

Системные васкулиты

Васкулит - это клинико-патологический процесс, характеризующийся воспалением и повреждением кровеносных сосудов.

Просвет сосуда при этом уменьшается, что сопровождается ишемией тканей, снабжаемых пораженным сосудом

В результате этого процесса может развиваться большая гетерогенная группа синдромов, поскольку может происходить поражение кровеносных сосудов любого типа, размера и любой локализации.

Васкулит и его последствия могут быть первичным и единственным проявлением болезни; в других случаях васкулит может быть вторичным компонентом другого первичного заболевания.

Васкулит может ограничиваться поражением одного органа, например кожи, или одновременно поражать несколько систем и органов.

Симптомы , предполагающие наличие системного васкулита

- *Системные* - недомогание, потеря веса, миалгии, артралгии, лихорадка
- *Кожные* - пальпируемая пурпура, изъязвления, инфаркты
- *Ухо, горло, нос* - синуситы, снижение слуха, выделения из струпа из носовых ходов , носовые кровотечения
- *Дыхательные пути* - кашель, стридорозное дыхание , одышка, кровохарканье
- *Сердце* - боли в грудной клетке
- *ЖКТ* - язвенное поражение полости рта, боли в животе, диаррея
- *Нервная система* - сенсорные и моторные нарушения

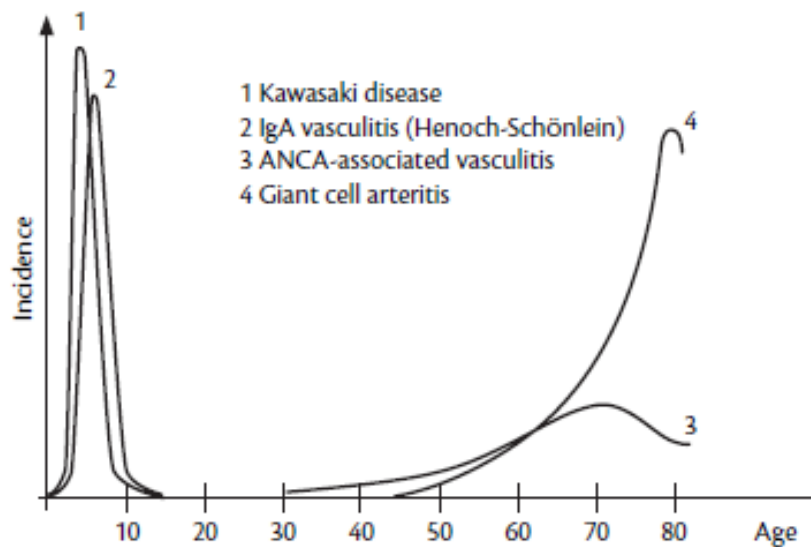
Классификация васкулитов



Номенклатура васкулитов, адоптированное Интернациональному консенсусу Chapel Hill, 2012 г.

Васкулиты одного органа	<ul style="list-style-type: none">• Кожный лейкокластический ангиит• Кожный артериит• Первичный васкулит ЦНС• Изолированный аортит• другие
Васкулиты , ассоциированные с системными заболеваниями	<ul style="list-style-type: none">• Волчаночный васкулит• Ревматоидный васкулит• Саркоидный васкулит• другие
Васкулиты, ассоциированные с вероятной этиологией	<ul style="list-style-type: none">• Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С• Васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита В• Аортит, ассоциированный с сифилисом• Иммунокомплексный васкулит, ассоциированный с лекарством• ANCA-ассоциированный лекарственный васкулит• Васкулит, ассоциированный с новообразованием• другие

Классификация васкулитов



Доминирующие сосуды	Идиопатический (первичный)	Возможная этиология (вторичные)
Крупные	ААЕ	Аортит, при туберкулезе, сифилисе, РА, АС
	ГКА	
Среднего	УП	УП при ВГБ
	БК	
Малые		
АНЦА	МПА	Лекарства, пропилтиоурацил, гидралазин (МРО-АНЦА)
	Вегенера	
	Чарджа-Стросс	
Иммун-комплексные	Криоглобулинемический (не-НСВ)	Криоглобулинемический (ассоциированный с НСВ)
	IgA	
	гипокомplementемический	
	Анти-ГБМ	Васкулит, при РА, СКВ, СШ и лекарствами
Различные	Бехчета	
	Когана	

