

Рецензия
На реферат Юровской К.С.

На тему: «Гранулематоз Вегенера»

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, что обуславливает актуальность данной проблемы. Содержание реферата соответствует современным представлениям по данной проблеме, хорошо подход к ведению пациентов с гранулематозом Вегенера. Литература соответствует теме реферата.

Врач-нефролог Зубкова О.В. / Зубкова

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

Реферат на тему: Гранулематоз Вегенера

**Выполнила: ординатор кафедры внутренних
болезней №2 с курсом ПО
Юровская К.С.**

г.Красноярск, 2019год

Гранулематоз (синдром) Вегенера - (гранулема злокачественная, гранулематоз неинфекционный некротический)

Гигантоклеточный гранулематозно-некротический системный васкулит с избирательным в начале болезни поражением верхних и нижних дыхательных путей и легких, а в последующем и почек (В.А. Насонова, 1988).

Первое описание ГВ относится к 1931 году. Н. Klinger и F. Wegener (1936, 1939) выделили заболевание как самостоятельный синдром с характерной триадой признаков: 1) некротизирующий гранулематозный васкулит ВДП; 2) гломерулонефрит; 3) системный некротизирующий васкулит с поражением артерий мелкого калибра и венозного русла.

Этиология и патогенез

Идиопатический синдром. Предполагается иммунная патология.

1. Прямое воздействие гипотетического этиологического фактора без участия иммунопатологических реакций.
2. Клеточный или гуморальный иммунный ответ на аутоантиген или чужеродный антиген.
3. Образование ЦИК с фиксацией их в стенке сосуда. Происходит активация комплемента, который путем хемотаксиса действует на ПМЯЛ. Последние проникают в просвет сосуда, нарушают проницаемость сосудистой стенки, выделяют лизосомальные ферменты, что приводит к некрозу стенки сосуда, окклюзии просвета.

Большое значение имеет реакция ГЗТ с формированием гранул в стенках сосудов вследствие взаимодействия CD4+-Т-клеток и макрофагов в ответ на неизвестный АГ. Возрастные изменения стенок сосудов могут способствовать "представлению" какого-либо тканевого АГ, за которым в норме не осуществляется иммунный надзор.

В результате взаимодействия с АГ сенсибилизированные лимфоциты выделяют лимфокины, которые угнетают миграцию макрофагов и концентрируют их в местах скопления АГ. Последние высвобождают лизосомальные ферменты, повреждают сосудистую стенку, образуют гранулемы и гигантские клетки.

4. Иммунное поражение стенки сосуда вплоть до некроза сопровождается нарушением микроциркуляции, повышением агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляцией с развитием тромбозов и синдрома ДВС.

Патологоанатомические изменения

При биопсии воспаленных тканей носа и носоглотки - гранулематозные изменения с наличием эпителиоидных клеток, клеток Лангханса, гигантских клеток инородных тел, значительных повреждений сосудов, измененных эритроцитов, а также лейкоцитов разной стадии деструкции. При биопсии легких и кожи - периваскулярные воспалительные экссудаты и отложения фибрина в мелких артериях, капиллярах и венах. Биопсия почки - признаки очагового и сегментарного гломерулонефрита разной степени выраженности, иногда в сочетании с некротизирующим васкулитом. При иммунохимическом исследовании биоптатов почек - обширные отложения фибрина в кровеносных сосудах и клубочках; это указывает на частичную активацию одного из ФСК - фактора Хагемана. Обнаруживаются также ИК, осаждаемые компонентом C1q комплемента. Электронная микроскопия выявляет наличие на БМ плотных субэпителиально расположенных отложений, что тоже указывает на участие ИК-механизма в патогенезе заболевания.

Клиника

Средний возраст больных около 40 лет (по данным Р. Беркоу - любой возраст), соотношение женщин к мужчинам 1:1 (по данным Р. Беркоу, 1997 - 1:2).

1. Общие проявления: лихорадка, общая слабость, похудание, артралгии и (или) миалгии, реже артриты.
2. Поражение ВДП: наблюдается у 90 % больных и характеризуется ринитом с язвенно-некротическими изменениями слизистой оболочки придаточных пазух, гортани, трахеи (упорный насморк с серозно-сукровичными выделениями, боли в области

придаточных пазух, носовые кровотечения, возможна перфорация носовой перегородки, деформация носа по типу седловидной, серозно-гнойный средний отит).

