

«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра оториноларингологии лечебного факультета

Гранулематоз Вегенера

Заведующий кафедрой – профессор Крюков Андрей Иванович

Клинический

разбор

Работу выполнила студентка 1.611 А группы

Лечебного факультета. Очной формы обучения

Мирошниченко Софья Александровна

Гранулематоз Вегенера -гигантоклеточный гранулематозно-некротический системный васкулит с выборочным поражением верхних и нижних дыхательных путей, легких и почек.

Этиология заболевания неизвестна!

Как пусковой механизм имеют значение:

- хронические инфекции носоглотки;
- микробный или вирусный фактор (ОРВИ, переохлаждения, вакцинации, антибиотикотерапии, туберкулез)

Предполагается участие вирусов (ЦМВ, вируса Эпштейна–Барр). Выявлена связь рецидивов с персистенцией Staphylococcus aureus в носоглотке.

Эпидемиология

- Ежегодно выявляется 8 случаев на 1000000.
- ГВ развивается у лиц среднего возраста (35–45 лет), чаще мужчины(в 2 раза)
- Дети болеют редко.
- В основном представители европейской расы.

ПАТОГЕНЕЗ

Нарушения иммунитета, клеточного и гуморального

Образование антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител (АНЦА): против протеиназы-3(ПРЗ) – сериновая протеаза компонент первичных гранул нейтрофилов и моноцитов(ПРЗ –АНЦА)

Образование гранулем связывают с нарушением клеточного иммунитета. Образование гранулем является характерным для ГВ

В крови повышается: содержание сывороточных и секреторных иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), может определяться ревматоидный фактор.

Образуются ЦИК с фиксацией их в стенке сосуда. Происходит активация комплемента, который путем хемотаксиса действует на полиморфноядерные лейкоциты. Лейкоциты проникают в просвет сосуда, нарушают проницаемость сосудистой стенки, выделяют лизосомальные ферменты, что приводит к некрозу стенки сосуда, окклюзии просвета.

Наличие эндогенных этиологических факторов с вероятным действием экзогенных причин может привести к развитию гранулематоза Вегенера.

Характеризуется триадой:

❖ Поражение верхних дыхательных путей

❖ Поражение легких

❖ Поражение почек (гломерулофрит)

Классификаци

Выделяют 2 формы **Я локализованную и генерализованную.**

Болезнь включает 4 стадии:

I) Риногенная (гнойно-некротический, язвенно-некротический риносинусит, назофарингит, ларингит, деструкция костной и хрящевой перегородки носа, глазницы).

II) Легочная стадия. Распространение процесса на легочную ткань.

III) Генерализованное поражение. Изменение дыхательных путей, легких, почек, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта (афтозный стоматит, глоссит, диспепсические расстройства).

IV) Терминальная стадия. Почечная и сердечно-легочная недостаточность, приводящая к гибели больного.

Поражение верхних дыхательных путей выявляется у 90% больных и проявляется:

- *ринитом с язвенно-некротическими изменениями* слизистой оболочки придаточных пазух, гортани;
- упорный насморк с серозно-сукровичными выделениями;
- боль в области придаточных пазух;
- *носовые кровотечения*, возможны перфорация носовой перегородки,
- *деформация носа по типу седловидного*;
- серозно-гнойный средний отит.



● При эндоскопии

*Поражение легких наблюдается
у 80% больных.*

- кашель с гнойно-сукровичной мокротой;
- кровохаркание;
- одышка, иногда стридорозное дыхание;
- нарушение бронхиальной проходимости с вентиляционной недостаточностью по обструктивному типу;
- пневмонии со склонностью к распаду легочной ткани и образованию полостей в легких

У 2/3 больных развивается **быстро прогрессирующий гломерулонефрит:**

- Протеинурия 3г/сут и более;
- Микрогематурия
- Нарушение функции почек, сопровождающийся уреемией и гипертензией.

Поражение других органов и систем при ГВ

- Асимметричная полинейропатия
- Асептический менингит и гранулематозное поражение ЦНС.
- Перикардит, миокардит с быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью.
- Поражение печени, пищевого канала, половых органов

