! ZU_12_ ardio_2_NEW.qxd 04.05.2012 19:47 Page 34

А.И. Дядык, д.м.н., профессор, **С.Р. Зборовский**, **Н.Ф. Яровая**, **Н.В. Мальцева**, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Гранулематоз Вегенера

А.И. Дядык

Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) обозначила гранулематоз Вегенера (ГВ) как гранулематозное воспаление респираторного тракта и некротизирующий васкулит сосудов малого и среднего калибра, то есть капилляров, венул, артериол и артерий. Обычно наблюдается развитие некротизирующего васкулита.
Распространенность ГВ широко варьирует в различных регионах мира и превалирует у лиц европеоидной расы (около 81-97%). Заболевание наблюдается существенно реже в Южной Европе, Японии, Китае и других странах Азии. По данным различных эпидемиологических исследований, распространенность ГВ составляет 50-200 случаев на один миллион населения. Заболевание может развиваться в молодом и пожилом возрасте, но пик его наблюдается в 30-40 лет. ГВ одинаково часто болеют как мужчины, так и женщины.

Этиология и патогенез

Причины развития ГВ остаются неизвестными. В крупных исследованиях генетические маркеры, присущие для ГВ, не идентифицированы.

Не получила убедительных доказательств роль инфекционных факторов (бактерий, вирусов, микоплазм) в развитии ГВ.

Диагностические критерии гранулематоза Вегенера

Критерии, используемые для диагностики
I. Большие клинические критерии:

1. Верхний респираторный тракт (E), признаки/симптомы:

E: нос (гнойная ринорея, кровоточивость, седловидный нос), глаза (боль, снижение остроты зрения, экзофтальм), уши (средний отит), орофарингеальная боль (язвы, осиплость голоса, обструкция дыхательных путей).

2. Легочные (L) признаки/симптомы:

L: кровянистая мокрота, кашель, одышка.

3. Почечные (K) признаки/симптомы:

K: гематурия, протеинурия, отеки, артериальная гипертензия (АГ), быстропрогрессирующая почечная недостаточность.

4. Признаки/симптомы васкулита:

– системные проявления: лихорадка ≥38°C в течение двух и более недель и потеря массы тела ≥6 кг в течение 6 месяцев;

– висцеральные проявления: пурпура, полиартрит (полиартралгия), эписклерит, множественный мононеврит, ишемия миокарда, гастроинтестинальные геморрагии, плеврит.

II. Большие гистологические признаки/критерии:

1. Некротизирующее гранулематозное воспаление с инфильтрацией гигантскими клетками в поражениях E, L, K.

2. Некротизирующий полулунный гломерулонефрит (ГН) без иммуноглобулиновых депозитов, pauci-immune полулунный быстропрогрессирующий гломерулонефрит (БПГН).

3. Некротизирующий гранулематозный васкулит в артериях малого размера и артериолах.

III. Большие лабораторные признаки/критерии:

1. Положительные PR3-ANCA (применение иммунофлуоресцентной техники).

Диагноз
I. Определенный:

1. При наличии ≥3 больших клинических критериев в E, L, K, включая висцеральные проявления (E, L и K).

2. При наличии ≥2 больших клинических критериев в E, L, K или васкулита, по меньшей мере одного большого гистологического критерия (от 1 до 3).

3. При наличии ≥1 большого клинического критерия в E, L, K или васкулита, по меньшей мере одного большого гистологического критерия (от 1 до 3) и положительного PR3-ANCA.

II. Возможный/вероятный:

1. При наличии ≥2 больших клинических критериев в E, L, K или васкулита.

2. При наличии ≥1 клинического критерия в E, L, K или васкулита и одного большого гистологического критерия (от 1 до 3).

3. При наличии 1 большого клинического критерия в E, L, K или васкулита и положительного PR3-ANCA.

Дополнительные лабораторные параметры:

1. Лейкоцитоз, повышенные уровни СРБ.

2. Повышенный уровень креатинина в крови.

Состояния/заболевания, которые необходимо исключить:

1. Гранулематозное поражение в E и L в результате других причин (например, саркоидоз).

