

Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)

Подготовила студентка 5 курса
Шубина Н.В.

- **Гранулематоз Вегенера**- *гигантоклеточный гранулематозно-некротический системный васкулит* с избирательным по началу болезни поражением верхних дыхательных путей и легких, а в последствии – почек.
- **Гранулематоз Вегенера**-некротизирующее гранулематозное воспаление с вовлечением дыхательных путей и некротизирующий васкулит **сосудов мелкого и среднего** калибра (капилляры, венулы, артериолы, артерии). Часто развивается некротизирующий гломерулонефрит.

Историческая справка

- Питер Макбрайд 1897г. – 1 упоминание
- Клингер 1931 г. – описал 70 летнего пациента с артритом, экзофтальмом, воспалением ВДП, приведшим к седловидной деформации носа, гломерулонефритом и поражением легких. Считал формой узелкового периартериита, а не отдельной нозологической формой.
- 1936 г. Фридрих Вегенер – исследование 3 пациентов с аналогичными симптомами и признаками, выделение заболевания в отдельную нозологическую и патоморфологическую форму.
- 1954 г. Гудман и Чарг – выделение триады патологических признаков ГВ: системный некротизирующий васкулит, некротизирующее гранулематозное воспаление ДП, некротизирующий гломерулонефрит.

- Фридрих Вегенер
- 1907-1990гг.



Актуальность

Search results

Items: 1 to 20 of 8685

<< First < P

☐ [C-reactive protein as a diagnostic tool in differential diagnosis of h](#)

1. [ANCA-negative eosinophilic **granulomatosis with polyangiitis**](#)

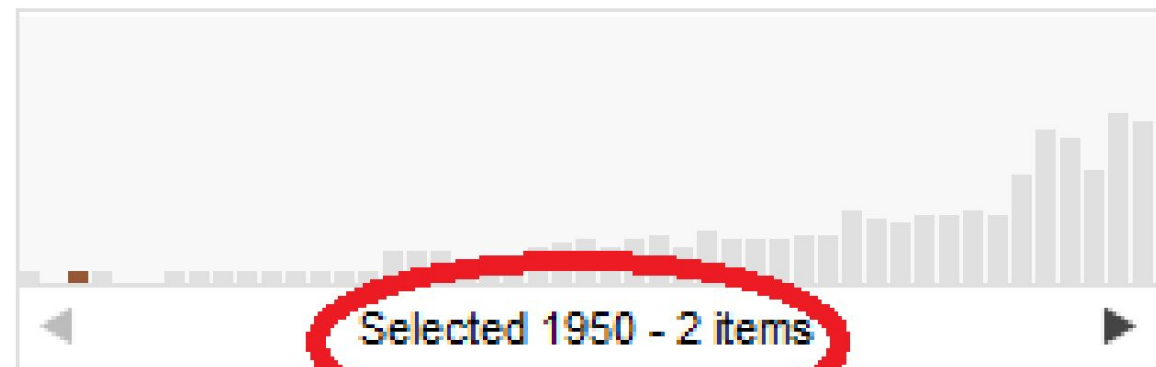
Leurs A, Chenivesse C, Lopez B, Gibier JB, Clément G, Groh M, G, Balquet MH, Dezoteux F, Bautin N, Buchdahl AL, Le Gouellec S, Labalette M, Morell-Dubois S, Maillard-Lefebvre H, Lambert M Hatron PY, Lefèvre G.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Oct 11. pii: S2213-2198(18)30659-7. doi: [unpublished, no abstract available]

PMID: 30317003

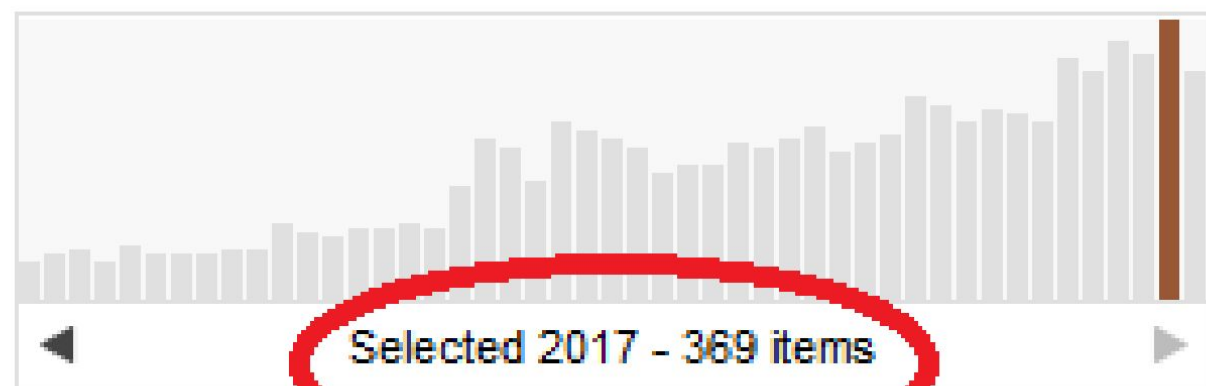
[Similar articles](#)