3. Поражение легких наблюдается у более 80 % больных (кашель с гнойно-сукровичной мокротой, кровохарканье, пневмонии со склонностью к распаду и образованию полостей в легких). У 1/3 больных рентгенологические признаки могут не сопровождаться клиническими проявлениями легочной патологии.
4. Поражение почек - быстро прогрессирующий гломерулонефрит у 2/3 больных со значительной протеинурией, гематурией, нарушением функции почек, сопровождающихся уремией и гипертензией.
5. Язвенно-некротическое поражение кожи (более 40 % больных), костно-хрящевого скелета, полиморфная кожная сыпь.
6. Полиартралгии, реже артриты.
7. Поражение других органов и систем. Глаза поражаются в 15 % случаев - эписклерит, периорбитальная гранулема с экзофтальмом и потерей зрения вследствие ишемии зрительного нерва. ПНС - в 15 % асимметричная полинейропатия. Сердце - у 5 % больных перикардит. Поражение миокарда или коронарных артерий, а также ЖКТ не характерно. Сравнительно редко поражается ЛА, ЛУ, половые органы.

Выделяют две формы - локализованную и генерализованную. При локализованной форме поражаются преимущественно ВДП (или глаза): затрудненное носовое дыхание, упорный насморк с неприятным запахом, скопление кровянистых корок в носу, носовые кровотечения, осиплость голоса; перечисленные симптомы то затухают, то обостряются. При генерализованной форме имеют место лихорадка различной выраженности, ознобы и поты, полиморфные сыпи и геморрагии, надсадный приступообразный кашель с гнойно-кровянистой мокротой, картина пневмонии с склонностью к абсцедированию и появлению выпота, нарастание легочно-сердечной недостаточности, симптомы поражения почек (протеинурия, гематурия, почечная недостаточность), возможны артриты, артралгии и миалгии, анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, ускорение СОЭ. Может быть хондрит ушных раковин, ИМ вследствие васкулита, асептический менингит и признаки гранулематозного поражения ЦНС

У ряда больных поражение ВДП, легких, ПНС, почек развивается в отсутствие гломерулонефрита. Такие случаи относят к ограниченному варианту ГВ. Следует подчеркнуть, что выделение клинических вариантов ГВ условно, так как преимущественно поражение того или иного органа может быть лишь стадией прогрессирования болезни.

В течение болезни выделяют 4 стадии:

- I. Риногенный гранулематоз (гнойно-некротический, язвенно-некротический риносинусит, назофарингит и ларингит с деструкцией костной и хрящевой перегородки, глазницы).
- II. Легочная стадия - распространения процесса на легочную ткань.
- III. Генерализованное поражение - изменение ДП, легких, почек, ССС, ЖКТ (афтозный стоматит, глоссит, диспептические расстройства).
- IV. Терминальная стадия - почечная и сердечно-легочная недостаточность, приводящая к гибели в течение года от начала болезни.

Диагностика

Примерно 25 % больных в начальной стадии не имеют признаков поражения почек или легких и только у 50 % больных ГВ диагностируется в первые 3-6 месяцев от начала болезни, а у 7 % это заболевание не диагностируется даже в течение 5-16 лет от появления первых клинических симптомов.

- нормохромная анемия, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз
- ускорение СОЭ, повышение уровня С-рп, коррелирующие с активностью заболевания. Может быть обнаружен РФ в 50 % случаев (неспецифический маркер активности ГВ)

- уровень сывороточных Ig в пределах нормы, повышение содержания ЦИК, гипокомплементемия; появление АТ к мембране клубочков не характерно
- антинейтрофильные цитоплазматические антитела - у 40-99 % больных. Специфичность антител к протеиназе (кАНЦА) для диагностики ГВ достигает 98 %, однако чувствительность колеблется 33-99 %. АНЦА обнаруживаются у 30-40 % больных с ограниченными или генерализованными формами ГВ в период ремиссии, у 70-80 % больных в период активности и у 80-99 % с активным генерализованным ГВ (Т.В. Бекетова, 1995). Имеются данные, что повышение титров АНЦА может предшествовать появлению клинических признаков обострения
- биопсия легких (биопсия придаточных пазух малоинформативна) - открытая биопсия инфильтративных или полостных образований
- биопсия почек позволяет определить степень их поражения, что крайне важно для раннего выявления почечной патологии

Классификационные критерии диагноза ГВ (Leavitt R.Y. et al, 1990)

Критерий	Определение
1. Воспаление носа и полости рта	Язвы в полости рта, гнойные или кровавистые выделения из носа
2. Изменения при рентгенологическом исследовании легких	Узелки, инфильтраты или полости
3. Изменения мочи	Микрогематурия (>5 Эр в п/з) или скопления Эр в осадке мочи
4. Биопсия	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или периваскулярном или экстравазальном пространстве

2 критерия и более обладают специфичностью 92 % и чувствительностью 88 %. Решающее значение имеет биопсия. При отсутствии последней или при наличии сложности выполнения, неинформативность полученных данных - вводится дополнительный критерий - *кровохарканье* (чувствительность 87 %, специфичность 93 %).

