

ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА

М 31.3

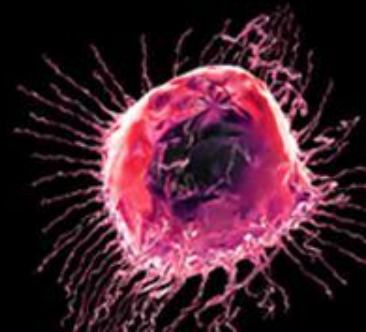
Некротизирующий
Респираторный
гранулематоз



Выполнил: Санников О.С.

ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА (ГВ) –

заболевание из группы системных васкулитов, для которого характерно развитие гранулематозного воспаления и некротизирующего васкулита с поражением верхних дыхательных путей, лёгких и почек



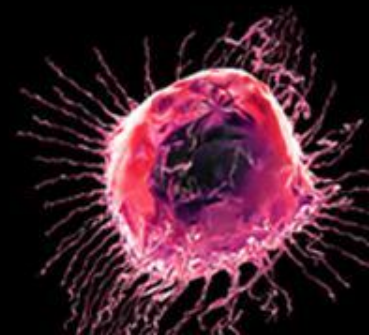
ГВ относится к системным васкулитам с поражением сосудов мелкого калибра

- пурпура Геноха,
- микроскопический полиангиит,
- синдром Черджа-Стросса,
- эссенциальный криоглобулин-емический васкулит,
- Кожный лейкоцитокластический васкулит



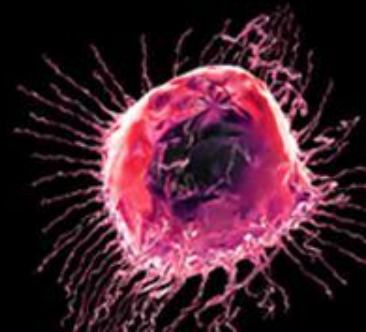
Эпидемиология

- Впервые заболевание описано в 1931г. Н.Klinger и 1936г. F. Wegener
- Истинных данных о распространенности ГВ нет, 4 (0,7-8,5) на 1млн. населения
- Возраст больных от 5 до 78 лет (в среднем 41-45 лет), младше 18 лет -16%
- Мужчины и женщины болеют одинаково часто
- 97% - европеоидная раса



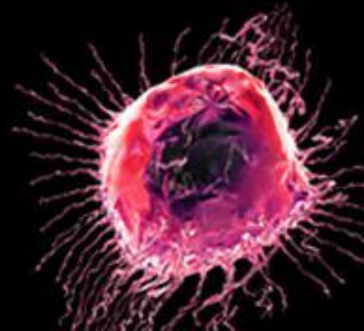
Этиология ГВ

- Не выявлены специфические агенты, способные вызвать гранулематозное воспаление.
- Предполагают наличие Аг, изначально фиксированного в дыхательных путях или проникающего через них, так как преимущественно поражаются верхние и нижние дыхательные пути.



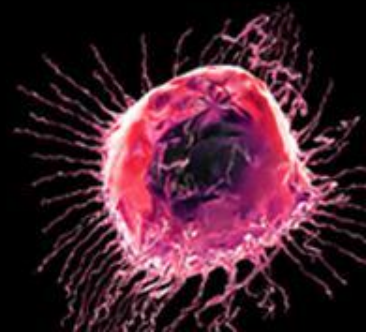
Генетические аспекты

- Аг HLA-B7, B8, DR2, ген PRTN3 - аутоАг Вегенера
- При дефектах гена PRTN3 развивается врождённая форма заболевания (80% пациентов умирают в возрасте до 1 года).

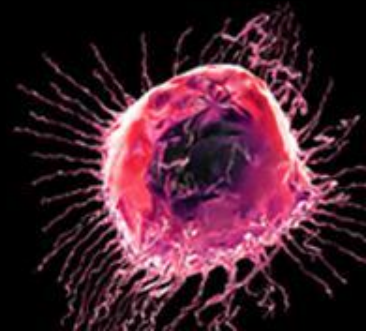


Патогенез

- В основе ГВ лежат нарушения клеточного и гуморального иммунитета.
- Формирование гранулем связывают с реакцией ГЗТ, вследствие взаимодействия CD4+ Т-лимфоцитов и макрофагов с антигеном.