Results by year



[Download CSV](#)

Results by year



[Download CSV](#)

Эпидемиология

Заболевание	Распространенность (на 1 000 000 населения)	Средний возраст начала заболевания, годы	Доля мужчин среди заболевших, %	Преобладающая географическая распространенность
Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)	8,5 (5- 10)	45±1,2	64	Северная Европа

Наиболее поражаемый возраст 40-50 лет.
Мужчины болеют в 2 раза чаще женщин.

Патоморфология

- Характерная особенность- некротизирующий гранулематозный васкулит.
- В пораженном сосуде все стадии наблюдаются одновременно- от фибриноидного некроза с лейкоцитарной инфильтрацией до фиброза.
- Особенность гранулемы - наличие большого количества гигантских клеток.
- Гранулема или связана с близлежащим сосудом или отделена от него.

Таким образом, для ГВ характерно:

- **Ассоциация гигантоклеточной гранулемы, васкулита и некроза**
- **Локализация процесса в любом органе, чаще в В/НДП и легких.**
- **В почках чаще диффузный гломерулонефрит.**

Этиология

- Хроническая очаговая инфекция (носоглоточная)
- Длительный прием лекарств (а/б)
- Вирусы - ?



Триггерные
факторы

Патогенез

- Гиперреактивность гуморального звена иммунитета
- Обнаруживаются РФ
- Обнаруживаются циркулирующие и фиксированные в очагах поражения иммунные комплексы

Диагностика

Диагностические критерии

- Язвенно-некротический ринит, синусит (гнойно-кровянистые выделения из носа, сухие корки, носовые кровотечения).
- Разрушения хряща и костной ткани, носовой перегородки, верхнечелюстной пазухи, орбиты, седловидная деформация носа.
- Инфильтраты в легких с распадом (кашель, одышка, боль в грудной клетке, кровохарканье, легочное кровотечение).
- БПГН (протеинурия, микрогематурия, нарушение функции почек).
- АТ к цитоплазме нейтрофилов (90% пациентов)

Диагностика

Диагностические критерии

- Воспаление носа и полости рта - язвы в полости рта; гнойные или кровянистые выделения из носа.
- Изменения в легких при рентгенологическом исследовании - Узелки, инфильтраты или полости в легких.
- Изменения мочи - Гематурия (> 5 эритроцитов в поле зрения) или эритроцитарные цилиндры в осадке мочи.
- Данные биопсии - Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве.

**Наличие 2 и более
критериев позволяет
поставить диагноз
с чувствительностью 88% и
специфичностью 92%.**

Диагностика

Лабораторные исследования

- Исследование АНЦА методом НИФ и/или ИФА
- Повышение СОЭ
- Лейкоцитоз
- Анемия
- Мочевой синдром, свойственный гломерулонефриту (гематурия, протеинурия).
- РФ

Данные показатели определяют остроту процесса

При флюоресцентной микроскопии для обнаружения АНЦА можно отметить несколько типов свечения цитоплазмы клеток. Выделяют два основных типа свечения АНЦА - цитоплазматический и перинуклеарный (рис.5).

● ● ● | Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА)