Седловидная деформация носа и перфорация перегородки носа



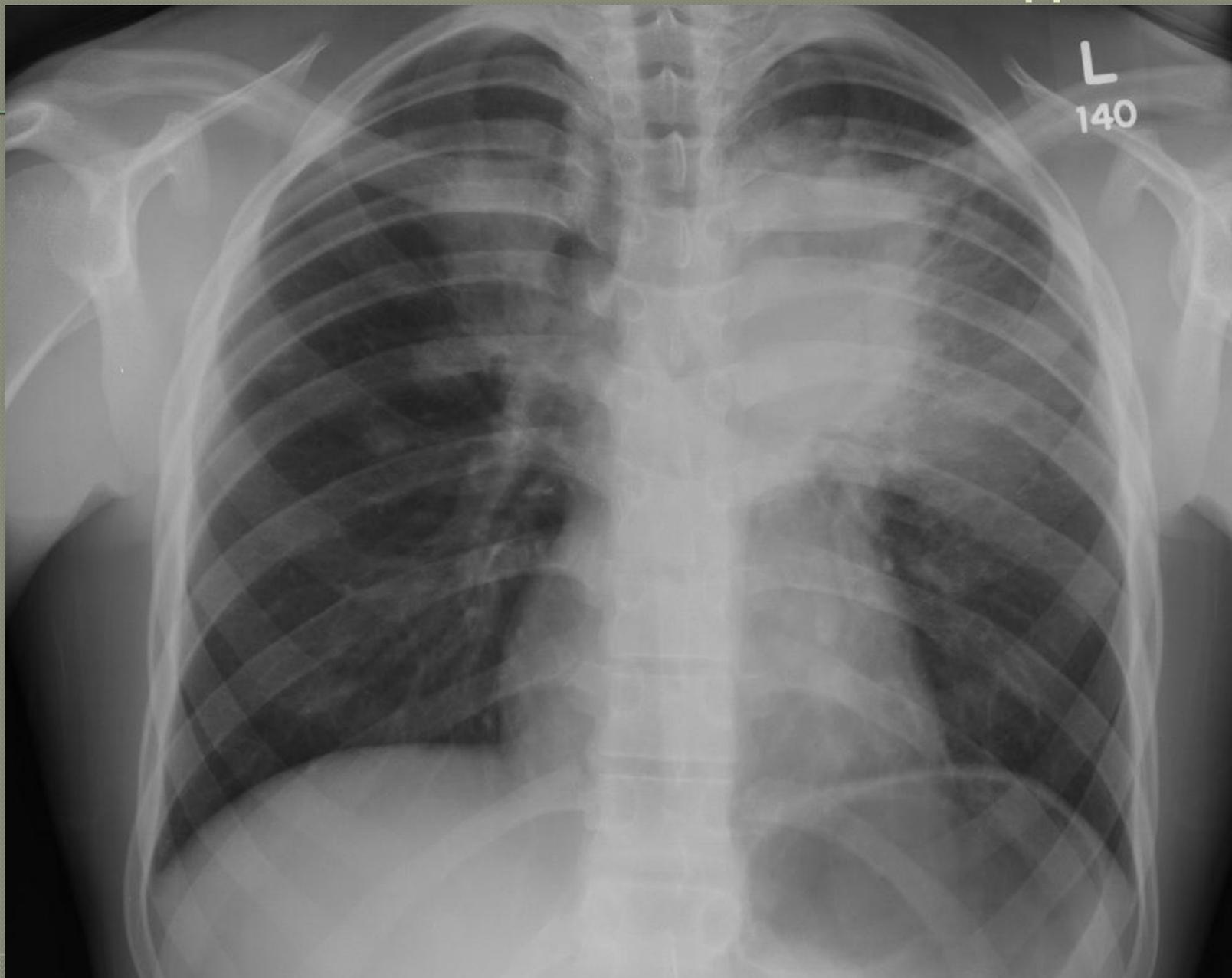
Рентгенодиагностика

Рентгенологическое исследование придаточных пазух носа - опухолеподобное утолщение слизистой оболочки.

При рентгенографии легких

- ◎ двусторонняя диссеминация – множественные инфильтраты;
- ◎ усиление бронхолегочного рисунка,
- ◎ ателектазы, накопление жидкости в плевральной полости.

