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

ФГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра урологии, андрологии и сексологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., доцент: Капсаргин Ф.П.

**РЕФЕРАТ**

Тема: Болезнь Ормонда (ретроперитонеальный фиброз забрюшинного пространства).

Мамонтов Артём Олегович

Клинический ординатор

Красноярск, 2019

**СОДЕРЖАНИЕ:**

1. Причины
2. Патогенез
3. Классификация
4. Симптомы болезни Ормонда
5. Осложнения
6. Диагностика
7. Лечение болезни Ормонда
8. Консервативная терапия
9. Оперативные вмешательства
10. Экспериментальные способы
11. Прогноз и профилактика
12. Цены на лечение

Болезнь Ормонда – это вариант мезинхимопатии, неспецифический фибросклеротический процесс, развивающийся в соединительной ткани забрюшинного пространства. Проявления обусловлены сдавлением мочеточников, сосудов и почек. Основные симптомы – поясничные и абдоминальные боли, дискомфорт в паховой области. В запущенных случаях присоединяется ХПН, наблюдаются отеки, тошнота, снижение диуреза. Диагноз подтверждают данные КТ, МРТ, ПЭТ и морфологического исследования, определения уровня IgG4. Лечение консервативное (гормонотерапия), при нарушении уродинамики – оперативное.

**Общие сведения:**

Забрюшинный фиброз впервые описал французский исследователь И. Альбарран в начале XX века, более объемную работу по изучению патологии провел американский уролог Д.К. Ормонд в 1948 году. Специалисты в сфере современной урологии рассматривают большинство случаев болезни как иммунозависимую системную патологию, ассоциированную с иммунными комплексами IgG4-СЗ, характеризующуюся тотальной или частичной воспалительной инфильтрацией органов и тканей плазматическими клетками. Именно они вырабатывают IgG4, что инициирует облитерирующий флебит и фибросклероз. Болезнь Ормонда – частный случай мезинхимопатии, аналогичные изменения регистрируются в других органах и системах. Патологию чаще диагностируют у мужчин старше 50 лет.

**Причины:**

Причины забрюшинного фиброза до настоящего времени остаются дискутабельными. Считается, что этиологические факторы провоцируют иммунный ответ, что способствует воспалительному поражению брюшины, исходом которого становится фиброз. Агрессивность патологии различается, причины вариативности неизвестны. Основным патогенетическим триггером называют повышенную экспрессию комплекса IgG4 плазматическими клетками. Болезнь Ормонда может быть вторичной, специалисты выделяют ряд состояний, которые потенциально приводят к ретроперитонеальному фиброзу:

Некоторые заболевания. Воспаление почек, мочеточников и других органов, прилегающих к забрюшинной клетчатке, может инициировать фиброзно-склеротические процессы. Злокачественные новообразования (рак прямой кишки, простаты, мочевого пузыря), инфекции (туберкулез, токсоплазмоз, бруцеллез) также провоцируют забрюшинный фибросклероз. Пиелоренальный рефлюкс, экстравазация мочи с растворенными антибиотиками играют особую роль в инфильтрации мочеточника и часто приводят к гидронефрозу.

Повреждение тканей. Травма живота, особенно с образованием забрюшинной гематомы, может осложниться лимфопролиферативными нарушениями плазматических клеток. Аналогичные изменения иногда потенцируют хирургические вмешательства: лимфаденэктомия, колэктомия, операции по поводу аневризмы аорты. Фиброз той или иной степени регистрируют после прохождения лучевой терапии на органах малого таза.

Прием ряда препаратов. Бромокриптин, гидралазин, метилдопа, производные спорыньи при длительном приеме вызывают склерозирующий забрюшинный гранулематоз. Некоторые специалисты в качестве причины патологии упоминают лечение высокими дозами антибиотиков и бета-адреноблокаторов. Ормонд был убежден, что фиброзно-склеротические разрастания становятся следствием реакции гиперчувствительности на лекарства или химические вещества.

К предрасполагающим факторам относят курение, воздействие асбеста. Наличие нескольких больных в пределах одной семьи указывает на возможную роль генетических факторов. У некоторых пациентов, страдающих фибросклерозом Ормонда, выявляют человеческий лейкоцитарный антиген HLA–B27 (иммуногенетический маркер), носительство которого свидетельствует о предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям, включая забрюшинный фиброз. Существуют и другие генетические ассоциации, повышающие вероятность патологии.

