

# **Носовые кровотечения при системных заболеваниях соединительной ткани (Вегенера)**

Выполнила: Латыпова Г.Р. Л-607 А группа.

# Носовые кровотечения

Кровотечение из носа (epistaxis) – симптом, возникающий при нарушении целостности сосудов полости носа, околоносовых пазух, носоглотки. А также при кровотечении из сосудов полости черепа.



# Эпидемиология

- Носовые кровотечения по частоте возникновения занимают первое место среди спонтанных кровотечений и служат одним из наиболее распространенных показаний для госпитализации.
- Среди больных преобладают лица пожилого и зрелого возраста, преимущественно мужского пола.
- Характерна сезонная зависимость с увеличением пика заболеваемости в ноябре и феврале и со спадом в июле-августе. Этиологическая структура от сезона не зависит.

# Классификация НК (В.М. Тимошенко, А.Н. Мамаев)

## **I. Кровотечения обусловленные местными деструктивно-некротическими процессами ЛОР органов:**

### 1. Новообразования:

а) доброкачественные (гемангиомы, ангиофибромы, папилломы)

б) злокачественные (саркомы, рак)

### 2. Гранулемы и язвы:

а) при инфекционных поражениях (туберкулез, сифилис)

б) при системных заболеваниях соединительной ткани (гранулематоз Вегенера)

## **II. Кровотечения травматического происхождения:**

- 1) повреждения сосудов при травмах, ранениях (резаные, огнестрельные);
- 2) повреждения крупных сосудов при оперативных вмешательствах.

## **III. Кровотечения, обусловленные аномалией и поражением сосудов:**

- 1) врожденные вазопатии и мезенхимальные дисплазии:
  - а) наследственная телеангиэктазия (б-нь Рандю-Ослера);
  - б) синдром Марфана;
  - в) локальный ангиоматоз;
  - г) синдром Казабаха-Мерритт
  - д) каротидно-кавернозные соустья и аневризмы ВСА и других артерий.

2)приобретенные поражения сосудов:

а)атеросклероз;

б)артериальные гипертензии;

в)васкулиты;

г)ангиопатии.

#### **IV. Кровотечения, обусловленные дефектами сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза:**

1)Тромбоцитопении (аутоимунные, вторичные);

2)Тромбоцитопатии (тромбастения Гланцманна, синдром Бернара-Сулье, лекарственные, при гемобластозах);

3)Болезнь Виллебранда.

## **V. Кровотечения, обусловленные дефектами коагуляционного гемостаза и фибринолиза:**

- 1) наследственные коагулопатии (Гемофилия А, В, С, дисфибриногенемия);
- 2) приобретенные коагулопатии (обусловленные патологией печени, дефицит К-витаминзависимых факторов II, VII, IX, X, ДВС-синдром, при лечении гепарином);
- 3) аномалии фибринолиза, обусловленные применением фибринолитических препаратов

# Классификация

## ● По локализации:

- 1) Передние;
- 2) Задние.

## По объему кровопотери:

- 1) Незначительное;
- 2) Легкое (до 200 мл);
- 3) Умеренное (200-500 мл);
- 4) Тяжелое (более 500 мл).

## ● По клиническому течению:

- 1) Однократные;
- 2) Рецидивирующие (повторяющиеся в ограниченном временном интервале, нарушающие общее состояние пациента, требующие лечения в условиях ЛОР-стационара);
- 3) Привычные (повторяющиеся несколько раз в год на протяжении длительного времени, не приводящие к серьезным нарушениям в организме пациента).

# Клиника

- Переднее носовое кровотечение очевидно. Заднее носовое кровотечение может быть бессимптомным или постепенно проявляться тошнотой, кровавой рвотой, меленой.
- Незначительный объем кровопотери до нескольких десятков мл не приводит к развитию каких либо патологических сдвигов.
- При дальнейшей кровопотере больные жалуются на слабость, шум, звон в ушах, мелькание мушек перед глазами, жажду, головокружение, тахикардию.
- При нарастании кровопотери до 15-20% ОЦК появляются тахикардия, снижение АД, одышка, акроцианоз.
- Потеря свыше 20% ОЦК приводит к развитию геморрагического шока (потеря сознания, снижение АД, нитевидный пульс, олиго-, анурия)

# Диагностика носовых кровотечений

- Оценка гемодинамических показателей (АД, пульс, СМАД);
- Лабораторные исследования: (клинический анализ крови, гематокрит)
- Исследование сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза (АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, МНО);
- Биохимическое исследование (общий белок, билирубин, мочевины, глюкоза);
- R-исследование черепа, ОГК;
- Серологические, иммунофлуоресцентные методы.

