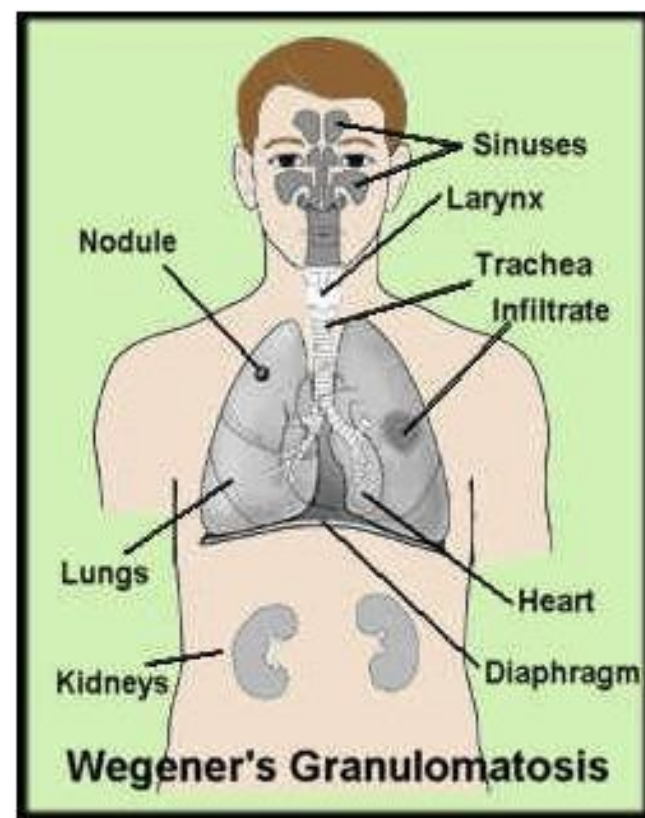


Гранулематоз Вегенера

Гранулематоз Вегенера

- быстро прогрессирующее заболевание невыясненной этиологии, ассоциированное с выработкой аутоантител (антител к цитоплазме нейтрофилов) и характеризующееся сочетанным воспалительным поражением нескольких органов (чаще всего лёгких и почек, а также верхних дыхательных путей, органов зрения и слуха), в основе которого лежит васкулит мелких сосудов с образованием гранулём.



Гранулематоз Вегенера

```
graph TD; A[Гранулематоз Вегенера] --- B[Локальный вариант  
(язвенно-некротический ринит, синусит, ларингит или гранулемы глазницы)]; A --- C[Ограниченный вариант  
(изменения в легких наряду с поражением верхних дыхательных путей или глаз)]; A --- D[Генерализованный вариант  
(поражение легких, верхних дыхательных путей, почек)];
```

Локальный вариант
(язвенно-некротический ринит, синусит, ларингит или гранулемы глазницы)

Ограниченный вариант
(изменения в легких наряду с поражением верхних дыхательных путей или глаз)

Генерализованный вариант
(поражение легких, верхних дыхательных путей, почек)

Эпидемиология

- Заболеваемость встречается достаточно редко 8-12 на 1000000.
- Заболеванию может начаться в любом возрасте.
- Около 15% больных моложе 19 лет, дети болеют редко. Несколько чаще болеют мужчины

Этиология

- Этиология гранулематоза Вегенера остается неизвестной. Предполагают ряд теорий возникновения заболевания:
- 1. Инфекционная теория. При бактериологическом исследовании обращает на себя внимание совпадающее по времени повышение концентрации возбудителя в культуральных средах с клиническими признаками обострения заболевания, что позволяет с высокой долей вероятности отнести золотистый стафилококк к возможным триггерам, вызывающим гранулематоз Вегенера

Этиология

2. Вирусная теория. Известно, что гепатит С может индуцировать криоглобулинемический васкулит, морфологически схожий с изменениями в органах как при гранулематозе Вегенера.
- Особое внимание среди триггеров уделяют ВИЧ-инфекции. Изменения при некротизирующих васкулитах во многом повторяют инфекционные