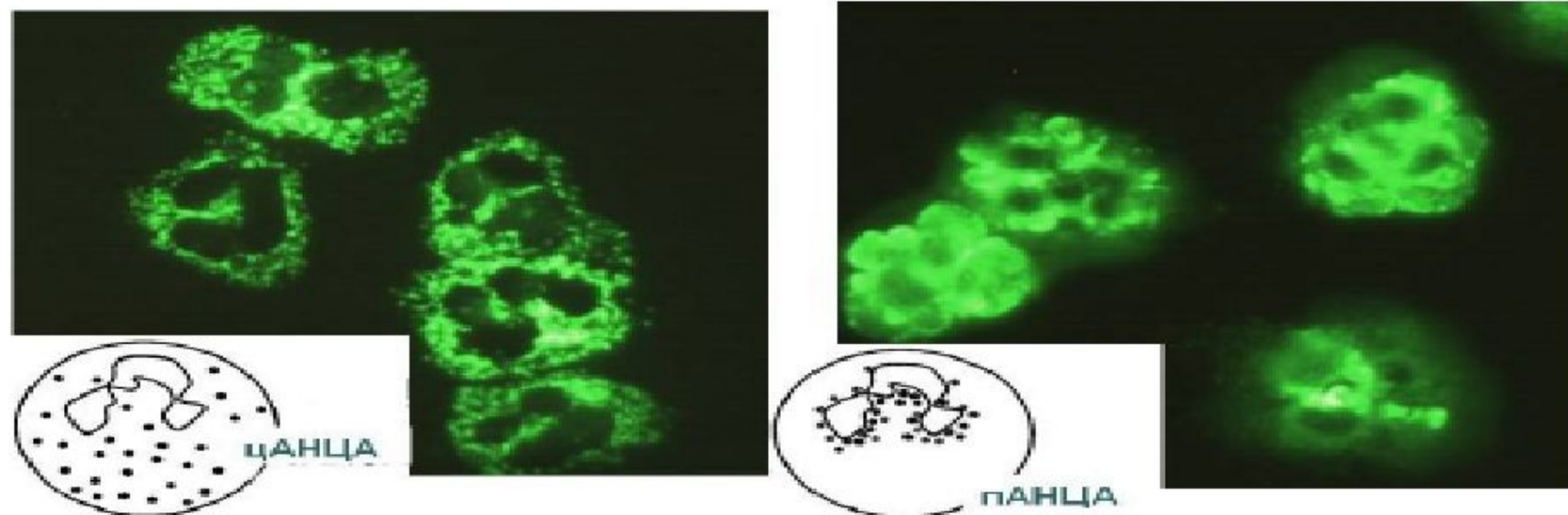
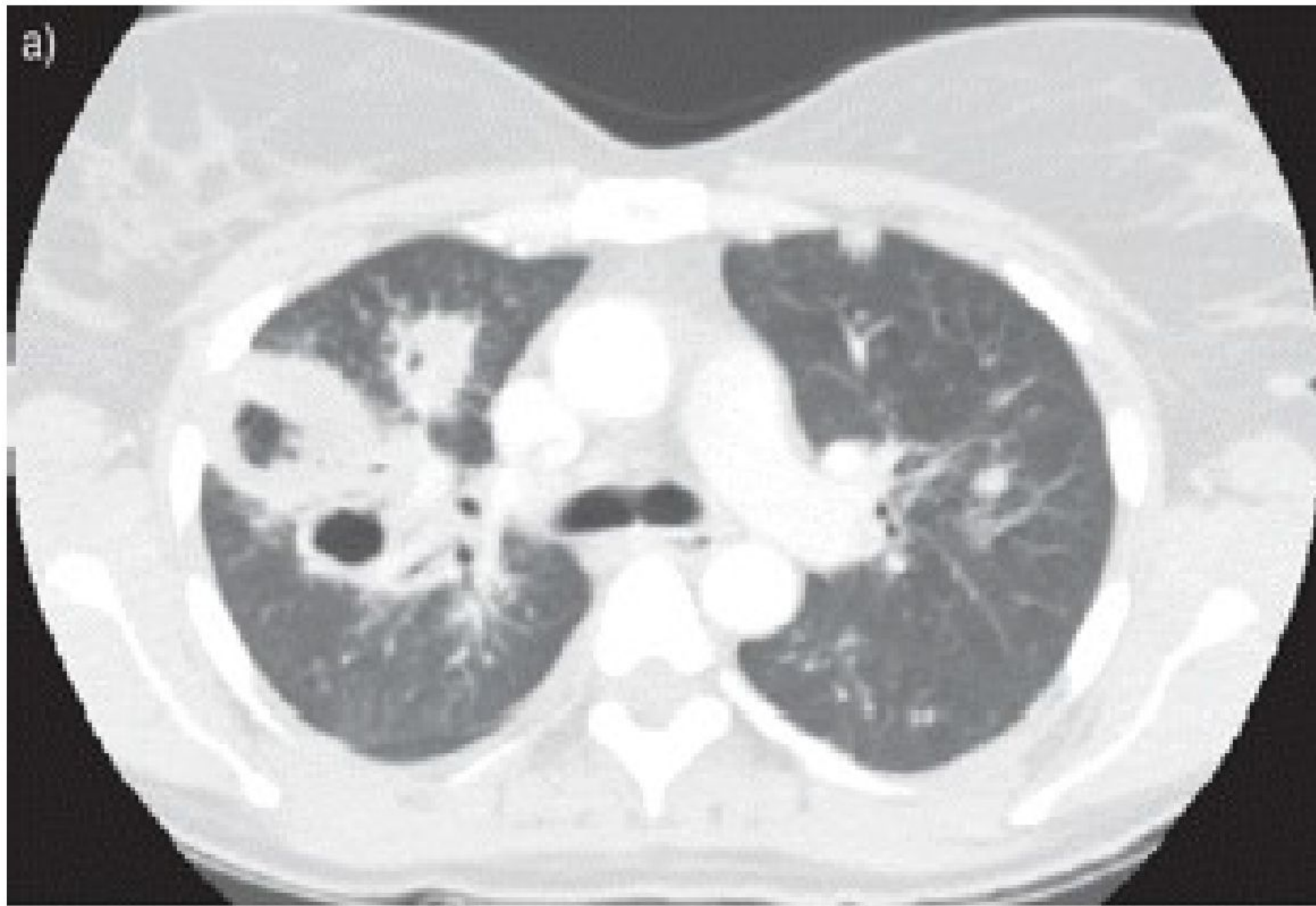


