

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

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой:

д.м.н., профессор Демко Ирина Владимировна

Руководитель ординатуры:

к.м.н., доц. каф. Мосина Валентина Анатольевна

РЕФЕРАТ на тему:

«Гранулематоз с полиангиитом».

Выполнила:

Ординатор 1-го года обучения,
Хабибулина Дарья Александровна.

Красноярск, 2023г

Оглавление

Введение.....	3
Этиология.....	3
Эпидемиология.....	4
Патофизиология.....	4
Гистологическая картина.....	4
Клинические проявления.....	5
Диагностика.....	7
Лечение.....	9
Вывод.....	11

Введение

Гранулематоз Вегенера, переименованный в гранулематоз с полиангиитом, представляет собой некротизирующий васкулит мелких и средних сосудов, который является компонентом широкого спектра заболеваний, называемых васкулитами, связанными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА). К ним относятся гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом.

В 1936 году немецкий патологоанатом Фридрих Вегенер описал три случая васкулита мелких и средних сосудов с гранулематозным компонентом и идентифицировал это заболевание как отдельную форму васкулита. В 1954 году Годман и Чардж опубликовали обзор 22 клинических случаев этого васкулита. Позднее, в 1989 году Американский колледж врачей-пульмонологов наградил Вегенера премией мастера-клинициста. В 2000 году стали известны связи Вегенера с нацистами, и в клиническом сообществе возникло движение за переименование болезни. Совет директоров Американского колледжа ревматологов, Американского общества нефрологов и Европейской лиги по борьбе с ревматизмом рекомендовал перейти к другой номенклатуре. Так заболевание было переименовано в гранулематоз с полиангиитом.

Этиология

Точная причина ГПА до конца не ясна. В патогенез вовлечено несколько сложных взаимодействий с участием генетики и микробов. По современным представлениям за воспаление при ГПА ответственны АНЦА. Показатель АНЦА на 66% чувствителен и на 98% специфичен для ГПА и присутствует у 80-90% пациентов с активным мультисистемным заболеванием, однако в ряде случаев анализ на антитела отрицательный.

Цитоплазматические-АНЦА (ц-АНЦА) - аутоантитела, направленные против антител к протеиназе 3 (PR3), наблюдаются в 80-90% случаев с ГПА, а остальные представляют собой перинуклеарные-АНЦА (п-АНЦА), направленные против антител к миелопероксидазе (MPO).

Генетические ассоциации в ГПА включают:

- Дефектный аллель альфа-1-антитрипсина;
- Цитотоксический белок 4, ассоциированный с Т-лимфоцитами (CTLA-4), который участвует в активации Т-клеток;
- Ген протеиназы 3 (PRTN 3);
- Главный комплекс гистосовместимости, класс II, ген DP альфа 1 (HLA-DP);
- Определенные типы гамма-рецепторов (FC III b) на поверхности нейтрофилов и макроцитов/моноцитов.

Инфекции. В дополнение к инициации и обострению васкулитного процесса известно также, что инфекционные агенты модулируют клинический фенотип заболевания.

Бактериальные: колонизация *Staphylococcus aureus* была выдвинута в качестве фактора, инициирующего воспаление, наблюдаемое при ГПА.

Вирусные: сообщалось об ассоциации с различными вирусами, включая вирус гепатита С, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра и парвовирус.

Лекарства, некоторые из которых: гидралазин, фенитоин, анти тиреоидные препараты, сульфасалазин и аллопуринол.

Эпидемиология

Среди трех АНЦА-ассоциированных васкулитов ГПА является наиболее распространенным. Ежегодная заболеваемость ГПА во всем мире составляет 10-20 случаев на миллион в зависимости от географического положения. Более высокая заболеваемость отмечается в более холодных регионах. Заболеваемость в США составляет 3 случая на миллион населения. Отмечается, что заболеваемость выше у взрослых, чем в детской возрастной группе. Пик заболеваемости приходится на возраст от 64 до 75 лет, и недавние исследования не показали значительной разницы по половому признаку. Чаще встречается среди европеоидного населения, в меньшей доле во всех других расовых и этнических группах.

