

АНЦА-васкулиты

Презентацию подготовила
Студентка 5 курса 540 группы
Лечебного факультета
ПСПБГМУ им.акад.И.П.Павлова
Кольцова Е.Р.

Преподаватель: доцент Мехтиева О. А.

Системные васкулиты

- это группа иммуновоспалительных заболеваний,
- в основе патогенеза которых лежит иммуноопосредованное воспаление стенок кровеносных сосудов
- с развитием ишемических изменений в органах и тканях, кровоснабжаемых соответствующими сосудами.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология васкулитов остается НЕВЫЯСНЕННОЙ

1. Генетика

- Имеются данные о возникновении СВ у членов одной семьи.
- Выявлена связь между носительством определенных антигенов главного комплекса гистосовместимости и развитием системных васкулитов.

2. Инфекционные агенты

- Вирусы гепатита А, В, С;
- микобактерии туберкулеза и лепры;
- вирусы Коксаки,
- цитомегаловирус,
- вирус простого герпеса,
- бактериальные инфекции (стрептококк, стафилококк, риккетсии, легионелла),
- паразитарные (аскаридоз, стронгилоидоз, филяриатоз и др.)
- грибковые инфекции.

Можно полагать, что данные инфекционные агенты выполняют триггерную роль в запуске иммунновоспалительного процесса в сосудистой стенке

3. Воздействие внешних факторов

- контакт с кремнием, металлами (бронза, латунь),
- Курение

4. Васкулиты на фоне других заболеваний

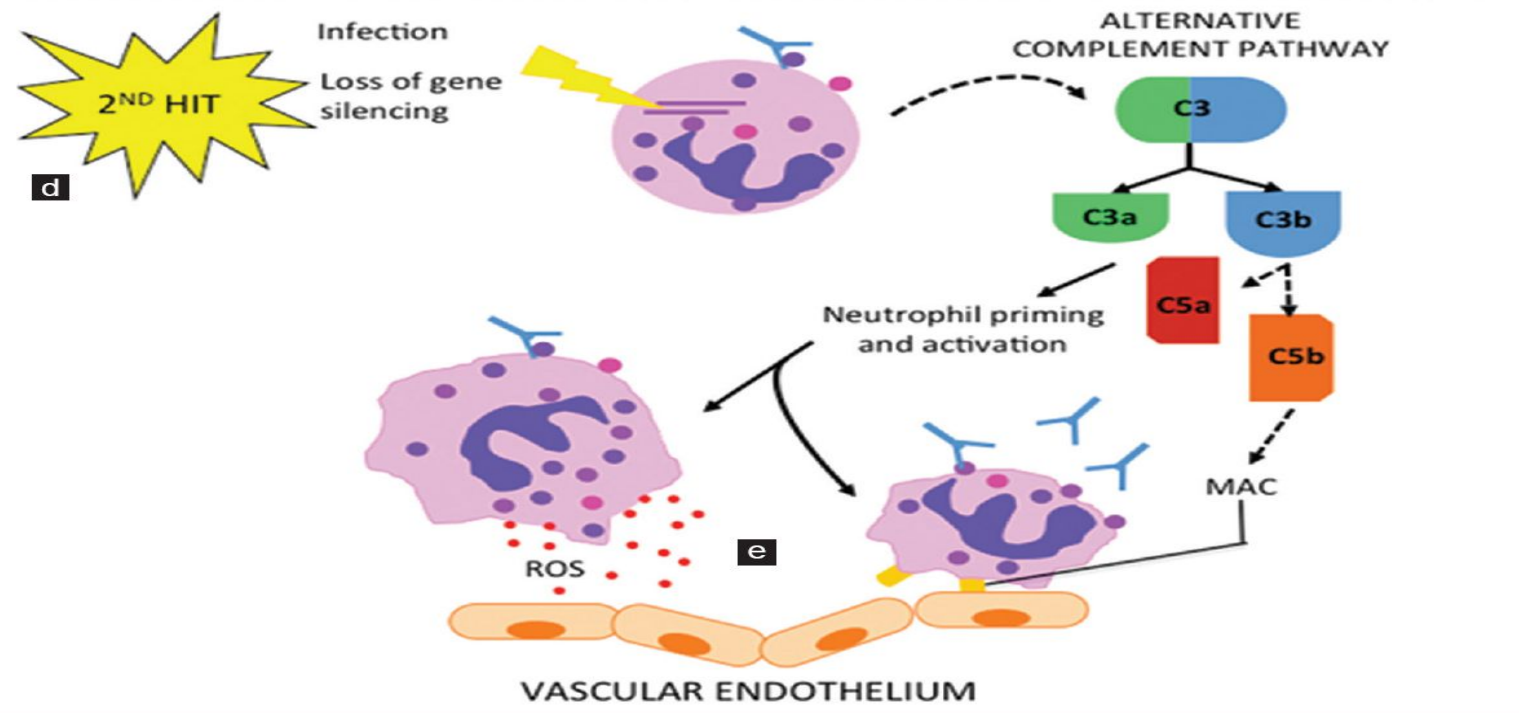
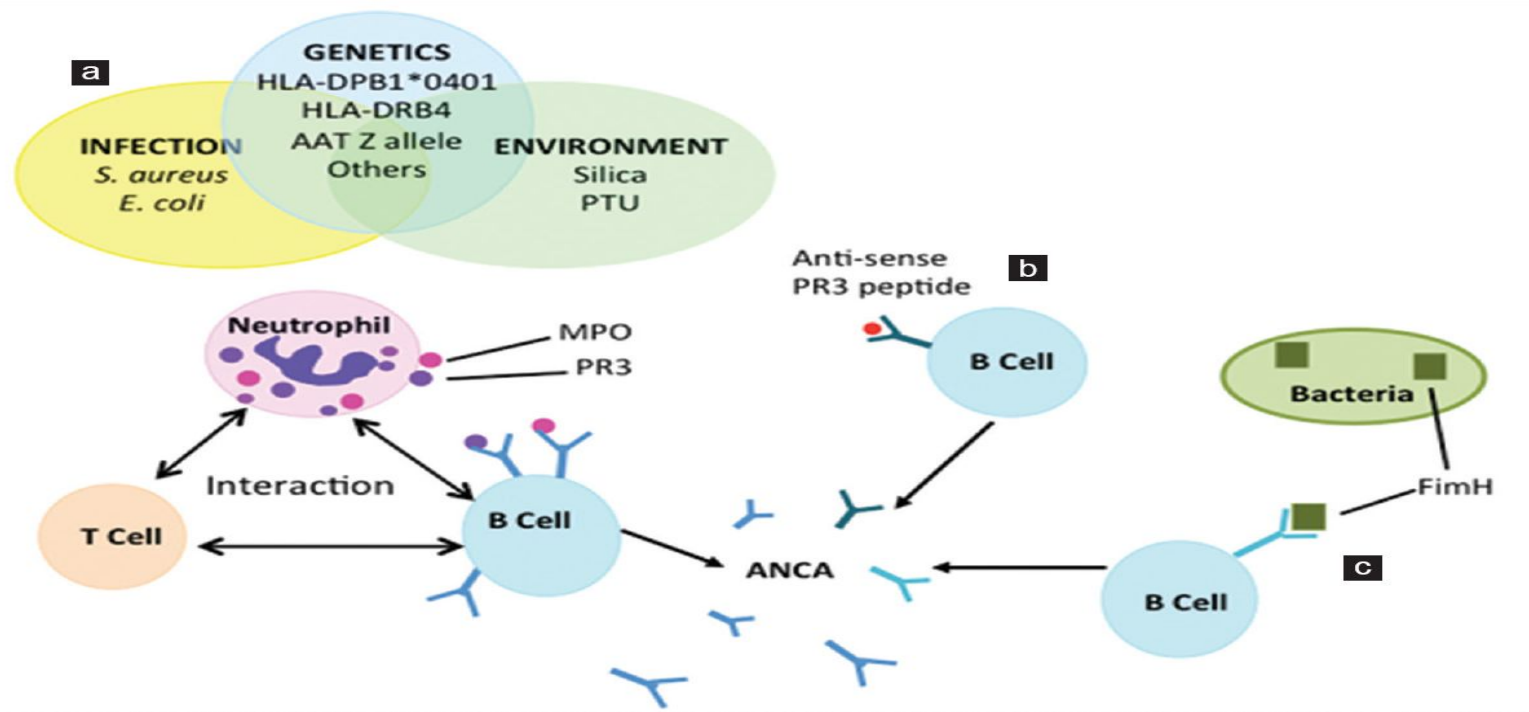
- диффузных болезней соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, полимиозит и др.),
- инфекционных заболеваний,
- неопластических процессов,
- при приеме некоторых лекарственных препаратов (антибиотики, хлортиазин, йод, стафилококковый анатоксин, противотифозная вакцина).