Дифференциальная диагностика.

Генерализованный вариант.

- заболевания с легочно-почечным синдромом: УП (исключается по данным биопсии кожных высыпаний, локализации поражений сосудов, эозинофилия не типична для ГВ, а для полиартрита не характерно гранулематозное воспаление тканей носа и легких), микроскопический полиартериит, синдром Churg-Straus, синдром Гудпасчера, геморрагический васкулит, СКВ (АНАТ, LE-кл, снижение уровня комплемента), стрептококковая пневмония с гломерулонефритом, подострый БЭ в фазе сосудистого поражения почек (полож. посевы крови, изменчивые кардиальные шумы)
- ангиоцентричные иммунопролиферативные заболевания: лимфоматоидный гранулематоз, ангиоцентрическая злокачественная лимфома
- заболевания с гранулематозом: гранулема срединной линии головы, саркоидоз, берриллиоз, туберкулез, системные микозы, сифилис, проказа
- СПИД
- подострый экстракапиллярный гломерулонефрит (при преимущественном поражении почек)

Локальный и ограниченный вариант.

- инфекции ВДП (микобактериозы, микозы, гельминтозы, актиномикоз, сифилис), опухоли (сквамозная карцинома, экстранодальная лимфома), ингаляционное воздействие ЛВ (кокаин)
- гранулематозные инфекции легких (микобактериозы, микозы) могут сочетаться с васкулитом и некрозом, биопсия легких должна проводиться только после получения отрицательных результатов культурального исследования.

Лечение

1. Применение циклофосфамида.

В/венно в дозе 5-10 мг/кг в течение 2-3 дней, а при необходимости 7 дней с последующим переходом на прием внутрь по 1-2 мг/кг в течение 2-3 недель, затем в поддерживающей дозе 50-25 мг в день в течение до 1 года и более (В.А. Насонова). Р. Беркоу (1997) рекомендует быстрые в/венные инфузии однократных доз через каждые 2-3 недели. Необходим контроль ОАМ, для профилактики геморрагического цистита - обильное питье 2,5-3 л жидкости в сутки.

Противопоказания: агранулоцитоз, непереносимость препарата, сепсис.

Е.Н. Семенкова (1988) рекомендует сочетанное применение циклофосфамида и преднизолона. Способ введения циклофосфамида зависит от остроты заболевания, в острой фазе препарат вводится в/венно. При достижении клинического эффекта - нормализации температуры, уменьшении или исчезновении инфильтратов легких, нормализации функции почек и снижении протеинурии, гематурии, нормализации гемоглобина, замедлении СОЭ - больные переводятся на интермиттирующий прием препарата (по 200 мг каждые 1-3 дня) с постепенным снижением дозы преднизолона до поддерживающей.

Консервативное лечение

Рекомендуется для индукции ремиссии (3-6 мес) назначение преднизолона перорально. Комментарий: преднизолон назначается в дозе 1-2 мг в сутки в течение 4-х недель с последующим снижением дозы до 0,3-0,7 мг/кг в течение 6-8 недель.

- Рекомендуется для индукции ремиссии (3-6 мес) применение преднизолона для перорального приема сочетать с пульс-терапией метилпреднизолоном 40. Комментарий: метилпреднизолон применяется в дозе 20-30 мг/кг/введение в течение 3-х последовательных дней
- Рекомендуется для индукции ремиссии (3-6 мес) применение преднизолона для перорального приема и пульс-терапии метилпреднизолоном сочетать с с пульс-терапией циклофосфамидом или циклофосфамидом для перорального приема.

Комментарий: для индукции ремиссии предпочтительно внутривенное введение циклофосфамида. Циклофосфамид для перорального приема назначают в дозе 2,0 мг/кг в сутки в течение 2-3 месяцев. Циклофосфамид для пульс-терапии применяют в дозе 0,5-0,75 мг/м² 1 раз в 2 недели или 500-1000 мг/м² (максимально 1,2 г) ежемесячно в течение 6 месяцев, или в дозе 15 мг/кг (максимально 1 г) каждые 2 недели трижды, а затем каждые 3 недели.