Рентгенологическое исследование



1. Поллиморфная сыпь

2. Поражение глаза

3. Язвенно-некротическое поражение кожи



Лабораторные исследования

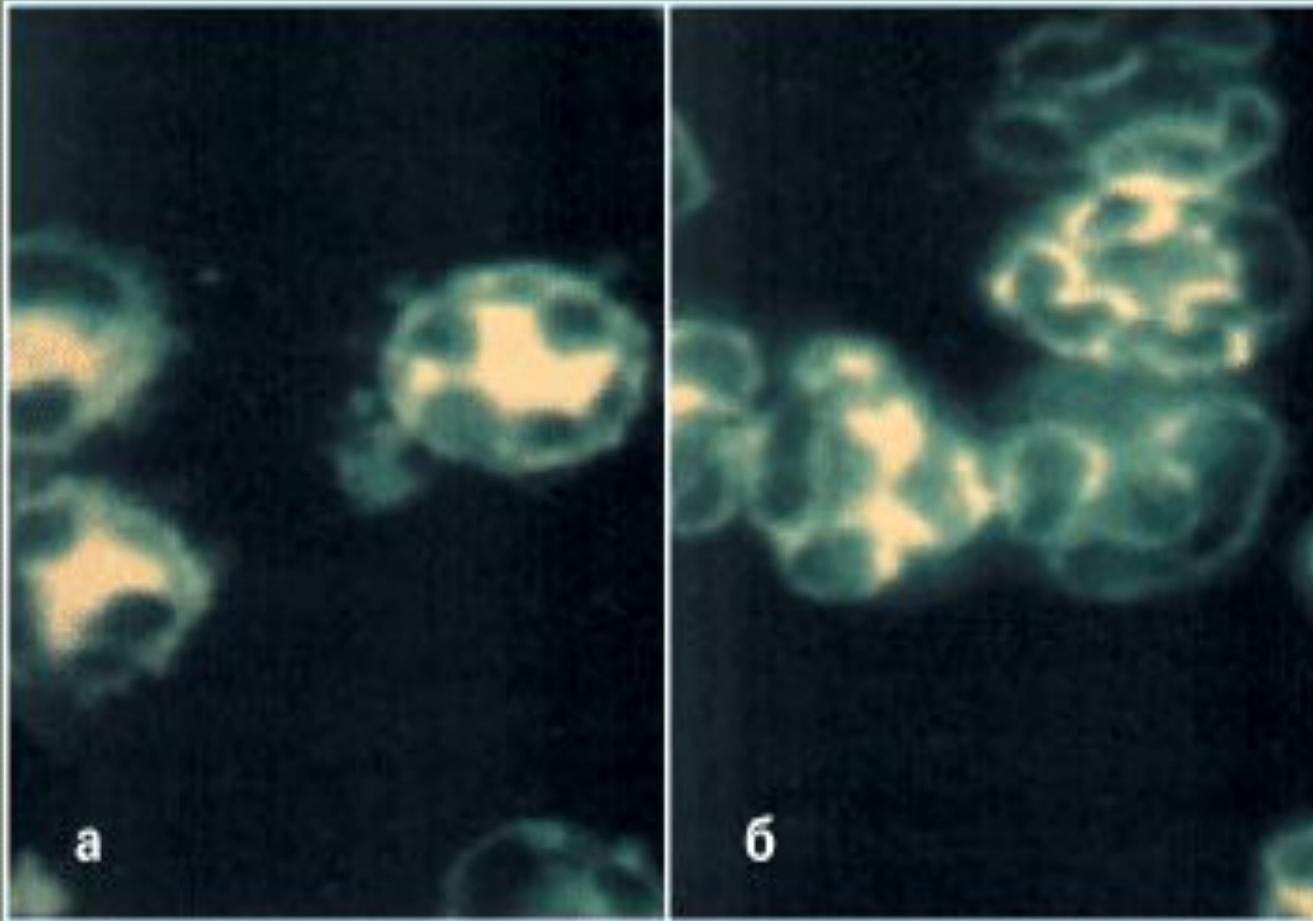
- нормохромная анемия, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ;
- повышение содержания IgG и IgA, ЦИК;
- повышение уровня С-реактивного протеина, коррелирующее с активностью заболевания.
- В 50 % случаев определяется ревматоидный фактор как неспецифический маркер активности ГВ

Повышение уровня ANCA определяется у 40–99% больных:

- у 30–40 % больных с ограниченными или генерализованными формами ГВ в период ремиссии;
- у 70–80 % больных — в период активности;
- у 80–99% — с активным генерализованным ГВ.

Повышение титров ANCA может предшествовать появлению клинических признаков обострения.

Антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела (ANCA)



ANCA: а) цитоплазматическое свечение (c-ANCA); б) перинуклеарное свечение (p-ANCA)