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела *Иммунофлюоресценция – ассоциация с заболеванием*

- Гранулематоз Вегенера
 - **c-ANCA = 75-80%**, p-ANCA = 10-15%,
 - **негативны = 5-10%**
- Микроскопический полиангиит (МРА)
 - **c-ANCA = 25-35%**, **p-ANCA = 50-60%**,
 - **негативны = 5-10%**
- Синдром Чарджа-Стросс (CSS)
 - **c-ANCA = 25-30%**, **p-ANCA = 25-30%**
 - **негативны = 40-50%**

АЭКА - антиэндотелиальные клеточные антитела. Могут повреждать эндотелиальные клетки посредством комплементзависимого цитолиза или антителозависимой клеточной цитотоксичности. Могут изменять функциональную активность эндотелия.

АФЛ -антитела - являются маркерами эндотелиального повреждения, а также могут выступать в качестве дополнительного патогенетического механизма тромботических процессов.

Потенциальные патогенетические механизмы повреждения сосудов при синдроме васкулита

- Формирование и отложение иммунных комплексов в стенке сосудов *in situ***
- Повреждение сосудистой стенки, опосредованное ANCA**
- Прямое опосредованное антителами повреждение, направленное против эндотелиальных клеток или других тканевых компонентов**
- Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность, направленная против тканей сосудов**
- Цитотоксические Т-лимфоциты, направленные против тканей сосудистой стенки**
- Формирование гранулем в сосудистой стенке или смежных кровеносных сосудах**

Гранулематоз Вегенера *

- **гранулематозное воспаление, вовлекающее респираторный тракт и некротизирующий васкулит, поражающий сосуды среднего и малого калибра (т.е. капилляры, венулы, артериолы и артерии).**
- **часто развивается некротизирующий гломерулонефрит**
- **Обнаруживаются ANCA к протеиназе 3 (в цитоплазме)**

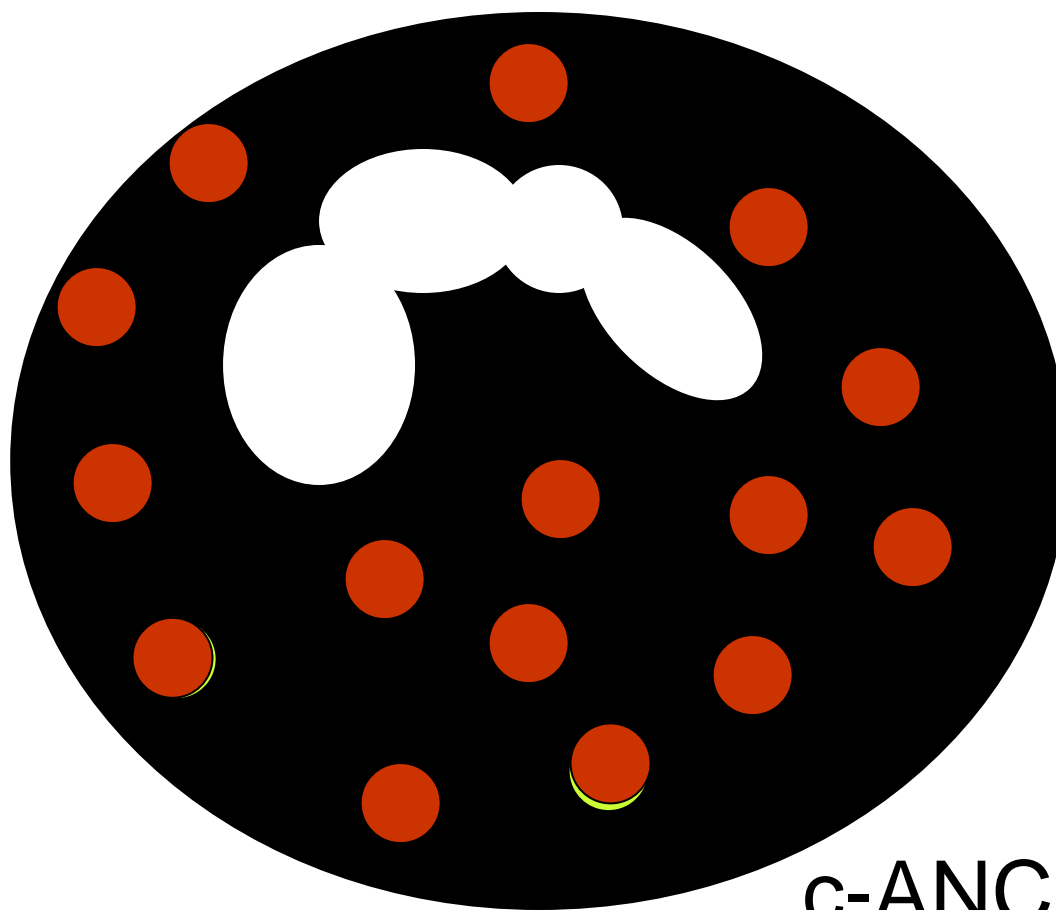
Клинические признаки гранулематоза Вегенера