**Патогенез:**

По последним данным, в 50-75% болезнь Ормонда связана с присутствием плазматических клеток, продуцирующих IgG4. Патология чаще проявляется системно, аналогичные изменения тканей почти всегда выявляют в поджелудочной железе, лимфатических узлах, гипофизе. Наблюдается опухолевидный отек вовлеченных органов, лимфоплазматическая инфильтрация и фиброзно-склеротический процесс различной степени выраженности. Измененная клетчатка сдавливает мочеточник, крупные магистральные сосуды, лимфатические пути, реже – почки.

Забрюшинный фиброз как следствие злокачественных новообразований, составляет 8-10% от общего числа случаев болезни. Активному синтезу коллагена способствует десмоплазия (образование волокнистой соединительной ткани как ответ на присутствие раковых клеток в забрюшинном пространстве) либо первичная опухоль, например, лимфома, саркома или метастатические поражения из других органов: желудка, простаты, почек.

Инфильтрат состоит из многочисленных лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов, иногда нейтрофилов. Воспалительные клетки вкраплены в коллагеновые пучки, организованы узловыми скоплениями вокруг мелких сосудов. Патология классифицируется как связанная с IgG4 при наличии сториформного фиброза, инфильтрации эозинофилов, облитерирующего флебита. Тучные клетки находятся в дегранулированном состоянии, что согласуется с их активным участием в фиброзно-воспалительной реакции.

**Классификация:**

Забрюшинный фиброз может быть изолированным, связанным с аутоиммунными болезнями, или возникшим на фоне многоочагового фиброзно-воспалительного заболевания, ассоциированного с IgG4. Поражение чаще затрагивает оба мочеточника. Стандартизированные критерии для классификации ретроперитонеального фиброза отсутствуют, патология рассматривается в одном ряду с хроническим периаортитом, перианевризматическим фиброзом и воспалительными аневризмами брюшной аорты, которые имеют общие гистологические и клинические признаки. Формы ретроперитонеального фиброза:

Первичная (идиопатическая). Причина заболевания не может быть обнаружена. Системные аутоиммунные патологии, факт травматизации, онкологические процессы отсутствуют.

Вторичная. Есть связь с лекарственными препаратами, травмой, радиационным облучением. У 10% больных ретроперитонеальный фибросклероз обусловлен прогрессированием злокачественного новообразования.

IgG4- ассоциированная. Примерно половина случаев является симптомом относительно клинически гетерогенного заболевания, связанного с IgG4.

**Симптомы:**

Вначале в 60-90% случаев наблюдаются системные симптомы: слабость, анорексия, потеря веса. Клинические проявления развернутой формы многообразны, включают дискомфорт в поясничной области, животе и над лоном (70-90%). Боль обычно тупая, не изменяется в зависимости от положения тела, временно реагирует на нестероидные противовоспалительные средства. При поражении мочеточника имитирует почечно-мочеточниковую колику, для которой типичны резкая болезненность, положительный симптом поколачивания, рвота.

В 20% случаев компрессия нарушает нормальную перистальтику кишечника, провоцируя запоры. У 35% мужчин с болезнью Ормонда присутствуют тестикулярные боли, ретроградная эякуляция и эректильная дисфункция. К менее распространенным урологическим симптомам относят учащенное мочеиспускание, рези и примесь крови в моче. Повышение температуры до фебрильных цифр, потрясающий озноб и выраженные поясничные боли свидетельствуют о присоединении острого пиелонефрита.

Компрессия сосудов проявляется гидроцеле и варикоцеле (30%). Характерны жалобы на дискомфорт в промежности, чувство распирания мошонки. Сдавление нижней полой вены и лимфатических путей вызывает отеки нижних конечностей и хромоту у каждого десятого больного. При вовлечении почечных артерий возникает рено-сосудистая гипертензия. Повышение давления носит устойчивый характер. При существовавшей ранее гипертонии ее течение ухудшается. Высокое давление при постановке диагноза выявляют у трети пациентов.

**Осложнения:**

Осложнения заболевания весьма серьезны, связаны с высокой летальностью (10-20%). Сужение просвета мочеточников и их гипотония приводят к рецидивирующему пиелонефриту, гидронефротической трансформации почек (55-100%), хронической почечной недостаточности (40-90%). У 32% больных диагностируют атрофию почки, связано ли это с обструкцией мочеточника, стенозом почечной артерии или другими причинами – остается неясным. Часто после поражения одного мочеточника другой вовлекается в процесс в период от нескольких недель до нескольких лет.