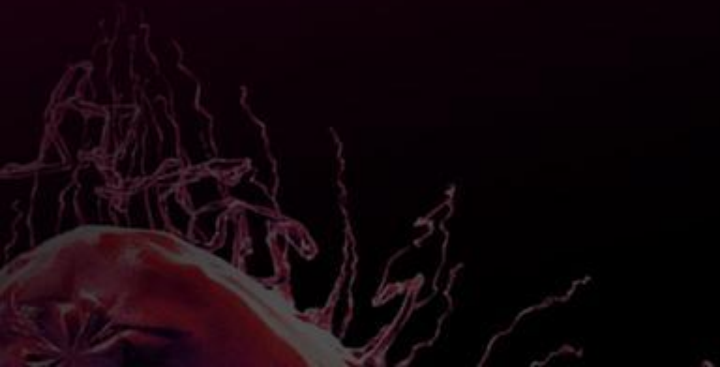


- **Патогенетический фактор заболевания - антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА, ANCA), но причина их появления неясна.**
- **При ГВ АНЦА вырабатываются к протеазе-3 (миелобластину).** Предполагают, что при вирусных или бактериальных инфекциях на нейтрофил и эндотелиальные клетки действуют *ФНО α* и *ИЛ-1*, протеаза-3 перемещается к мембране, где и связывается с антителами. Это приводит к дегрануляции нейтрофилов, образованию свободных радикалов. В стенке сосуда запускается воспалительная реакция и развивается васкулит.



Системные васкулиты, при которых поражение сосудов связано с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА):

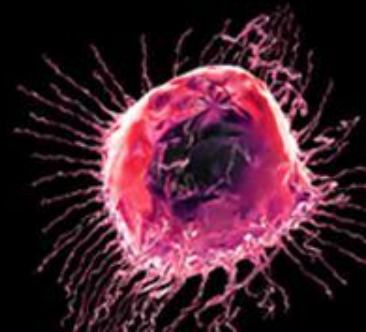
- Гранулематоз Вегенера
- Микроскопический полиангиит,
- Синдром Черджа-Стросса



АНЦА – это антитела, реагирующие со специфическими белками цитоплазмы нейтрофилов

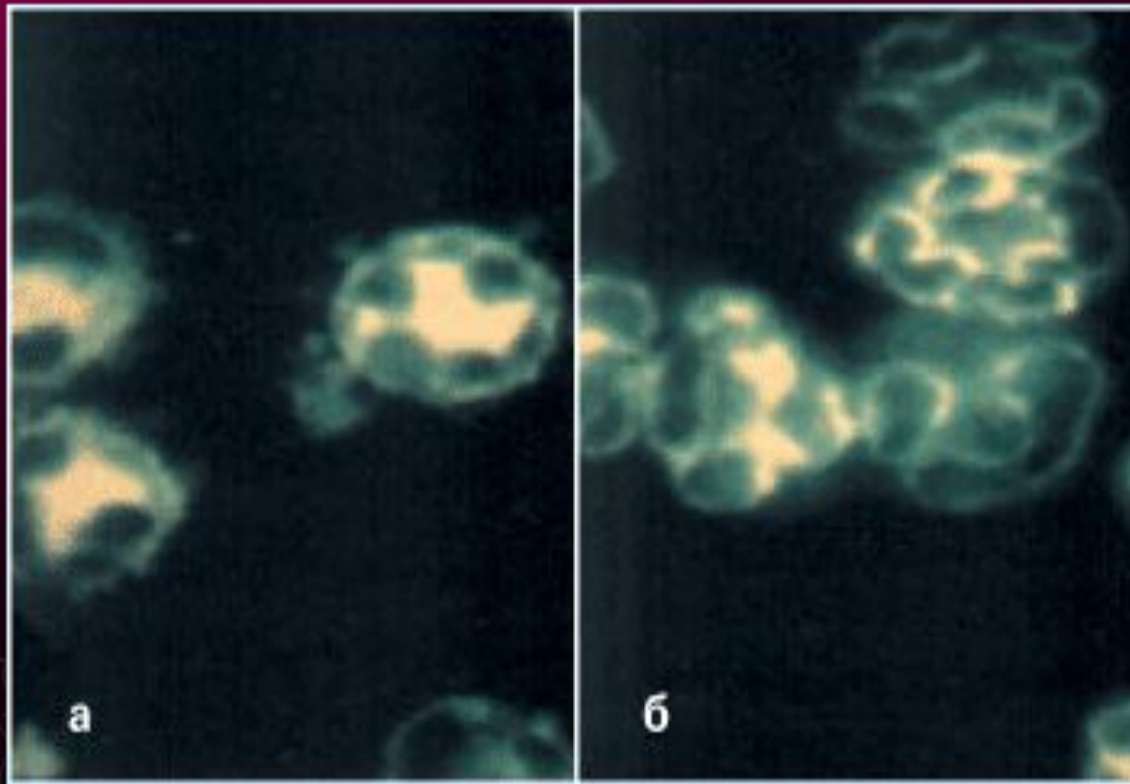
По типу свечения все АНЦА делятся на 3 группы:

