

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Борзих О.А., Белан О.В., Мормоль І.А., Авраменко Я.М., Єнгаличев Т., Маркіна Т.М.

УДК 616.15:616.5-001.1-092

DOI <https://doi.org/10.31718/mep.2023.27.1-2.07>

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЛЕЙКОЦИТОКЛАСТИЧНОГО ВАСКУЛІТУ ІЗ УРАЖЕННЯМ ШКІРИ. АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ

Борзих О.А.¹ Белан О.В.¹, Мормоль І.А.¹, Авраменко Я.М.¹, Єнгаличев Т.¹, Маркіна Т.М.²

¹Полтавський державний медичний університет

²Комунальне підприємство «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», м.Полтава

У статті описані особливості перебігу лейкоцитокластичного васкуліту шкіри з розглядом 3 клінічних випадків. Лейкоцитокластичний васкуліт шкіри (ЛКВ) - це ізольований васкуліт шкіри без ураження внутрішніх органів (син.: васкуліт дрібних судин шкіри, застаріла назва - гіперсенситивний васкуліт). Васкуліт на сьогодні розглядають як поліетіологічне захворювання. Найчастішою причиною розвитку васкуліту, є різні гострі, або хронічні інфекції: бактерійні, вірусні, грибкові; медикаментозні препарати; іноді причину з'ясувати не вдається. При підозрі на ЛКВ зазвичай необхідне інтенсивне обстеження, щоб визначити, чи є процес обмеженим шкірою, чи є проявом системного васкуліту або іншого системного захворювання. Діагностика та лікування ЛКВ це складна проблема в практиці лікарів багатьох спеціальностей, як ревматологів, дерматологів, так і терапевтів, сімейних лікарів, яка потребує тісної співпраці фахівців. Нами представлені 3 клінічні випадки з практики, описані хворі, які були госпіталізовані в клініку з симптомами ураження шкіри та підозрою на ЛКВ, після прийому медикаментозних препаратів. Описані різноманітні шкірні прояви та результати проведеного обстеження та лікування. Диференційний діагноз дозволив в 2 випадках встановити діагноз ЛКВ, в одному випадку – генералізована кропив'янка на прийом фуразолідону. Слід зазначити, що реакції на медикаментозні препарати із ураженням шкіри є серйозною медичною проблемою, актуальність якої зростає з кожним роком. Це обумовлено найбільшою мірою поширеним безконтрольним прийомом ліків серед населення, нерідко поліпрагмазією під час лікування під контролем медичних працівників. Особливу складність становлять мультидисциплінарні проблеми, які розв'язують лікарі різних спеціальностей на різних етапах та рівнях надання медичної допомоги, до яких відноситься медикаментозні ураження шкіри у хворих. Посилення медичного контролю за призначенням та прийомом медикаментозних препаратів, покращення обізнаності лікарів усіх спеціальностей щодо діагностики та лікування медикаментозних реакцій є шляхом до вирішення проблеми.

Ключові слова: лейкоцитокластичний васкуліт, ураження шкіри, пурпура, лікування, медикаментозна алергія

CHARACTERISTICS OF THE COURSE OF LEUCOCYTOCLASTIC VASCULITIS WITH SKIN LESIONS. ANALYSIS OF CLINICAL CASES

Borzykh O.A.¹ Belan O.V.¹, Mormol I.A.¹, Avramenko Y.M.¹, Iengalychev T.¹, Markina T.M.²

¹ Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

² Municipal Institution "City Clinical Hospital # 1 of Poltava City Council"

The article describes the features of the course of leukocytoclastic skin vasculitis with consideration of 3 clinical cases. Leukocytoclastic vasculitis of the skin (LCV) is an isolated cutaneous vasculitis without damage to internal organs. At present, vasculitis is considered a polyetiological disease. The most frequent causes of the development of vasculitis limited to the skin include various acute or chronic infections: bacterial, viral, and fungal. It can be caused by medications, and sometimes the cause cannot be found. When LCV is suspected, an extensive examination is usually required to determine whether the process is limited to the skin or is a manifestation of systemic vasculitis or other systemic diseases. Diagnosis and treatment of LCV is a complex problem in the practice of doctors of many specialties, such as rheumatologists, dermatologists, and therapists, family doctors, which requires close cooperation of specialists. We present 3 clinical cases of patients who were hospitalized in the clinic with symptoms of skin lesions and suspicion of LCV after taking medications. The paper describes various skin manifestations and the results of the examination and treatment. The differential diagnostics enabled us to diagnose LCV in 2 cases, in one case – generalized urticaria due to taking furazolidone. It should be noted that drug reactions with skin lesions constitute a serious medical problem, whose relevance is increasing every year. This is largely due to widespread uncontrolled drug intake among the population, and

frequent polypharmacy during treatment under the supervision of medical professionals. Multidisciplinary problems, which are solved by doctors of various specialties at different stages and levels of medical care, including drug-induced skin lesions in patients, are particularly difficult. Strengthening medical control over the prescription and administration of medicinal products, and improving the awareness of doctors of all specialties regarding the diagnosis and treatment of medicinal reactions is the way to solve the problem.

Key words: leukocytoclastic vasculitis, skin lesions, purpura, treatment, drug reaction.

