

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра ЛОР-болезней с курсом ПО

РЕФЕРАТ

Гранулематоз Вегенера

Зав.кафедрой: д.м.н., проф. Вахрушев С.Г

Проверила: асс. Смбатян А.С.

Выполнила: ординатор 2 года обучения Шиваханова С.Э,

Красноярск, 2021

Содержание:

1. Введение

2. Патофизиология

3. Клинические проявления

4. Диагностика

5. Прогноз

6. Лечение

7. Справочные материалы

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) встречается с частотой примерно 1/25 000 человек; наиболее часто он отмечается у представителей европеоидной расы, но может возникать в любой этнической группе и в любом возрасте. Средний возраст начала 40 лет. Причина ГПА неизвестна, хотя в развитии участвуют иммунологические механизмы. У большинства больных с активным генерализованным заболеванием выявляются антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА).

Патофизиология

Обычно в формировании гранулем участвуют гистиоцитарные эпителиоидные клетки, иногда гигантские клетки. Присутствуют плазменные клетки, лимфоциты, нейтрофилы и эозинофилы. Воспаление поражает ткани, также как и сосуды; васкулит может быть небольшим или крупным компонентом развития заболевания. Микронекроз, как правило, с нейтрофилами (микроабсцессы), происходит на ранних стадиях заболевания. Микронекроз развивается до макронекроза. Центральная зона некроза (так называемый "географический" некроз) окружена лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами и гигантскими клетками. Эта область может быть окружена зоной пролиферации фибробластов и палисадообразно расположенных гистиоцитов.

В носу развиваются неспецифическое хроническое воспаление и некроз тканей. В легких обычно отображается полный спектр гистопатологических отклонений, но диагностические признаки, как правило, не распознаются на маленьких образцах тканей, полученных с помощью трансбронхиальной биопсии. В почках наиболее часто развивается пролиферативный пауци-иммунный очаговый серповидный гломерулонефрит, с некрозом и тромбозом отдельных петель и больших сегментов клубочков. Васкулитические поражения и диссеминированная гранулема встречаются лишь изредка.

Клинические проявления

Заболевание гранулематозом с полиангитом может быть постепенным или острым; развитие полного спектра проявлений болезни может занять годы. Некоторые больные сначала обращаются с признаками поражения верхних и нижних отделов респираторного тракта, позднее с жалобами на почки. У других пациентов отмечается относительно острое начало системных проявлений, развивается последовательное поражение нескольких органов и систем: верхние отделы респираторного тракта, периферическая нервная система (множественный мононеврит [мононеврит мультиплекс]), почки (гломерулонефрит), нижние отделы респираторного тракта (геморрагии, легочные узлы, полости или их совокупность).

- **Верхние отделы респираторного тракта:** возможны боли в области придаточных пазух, кровянистое или гнойное отделяемое. Слизистая оболочка рыхлая, имеет гранулярную поверхность (напоминает бульжную мостовую), часто возникают изъязвления и

перфорация перегородки. Встречается хондрит хрящей носа с припухлостью, болями и западением спинки носа (седловидный нос). Больной может жаловаться на рецидивирующий синусит, рефрактерный к лечению антибиотиками и требующий хирургического лечения. Могут возникать вторичные инфекции, обусловленные, например, *Staphylococcus aureus*. Может развиваться подвязочный стеноз, вызывая такие симптомы, как боль в гортани, хрипота, одышка, свистящее дыхание и стридор.

- **Уши:** возможны отит, сенсоневральная потеря слуха, головокружение и хондрит. Часто поражаются среднее ухо, внутреннее ухо, и сосцевидный отросток.
- **Глаза:** может отмечаться покраснение глаз и отечность. Возможны также воспаление и непроходимость носослезного канала, конъюнктивит, склерит, увеит или васкулит сосудов сетчатки. Формирование воспалительного инфильтрата в ретроорбитальном пространстве (псевдотумор орбиты) может вызывать птоз, компрессию зрительного нерва и слепоту. Распространение процесса на глазодвигательные мышцы приводит к диплопии. При развитии серьезных симптомов поражений глаз требуется немедленное обследование и лечение для предотвращения необратимой потери зрения.
- **Нижние дыхательные пути:** респираторные проявления встречаются часто. Воспаление бронхов может вызывать постобструктивную пневмонию и формирование ателектазов. Единичные или множественные легочные узлы с полостями или без них, а также паренхиматозные инфильтраты иногда вызывают такие проявления, как боли в грудной клетке, одышку, кашель с мокротой. Одышка с наличием двусторонних инфильтратов с кровохарканьем или без него, может быть признаком альвеолярного кровотечения и требует немедленного обследования.
- **Сердце:** возможно развитие ишемической болезни сердца но это происходит редко.
- **Опорно-двигательная система:** часто могут отмечаться миалгии, артралгии или неэрозивный воспалительный артрит.
- **Кожа:** возможны пальпируемая пурпура, болезненные подкожные узлы, папулы, сетчатое ливедо или язвы.
- **Нервная система:** васкулит может вызвать ишемическую периферическую нейропатию, поражения головного мозга или распространение поражений от смежных участков. Очаги поражения, возникающие в придаточных пазухах или среднем ухе, могут распространяться непосредственно на заглоточное пространство и основание черепа, вызывая нейропатию черепно-мозговых нервов, проптоз, несхарный диабет или менингит.
- **Почки:** развиваются симптомы и признаки гломерулонефрита. Часто присутствуют изменения мочевого осадка и быстрое повышение уровня сывороточного креатинина. В результате могут возникать отеки и гипертензия. Может развиваться угрожающий жизни быстро прогрессирующий гломерулонефрит.

