СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Определение. Гетерогенная группа иммуновоспалительных заболеваний, характеризующаяся поражением сосудов различного калибра с инфильтративными и некротическими изменениями их стенок, приводящими к нарушению функции различных органов и систем.

Этиология:

- *Первичные васкулиты* – этиология не известна
- *Вторичные васкулиты*:

-Системные заболевания соединительной ткани (СКВ, РА, склеродермия, дерматополимиозит, синдром Шегрена, синдром Гудпасчера),

-Инфекции (сепсис, инфекционный эндокардит, сифилис, ВИЧ, гепатит В, С, цитомегаловирус)

На сегодняшний день четко установлена этиологическая связь: вирус гепатита В и узелковый полиартериит, вирус гепатита С – эссенциальный криоглобулинемический васкулит.

-Опухоли (чаще гемобластозы) – паранеопластический васкулит.

-Лекарственный (купренил, аллопуринол, сульфаниламиды, амфетамин)

-ВЗК (болезнь Крона, язвенный колит)

Патогенез:

1.Иммунокомплексные васкулиты с отложением иммунных депозитов в тканях

2.АНЦА-ассоциированные васкулиты с выработкой АНЦА - антинейтрофильных цитоплазматических антител (без отложения иммунных депозитов)

3.Органоспецифические (синдром Гудпасчера – Ат к базальной мембране клубочков и альвеол легких, болезнь Кавасаки – Ат к эндотелиоцитам)

4.Нарушение клеточного иммунного ответа и образование гранулем (Болезь Хортона, Такаясу, Вегенера)

1 стадия – активация Т, В-лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов

2 ст. – экспрессия молекул адгезии на эндотелии и образование в сосудистой стенке Il-6, 8, ТНФ

3 ст. – образование аутоантител, иммунных комплексов и отложение их на базальной мембране сосудов

4 ст. – нарушение микроциркуляции, микротромбоз, фибриноидный некроз

5 ст. – фиброз сосудистой стенки

Клинические синдромы

1.Общий синдром: лихорадка различного типа, похудание слабость

2.Суставно - мышечный синдром: артралгии, миозиты, полиартриты

3.Почечный синдром: гломерулонефрит, тромбозы почечных сосудов с развитием инфарктов, нефропатия с переходом в ХПН

4.Поражение легких: кровохарканье, легочной васкулит, инфаркты легкого, интерстициальная пневмония

5. Абдоминальный синдром: тромбоз сосудов брыжейки, васкулит кишечника, эозинофильный гастроэнтерит, инфаркты селезенки, почек

6.Поражение кожи : пальпируемая пурпура, сетчатое ливедо, подкожные узелки, язвы с ровными краями, петехии, экхимозы

7.Кардиоваскулярный синдром: коронариит с развитием стенокардии и инфаркта (инфаркты миокарда и инсульты в молодом возрасте), безболевая форма ишемии миокарда, миокардиты, кардиосклероз, аритмии
8.Поражение нервной системы: множественные асимметричные мононевриты, полиневрит, инсульты, менингоэнцефалиты, эпилептиформные припадки
9.Поражение глаз: склериты, конъюнктивит, эписклерит, тромбоз сосудов сетчатки
10.Поражение ЛОР-органов: изъязвления, стенозы, полипоз, ринит)

Системный васкулит должен быть заподозрен у всех больных с лихорадкой, похуданием и полиорганными поражениями (кожа, нервная система, почки, легкие и др.)!

Причины летального исхода: поражение почек, кровотечения, тромбозы (инфаркт, инсульт), тяжелые инфекции на фоне иммунодепрессивной терапии.

Классификация

- *По этиологии*: первичные и вторичные (см. выше)
- *По калибру пораженных сосудов (по Чапел-Хилл (Chapel-Hill)*, 2012 год

Нозологическая форма	Морфологические и патогенетические особенности
I.Васкулиты крупных сосудов	
1.Болезнь Такаясу (неспецифический аортоартериит)	Гранулематозное воспаление стенки аорты и крупных артерий
2.Болезнь Хортона (гигантоклеточный височный артериит)	Гранулематозное воспаление стенки височной артерии, её ветвей, с распространением на аорту и крупные артерии
II. Васкулиты средних сосудов	
1.Болезнь Кавасаки	Артериит сосудов крупного, среднего и мелкого калибра, ассоциированный с поражением кожи, слизистых и лимфатических узлов
2.Узелковый периартериит (нодозный полиартериит)	Некротизирующий васкулит сосудов среднего и мелкого калибра, без гломерулонефрита и поражения микроциркуляторного русла
III. Васкулиты мелких сосудов (АНЦА-ассоциированные)	
1.Гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом)	АНЦА-ассоциированный, гранулематозное некротизирующее воспаление сосудов мелкого и среднего калибра, с вовлечением ЛОР-органов, трахеи, легких, почек
2.Васкулит Чердж-Штросса (эозинофильный гранулематоз с полиангиитом)	АНЦА-ассоциированный, ассоциированный с IgE и формированием эозинофильных гранулём, с вовлечением легких (БА), ЛОР-органов (полипоз, алл. ринит)