- Рекомендуется в сочетании с циклофосфамидом применение ко-тримоксазола. Комментарий: ко-тримоксозол применяется перорально в дозе 5 мг/кг массы тела/сут для профилактики пневмоцистной пневмонии.

- Рекомендуется для индукции ремиссии при поражении легких (геморрагический альвеолит) и быстро прогрессирующем поражении почек применение преднизолона перорально и пульс-терапии метилпреднизолоном (см. выше) сочетать с проведением ежедневного плазмафереза, терапией иммуноглобулином человеческого нормальным ж, вк (ВВИГ) и ГИБП – ритуксимабом*или инфликсимабом. Комментарий: плазмаферез проводится в течение 5 или 10 дней; ВВИГ применяется в дозе 2 гр/кг на курс; ритуксимаб - 375 мг/м² на введение 1 раз в неделю внутривенно в течение 4 последовательных недель или 750 мг/м² поверхности тела дважды с интервалом 14 дней; инфликсимаб - в дозе 5 мг/кг на введение внутривенно дважды в месяц. Предпочтительно применение ритуксимаба. Введение иммуноглобулина и ГИБП осуществляется после окончания курса плазмафереза.

Рекомендуется в сочетании с ритуксимабом и циклофосфамидом применение котримоксазола ж, вк. Комментарии: ко-тримаксозол применяется перорально в дозе 5 мг/кг массы тела/сут для профилактики пневмоцистной пневмонии.

- Рекомендуется для индукции ремиссии при раннем локализованном варианте без поражения почек применение метотрексата.

Комментарии: метотрексат применяется в дозе 15 мг/м² (0,5-1 мг/кг) подкожно еженедельно.

- Рекомендуется при неэффективности глюкокортикоидов, неэффективности и/или непереносимости циклофосфамида для индукции ремиссии применение преднизолона перорально и пульс-терапии метилпреднизолоном сочетать с проведением ежедневного плазмафереза, терапией иммуноглобулином человеческого нормальным (ВВИГ) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) - ритуксимабом* или инфликсимабом*.

Комментарии: (см. выше).

- Рекомендуется для сосудорасширяющего, антиагрегантного и ангиопротективного действия применение аналога естественного простагландина E1- алпростадил*. Комментарии: алпростадил вводят внутривенно в дозе 3-6 мкг/кг/час в течение 12 часов. Длительность терапии составляет 14-28 дней. Во избежание развития нежелательных явлений (резкое снижение АД, экстрасистолия, тахи-, брадикардия) введение препарата необходимо осуществлять под контролем ЭКГ (монитор).

- Рекомендуется применение низкомолекулярных гепаринов. Комментарии: низкомолекулярные гепарины применяются в дозах 65-85 МЕ/кг массы тела в сутки подкожно под контролем анти-Ха активности. Уровень анти-Ха в плазме крови должен быть в пределах 0,2-0,4 МЕ анти-Ха/мл. Максимальный допустимый уровень 1,0-1,5 МЕ анти-Ха/мл.

- Рекомендуется применение антикоагулянта непрямого действия – варфарина. Комментарии: варфарин назначается перорально после завершения терапии низкомолекулярными гепаринами с целью профилактики тромботических осложнений.

Дозу препарата контролируют по уровню МНО. Рекомендуемый коридор международного нормализованного отношения составляет 2,0-3,0.

- Рекомендуется применение антиагрегантов: ацетилсалициловой кислоты ж, вк или дипиридамола. Комментарии: ацетилсалициловая кислота применяется в дозе 1-2 мг/кг 1 раз в день перорально, дипиридамол - 2,5 мг/кг дважды в день перорально.

- Рекомендуется для поддержания ремиссии (от 24 мес до 3 лет) применение преднизолона перорально в сочетании с азатиоприном.

Комментарии: преднизолон применяют в дозе 0,2–0,3 мг/кг орально в сочетании с азатиоприном ж, вк *per os* в дозе 2-3 мг/кг в день.

Лечение азатиоприном начинают через 3-5 дней после окончания лечения циклофосфамидом для перорального приема или через 10 дней – циклофосфамидом для в/в введения.

У некоторых пациентов возможно проведение продленного курса лечения ритуксимабом.

- Рекомендуется для поддержания ремиссии применение преднизолона в дозе 0,2-0,3 мг/кг также в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² (0,5-1 мг/кг) подкожно (максимально – 30–40 мг/нед) еженедельно или лезфлуномидом* в дозе 0,6 мг/кг перорально ежедневно или микофенолата мофетиллом* ж в дозе 600 мг/м² 2 раза в день. Комментарии: иммунодепрессант для поддержания ремиссии подбирается эмпирически в зависимости от его эффективности и переносимости.

