

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России)

Гранулематоз Вегенера

Выполнил: ординатор 2 года Кафедры госпитальной терапии и иммунологии с
курсом ПО Аникин Р.А.

2022 год

Оглавление:

1. Системные васкулиты, определение
2. Классификация
3. Гранулематоз Вененера, определение
4. Этиология и патогенез
5. Патоморфология
6. Клиническая картина
7. Диагностика
8. Диагностические критерии
9. Лечение
10. Прогноз
11. Список литературы

Системные васкулиты. Определение.

Системные васкулиты - группа заболеваний, для которых характерно развитие ишемии и некроза тканей вследствие воспаления кровеносных сосудов (первичного или вторичного по отношению к основному заболеванию). Системные васкулиты относятся к числу относительно редких заболеваний, однако в последние годы отмечена тенденция к увеличению их распространенности. На долю первичных системных некротизирующих васкулитов приходится от 0,4 до 14 и более случаев на 100 тысяч населения.

Классификация системных васкулитов:

Согласно существующим классификациям и рекомендациям Международной согласительной конференции в Chapel Hill (Северная Каролина, США, 1993) системные васкулиты подразделяют в зависимости от калибра пораженных сосудов:

1. Преимущественное поражение сосудов мелкого калибра:

- пурпура Шенлейна-Геноха
- эссенциальный криоглобулинемический васкулит
- микроскопический полиангиит (полиартериит)

2. Преимущественное поражение сосудов мелкого и среднего калибра:

- гранулематоз Вегенера
- синдром Черджа-Строс

3. Преимущественное поражение сосудов среднего калибра:

- узелковый полиартериит
- болезнь Kawasaki

4. Преимущественное поражение сосудов крупного калибра:

- гигантоклеточный (височный) артериит

- артериит Такаясу

5. Смешанные состояния (поражение сосудов мелкого, среднего и крупного калибра):

- болезнь Бехчета

- облитерирующий тромбангиит

Предпринимались попытки создания классификации васкулитов по патогенезу, но в связи с участием нескольких механизмов, часто сходных или перекрестных, широкого распространения такая классификация не получила. Тем не менее классификация, основанная на иммунных механизмах развития системных васкулитов имеет большое клиническое значение.

1. Васкулиты, ассоциированные с иммунными комплексами:

-Пурпура Шенляйн-Геноха

-Васкулит при СКВ и РА

-Инфекционные васкулиты

-Болезнь Бехчета

-Криоглобулинемический васкулит

-Сывороточная болезнь

-Паранеопластический васкулит

2. Васкулиты, ассоциированные с орган- специфическими антителами:

-Синдром Гудпасчера

-Болезнь Кавасаки

3. АНЦА-ассоциированные васкулиты:

-Гранулематоз Вегенера

-Микроскопический полиартериит

-Синдром Черджа-Стросса

-Узелковый периартериит

-Лекарственные васкулиты

4. Клеточно-опосредованные:

-Болезнь Хортона

-Болезнь Такаясу

-Гранулематоз Вегенера

Гранулематоз с полиангиитом (прежнее название гранулематоз Вегенера)

ГПА, по определению Chapel Hill Consensus (2012), некротизирующее гранулематозное воспаление обычно с вовлечением верхних и нижних дыхательных путей и некротизирующий васкулит преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра (а именно - капилляров, венул, артериол, артерий и вен). Часто развивается некротизирующий гломерулонефрит.

Первое наблюдение заболевания относится к 1897 году и принадлежит Питеру Макбрайду. В 1931 году Клингер описал 70-летнего врача с артритом, экзофтальмом, воспалением верхних дыхательных путей, приведшим к седловидной деформации носа, гломерулонефритом и поражением легких. Однако сам Клингер рассматривал приведенное им клиническое наблюдение как форму узелкового периартериита, а не как самостоятельную нозологическую форму.

В 1936 году Фридрих Вегенер опубликовал результаты клинических и гистологических исследований трех пациентов с аналогичными симптомами и признаками, с выделением самостоятельной нозологической и патоморфологической формы, благодаря чему заболевание стали называть его именем. В 1954 году Гудман и Чарг выделили триаду патологических признаков гранулематоза Вегенера, характеризующих заболевание и включающих: системный некротизирующий васкулит, некротизирующее гранулематозное воспаление дыхательных путей и некротизирующий гломерулонефрит.