3.Микроскопический полиангиит	АНЦА-ассоциированный, олигоиммунный некротизирующий васкулит, с вовлечением легких и почек
Васкулиты мелких сосудов (иммунокомплексные)	
1.Шенлейн-Геноха (геморрагический васкулит, IgA-васкулит)	IgA – ассоциированный васкулит мелких сосудов
2.Криоглобулинемический васкулит	Васкулит, ассоциированный с криоглобулинемиями I (при моноклональной гаммапатия), II (при HCV), III типов
IV. Васкулиты с поражением сосудов разных размеров	Болезнь Бехчета, синдром Когана
V. Васкулиты отдельных органов	Кожный артериит, изолированный аортит, первичный ангиит ЦНС, кожный лейкоцитокластический ангиит
VI. Васкулиты при диффузных заболеваниях соединительной ткани и др.	СКВ, РА, саркоидоз
VII. Вторичные васкулиты	Вирусный гепатит В, С, сифилис, паранеопластический васкулит, АНЦА-ассоциированный с медикаментами

- *По морфологическим особенностям:*

-гранулематозные васкулиты (Вегенера, Чардж-Штросс)

-некротизирующие васкулиты (АНЦА-ассоциированные и узелковый периартериит)

-лейкоцитокластический

Алгоритм обследования при подозрении на системный васкулит:

1. Клинический анализ крови (нормохромная анемия, лейкоцитоз, м.б. тромбоцитоз, эозинофилия)
2. Биохимический анализ крови (СРБ, креатинин, АЛТ, АСТ, КФК, протеинограмма)
3. Общий анализ мочи (протеинурия, микрогематурия)
4. HBsAg, антиHCV, RW, Ф-50
5. Иммунологическое исследование: АНФ, РФ, АНЦА, Ат к фосфолипидам, Ат к базальной мембране, криоглобулины, иммунограмма, комплемент

АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

с-АНЦА (Ат к протеиназе 3, цитоплазматический тип свечения) ассоциированы с активацией ИЛ-1, 8, ФНО альфа, фактора тканевого роста TGF бета, расщеплением матриксных макромолекул (коллагена, эластина, фибронектина). Их наличие специфично для гранулематоза Вегенера, характеризующегося выраженными деструктивными изменениями в тканях (в том числе лёгких).

р-АНЦА (Ат к миелопероксидазе, перинуклеарный тип свечения) приводят к повышенной продукции продуктов ПОЛ, а также эозинофильного катионного

протеина. Их наличие характерно для болезни Чердж-Штросса, микроскопического полиангиита, а также СКВ, РА, ВЗК.

6. Биопсия кожно-мышечного лоскута с иммуногистохимическим исследованием (выявление инфильтрации сосудистой стенки и перивскулярного пространства)
7. УЗДГ
8. Ангиография
9. Рентгенограмма легких, КТ