Лейкоцитокластичний васкуліт шкіри (ЛКВ) - це ізолюваний васкуліт шкіри без ураження внутрішніх органів (син.: васкуліт дрібних судин шкіри, застаріла назва - гіперсенситивний васкуліт).

Згідно зі статистичними даними, захворюваність на васкуліт шкіри становить у середньому 38 – 45 випадків на 1 млн, зустрічається у всіх вікових групах, але частіше хворіють дорослі, при цьому переважно жінки [1,2,12].

Васкуліт на сьогодні розглядають як поліетіологічне захворювання. Найчастішою причиною розвитку васкуліту, обмеженого шкірою, є різні гострі, або хронічні інфекції: бактерійні (стафілококи, стрептококи, ентерококи, ієрсинії, мікобактерії), вірусні (вірус Епштейна — Барр, віруси гепатиту В і С, ВІЛ, парвовірус, цитомегаловірус, вірус простого герпесу, вірус грипу) і грибові [2,7,12]. Мікробні агенти відіграють роль антигенів, які взаємодіючи з антитілами, утворюють імунні комплекси, що осідають на стінках судин [1,2,3,4,12].

За сучасними даними шкірні васкуліти асоціюються з наступними причинами: ідіопатичний 45-55%, інфекція – 15-20%, запальні захворювання – 15-20%, вживання ліків – 10-15%, злякисні новоутворення – 5% [4]. Найчастіше в клінічній практиці зустрічаються випадки захворювання, як реакція гіперчутливості на вживання лікарських засобів або гостру вірусну інфекцію.

Клінічна картина захворювання характеризується лихоманкою, болем у суглобах і м'язах, поганим самопочуттям. Ураження шкіри переважно без явної суб'єктивної симптоматики, іноді виникають печіння або свербіж, що розвиваються, головним чином, на нижніх кінцівках і сідницях, в області травм та під тісним одягом у вигляді плямисто-папульозної висипки, піднесеної еритеми, пухирців, кропивниці або папул із формуванням виразок [5,11,12].

Характерні пухирі, геморагічні плями різної величини, запальні вузлики і бляшки, поверхневі вузли, папулонекротичні висипання, пухирі, пустули, ерозії, поверхневі некрози, виразки, рубці. Висипання часто супроводжують лихоманка, загальна слабкість, артралгія, головний біль. Висип, що з'явився, зазвичай існує тривалий період (від декількох тижнів до декількох місяців), має тенденцію до рецидивів. Ураження слизових оболонок, нирок та інших органів, як правило, не спостерігають.

Діагностика проводиться на основі результату гістологічного дослідження біоптату шкіри (забір якого необхідно провести впродовж 48 год від появи зміни) і виключення ураження внутрішніх органів. У біоптатах шкіри знаходять некротизивний васкуліт із фібриноїдною деструкцією, нейтрофільною інфільтрацією стінок дрібних судин (посткапілярних венул, капілярів, артеріол) і фрагментацією ядер нейтрофілів, звідки й походить термін "лейкоцитокластичний" (лейкоцитоклазія — каріорексис лейкоцитів) [5,12].

При підозрі на ЛКВ зазвичай необхідне інтенсивне обстеження, щоб визначити, чи є процес обмеженим шкірою, чи є проявом системного васкуліту або іншого системного захворювання. Необхідно зібрати повний

анамнез, провести детальний фізикальний огляд; визначити кількість тромбоцитів, функцію нирок і провести аналіз сечі, провести серологічні тести на віруси гепатиту В і С, аутоантитіла (антинуклеарні антитіла та антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла). Визначення фракції комплементу та IgA у зразках біопсії є частиною звичайної діагностики ЛКВ.

За даними літератури, лікування в основному зосереджено на управлінні симптомами, заснованому на відпочинку (уникнення стояння або ходьби), низьких дозах кортикостероїдів, колхіцину або інших симптоматичних методах лікування, якщо прояви захворювання обмежені шкірою. Якщо причиною є ліки, прогноз сприятливий, а припинення прийому препарату-винуватця зазвичай вирішальне. Навпаки, коли саме системний васкуліт є причиною ЛКВ, потрібні вищі дози кортикостероїдів або імуносупресивних засобів відповідно до тяжкості ураження органу та основного пов'язаного захворювання [4,5,11,12].

Первинна форма переважно самостійно минає впродовж кількох тижнів або місяців. У ≈10 % хворих рецидивує через кілька місяців або років; перебіг вторинної форми залежить від основного захворювання; переважно минає після ліквідації триггерного фактора.

Встановлення діагнозу. Діагностичні критерії ЛКВ/гіперсенситивного васкуліту, встановлені Американською колегією ревматологів, 1990, такі: 1) початок хвороби у віці понад 16 років; 2) застосування лікарських засобів на початку захворювання (може бути чинником загострення); 3) пурпура, що пальпується (на одній чи кількох ділянках шкіри — помірно підвищена над поверхнею шкіри пурпурна висипка, що не білішає від натискування і не пов'язана з тромбоцитопенією); 4) макулопапульозна висипка (плоскі і дещо підняті принаймні над однією ділянкою шкіри елементи різних розмірів); 5) дані біопсійного дослідження артеріол і венул (гістологічно виявляють гранулоцити у периваскулярних чи позаваскулярних просторах). Для встановлення діагнозу потрібні принаймні три критерії .