Из системных заболеваний соединительной ткани поражение ЛОР-органов наблюдается при гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиартериите и синдроме Черджа-Стросс (системные васкулиты).

# Системные васкулиты

Системные васкулиты – группа болезней, при которых ишемия и некроз тканей возникают вследствие воспаления кровеносных сосудов.

Клинические проявления васкулитов зависят от типа, размера и локализации пораженных сосудов, а также активности системного воспаления.

# Эпидемиология

- Распространенность системных васкулитов колеблется от 0,4 до 14 и более случаев на 100 тысяч населения.
- Системные васкулиты относятся к числу относительно редких заболеваний. Но в последние годы отмечается тенденция к увеличению их распространенности.
- Системные васкулиты чаще встречаются у мужчин, могут развиваться в любом возрасте, преимущественно в 40-50 лет.
- Этиология большинства первичных системных васкулитов неизвестна.

# Классификация системных васкулитов

## **Поражение сосудов крупного калибра:**

- ✓ Гигантоклеточный артериит;
- ✓ Артериит Такаясу;

## **Поражение сосудов среднего калибра:**

- ✓ Узелковый периартериит;
- ✓ Болезнь Кавасаки;

## **Поражение сосудов мелкого калибра:**

- ✓ Гранулематоз Вегенера;
- ✓ Синдром Черджа-Стросс;
- ✓ Микроскопический полиангит;
- ✓ Пурпура Шёнлейн-Геноха;
- ✓ Эссенциальный криоглобулинемический васкулит;
- ✓ Кожный лейкоцитокластический васкулит.

● **Микроскопический полиартериит** – некротизирующий васкулит с небольшим количеством или отсутствием иммунных депозитов, поражающий преимущественно мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы), в клинической картине которого доминируют явления некротизирующего гломерулонефрита и легочные капилляриты.

● **Синдром Черджа-Стросс** – гранулематозное воспаление, вовлекающее дыхательный тракт, связанное с астмой и эозинофилией и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды.

# Гранулематоз Вегенера

Гранулематоз Вегенера – гранулематозное воспаление с вовлечением респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды (капилляры, венулы, артериолы, артерии), с развитием некротизирующего гломерулонефрита.

# Этиология и патогенез

- Причины заболевания неизвестны. Считается, что в основе заболевания лежит генетическая предрасположенность (наличие антигенов гистосовместимости HLA B7, B8, DR2) , реализующаяся в заболевание под воздействием факторов среды. Наибольшее значение среди данных факторов отдают инфекционным агентам: *Staphylococcus aureus*, вирусам (ЦМВ, Эпштейна-Барр)
- В основе гранулематоза Вегенера лежат разнообразные нарушения клеточного и гуморального иммунитета. В сыворотке больных обнаруживаются антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), реагирующие с определенными ферментами нейтрофилов. Эти антитела рассматриваются как вероятный патогенетический фактор заболевания. Важную роль в развитии васкулита и гломерулонефрита играют нейтрофилы. Инфильтрация нейтрофилами клубочков почек – морфологический признак гломерулонефрита. Ферменты, освобождающиеся при дегрануляции нейтрофилов, обладают способностью повреждать базальную мембрану клубочков.