Патогенез

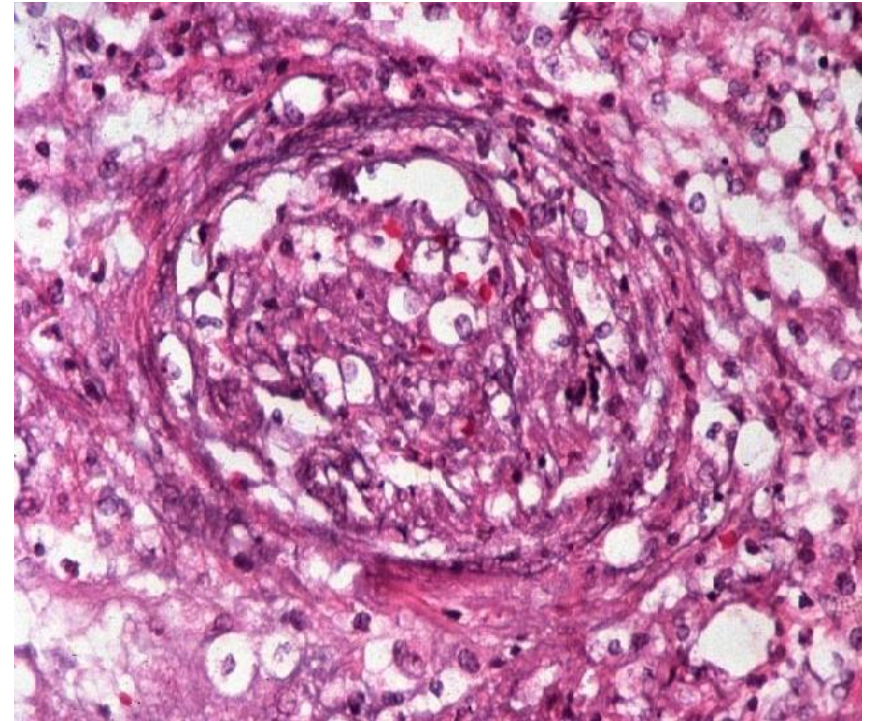
- Имеется определенная генетическая предрасположенность- заболевание связано с наличием антигенов гистосовместимости HLA B7, B8 и DR2.
- Поражение верхних дыхательных путей наводит на мысль об аллергической реакции на какой-нибудь антиген- экзогенный или эндогенный, свойственный дыхательным путям. В патогенезе гранулематоза Вегенера имеет значение гиперреактивность гуморального звена иммунитета: повышение сывороточного и секреторного IgA, IgG и IgE, обнаруживается РФ, ЦИК IgG аутоантитела.

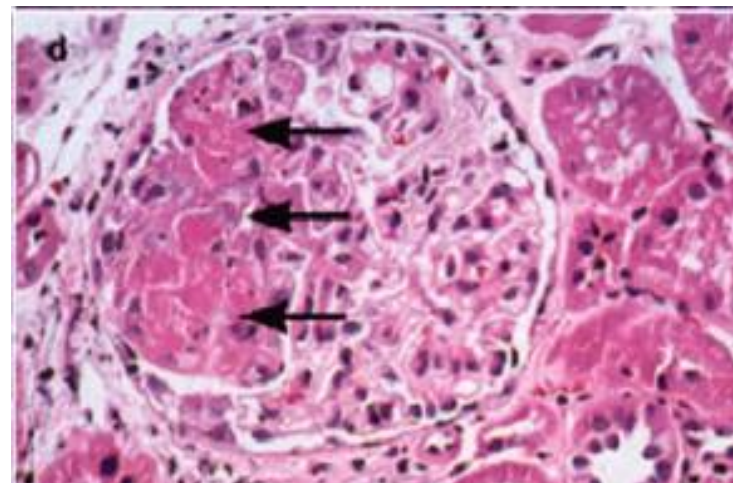
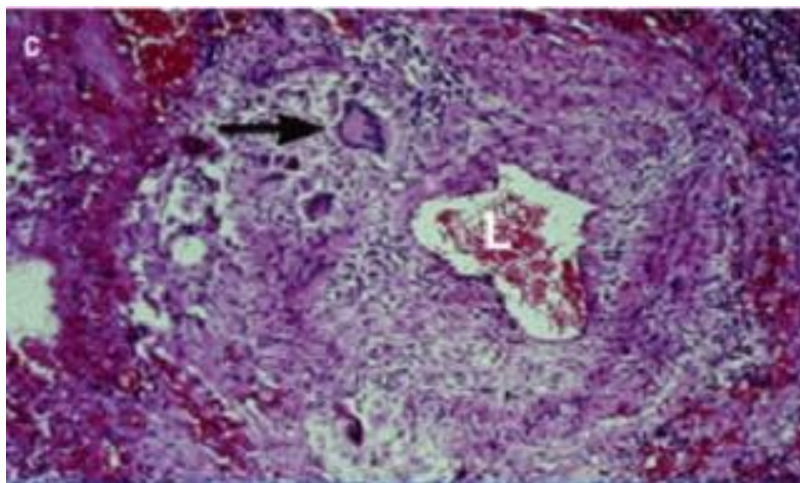
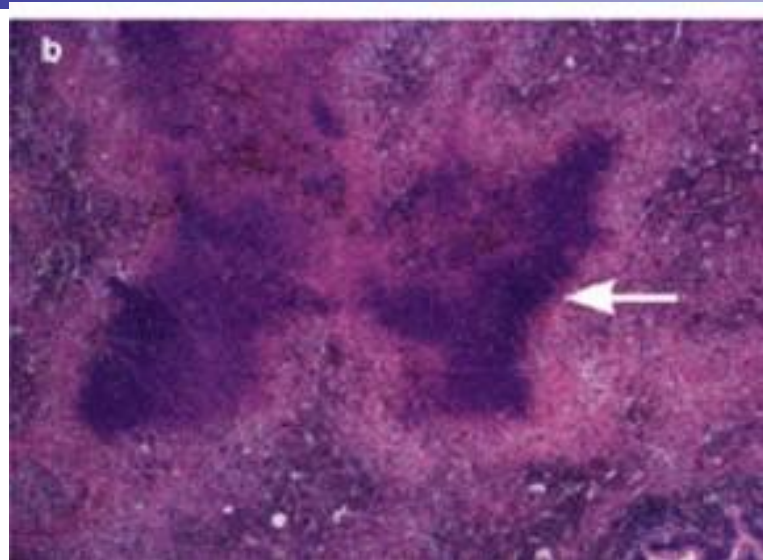
Патогенез