- Ц-АНЦА (цитоплазматические, реагируют с протеазой-3)
- П-АНЦА (перинуклеарные, реагируют с миелопероксидазой, эластазой)
- атипичные АНЦА (белки-мишени неизвестны)



Метод непрямой иммунофлюоресценции (антиген – фиксированные спиртом нейтрофилы)

Типы свечения АНЦА



АНСА: а) цитоплазматическое свечение (с-АНСА); б) перинуклеарное свечение (р-АНСА)



Клиническое значение выявления Ц-АНЦА для диагностики

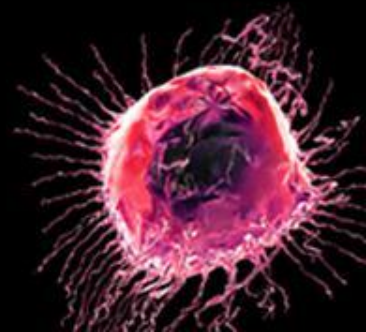
Гранулематоз Вегенера
чувствительность – 30-90%
специфичность – 98%

Частота обнаружения Ц-АНЦА (Kallenberg G.M., 1994)

- Гранулематоз Вегенера – 85%
- Микроскопический полиангиит – 15-45%
- Идиопатический ГН с полулуниями – 25%
- Синдром Черджа-Стросса – 10%
- Узелковый периартериит – 5%

Классификация ГВ

- **Локальная форма** развиваются язвенно-некротическое поражение ЛОР-органов, гранулематоз глазной орбиты или сочетание того и другого процессов
- **Генерализованная форма** наряду с гранулематозом дыхательных путей или глаз, наблюдают легочный, кардиальный и кожный синдромы, **у всех больных гломерулонефрит.**
- **Течение:** острое и подострое



Клиника ГВ

- В дебюте заболевания: лихорадка, слабость, похудание
- ЛОР-органы (70%)
- Легкие (85%, у 45% в дебюте)
- Поражение глаз (50%, проптоз у 15%)
- Костно-мышечная система (67%)
артралгии, миалгии, реже артриты
- Кожа (50%)
- Нервная система (центральная – 8%,
периферическая 15%)
- Перикардит (5%)