Патогенез

- Ведущая роль - нарушения иммунной системы.
 - 1) Воздействие этиологического фактора
 - 2) Повреждение эндотелиоцитов
 - 3) Формирование антител к различным антигенам сосудистой стенки – эндотелиоцитам, коллагену, эластину, фосфолипидам клеточных мембран, плазменным и перинуклеарным антигенам лейкоцитов и др.
- * Определенную роль в этом играет феномен молекулярной мимикрии, создающей условия для аутоиммунного повреждения не только чужеродных агентов, но и собственных тканей.
- Среди большого количества аутоантител особое место занимают **антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА).**

АНЦА

- Это популяция аутоантител, реагирующих с различными ферментами цитоплазмы нейтрофилов, в первую очередь с протеиназой-3 и миелопироксидазой.
- Встречаются при АНЦА-ассоциированных васкулитах – гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиартериите и синдроме Чарджа – Стросса.
- 1) Ферменты нейтрофилов экспрессируются на их мембранах (в результате чего они становятся доступными для АНЦА).
- 2) Взаимодействие аутоантител с антигенами при наличии соответствующего компонента комплемента
- 3) Формирование иммунных комплексов, которые в свою очередь фиксируются на базальных мембранах капилляров или сосудистой стенки различных паренхиматозных органов
- 4) Развития локального воспалительного процесса с тромбозом сосуда и ишемией/некрозом тканей, которые кровоснабжались этим сосудом.