Рис. 5. Основным методом выявления АНЦА является метод непрямой иммунофлюоресценции, с помощью которого обнаруживают два основных типа свечения АНЦА - цитоплазматический (цАНЦА) и перинуклеарный (пАНЦА). Цитоплазматический тип АНЦА (цАНЦА) получил название благодаря флюоресценции гранул, локализующихся в цитоплазме клетки между долями ядра лейкоцита. При выявлении преринуклеарного типа свечения (пАНЦА), свечение как бы очерчивает доли ядра лейкоцита, оставляя неокрашенным ядро клетки.

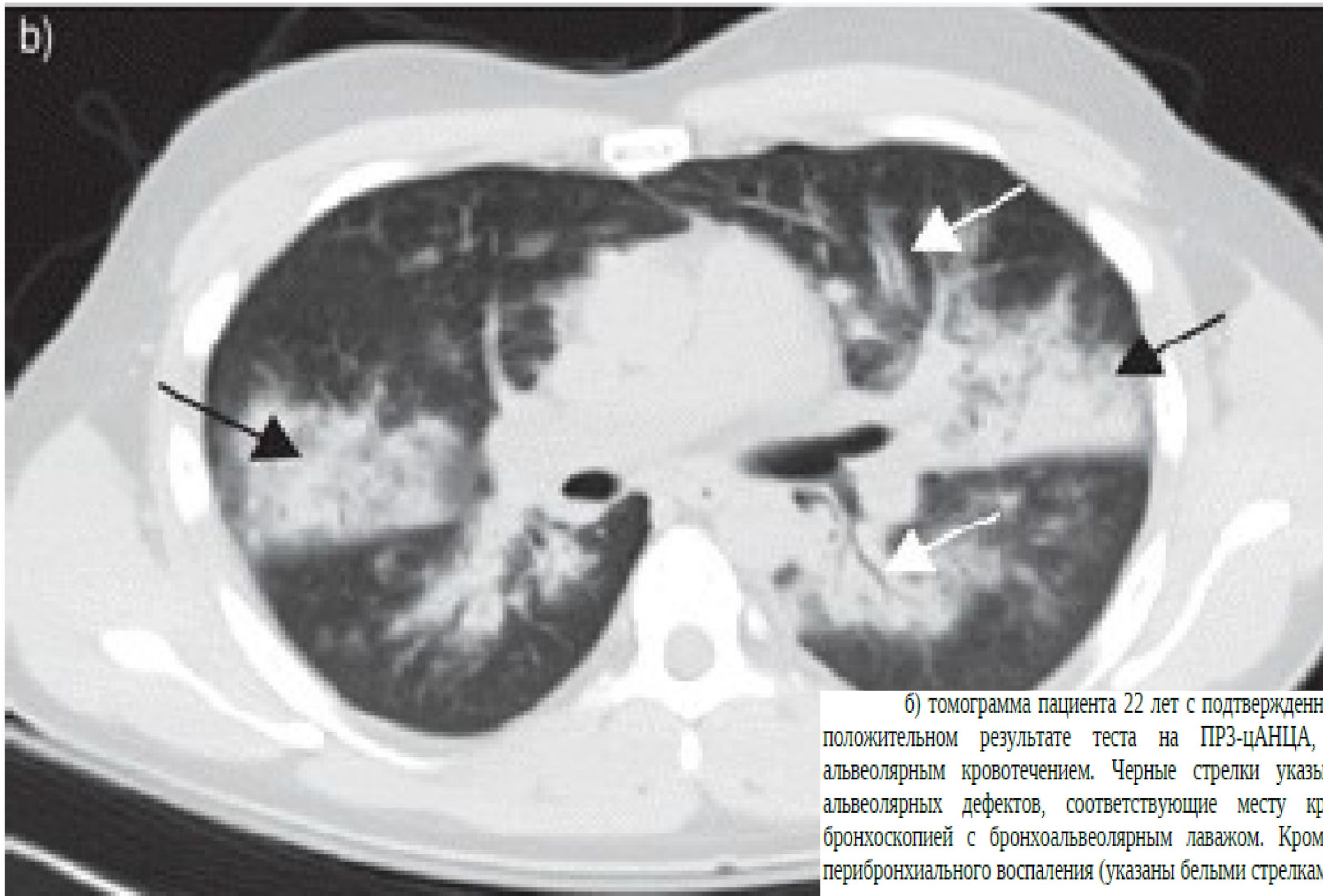
Диагностика

Инструментальные исследования

- риноскопия
- Ларингоскопия
- Rg легких
- КТ придаточных пазух и легких
- Биопсия пораженного органа



Множественные
двусторонние
узелки и полости
распада у
пациентки 40л с
ГВ,
подтвержденным
биопсией и
положительным
тестом на ПРЗ-
цАНЦА