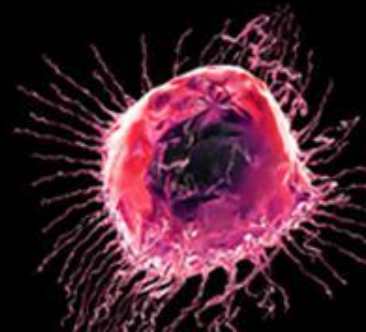


Поражение почек при ГВ

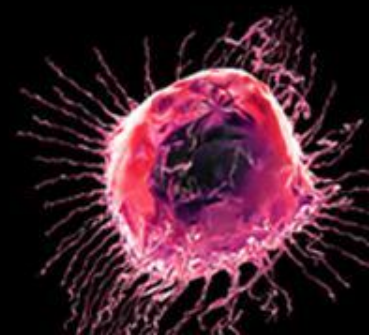
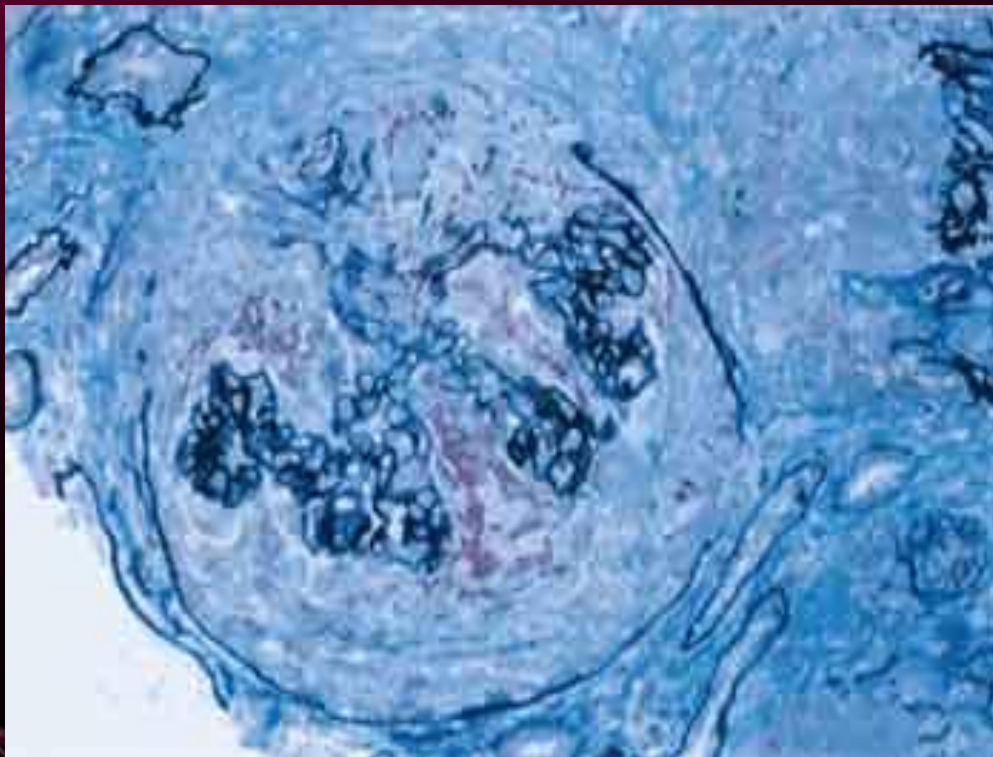
- Гломерулонефрит в дебюте заболевания у 11-18% больных, у 77-85% при развернутой болезни.
- Типично развитие очагового сегментарного некротического гломерулонефрита, в тяжелых случаях – диффузный гломерулонефрит или гломерулонефрит с полулуниями, реже обнаруживают васкулит почечных сосудов.



- Патофизиологические механизмы развития гломерулонефрита при ГВ **не связаны** ни с образованием антител к антигенным детерминантам клубочков, ни с образованием иммунных комплексов, их не обнаруживают при иммунофлюоресцентном исследовании биоптатов (либо их очень мало) – **олигоиммунный гломерулонефрит**

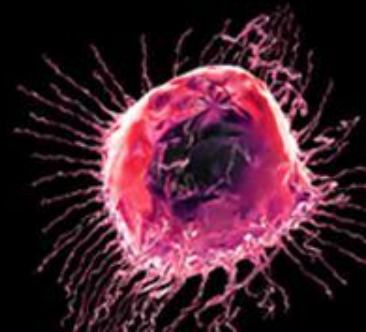


Быстропрогрессирующий («полулунный») гломерулонефрит в 50% случаев является проявлением васкулитов, ассоциированных с образованием АНЦА