- **Общие симптомы**
- **Верхние дыхательные пути , среднее ухо**
- **Легкие, верхние дыхательные пути - инфильтраты, обструкция дыхательных путей (95%)**
- **Глаза - 60%**
- **Кожа - пурпура, язвы (45%)**
- **Сердце - перикардит, коронарит (12%)**
- **Нервная система - неврит черепных нервов,**
- **васкулит ЦНС, мононевриты**
- **Почки - ХПН (85%)**

Диагностические критерии гранулематоза Вегенера (Criteria for the classification of Wegener s Granulematosis, 1990)

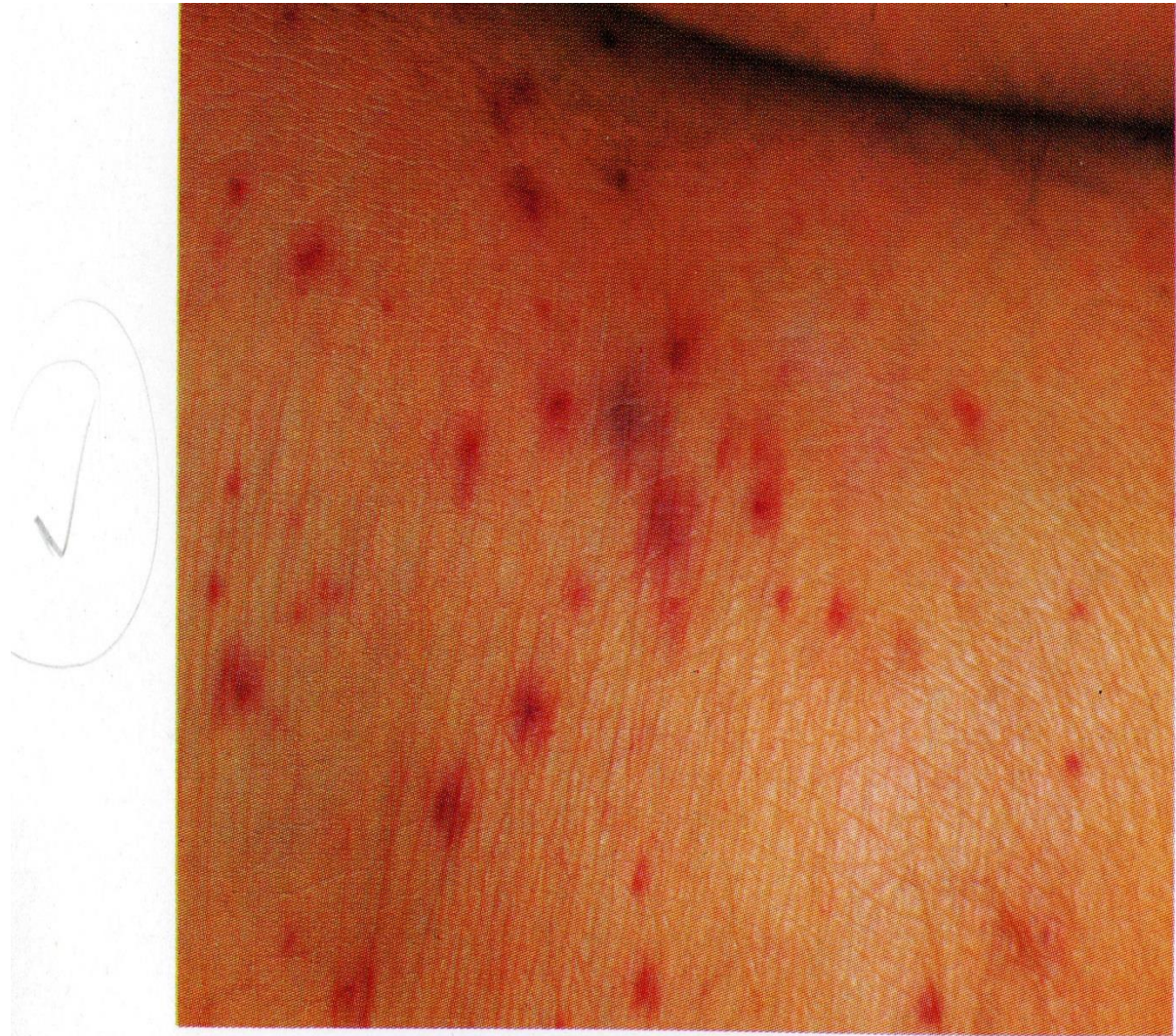
- Воспаление полости рта или носа: болезненные или безболезненные изъязвления в полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа
- Изменения в легких на рентгенограмме: узелковые изменения или постоянные легочные инфильтраты с образованием полостей.
- Нефритический осадок мочи: эритроцитурия (эритроциты более 5 в поле зрения), эритроцитарные цилиндры.
- Биоптат: гранулематозно-воспалительное изменение стенки артерий, пери- или экстраваскулярных тканей.
- *Наличие как минимум 2 из 4 критериев свидетельствует о вероятном диагнозе.*
 - c-ANCA = 75-80%, p-ANCA = 10-15%,
 - негативны = 5-10%

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела *иммунофлюоресценция*



c-ANCA

- Пурпура в резултате васкулита при гранулематозе Вегенера



11.10