Патофизиология

Дефектные иммунорегуляторные реакции на внешние воздействия, такие как инфекция или аутоантигены, приводят к избыточной продукции цитокинов (интерлейкина 17, фактора некроза опухоли и интерферона-гамма), что, в свою очередь, может привести к развитию воспалительного гранулематозного поражения сосудов. АНЦА взаимодействуют PR3, ферментом, преобладающим в нейтрофильных гранулоцитах. За этим следует активация нейтрофилов, что приводит к увеличению их адгезии к эндотелию и вызывает дегрануляцию, которая может повредить эндотелиальные клетки.

Формирование гранул при ГПА начинается с образования нейтрофильных скоплений. Гранулемы при ГПА в конечном итоге приводят к частичной или полной окклюзии кровеносных сосудов. Они состоят из гигантских клеток, окруженных плазматическими клетками, лимфоцитами и дендритными клетками. Эти клетки могут повреждать подслизистую оболочку и проникать в окружающие ткани, хрящи или кости, что приводит к некрозу и необратимым деформациям.

Гистологическая картина

Легкие: гранулемы, окруженные гистиоцитами и гигантскими клетками с центральным некрозом. Это приводит к коагуляционному некрозу в очаге с обильным скоплением эозинофилов и многоядерных гигантских клеток. Отмечаются признаки ангиита артерий и вен перифокальной инфильтрацией нейтрофилами, плазматическими клетками и эозинофилами, скудными лимфоцитами и плазматическими клетками.

Почки: наиболее часто наблюдается очаговый некротизирующий гломерулонефрит с клеточными полулуниями и гломерулярным тромбозом. Также распространен вариант интерстициального воспаления, некроз почечных сосочков встречается в 20% случаев. В редких случаях при биопсии обнаруживают гранулематозный гломерулонефрит и некротизирующие гранулемы.

Кроме того, некротизирующие гранулемы со скудным клеточным составом обнаруживаются в кровеносных сосудах малого и среднего калибров.

Клинические проявления

Гранулематоз с полиангиитом в классическом варианте поражает триаду систем:

- a) верхние дыхательные пути (синусит, корковый ринит, седловидная деформация носа, средний отит, мастоидит, тугоухость) и нижние дыхательные пути (гранулемы в легких, альвеолярные кровоизлияния);
- b) системный васкулит;
- c) поражение почек (гломерулонефрит).

ГПА обычно проявляется неспецифическими симптомам, генерализованного системного заболевания, включая лихорадку, недомогание, потерю веса, полиартралгию и миалгию.

Участие системы органов

Респираторные и легочные проявления включают:

Поражение верхних дыхательных путей:

Исследования показывают, что 90% пациентов имеют поражение верхних дыхательных путей. Самыми ранними жалобами обычно являются проблемы с верхними дыхательными путями, включая боль в носу и околоносовых пазухах, заложенность носовых пазух, гнойные выделения из носа, изъязвления в носу, носовое кровотечение и средний отит. Наличие клинических признаков синусита, коркового ринита, среднего отита, мастоидита и потери слуха должно насторожить в отношении ГПА. Воспаление слизистой оболочки носа и пазух может привести к перфорации перегородки или коллапсу спинки носа, вызывая седловидную деформацию.

Поражение нижних дыхательных путей:

Симптомы включают кашель, кровохарканье, одышку, боль в груди вследствие вовлечения плевры, может отмечаться обструкция трахеи. Первоначально почти у 50% пациентов обнаруживаются двусторонние или односторонние легочные инфильтраты. Также видны легочные узелки. Плевральный выпот также наблюдается в 15-20% случаев. Отмечено, что диффузное легочное кровотечение у этих пациентов вызывает значительную заболеваемость и смертность.

Трахея и бронхи:

Подвздошный стеноз и бронхиальный стеноз также являются потенциально серьезными осложнениями ГПА. Симптомы могут варьировать от изначально бессимптомных до охриплости голоса, кашля, хрипов или стридорозного дыхания.

