса. У динаміці спостереження: синусова тахікардія. ЧСС – 112 уд./хв. Нормальне положення електричної вісі серця (61 градус). Обмінні зміни в міокарді.

Спірографія: без патології.

Фіб्रोезофагогастроуденоскопія: стравохід вільно прохідний, слизова оболонка в нижній третині набрякла. Кардія змикається. Слизова 12-палої кишки рожева.

Ректороманоскопія: патології не виявлено.

УЗД органів черевної порожнини: печінка – передньо-задній розмір правої частки – 135 мм, лівої – 69 мм, контури рівні, чіткі, ехогенність підвищена



а



б

Рис. 1. Рясний поліморфний висип на обличчі, тулубі, кінцівках у дитини К., 13 років

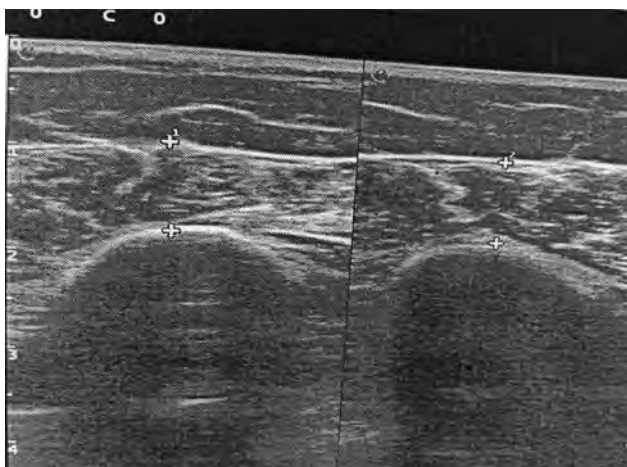


Рис. 2. УЗД пальпованих вузликів на плечі дитини К., 13 років



Рис. 3. Почервоніння вздовж судин у дитини К., 13 років

з дрібно-вогнищевими ущільненнями, портална вена – 9,6 мм, кровотік трьохфазний. Жовчний міхур, підшлункова залоза, селезінка – без особливостей. Помірно ущільнена ехогенність паренхіми обох нирок, товщина – 16 та 15 мм. У плевральних та очеревинних порожнинах рідина не візуалізується. При дослідженнях в динаміці виявлене збільшення товщини паренхіми нирок до 20 мм, решта – без динаміки.

Ехо-КГ: праві відділи серця не збільшені, в порожнині лівого шлуночка – додаткова хорда. Кінцево-діастолічний об'єм (КДО) – 79 мл, ударний об'єм (УО) – 54 мл, індекс УО (ІУО) – 38 мл/м², індекс маси міокарда (ІММ) – 78 г/м², фракція викиду (ФВ) – 68%, ССп – 38%, ЧСС – 96–103 уд./хв., форма руху мітрального клапана – М-подібна, аорта (АО) до лівого передсердя (ЛП) – 1,0, діаметр – 26 мм, показники кровотоку нормальні. У наступних дослідженнях – без суттєвої динаміки.

УЗД щитоподібної залози: ехоструктурних змін не виявлено. **УЗД утворення на плечі:** виявлене підвищення ехогенності до 8 мм без посилення васкуляризації.

Магнітно-резонансна томографія головного мозку: МРТ-ознак патологічних змін не виявлено. **КТ органів черевної порожнини:** ознаки гепатомегалії, гіперплазії заочеревинних лімфовузлів, вогнищевих деструктивних, склеротичних змін та новоутворень не виявлено.

Консультована спеціалістами: **невролог:** астеничний синдром на фоні соматогенної патології; **психіатр:** на момент огляду патології не виявлено; **фтизіатр:** без патології; **кардіолог** ДУ «Національний інститут

серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМНУ»: даних за бактеріальний ендокардит немає; **хірург** (ортопед): даних за хірургічну патологію немає; **гематолог:** даних за гематологічну патологію не виявлено; **отоларинголог:** хронічний тонзиліт, компенсована форма, викривлення носової перегородки; **офтальмолог:** без патології.

Після виключення інфекційних та онкологічних захворювань був планово призначений дексазон, енте-рально, вперше відмічена часткова позитивна динаміка, проте спроба переходу на медрол призвела до погіршення стану дитини, відновлення гіпертермічного синдрому, наростання ШОЕ і лейкоцитозу. Після проведення пульс-терапії відмічена позитивна динаміка зі зворотним розвитком симптомокомплексу.