В последние годы Американский колледж ревматологов, Европейская антиревматическая лига, а также Американское общество нефрологов рекомендуют постепенное изменение названия заболевания в соответствии с его этиопатогенезом. В качестве альтернативы рекомендуется гранулематоз с полиангиитом (сокращенно ГПА), которое уже используется в медицинской литературе.

Эпидемиология ГПА.

ГПА – редкое заболевание. Распространенность ГПА в США – примерно 30 на 1 млн населения, в Соединенном Королевстве – оценочная заболеваемость составляет 10,2 на 1 млн, распространенность – 250 на 1 млн населения (цитир. по Tracy CL et al., 2017). Среди европейской популяции мужчины болеют несколько чаще (1,5:1). Дебют ГПА может состояться в любом возрасте, но чаще – в диапазоне 35-5 лет.

Этиология и патогенез:

ГВ характеризуется наличием васкулита малых и средних сосудов, «географическим» некрозом и гранулематозным воспалением, особенно дыхательных путей. Предполагается, что основу начального патологического поражения - гранулемы - составляют клеточные иммунные процессы. По-видимому, к формированию гранулемы причастны неблагоприятные экологические факторы, а также инфекции дыхательных путей. Вероятно, существует сложное взаимодействие между факторами окружающей среды и организмом человека, включая наследственную предрасположенность. Повреждение тканей ассоциируется с активацией клеточных иммунных реакций и воспалительных процессов.

Достижение в понимании патогенеза системных васкулитов с поражением сосудов мелкого калибра относится к 80-м годам XX века, когда Savige J. и соавт. сообщили о выявлении антител, реагирующих с человеческими нейтрофилами (антинейтрофильные цитоплазматические антитела, АНЦА) у больных с некротизирующими гломерулонефритами. Методом непрямой иммунофлюоресценции при исследовании фиксированных спиртом человеческих нейтрофилов были выявлены три типа свечения: цитоплазматический (цАНЦА), перинуклеарный (пАНЦА) и гомогенный (аАНЦА). Первые антитела оказались специфичными в отношении протеиназы 3, вторые - миелопероксидазы. Гомогенное свечение характеризует так называемые атипичные АНЦА, их значение остается неясным до настоящего времени.

Обнаружение антител к цитоплазме нейтрофилов IgA (АНЦА) у большинства больных с ГВ подтверждает значение гуморального аутоиммунного ответа. ГВ обычно ассоциируется с выявлением диффузного окрашивания цитоплазматических (ц) АНЦА (ц- АНЦА). В качестве антигенов АНЦА при ГВ выступает сериновая протеиназа 3 (ПРЗ- цАНЦА). Также в группу АНЦА-ассоциированных васкулитов входят микроскопический полиангиит (полиартериит) и синдром Черджа-Строс, при которых преимущественно выявляются перинуклеарные (п) АНЦА или антитела к миелопероксидазе (МПО-АНЦА).

Патогенетическая роль ПРЗ-цАНЦА при ГВ подтверждается выявлением у 80-90% пациентов с ГВ в активной фазе заболевания. Другим аргументом в пользу вклада ПРЗ-цАНЦА в развитие ГВ являются указания на то, что рецидиву заболевания предшествует нарастание титра ПРЗ-цАНЦА. Кроме того, эффективность терапии ритуксимабом, вызывающим существенное истощение популяции β -клеток и, таким образом, ингибирующим продукцию антител, подтверждает значение АНЦА в патогенезе АНЦА-ассоциированных системных васкулитов.

В эксперименте *in vitro* среди эффектов ПРЗ-цАНЦА описана активация нейтрофилов, ведущая к образованию активных форм кислорода и секреции эластазы и ПРЗ, что способствует повреждению тканей. Данные исследования *in vitro* подтвердили роль комплемента при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах и предполагается вовлечение АНЦА в активацию нейтрофилов и повреждение эндотелия. В целом указанные процессы ведут к развитию некротического васкулита.