Вовлечение почек:

При поступлении поражение почек отмечается только у 10-20%, но гломерулонефрит в конечном итоге развивается у 80% пациентов в течение двух лет от начала заболевания. Наиболее частым проявлением является быстро прогрессирующий полунный гломерулонефрит, приводящий к хронической болезни почек или терминальной стадии почечной недостаточности.

Поражение глаз:

Поражение глаз является распространенным и наблюдается более чем у половины людей с этим заболеванием. Наиболее часто проявляется склеритом и конъюнктивитом. При тяжелом течении может развиваться некротизирующий передний склерит, что в конечном итоге приведет к потере зрения. Периферический язвенный кератит является наиболее серьезным осложнением при поражении органа зрения при ГПА, которое может привести к синдрому расплавления роговицы. Другие проявления включают эписклерит и передний увет. У 10-15% пациентов могут возникать образования в ретробульбарной области, называемые псевдоопухольями. Это может вызвать диплопию, экзофтальм или потерю зрения. Нередко при ГА происходит обструкция носослезного протока.

Вовлечение органа слуха:

Для заболевания типичны кондуктивная и нейросенсорная тугоухость. Кондуктивная тугоухость из-за дисфункции слуховой трубы, вторичной по отношению к заболеванию носоглотки, отмечается во многих случаях ГПА. У некоторых людей наблюдаются нейросенсорная тугоухость и вестибулярная дисфункция. Также наблюдается поражение среднего уха, включая серозный средний отит и мастоидит.

Кожа:

О поражении кожи сообщают у 50-60% пациентов с ГПА с подкожными гемorragиями с некротическим очагом в центре, обычно поражающими нижние конечности. Другие общие проявления, в том числе кожные узлы, вовлекающие области локтевого отростка, являются типичными и могут быть ошибочно восприняты как ревматоидные узелки. Реже могут наблюдаться язвы, папулы и везикулы.

Нервная система:

Поражение нервной системы наблюдается примерно у 30-40% пациентов, при этом наиболее распространены периферические невропатии. Нейропатия может привести к множественному мононевриту. Также сообщалось о краниальных невропатиях, пахименингите, судорогах и церебрите.

Опорно-двигательный аппарат:

Артралгии и миалгии наблюдаются у 70% больных и нередко сопровождают ГПА, но нельзя выставлять диагноз, основываясь преимущественно на суставном синдроме. Артралгии встречаются чаще, чем артриты. Наличие болей в суставах наряду с подкожными узелками и положительным результатом на ревматоидный фактор часто может привести к ошибочному диагнозу.

Сердечная патология:

Очень редко наблюдается вовлечение сердца, что сопровождается клапанными поражениями с развитием пороков и сердечной недостаточности, перикардитом и коронарным артериитом.

Диагностика

Обследование пациента с подозрением на ГПА включает полную клиническую, лабораторную, рентгенологическую и гистопатологическую оценку.

Лабораторная оценка включает: общий анализ крови, определение электролитов, ОАМ, креатинина, мочевины, компонентов комплемента С3 и С4, расчет СКФ для определения функции почек, титры PR3-ANCA и MPO-ANCA, скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок. По данным ассоциации нефрологов России и зарубежных коллег наиболее эффективным является определение титров антител к протеиназе 3 и миелопероксидазе методом ИФА, более трудоемкий анализ с помощью РНИФ.

Рентгенологическое исследование околоносовых пазух, легких, трахеи и глазниц может быть выполнено для оценки локализации и степени поражения. Рентген грудной клетки и компьютерная томография легких могут быть выполнены для поиска легочных поражений и дифференциальной диагностики с микроскопическим полиангиитом.