Fig. 11.30 Vasculitic purpura in a patient with Wegener's granulomatosis.

Синдром Чарджа-Стросс*

- богатое эозинофилами гранулематозное воспаление, вовлекающее респираторный тракт и некротизирующий васкулит, поражающий сосуды малого и среднего калибра и ассоциированный с астмой и эозинофилией
- c-ANCA = 25-30%, p-ANCA = 25-30%
 - негативны = 40-50%

Клинические признаки болезни Чарджа-

Стросс:

- - васкулит легких - 100% - астма, инфильтраты
- - кожи - 70% - пурпура, узелки
- - почек - 60%
- - нейропатия - 60%
- - артрит - 40%
- - сердце - коронарный артериит, миокардит

Диагностические критерии синдрома Чарджа-Стросс

(Criteria for the classification of Churg-Strauss syndrom, 1990)

- Астматические жалобы в анамнезе или диффузные мелкопузырчатые экспираторные хрипы над легкими.
- Эозинофилия в периферической крови более 10%.
- Мононевропатия, мононеврит множественный или полиневропатия, ассоциированная с системным васкулитом.
- Выявляемые при рентгенологическом исследовании мигрирующие или преходящие легочные инфильтраты, ассоциированные с системным васкулитом.
- Острые и хронические рецидивирующие синуситы придаточных пазух носа или рентгенологические изменения типа хронического синусита.
- Картина васкулита в биоптате с выявлением эозинофильной инфильтрации во внесосудистой ткани.