- У некоторых больных в крови и сосудистой стенке выявляются иммунные комплексы. Гранулемы с большим числом гигантских многоядерных клеток, особенно в легких, могут быть проявлением аллергической реакции замедленного типа либо реакции на инородное тело, но прямых доказательств нет.
- У большинства больных имеются антитела к цитоплазме нейтрофилов, преимущественно к протеазе-3. Как и для других васкулитов, четких доказательств их этиологии нет.

Гистологические изменения

- Триада:
 1. некротизирующий ангиит (воспаление гиподермальных и дермальных кровеносных сосудов)
 2. асептический некроз
 3. гранулематозная реакция





При гистологическом исследовании выявляются признаки ангиита с деструктивными изменениями В ткани легких вокруг стенок сосудов встречаются гранулемы, состоящие из эпителиальных клеток, гистиоцитов и гигантских клеток. Мелкие очаги некроза.

Клиническая картина

- Триада симптомов:
- 1. Некротизирующие гранулематозные процессы в верхних и нижних дыхательных путях или во всей дыхательной системе;
- 2. Очаговый гломерулонефрит с некрозом и тромбозом отдельных отрезков петли клубочка и гранулематозные процессы в почечном клубочке;
- 3. Генерализованный очаговый некротизирующий васкулит (с поражением артерий и вен), как правило в легком.

Общие симптомы:

- Болезнь начинается остро или подостро с общих или местных проявлений. К общим относят лихорадку до 38-39 °С, миалгии, артралгии, реже кожные изменения в виде сосудистой пурпуры или язвенно-некротизирующего васкулита кожи.

Поражение глаз

При гранулематозе Вегенера воспалительный процесс затрагивает в основном белочную и радужную оболочку глаз. Нередко развитие увеита, иридоциклита, эписклерита, склерита, приводящих к перфорации и слепоте. Возможно образование периорбитальной гранулёмы и экзофтальма