2. Другие васкулитные синдромы (микроскопический полиангиит – МПА, синдром Чарга-Стросса).

Дополнительная информация:

1. ГВ с висцеральными поражениями в E, L, K относится к системному (генерализованному) варианту ГВ; при наличии поражений в одном или двух органах E, L ГВ относится к локальному (ограниченному).

2. Признаки и симптомы системного ГВ чаще развиваются в E, L, чем в K.

3. Довольно быстро после развития ГВ часто развивается инфекция (преимущественно S. aureus) в E и L.

4. КТ и МРТ высокоинформативны в диагностике гранулематозных поражений в E, L.

5. PR3-ANCA титры обычно коррелируют с активностью ГВ.

Клиническая картина

Начальные проявления, клиническая картина, характер течения и прогноз у больных ГВ характеризуются широким разнообразием. В одних случаях заболевание начинается исподволь (часто с симптомов, обусловленных поражением верхнего дыхательного тракта); в других – остро, с множественным тяжелым поражением жизненно важных органов (прежде всего легких и почек) и выраженными конституциональными симптомами (высокая лихорадка, слабость, недомогание, исхудание и др.).

Поражение ЛОР-органов

Поражение ЛОР-органов на протяжении заболевания наблюдается более чем в 90% случаев.

Примерно у 1/3 больных ГВ первыми проявлениями заболевания являются симптомы, обусловленные гранулематозным поражением носа и включающие набухание слизистой носа с развитием язв, обструкций, перфораций носовой перегородки, серозно-гнойные кровянистые выделения, носовые кровотечения, наружную деформацию (седловидный нос). В ходе заболевания эти симптомы в различных комбинациях выявляются более чем у 60% пациентов.

Примерно у 2/3 больных ГВ первыми проявлениями заболевания являются синуситы, а в последующем их частота развития достигает 90%. Поражение тканей носа и синусов часто осложняется присоединением вторичной инфекции (чаще S. aureus), эрозиями и деструкциями костной ткани.

Поражение органов слуха примерно у 1/4 больных является первоначальным проявлением ГВ, а по мере течения заболевания наблюдается приблизительно в 60% случаев. Наиболее часто развивается серозный отит среднего уха, мастоидит, нередко осложняющийся гнойной инфекцией, а также нарушение слуха вследствие поражения структур внутреннего уха.

Вовлечение в патологический процесс гортани характеризуется осиплостью голоса, надглоточным стенозом. Последний чаще развивается у лиц молодого возраста.

Поражение легких

Поражение легких является одним из кардинальных проявлений ГВ, определяющим тяжесть заболевания, лечебную тактику и прогноз. Клинические проявления вовлечения легких в патологический процесс наблюдаются приблизительно у 50% больных на ранних стадиях заболевания. По мере течения ГВ легочная патология выявляется почти в 90% случаев. Наиболее частые клинические проявления при этом включают кашель, кровохарканье, одышку, плеврит. Важно отметить, что у 1/3 больных с наличием рентгенологических изменений в легких отсутствует вышеописанная симптоматика. Наиболее часто (более 50% случаев) при рентгенологическом исследовании выявляются легочные инфильтраты, характеризующиеся скоротечностью, и билатеральные узелки (часто с наличием полостей). Информативно КТ при этом существенно превышает рутинное рентгенологическое исследование. Реже при ГВ развиваются экссудативные плевриты и легочные геморрагии. У 30-40% больных развиваются рестриктивные дефекты со снижением легочных объемов.

Наличие легочной патологии при ГВ в каждом случае требует исключения интеркуррентных инфекций, присоединение которых существенно ухудшает прогноз.

Поражение почек

Поражение почек, как и легких, является одним из тяжелых и частых проявлений ГВ, во многом определяющим лечебную тактику и прогноз. Вовлечение почек в патологический процесс наблюдается приблизительно у 90% больных ГВ.

Поражение почек при ГВ характеризуется развитием ГН, нередко приобретающего быстро прогрессирующий характер с развитием (без своевременной адекватной терапии) в течение месяцев или лет терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН). Широкое применение морфологического исследования почек (ПМИП), полноценное морфологическое исследование почечного биоптата, включающее световую, иммунофлюоресцентную и электронную микроскопию, возможность проведения повторного (после патогенетической терапии) ПМИП, а также многочисленные экспериментальные исследования существенно повысили наше представление о патофизиологии ГН при ГВ, его морфологических и клинических особенностях, возможностях различных лечебных подходов и прогнозе.