Диагностические критерии васкулитов крупных сосудов

Болезнь Такаясу	***Гигантоклеточный васкулит Хортона***
Предрасполагающие факторы	
Принадлежность к национальным группам Дальневосточного региона	Принадлежность к национальным группам Северной Европы Наличие DR4-антигена, некоторые полиморфизмы гена ICAM и тромбоцитарного гликопротеина IIIa
Инфекционные факторы, обсуждаемые в качестве значимых	
Микобактерии туберкулёза (Индия, Мексика, но не США)	Герпес-вирус, парвовирус B19. Не подтверждена связь с хламидийной инфекцией
*Диагностические критерии (*должно быть 3 и более критерия)	
• возраст дебюта менее 40 лет • ишемические симптомы со стороны верхних конечностей – перемежающая хромота • уменьшение пульсации на одной или обеих a.brachialis • различие систолического АД на верхних конечностях более 10 мм.рт.ст. • выслушиваемый шум над одной или обеих подключичных артериях или брюшной аорте • артериографически выявляемое сужение или окклюзия аорты, её главных ветвей, почечных артерий или крупных проксимальных артерий верхних или нижних конечностей, не обусловленное атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией или другими причинами. Изменения обычно фокальные или сегментарные.	• возраст дебюта более 50 лет • вновь возникшая головная боль: новый тип локализованной головной боли • аномалии височной артерии: чувствительность при пальпации, сниженная пульсация, не связанная с атеросклеротическими изменениями • СОЭ более 50 мм/ч • морфологические признаки васкулита височной артерии с доминированием в инфильтрате мононуклеаров, гранулематозное воспаление, часто многоядерные гигантские клетки *Не относится к критериям, но существенно для диф.диагностики:* Характерно наличие ревматической полимиалгии – резких болей и скованности в проксимальных мышцах верхних и нижних конечностей без признаков мышечной слабости или цитолиза, с быстрым эффектом ГКК (через 24-48 ч)

Диагностические критерии васкулитов сосудов среднего калибра

Болезнь Кавасаки	***Узелковый полиартериит (периартериит)***
Предрасполагающие факторы	
- принадлежность к национальным группам, проживающим на Дальнем Востоке - возраст менее 5 лет (описаны случаи у молодых взрослых – 19-25 лет)	Классический УП - лекарственные препараты (сульфаниламиды, амфетамин) - некоторые заболевания (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, туберкулёз, криоглобулинемия)
Инфекционные факторы, обсуждаемые в качестве значимых	
- неидентифицированные вирусоподобные цитоплазматические включения (в острой фазе) - New Haven коронавирусы - стафилококковые экзотоксины	- вирус гепатита В (при гепатит В-зависимом варианте) – выявляется у 60% пациентов - вирус гепатита С - парвовирус В 19, цитомегаловирус, бета-гемолитический стрептококк - ВИЧ-инфекция - малярия - дифтерия - определяется связь с предшествующей респираторной инфекцией
Диагностические критерии	
Лихорадка в течение минимум 5 дней и наличие как минимум 4 из 5 признаков: • изменения конечностей – в острую фазу эритема и отёк кистей и стоп, в стадию реконвалесценции – мембранозная десквамация пальцев • полиморфная экзантема • двусторонняя безболезненная бульбарная инъекция конъюнктив без экссудации • изменения губ и языка – эритема и трещины губ, «клубничный» язык, диффузная инъекция слизистой рта и глотки • шейная лимфаденопатия (1,5 см в диаметре, обычно односторонняя) В случае наличия лихорадки и менее 4 основных симптомов диагноз может быть поставлен в случае *обнаружения аномалий коронарной артерии* методами эхокардиографии или коронарной ангиографии и исключении другой	**Наличие как минимум 3 из 10 критериев** • быстрая потеря веса 4 кг и более • ретикулярное (сетчатое) ливедо • боль или болезненность в яичках • миалгия или слабость или болезненность в нижних конечностях • моно- или полинейропатия, часто ассиметричная, по типу «перчаток и носков» • реноваскулярная АГ (диастолическое АД более 90) мм.рт.ст. • повышение уровня креатинина или мочевины в крови, не связанное с дегидратацией или мочеточниковой обструкцией • HBsAg или антитела к антигенам вирусного гепатита • на артериограммах висцеральных артерий – аневризмы или окклюзии • биопсия артерий малого или

патологии Кожно-слизисто-лимфоаденопатический синдром, инфаркты миокарда в 2-3 летнем возрасте!	среднего калибра выявляет наличие полиморфноядерных нейтрофилов Дополнительно – абдоминальный синдром (боли в животе, ишемический энтероколит, кровотечения), коронариит (ОИМ)