У переглянутій номенклатурі васкулітів Міжнародної консенсусної конференції Чапел-Хілл (СНСС) 2012 року ЛКВ було класифіковано як одноорганний васкуліт через поширене ураження шкіри. Пізніше було прийнято Дерматологічне доповнення до СНСС 2012, яке оновило попередню класифікацію, визнаючи, що шкірний ЛКВ може бути (1) шкірним компонентом системного васкуліту; (2) шкірно-обмеженим або шкірно-домінуючим проявом або варіантом системного васкуліту; (3) одноорганним васкулітом, який відрізняється за клінічними, лабораторними та патологічними характеристиками від визнаних системних васкулітів. Відповідно, гістологічно ЛКВ можна виявити при багатьох станах, як обмежених шкірою, так і системних захворюваннях [5, 7,13].

Так, мікроскопічні зміни ЛКВ можна виявити при різних типах васкулітів, що вражають шкіру та внутрішні органи, хоча ця назва більш типово стосується васкуліту дрібних судин шкіри. Крім того, оскільки терміни «шкірний ЛКВ», «шкірний васкуліт дрібних судин» і

«шкірний лейкоцитокластичний ангіт» використовуються як синоніми, часто виникає значна плутанина.

Диференційна діагностика: тромботичні або емболічні зміни (напр., сепсис, ДВЗ-синдром), геморагічний діатез при тромбоцитопенії, інші васкуліти з ураженням дрібних судин, первинні або вторинні екзантеми, не асоційовані з васкулітом, вторинні судинні зміни при виразках іншої етіології.

Безперечно, що діагностика та лікування ЛКВ це складна проблема в практиці лікарів багатьох спеціальностей, як ревматологів, дерматологів, так і терапевтів, сімейних лікарів, яка потребує тісної співпраці фахівців.

Нами представлені 3 клінічні випадки з практики, описані хворі, які були госпіталізовані в клініку з симптомами ураження шкіри та підозрою на ЛКВ.

Аналіз клінічних випадків.

Клінічний випадок 1. Жінка В., 60 років, доставлена 24.09.2021 року в приймальне відділення міської лікарні зі скаргами на висип на шкірі по всьому тілу, який супроводжується свербінням, підвищення температури тіла до 38,5°C, озноб, виражену загальну слабкість, серцебиття.

Із анамнезу відомо, що впродовж 5 днів з 15.09.2021р. по 19.09.2021р. приймала піроксикам по 1 капсулі 20 мг на день для симптоматичного лікування подагри. 20.09.2021р. відмітила появу перших симптомів – сверблячих висипань по всьому тілу, звернулася до сімейного лікаря, який призначив амбулаторне лікування (дексаметазон, ентеросгель, супрастин). На фоні прийому призначеної терапії у пацієнтки зберігався висип по всьому тілу, який супроводжувався свербіжем, стала підвищуватися температура тіла до субфебрильних цифр, наростала загальна слабкість. Зранку 24.09.2021р. стан хворої різко погіршився, симптоми посилилися, температура підвищилась до 38,5°C і супроводжувалася ознобом, хвора викликала бригаду екстреної медичної допомоги. Лікар при огляді відзначив важкий стан хворої, SpO₂ - 98%. Пульс 90 за 1 хв., АТ - 130/80 мм.рт.ст. Проведена ЕКГ. Хворій надана невідкладна допомога. Пацієнтка була доставлена бригадою в приймальне відділення міської лікарні, госпіталізована з діагнозом: Генералізована кропив'янка медикаментозна. Під час огляду та обстеження хворої в клініці з'ясовано, що з перенесених захворювань відмічає гіпертонічну хворобу, з приводу якої приймає еналаприл, подагру, хронічну хворобу нирок (ХХН), лікування не отримує. Інфекційні захворювання, цукровий діабет та шкідливі звички заперечує. В 1986 році проведена операція апендектомія. Алергологічний анамнез обтяжений – відмічає алергічну реакцію на йод.

При огляді загальний стан розцінений як середньої важкості. Свідомість ясна. Температура тіла – 38,5°C. Шкіра тулуба та кінцівок рясно вкрита червоними папульозними висипаннями (Фото 1). Набряки відсутні. Дихання вільне через ніс, ЧДР - 20 за хвилину, SpO₂ - 95%. Аускультативно дихання в легенях везикулярне з жорстким відтінком, хрипи не вислуховуються. Пульс 90 за 1 хв., АТ - 100/70 мм.рт.ст. Межі відносної тупості серця розширені вліво на 1,0 см. Тони серця ритмічні, ослаблені, шуми не вислуховуються. Язик обкладений білим нальотом. Живіт м'який, безболісний при пальпації в усіх ділянках. Симптоми подразнення очеревини негативні. Печінка не збільшена, по краю реберної дуги. Симптом постукування негативний з обох боків.



Фото 1. Ураження шкіри у хворої В., 60 років. Шкіра рясно вкрита червоними папульозними зливними висипаннями.