Наиболее частым и тяжелым морфологическим вариантом ГН, развивающимся при ГВ, является так называемый pauci-immune полулунный быстропрогрессирующий ГН (БПГН).

Клиническая картина и прогноз ГН

Для pauci-immune полулунного БПГН характерно наличие протеинурии различной выраженности (чаще умеренной и в ряде случаев – большой), гематурии (преимущественно измененные эритроциты), цилиндрурии, повышение уровня креатинина в крови и АД, а также снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) уже на ранних стадиях заболевания.

Течение pauci-immune полулунного БПГН без адекватной патогенетической терапии характеризуется быстрым развитием почечной недостаточности и неуклонным ее прогрессированием до ТСПН. Без лечения у большинства больных развивается ТСПН в течение первого года от начала ГН. Проведение активной иммуносупрессивной терапии позволило увеличить однолетнюю и пятилетнюю выживаемость соответственно до 84% и 76%. Своевременная активная агрессивная иммуносупрессивная терапия позволяет добиться ремиссии более чем у 50% больных. Однако приблизительно в 40% случаев в последующем наблюдается развитие обострений.

Поражение органов зрения

В патологический процесс при ГВ могут быть вовлечены все структуры органов зрения. При этом возможно развитие кератитов, конъюнктивитов, склеритов, эписклеритов, увеитов, окклюзии сосудов роговицы, птоза, неврита глазного нерва, что наблюдается в 28-58% случаев.

Полноценное офтальмологическое исследование является важным в постановке диагноза ГВ.

Поражение структуры глаза может быть следствием побочных эффектов глюкокортикоидов (ГК) и препаратов цитотоксического действия (ПЦТД). Развитие ГК-катаракт наблюдается приблизительно у 20% больных. Иммуносупрессивная терапия также ассоциируется с риском развития оппортунистических глазных инфекций (цитомегаловирусный ретинит и herpes zoster ophtalmicus).

Мышечно-скелетные поражения

Различные симптомы (чаще артралгии и миалгии, реже – артриты), вовлечение в патологический процесс мышечно-скелетного аппарата наблюдаются у 67-76% больных ГВ. Приблизительно у 50-60% пациентов с симметричным или асимметричным полиартритом выявляется ревматоидный фактор, что затрудняет дифференциальную диагностику с ревматоидным артритом (РА). В отличие от РА симметричный полиартрит при ГВ неэрозивный и недеформирующий.

Неврологические поражения

Неврологические проявления ГВ наблюдаются в 22-50% случаев. Наиболее часто развивается периферическая нейропатия (mononeuritis multiplex наблюдается в 12-15% случаев).

Сообщается о поражении различных структур ЦНС при ГВ, проявляющимся

! ZU_12_ ardio_2_NEW.qxd 04.05.2012 19:47 Page 35

хроническим менингитом, церебральным васкулитом, церебральными геморрагиями и тромбозом, краниальной нейропатией. При наличии симптомов, отражающих поражение ЦНС, необходимо проведение по показаниям КТ, МРТ, люмбальной пункции, церебральной ангиографии.

Поражение ЖКТ

Данные о частоте поражения ЖКТ и их структуре при ГВ отсутствуют. В многочисленных публикациях описываются случаи вовлечения в патологический процесс различных отделов ЖКТ, включающие абдоминальную боль, диарею, кровотечения, обусловленные развитием эрозий или язв гастродуоденальной зоны, тонкого и толстого кишечника, перфорации различных отделов ЖКТ, энтероколит, панкреатит.

Поражение селезенки

По данным аутопсий, при ГВ довольно часто выявляются патологические изменения в селезенке (некроз, васкулит, формирование гранулем).

Поражение мочеполовой системы

В различных сообщениях описываются случаи развития некротизирующего васкулита мочевого пузыря, гранулематозного или некротизирующего простатита, некротизирующего уретрита, орхита при ГВ.