Наличие по меньшей мере 4 из 6 критериев свидетельствует о вероятном синдроме

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела *иммунофлюоресценция*

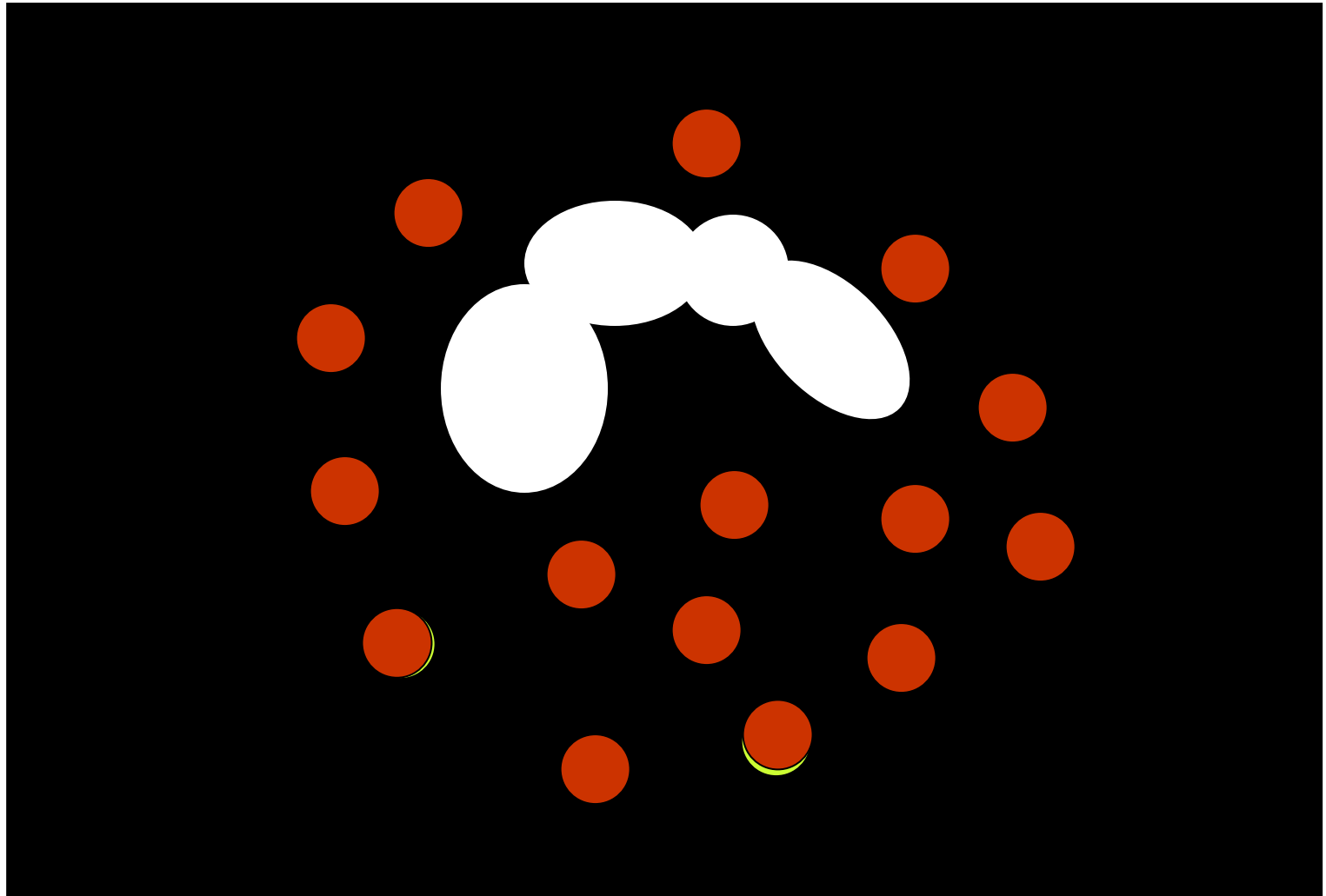


Схема лечения АНЦА-ассоциированных васкулитов

Индукция ремиссии:

Ритуксимаб (375 мг/м²) еженедельно
4 нед с 2 в/в пульсами циклофосфана в/в
или пульсы циклофосфана до 3–6
мес.