б) томограмма пациента 22 лет с подтвержденным ГВ результатами биопсии и положительном результате теста на ПРЗ-цАНЦА, осложнившимся диффузным альвеолярным кровотечением. Черные стрелки указывают на участки заполнения альвеолярных дефектов, соответствующие месту кровотечения, подтвержденному бронхоскопией с бронхоальвеолярным лаважом. Кроме того, определяются участки перибронхиального воспаления (указаны белыми стрелками).

Клиническая картина

Гранулематозу Вегенера свойственна триада поражения органов с вовлечением верхних дыхательных путей (ВДП), легких и почек

ВДП (90% пациентов)

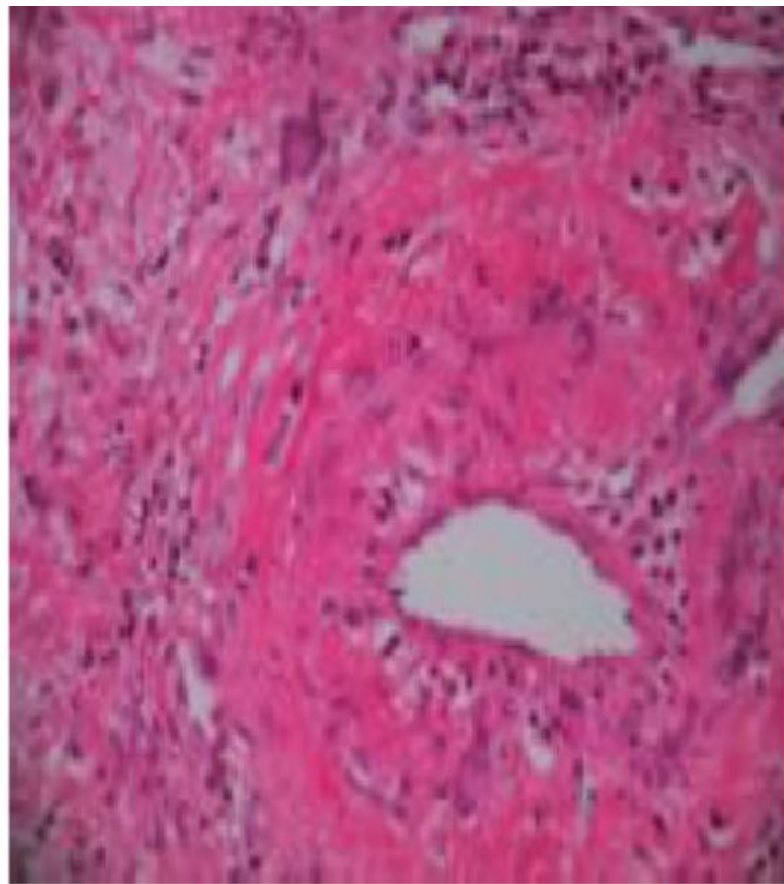
- язвенно- некротический ринит, возможна седловидная деформация носа при прогрессировании заболевания из-за деструкции носовой перегородки при поражении хрящей носа.
- синусит (тяжелый деструктивный пансинусит)
- поражение органа слуха (вплоть до потери слуха)
- вовлечение трахеи и гортани с формированием подскладочной гранулемы (возможен стеноз гортани)



Седловидная деформация носа у пациента Б., 26 лет с ГВ.