Проведено обстеження: Загальний аналіз крові (24.09.2021) гемоглобін -115 г/л (норма 115-175 г/л), еритроцити - 4,0 x 10¹²/л (норма 3,8-5,8x10¹²/л); лейкоцити - 9,87x10⁹/л (норма 3,5-9,5x10⁹/л); тромбоцити - 140,0x10⁹/л (норма 125-350x10⁹/л; швидкість осідання еритроцитів - 8 мм/год; лейкоцитарна формула: паличкоядерні - 4%; сегментоядерні - 76%; еозинофіли - 1%; лімфоцити - 15%; моноцити - 4%; базофіли - 0%. Біохімічний аналіз крові (24.09.2021): білірубін - 21,4-5,0-16,4 мкмоль/л; загальний білок - 69 г/л, креатинін - 98 мкмоль/л, рШКФ 54,2 мл/хв; глюкоза крові - 6,5 ммоль/л; Коагулограма (24.09.2021): протромбіновий індекс 85,8 % (70-130), фібриноген 3,63 г/л. Загальний аналіз сечі (24.09.21): сеча - світло-жовта, реакція-кисла, білок 0,25 г/л, лейкоцити 6-8 в п/з, еритроцити на 4-6 в п/з, солі урати багато. Проба Нечипоренко (28.09.2021): лейкоцити 1500, еритроцити 2000, циліндрів немає в 1 мл. Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (24.09.2021). Висновок: ознаки дифузних змін в печінці, жовчокам'яної хвороби, хронічного холециститу, панкреатиту, хронічного піелонефриту, мікролітіазу нирок. Електрокардіографія (ЕКГ) (24.09.2021) ЧСС - 86 уд/хв, ритм синусовий, електрична вісь серця горизонтальна, субендокардіальна ішемія передньо-верхівково-бокової ділянки лівого шлуночка. Рентгенографія органів грудної клітки (ОГК) (24.09.2021): патології не виявлено. Оглянута інфекціоністом (24.09.2021), виставлений діагноз: гостра кропив'янка (постмедикаментозна).

Встановлений клінічний діагноз. Основний: Лейкоцитокластичний (гіперсенситивний) васкуліт з ураженням шкіри. Спутний: ЖКХ. Хронічний холецистит в стадії нестійкої ремісії. Хронічний панкреатит в стадії ремісії. ХХН IIIA, піелонефрит, прихований перебіг, фаза нестійкої ремісії. Мікролітіаз нирок. ІХС: дифузний кардіосклероз СНІ. Артеріальна гіпертензія.

Проведено лікування: дексаметазон 24 мг доведено; інфузійна терапія (розчин Рінгера, реосорбілакт), левоцетиризина дигідрохлорид 5 мг/добу, біле вугілля (кремнія діоксид коллоїдний безводний) 420 мг x 3 рази на добу.

Проведена ЕКГ (28.09.2021), покращились процеси реполяризації передньо-верхівково-бокової ділянки лівого шлуночка.

На фоні проведеного лікування стан хворої покращився, нормалізувалась температура тіла, зменшився свербіж шкіри, однак висип ще зберігався. Хвора категорично відмовилась від подальшого обстеження, спостереження та лікування, 28.09.2021р. була виписана з лікарні. Для подальшого лікування рекомендовано продовжити прийом медролу 16 мг 2 рази на добу з поступовим зниженням дози, ентеросорбентів під наглядом сімейного лікаря.

Клінічний випадок 2. Жінка М., 35 років, доставлена 14.09.2021 року в приймальне відділення міської лікарні зі скаргами на набряки верхніх кінцівок, висип на шкірі по всьому тілу, який супроводжується свербінням, дискомфортом та стискаючий біль в ділянці серця, відчуття «кома в горлі», біль в суглобах кистей, стоп. Із анамнезу відомо, що 12.09.2021 пацієнтка вперше помітила набряки та сверблячі висипання на кистях, самостійно ввела собі внутрішньом'язово дексаметазон та супрастин. 13.09.2021 відмітила погіршення стану – висипання з'явилися по всьому тілу і супроводжувалися свербіжем, з'явилася виражена слабкість, біль в суглобах кистей та стоп, біль в ділянці серця, підвищилася температура, і хвора звернулася до сімейного лікаря, який додатково призначив реосорбілакт довенно. 14.09.2021 стан не покращився, хвора викликала бригаду екстреної медичної допомоги. Пацієнтка була доставлена бригадою в приймальне відділення міської лікарні з діагнозом: Алергічна реакція по типу кропив'янки та набряку Квінке. При опитуванні хворої було з'ясовано, що тижнем раніше у зв'язку з лямбліозом приймала фуразолідон впродовж 2 днів (аналіз крові від 03.09.2021 на *Giardia lamblia* антитіла сумарні (IgM+IgG+IgA) 6,7 (результат позитивний)): 1-й день-100 мг х 3 рази на день, 2-й день – 100мг 4 рази на день. Раніше алергічних реакцій не відмічала, з перенесених захворювань встановлено лямбліоз, в 2015 р. проведена апендектомія. Інфекційні захворювання, цукровий діабет та шкідливі звички заперечує.

При огляді загальний стан розцінений як середньої важкості. Свідомість ясна. Температура тіла – 37,0°C. Шкіра тулуба та кінцівок рясно вкрита сверблячими червоними папульозними висипаннями (Фото 2). Набряки кистей. Дихання вільне через ніс, ЧДР - 18 за хвилину, SpO₂ - 96%. При загальному огляді хворої патології не виявлено.



Фото 2. Ураження шкіри у хворій М., 35 років. Шкіра рясно вкрита рожевими папульозними висипаннями (кропив'яні зливні папульозні висипи).

Проведено обстеження: Загальний аналіз крові (14.09.2021) гемоглобін - 105 г/л, еритроцити - 4,63x10¹²; лейкоцити - 31,67 x 10⁹, тромбоцити -

251,0x10⁹; швидкість осідання еритроцитів – 20 мм/год; лейкоцитарна формула: паличкоядерні - 10%; сегментоядерні - 82%; еозинофіли – 1%; лімфоцити - 5%; моноцити - 2%; базофіли – 0%. Біохімічний аналіз крові (15.09.2021): білірубін - 21,0 мкмоль/л; загальний білок - 79 г/л, креатинін – 68 мкмоль/л, рШКФ 100,5 мл/хв; сечовина 5,0 ммоль/л; глюкоза крові – 4,2 ммоль/л. Загальний аналіз сечі (14.09.21): сеча – жовта, реакція-6,0, білок 100 мг/дл, лейкоцитів немає, еритроцитів 10-12 в п/зору. Діастаза сечі (15.09.2021) 64 ОД. Аналіз кала на яйця гельмінтів (15.09.2021) не виявлено. УЗД черевної порожнини (15.09.2021). Висновок: ознаки хронічного холециститу, панкреатиту. Аналіз крові (15.09.2021) на *Giardia lamblia* антитіла сумарні (IgM+IgG) 0,19 (результат негативний), опісторхіси IgG 0,25 (негативний). Рентгенографія ОГК (14.09.2021): без патології.

Встановлено клінічний діагноз: Генералізована кропив'янка нез'ясованого генезу. Розпочато лікування: дексаметазон 16 мг довенно; інфузійна терапія (розчин Рінгера, реосорбілакт, активоване вугілля 0,25 мг х 3 рази на добу, ентеросгель (гідрогель метилкремніевої кислоти) 15 грам х 3 рази на добу, дезлоратадин 20 мг 1 раз на добу.

В стаціонарі продовжували обстеження для уточнення діагнозу. Загальний аналіз крові (20.09.2021): гемоглобін -92 г/л, еритроцити - 3,93 x 10¹²; лейкоцити - 16,3 x 10⁹, тромбоцити - 236,0 x 10⁹; швидкість осідання еритроцитів – 6 мм/год; лейкоцитарна формула: паличкоядерні - 2%; сегментоядерні - 77%; еозинофіли – 1%; лімфоцити - 13%; моноцити - 7%; базофіли – 0%. Загальний аналіз сечі (17.09.21): сеча – жовта, реакція-8,0, білка немає, питома вага 1010, епітелій мало, лейкоцити 0-2 в полі зору, еритроцитів 0-1 в полі зору. Біохімічний аналіз крові (17.09.2021): білірубін - 17,8 мкмоль/л; тимолова проба 3,1 ОД; АСТ 30 ОД; АЛТ 14 ОД; загальний білок - 76 г/л, креатинін – 84 мкмоль/л; рШКФ 77,8 мл/хв сечовина 5,2 ммоль/л; холестерин 3,9 ммоль/л, АСЛО позитивний; ревматоїдний фактор негативний; СРБ різко позитивний. Електроліти крові (19.09.2021): К-3,1 ммоль/л, Na – 141,1 ммоль/л, Cl – 100,4 ммоль/л. Мікробіологічне дослідження крові (23.09, 27.09), сечі (17.09.2021) аеробна бактеріальна флора не виділена. Мікробіологічне дослідження калу (17.09.2021) аеробна бактеріальна флора не виділена. Аналіз калу на яйця гельмінтів та найпростіші (21.09.2021) не виявлено. Коагулограма (16.09.2021): протромбіновий індекс 85,8 % (70-130), фібриноген 3,63 г/л. Тест на HBsAg, HCV, ВІЛ-інфекцію (17.09.2021) негативні. ЕКГ (17.09.2021) ЧСС - 86 уд/хв, ритм синусовий, електрична вісь серця вертикальна. Фіброгастродуоденоскопія (21.09.2021). Висновок: застійна дуоденопатія. КТ ОЧП (17.09.2021) Патології не виявлено. УЗД нирок (17.09.2021) Висновок: ознаки підвищення ехогенності паренхіми, мікролітазу нирок. Оглянута інфекціоністом, оториноларингологом, хірургом, урологом (17.09.2021) патології не виявлено. Оглянута нефрологом, встановлений діагноз: Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит без порушення функції нирок. Мікролітазу нирок. 22.09.2021 оформлена медична документація форма №137/о «Карта-повідомлення про побічну реакцію лікарського засобу, вакцини, туберкуліну, та/або відсутність ефективності лікарського засобу, та/або несприятливу подію після імунізації/туберкулінодіагностики» на прийом фуразолідону.

На фоні призначеної терапії відзначена позитивна динаміка клініко-лабораторних показників, стан хворої покращився, зник висип, який супроводжувався свербіжем та інші клінічні прояви. Після проведеного лікування пацієнтка була виписана 21.09.2021 у задовільному стані додому та рекомендовано продовжити прийом левоцетиризину 20 мг 1 раз на добу, активоване вугілля 0,25 мг x 3 рази на добу, впродовж тижня.

Заключний клінічний діагноз: Генералізована кропив'янка на прийом фуразолідону. Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит без порушення функції нирок. Мікролітіаз нирок. Хронічний некалькульозний холецистит в стадії ремісії. Хронічний панкреатит в стадії ремісії.

Клінічний випадок 3. Жінка М., 60 років, доставлена 24.03.2023 року в приймальне відділення міської лікарні. Із анамнезу відомо, що 12.03.2023 пацієнтка вперше помітила набряки та висипання на обличчі та по всьому тілу, з незначним свербіжем в ділянці повік, звернулася до офтальмолога. Призначене лікування не дало позитивного результату. Які медикаменти приймала не пам'ятає, медична документація не збереглася. Стан хворої погіршувався: збільшувалась кількість висипань, з'явилася виражена слабкість та біль в м'язах кінцівок, підвищилася температура, і хвора звернулася до сімейного лікаря, який направив хвору на стаціонарне лікування.

Пацієнтка була госпіталізована у терапевтичне відділення зі скаргами на виражений набряк обличчя, висип на шкірі по всьому тілу, який супроводжується помірним свербінням, в поперековій ділянці червоно-синюшні пухири, біль та виражену слабкість у м'язах верхніх та нижніх кінцівок, підвищення температури тіла до 39,0° С. Початок хвороби ні з чим не пов'язує. Інфекційні захворювання та шкідливі звички заперечує. В анамнезі – цукровий діабет II типу, ХХН, піелонефрит.

При огляді загальний стан розцінений як середньої важкості. Свідомість ясна. Температура тіла – 37,0°С. Шкіра тулуба та кінцівок рясно вкрита помірно сверблячими червоними папульозними висипаннями, в поперековій ділянці червоно-синюшні пухири, вскриті, наявні виразкування від 1 до 4 см в діаметрі, не болючі, не зудять, виділень немає (Фото 3). Набряків немає. Дихання вільне через ніс, ЧДР - 18 за хвилину, SpO₂ - 97%. При огляді патології внутрішніх органів не виявлено. Проведено обстеження: Загальний аналіз крові (24.03.2023) гемоглобін -107 г/л, еритроцити - 3,89 x 10¹²; лейкоцити - 20,74 x 10⁹, тромбоцити - 331,0 x 10⁹; лейкоцитарна формула: паличкоядерні - 12%; сегментоядерні - 70%; еозинофіли – 1%; лімфоцити - 14%; моноцити - 3%; базофіли – 0%. Біохімічний аналіз крові (24.03.2024): білірубін - 20,0 мкмоль/л; загальний білок - 69 г/л, креатинін – 117 мкмоль/л; сечовина 10,1 ммоль/л; рШКФ – 43,8 мл/хв; глюкоза крові – 16,0 ммоль/л. Загальний аналіз сечі (24.03.23): сеча – жовта, реакція-6,0, білку, лейкоцитів, еритроцитів немає, глюкоза ++. Аналіз сечі на ацетон (24.03.2023) – не виявлено. Аналіз кала на яйця гельмінтів (24.03.2023) не виявлено. При проведенні рентгенографії ОГК та ЕКГ (25.03.2023): патологічних змін не виявлено.



Фото 3. Ураження шкіри у хворой М., 60 років. На шкірі в поперековій ділянці пухири, глибокі шкірні виразки та вузлики.

Встановлено клінічний діагноз: лейкоцитокластичний васкуліт (гіперсенситивний васкуліт) з ураженням шкіри.

Розпочато лікування: дексаметазон 12 мг довенно; інфузійна терапія (розчин Рінгера, реосорбілакт), гідрогель метилкремніевої кислоти 15 грам x 3 рази на добу, дезлоратадин 20 мг 1 раз на добу, інсулінотерапія.

В стаціонарі продовжували обстеження для уточнення діагнозу. Загальний аналіз крові (05.04.2023) гемоглобін -112 г/л, еритроцити - 4,18 x 10¹²; лейкоцити - 15,2 x 10⁹, тромбоцити - 163,0 x 10⁹; швидкість осідання еритроцитів – 31 мм/год; лейкоцитарна формула: паличкоядерні - 7%; сегментоядерні - 74%; еозинофіли – 1%; лімфоцити - 14%; моноцити - 2%; базофіли – 0%. Загальний аналіз сечі (28.03.23): сеча – світло-жовта, реакція-7,0, білок – 0,91г/л, питома вага 1010, епітелій - багато, лейкоцити 15-17 в полі зору, еритроцитів - 0-2 в полі зору. Біохімічний аналіз крові (27.03.2023): білірубін - 18,0 мкмоль/л; тімолова проба – 7,2 ОД; АСТ - 28 ОД; АЛТ - 31 ОД; загальний білок – 71 г/л, креатинін – 100 мкмоль/л; сечовина – 8,7 ммоль/л; рШКФ – 52,9 мл/хв; холестерин - 5,9 ммоль/л, ревматоїдний фактор – негативний; СРБ - >48 мг/л (різко позитивний). Мікробіологічне дослідження сечі (27.03.2023) - аеробна бактеріальна флора не виділена. Аналіз калу на яйця гельмінтів та найпростіші (24.03.2023) - не виявлено. Коагулограма (24.03.2023): протромбіновий індекс 80,0 % (70-130), фібриноген 5,36 г/л. Аналіз крові на глікований гемоглобін (28.03.2023) -8,0%. Аналіз крові на LE клітини (28.03.2023) – не виявлено. Аналіз крові на антинуклеарні антитіла (28.03.2023) – негативний результат. Аналіз крові на антитіла до гельмінтів (30.03.2023) – не виявлено. ПЛР до вірусу герпесу 6 типу (30.03.2023) – не виявлено. УЗД (03.04.2023). Висновок: ознаки дифузних змін в печінці, хронічного холециститу, панкреатиту, поліп жовчного міхура. хронічного піелонефриту, мікролітіазу нирок, утворення (ангіломієлоліптоми) правої нирки, кісти лівої нирки. Консультована інфекціоністом, нефрологом, ендокринологом, хірургом, ЛОР.