Экспериментальные исследования *in vivo* позволили установить, что МПО- АНЦА индуцируют развитие некротического гломерулонефрита и геморрагического капиллярита. В формировании повреждения принимают участие нейтрофилы, а также система комплемента.

Для большинства аутоиммунных заболеваний характерна генетическая предрасположенность в сочетании с инициирующим фактором. Предполагается возможность связи начала болезни с воздействием инфекционного агента. Показано более тяжелое течение ГВ у пациентов с носительством золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) в полости носа, характеризующееся более частым развитием обострений. Суперантигены, производные золотистого стафилококка, могут активировать популяции Т-клеток, включая аутореактивные клоны. Кроме того, катионные протеины стафилококка, такие, как кислая фосфатаза, могут действовать как имплантированные антигены на гломерулярном эпителии, индуцируя развитие гломерулонефрита.

Кроме того, в эксперименте на модели крыс продемонстрировано, что инфицирование грам-отрицательными бактериями может стимулировать развитие АНЦА-ассоциированных системных васкулитов у чувствительных индивидуумов.

Замечено также, что чаще болеют ГВ люди, родившиеся в средних и северных широтах. Другие факторы, предрасполагающие к ГВ, включают:

- интоксикацию химическими веществами, применяемыми в сельском хозяйстве,
- длительный прием лекарственных веществ, особенно антибиотиков,
- воздействие органических растворителей

Клиническая картина.

Важнейшие клинические проявления ГПА включают (цитир. по Greco A et al. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016 Jun;29(2):151-9., с некоторыми изменениями и дополнениями)

Конституциональные симптомы: Общая слабость, миалгии, артралгии, анорексия, похудание, повышение температуры

Кожные проявления: Лейкоцитокластический васкулит, дигитальные инфаркты, пурпура, кожные язвы, гангрена

Ротовая полость: Язвы ротовой полости, гранулематозные повреждения, «клубничная» гиперплазия десен, нарушения глотания

Органы зрения: Эписклерит, склерит, конъюнктивит, кератит, увеит, ретинальный васкулит, тромбоз ретинальных артерий и вен, экссудаты сетчатки, геморрагии в сетчатку, нарушения зрения вплоть до слепоты, проптоз глазного яблока и формирование гранулематозных масс орбиты, слезотечение

Носовая полость и придаточные пазухи: Персистирующие и рецидивирующие отделения из носа, в том числе кровянистые; носовые кровотечения, формирование корок в носу, изъязвление слизистой носа, деструкция носовой перегородки (с ее возможной перфорацией, а также формированием «седловидной» деформации носа), синуситы и парасинуситы, болезненность области носа, гранулематозные поражения носа

Орган слуха: (Серозный) средний отит, мастоидит, снижение слуха вплоть до глухоты (как проводного, так и нейросенсорного характера)

Верхние дыхательные пути: Стеноз трахеи или подсвязочного пространства

Кардиоваскулярная система: Васкулит мелких сосудов, перикардит, миокардит, нарушения ритма и проводимости сердца, клапанные поражения, коронарит с инфарктом миокарда, сердечная недостаточность

ЖКТ: Мезентериальный васкулит с возможным развитием ишемией кишечника, перфорацией кишечника, перитонита, желудочнокишечного кровотечения.

Почки: Диффузный “pauci-immune” некротизирующий гломерулонефрит с полулуниями, гематурия, протеинурия, клеточные цилиндры в моче, нарушение функции почек в виде острого повреждения почек (в том числе ОПН), хронической болезни почек или терминальной почечной недостаточности

Центральная и периферическая нервная система: Головная боль, менингит, судороги, цереброваскулярные события, поражение спинного мозга, парезы и параличи черепно-мозговых нервов, сенсорная или моторная периферическая нейропатия, множественные мононевриты, сенсомоторная тугоухость, образование масс в головном мозге

Костно-мышечная система: Артралгии, артриты, миалгии

Диагностика. Лабораторная диагностика.

Данные рутинных лабораторных тестов и более специфичных исследований при ГВ. Все эти показатели необходимы на первом этапе диагностического поиска при подозрении на ГВ. В то же время исключение болезни почек с помощью клинического анализа мочи имеет важное значение не только на исходном обследовании, но и при последующем наблюдении у всех пациентов с ГВ.

РАК: - анемия нормохромная, нормоцитарная; при альвеолярном кровотечении возможна острая тяжелая анемия

- лейкоцитоз от легкого до умеренного, обычно не более $18 \times 10^9/\text{л}$

- тромбоцитоз от умеренного до резко выраженного (количество тромбоцитов от $400 \times 10^9/\text{л}$, изредка до $1000 \times 10^9/\text{л}$)

Электролиты: Гиперкалиемия в случае выраженной дисфункции почек

ОАМ: -гематурия (от легкой до выраженной)

-эритроцитарные цилиндры

- протеинурия

Печеночные пробы: Поражение печени не характерно для ГВ, но при вовлечении увеличивается содержание аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови

Иммунологические исследования: АНА - Отрицательный, РФ - Положительный у 40-50% больных, С3 С4 - Уровни комплемента от нормальных до увеличенных при ГВ, в отличие от системной красной волчанки, криоглобулинемии и др. заболеваний, при которых иммунные комплексы, по видимости, играют важную роль, АТ к гломерулярной базальной мембране - у большинства. АНЦА - Положительный у 60-90% больных при ГВ. Антитела к протеиназе 3 находят у 90% больных с поражением дыхательных путей и почек и лишь у 70% больных без поражения почек. Однако следует подчеркнуть, что полагаться на абсолютную диагностическую специфичность изолированного обнаружения АНЦА не следует. Позитивный результат пАНЦА может выявляться при целом ряде иных заболеваний, не относящихся к васкулитам мелких сосудов – например, воспалительных заболеваниях кишечника, первичном билиарном циррозе, болезни Кавасаки, узелковом полиартериите, синдроме Фелти, инфекционных патологиях – ВИЧ, инфекционном эндокардите, вирусных гепатитах. Требуется подтверждение позитивным тестом на антимиелопероксидазу в достаточном титре при наличии соответствующей клинической симптоматики.

Клинические показания для тестирования на АНЦА для своевременной диагностики АНЦА-ассоциированных васкулитов (Международный Консенсус 2017) (Bossuyt X et al. Nat Rev Rheumatol. 2017 Nov;13(11):683-692.)

- Гломерулонефрит, особенно быстро прогрессирующий
- Легочные геморрагии, особенно при наличии пневморенального синдрома
- Кожный васкулит с системными проявлениями
- Множественные легочные узелки
- Хронические деструктивные поражения верхних дыхательных путей
- Длительно персистирующий синусит или отит
- Подсвязочный стеноз трахеи

- Множественные мононевриты или периферическая нейропатия
- Ретроорбитальные массы
- Склерит

Методы визуализации.

Следует еще раз подчеркнуть, что у одной трети пациентов с ГВ выявляется бессимптомное поражение легких при рентгенографии грудной клетки. Гранулематозное воспаление альвеолярных капилляров и артериол легких приводит к развитию тяжелых легочных капилляритов. В легких появляются инфильтраты, которые способны подвергаться деструкции с образованием полостей, что приводит к кровохарканию и легочному кровотечению. Причем, инфильтраты, которые могут расти и уменьшаться, часто вначале неправильно диагностируются как пневмония. При рентгенологическом исследовании наряду с инфильтратами может быть картина легочной диссеминации. Одностороннее выявление теней мелких узелков часто может ошибочно интерпретироваться как рак легких. Как правило, отмечаются множественные узелки, расположенные билатерально и часто с наличием полости. Кроме того, установлено, что венозный тромбоз (в частности, тромбозы глубоких вен) и тромбоэмболии легочной артерии являются частым осложнением ГВ. Поэтому у пациентов с ГВ, предъявляющих жалобы на одышку, боль в груди или другие характерные симптомы следует исключить тромбоэмболию легочной артерии.

Дополнительные методы исследования:

Легочные тесты – спирометрия, диффузионная способность.

Бронхоскопия – полезна при оценке альвеолярных геморрагий, инфекций, патологии воздухоносных путей, эндобронхиальных поражений.

Биопсия – обычно оцениваются на участке активного поражения, при этом биоптаты почек и легких являются наиболее специфичными для ГПА.

Биопсия верхних дыхательных путей (слизистая носа, придаточные пазухи, подвязочная область) зачастую имеет малую диагностическую ценность, обнаруживая лишь неспецифические воспалительные изменения (до 15%).

Полная гистологическая триада (гранулематозное воспаление, васкулит и некроз) выявляется всего лишь в 15% случаев. Тем не менее, при соответствующем клиническом контексте, наличие даже части признаков из этой триады при биопсии верхних дыхательных путей может подтвердить диагноз ГПА.

Диагностические критерии.

Критерии диагностики ГВ Американской Коллегии Ревматологии (АКР)

1. Воспаление носа и ротовой полости

Развитие болезненных или безболезненных язв полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа.

2. Патологические изменения на рентгенограмме легких

Наличие на рентгенограмме легких узелков, фиксированных инфильтратов или полостей распада.

3. Изменение мочевого осадка

Микрогематурия (> 5 эритроцитов в поле зрения) или эритроцитарные цилиндры

4. Гранулематозное воспаление при биопсии

Гистологические изменения в виде гранулематозного воспаления в пределах сосудистой стенки артерии или в периваскулярной или экстравазальной области (артерий или артериол).

Требуемое количество критериев: 2

Терапия ГПА:

В/в пульстерапия: В/в метилпреднизолон 500-1000 мг/сут (у взрослых) или 30 мг/кг/сут (у детей, максимально – 1000 мг/сут) или эквивалент в течение 3-5 дней

Высокие дозы СГКС: Преднизолон 1 мг/кг/сут (у взрослых; обычно до 80 мг/сут) или 1-2 мг/кг/сут у детей; обычно максимальная доза – 60 мг/сут) или эквивалент

Для индукции ремиссии используется:

Метотрексат: До 25 мг/нед (п/к или внутрь)

Азатиоприн: До 2 мг/кг/сут

Мофетзила Микофенолат: До 1500 мг 2 раза в день внутрь

Циклофосфамид: До 2 мг/кг/сут (внутри) в течение 3-6 мес.; или интермиттирующий курс 15 мг/кг (в/в) каждые 2 недели N.3, затем 15 мг/кг (в/в) каждые 3 недели еще по меньшей мере N.3 (у взрослых)

Прогноз

Прогноз при ГВ не совсем благоприятный: в случае поздней диагностики больные погибают в течение первого года от легочно-сердечной и почечной недостаточности, присоединения инфекции. При генерализованной форме смерть больных наступает в течение 5 месяцев. Принято считать, что прогноз ГВ кардинально изменился после введения в практику его лечения комбинации глюкокортикоидов и циклофосфана. При лечении циклофосфаном и глюкокортикоидами 4-летняя выживаемость составляет 93%. В исследовании Клименко С.В. [11] у 15% больных продолжительность жизни после установления диагноза ГВ составляет от 15 до 26 лет. В отдельных исследованиях показано, что продолжительность жизни больных с ГВ сейчас может составлять до 20 лет и более. Применяемое в настоящее время лечение

не позволяет добиться полного выздоровления больных. Осложнения, обусловленные длительным применением циклофосфана, в первую очередь, тяжелые инфекции, геморрагический цистит и токсический гепатит, могут быть одной из возможных причин смерти больных ГВ.

Список литературы:

1. Гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом) Беловол А.Н., чл-кор. АМН Украины, д.мед.н., профессор, Князькова И.И., д.мед.н., кафедра внутренней медицины No 1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета, Шаповалова Л.В., заведующая городским ревматологическим отделением городской больницы No 28 г. Харькова
2. Ассоциация ревматологов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов
3. Внутренние болезни, учебник, под ред. Академика РАМН В.С. Моисеева, Академика РАМН А.И. Мартынова, Академика РАМН Н.А. Мухина, издат. «Гэотар-медиа». 2012 год
4. Библиотечная система: Colibris, E-library