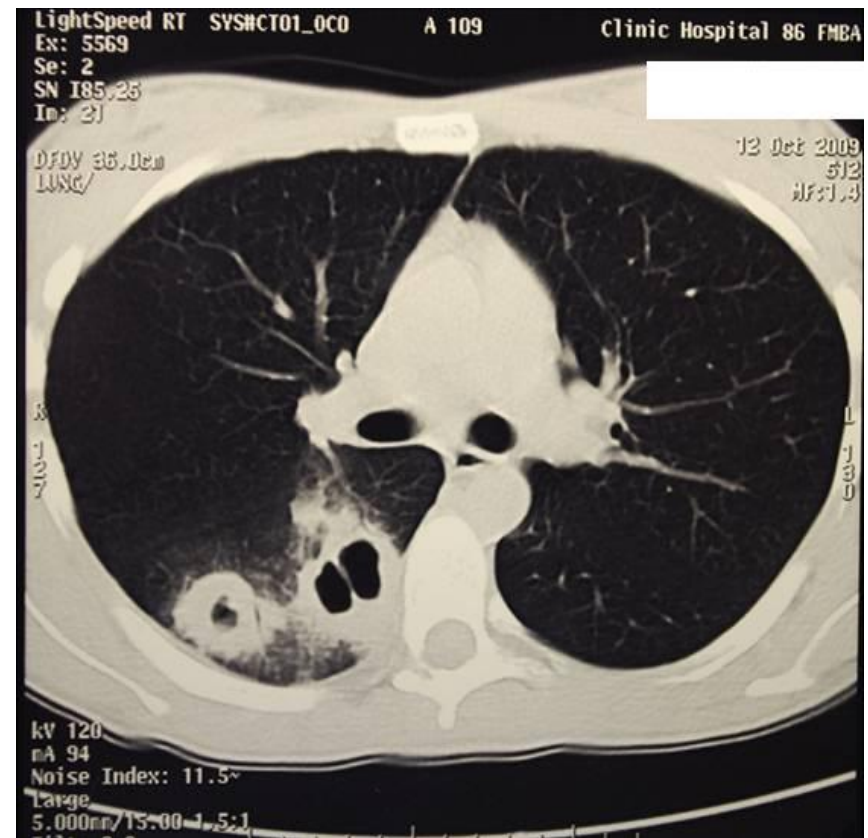
Поражение верхних дыхательных путей, ротовой полости и органов слуха

Проявляется в виде упорного насморка с гнойно-геморрагическим отделяемым. В последующем развивается изъязвление слизистой оболочки. Возможна перфорация перегородки с развитием седловидной деформации носа. Помимо язвенно-некротического ринита возможно поражение трахеи, гортани, придаточных пазух носа, слуховых труб и ушей. Нередко возникает язвенный стоматит. Иногда встречается резистентный к консервативному и хирургическому лечению мастоидит.



Поражение лёгких

В легких образуются гранулемы, нередко распадающиеся, что приводит к кровохарканию и развитию дыхательной недостаточности. У 1/3 пациентов гранулёмы клинически ничем себя не проявляют. Возможно развитие плеврита, аускультативно проявляющегося шумом трения плевры. Также может наблюдаться выпотной плеврит



- **Поражение кожи**

Наблюдается кожный васкулит с язвенно-геморрагическими высыпаниями.

- **Поражение нервной системы**

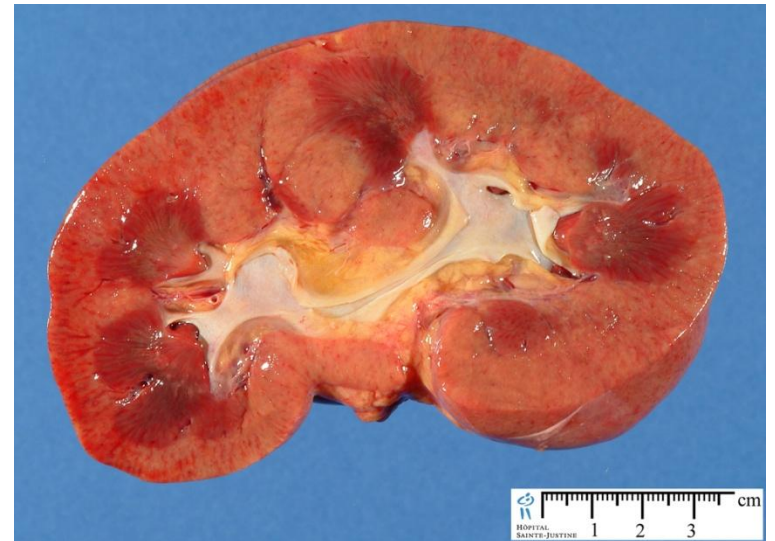
Протекает в виде асимметричной полинейропатии.

- **Поражение почек**

Одной из излюбленных локализаций гранулематоза Вегенера являются почечные клубочки. Возникающий гломерулонефрит проявляется гематурией, массивной протеинурией, нередко имеет быстро прогрессирующее течение и приводит к быстро нарастающей почечной недостаточности.

- **Поражение оболочек сердца**

Проявляется в виде различных видов перикардита. Поражение миокарда и эндокарда нехарактерно



- ***В клиническом анализе крови выявляются*** увеличенная СОЭ, лейкоцитоз, эозинофилия, сдвиг лейкограммы влево за счет палочкоядерных форм, метамиелоцитов и миелоцитов, нормохромная анемия.
- Как правило, выявляются резко положительные биохимические острофазовые реакции, гипер-а²- и гамма-глобулинемия. Могут выявляться LE-клетки (редко), противоядерные антитела, ревматоидный фактор, у большинства больных определяются повышенные уровни IgG и A, значительное снижение уровня комплемента. При поражении почек возникают массивная протеинурия, гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия, азотемия.