- **Венозная система:** тромбоз глубоких вен может поражать нижние конечности, в основном при активном гранулематозе с полиангиитом.
- **Другие органы:** иногда воспалительные процессы локализуются в молочных железах, почках, предстательной железе или других органах.

Диагностика

- Рутинные лабораторные тесты, включая анализ мочи
- Тесты на антинейтрофильные цитоплазматические антитела
- Биопсия для подтверждения диагноза

Гранулематоз с полиангиитом должен быть заподозрен у больных с хронической респираторной симптоматикой неясной этиологии (в том числе отитом у взрослых), особенно при наличии признаков поражения в других системах органов (в первую очередь в почках), которые также указывают на это заболевание. Выполняют рутинные лабораторные тесты, но наиболее специфические данные могут дать определение АНЦА и биопсия.

Рутинные лабораторные тесты включают общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, СОЭ, уровни С-реактивного белка, сывороточного альбумина и общего белка, креатинина сыворотки, общий анализ мочи, определение суточной протеинурии, рентгенографию грудной клетки. КТ грудной клетки без контраста почти всегда необходима, поскольку при рентгенографии могут быть незаметны узлы, образования и/или полостные повреждения, вызванные гранулематозом с полиангиитом. У большинства пациентов с активным заболеванием отмечается повышение СОЭ и содержания С-реактивного белка, снижение уровня сывороточного альбумина и общего белка, анемия, тромбоцитоз, слабая или умеренная эозинофилия. Наличие измененных эритроцитов или эритроцитарных цилиндров в анализах мочи указывает на поражение клубочков. Может выявляться протеинурия. Уровень сывороточного креатинина может быть повышен.

При выявлении антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) выполняют иммуноферментное исследование (ИФА) для определения специфических антител. У большинства пациентов с активным заболеванием присутствуют цитоплазматические АНЦА (цАНЦА) с антителами к протеиназе 3 (ПР3). Эти изменения в сочетании с характерными клиническими признаками указывают на ГПА.

АНЦА могут быть обнаружены и у некоторых пациентов с другими заболеваниями (например, бактериальным эндокардитом, кокаиновой зависимостью, системной красной волчанкой, амебиазом, туберкулезом). Исследования для редких заболеваний часто дают ложноположительные результаты, если они назначаются для общей популяции, и

диагностическая ценность положительного результата для теста на АНЦА составляет около 50%. Поэтому тестирование АНЦА должно проводиться пациентам, у которых претестовая вероятность наличия ГПА (GPA) или другого АНЦА-ассоциированного васкулита является по крайней мере умеренно высокой (например, пациентам с альвеолярным кровотечением, гломерулонефритом или множественным мононевритом и другими признаками микроскопического полиангиита или ГПА).

Положительный тест АНЦА не исключает микобактериальные и грибковые инфекции. Поэтому пациенты с АНЦА-положительными результатами и полостными поражениями легких по-прежнему нуждаются в бронхоскопии, посевах и других тестах на туберкулез и грибковые инфекции. Для выбора дальнейшего лечения тест на АНЦА (титр) не требуется. В период ремиссии содержание АНЦА может повышаться, и негативный ранее тест может стать позитивным. У некоторых из этих больных симптоматика не рецидивирует. У других через несколько недель, месяцев или лет возникает рецидив или ухудшение.

По возможности для подтверждения диагноза ГПА следует выполнить биопсию. Клинически патологические участки могут подвергаться биопсии первыми. Биопсия поврежденной легочной ткани с наибольшей вероятностью выявит характерные признаки; открытая торакотомия обеспечит наилучший доступ. Выполняют посев биоптатов легких или придаточных пазух для исключения инфекции. Если почечная биопсия указывает на слабоиммунный некротический очаговый серповидный или несерповидный гломерулонефрит, то это является существенным подтверждением диагноза. Результаты биопсии различных тканей могут также предоставлять гистологическую информацию, которая поможет в назначении дальнейшего лечения (например, фиброз почек).

Дифференциальная диагностика включает другие васкулиты, поражающие сосуды малого и среднего калибра. Следует исключить инфекции, особенно вызванные медленно растущими грибами и ацидофильными организмами, с помощью окрашивания и посева биоптата.