Поражение сердца

Частота поражения сердца при ГВ, по данным различных клинических сообщений, составляет 6-12%, а при аутопсии выявляется приблизительно в 30% случаев. При этом наиболее часто развивается экссудативный или сухой перикардит. В большинстве случаев выпот в перикарде небольшой, а случаи развития тампонады сердца встречаются редко. Другие поражения включают ишемию миокарда, обусловленную васкулитом коронарных сосудов, а также миокардит, эндокардит, вальвулит, аритмии, нарушения проводимости.

Лабораторные тесты

У нелеченных больных ГВ, а также при обострениях заболевания обычно наблюдается лейкоцитоз, нормоцитарная нормохромная анемия, тромбоцитоз и повышенная СОЭ. Чувствительность PR3-ANCA при активном генерализованном ГВ составляет 90%, а в ремиссии – 40%. Специфичность PR3-ANCA в диагностике активного генерализованного ГВ превышает 95%.

Лечебная тактика

Лечебная тактика, ее особенности, эффективность и частота побочных эффектов используемых иммуносупрессивных средств определяется многочисленными факторами, включающими клинический вариант ГВ (локальный, генерализованный), раннюю постановку диагноза и своевременное начало адекватной терапии, оптимальные сроки ее применения, снижение риска побочных эффектов проводимой терапии за счет выбора оптимальных дозировок препаратов и сроков их применения и строгий контроль за развитием побочных эффектов используемых лекарственных средств.

Краеугольным камнем в лечении ГВ остаются ГК и ПЦТД.

Глюкокортикоиды

У больных с ГВ ГК обычно применяются в комбинации с различными представителями ПЦТД, что усиливает эффект терапии, снижает суммарную дозу ГК и риск развития обострений. При генерализованном варианте ГВ самостоятельная терапия ГК обычно недостаточно эффективна. Применение ГК начинается с высоких дозировок (преднизолон ≈1 мг/кг массы тела или эквивалентные дозировки других ГК). Такая первоначальная высокая доза ГК сохраняется в течение необходимого для подавления активности заболеваний периода (около месяца). В последующем осуществляется медленное снижение дозы под контролем активности заболевания. Для достижения быстрого клинического эффекта (особенно при тяжелых поражениях жизненно важных органов – легких, почек, ЦНС) в качестве начальной (индукционной) терапии нередко используются сверхвысокие дозировки ГК методом «пульсов» (1 г метилпреднизолона в течение трех дней) с последующей поддерживающей терапией ГК.

Применение ГК в указанных режимах несколько увеличило выживаемость больных с генерализованным вариантом ГВ (с 5 до 12 месяцев). В то же время комбинация ГК с циклофосфамидом позволила существенно улучшить прогноз – 5-летняя выживаемость повысилась до 80% и более.

Циклофосфамид (Цф)

Комбинированная терапия Цф и ГК рассматривается сегодня как стандарт при генерализованном ГВ. Первоначально пероральная доза Цф в тяжелых случаях составляет 3-5 мг/кг массы тела в течение 3-4 дней, а затем снижается до 2 мг/кг массы тела. После достижения клинической ремиссии, по мнению многих специалистов, необходимо продолжать использование Цф по меньшей мере в течение одного года.

Перорально применяемый Цф хорошо абсорбируется и полностью метаболизируется в печени в течение 24 часов. Множественные активные и неактивные метаболиты экскретируются преимущественно с мочой. Один из этих метаболитов (акролеин) способствует развитию геморрагического цистита, фиброза и рака мочевого пузыря. С целью уменьшения раздражающего влияния акролеина показано обильное питье (при отсутствии противопоказаний) для снижения концентрации акролеина в моче.

Лейкопения – одно из частых осложнений Цф. В связи с этим необходим контроль лейкоцитов периферической крови и абсолютного количества нейтрофилов. При уровнях лейкоцитов менее 3500/мм^3 и нейтрофилов менее 1500/мм^3 необходимо снижение дозы (или отмена) Цф.