Диагностика

1. Анамнез и физикальное обследование

Диагностика гранулематоза Вегенера требует комплексного анализа особенностей клинической картины и течения болезни. Нередко на ранних стадиях болезни проводится антибактериальное лечение в связи с **ошибочными диагнозами «бактериальный синусит», «пневмония», «туберкулёз лёгких»,** и неэффективность антибиотиков в таких ситуациях рассматривается как один из важных клинических аргументов в пользу системного васкулита. В случае диагностики на ранней стадии «ревматоидного» или «реактивного» артрита необходимо обращать внимание на малую эффективность лечения НПВП и низкими дозами глюкокортикоидов, не предотвращающими, как правило, прогрессирования локальных и системных проявлений болезни.

Диагностика

2. Лабораторные исследования

Клинический анализ крови важен для оценки воспалительной активности (**СОЭ, лейкоцитоз**). С этой же целью определяют значения **фибриногена и СРБ**, также фактора Виллебранда, **эндотелина-1** и других маркёров **эндотелиальной дисфункции**.

Из иммунологических исследований ключевая роль принадлежит определению антител к цитоплазме нейтрофилов. Известны две главные разновидности этих антител: преобладающие по частоте среди больных гранулематозом Вегенера **антитела к протеиназе-3** и реже выявляемые антитела к **миелопероксидазе**.

Большое значение имеет лабораторная оценка функции жизненно важных органов, в первую очередь почек: определение **креатинина и электролитов сыворотки**, расчёт СКФ, контроль показателей общего анализа мочи.

Диагностика

3. Инструментальные исследования

Золотым стандартом для подтверждения диагноза васкулита остаётся **гистологическое исследование поражённой ткани** (слизистой оболочки носа, ткани лёгкого, кожи или почки, грануляционной ткани орбиты глаза), получаемой в ходе оперативных вмешательств или путём биопсии, с обнаружением фибриноидного некроза и воспаления стенки сосудов в сочетании с периваскулярными и экстравазальными гранулёмами.

Для диагностики анатомических изменений во внутренних органах (особенно лёгких), в орбите, придаточных пазухах носа и в гортани, а также для обнаружения активного воспалительного процесса широко используются методы лучевой и радиоизотопной диагностики: **рентгенография, КТ, МРТ, сцинтиграфия с галлием-67 и позитрон-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой.**

Лечение

- Эффективно назначение комбинированной терапии: кортикостероиды, иммунодепрессанты. Начальная доза кортикостероидов — до 1 мг/кг преднизолона в сутки. Из группы иммунодепрессантов применяются циклофосфан (наиболее эффективный), азатиоприн, 6-меркаптопурин, хлорамбуцил. Циклофосфан вводится внутривенно от 4 до 15 мг/кг с последующим назначением препарата внутрь в дозе 1—2 мг/кг в сутки. Курс лечения — от 6 до 30 мес (в среднем 18 мес). Контроль картины крови должен проводиться 2 раза в неделю.
- В последние годы в лечении больных гранулематозом Вегенера применяется плазмаферез.
- Тяжелое течение и неэффективность лечебных мероприятий являются показанием для проведения двусторонней нефрэктомии (и спленэктомии) с последующей трансплантацией почки.
- При присоединении вторичной инфекции (бактериальной, микотической) — соответствующая антибактериальная или антимикотическая терапия.
- В комплекс лечения включаются витамины; стимуляторы кроветворения; переливания крови, лейкоцитарной и тромбоцитарной массы; симптоматическое лечение.

Прогноз

- В настоящее время свыше 80% больных гранулематозом Вегенера живут более 5 лет. Тем не менее, несмотря на увеличение долгосрочной выживаемости, ремиссия с полным исчезновением проявлений болезни достижима лишь у небольшой части больных, и у многих пациентов отмечаются рецидивы — 1 и более. Отдалённые осложнения могут возникать из-за необратимого рубцевания в местах повреждения тканей (например, почечная недостаточность или подсвязочный стеноз гортани). Как правило, рецидивы протекают легче, чем первоначальные проявления заболевания, и представляют меньшую угрозу для жизненно важных органов. Тем не менее, возможны и такие рецидивы, при которых в процесс вовлекаются важные органы и происходит дальнейшее повреждение тканей.