Легкие (50- 70%)

- **некротизирующее гранулематозное воспаление** (на Rg - узлы или инфильтраты множественные двусторонние, склонные к распаду и формированию полостей) с последующим присоединением вторичной инфекции.
- Каждый пятый- бессимптомное течение.



Биопсия легочной ткани пациента с ГВ. Определяются признаки воспаления и васкулита.

Почки (80% пациентов)

- **Быстро прогрессирующий
гломерулонефрит с развитием ХПН,**
особенно тяжело протекает при наличии
антител к ПР-3.

Орган зрения (50%)

- **Псевдотумор орбиты** вследствие образования периорбитальной гранулемы, у каждого пятого больного приводит к слепоте.

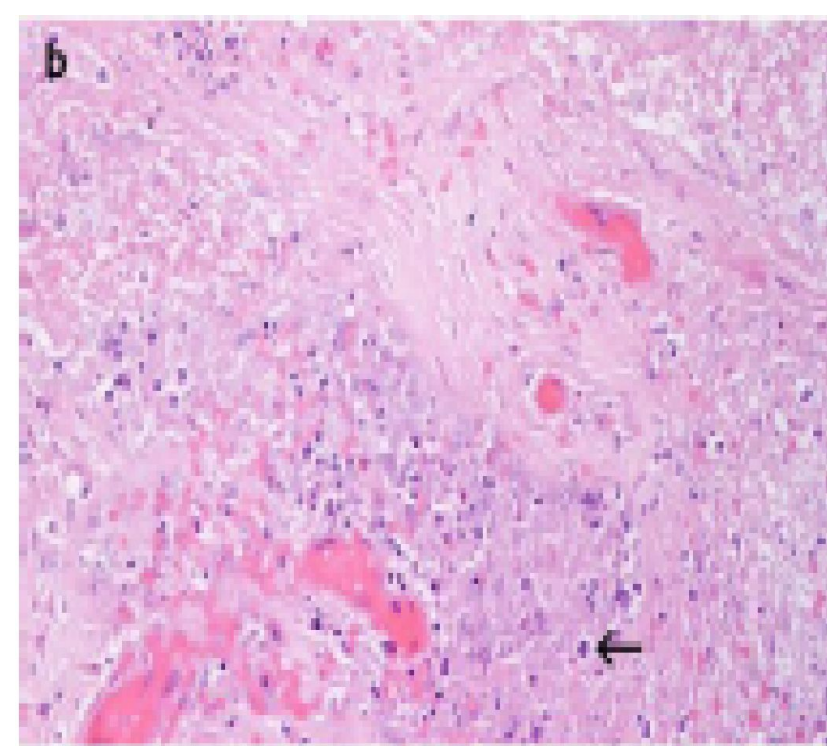
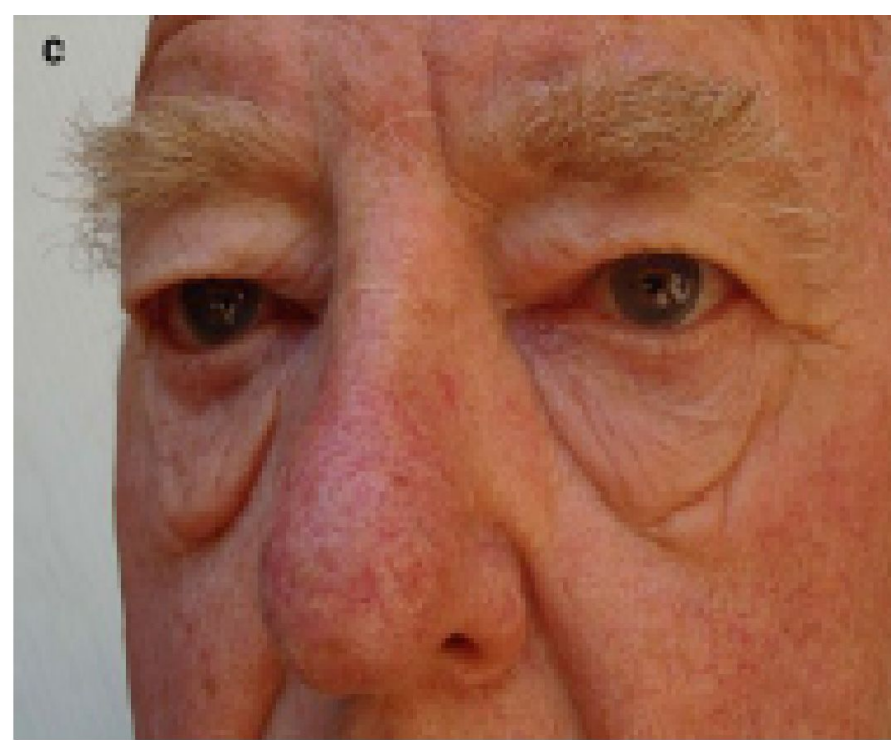
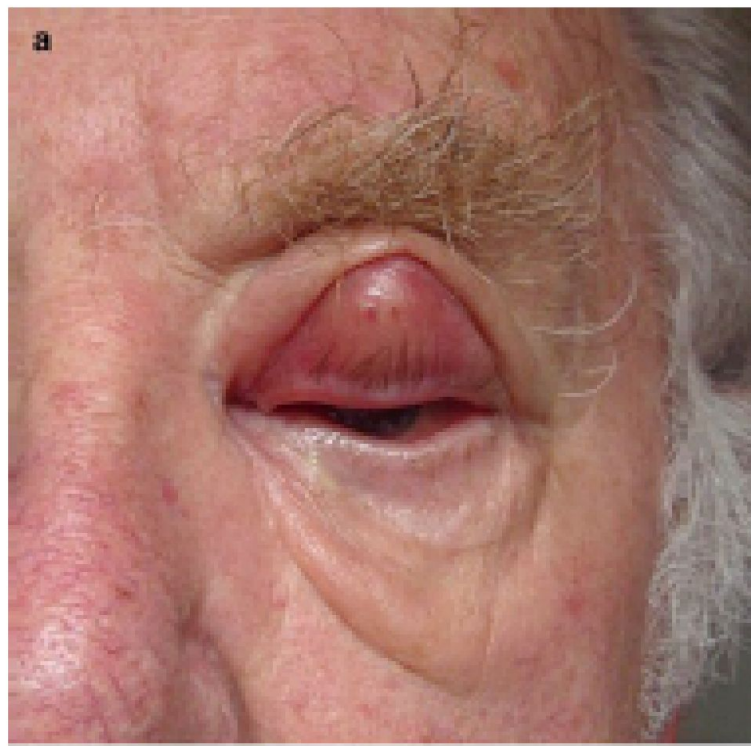