- Рекомендуется продолжение приема антиагрегантов: ацетилсалициловой кислоты или дипиридамола. Комментарии: ацетилсалициловая кислота применяется в дозе 1-2 мг/кг 1 раз в день перорально; дипиридамол - 2,5 мг/кг 2 раза в сутки перорально.

- Рекомендуется в случае развития серьезного обострения на фоне поддерживающей терапии однократное в/в введение циклофосфамида ж, вк в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном, ежедневным плазмаферезом в течение 5 или 10 дней. Применением ВВИГ ритуксимаба или инфликсимаба. Комментарии: циклофосфамид применяется в дозе 750-1000

мг/м2 внутривенно, метилпреднизолон в дозе 15-30 мг/кг (максимально 1 гр) внутривенно в течение 3-х дней; ВВИГ в дозе 1-2 гр/кг на курс, ритуксимаб в дозе 375 мг/м2 на введение внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель или 750 мг/м2 поверхности тела дважды с интервалом 14 дней; инфликсимаб – в дозе 5 мг/кг на введение внутривенно дважды в месяц.

• Рекомендуется при развитии легких обострений и нестойкой ремиссии переключение на препараты (иммунодепрессанты) второй линии: метотрексат или циклоспорин или микофенолата мофитил*. Комментарий: метотрексат применяется в дозе 15 мг/м2 (0,5-1 мг/кг) подкожно еженедельно циклоспорин ж - 3,5-5 мг/кг в сутки перорально, микофенолата мофитил* - 600 мг/м2 2 раза в сутки перорально.

Препарат, мг/сутки	Длительность, месяцы								
	1	2	3	4	5	6	7-12	13-18	19-24
Преднизолон	60	40	30	20	20	20	15	10	10
Азатиоприн								150	150
Циклофосфамид	200	150	100	100	100-75	100-75	100-75		

По данным G. Hoffman (1992), в связи с возможностью рецидива лечение циклофосфамидом следует продолжать не менее 2-3 лет, а глюкокортикоиды можно отменить через 12-24 месяца. При быстро прогрессирующих формах показана пульс-терапия циклофосфамидом.

В независимых исследованиях было показано, что пульс-терапию не следует применять у больных с тяжелым быстро прогрессирующим варианте ГВ.

При непереносимости циклофосфамида, а также при отсутствии тяжелого поражения почек и легких можно проводить сочетанную терапию *метотрексатом* (20 мг в неделю) и *преднизолоном*.

Показана эффективность лечения *циклоспорином* (W. Gross, 1994).

Имеются сообщения о положительном эффекте лечения *человеческим донорским поливалентным иммуноглобулином* (Е.Н. Семенова, О.Г. Кривошеев, 1995).

Для профилактики инфекционных осложнений со стороны ВДП - *триметоприм* (160-480 мг/сут)/*сульфаметаксозон* (800-2400 мг/сут)

2. Плазмаферез и гемосорбция.

Рекомендуются при острых формах гранулематоза Вегенера, плохо поддающихся лечению иммунодепрессантами, особенно при быстро прогрессирующем течении с поражением почек и непереносимостью цитостатиков.

Прогноз

При отсутствии лечения - средняя продолжительность жизни 5 мес. Причины смерти: ДН, почечная недостаточность, интеркуррентные инфекции. Сочетанная терапия циклофосфаном и ГЛК приводит к ремиссии в 4 года у 93 % больных, а некоторых до 10 лет (Семенова Е.Н., 1989).

Список литературы

1. Гринштейн Ю.И. Васкулиты.- Красноярск: ИПК «Платина», 2001.- 2-4 с.
2. Казимирко В.К., Иваницкая Л.Н., Кутовой В.В., Силантьева Т.С. Лечение гранулематозных васкулитов (лекция) // Семейна медицина. – 2010.- №1.- С.12-18
3. Насонова В.А., Насонов Е.Л. (ред.). Системные васкулиты. В кн.: Рациональная фармако-терапия ревматических заболеваний: Рук. для практикующих врачей. - М.: Литтерра, 2003. - 507 с.
4. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Баранов А.А. и др. Иммунологические методы оценки активности некротизирующих васкулитов (гранулематоз Вегенера и микроскопического полиартериита) с поражением почек // Терапевтический архив, 1996.- Т.68,N 6.-С.50-52.