Встановлений заключний клінічний діагноз: «Вузликосий (ювенільний) поліартеріїт (втрата маси тіла більше 4 кг, міалгії і м'язова слабкість, шкірні прояви – гіперемія вздовж судинно-нервових пучків, уртикарний висип, минучі підшкірні вузлики, що пальпуються, каузалгії, гіперестезії, судинний біль під час внутрішньовенних введень медичних засобів, гепатит, синдром бронхообструкції, гіпертермічний синдром, лейкомоїдна реакція нейтрофільного типу) (М30.2)».

Проведене лікування: антибіотикотерапія: кліндаміцин (11–16.09.2015), амікацин (11–14.09), мепенам (14–26.09), ванкоміцин (17–21.09), метронідазол (14–16.09), лінезолідин (24–29.09), азитроміцин (19–24.10), ципрофлоксацин (27.09–06.10), рифампіцин

Таблиця 2. Загальний аналіз крові в динаміці пацієнтки К., 13 р.

Дата	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	ШОЕ, мм/год	Лейкоцити, $\times 10^9/л$	Тромбоцити, $\times 10^9/л$	Лейкоцитарна формула, %				
						Еозинофіли	Паличкоядерні	Сегментоядерні	Лімфоцити	Моноцити
11.09	95	3,5	30	33,8	611	–	–	–	–	–
17.09	89	3,32	40	27,4	554	–	26	60	10	4
21.09	86	3,21	32	24,8	306	4	14	65	12	5
25.09	84	3,23	42	35,1	528	2	14	67	9	8
01.10	92	3,42	65	35,2	605	6	17	66	7	4
05.10	89	3,31	63	31,6	493	1-юні	17	70	7	5
07.10	79	2,94	70	28,3	381	1	27	57	10	5
08.10	100	–	52	13,3	–	–	–	–	–	–
12.10	89	3,31	60	13,1	416	–	18	62	13	7
14.10	91	–	49	14,7	–	–	–	–	–	–
15.10	84	3,03	50	18,1	562	3				
Міелоцит-1	11	52	26	7						
16.10	90	3,27	30	20,1	588	–	–	–	15,4	–
19.10	93	3,50	36	36,1	615	7	7	73	9	4
23.10	91	3,35	55	38,3	479	–	–	–	–	–
27.10	87	3,31	64	24,7	466	–	–	–	–	–
02.11	95	3,60	30	34,7	477	юні-1				
Міелоцит-3	24	53	12	7						
06.11	98	3,86	15	25,4	588	юні-1				
Міелоцит-1	22	62	10	4						
09.11	102	3,97	15	19,3	526	3	7	64	20	6
11.11	99	3,88	20	20,7	492	–	–	–	–	–
16.11	118	4,22	18	18,6	470	–	–	–	–	–
19.11	111	4,21	10	20,7	377	–	7	80	10	3
23.11	111	4,28	30	18,6	365	–	–	–	–	–
25.11	126	4,61	10	15,1	281	–	–	–	–	–
27.11	–	–	12	13,9	–	–	–	–	–	–
30.11	123	4,51	9	18	323	–	–	–	–	–
03.12	123	4,5	8	20,1	282	–	–	–	–	–

(30.09–07.10) – відмінена, введений біовен-моно в сумарній дозі 12 г, проведена ГКС-терапія (дексаметазон в/м 4–8 мг на добу, 11.10–02.11); медрол (30.09–07.10), 03.11 – медрол 64 мг повторно, зниження дози розпочато 12.11.2015.

Проводилася пульс-терапія солу-медролом, 13–16.10.15, цитостатичні препарати (в/в 800 мг), потім ендоксан в дозі 75 мг на добу (27.10–25.11 по 100 мг на добу). За місцем мешкання проводилось поступове зниження дози системних ГКС.

Через 2 міс при добовій дозі ГКС 0,4 мг/кг маси тіла відзначено підвищення ШОЕ до 26 мм/год, виявлені

явища вульвіту, госпіталізована повторно. При госпіталізації С-ANCA, ANA, АФЛАТ залишались негативними. Виключались паранеопластичні процеси, тромбоз судин малого тазу у зв'язку з епізодом гострого болю в правій клубовій ділянці. **Вперше відмічені деструктивні явища – перфорація перегородки носа** (рис. 4).