В крупном исследовании (158 больных ГВ), проведенном в Национальном институте здоровья (НИЗ) США (средние сроки наблюдения 8 лет) продемонстрировано, что в описанном выше режиме было достигнуто существенное улучшение клинической картины у 91% больных, а полная ремиссия – в 75% случаев. В последующем в 50% случаев имели место обострения заболевания с отчетливым ухудшением клинической картины, включающим развитие хронической почечной недостаточности (ХПН – 42%), потерю слуха (35%), косметические и функциональные назальные деформации (28%), стеноз трахеи (13%), нарушение зрения (8%). Побочные эффекты ГК и Цф развились у 42% пациентов и включали цистит (43%), рак мочевого пузыря (2,8%), лимфому (1,5%), бесплодие (>57% женщин), катаракты (21%), переломы (11%), асептический некроз (3%). Более того, у 46% больных имели место эпизоды тяжелой инфекции с госпитализацией и применением интенсивной (в том числе внутривенной) антибактериальной терапии.

Учитывая высокую токсичность, во многих ревматологических клиниках индукционная терапия Цф проводится методом «пульсов», что, по мнению ряда специалистов, позволяет снизить суммарную дозу препарата по сравнению с его пероральным использованием, а следовательно уменьшить частоту и тяжесть побочных эффектов без снижения лечебного эффекта. В ряде исследований показано, что применение Цф методом «пульсов» по 0,7 г/м^2 каждые три недели по сравнению с пероральным приемом препарата ассоциируется с существенным снижением риска развития рака мочевого пузыря, геморрагического цистита, пневмонии (прежде всего вызванной Pneumocystis jiroveci), но сопряжено с увеличением частоты обострений заболевания.

Азатиоприн (Аз)

В ряде исследований показана способность Аз превентировать частоту обострений ANCA-ассоциированных васкулитов (ААВ), не уступающую таковой Цф. Так, сравнивалась способность Аз (2 мг/кг массы тела) с пероральным Цф (1,5 мг/кг массы тела) превентировать обострения у 144 больных ГВ и МПА после достижения у них ремиссии под влиянием стандартной терапии (Цф методом «пульсов» в комбинации с высокими дозами преднизолона). Описанная поддерживающая терапия осуществлялась на протяжении 12 месяцев. Частота обострений ААВ мало отличалась между группой Аз и группой Цф, составив соответственно 15,5 и 13,7%.

Метотрексат (Мт)

Результаты ряда исследований показали высокую эффективность Мт (15-25 мг/неделю) в качестве индукционной терапии, не уступающей таковой Цф у больных с активными ГВ и МПА, протекающими без тяжелых поражений жизненно важных органов (легкие, почки, ЦНС и др.). Кроме того, показана способность Мт превентировать обострения ААВ.

Другие ПЦТД

По мнению L. Colabrego et al., учитывая ограниченное число исследований, посвященных способности мофетила микофенолата (ММ) и лефлуномида превентировать обострения ААВ, их использование для профилактики обострений ГВ и МПА приемлемо при рефрактерности к Аз или Мт.

Антимикробные агенты

У большинства больных с ГВ развивается инфекция респираторного тракта в ходе течения ГВ. Вторичную инфекцию периназальной области чаще вызывает S. aureus. Насколько инфекционные агенты способны индуцировать обострения заболевания, а также способность антибактериальной терапии превентировать обострения у больных ГВ остается предметом дискуссий. В плацебо-контролируемом исследовании показано снижение частоты обострений поражения только верхних дыхательных путей под влиянием триметоприма/сульфаметоксазола. При этом не снижалась частота обострений других проявлений заболевания. Результаты других исследований оказались сходными с таковыми вышеприведенного исследования. В связи с этим для профилактики обострений ГВ неприемлемо самостоятельное использование триметоприма/сульфаметоксазола.

Ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНОα)

В эксперименте (in vivo и in vitro) показана важная роль ФНОα в патогенезе ААВ. Результаты этих исследований, а также единичные сообщения о благоприятном эффекте ингибиторов ФНОα на течение ГВ послужили основанием для проведения крупномасштабных исследований, посвященных оценке эффективности ингибиторов ФНОα в лечении ГВ. В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании (180 больных с ГВ) не было выявлено благоприятного влияния этанерцепта как на индукцию ремиссии, так и на превентирование обострений заболевания. Не представлено также убедительных данных о положительном эффекте другого представителя ингибиторов ФНОα – инфликсимаба. Очевидно, нельзя не согласиться с мнением L. Colabrego et al., что ингибиторы ФНОα не могут быть сегодня рекомендованы для использования при ГВ в широкой клинической практике.