Гистопатологическая оценка, включая почки, кожу и легкие, является золотым стандартом диагностики, поскольку позволяет определить характер патологических изменений и иммунных депозитов в тканях и установить диагноз. Наиболее частыми органами для биопсии являются легкие и почки. Биопсию почки рекомендуется выполнять как можно раньше, если есть клинические признаки АНЦА-гломерулонефрита. Исследование почечной ткани обладает большей диагностической значимостью (91,5%),

чем биоптатов слизистой верхних дыхательных путей (53%) и легких, полученных при трансбронхиальной биопсии. При этом нефробиопсия под ультразвуковым контролем реже осложняется кровотечением. Кроме того, гистологическая характеристика обладает прогностической значимостью и дает возможность определить 1 - и 5-летнюю выживаемость пациентов.

Carrington и Liebow в своем исследовании первыми продемонстрировали, что вовлечение почек является определяющим фактором неблагоприятного долгосрочного прогноза. По их предположению исход в первую очередь зависит от степени нарушения функции почек.

К сожалению, в клинической практике врачи не всегда правильно оценивают клиническую картину, в связи с чем постановка диагноза становится отсроченной. Недостаточность диагностических возможностей, редкость заболевания, нетипичное течение и манифестация могут быть причинами позднего диагностирования и плохого исхода. Ранняя диагностика и старт терапии являются залогом успешного лечения больных ГПА, особенно при поражении почек.

Диагностические критерии

Существуют различные диагностические критерии для диагностики ГПА и дифференциальной диагностики от других васкулитов. В клинической практике используются:

Критерии ACR (American College of Rheumatology):

- а) анализ мочи, показывающий эритроцитарные цилиндры или более пяти эритроцитов в поле зрения с большим увеличением;
- б) изменения на рентгенограмме или КТ органов грудной клетки;
- в) язвы во рту и/или выделения из носа;
- г) характерное гранулематозное воспаление, выявленное при биопсии.

По данным Leavitt RY et al., наличие двух или более из вышеупомянутых четырех критериев было связано с 92% специфичностью и 88% диагностической чувствительностью.

Критерии ELK (E означает уши (от слова ear), а также нос и горло или верхние дыхательные пути, L означает легкое (lung) и K означает почку (kidney)), предложенный DeRemee, также используется для диагностики заболевания за рубежом. В соответствии с этими критериями любое типичное проявление с участием ВЛК наряду с положительным результатом на п-АНЦА или типичными гистопатологическими данными соответствует диагнозу ГПА.

Лечение

Выбор лечения основан на стратификации пациентов по степени вовлеченности органов и тяжести заболевания. Тяжелое течение заболевания представляет собой опасный для жизни или угрожающий органу процесс, который сопровождается активным гломерулонефритом, легочным кровотечением, церебральным васкулитом, прогрессирующей периферической или краниальной невропатией, желудочно-кишечным кровотечением, перикардитом, орбитальной псевдоопухолью и/или миокардитом. Под ограниченным заболеванием предполагается процесс, который не представляет таких угроз.

Лечение делится на две фазы: фазу индукции и поддерживающую. Терапия предполагает применение иммунодепрессантов в различных комбинациях. К терапевтическим агентам относятся циклофосфамид (обычно при тяжелом течении), глюкокортикоиды, ритуксимаб, азатиоприн, метотрексат и проведение плазмафереза в качестве последней ступени при крайне агрессивном почечном процессе.

Индукция ремиссии при тяжелом течении болезни: было доказано, что циклофосфамид в сочетании с глюкокортикоидами эффективен при лечении заболеваний, угрожающих жизни/органам. Классически используются пульс-стероиды в течение 3 дней до начала приема пероральных глюкокортикоидов. Существует 2 варианта пульс-терапии:

- Внутривенное введение ГКС в дозе 15 мг/кг (не более 1400 мг на инфузию) в течение 3-6 месяцев;
- При невозможности внутривенного введения - перорально в дозе 2 мг/кг (не более 200 мг/сут, с коррекцией по возрасту и функции почек) в течение 3-6 месяцев.

У пациентов без тяжелого течения заболевания и при отсутствии противопоказаний применяют метотрексат в сочетании глюкокортикоидами.