Згодом ще через 3 міс після ГРВІ відмічене підвищення ШОЕ до 48 мм/год, поява міалгій, болю в кульшових суглобах, дорсалгії. Виключені компресійні переломи тіл хребців. Виявлений системний остеопороз за даними денситометрії. УЗД кульшових суглобів – без особливостей. Переведена на курсову пульс-терапію

Таблиця 3. Біохімічне дослідження крові в динаміці пацієнтки К., 13 р.

Дата	Білірубін, мкмоль/л	Тимолова проба, Од	АЛТ, Од/л	АСТ, Од/л	Білок заг., г/л	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	СРБ
11.09	11,7	1,5	56	30	66,2	4,15	0,069	4,06	негат.
17.09	17,9	–	54	60	50	6,2	88,5	6,7	++
21.09	10,0	–	50	37,5	63	4,2	118	5,8	+++
25.09	–	–	116	54	–	–	–	–	+
01.10	11,2	4,6	77	35	–	–	–	–	++
07.10	17,6	4,0	39	33	60,4	2,99	0,096	6,17	++
12.10	7,0	1,2	15	18	76,2	4,48	0,067	3,72	+++
14.10	–	–	27,5	10	–	4,4	–	4,7	не пров.
15.10	7,4	6,0	15	16	62,4	4,38	0,048	4,17	+++
16.10	–	–	43	27	–	–	0,060	4,49	не пров.
19.10	12,5	3,6	146	59	74,9	4,20	0,063	3,25	++
23.10	–	–	175	89	–	–	0,053	4,67	++
27.10	7,0	4,9	123	42	70,3	3,54	0,063	5,02	+++
2.11	7,6	1,2	60	32	70,6	4,37	0,065	5,12	++
9.11	12,6	3,6	42	21	68,1	4,40	0,069	4,46	негат.
11.11	12,1	2,7	28	37	62,5	3,24	0,055	4,87	
19.11	10,0	3,0	20	19	61,6	3,88	0,049	4,95	негат.
23.11	8,3	2,7	26	28	62,4	3,68	0,070	4,80	

солу-медролом 700 мг № 3 + ендоксан 700 мг № 11 раз на місяць, вводився внутрішньовенний імуноглобулін. Впродовж лікування відмічені явища гіперглікемії, проводилась корекція за допомогою інсулінотерапії. На теперішній час отримано клініко-лабораторну ремісію, вирішується питання про тактику подальшого лікування. Тричі повторно досліджувались С-ANCA, проте всі рази отримані негативні результати.

Особливістю даного випадку є тривале переважання конституційних симптомів над органічними проявами та розвиток деструкції за відсутності патогномонічних для некротизуючих васкулітів аутоантитіл.

Дівчина П., 16 років, поступила для уточнення діагнозу і тактики лікування. Скарги при поступленні на болі в суглобах та м'язах ніг і рук, висипання



Рис. 4. Дефект носової перегородки у дитини К., 13 років (видно світло і частина приладу при риноскопії)

на шкірі, слабкість, швидку втомлюваність, що супроводжується відчуттям серцебиття і частим диханням.

З анамнезу хвороби відомо, що дитина захворіла у квітні 2015 р. після перенесеної ангіни, коли narosла слабкість, з'явилися міалгії, артралгії, набряклість над суглобами. Поступила в ОДКЛ м. Вінниці, де стан дитини розцінений як ЮІА, призначено лікування нестероїдними протизапальними засобами (олфен), антибактеріальна терапія з частковим ефектом. Протягом спостереження з'явився геморагічний висип, набряк стоп, у зв'язку з чим переведена до онкогематологічного відділення, де після виключення гемобластозу встановлений діагноз «Геморагічний васкуліт», призначена ГКС-терапія коротким курсом з позитивним ефектом. Протягом місяця зберігалась позитивна динаміка. З того часу – аменорея. Дообстежена у гінеколога. Після відміни ГКС з'явилися болі в ліктьових суглобах, явища склериту, періодично субфебрилітет, висипання на шкірі сідниць та над ліктьовими суглобами (за описом папульозно-уртикарний висип, без суб'єктивних проявів, анемія (гемоглобін до 55 г/л), підвищилась ШОЕ – 55 мм/год, СРБ – 24–48 мг/л, у зв'язку з чим повторно госпіталізована. Виявлені лабораторні ознаки герпетичної (Епштейна–Барр та герпес 6-го типу) мікст-вірусної інфекції. Отримувала гемотрансфузію, зовіракс, ферум-лек, цефотаксим, знову призначений преднізолон 0,5 мг/кг маси тіла на добу. Виписана в задовільному стані, продовжувала отримувати преднізолон перорально 5 мг/добу з подальшою відміною.

В серпні 2015 р. знову перенесла захворювання, яке розцінили як ангіну, через що дитину було госпіталізовано до інфекційного відділення. На фоні лікування

з'явилися явища стоматиту, висипання на сідницях, повторно проведений курс антибіотикотерапії + ГКС.

Зі слів матері, після виписки у дівчини зберігались слабкість, міалгії та артралгії у кінцівках, періодично запаморочення, висипання, що проходили після самостійного прийому преднізолону впродовж декількох днів, щоразу з повною відміною. До лікарів не зверталася. В січні 2016 р. знов відмічений біль у горлі, висока лихоманка, плямисто-папульозний і геморагічний висип на нижніх кінцівках. Госпіталізована у Вінницьку ОДКЛ. При обстеженні ШОЕ – 66 мм/год, тромбоцити – $700 \times 10^6/\text{л}$, СРБ – 48 мг/л, серомукоїди – 9 Од, ревматоїдний фактор (РФ) – 54. Вперше проведені серологічні дослідження: виявлені антитіла (АТ) до протеїнази – 35,4 (норма до 1,0), ANA – негативні, аССР – 13 Од/мл, аДНК – негативні, на підставі чого дитині встановлений діагноз: «Дифузне захворювання сполучної тканини». Отримала ГКС-терапію коротким курсом (преднізолон, дексаметазон), даних про тривалість та дози не надано. На фоні лікування у дівчинки з'явилась задишка при фізичному навантаженні та відчуття серцебиття, вологий кашель, кровохаркання, геморагічний висип на нижніх кінцівках, болі в гомілкових суглобах, з приводу чого направлена на консультацію в ДУ «Національний інститут пульмонології і фтизіатрії ім. Яновського НАМН України» та ДУ «Інститут ПАГ НАМН України».

При поступленні дівчинка нормальної статури, зниженого харчування. Пасивна, адекватно реагує на огляд. Положення в ліжку пасивне, не вимушене. Шкіра бліда, волога. На сідницях, задній поверхні колінних суглобів безболісні петехіальні та пурпурні елементи до 5 мм в діаметрі, при натисканні не зникають, деякі



Рис. 5. Симетричний геморагічний висип на сідницях у дівчини П., 16 років

елементи жовтуваті (рис. 5). Зів чистий, видимі слизові оболонки бліді, язик вологий, збільшення мигдаликів 2 ступеня. Лімфатичні вузли не збільшені. М'язовий тонус знижений, сила м'язів достатня, пальпація безболісна. Відмічається набряк, локальна гіпертермія, болючість при рухах та пальпації в лівому колінному суглобі, обмеження згинання, больова контрактура. Є набряк пальмарної поверхні китиць біля п'ясно-фалангових суглобів, кисти в кулак не збирає, пальпація болісна, на дотик кінцівки холодні. Частота дихань – 24–26/хв. У легенях дихання ослаблене, проводиться у всі відділи, вислуховується крепітація по всій задній поверхні легень, більше праворуч, поодинокі середньо- та дрібнопухирчасті хрипи, артеріальний тиск – 110/60 мм рт. ст. Тони серця задовільної звучності, ритм серця правильний, систолічний шум на верхівці функціонального характеру, не пов'язаний з тонами, за межі серця не проводиться, ЧСС – 110–140 уд./хв. Живіт м'який, доступний для глибокої пальпації, безболісний. Печінка + 1,5 см, селезінка не пальпується. Фізіологічні відправлення, зі слів дівчини, не порушені.

Результати діагностичних досліджень

Загальний аналіз крові (табл. 4).

Час згортання крові: початок – 3'55", кінець – 4'20".

Імунологічні дослідження: імуноглобуліни: IgG – 8,6 г/л (норма), IgA – 0,72 г/л (норма – 1,0–3,3 г/л), IgM – 0,32 г/л (норма 0,7–1,5 г/л), ЦИК – 0,037 ум. од. (норма < 0,025); ANA – негативні; антистрептолізин – 44 Од/мл (норма < 150); ревматоїдний фактор – 31,08 МО/мл (норма < 14); серомукоїд – 7,15 од. S-H (норма 3,0–5,0); антикардіоліпінові IgM – 7,8 (норма < 10 GPL), антифосфатидил-серинові IgM – 2 Од/мл (норма < 10 Од/мл); антифосфатидил-етаноламінові IgM – 11,8 Од/мл (норма < 12 Од/мл); антитіла до одноланцюгової ДНК – 0,2 (норма < 1,1); антитіла до дволанцюгової ДНК – 0,2 (норма < 1,1).

Аналіз крові на активність фагоцитозу (16.03.16): НСТ-тест: спонтанний – 32% (норма 5–12%), стимульований – 44%, функціональний резерв – 12%. Фагоцитоз: активність – 46% (норма 40–60%), інтенсивність – 5,0 (норма 2–8).

Біохімічне дослідження крові: білірубін – 18,9 мкмоль/л, тимолова проба – 3,9 Од, ЛФ 95 Од/л, АЛТ – 18 Од/л, АСТ – 35 Од/л, сечовина – 0,054 мкмоль/л, креатинін – 0,054 мкмоль/л, загальний білок – 61 г/л, СРБ (++++), глюкоза – 4,3 ммоль/л, сечова кислота – 214,44 (норма), лактатдегідрогеназа (ЛДГ) – 181 Од/л (норма), креатинінфосфокиназа (КФК) – 187 Од/л (норма 15–123 Од/л), КФК-МБ – 12,0 Од/л (норма), СРБ – 39,23 мг/л (норма < 5).

Таблиця 4. Загальний аналіз крові в динаміці пацієнтки П., 16 р.

Дата	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	ШОЕ, мм/год	Лейкоцитарна формула, %				
						Еозинофіли	Паличкоядерні	Сегментоядерні	Лімфоцити	Моноцити
16.03.16	64	2,38	9,7	303	20	16	9	51	20	4
18.03.16	71	2,52	7,3	479	35	–	–	–	–	–
21.03.16	75	2,75	6,3	478		–	–	–	–	–
25.03.16	90	3,66	9,4	597	5	–	–	–	–	–
29.03.16	107	–	12,1	–	3	–	–	–	–	–

Коагулограма (16.03.16): протромбіновий індекс (ПТІ) – 56%, час рекальцифікації – 110 с, фібриноген загальний – 5,96 г/л, фібриноген «В» (++++). 24.03.16: ПТІ – 77%, час рекальцифікації – 100 с, фібриноген загальний – 2,66 г/л, фібриноген «В» (+).

Загальний аналіз сечі в динаміці без змін. **Аналіз сечі за Нечипоренком**: лейкоцити – 1 000 в 1 мл, еритроцитів немає. **Аналіз добової сечі на глюкозу та білок** (22.03.16): не виявлені.

Визначення антигенів респіраторних вірусів методом флуоресцентної мікроскопії за COONS: антигени аденовірусу – виявлені (++) , грипу – не виявлені, парагрипу – не виявлені, РС-вірусу – не виявлені.

Бактеріологічне дослідження слизових оболонок ротоглотки (16.03.16): *Streptococcus agalactiae* і *Neisseria perfringens* – помірний ріст.

Копрограма: без особливостей.

ЕКГ (17.03.16): синусова тахікардія. ЧСС – 106 уд./хв. Нормальне положення електричної вісі серця. Помірні обмінні зміни в міокарді.

Кардіоінтервалографія (КІІ): переважання симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Шлях реалізації центрального стимулювання – нервовий. Виразене напруження адаптаційно-приспосувальних механізмів. Вегетативна реактивність – гіперсимпатикотонічна.

Ехо-КГ (29.03.16): пролапс мітрального клапана I ступеня, гемодинамічно незначущий.

Спірографія (17.03.16): зниження скоротливості показника на рівні крупних бронхів. Від 28.03.16 – функція зовнішнього дихання збережена.

УЗД органів черевної порожнини: УЗ-ознаки помірних реактивних змін внутрішньопечінкових жовчних ходів і судин печінки, паренхіми підшлункової залози. **УЗД щитоподібної залози** (17.03.16): УЗ-ознаки змішаного зобу I ступеня.

Консультована ЛОР-спеціалістом, ендокринологом, неврологом, гінекологом, психологом, фіззіатром.

Встановлений заключний клінічний діагноз: «Системний васкуліт (ураження шкіри, слизових, суглобів, легень, м'язів, анемія, втрата маси тіла, патогномонічні С-ANCA-AT) (M31.8). Недиференційована дисплазія сполучної тканини (гіпермобільність суглобів, гіпереластоз шкіри, викривлення носової перегородки, ПМК I ст.). ДЖВШ. Астено-невротичний синдром. Хронічний компенсований тонзиліт. Аменорея 2-го ступеня. Вульвіт».