Критерии диагноза

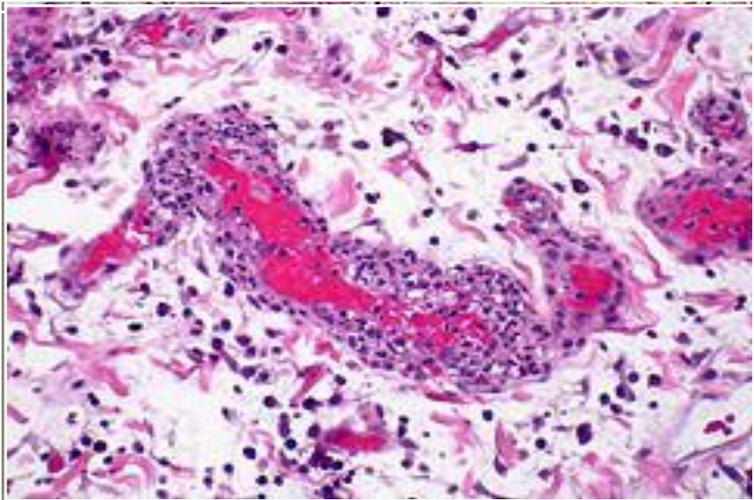
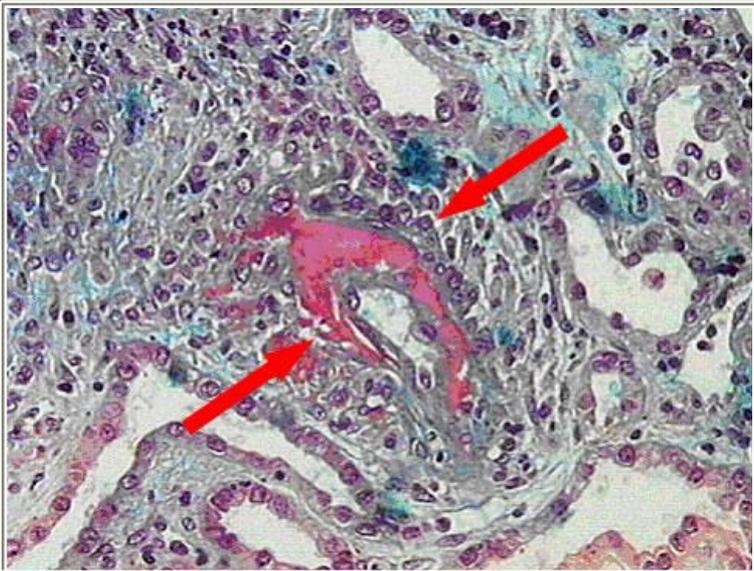
Критерий	Клинические проявления
Воспалительные заболевания ротоглотки и носоглотки	Болезненные или безболезненные язвочки в полости рта или кровянистые выделения из носа
Патологические изменения на рентгенограмме	Появление очагов в легких, легочных инфильтратов и полостей
Изменения осадка мочи	Микрогематурия (> 5 клеток а п/з) с или без эритроцитарных цилиндров
Гранулематозное воспаление	При биопсии ткани или органа в стенке артерии или рядом с ней

Биопсия и гистологические исследования

- биопсия и гистологическое исследование пораженных участков носоглотки, легких, почек и других тканей.
- выявляется гранулематозно-некротические воспалительные изменения в стенке сосудов, периваскулярном и экстравазальном пространстве.

-
- Чувствительность этих критериев составляет 88,2 %, специфичность — 92 %.
 - **Решающее значение имеет биопсия!**

Гистологическое исследование



Гранулемы при гранулематозе Вегенера. Фокус некроза различных размеров, окруженный полиморфноядерным инфильтратом, содержащим нейтрофильные гранулоциты, лимфоциты и плазматические Клетки, изредка - эозинофильные гранулоциты.

Лечение

- Базисной терапией для лечения ГВ являются **цитостатические** препараты.
- Для индукции ремиссии применяют **циклофосфамид(ЦФ)** в дозе 2 мг/кг ежедневно внутрь или внутривенно или **метотрексат**(для более легких случаев) по 25мг в неделю в сочетании с фолиевой кислотой.

-
- Наиболее эффективно применение ЦФ в виде пульс терапии 15мг/кг(не более 1г) через 2 недели 1-2 раза, затем каждые 3 недели или внутрь 2мг/кг/д(не более 200мг/д) со снижением дозы до 1,5мг/кг/д при достижении ремиссии
 - Длительность применения ЦФ колеблется от 3 до 12 месяцев.

- **Кортикостероиды применяются исключительно в составе комбинированной терапии с цитостатиками.**
- **Начинают с пульс-терапии – трехкратного внутривенного введения по 500-1000мг преднизолона, затем в течение месяца продолжают ежедневный прием внутрь по 0,6-1 мг преднизолона на 1кг массы тела и постепенно уменьшают дозу до 10мг/сут.**
- **Продолжительность комбинированной терапии составляет не менее 6 месяцев.**

-
- **Плазмаферез и гемосорбция** рекомендуются при острых формах гранулематоза Вегенера, плохо поддающихся лечению иммунодепрессантами, особенно при быстро прогрессирующем течении с поражением почек и при непереносимости цитостатиков.

- *Ко-тримоксазол (бисептол)*
(сульфаметоксазол 400 мг и триметоприм 80 мг) назначают для поддержания ремиссии после терапии цитостатиками — по 960 мг 2 раза в день в течение года.

Прогноз заболевания.

- Более 90% больных отвечают на лечение циклофосфамидом и преднизолоном,
- около 75% — достигают полной ремиссии,
- однако у 50% возникают рецидивы заболевания.
- При применении агрессивной терапии в течение 5–8 лет выживают около 80 % пациентов.
- При отсутствии лечения в течение 2 лет выживают менее 20% больных.

Причины смерти: дыхательная, почечная недостаточность, интеркуррентные инфекции.