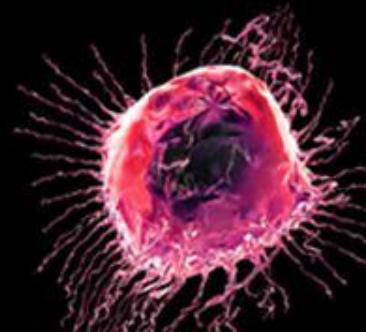


Поражение почек при ГВ

- **Типичны изменения в анализе мочи:** гематурия, протеинурия, пиурия, клеточные цилиндры) и снижение функции почек различной степени (**повышение креатинина сыворотки**).
- Поражение почек в раннюю стадию может быть бессимптомным и диагностироваться только по нефробиопсии в виде очагового нефрита.
- При БПГН – олигурическая ОПН и нефротический синдром
- У 40% больных развивается ХПН, требующая гемодиализа и пересадки почки.



- По данным Н.А.Мухина и Е.Н.Семенковой из 80 больных ГВ поражение почек у 2/3:
 - мочевой синдром – 82%
 - нефротический синдром – 16%
 - АГ (мягкая) – 55%
- БПГН – 22% (у 1/2 через 1,5 мес. после возникновения первых признаков поражения почек)
- Ц-АНЦА у 94%

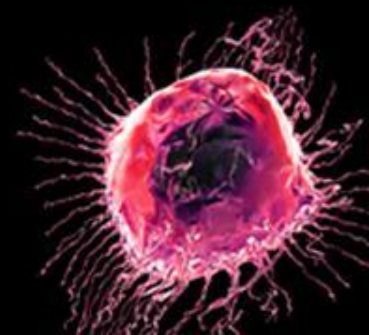


Диагностика ГВ

- Лабораторные показатели неспецифичны
Повышение Ц-АНЦА
- **Иммунофлюоресцентное исследование почечного биоптата:**
при ГВ – отрицательный результат,

при болезни Гудпасчера –
линейные отложения Ig по
ходу базальных мембран,

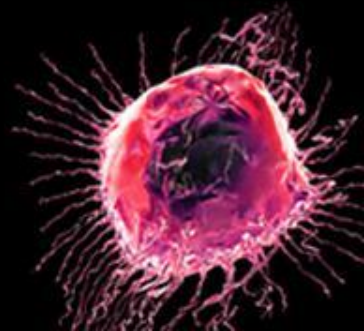
при СКВ – гранулярные очаговые
отложения Ig, характерные для
иммунокомплексных депозитов.



Критерии диагностики

Американский институт ревматологии

1. Воспалительные изменения слизистой ротовой полости и/или носа (изъязвления, гнойные или кровянистые выделения)
2. Узлы, стойкие инфильтраты или полости на рентгенограмме легких
3. Изменения мочевого осадка: микрогематурия, эритроцитарные цилиндры



Критерии диагностики

Американский институт ревматологии

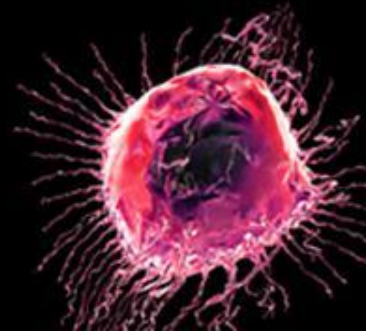
4. Типичное гранулематозное воспаление стенки артерии или образование гранулем в периваскулярных/экстраваскулярных областях
- Если имеют место 2 и более из них, то у пациента можно предположить ГВ.

чувствительность – 88%

специфичность – 92%

Течение заболевания и прогноз

- При остром течении генерализация процесса наступает через несколько недель или месяцев, быстро развивается ПН. Без адекватного лечения продолжительность жизни менее года (5 мес.)
- В первые 3-6 мес. правильный диагноз ставится у 50% больных.
- У 7% больных заболевание не диагностируется в течение 5-16 лет от появления первых симптомов.
- Основная причина смерти в первый год лечения – интеркурентная инфекция.



Лечение ГВ. Стандартная схема.