На фоні призначеної терапії відзначена позитивна динаміка клініко-лабораторних показників, стан хворої покращився, зник висип та інші клінічні прояви. Після проведеного лікування пацієнтка була виписана 05.04.2023 у задовільному стані, з рекомендаціями

продовжувати цукорознижуючу терапію згідно рекомендацій ендокринолога.

Заключний клінічний діагноз. Основний: Лейкоцитокластичний (гіперсенситивний) васкуліт з ураженням шкіри. Супутні захворювання: Цукровий діабет II тип, середньої важкості в стадії субкомпенсації. Хронічний холецистит в стадії ремісії. Хронічний панкреатит в стадії ремісії. ХХН IIIA, піелонефрит, фаза нестійкої ремісії. Ангіомієлоліптома правої нирки.

Результати на їх обговорення

Поширені несприятливі шкірні реакції на медикаментозні препарати включають: макулопапульозні шкірні реакції; DRESS (лікарська реакція з еозинофілією та системними симптомами; також називається синдромом лікарської гіперчутливості), синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Разом вони становлять більшість усіх лікарсько-індукованих шкірних проявів. Будь-який препарат може спричинити передбачувану або непередбачувану реакцію; часто викликають реакції бета-лактамі антибіотики, міорелаксанти, що використовуються при наркозі, сульфаніламід та структурно схожі препарати, контрастні середовища та желатини [1,2,6,9].

Вивчення впливу медикаментозних препаратів на розвиток реакцій гіперчутливості є актуальною проблемою сучасної медицини та вивчається багатьма авторами. Так, реакції після вживання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ-індуковані реакції гіперчутливості) мають різні механізми і представляють широкий спектр клінічних проявів – від анафілаксії до важкого бронхоспазму, що розвиваються протягом кількох хвилин після прийому препаратів, до реакцій уповільненого типу – через кілька днів або тижнів [6,8,9]. Тож серед екзогенних сенсibiliзуючих чинників розвитку ЛКВ особливе місце відводять саме лікарським засобам, із застосуванням яких пов'язаний розвиток більше 10% випадків васкуліту шкіри. Найчастіше до ураження судин призводять антибактеріальні препарати (β – лактами, тетрациклін, сульфаніламід, гіпотіазид, спіроналактон), аллопуринол. Лікарські речовини, що містяться у складі імунних комплексів, ушкоджують стінки судин, а також стимулюють продукцію антитіл до цитоплазми нейтрофілів [5,6,9,10,12].

В літературі описані випадки ЛКВ внаслідок прийому антибіотиків, спіроналактону, НПЗП, та інших [6,9,10,12].

Нами представлені випадки розвитку шкірних реакцій на прийом медикаментозних препаратів – піроксикам, фуразолідон, в одному випадку точно не встановлений препарат. Наведені клінічні випадки розглянуті разом, вони привернули увагу співробітників клініки а в першу чергу внаслідок схожого анамнезу – всі пацієнти приймали медикаментозні препарати (піроксикам, фуразолідон, в третьому випадку точно препарат не вдалося встановити), займалися «самолікуванням». При надходженні в клініку всі мали висипання, які можуть бути характерними для ЛКВ: перший випадок (фото 1) відповідає зображенню на фото 4 - зливна пурпура (панель С); другий випадок (фото 2) відповідає зображенню на фото 4 - кропив'янка (панель D); третій випадок (фото 3) відповідає зображенню на фото 4 - бульозно-геморагічна пурпура (панель E) і глибокі шкірні виразки та вузлики (панель F). При спостереженні хворих та проведенні диференційної діагностики виключені системні васкуліти, інші

системні захворювання, інфекції, та встановлений діагноз ЛКВ у двох хворих і медикаментозної алергії у однієї хворої.

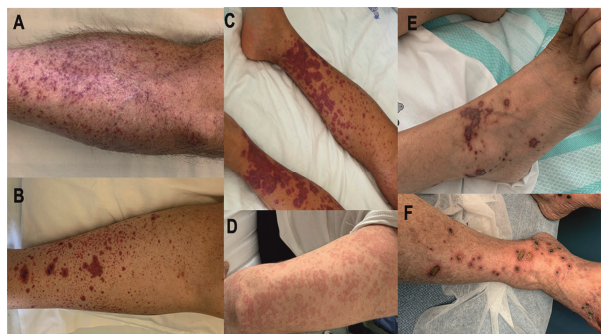


Фото 4. Клінічна картина ЛКВ.