***Пациентка Атапина Л.А. 42
года***

Поступила 31.08.2017 с жалобами на:

- Общую слабость**
- Кашель с скудной мокротой**
- Субфебрильную температуру**

Anamnesis vitae

- Аллергия на сульфосалазин, аэртал**
- Было 2 беременности (1-выкидыш 6-7 неделя; 2-роды в срок)**
- Климакс 37 лет. Принимает фимостон.**
- Употребление алкоголя и курение отрицает**

Anamnesis morbi

Октябрь 2015 года

Появилась боль, заложенность в правом, а затем в левом ухе. Снижение слуха. Повышение температуры до 37,2.

При отоскопии была визуализирована выбухающая, напряженная барабанная перепонка, произведен парацентез и получено гнойное содержимое. Появилась заложенность носа, гнойное отделяемое.

Заключение КТ придаточных пазух от 6.10.2015

г.

Костные стенки правой верхнечелюстной пазухи неравномерно утолщены до 0.4 см. Внутренние контуры неровные. Просвет пазухи полностью выполнен неоднородным содержимым. На фоне утолщенной слизистой в центральных отделах пазухи неравномерное обызвествление. Верхнечелюстное соустье справа обтурировано утолщенной слизистой, с пролабированием ее в полость носа на уровне верхней и средней носовой раковины.

Медиальная стенка правой верхней верхнечелюстной пазухи неравномерно истончена, местами отчетливо не визуализируется.

Слизистая нижней стенки левой верхнечелюстной пазухи неравномерно утолщена до 0.4 см. В области альвеолярной бухты 27 зуба определяется образование округлой формы, с четкими ровными контурами.

Ячейки правой половины решетчатой кости частично выполнены слизистым содержимым. Носолобное соустье справа занято утолщенной слизистой.

Слизистая барабанной полости справа утолщена.

Проксимальные отделы внутренней слуховой трубы справа сужены за счет утолщенной слизистой.

Внутренняя слуховая труба пневмотизированна.

Заключение :

Хронический гиперпластический правосторонний верхнечелюстной синусит.

Этмоидит. Маленькая киста левой верхнечелюстной пазухи. Искривление

носовой перегородки с наличием костного гребня справа.

Хронический правосторонний средний отит

10.11.2015 года:

**Септопластика. Правосторонняя
гайморостомия, ревизия пазухи.
Двусторонняя вазотомия.**

**На фоне произведенного
хирургического и терапевтического
лечения больная отметила улучшение
состояния.**

Март 2016 г

Сохранялось снижение слуха. Возникло подозрение на нейросенсорную тугоухость. Однако после катетеризации евстахиевых труб и введения лидазы, дексаметазона-слух полностью восстановился.

ДИАГНОЗ:

Правосторонний хронический гнойный верхнечелюстной синусит. Правосторонний экссудативный средний отит. Искривление перегородки носа.

В конце 2016 года

Обострение гайморита, озноб, температура 38, боль, отдающая в верхнюю челюсть, зубы и интенсивная припухлость правой половины лица, частый насморк с отделяемым слизисто-гнойного характера. Принимала пенталгин.

20.11.2016 КТ придаточных пазух носа:

Правосторонний гайморит. Пазуха тотально заполнена гомогенным содержимым. В центральной части отмечается инородное тело металлической плотности. Утолщение слизистой левой гайморовой пазухи. Киста левой гайморовой пазухи. Ринит.

21.12.2016 оперативное вмешательство

«Двусторонняя вазотомия с латероконхопексией. Эндоскопическая гайморотомия справа»

Состояние улучшилось. Инородное тело извлечь не удалось.

Февраль 2017 года

Обострение гайморита. Температура 38, боль в верхней челюсти, гнойные выделения из носа, припухлость правой половины лица. Принимала аугментин.

Май 2017 года

Повторное обострение гайморита, лечилась таваником, без эффекта.

Июнь 2017

Боли при движении и в покое в плечевом, коленном, голеностопном суставах, суставах кистей рук. Отмечала утреннюю скованность в течении 30 минут, припухлость в области суставов.

Ревматолог поставил диагноз:

«Ревматоидный полиартрит»

- Ревматоидный фактор 164 МЕд\мл
- АЦЦП – (Антитела к циклическому цитруллированному пептиду -отрицательно.)

Лечение: НПВС- аркоксиа, нимесулид. Боль в суставах уменьшилась.

Июнь 2017

Боли в суставах невыраженные ноющие в запястьях, без утренней скованности. Тошнота, рвота пищей (после приема больших объемов). Лихорадка с ознобом до фебрильных цифр (утром 37.4 к вечеру 38.5). Похудение на 4 кг за 2 месяца.

ЭГДС- язва антрального отдела желудка 0.5 x 0.3, покрыта фибрином. Лечение Лосек, Де-нол. Рвота исчезла, сохранялась небольшая тошнота.

РГ легких без патологии.

СОЭ 55 мм\ч. Белок в моче 1.7 г\л, эритроцитурия.

Июль 2017

- СОЭ 68 мм\ч. Лейкоциты $12.2 \times 10^9 \text{ \L}$. Нь 97 г\л

Госпитализируется для обследования и лечения.