Классификация васкулитов по патогенезу

Ведущий иммуно-патогенетический механизм	Системный васкулит
Васкулиты, ассоциированные с иммунными комплексами	Пурпура Шенлейна – Геноха Васкулит при СКВ и РевА Инфекционные васкулиты Болезнь Бехчета Криоглобулинемический васкулит Сывороточная болезнь Паранеопластический васкулит
Васкулиты, ассоциированные с органоспецифическими антителами	Синдром Гудпасчера (антитела к базальной мембране клубочков почек и альвеол) Болезнь Кавасаки (антитела к эндотелию)
Васкулиты, ассоциированные с АНЦА	Гранулематоз Вегенера Микроскопический полиангиит Синдром Чарджа – Стросса Лекарственно-индуцированные васкулиты
Клеточно-опосредованные	Болезнь Хортон Болезнь Такаясу Гранулематоз Вегенера

Классификация васкулитов по калибру пораженных сосудов

Калибр сосуда	Заболевания
Васкулиты крупных сосудов	Височный артериит Болезнь Такаясу
Васкулиты сосудов среднего калибра	Классический узелковый полиартериит Болезнь Кавасаки
Васкулиты сосудов мелкого калибра	Гранулематоз Вегенера Синдром Чарджа — Стросса Микроскопический полиангиит Пурпура Шенлейна — Геноха Эссенциальный криоглобулинемический васкулит Кожный лейкоцитокластический васкулит

ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИТОМ (ВЕГЕНЕРА)

- Гранулематоз Вегенера (ГВ) – это системный гранулематозный васкулит с поражением сосудов мелкого и среднего калибра.

Этиология и патогенез.

- Этиологические факторы, вызывающие ГВ, неизвестны.
- В основе - нарушения клеточного и гуморального звена иммунитета.
- В сыворотке больных ГВ обнаруживают **АНЦА, реагирующие с ферментами нейтрофилов (особенно с протеиназой-3).**
- Ферменты, освобождающиеся при дегрануляции нейтрофилов, обладают способностью повреждать базальную мембрану сосудов.

Клиническая картина

- На первый план выступают поражения **респираторного тракта и почек.**
- Последовательное поражение верхних дыхательных путей с вовлечением придаточных пазух носа, перфорацией носовой перегородки и седловидной деформацией носа, поражение трахеи, гортани, легких, а также формирование быстро прогрессирующего гломерулонефрита.



- 1) Поражения кожи 13 – 50 %.
- пурпура, локализуемая на нижних конечностях,
- крапивница.

- 2) Поражения суставов и мышц 70 %
- артралгии и артриты крупных суставов.
- миалгии или миозит.

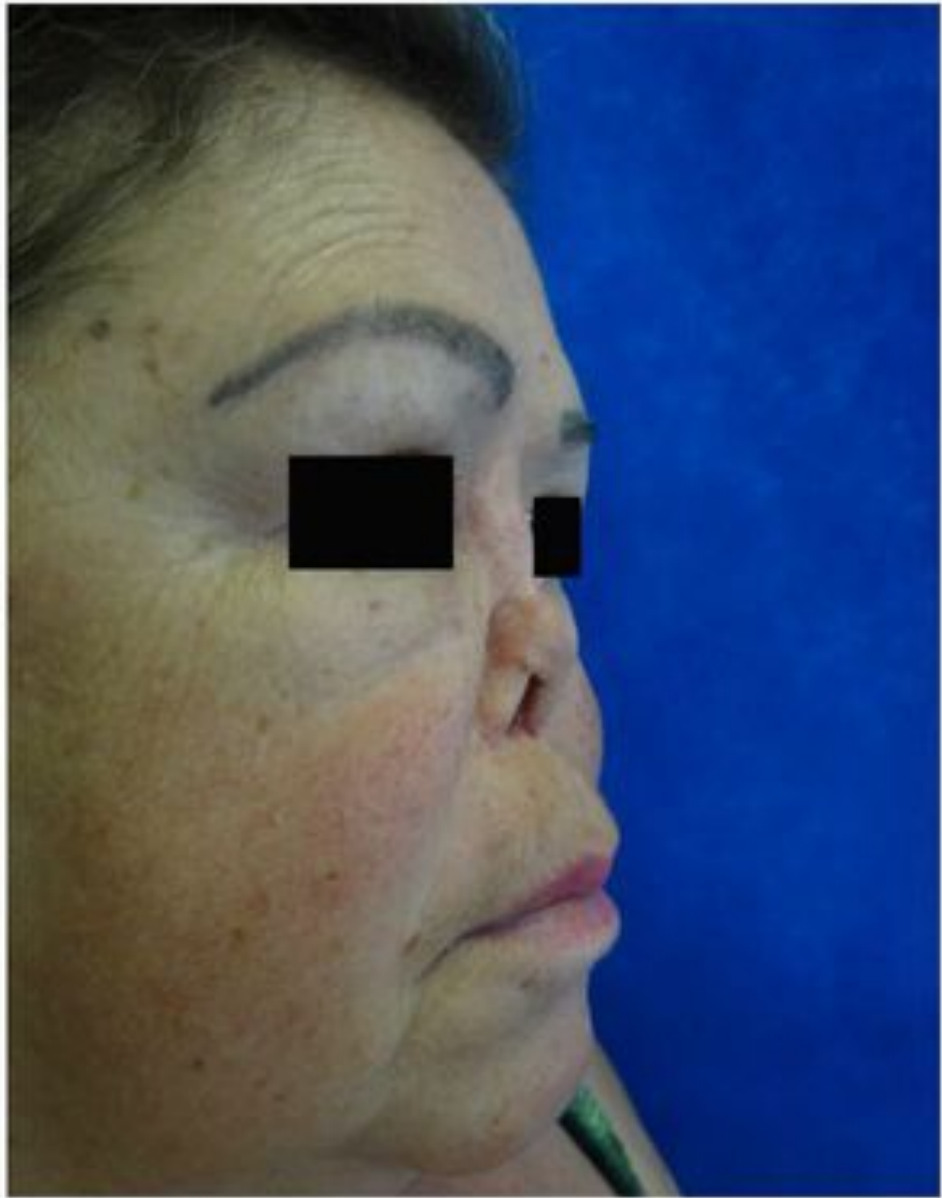
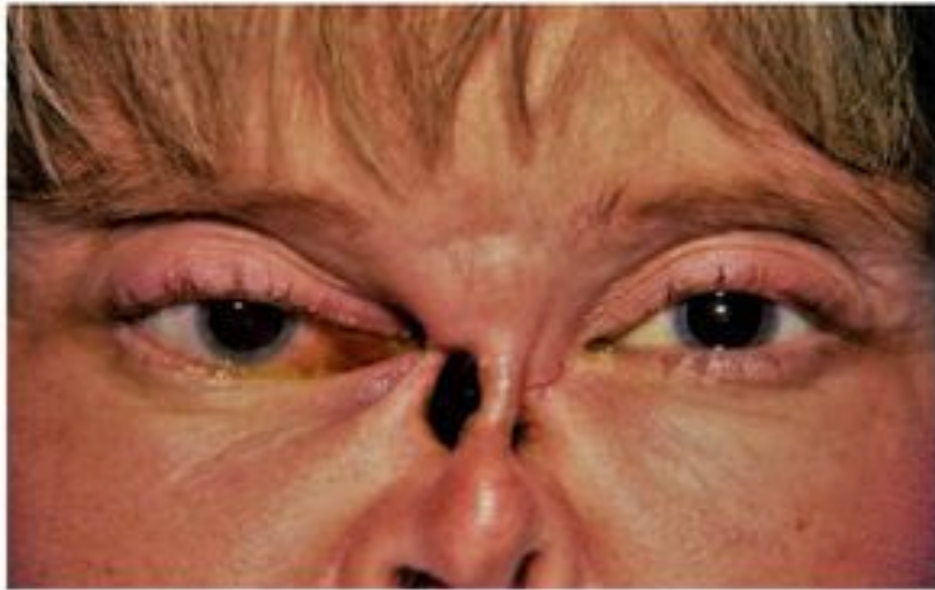
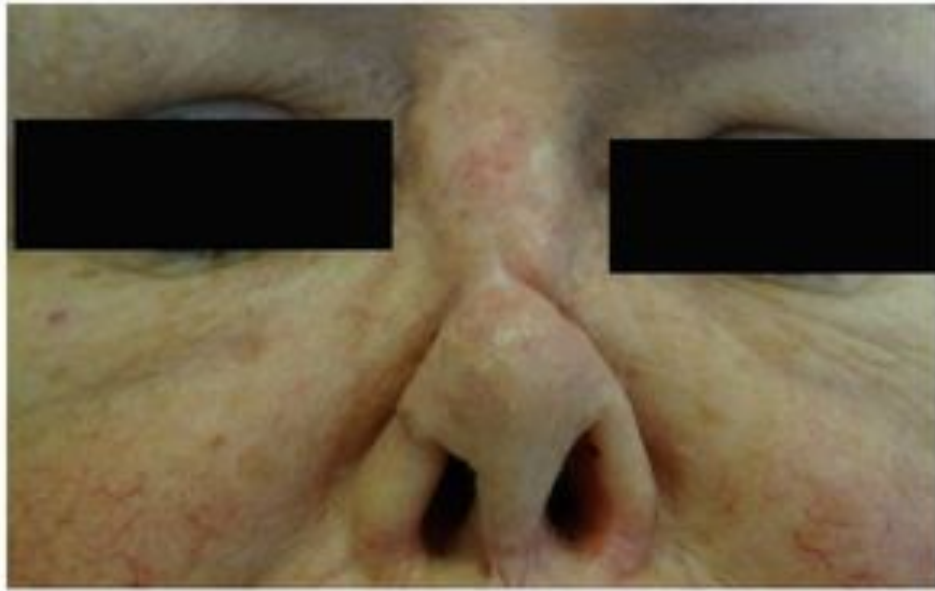


- 3) Поражение сердечно-сосудистой системы. 40 %.
 - экссудативный перикардит,
 - коронарит, проявляющийся стенокардитическими болями,
 - миокардит, на фоне которого могут развиваться тяжелые нарушения ритма и проводимости вплоть до AV-блокады
-
- 4) Поражение ЖКТ 40 %
 - боли в животе, перфорации и кровотечения.
 - эрозивный эзофагит.
 - поражения ротовой полости (гингивит)

- 5) Поражение нервной системы
- Со стороны ЦНС - ОНМК, субарахноидальные и субдуральные гематомы, эпилепсия.
- Периферическая полинейропатия и множественные мононевриты встречаются чаще

- 6) Поражение глаз 15 – 58 %

- 7) Поражение дыхательных путей. 70 %
- хронический синусит
- изъязвления слизистой носа с перфорацией или разрушением перегородки и образованием «седловидного носа»,
- хронический ларинготрахеит, который может привести к стенозу трахеи и тяжелым нарушениям дыхания,
- рецидивирующие инфильтраты в легких, склонные к распаду и формированию полостей.



Поражение глаз



а



б

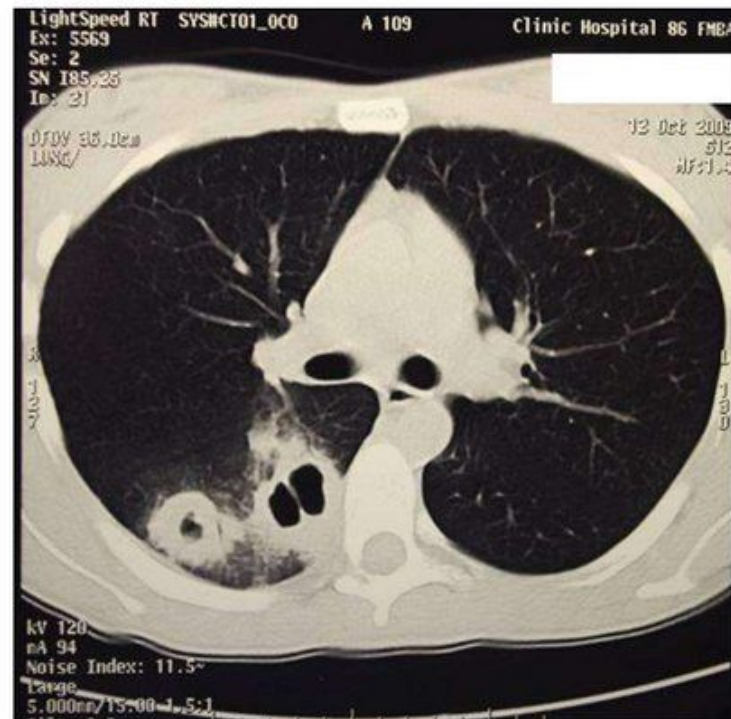


а

б



Поражение лёгких



Поражение верхних дыхательных путей, ротовой полости и органов слуха



- 8) Поражение почек.
- При ГВ часто встречается фокально-сегментарный гломерулонефрит 20 – 80 %
- Возможно развитие мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита, инфарктов почек.

Диагностические критерии ГВ

Нозологическая форма	Критерии	Характеристика
Гранулематоз с полиангиитом (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	Гематурия (> 5 эритроцитов в поле зрения) или эритроцитарные цилиндры в осадке мочи.
	4. Данные биопсии	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве.

Лабораторные исследования

- нормохромная анемия,
 - лейкоцитоз,
 - тромбоцитоз,
 - ускорение СОЭ.
 - Повышение СРБ
-
- **! Особое значение для диагностики ГВ имеют АНЦА к протеиназе-3.**

Морфологическое исследование

- Важное значение для диагностики ГВ играет биопсия кожно-мышечного лоскута и/или почек.
- Выявляется деструктивно-продуктивный васкулит, полиморфно-клеточные гранулемы с наличием многоядерных гигантских клеток Лангханса, плазматических клеток, лимфоцитов, очаги фибриноидного некроза с деструкцией стенок артерий среднего и мелкого калибра, а также вен.

МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ ПОЛИАНГИТ

- Микроскопический полиангиит (МПА) – некротизирующий системный васкулит с преимущественным поражением микроциркуляторного русла (артериол, капилляров и венул), ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами.
- Мужчины болеют чаще, чем женщины
- Средний возраст начала заболевания - 50 лет.

Этиология и патогенез МПА

- Этиология не изучена.
- Развитие некротизирующего васкулита и гломерулонефрита при МПА обусловлено синтезом аутоантител к различным цитоплазматическим компонентам нейтрофилов (АНЦА).
- При МПА данные антитела имеют высокую специфичность к миелопероксидазе (имеют перинуклеарное свечение) и реже реагируют с протеиназой-3 (цитоплазматическое свечение).

Клиника МПА

- У 50% больных МПА проявляется в виде тяжёлого лёгочно-почечного синдрома.
- 1) Поражение кожи. 40 - 60 %.
- Пурпура нижних конечностях. Поражения кожи могут трансформироваться в язвы. Может наблюдаться крапивница.
- 2) Поражение суставов. 50 %.
- Транзиторный артрит крупных суставов (локтевых, коленных, голеностопных).
- 3) Поражение мышц 50% характеризуется развитием миозита.
- 4) Поражения сердечно-сосудистой системы - коронарит, приводящий к развитию стенокардии и инфаркта миокарда.



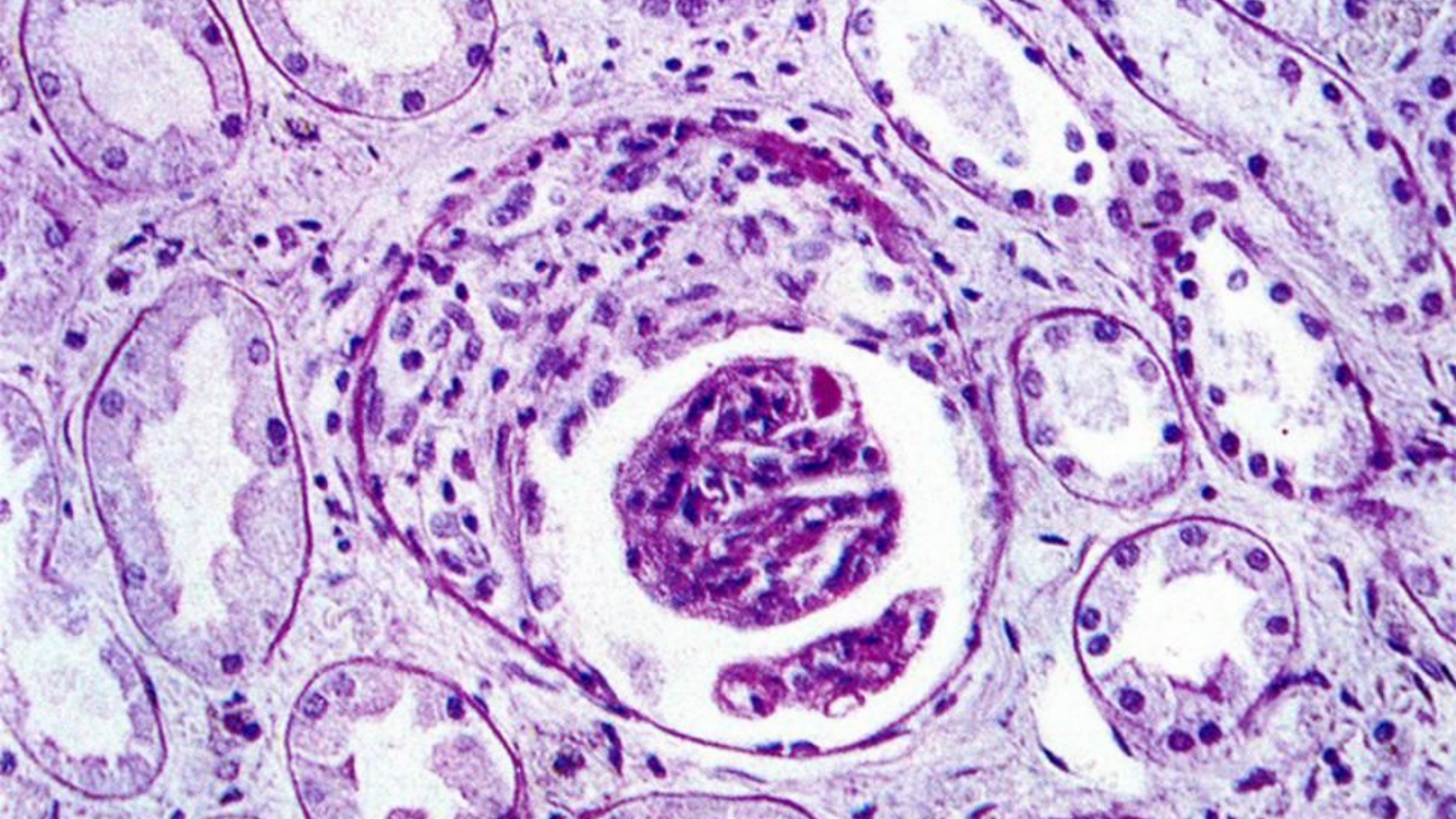
Пурпура

- 5) Поражения ЖКТ 40 %.
- Боль в животе, диарея и тошнота.
- При ФГДС обнаруживают язвы различных отделов пищеварительного тракта, нередко осложняющиеся перфорацией и кровотечением.

- 6) Поражение периферической нервной системы в виде множественных невритов, которые обусловлены васкулитом эпинеуральных сосудов.

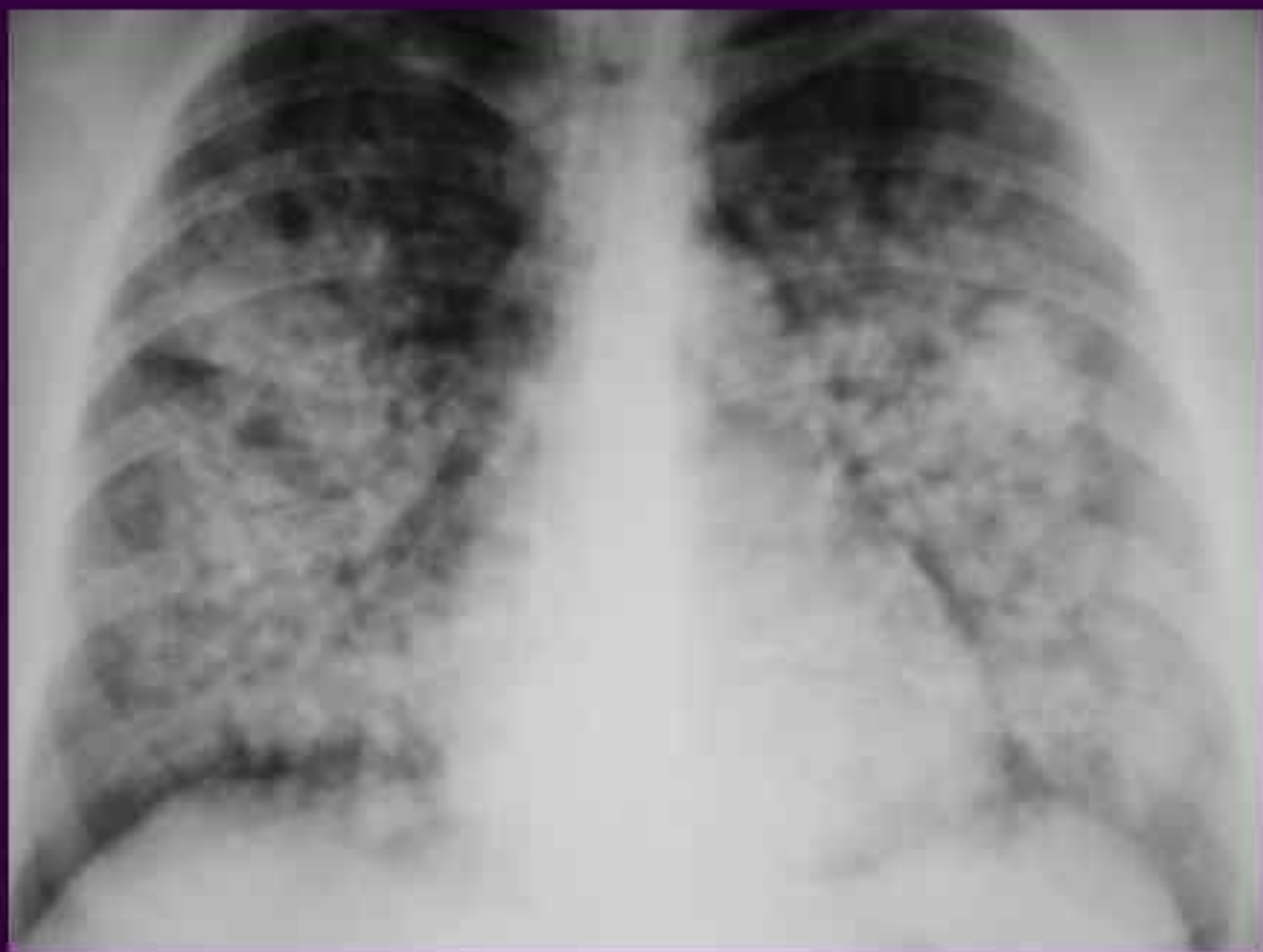
- 7) Поражение глаз 20 %.
- Эписклерит, склерит, кератит, увеит и васкулит сетчатки.

- 8) Поражение почек типично для МПА 100 %.
- Характеризуется развитием фокально-сегментарного гломерулонефрита (гломерулонефрита с полунуниями).
- Экстракапиллярная пролиферация ведет к образованию полунуний.
- При МПА гломерулонефрит быстро осложняется формированием ХПН или нефротическим синдромом (отеки, гипопротеинемия, гиперпротеинурия, гиперхолестеринемия).





- 9) Поражения легких 10 – 30 %.
- Клинически проявляется кашлем, кровохарканьем, болями при дыхании вследствие плеврита, одышкой.
- При рентгеновском исследовании в легочной ткани выявляются инфильтраты, не имеющие склонности к распаду (в отличие от таковых при гранулематозных васкулитах).
- При высокой клинико-иммунологической активности МПА могут развиваться альвеолярные кровотечения



Поражение легких при микроскопическом полиангиите

Лабораторная диагностика

- умеренная гипохромная анемия,
 - лейкоцитоз,
 - нейтрофилез,
 - ускорение СОЭ,
 - повышение СРБ,
 - снижение концентрации компонентов комплемента (С3 и С4).
-
- При поражении почек наблюдается повышение креатинина и мочевины, микрогематурия, протеинурия.
 - **Повышение уровня АНЦА к миелопероксидазе, реже к протеиназе-3.**

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИТОМ (ЧЕРДЖА СТРОСС)

- Синдром Чарджа – Стросса – эозинофильное, гранулематозное воспаление респираторного тракта с некротизирующим васкулитом, поражающим сосуды мелкого и среднего калибра, часто сочетающееся с бронхиальной астмой и эозинофилией.
- Синдромом Чарджа – Стросса чаще болеют мужчины в возрасте 30 – 45 лет.

Этиология и патогенез

- В основе развития синдрома лежат нарушения клеточного и гуморального звена иммунитета.
- В сыворотке больных синдромом Чарджа – Стросса обнаруживают АНЦА, реагирующие с некоторыми ферментами нейтрофилов (особенно с миело-пероксидазой).

Клиническая картина

- Можно выделить определенные фазы клинического течения заболевания.
- 1) Первая фаза характеризуется развитием у больного **бронхиальной астмы**.
- Зачастую астма становится рефрактерной к проводимой терапии. Бронхиальная астма может предшествовать симптомам васкулита и в течение длительного времени может оставаться единственным проявлением болезни.