- **Индукция ремиссии:** 4 - 8 недель
циклофосфамид per os 2 мг/кг/сут.

(макс. 150 - 200 мг/сут.)

преднизолон per os 1 мг/кг/сут.

(40-60 мг/сут., макс. 80)

- **Поддерживающая терапия:**

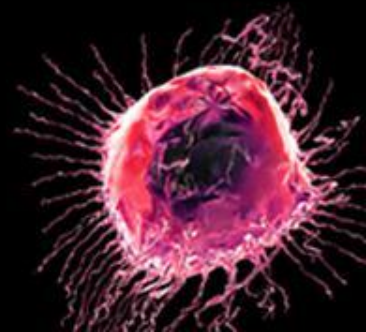
3-5 лет

циклофосфамид – 50-100 мг,

преднизолон 15-20 мг

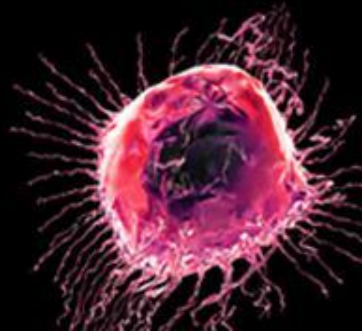
При локальных формах

- **Поддерживающая терапия:**
циклофосфамид - 1 год, per os,
снижая дозу на 25 мг каждые 2-3 мес.
преднизолон - сут. доза через день
1-2 мес. с постепенной отменой.
- Ремиссия 75% - 93%
в среднем 4 года,
улучшение 16%.



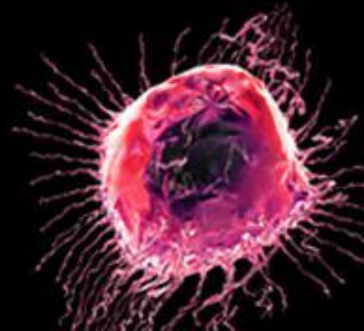
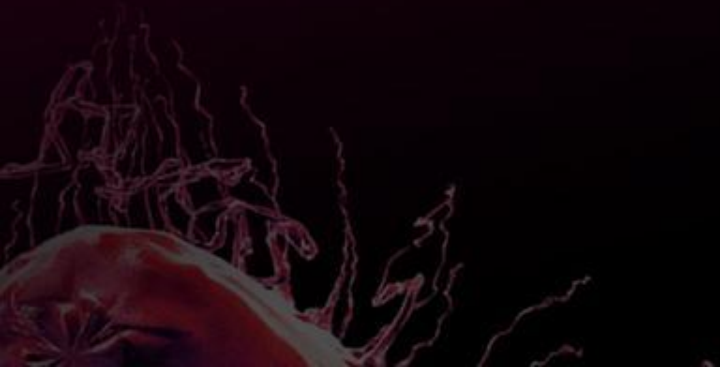
Лечение быстро прогрессирующего ГН

при АНЦА-ассоциированном васкулите:
пульсы метилпреднизолона (трижды),
курс **преднизолона per os**
в течение 6-12 месяцев,
курс **циклофосфамида per os**
в течение 6-12 месяцев.
Плазмаферез
не эффективен.



Осложнения терапии

- Лейкопения
- Самыми серьезными считаются:
 - 30-кратное повышение риска рака мочевого пузыря и
 - 10-кратное повышение риска развития лимфомы



Лечение микофенолатом мофетилом (ММФ)

- Поддерживающая терапия ММФ в дозе 1-2 г/сут. в течение длительного времени (в среднем 15 месяцев) после стандартной индукционной терапии. Продолжительность ремиссии в среднем составила 27 мес. (от 6 до 50 мес.) при отсутствии серьезных побочных реакций

Лечение микофенолатом мофетилом (ММФ)

- С целью индукции ремиссии предпринята попытка применения ММФ в течение 24-х недель (Waiser J. и соавт., Joy M.S.) при тяжелых АНЦА-ассоциированных васкулитах
- Результат – нормализация почечной функции и снижение титров АНЦА
- Лечение не сопровождалось осложнениями, угрожающими жизни