- Стационарное лечение в ФМБА.

Мочевина 15,2 ммоль\л.

Креатинин 478 мкмоль\л

Калий 5,5 ммоль\л.

Общий анализ мочи:

Плотность 1003

Ph 5, белок 0.28 г\л

Лейкоциты 0-3-5 в п\зр

Эритроциты 60-70 в п\зр

УЗИ 07.07.2017 г.- признаки диффузных изменений паренхимы, симптом выделяющихся пирамид (ХПН).

РГ грудной клетки 11.07.2017. Свежих очаговых инфильтративных изменений не выявлено. Пневмофиброзные изменения нижней доли левого легкого. Двусторонний незначительный гидроторакс.

- АТ к миелопероксидазе менее 3 Оед\мл (N 0-11.9)**
- Ат к протеиназе сАНСА Оед\мл более 100 (норма 0-11.9)**

Консультация нефролога 10.07.2017-

ОПН повреждения смешанного генеза-
преренальное и лекарственное (НПВС, А/б
блокаторы). АНСА ассоциированный
васкулит тяжелого течения, с поражением
почек (БПГМ). Острое почечное повреждение
3 степени.

Лечение: зультбекс 20 мг (2 раза в день),
новобисмол (240 мг 2 раза в день), метипред
40 мг в сутки, омез 40 мг, фуросемид 20-60
мг. Провели 11 сеансов гемодиализа.
Самочувствие улучшилось, температура
нормализовалась.

Таким образом у пациентки имеет место ANCA ассоциированный васкулит с поражением почек.

Что такое ANCA ассоциированные васкулиты?

ОТВЕТ:

Васкулиты при которых в цитоплазме выявляются антинейтрофильные цитоплазматические антитела к миелопероксидазе и протейназе-3: Гранулематоз Вегенера, Микроскопический полиангиит и синдром Чарджа-Стросс.

3.08.17

Пароксизм фибрилляция предсердий, купировался самостоятельно

14.08.17

потеряла сознание, развился судорожный приступ с тоникоклоническими судорогами в конечностях. Назначен финлепсин 200 мг н\ночь.

31.08.17

Планово госпитализирована в 21 нефрологическое отделение ГКБ №15 для **обследования и проведения пульс терапии.**