Прогноз

Прогноз в равной мере зависит от выраженности и степени заболевания (степень ограниченности или диффузности) и от того, насколько быстро начато лечение.

Использование иммунодепрессантов при тяжелом течении болезни резко улучшило прогноз. Благодаря лечению, полная ремиссия возможна примерно у 80% больных, но приблизительно у половины из них со временем отмечается рецидив. Он может возникать во время поддерживающей терапии или после прекращения лечения (иногда через много лет). Усиление терапии обычно позволяет контролировать заболевание. Тем не менее, у 90% пациентов развиваются значительные осложнения, которые обусловлены заболеванием и/или лечением.

Лечение

- Для индукции ремиссии при ГПА, опасном для жизни или органов, используют высокие дозы кортикостероидов с циклофосфамидом или ритуксимабом
- Для индукции ремиссии при менее тяжелой форме ГПА применяются кортикостероиды с метотрексатом или ритуксимабом
- Для поддержания ремиссии назначается один лишь ритуксимаб или другие препараты, такие как метотрексат, азатиоприн или мофетила микофенолат (ритуксимаб плюс еще один из этих препаратов, иногда вместе с низкой дозой кортикостероидов, если пациенты имеют множественные рецидивы или ГНВ трудно контролировать)
- При необходимости трансплантация почек

Лечение гранулематоза с полиангиитом зависит от тяжести заболевания. При мультиорганном поражении требуется мультидисциплинарный подход, часто включающий помощь ревматолога, оториноларинголога, пульмонолога и нефролога.

При наличии тяжелых патологий, несущих угрозу для жизни в целом или угрозу жизнедеятельности отдельных органов (например, альвеолярное кровотечение, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, множественная мононейропатия с моторными нарушениями), требуется немедленная госпитализация и лечение для достижения ремиссии. Таким пациентам назначают высокие дозы кортикостероидов и циклофосфамид или ритуксимаб (см. Индукция ремиссии). Эффективность ритуксимаба и циклофосфамида для индукции и поддержания ремиссии, судя по всему, аналогична (1). Хотя доказательства, подтверждающие эффективность применения плазмафереза, не столь убедительные, как при других методах лечения, все же плазмаферез может быть добавлен к стандартной схеме лечения больных с тяжелой формой острой почечной недостаточности (особенно, если неизвестно, является ли тест на антитела к базальной мембране клубочков негативным, а это не дает возможности исключить быстро прогрессирующий гломерулонефрит) или альвеолярным кровотечением.

Применение ритуксимаба может оказаться особенно эффективным у пациентов с рецидивирующей болезнью. По результатам одного из исследований, в котором принимали участие пациенты с ГНВ и другими АНЦА-ассоциированными васкулитами, значительные рецидивы произошли только у 5% пациентов, получавших ритуксимаб, но у 29% пациентов, получавших азатиоприн (2). Следует ли принимать только ритуксимаб или в сочетании его с другим лекарственным средством, а также доза и частота приема ритуксимаба не совсем ясны. Тем не менее, в одном из ретроспективных исследований было доказано, что частота рецидивов ниже, когда ритуксимаб принимается в сочетании с метотрексатом, азатиоприном или микофенолатом мофетила, чем когда использовался один лишь ритуксимаб. Оптимальная дозировка ритуксимаба для поддерживающей терапии не установлена. Кортикостероид, данный в низкой дозе, часто используется для поддержания ремиссии.

При менее тяжелом течении для достижения ремиссии используют глюкокортикоиды и метотрексат. Вместо метотрексата можно применять ритуксимаб. Для проявлений, касающихся верхних дыхательных путей, для поддержания ремиссии оказывается лучше ритуксимаб, чем циклофосфамид, метотрексат или азатиоприн.

Дозы кортикостероидов снижаются до максимально низких или препарат вообще отменяют.

Ирригация придаточных пазух изотоническим раствором натрия хлорида с использованием 2% мупироциновой мази для носа или без нее помогает уменьшить образование корок и развитие вторичной стафилококковой инфекции.

Лечение подглоточного стеноза является сложной задачей. Системная терапия иммунодепрессантами может быть неэффективна. Внутриочаговое введение глюкокортикоидов длительного действия с осторожной постепенной дилатацией значительно улучшает исход и уменьшает необходимость трахеостомии.

Больные должны быть информированы о характере заболевания, что позволяет своевременно выявлять рецидивы. Пациентам необходимо знать, как проверить свою мочу на наличие крови и белка; они должны быть проинструктированы, чтобы уведомить своего врача о каких-либо признаках гематурии.

Была успешной трансплантация почки; риск рецидива после трансплантации ниже по сравнению с лечением путем продолжительного диализа (возможно, благодаря использованию иммунодепрессантов для предотвращения отторжения).

Справочные материалы по лечению

- 1. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 363:221–232, 2010. doi: 10.1056/NEJMoa0909905.
- 2. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al: Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 371:1771–1780, 2014. doi: 10.1056/NEJMoa1404231.