По последним данным пероральный прием циклофосфамида является нежелательным, поскольку ассоциирован с большим количеством осложнений. Более предпочтительным представляется проведение пульс-терапии циклофосфамидом в дозе 15 мг/кг с интервалом 2 недели между первыми тремя инфузиями, затем - с интервалом 3 недели в течение полугода.

По результатам испытания RAVE по применению ритуксимаба по сравнению с циклофосфамидом для индукции ремиссии при АНЦА-ассоциированном васкулите был сделан вывод, что лечение ритуксимабом не уступает циклофосфамиду в отношении индукции ремиссии и может иметь лучший эффект при рецидивирующем типе заболевания. Ритуксимаб назначается в виде внутривенных инфузий в дозе 375 мг/м² с интервалом 7 дней или в дозе 1000 мг с интервалом 14 дней. В ряде случаев рекомендуется проводить премедикацию метилпреднизолоном.

Показаниями к плазмаферезу являются быстрое снижение функции почек, наличие положительных антител (IgG) к базальной мембране клубочков или легочные

кровотечения, осложненные респираторными нарушениями, которые не отвечают на внутривенное введение глюкокортикоидов.

Поддерживающую терапию начинают после достижения индукции ремиссии (обычно в течение 3-6 месяцев). Пациентов переводят на поддерживающую терапию во избежание рецидивов. Эффективны метотрексат, азатиоприн и ритуксимаб. Предпочтение одного из этих ЛС зависит от того, был ли у пациента впервые диагностирован рецидив или у него было более одного рецидива. К факторам риска рецидива относятся:

- Молодой возраст;
- Серологический профиль заболевания;
- Титр PR3-ANCA;
- Сохранение повышенного титра АНЦА после индукции ремиссии;
- Нарастание титра АНЦА в динамике;
- Клинический фенотип заболевания;
- Поражение легких, ВДП, сердца;
- Сохранная функция почек;
- Рецидивы в анамнезе и некоторые другие особенности.

К другим факторам, влияющим на выбор используемого поддерживающего агента, относятся плохая переносимость или сопутствующая патология, которая увеличивает риск токсичности для каждого препарата.

Для профилактики обострений рекомендуется лечение ритуксимабом в дозе 1000 мг в/в в первые 0-14 дней после достижения ремиссии, а затем по 500-1000 мг в/в каждые 6 месяцев. В качестве альтернативы (при невозможности применения ритуксимаба) целесообразно назначение азатиоприна в дозе 2 мг/кг/сут в сочетании с ГКС в низкой дозе (не более 10 мг по преднизолону).

Продолжительность поддерживающей терапии обычно составляет 12-36 месяцев после индукции ремиссии (при использовании ритуксимаба - 18 месяцев, азатиоприна - 24 месяца). У пациентов с высоким риском рецидива поддерживающую терапию продолжают неопределенно долго.

Другими видами терапии, демонстрирующими эффективность для индукции к/или поддержания ремиссии, являются микофенолата мофетил, циклоспорин и внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ). Сообщается о целесообразности применения сульфаметоксазола/триметоприма в дозе 400/80 мг/сут (или 800/160 мг 3 р/нед) у пациентов с ограниченной формой ГЛЖ без поражения почек с целью профилактики инфекции, вызванной *Pneumocystis jirovecii*.

Выбор терапии должен быть основан на предпочтениях клинициста, переносимости терапии пациентом, показаниях и побочных эффектах, связанных с каждым из вида лечения. Нужно помнить, что применение иммунодепрессантов и

цитостатиков в высоких дозах, которые получают такие пациенты, нередко сопровождается нежелательными реакциями. Поэтому на сегодняшний день сохраняется проблема правильной оценки соотношения пользы/вреда при подборе схемы лечения.