# Классификация

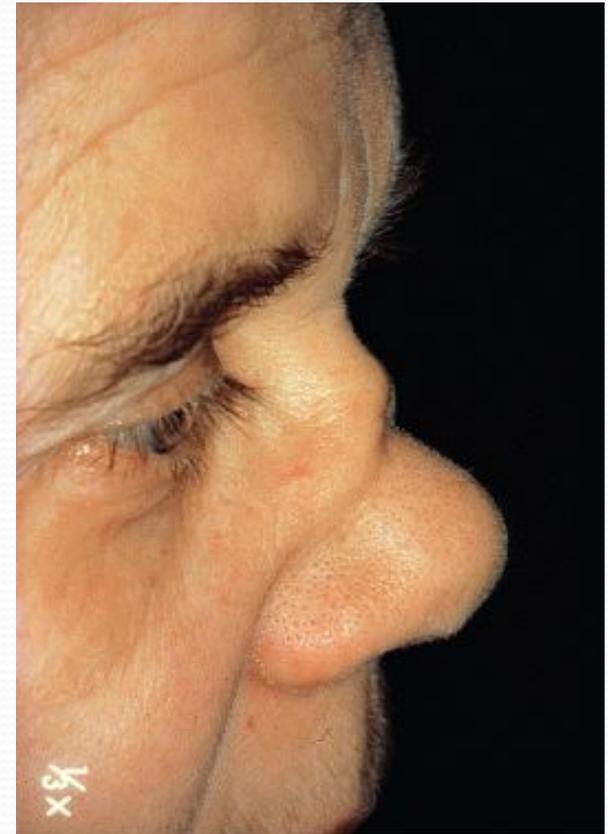
В зависимости от вовлечения в процесс различных органов выделяют три формы:

- **локальную** – изолированное поражение верхних дыхательных путей, глаз или органа слуха;
- **генерализованную** – с характерной триадой поражения: верхние дыхательные пути, легкие и почки;
- **ограниченную** – поражение различных органов с вовлечением в процесс легких при отсутствии изменений в почках.

# Клинические проявления

- **Поражение носа:**

Устойчивая ринорея, гнойно-кровянистые выделения из носа, носовое кровотечение, затруднение носового дыхания, сухие корки в полости носа, ухудшение обоняния, перфорация носовой перегородки, формирование «седловидной» деформации носа.



# Клинические проявления

## **Синусы носа:**

Синусит с рентгенологическими признаками разрушения костей.

## ● **Орган слуха**

Снижение слуха вследствие гранулематозного воспаления среднего уха, разрушение височных костей, в том числе сосцевидного отростка с развитием тугоухости, снижение слуха вследствие облитерирующего и оссифицирующего лабиринтита.