Диагностические критерии АНЦА-ассоциированных васкулитов

Гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом)	***Болезнь Чердж-Штросс (эозинофильный гранулематоз с полиангиитом)***	***Микроскопический полиангит***
Предрасполагающие факторы		
- ассоциация с HLA B50,DR3,DR1	- некоторые гаплотипы ИЛ-10 и варианты HLA (например, DR8)	- обсуждается ассоциация с HLA-фенотипами, полиморфизмами рецепторов NK-клеток
Инфекционные факторы, обсуждаемые в качестве значимых		
- обсуждается роль назального носительства S.aureus, но модель антигенной мимикрии является спорной	- описаны клинические случаи заболевания на фоне гельминтозов, ВИЧ	- описаны клинические случаи, ассоциированные с микоплазменной пневмонией, рецедивирующими эпизодами бактеримии S.aureus
Диагностические критерии		
Необходимо наличие как минимум 2 из 4 критериев: • поражение полости рта или носа – болезненные или безболезненные изъязвления, гнойное или геморрагическое отделяемое из носа • наличие рентгенологических изменений в лёгких: узлы, фиксированные инфильтраты или полости • изменение мочевого осадка: микрогематурия или эритроцитарные цилиндры • гранулематозные изменения в биоптате. При гистологическом исследовании – признаки гранулематозного	**Диагностически значимо выявление 4 и более критериев:** • астма (свистящее дыхание, свистящие хрипы) • эозинофилия крови более 10% • параназальный синусит • лёгочные инфильтраты (могут бить мигрирующими) • полинейропатия или mononeuritis multiplex • гистологическое подтверждение васкулита с экстравазальным расположением эозинофилов Чаще страдают мужчины 40-50 лет «Триада»: эозинофилия,	**Не существует согласованных критериев.** • возраст старше 50 лет • кожные высыпания (в том числе некротического характера) • поражение легких (наличие кровохарканья или альвеолярного кровотечения) • полинейропатия или mononeuritis multiplex • наличие олигоиммунного гломерулонефрита (с полулуниями, фокально-сегментарный гломерулосклероз) Это одна из частых причин поражения капилляров клубочков с быстропрогрессирующим

воспаления в стенки артерии или артериолы, пери- или экстраваскулярной зоне	БА, гломерулонефрит	нефротическим синдромом у пожилых

Диагностические критерии васкулитов мелких сосудов, не связанных с продукцией АНЦА (иммунокомплексные)

Болезнь Шенлейн-Геноха	***Криоглобулинемический васкулит***	***Кожный лейкокластический ангиит***
Предрасполагающие факторы		
Предрасположенность к синтезу аномальных цепей IgA В качестве провоцирующих факторов рассматриваются укусы насекомых, переохлаждение, пищевые аллергены	Наличие заболеваний, сопровождающихся синтезом криоглобулинов	Наличие соответствующих заболеваний, использование лекарственных препаратов
Инфекционные факторы		
Может ассоциироваться с инфекциями, вызванными стрептококками группы А, микоплазмой, вирусами	Вирус гепатита С, парвовирус В 19	В литературе имеются сообщения о связи конкретных клинических случаев с инфекционным агентом (бактериальным или вирусным)
Диагностические критерии		
Критерии Американской ревматологической ассоциации: • пальпируемая пурпура • возраст в дебюте менее 20 лет • абдоминальные боли • в биоптате: гранулоциты в стенке сосудов **Критерии Европейской противоревматической лиги EULAR (2008)** • пурпура или петехии с преимущественной локализацией на нижних конечностях в сочетании с хотя бы одним из перечисленных критериев: • абдоминальная боль	**Единых согласованных критериев не существует. C.Ferri (2002) предложены критерии смешанных криоглобулинемий:** <u>Большие:</u> • клинические – пурпура • гистологические – лейкокластический васкулит • серологические – смешанная криоглобулинемия, низкий уровень С4 <u>Малые:</u> • клинические – хронический гепатит, мембранопролиферативный гломерулонефрит, периферическая	**Согласованных критериев не существует** • пурпура на нижних конечностях • редко - абдоминальные боли, артралгии, поражение почек • признаки лейкокластического ангиита подтверждаются при биопсии

• артриты или артралгии • поражение почек • гистологическое подтверждение	нейропатия, кожные язвы • гистологические – клональные В-клеточные инфильтраты (костный мозг, печень) • серологические – положительный РФ, HCV, HBV	

Лечение:

Без терапии – 5-летняя выживаемость – 10%, при комбинированной терапии – 82%

1.Глюкокортикоиды (пульс-терапия 1000 мг в/в 3 дня, затем преднизолон 1 мг/кг/сут.)

2.Цитостатики (циклофосфан 6-8 грамм на курс, метотрексат 10-15-30 мг в неделю, азатиоприн 1-3 мг/кг)

3.Плазмаферез №3-4 перед пульс-терапией

4.Сосудистая терапия

5.Антиагреганты, антикоагулянты (трентал, реополиглюкин, гепарин)

6.Антицитокиновая терапия (инфликсимаб – антиФНО, ритуксимаб –селективные Ат к В-лимфоцитам, тоцализумаб – ингибитор рецепторов к Il-6)