Тромбоз глубоких вен и легочная эмболия – грозные осложнения венозной компрессии при синдроме Ормонда – встречаются редко, что обусловлено компенсаторными возможностями организма (формированием коллатеральных путей для оттока крови). При забрюшинном фибросклерозе могут поражаться брыжеечные и чревные артерии с развитием стеноза и ишемических осложнений, напоминающих брыжеечный васкулит. У 30% больных ретроперитонеальным фиброзом изменена грудная аорта, что может привести к ее аневризме.

**Диагностика:**

Аутоиммунное склерозирующее заболевание сложно заподозрить из-за многообразия жалоб. Изменения в анализах неспецифичны, встречаются при других патологиях. Нередко недообследованные пациенты получают неполноценное лечение у уролога или гастроэнтеролога, что ухудшает прогноз. Доказано, что на начальной стадии можно добиться ремиссии болезни с помощью исключительно консервативной терапии, поэтому специалисты считают приоритетным раннее выявление патологического процесса. Алгоритм обследования при забрюшинном фиброзе Ормонда включает:

Лабораторные анализы. Воспалительные маркеры (СОЭ, С-реактивный белок) выше нормы более чем у половины пациентов, но этот показатель не позволяет дифференцировать идиопатический и вторичный забрюшинный фибросклероз. Повышение уровня IgG4 сыворотки крови >135 мг/дл в сочетании с гистологическими признаками является основным критерием для подтверждения IgG4-СЗ. При всех формах патологии оценивают уровень мочевины, креатинина и СКФ для определения функциональной способности почек. Анализ мочи показывает низкий удельный вес, протеинурию, гематурию.

Визуализационные методики. МРТ и КТ – основные исследования при болезни Ормонда. Послойное сканирование помогает различить идиопатическую и вторичную формы фибросклероза. УЗИ проводят для подтверждения болезни на начальных стадиях, оценки степени гидронефроза, обнаружения аневризмы и дилатации аорты. Для улучшения визуализации используют контрастное вещество. В последние годы выполняют ПЭТ, которая выявляет скрытые опухолевые и инфекционные процессы.

Биопсию. При неоднозначных результатах инструментальных исследований и отсутствии ответа на стероидную терапию обосновано проведение биопсии. В качестве ограничения к исследованию рассматривают подозрение на опухолевый процесс с риском распространения раковых клеток. На ранних стадиях фиброза определяется гиперваскулярная ткань с периваскулярным лимфоцитарным инфильтратом, макрофаги с жировыми включениями. Для поздней стадии типична бессосудистая масса, лишенная клеточных структур.

Дифференциальную диагностику проводят с опухолями забрюшинного пространства, обструктивной уропатией другого генеза (при нефролитиазе, лучевых повреждениях, неспецифическом уретерите). Схожая картина наблюдается при воспалительных процессах клетчатки, посттравматических состояниях и новообразованиях мочеточника. Дифференциальный диагноз между идиопатическим, связанным с IgG4, и вторичным фибросклерозом имеет решающее значение, поскольку тактика ведения может кардинально различаться.

**Лечение:**

Лечебные мероприятия направлены на сохранение функциональной способности органов мочевыделения, предотвращение распространения патологического процесса на соседние структуры, облегчение или купирование неблагоприятных симптомов. Тактика лечения (консервативное или хирургическое с приемом лекарств) зависит от стадии ретроперитонеального фиброза. При отсутствии уропатии и выраженного сдавления сосудов возможна медикаментозная терапия с обязательным наблюдением (КТ, МРТ и УЗИ органов брюшной полости и почек, оценка СОЭ, уровня С-реактивного белка).

**Консервативная терапия:**

Консервативное лечение позволяет добиться положительной динамики у 80-83% пациентов. Эффект кортикостероидов обусловлен их противовоспалительным действием, способностью замедлять созревание соединительной ткани. Тамоксифен назначают при наличии противопоказаний к кортикостероидам или одновременно с гормональными средствами. Комбинация глюкокортикоидов с азатиоприном наиболее полезна при воспалении. Азатиоприн также применяют в качестве иммуносупрессивного препарата при неэффективности глюкокортикоидной терапии. Иммунодепрессант микофенолат угнетает синтез пурина и пролиферацию лимфоцитов.

**Оперативные вмешательства:**

Обструктивная уропатия с нарушениями уродинамики и тенденцией к гидронефрозу почек подразумевает решение вопроса об отведении мочи. Первичное лечение забрюшинного фиброза включает уретеролиз, латеральную или внутрибрюшинную транспозицию мочеточников, их изоляцию. Далее обязательно проводят курс противорецидивной терапии, позволяющий снизить вероятность рецидивирования с 50 до 10%.

Уретеролиз. Операция заключается в удалении фиброзной ткани, сдавливающей мочеточник. Не всегда обеспечивает удовлетворительный результат, поскольку уропатия вызвана не только компрессией, но и гипотонией мышечного слоя. Вмешательство выполняют открытым и лапароскопическим способом. Последний менее травматичен, его эффективность достигает 93,8%. Уретеролиз с окутыванием мочеточника большим сальником производят чаще и считают операцией выбора, что связано с меньшим количеством рецидивов (10%).

Манипуляции для восстановления оттока урины. Стентирование мочеточника используют как первичную помощь для восстановления уродинамики. После купирования воспаления возможно оперативное вмешательство. У пожилых пациентов, при выявлении противопоказаний и тяжелом состоянии, не позволяющем выполнить операцию, катетер типа стент может длительно функционировать с заменой по мере необходимости. Иногда выполняют чрескожную пункционную нефростомию – под контролем ультразвукового оборудования в лоханку устанавливают дренаж.

Инновационные методы. Описаны новые хирургические методики: уретеролиз и обертывание мембранными дышащими тканями, иссечение мочеточника и реанастомоз, почечная аутотрансплантация. Уропатию разрешают посредством баллонной дилатации – эндоурологическим способом вводят баллон, а затем под визуальным контролем расширяют его в нужном участке мочеточника. Результативность перечисленных вмешательств вариативна.

**Экспериментальные способы:**

В последнее время начали применять эффективные экстракорпоральные методы терапии, основанные на выведении из крови болезнетворных и токсичных субстанций. Существует несколько вариантов: плазмаферез, лимфоцитаферез (отдельное извлечение лимфоцитарных клеток), каскадная фильтрация плазмы. Хорошие результаты получают при перфузии жидкой части крови через носитель, отсекающий соответствующие антитела.

Из новых лекарственных препаратов, обеспечивающих улучшение при идиопатических и IgG4-связанных патологиях, выделяют ритуксимаб (моноклональные антитела, полученные методом генной инженерии). Его назначают в качестве монотерапии или в комбинации с кортикостероидами. Ритуксимаб используют в профилактических целях по достижении ремиссии. Крупные рандомизированные исследования не проводилось, подходы к терапии во многом находятся на стадии разработки.

**Прогноз и профилактика:**

Если болезнь диагностирована на ранней стадии с условием адекватной терапии, прогноз благоприятный. Гидронефроз и хроническая болезнь почек ухудшают исход. Улучшение функции почек происходит за 14-18 дней, далее пациенты подлежат тщательному наблюдению: сначала каждые три месяца, если нет отрицательной динамики – 1 раз в полгода. Забрюшинный фиброз, инициированный опухолевыми заболеваниями, имеет неблагоприятный прогноз с летальностью в течение полугода.

Профилактические мероприятия для предотвращения идиопатических форм заболевания не разработаны. Для предупреждения вторичного забрюшинного фиброза следует отказаться от курения, придерживаться здорового образа жизни. Недопустим прием лекарственных препаратов с превышением рекомендованных дозировок и длительности терапии, самолечение. Ранее обращение к специалисту при появлении неприятных симптомов, прохождение полной диагностики значительно увеличивает шансы на благоприятный исход – лечению лучше поддаются острые формы фиброза или существующие не более 6 месяцев.

Литература

1. Диагностика новой нозологической группы: IgG4-ассоциированное системное заболевание/ Седышев С. Х., Васильев В.И., Ковригина А.М.// Научно-практическая ревматология. Сборник материалов II конгресса ревматологов России – 2011.

2. Заболевание, связанное с IgG4: характеристика группы больных и терапия ритуксимабом/ Седышев С.Х., Васильев В.И. и др.// Лікарю-практику – 2013 - №52.

3. Ритуксимаб для идиопатического и IgG4-связанного забрюшинного фиброза/ Медицина (Балтимор) – 2018 - №97.

Источник: https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija\_urology/Ormond