Анализы 1.09.17

Лейкоциты $10.7 \times 10^9 \text{ \textbackslash л}$

Гемоглобин 108г\л

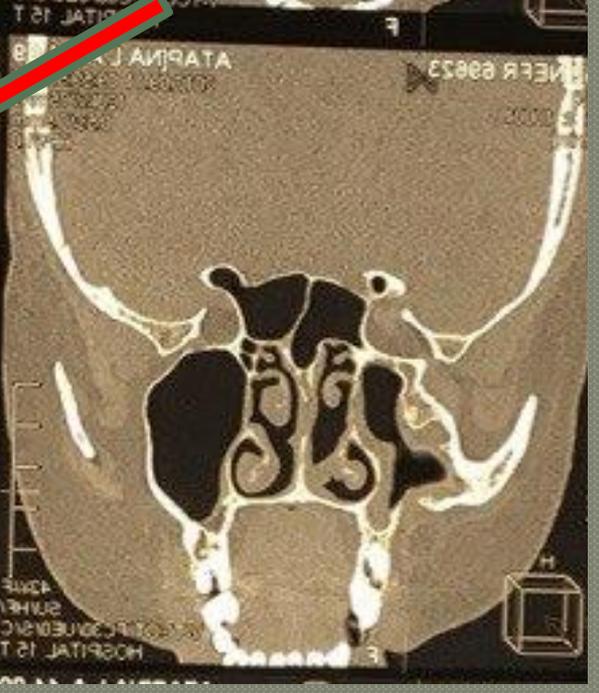
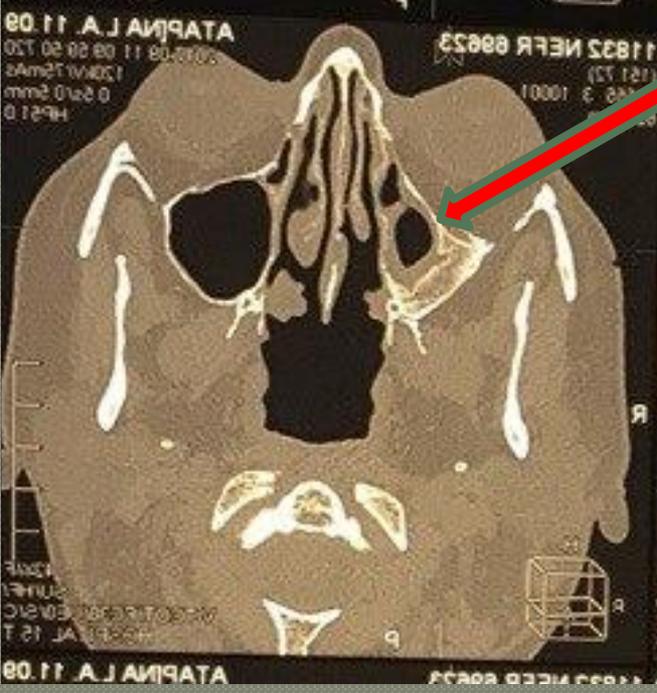
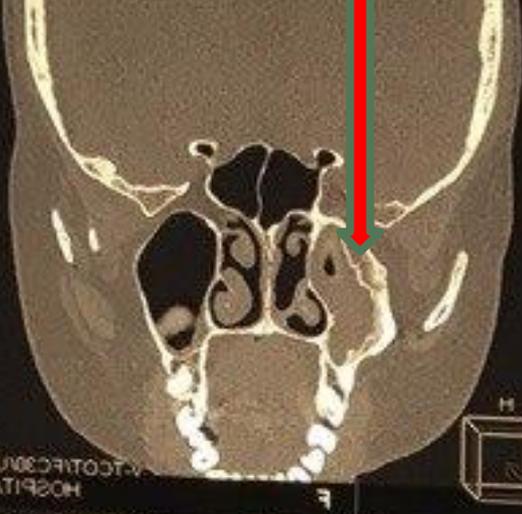
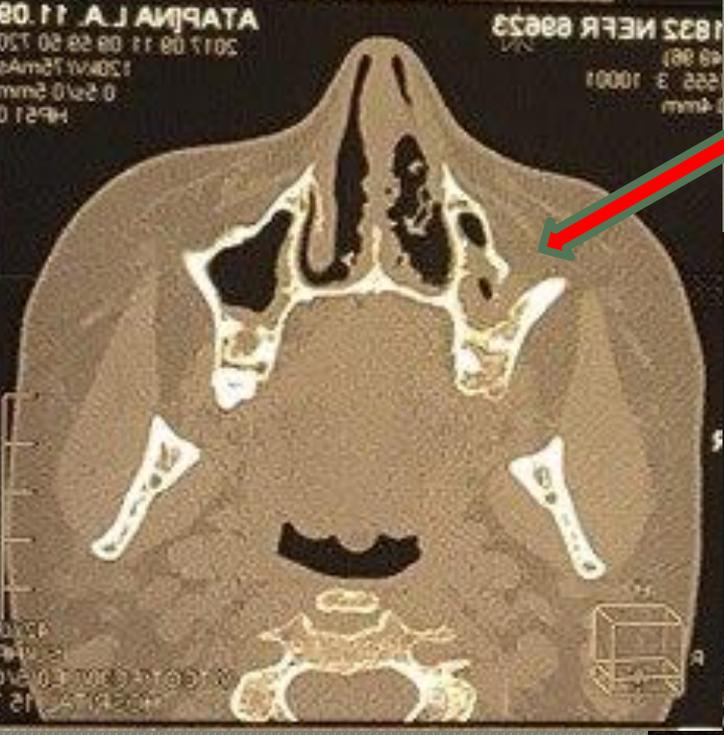
Мочевина 13.4 мкмоль\л