Рис. 2. Поражение века и глаз при гранулематозе Вегенера. Орбитальная гранулема верхнего века: а) До операции. б) Гистология биоптата - участки некроза с эозинофильной инфильтрацией. с) После удаления гранулемы.

Кожа (25- 35%)

- **Геморрагические или язвенно- геморрагические высыпания** преимущественно на коже **конечностей**.



Гранулематоз Вагенера. Кожные проявления

ПНС

- **асимметричный сенсорно- моторный множественный мононеврит** (20- 30%).
- дистальная симметричная полинейропатия.
- У каждого четвертого больного ГПА с поражением органа слуха развивается вторичный (одонтогенный) неврит V, VII пары черепно- мозговых нервов.

Сердце (менее 20%)

- **возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний** (*ИБС, инсульта, периферической артериальной окклюзии*), при этом отмечено повышение риска ОИМ, но не стенокардии.

Диагноз

- Основание - картина болезни с подтверждением патоморфологическими данными при биопсии пораженных тканей верхних дыхательных путей или почек, если развивается гломерулонефрит.
- Биоптат ВДП: признаки хронического воспаления, наличие гигантоклеточной гранулематозной реакции, некротизирующего васкулита.

Дифференциальная диагностика с

- Другими системными васкулитами (узелковый периартериит, геморрагический васкулит, болезнь Гудпасчера)
- Диффузными болезнями соединительной тк (СКВ)
- Гранулематозными процессами (саркоидоз, бериллиоз, эозинофильная пневмония, синдром Леффлера)
- Инфекционными гранулемами (туберкулез, сифилис, микозы)
- Злокачественными опухолями
- Иммунопролиферативными заболеваниями (лимфоматоидный гранулематоз, ангиоцентрическая злокачественная лимфома)

Лечение

- **Стандартная схема патогенетического лечения:** назначается в дебюте АНЦА-СВ или при развитии рецидива на фоне снижения или отмены поддерживающего лечения.
- В период индукции ремиссии показано применение высоких доз ГК как важной составляющей терапии.

ЦФ в/в пульсовые введения 15 мг/кг (не более 1 г) через 2 недели N 1- 3, далее каждые 3 недели.

+

МП в/в 0,5- 1 г/сутки 3 дня подряд с последующим назначением ПЗ внутрь 1 мг/кг/сутки (не более 80 мг) однократно утром до достижения эффекта, как правило, не менее месяца. После достижения эффекта начинают постепенно снижать дозу ПЗ по 1,25 мг на 25% в месяц до достижения дозы ПЗ 20 мг/сутки, затем на 10% каждые 2 недели до 10 мг/сутки. В дальнейшем возможно снижение дозы ПЗ на 1,25 мг каждые 4 недели.

- ЦФ внутрь 2 мг/кг/сутки (не более 200 мг/сутки) со снижением дозы до 1,5 мг/кг/сутки при достижении ремиссии.

+

- ПЗ внутрь 1 мг/кг/сутки (не более 80 мг) однократно утром (после еды) до достижения эффекта, как правило, не менее месяца. После достижения эффекта начинают постепенно снижать дозу ПЗ (по 1,25 мг) на 25% в месяц до достижения дозы 20 мг/сутки, затем на 10% каждые 2 недели до 10 мг/сутки, в дальнейшем возможно снижение дозы ПЗ на 1,25 мг каждые 4 недели.
- Лечение ЦФ продолжают в течение 3- 12 месяцев

Генно- инженерная анти- В- клеточная терапия ритуксимабом

- Показания к назначению ритуксимаба (РТМ) в первую очередь включают рефрактерное или рецидивирующее течение заболевания.

РТМ в/в 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 недель

После лечения РТМ возможно развитие рецидива АНЦА-СВ, в связи с чем пациенты должны находиться под наблюдением с периодическим (1 раз в 2- 4 месяца) определением содержания СД 20 В- клеток в циркуляции

Альтернативные препараты

- назначают больным с рефрактерным или рецидивирующим течением заболевания.
- *ММФ 1- 2 г/сутки в один или несколько приемов с продолжительностью не менее 6 месяцев. Сочетают с назначением стандартной дозы ПЗ.*
- *Нормальный иммуноглобулин человека в/в 0,4- 2 г/кг 1 раз/сутки, 3- 5 суток. Возможно проведение повторных курсов 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев. Является вспомогательным средством.*

Плазмаферез

Плазмаферез 7- 10 процедур в течение 14 суток с удалением 60 мл/кг плазмы и замещением равным объёмом 4,5- 5% альбумина человека.

Присоединяют при неэффективности индукционной терапии, в случаях активного тяжелого заболевания с повышением уровня креатинина более 500 ммоль/л или с геморрагическим альвеолитом.

Поддерживающее лечение после проведения индукционного курса

- ПЗ внутрь 5- 10 мг однократно утром (после еды) +

АЗА 2 мг/кг/сутки с возможным снижением дозы до 1,5 мг/кг/сутки через год. Длительность поддерживающей терапии АЗА в сочетании с ГК должна составлять не менее 24 месяцев

или: Лефлуномид 20- 30 мг/ сутки.

или: ММФ 1- 2 г/сутки в один или несколько приемов с продолжительностью не менее 6 месяцев.

Хирургическое лечение

- **Трансплантация почки** больным АНЦА-СВ в стадии терминальной почечной недостаточности имеет ограничения в связи повышенным риском инфекций на фоне применения иммунодепрессантов и нередко сопутствующего тяжелого поражения дыхательных путей. Частота рецидивов болезни после трансплантации снижена до 17%.
- **Реконструктивные операции на ЛОР-органах** проводят в специализированных центрах в период полной ремиссии заболевания.

Прогноз

- Отсутствие лечения- крайне неблагоприятный, средняя продолжительность жизни 5мес; 93% умирают в течение 2 лет.
- Иммуносупрессивная терапия – улучшение у 90% больных, полная ремиссия у 75%.
- 5 - летняя выживаемость 60%.

**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ**