

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.

Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Мосина В. А.

РЕФЕРАТ на тему:

«АНЦА – ассоциированные системные васкулиты»

Выполнила:

Ординатор 2 года обучения

Вербицкая Е.А.

2020 год

Содержание

1. Определение
2. Этиология
3. Патогенез
4. Классификация
5. Клинические проявления
6. Диагностика
7. Дифференциальная диагностика
8. Лечение
9. Список литературы

Введение

Системные васкулиты - гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления зависят от типа, калибра, локализации пораженных сосудов и активности системного воспаления.

Системные васкулиты являются относительно редкими болезнями: заболеваемость составляет около 4,2 на 100 000 населения в год, однако в последнее время в мире отмечена тенденция к увеличению их распространенности. В Российской Федерации распространённость СВ не установлена.

Современная классификация системных васкулитов основана на калибре поражаемых сосудов:

Васкулит с поражением сосудов крупного калибра

- артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит)
- гигантоклеточный артериит (болезнь Хортона) и ревматическая полимиалгия

Васкулит с поражением сосудов среднего калибра

- узелковый полиартериит
- болезнь Кавасаки

Васкулиты с поражением сосудов мелкого калибра

Васкулиты ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА):

- микроскопический полиангиит
- гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)
- эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа- Строс)

Иммунокомплексные васкулиты:

- заболевания, ассоциированные с антителами к БМК (синдром Гудпасчера)
- криоглобулинемический васкулит

- IgA- ассоциированный васкулит (геморрагический васкулит, пурпура Шенлейна- Геноха)
- гипокомплементемический уртикарный васкулит (анти- C1q васкулит)

Вариабельный васкулит

- болезнь Бехчета
- синдром Когана

Васкулит с поражением сосудов единственного органа

- кожный лейкоцитокластический ангиит
- кожный артериит
- первичный васкулит центральной нервной системы
- изолированный аортит
- другие

Васкулит ассоциированный с системными заболеваниями

- васкулит при СКВ
- ревматоидный васкулит
- саркоидный васкулит
- другие

Васкулит, ассоциированный с определенными этиологическими факторами

- криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С
- васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита В
- аортит, ассоциированный с сифилисом
- лекарственный иммунокомплексный васкулит
- лекарственный АНЦА- ассоциированный васкулит
- паранеопластический васкулит
- другие

Клинически выделяют 4 фазы течения системных васкулитов (таблица 1).

Таблица 1. Фазы клинического течения системных васкулитов

Клиническая фаза	Бирмингемский индекс активности	Характеристика
Полная ремиссия	0- 1 балл	Отсутствие признаков клинической активности и необходимости в терапии при нормальном уровне С- реактивного белка.
Частичная ремиссия	50% от исходного	Уменьшение в результате проводимого лечения индекса клинической активности на 50% от исходного.
Легкое обострение	< 5 баллов	Появление клинических признаков заболевания с увеличением общей суммы баллов до 5.
Тяжелое обострение	> 6 баллов	Вовлечение в воспалительный процесс жизненно важных органов или систем (легких, почек, ЦНС, сердечно- сосудистой системы), что требует проведения активного патогенетического лечения.

Особенности клинического течения различных ANCA-васкулитов

Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)

Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) – это некротизирующее гранулематозное воспаление с вовлечением дыхательных путей и некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибра (капилляры, венулы, артериолы, артерии). Часто развивается некротизирующий гломерулонефрит.

Распространенность гранулематоза с полиангиитом (ГПА) составляет 8,5 случаев на 1 000 000 населения. Чаще болеют мужчины. Средний возраст дебюта заболевания – 45 лет. Наиболее распространен среди жителей Северной Европы.

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

У подавляющего большинства больных (более 90%), развивается некротизирующее гранулематозное воспаление ВДП: язвенно- некротический ринит, синусит, поражение органа слуха, вовлечение трахеи и гортани с формированием подскладочной гранулемы. Патология ВДП может осложняться перфорацией носовой перегородки с формированием седловидной деформации носа, развитием тяжелого деструктивного пансинусита с распространением гранулематозной ткани в орбиту, потерей слуха, стенозом гортани.

Поражение легких (50-70%) характеризуется некротизирующим гранулематозным воспалением, которое при рентгенографическом исследовании определяется в виде узлов или инфильтратов, склонных к

распаду и формированию полостей. В каждом пятом случае поражение легких протекает бессимптомно, с отсутствием жалоб на кашель и скудной аускультативной картиной даже при тяжелом поражении.

Поражение почек отмечается у 80% пациентов.

Для поражения органа зрения (50%) свойственно формирование псевдотумора орбиты вследствие образования периорбитальной гранулемы, что у каждого пятого больного приводит к слепоте.

Поражение кожи (25-35%) в первую очередь характеризуется геморрагическими или язвенно-геморрагическими высыпаниями преимущественно на коже конечностей.

Для поражения периферической нервной системы свойственно развитие асимметричного сенсорно-моторного множественного мононеврита (20-30%), значительно реже наблюдается дистальная симметричная полинейропатия. У каждого четвертого больного ГПА с поражением органа слуха развивается вторичный (одонтогенный) неврит V, VII пары черепно-мозговых нервов.

Поражение сердца при ГПА не превышает 20%. Как и у всех больных АНЦА-СВ, при ГПА возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, инсульта, периферической артериальной окклюзии), при этом отмечено повышение риска ОИМ, но не стенокардии.

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) встречается редко (5%).

Критериями диагноза ГПА являются:

- Воспаление носа и полости рта (язвы в полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа);
- Изменения 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).

Диагноз позволяет поставить наличие 2 и более критериев.

Среди больных ГПА риск развития обострения выше (65%), чем при МПА или ЭГПА (35%), при этом рецидивы сохраняются и на высоких кумулятивных дозах ЦФ.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Строс)

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Строс) – это эозинофильное, гранулематозное воспаление с вовлечением респираторного тракта и некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибра. Сочетается с бронхиальной астмой и эозинофилией.

Распространенность эозинофильного гранулематоза с полиангиитом составляет 2,4 случая на 1 000 000 населения. Средний возраст начала заболевания – 50 лет. Чаще болеют мужчины (в 52-65% случаев).

Клиническое развитие ЭГПА подразделяют на 3 стадии, которые, как правило, последовательно разворачиваются на протяжении нескольких лет. Для первого этапа свойственно постепенное развитие симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита, синусита, проявлений лекарственной непереносимости, при этом периферическая эозинофилия не всегда выражена. На второй стадии присоединяются эпизоды эозинофильной инфильтрации тканей в виде эозинофильной пневмонии или гастроэнтерита, что часто сочетается с периферической эозинофилией более 10%. Третья стадия ЭГПА характеризуется развитием системного некротизирующего васкулита.

Поражение легких (70%) характеризуется мигрирующими инфильтратами (эозинофильная пневмония) или узлами без полостей распада. Возможно вовлечение плевры (эозинофильный плеврит), умеренное увеличение внутригрудных лимфатических узлов.

Поражение почек отмечается у 20- 45% пациентов.

Поражение сердца (30- 50%) при ЭГПА проявляется разнообразной патологией (перикардит, эндомиокардит, коронарит, сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости) и становится причиной летального исхода у 50% пациентов.

Поражение кожи (64%) характеризуется геморрагическими или язвенно-геморрагическими высыпаниями преимущественно на коже конечностей, реже уртикарными высыпаниями.

Поражение периферической нервной системы (64%) при ЭГПА развивается чаще, чем при других формах АНЦА-СВ и характеризуется асимметричным сенсорно-моторным множественным мононевритом. Поражение центральной нервной системы (10%) может проявляться невритом черепно-мозговых нервов, острыми нарушениями мозгового кровообращения, очаговыми изменениями мозга, эпи-синдромом.

Для поражения органа зрения (30%) свойственны склерит и эписклерит.

Поражение ЖКТ (10%) связано как с эозинофильным гастроэнтеритом, так и с васкулитом стенки кишечника, способным вызвать образование ишемических язв, перфорацию.

Критериями диагноза ЭГПА являются:

- Бронхиальная астма (затруднение дыхания или диффузные хрипы при выдохе);
- Эозинофилия >10% от общего количества лейкоцитов;
- Моно-или полинейропатия;
- Рентгенологические признаки легочных инфильтратов (Мигрирующие или преходящие легочные инфильтраты, выявляемые при рентгенологическом исследовании);
- Патология гайморовых пазух (Боль или рентгенологические изменения);
- Экстравазкулярная эозинофилия по данным биопсии (Скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве).

Диагноз позволяет поставить наличие 4 и более критериев.

Микроскопический полиангиит

Микроскопический полиангиит (МПА) – это некротизирующий васкулит преимущественно мелких сосудов (капилляры, венолы, артериолы) с отсутствием иммунных депозитов. Могут так же поражаться артерии мелкого

и среднего калибра. Типично развитие некротизирующего гломерулонефрита, часто присоединяется геморрагический альвеолит.

У 50% больных МПА проявляется в виде тяжёлого лёгочно-почечного синдрома. Как правило, при МПА наблюдают острое начало и более агрессивное течение, чем при ГПА или ЭГПА. МПА имеет много общих черт с ГПА, отличаясь отсутствием гранулематозного воспаления, вследствие чего МПА не свойственны подскладочный ларингит, седловидная деформация носа, периорбитальные гранулёмы.

Патология легких (35- 70%) при МПА представлена некротизирующим альвеолитом. При рентгенологическом обследовании выявляют инфильтраты без распада, часто с реакцией плевры. Поражение легких при МПА протекает тяжело (особенно при наличии антител к протеиназе-3), у половины больных осложняется легочным кровотечением, что в каждом втором случае становится фатальным. При МПА с гиперпродукцией антител к миелопероксидазе описаны случаи фиброзирующего альвеолита.

Поражение почек отмечается у 90% пациентов и нередко характеризуется быстро прогрессирующим течением (40- 55%), особенно тяжело протекая при наличии антител к ПР-3.

Поражение кожи (70%) характеризуется геморрагическими или язвенно-геморрагическими высыпаниями преимущественно на коже конечностей, реже livedo reticularis, некрозами кожи и подлежащих мягких тканей.

Для поражения органа зрения (30%) свойственно развитие склерита и эписклерита.

Поражение периферической нервной системы (30%) проявляется асимметричным сенсорно- моторным множественным мононевритом.

Поражение ЖКТ (10%) характеризуется болями в животе, диареей, иногда кровотечением вследствие развития ишемических язв желудка и кишечника.

Диагностика ANCA-васкулитов

Диагноз системного васкулита должен быть обоснован наличием клинических проявлений и данными лабораторных исследований. Положительные данные биопсии играют большую роль в подтверждении васкулита.

Решающее значение в диагностике АНЦА-СВ принадлежит детальному обследованию пациента с выявлением патогномоничных симптомов. Требуется целенаправленный поиск поражения респираторного тракта с обязательным проведением риноскопии, ларингоскопии, КТ придаточных пазух и легких, поскольку даже выраженные изменения в придаточных пазухах при КТ и тяжелое поражение легких с образованием множественных инфильтратов с деструкцией могут протекать бессимптомно или сопровождаться скудной клинической симптоматикой. Рентгенография грудной клетки обладает меньшей информативностью, чем КТ.

Заболевания, относящиеся к АНЦА-СВ, имеют единые морфологические изменения в почках, сходный патогенез, клиническое течение и прогноз. К отличительным особенностям клинического течения АНЦА-ассоциированного ГН относят:

- сочетание с другими системными проявлениями некротизирующего васкулита;
- склонность к быстро прогрессирующему течению (БПГН) со снижением СКФ более чем на 50% в течение нескольких недель или месяцев;
- умеренная артериальная гипертензия;
- протеинурия, не превышающая 3 г в сутки.

АНЦА-ГН может проявляться бессимптомной протеинурией и микрогематурией (редко макрогематурией), БПГН, остроснефритическим синдромом. Не свойственно развитие нефротического синдрома или злокачественной артериальной гипертензии. Наиболее часто БПГН развивается при МПА (40- 55%), особенно тяжело протекая при наличии антител к ПР-3. ГН может быть дебютным проявлением АНЦА-СВ или присоединяться в ходе последующих обострений, в связи с чем, требуется

внимательное мониторирование показателей поражения почек на всем протяжении болезни.

Основное значение имеет определение в сыворотке крови АНЦА методом непрямой иммунофлуоресценции (с использованием нейтрофилов здоровых доноров, фиксированных этанолом) или с помощью иммуноферментного анализа с определением специфичности к протеиназе-3 (ПР-3) или миелопероксидазе (МПО). Характерно увеличение СОЭ, концентрации СРБ, нормохромная нормоцитарная анемия, умеренный тромбоцитоз.

АНЦА с цитоплазматическим типом иммунофлуоресцентного свечения (цАНЦА) или антитела к ПР-3 высокочувствительны и специфичны для ГПА (более 90%). АНЦА с перинуклеарным типом свечения (пАНЦА) обнаруживают у 70 % больных ЭГПА, но не всегда со специфичностью к МПО. При МПА и идиопатическом БПГН примерно с одинаковой частотой обнаруживают антитела к ПР-3/цАНЦА и антитела к МПО/пАНЦА.

Хорошо известно, что АНЦА, являясь важным диагностическим маркером АНЦА-ГН, имеют невысокую ценность для мониторирования активности заболевания, поскольку могут присутствовать в сыворотке крови даже во время полной клинической ремиссии заболевания.

Исследование АНЦА методом НИФ и/или ИФА следует проводить в соответствии с клинической ситуацией.

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 или отита
- подскладочный стеноз гортани/трахеи

- множественный мононеврит или другая периферическая нейропатия
- псевдотумор орбиты.

Положительные данные биопсии играют большую роль в подтверждении васкулита.

При биопсии слизистой носа у больных ГПА обнаруживают деструктивно-продуктивный васкулит и гигантоклеточные некротизирующие гранулёмы. Биопсия ткани орбиты в случае ГПА с псевдотумором орбиты необходима для дифференциальной диагностики с различными доброкачественными и злокачественными новообразованиями, в частности с IgG- ассоциированным заболеванием. Диагностическая ценность крайне редко выполняемой открытой биопсии легкого значительно выше, чем трансбронхиальной или биопсии слизистой оболочки носа и придаточных пазух. 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 эпителиальными и/или фибро- эпителиальными “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.

Лечение ANCA-васкулитов

При выборе тактики лечения больных системными васкулитами рекомендуется разделять по степени тяжести заболевания, а также выделять рефрактерный вариант течения системного васкулита, при котором отсутствует обратное развитие клинических проявлений заболевания или

отмечается увеличение клинической активности, несмотря на проводимую в течение 6 недель стандартную патогенетическую терапию.

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 в дозах, достаточных для достижения стойкой клинико- лабораторной ремиссии;
- лечение рецидивов.

Патогенетической терапии сопутствуют мероприятия, направленные на снижение риска коморбидных заболеваний и лечение осложнений.

Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс, инсоляция, немотивированный прием медикаментов и др.), отказаться от курения, стремиться к поддержанию нормальной массы тела. У больных СВ повышен риск развития интеркуррентных инфекций, атеросклероза, артериальной гипертензии, диабета, злокачественных заболеваний, что в значительной степени увеличивает летальность. Пациенты с повышенным риском подлежат наблюдению и обследованию совместно с профильными специалистами.

С позиции лечебной стратегии нозологические формы, объединенные в группу АНЦА-СВ целесообразно рассматривать как единое состояние, а лечение дифференцировать прежде всего в зависимости от тяжести заболевания, с учетом рисков легочного кровотечения, прогрессирующей почечной недостаточности, других осложнений (сердечной недостаточности, тяжелого поражения органа зрения, ЦНС).

Стандартная схема патогенетического лечения: назначается в дебюте АНЦА-СВ или при развитии рецидива на фоне снижения или отмены поддерживающего лечения.

Для индукции ремиссии генерализованного АНЦА- СВ рекомендуется использовать комбинацию ЦФ и ГК. Запоздалое назначение ЦФ способствует более тяжелому течению с высокой клинической активностью, последующему рецидивированию заболевания.

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.

или:

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.

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

Для снижения риска инфузионных реакций введение РТМ осуществляют на фоне премедикации в/в МП 250- 500 мг и антигистаминными препаратами (хлоропирамина гидрохлорид 20 мг в/м).

Лечение РТМ сочетают с назначением ГК в стандартной дозе, поддерживающей терапией АЗА, ММФ. Рутинного сочетания ЦФ и РТМ следует избегать, однако при тяжелом течении заболевания, в том числе при развитии БПГН, для ускорения лечебного эффекта возможно сочетание РТМ и ЦФ в стандартной дозе на протяжении одного или нескольких месяцев. 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. Надежные предикторы развития рецидива заболевания не установлены. При развитии рецидива после ремиссии, индуцированной РТМ, рекомендован повторный курс РТМ, при этом могут быть эффективны более низкие дозы РТМ (500-1000 мг). Для снижения риска рецидива можно рассматривать превентивное назначение повторного курса РТМ.

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 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.

Антимикробные средства (*триметоприм/ сульфаметоксазол*) применяют для лечения больных ГПА в случаях с доказанным носительством *Staph. aureus*, для профилактики пневмоцистной инфекции у больных, длительное время получающих лечение ЦФ.

Программный гемодиализ.

Необходимости проведения программного гемодиализа не мешает активной патогенетической терапии. Более того, при успешном лечении, впоследствии может исчезнуть потребность в гемодиализе.

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%.

Рецидивы чаще возникают после пересадки почки от донора- родственника. Надежные предикторы развития рецидива в пересаженном органе не установлены.

Реконструктивные операции на ЛОР- органах проводят в специализированных центрах в период полной ремиссии заболевания.

Список литературы:

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов
2. Шилкина Н.П., Дряженкова И.В. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРИ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ. Научно-практическая ревматология. 2006. Т. 44. № 2.