Найбільш частими шкірними ураженнями є петехії (панель А), пурпура (панель В), зливна пурпура (панель С), кропив'янка (панель D), бульозно-геморагічна пурпура (панель E) і глибокі шкірні виразки та вузлики (панель F) [5].

У підсумку слід зазначити, що реакції на медикаментозні препарати із ураженням шкіри є серйозною медичною проблемою, актуальність якої зростає з кожним роком. Це обумовлено найбільшою мірою поширеним безконтрольним прийомом ліків серед населення, нерідко поліпрагмацією під час лікування під контролем медичних працівників.

Особливу складність становлять мультидисциплінарні проблеми, які розв'язують лікарі різних спеціальностей – алергологи, ревматологи, терапевти, сімейні лікарі - на різних етапах та рівнях надання медичної допомоги, до яких відноситься медикаментозна ураження шкіри у хворих.

Посилення медичного контролю за призначенням та прийомом медикаментозних препаратів, покращення обізнаності лікарів усіх спеціальностей щодо діагностики та лікування медикаментозних реакцій є шляхом до вирішення проблеми.

Література

- Arora A, Wetter DA, Gonzalez-Santiago TM, Davis MD, Lohse CM. Incidence of leukocytoclastic vasculitis, 1996 to 2010: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89(11):1515-24. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.04.015.
- Baigrie D., Goyal A., Crane JS. Leukocytoclastic Vasculitis. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482159/>
- Bouiller K., Audia S., Devilliers H., Collet E., Aubriot MH., Leguy-Seguin V., Berthier S., Bonniaud P., Chavanet P., Besancenot JF., Vabres P., Martin L., Samson M., Bonnotte B. Etiologies and prognostic factors of leukocytoclastic vasculitis with skin involvement: A retrospective study in 112 patients. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(28):e4238. doi: 10.1097/MD.0000000000004238.
- Caproni M., Verdelli A. An update on the nomenclature for cutaneous vasculitis. *Current Opinion in Rheumatology.* 2019; 31(1):46-52. doi: 10.1097/bor.0000000000000563.
- Fratelli P., Benfaremo D., Gabrielli A. Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis. *Internal and Emergency Medicine.* 2021; 16(4):831–841. URL: <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02688-x>
- Kaydashev I. P. Giperchuvstvitel'nost' k lekarstvennym preparatam. *Rukovodstvo dlya vrachey.* Kiyev: Medkniga, 2016. 288 s.
- Kazimirko V.K., Ivanitskaya L.M., Dubkova A.G. i t.d. Zatrudneniya diagnostiki kozhnykh vaskulitov. *Ukrainskiy revmatologicheskij zhurnal'chik.* 2013; 4(54):73-76

8. Lavrenko A.V., Avramenko Ya.M., Borzykh O.A., Kaidashev I.P. Personalized desensitization with acetylsalicylic acid in patients with hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs. The Medical and ecological problems. 2020; 24(1-2):40-43.
9. Lavrenko A.V., Kaidashev I.P. The study of prevalence of hypersensitivity to β -lactam antibiotics among the population of Ukraine. The Medical and ecological problems. 2018; 22(3-4):11-13
10. Magbri A., Rashid S., Crowe Z., Rashid S. Nocuous Skin Manifestations of Spironolactone: Drug Induced Leukocytoclastic Vasculitis. American Journal of Cardiovascular and Thoracic. 2018; 3(2):1-4. URL: <https://doi.org/10.15226/2573-864x/3/2/00139>
11. Martinez-Taboada V.M., Blanco R., Garcia-Fuentes M., Rodriguez-Valverde V. Clinical features and outcome of 95 patients with hypersensitivity vasculitis. Am J Med. 1997;102(2):186-191.
12. Protsenko H.O., Kachur V.V. Izol'ovany shkirnyy vaskulit: problema na mezhi spetsial'nostey. Ukrayins'kyi revmatolohichnyy zhurnal. 2016; 3(65):59-65
13. Sunderkötter CH, Zelger B, Chen KR, et al. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheumatol. 2018;70(2):171-184. doi: 10.1002/art.40375.

ORCID та внесок авторів:

Борзих О.А.: <https://orcid.org/0000-0003-2702-6377>^{ADF}

Белан О. В. <https://orcid.org/0000-0001-9818-7181>^{CD}

Мормоль І.А.: <https://orcid.org/0000-0002-1310-1607>^{CD}

Авраменко Я.М.: <https://orcid.org/0000-0002-7807-3600>^{DE}

Єнгалічев Т. : <https://orcid.org/0000-0002-6166-4762>^{BC}

Маркіна Т.М. <https://orcid.org/0009-0009-4584-5318>^{BC}

Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

A – концепція та дизайн дослідження; **B** – збір даних; **C** – аналіз та інтерпретація даних; **D** – написання статті; **E** – редагування статті; **F** – остаточне затвердження статті.

Матеріал надійшов до редакції 29.03.2023 р.