- 2) Во второй фазе болезни при обследовании часто обнаруживаются **эозинофильные инфильтраты в легких**. Они развиваются асимметрично и рентгенологически предстают в виде диффузных или узловатых инфильтративных изменений.
- **Эозинофильный гастроэнтерит** также наблюдается во второй фазе заболевания, проявляется болями в животе, тошнотой, рвотой, диареей и может осложняться желудочно-кишечными кровотечениями.
- Из лабораторных изменений, характерных для этой фазы заболевания, следует отметить **гиперэозинофилию** (число эозинофилов составляет более 10 %).

- 3) Третья фаза - клиническая картина васкулита
- Поражение кожи - петехии, пурпура, подкожные узелки, зуд.
- Патология со стороны опорно-двигательного аппарата 20 – 50 % представляет собой артралгии или артриты.
- Поражение ССС - миокардит, экссудативный перикардит
- Поражение нервной системы - полиневриты с вовлечением в патологический процесс чувствительных и двигательных нервов. Со стороны ЦНС - ишемический или геморрагический инсульт.
- Поражение почек часто проявляется очаговым гломерулонефритом, который редко приводит к развитию почечной недостаточности

Диагностические критерии

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа- Строс)	1. Бронхиальная астма	Затруднение дыхания или диффузные хрипы при вдохе.
	2. Эозинофилия	Эозинофилия > 10% от общего количества лейкоцитов.
	3. Моно- или полинейропатия	Мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу перчаток или чулок.
	4. Рентгенологические признаки легочных инфильтратов	Мигрирующие или преходящие легочные инфильтраты, выявляемые при рентгенологическом исследовании.
	5. Патология гайморовых пазух	Боль или рентгенологические изменения.
	6. Экстравазкулярная эозинофилия по данным биопсии	Скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве.

Лабораторная диагностика АНЦА- СВ.

- Основное значение имеет **определение в сыворотке крови АНЦА** методом непрямой иммунофлуоресценции или с помощью иммуноферментного анализа с определением специфичности к протеиназе-3 (ПР-3) или миелопероксидазе (МПО).
- Характерно увеличение СОЭ, концентрации СРБ, анемия, умеренный тромбоцитоз.
- Клинические показания для определения АНЦА включают:
 - гломерулонефрит, особенно быстро прогрессирующий
 - кровохарканье/легочное кровотечение, особенно в сочетании с гломерулонефритом
 - кожный васкулит, сопровождающийся системными проявлениями
 - множественные очаги поражения легких при рентгенологическом исследовании
 - хроническое деструктивное поражение верхних дыхательных путей
 - затяжное течение синусита
 - множественный мононеврит

Гистологическое исследование при АНЦА-СВ.

- Положительные данные биопсии играют большую роль в подтверждении васкулита.
- При биопсии слизистой носа у больных ГПА обнаруживают деструктивнопродуктивный васкулит и гигантоклеточные некротизирующие гранулёмы.
- При биопсии кожно- мышечного лоскута у больных ЭГПА обнаруживают картину деструктивно- продуктивного васкулита с эозинофильной инфильтрацией.
- Биопсия почки (с обязательным применением иммунолюминисцентной микроскопии) позволяет подтвердить диагноз АНЦА-ГН при наличии фибриноидного некроза капилляров клубочка и артериол, экстракапиллярного пролиферативного ГН с “полулуниями” в клубочках в сочетании с отсутствием иммунных депозитов в ткани почки.
- Показаниями к диагностической биопсии почки являются:
- нефропатия неясного генеза с протеинурией более 1 г/л, постоянной или рецидивирующей клубочковой гематурией;
- острая или подострая почечная недостаточность с симптомами ГН или с системными проявлениями

Общие принципы лечения системных васкулитов

- Основная цель фармакотерапии СВ направлена на подавление иммунопатологических реакций, лежащих в основе заболевания.

Патогенетическую терапию подразделяют на три этапа:

- индукция ремиссии коротким курсом агрессивной терапии;
- поддержание ремиссии при помощи длительной (0,5- 2 года) терапии иммуносупрессантами;
- лечение рецидивов.

- Основные группы лекарственных препаратов:
- 1) Комбинированная терапия циклофосфамидом и ГК
- 2) Генно- инженерная анти- В- клеточная терапия ритуксимабом

- Плазмаферез

рекомендуется применять для лечения отдельных пациентов с БПГН в качестве процедуры, улучшающей прогноз в отношении функции почек. Сочетание стандартной патогенетической терапии и плазмафереза у больных СВ с тяжелым поражением почек снижает риск развития терминальной почечной недостаточности.

- 3) Азатиоприн в сочетании с ГК
- 4) Лефлуномид
- 5) Метотрексат
- 6) Мофетила микофенолат
- 7) Нормальный иммуноглобулин человека назначают в/в при тяжелом поражении почек, развитии геморрагического альвеолита, в случаях присоединения серьезных инфекционных осложнений.

- 10) Другие лекарственные средства
- Антимикробные (триметоприм/ сульфаметоксазол) и противовирусные препараты могут иметь особое значение в лечении больных СВ с доказанным участием инфекционных факторов в развитии заболевания.

Или для профилактики инфекционных осложнений на фоне терапии ГКС

**СПАСИБО
ЗА
ВНИМАНИ
Е!**