Креатинин 256 мкмоль\л

Моча: Эритроциты в п\зр 10-15; Белок 1 г\л



**Характерное западение
носа.**



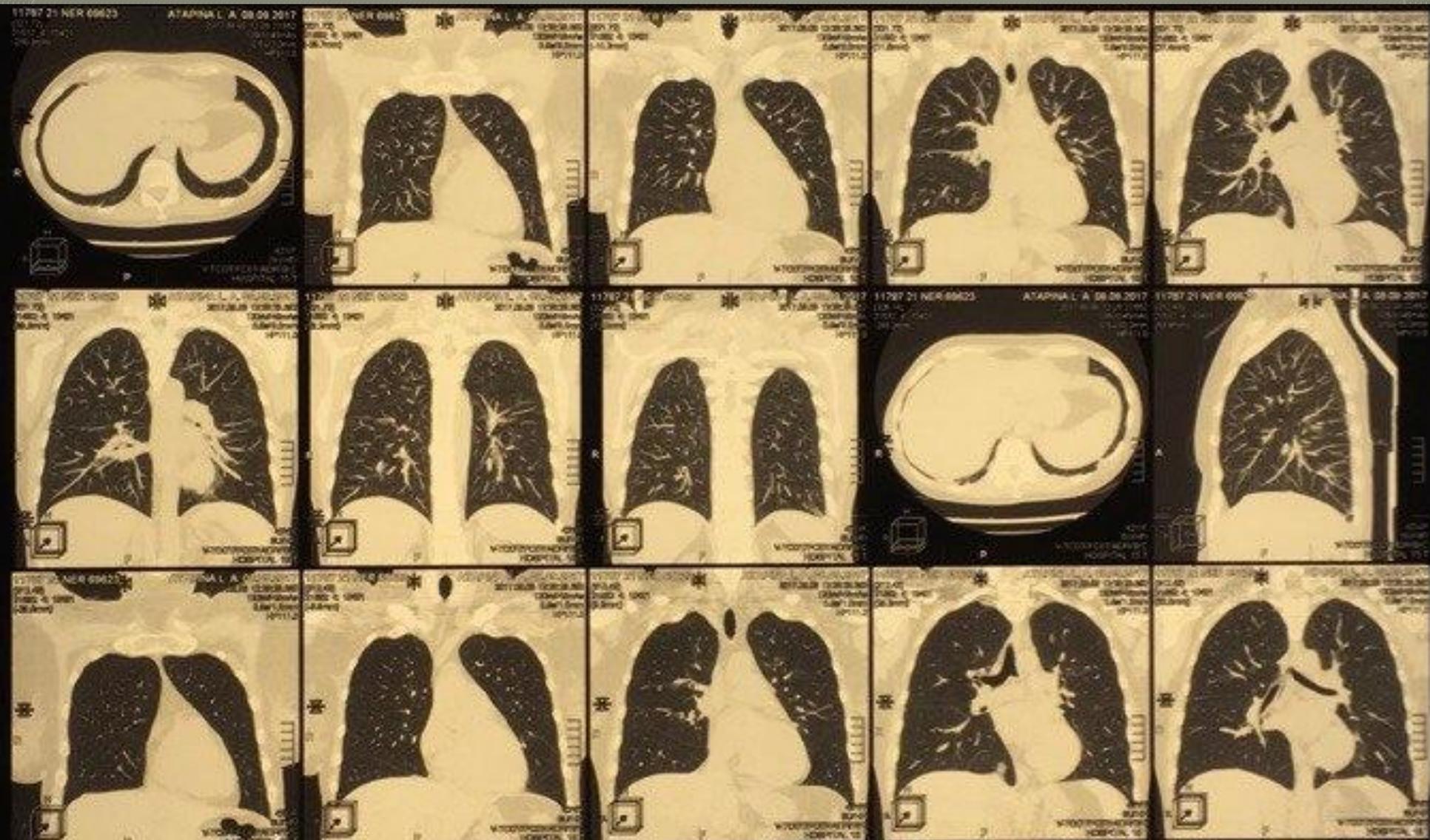
43Y(F)
ATAPINA L.A.
00023-17-21 NEFR
GBUZ GKB 15 im. O.M.Filatova DSM



R

L





Гистологическое исследование биоптата почки 20.09.17.

В препарате 17 клубочков, 2 из которых полностью склерозированы. В склерозированных клубочках определяются фрагменты фиброзных полудуний. В 2-х клубочках определяются крупные участки сегментарного склероза капиллярных петель, по типу постнекротического рубцевания. Во всех оставшихся клубочках определяются сегментарные и циркулярные фиброзные и фиброзно-клеточные полудуния. Отек и формирующийся диффузно-очаговый фиброз интерстиция с сопутствующей атрофией канальцев, занимающие около 50% площади почечной паренхимы. Сохранные инфильтрация мононуклеарами в зонах склероза.

Заключение: Экстракапиллярный малоиммунный гломерулонефрит с 86 % преимущественно фиброзных полудуний.

Триада Симптомов для Гранулематоза Вегенера



1. Поражение верхних дыхательных путей



2. Поражение легких

3. Поражение почек

Диагноз:

Гранулематоз Вегенера. Системный АНСА – ассоциированный васкулит с поражением легких, почек с исходом в хроническую почечную недостаточность.

Осложнение:

ОПН на фоне ХБП 4 (СКФ 20.4 мл\мин).
Анемия легкой степени тяжести.

Сопутствующие:

Витилиго.

Лечение

Иммуносупрессивная терапия

в/в Солумедрол 500 мг. Эндоксан 600 мг.

Антибактериальная терапия

Кламосар 1,2 г *2 раза в день.

Медрол 4 мг утром. Омепразол 20 мг-2 раза в день. Кальций Д3 1 т.х3 раза в день.

Амлодипин 5 мг 2 раза, Моксолинидин 0,2 мг вечером, Бисопролол 5 мг утром, Карбамазепин 200 мг на ночь, котримаксазол 480 мг в сутки.

В\м церукал 2,0 мл

Особенности течения заболевания у данной пациентки с Гранулематозом Вегенера

Типично	Нетипично
Поражение ВДП, отек половины лица	Поражение слуха
Сложно получить гной при пункции	Отсутствие геморрагических высыпаний
Не поддается АБ терапии	Зрение в норме
Седловидный нос	Судороги
Развитие язвенного процесса ЖКТ	Нет артериальной гипертензии
Появление Ревматоидного фактора	

**СПАСИБО
ЗА
ВНИМАНИЕ!**