Призначене лікування: медрол 64 мг на добу (з 16.03.16), ендоксан – 75 мг на добу (від 20.03.16), галстена, сорбекс.

Дитина виписана при ліквідації усіх клінічних проявів хвороби.

Надалі дозу медролу поступово знижено до підтримувальної дози (8 мг через день), ендоксан ступенево відмінений через 9 міс, призначені хінолінові препарати. При проведенні лабораторних досліджень ознак загострення запального процесу не знайдено, антитіла до мієлопероксидази при контрольних дослідженнях виявлялися в недиагностичних титрах.

Особливістю випадку було раннє виявлення діагностично значущих антитіл до мієлопероксидази-3, що рідко зустрічаються у дітей. Проте клінічний симптомокомплекс на момент спостереження дитини остаточно не вкладався в певну нозологічну одиницю та мав риси як мікрополіангіту, так і інших васкулітів.

Висновки

Незважаючи на дуже низьку поширеність СВ, не можна виключати їх з диференційної діагностики будь-якого системного запального процесу неясного генезу без ретельного обстеження. Наведені випадки наочно демонструють розмаїття як клінічних, так і лабораторних проявів СВ: навіть відсутність специфічних автоантитіл не свідчить про відсутність васкуліту, так само як і їх виявлення не завжди дає можливість точно визначити нозологічну одиницю.

Список літератури

1. Дедишин Л.П. Системні васкуліти у практиці дитячого алерголога / Дедишин Л.П. // Алергія у дитини. – 2007. – № 3. – С. 29–31.
2. Лыскина Г.А. Ювенильные формы системных васкулитов / Лыскина Г.А. // Здоров'я України. – 2003. – № 22 (33). – С. 40.
3. Насонов Е.Л. Васкулиты и васкулопатии / Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. // Ярославль: Верхняя Волга, 1999. – 616 с.
4. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром: кардиологические аспекты / Насонов Е.Л., Карпов Ю.А., Алекберова З.С. и соавт. // Тер. архив. – 1993. – № 11. – С. 80.
5. Нова класифікація та діагностичні критерії васкулітів у дітей (консенсус EULAR/PRES) // Здоров'я України, тематичний номер, жовтень 2006 р. – С. 43–44.
6. Ткаченко С.К. Алергічні маски ревматичних хвороб / Ткаченко С.К. // Алергологія дитячого віку: проблеми і перспективи. – Матеріали обласної науково-практичної конференції, присвяченої 5-й річниці Львівського міського дитячого алергологічного центру, Львів-2005. – С. 14–19.
7. Guillemin L. Churg-Strauss syndrome / Guillemin L., Pagnoux C., Mouthon L. // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – № 25 (5). – P. 535–545.
8. Jayne D.R. A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies / Jayne D.R., Rasmussen N., Andrassy K. et al. // New Engl. J. Med. 2003; 349:36–44.
9. Jennette J.C. Nomenclature of systemic vasculitides: proposed of an international consensus conference / Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K., et al. // Arthritis Rheum, 1994; 37:187–192.

СИСТЕМНЫЙ НЕКРОТИЗИРУЮЩИЙ ВАСКУЛИТ У ДЕТЕЙ

Е.А. Ошлянская, Е.Н. Охотникова, Л.Ф. Слепова, И.О. Баевская, О.И. Марчук, Л.Л. Винничук, В.В. Крат, А.Г. Арцимович

Резюме

В статье представлены два клинических случая системного некротизирующего васкулита у детей, который при отсутствии своевременной диагностики и лечения может привести к летальному исходу. Рассмотрен последовательный процесс дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: дети, системный васкулит, антитела к миєлопероксидазе.

SYSTEMIC NECROTIZING VASCULITIS IN CHILDREN

Е.А. Oshlyanska, E.N. Okhotnikova, L.F. Slepova, I.O. Baevska, O.I. Marchuk, L.L. Vinnichuk, V.V. Krat, A.H. Artsimovich

Abstract

The article presents two clinical cases of systemic necrotizing vasculitis in children, which can be fatal without timely diagnosis and treatment. The sequential process of differential diagnosis is reviewed.

Key words: children, systemic vasculitis, myeloperoxidase antibodies.