Вывод

ГПА ассоциируется со значительной смертностью либо из-за необратимой органной дисфункции, либо из-за последствий интенсивного/длительного применения глюкокортикоидов или иммунодепрессантов. Средняя продолжительность жизни больного с ГПА без какого-либо лечения составляет 5-6 месяцев, при годовой выживаемости менее 30%. В последнее время более 80% пациентов, получающих лечение, живут не менее восьми-деяти лет. Благодаря достижениям в лечении они имеют более высокую долгосрочную выживаемость и могут вести относительно нормальную жизнь.

Несмотря на то, что продолжительность и качество жизни пациентов с ГПА значительно улучшились с введением иммунодепрессантов и ГИБП, сохраняется значительный уровень смертности из-за прогрессирования заболевания (86%) или из-за нежелательных реакций на фоне лечения (42%). Поздняя диагностика требует более агрессивной терапии, которая связана с тяжелыми и потенциально летальными побочными эффектами для многих пациентов. Сохраняется потребность в диагностических маркерах ГПА и прогностических показателей почечного исхода для адекватной и безопасной терапии больных.

Список литературы:

1. Ignacio JMF, Ignacio KHD. Pulmonary embolism from cement augmentation of the vertebral body. *Asian Spine J* 2018; 12: 380-7.
2. Idolor ON, et al. Renal Involvement in Granulomatosis With Polyangiitis Increases Economic Health Care Burden: Insights From the National Inpatient Sample Database. *Cureus*. 2021 Jan 5;13(1):e12515. Doi: 10.7759/cureus.12515.
3. Parperis K., Abdulqader Y. Aortitis and pachymeningitis: an unusual combination in granulomatosis with polyangiitis (myeloperoxidase associated vasculitis). *BMJ Case Rep*. 2019;12(1).
4. Perez-Jacoiste Asín M.A, Charles P., Rothschild P.R., Terrier B., Brézin A., Mouthon L., Guillevin L., Puéchal X. Ocular involvement in granulomatosis with polyangiitis: A single-center cohort study on 63 patients. *Autoimmun. Rev.* 2019 Mar 4.
5. Toth I., Kaszas B., Horváth G., Piski Z., Bako P., Lujber L., Gerlinger I., Revesz P. Modern management of otologic consequences of Wegener's granulomatosis — a case report and review of the literature. *Orv. Hetil.* 2019;160(4):151-7.
6. Pagnoux C. Microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. In: *Pulmonary manifestations of systemic diseases*. ERS monograph. Wuyts WA, Cottin V, Spagnolo P, Wells AU, editors. Sheffield, England: European Respiratory Society; 2019: 153-72.
7. Kanecki K, Nitsch-Osuch A, Gorynski P, Tarka P, Bogdan M, Tyszko P. Epidemiology of granulomatosis with polyangiitis in Poland, 2011-2015. In: *Clinical medicine research. Advances in experimental medicine and biology*. Pokorski M, editor. Cham, Switzerland: Springer; 2018: 133-40.
8. Casal A, Diaz-Garel J, Pereiro T, Toubes ME, Ricoy J, Valdes L. Pulmonary vasculitis. *Journal of Thoracic Disease* 2018 Sep;10(9):5560-75.
9. Grygiel-Gorniak B, Limphaibool N, Perkowska K, Puszcze-wicz M. Clinical manifestations of granulomatosis with poly-angiitis: key considerations and major features. *Postgraduate Medicine* 2018 Sep;130(7):581-96.
10. Alba MA, Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of ANCA-associated pulmonary vasculitis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2018 Aug;39(4):413-24.
11. Claudel SE, Tucker BM, Kleven DT, Pirkle JL Jr, Murea M. Narrative review of hypercoagulability in small-vessel vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2020;5(5):586-599. doi: 10.1016/j.ekir.2019.12.018
12. Бекетова Т.В. Международные рекомендации по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. *Современная ревматология* 2019;13(1):19-25.
13. Шейх Ж.В., Сафонова Т.Д. Компьютерная томография в диагностике легочных поражений при системных васкулитах. *Практическая пульмонология* 2019;2:69-74.
14. Поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах (АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит). Ассоциация нефрологов России (<https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/02/ANCA.pdf>)