# Клинические проявления

**Полость рта:** Гиперпластический гингивит, язвы языка и полости рта, повреждения неба.

**Орган зрения:** Конъюнктивит, склерит, передний увеит, гранулематоз орбиты (псевдотумор).



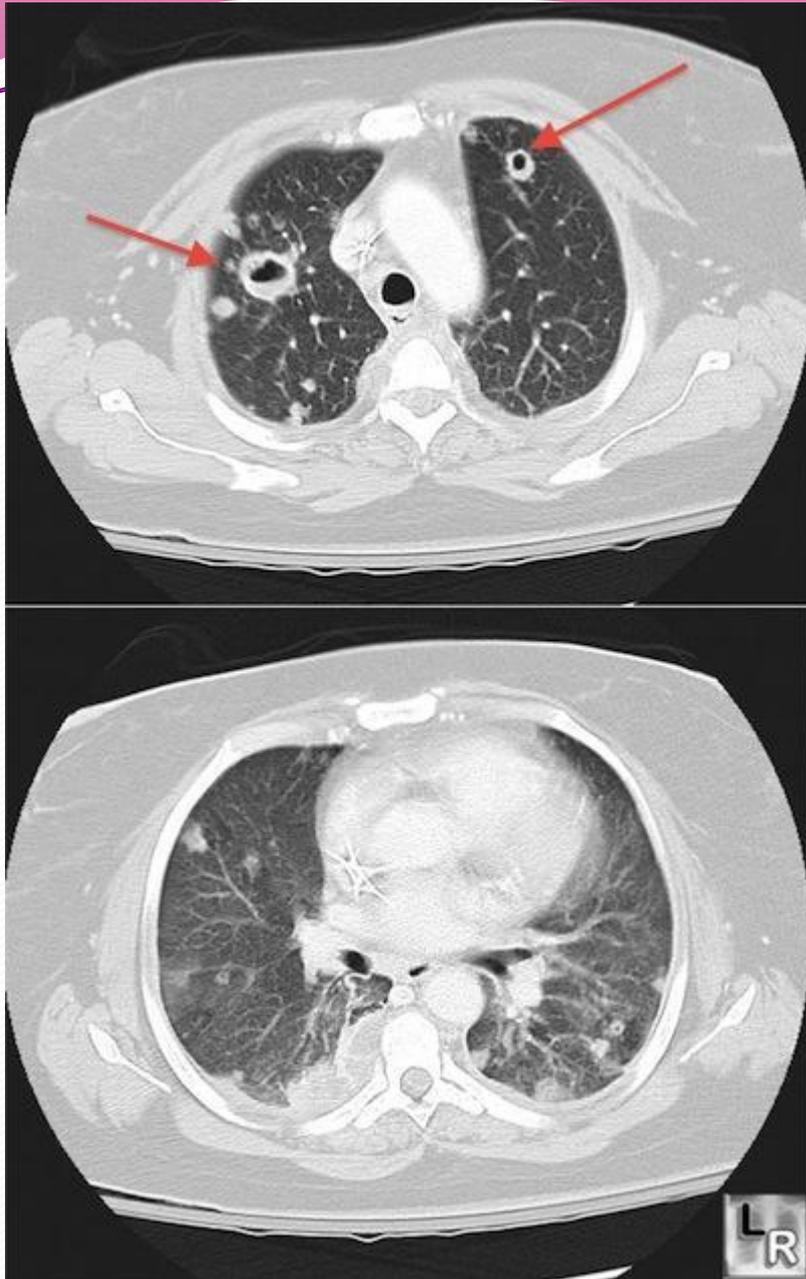
# Клинические проявления

- **Глотка, гортань и трахея:**

Боль в горле, охриплость голоса, стридорозное дыхание, субглоточный стеноз.

**Легкие:**

Кашель, боль в грудной клетке, одышка, кровохарканье. Присоединение диффузного альвеолита с массивным легочным кровотечением. Развитие вторичной бронхиальной астмы при поражении бронхов.



- КТ грудной клетки. Визуализируются полости с толстой неровной стенкой. Изначально это узелковое образование в лёгком, в котором происходит распад и как следствие образуется полость.

# Клинические проявления

- **Сердце:**

Перикардит, эндокардит, миокардит. Редко поражение митрального или трехстворчатого клапана с формированием порока. При коранорите развивается болевой и безболевой инфаркт миокарда. Возможно формирование гранулемы в проводящей системе сердца с развитием нарушений ритма сердца (АВ блокада, мерцание предсердий)

# Клинические проявления

## **ЖКТ:**

Редко васкулит мезентериальных сосудов, возможны инфаркты селезенки. Образование гранулем в стенке желудка имитирует опухоль. Поражение поджелудочной железы проявляется острым и хроническим панкреатитом. Ишемический энтерит с развитием ЖК кровотечения, перфорации стенки кишки.

# Клинические проявления

- **Почки:** Гломерулонефрит (васкулит сосудов малого калибра почек)
- **Кожа:** Пальпируемая пурпура, подкожные узлы (кожные внесосудистые некротические гранулемы) располагаются на разгибательных поверхностях локтей, язвы, папулы, везикулы.



# Клинические проявления

## **Суставы:**

Мигрирующие артралгии или полиартрит (крупных и мелких суставов) без развития стойкой деформации.

## **ПНС:**

Периферические мононевриты

## **ЦНС:**

Поражается редко. Клиника хронического менингита. Интрацеребральное или субарахноидальное кровоизлияние.

# ИССЛЕДОВАНИЯ

- ОАК: нормохромная анемия, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз, не более  $18 \cdot 10^9/\text{л}$ , повышение СОЭ и СРБ.

Отмечается корреляция между уровнем СРБ и активностью заболевания;

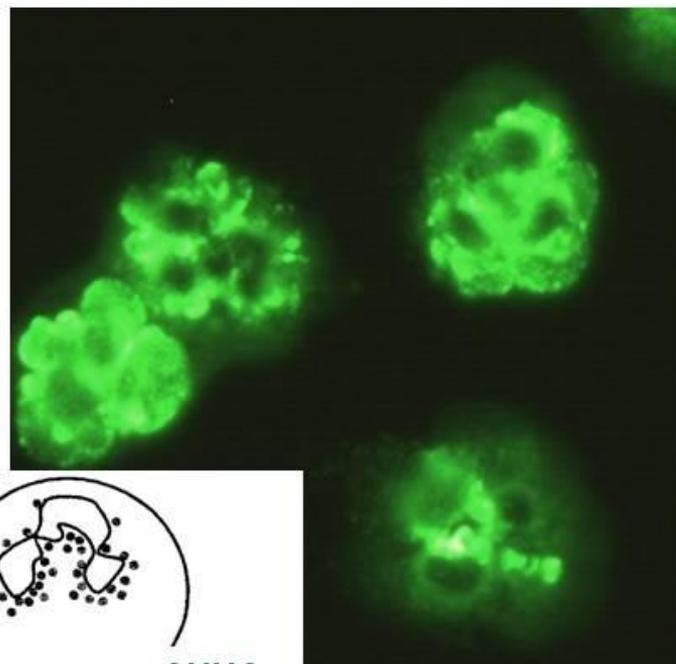
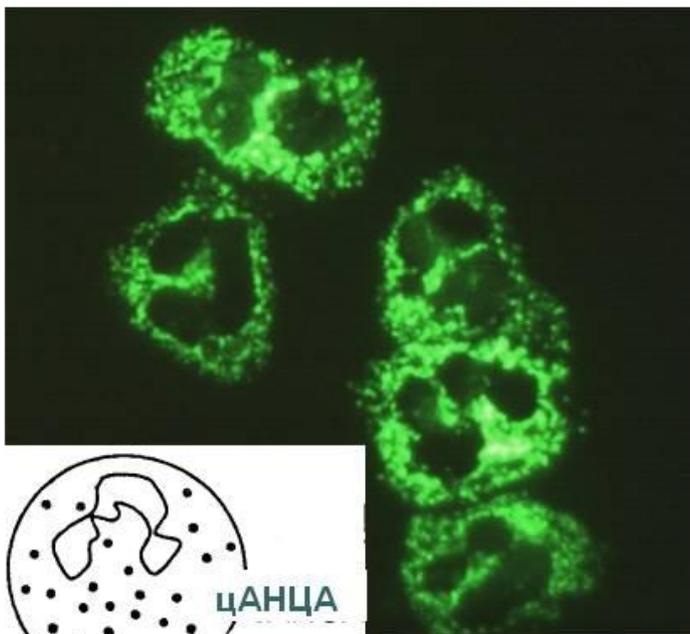
- Биохимический анализ крови: неспецифические изменения;
- Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) – специфичность 88-100%, чувствительность 28-50% в начальную фазу болезни, до 92% у больных с генерализованным васкулитом.
- Морфологическое исследование пораженного органа (гранулематозное воспаление, некроз);
- Рентгенография легких (инфильтраты, деструкция с образованием полостей);
- КТ и МРТ

# Антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА)

- Антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) – представляют собой неоднородную группу антител, образующихся на различные белки/ферменты цитоплазмы нейтрофилов и моноцитов.
- В качестве антигенов АНЦА выступает ряд ферментов содержащихся в азурофильных гранулах нейтрофилов. Известны две главные разновидности этих антител: антитела к протеиназе 3 и антитела к миелопероксидазе.
- Выявление положительных результатов при исследовании на указанные АНЦА позволяет предположить диагноз. Однако, титры этих антител зачастую слабо коррелируют с активностью заболевания и никогда не должны использоваться в качестве единственного метода оценки иммуносупрессивной терапии.

- В настоящее время для выявления АНЦА широко используются методы иммунофлюоресценции и иммуноферментного анализа.
- Отрицательные тесты АНЦА не исключают диагноз ГВ.
- При флюоресцентной микроскопии для обнаружения АНЦА можно отметить несколько типов свечения цитоплазмы клеток. Выделяют два основных типа свечения АНЦА - цитоплазматический и перинуклеарный .
- Цитоплазматический тип АНЦА (цАНЦА) получил название благодаря флюоресценции гранул, локализующихся в цитоплазме клетки между долями ядра лейкоцита. При выявлении преринуклеарного типа свечения (пАНЦА), свечение как бы очерчивает доли ядра лейкоцита, оставляя неокрашенным ядро клетки.

# Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА)



● Было бы ошибкой ставить знак равенства между положительным тестом на АНЦА и диагнозом ГВ, не выполнив дальнейших серологических и гистологических исследований.

● АНЦА могут выявляться не только при васкулитах. Их обнаруживали в сыворотке больных с язвенным колитом и болезнью Крона, а также у здоровых родственников этих больных и в сыворотке больных с бактериальным эндокардитом, ревматоидным артритом и системной красной волчанкой.

# Классификационные критерии гранулематоза Вегенера

- 1) воспаление носа и полости рта: язвы в полости рта; гнойные или кровянистые выделения из носа;
- 2) изменения в легких при рентгенологическом исследовании: узелки, инфильтраты или полости в легких;
- 3) Изменения мочи: микрогематурия ( $>5$  эритроцитов в п/з)
- 4) Биопсия: гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве.

Наличие у больного 2 или более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88%, специфичностью 92%.

# Лечение

## ● Цели терапии:

- 1) Достижение клинико-лабораторной ремиссии;
- 2) Снижение риска обострения;
- 3) Предотвращение необратимого поражения жизненно важных органов;
- 4) Увеличение продолжительности жизни.

## ЦИКЛОФОСФАМИД

- 1-2 мг/кг/сут (перорально) в течение 10-14 дней с последующим снижением в зависимости от содержания лейкоцитов в периферической крови.
- Общая длительность лечения не менее 12 мес после достижения полной ремиссии. Затем дозу препарата постепенно снижают в течение 2-3 мес по 25-50 мг.
- Подбор дозы: содержание лейкоцитов не ниже  $3,0-3,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , а нейтрофилов –  $1,0-1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ . В начале лечения целесообразно контролировать содержание лейкоцитов через день, а после стабилизации их количества – не реже 1 раза в 2 недели.

## АЗАТИОПРИН

- Используется для поддержания ремиссии при некротизирующих васкулитах.
- Оптимальная доза 1-3 мг/кг/сут; поддерживающая доза 50 мг в день.

## МЕТОТРЕКСАТ

- Доза препарата 12,5-17,5 мг в неделю.
  - В сочетании с ГКС при ГВ без быстро прогрессирующего нефрита и тяжелого поражения легких.
- В связи с высокой частотой (96%) прогрессирования заболевания монотерапия ГКС не используется.

## **МОФЕТИЛА МИКОФЕНОЛАТ**

- 2 г/сут для поддержания ремиссии.

## **ЛЕФЛУНОМИД**

- 40 мг/сут в сочетании с 10 мг/сут преднизолона для поддержания ремиссии.

## **КО-ТРИМОКСАЗОЛ/ТРИМЕТОПРИМ**

- 160/800 мг 2 раза в день для поддержания ремиссии при ограниченных формах (поражение ЛОР-органов). При генерализованной форме ГВ неэффективно применение ни в качестве монотерапии, ни в сочетании с преднизолоном.

## **ПЕНТОКСИФИЛЛИН**

- Применяется при вазоспастическом и ишемическом синдромах, поражениях кожи и почек.

# Прогноз

5-летняя выживаемость составляет более 75%.  
Наиболее частыми причинами летальных исходов являются интеркуррентные инфекции, дыхательная и почечная недостаточность, сердечно-сосудистые катастрофы, злокачественные новообразования.

# Список использованной литературы

1. Клинические рекомендации. Ревматология: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей/ под ред. Е.Л. Насонова. – 2-е издание., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010.
2. Клинические рекомендации. Оториноларингология / под ред. В.Т. Пальчуна, А.И. Крюкова – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2011.
3. Косяков С.Я. Носовое кровотечение. Учебное пособие. С.Я. Косяков, И.Б. Анготоева, А.В. Курлова. – Москва 2012.
4. Внутренние болезни: учебник с компакт диском/под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова – 2-е издание., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010.
5. Сигидин Я.А. Диффузные болезни соединительной ткани: (систем. Ревматические заболевания)/ Я.А. Сигидин, Н.Г. Гусева, М.М. Иванова – 2-е издание., испр. и доп. – М.: Медицина–2004.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства – 16-е издание., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство новая волна» – 2010.