Ритуксимаб

Как показано в разделе «Общие принципы лечения ААВ», в крупномасштабном КРИ (198 больных с ГВ и МПА) не было продемонстрировано преимуществ ритуксимаба над Цф в способности индуцировать клиническую ремиссию или превентировать обострения заболевания. Кроме того, в 2009 г. были опубликованы результаты двух крупномасштабных исследований (одно – около 200 больных системной красной волчанкой (СКВ) без поражения почек, второе – около 200 больных СКВ с активным волчаночным ГН, III-V морфологические классы), в которых не было установлено благоприятного эффекта ритуксимаба. Учитывая вышесказанное, возможно применение ритуксимаба в случаях ААВ, резистентных к терапии синтетическими препаратами.

Хирургические подходы

ГВ – заболевание, требующее мультидисциплинарного подхода. При развитии необратимого подглоточного стеноза требуются специальные подходы (трахеостомия, ларинготрахеопластика, микроваскулярная ларинготрахеальная реконструкция, комбинация механической дилатации с локальными инъекциями ГК).

Специальные подходы требуются больным ГВ с развитием среднего отита, синуситов, тяжелых легочных геморрагий.

При развитии ТСПН показана терапия, замещающая почки (гемодиализ, перитонеальный диализ или трансплантация почки). Выживаемость почечного трансплантата у больных с ГВ при отсутствии активности сравнима с таковой у пациентов с ТСПН, обусловленной другими заболеваниями.

Прогноз

При отсутствии лечения прогноз у больных с ГВ крайне неблагоприятный (средняя выживаемость около 5 месяцев). Проведение монотерапии ГК способствовало некоторому увеличению выживаемости до 12 месяцев. Внедрение в клиническую практику комбинированной терапии ГК с Цф явилось значимым достижением в лечении ГВ. Такая комбинированная индукционная терапия и адекватное поддерживающее лечение позволили увеличить 8-летнюю выживаемость до 80%. Однако при этом имел место довольно высокий процент обострений и побочных эффектов используемых препаратов.

Заслуживает внимания недавно опубликованный (2011 г.) анализ четырех контролируемых рандомизированных исследований (КРИ), охватывающий 535 больных с ГВ и МПА, включенных в наблюдение с 1995 по 2002 г. (средние сроки наблюдения – 5,2 года), посвященный оценке отдаленной выживаемости. За время наблюдения было 133 (25%) летальных исхода. Летальность оказалась в 2,6 раза выше, чем в контрольной группе лиц без ААВ. Ведущими причинами летальных исходов в течение первого года от начала заболевания явились интеркуррентные инфекции (48%) и активный васкулит (19%). В последующем спектр летальности претерпел существенные изменения: различные кардиоваскулярные осложнения составили 26%, злокачественные новообразования – 22% и интеркуррентные инфекции – 20%. По данным многомерного анализа неблагоприятными факторами исхода ГВ и МПА явились: скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин, пожилой возраст, высокая активность анализируемых васкулитов, низкие уровни гемоглобина, лейкоцитоз.

Таким образом, несмотря на весомые достижения в лечении ААВ, летальность больных с ГВ и МПА продолжает оставаться довольно высокой, особенно у лиц молодого и пожилого возраста, а также при развитии полулунного pauci-immune БПГН и вовлечением в патологический процесс легких.

! ZU_12_ ardio_2_NEW.qxd 04.05.2012 19:47 Page 36

Кардосал® Плюс

Олмесартан + ГХТЗ

ПРЕВОСХОДНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Р.С. № UA/3433/01/01, № UA/3433/01/02, № UA/3433/01/03 от 26.06.07

Daiichi-Sankyo

По лицензии Daiichi Sankyo Europe GmbH

BERLIN-CHEMIE MENARINI