Поддержка азатиоприном , микофенолата
мофетилом, метатрексатом, ритуксимабом
(1г/6 мес)

Схема лечения АНЦА-ассоциированных васкулитов

- **Пулс-терапия метилпреднизолоном при БПНС в дозе 15 мг/ кг массы тела в сутки, но не более 1000 мг 3 раза (В остальных случаях пульс-терапия может быть редуцированной или вообще не проводиться)**

При легочных геморрагиях и повышении уровни креатинина более 0,4 ммоль/л перед пульс-терапией - плазмообмен по 3-4 л плазмы (60 мг/кг) через день 14 дней с заменой плазмы 4,5-5% раствором альбумина (всего 7-10 плазмообменов)

- **Преднизолон 1 мг/кг веса тела, но не более 80 мг/сут в соответствии со схемой FVSG (French Vasculitis Study Group, 1992)**
- **Циклофосфамид 2 мг/кг массы тела, но не более 150 мг/сут (у лиц старше 60 лет дозу ЦФ снижают на 25 мг) в течение 4-6 месяцев**
- **По окончании приема циклофосфамида в качестве поддерживающей терапии азатиоприн (имуран) в дозе 2 мг/кг веса тела в течение 6 месяцев**

Перспективы

- Блокаторы BAFF (B-cell-activating factor) – Belimumab (одобрен для лечения СКВ), Blisibimod (слитный белок, связывающий растворимый и ассоциированный с мембраной BAFF)
- Abatacept - слитный белок, который блокирует костимуляторный сигнал, необходимый для активации Т-клеток
- Gusperimus – синтетический иммуносупрессивный агент, полученный из противоопухолевого антибиотика спергуалина (spergualin)
- Ингибиторы C5ф рецептора комплемента (медиатор воспаления, хемоаттрактанты, активаторы нейтрофилов) (CCX168)
- блокаторы ИЛ-6 – Tocilizumab, ИЛ-17, ИЛ-23: Ustekinumab (анти-ИЛ-12/23) и Secukinumab (анти-ИЛ-17А)

Пурпура Шенлейн-Геноха

- -васкулит с преимущественно Ig-A-содержащими иммунными депозитами, поражающий сосуды малого диаметра (капилляры, венулы или артериолы).
- В типичных случаях поражаются кожа, суставы и клубочки почек и ассоциируется с артралгиями и артритами.

Частота отдельных клинических симптомов при пурпуре Шенлейн-Геноха

- - пурпура - 100%**
- - лихорадка - 75%**
- - артрит - 71%**
- - поражение ЖКТ - 68%**
- - поражение почек - 45%**
- - гипертензия - 13%**

Классификационные критерии болезни Шенлейн-Геноха

- Пальпируемая пурпура: постепенно возникающие пальпируемые геморрагические изменения кожи, не сопровождающиеся тромбоцитопенией

- Возраст менее 20 лет в начале болезни
- Боль в животе: диффузные боли в животе, усиливающиеся после приема пищи, кровянистая диаррея, или обнаружение желудочно-кишечной ишемии
- Данные биопсии сосудов: гранулоциты в стенке артерий (артериол), венул
- *Наличие 2 из 4 критериев свидетельствует о вероятной пурпуре Шенлейн-Геноха.*

Лечение пурпуры Шенляйн-Геноха

- гидратация, постельный режим, обезболивание
- нестероидные противовоспалительные средства (напроксен, ибупрофен)
- ГКС при абдоминальном синдроме
- дапсон 100 мг/дн
- азатиоприн (имуран) 150 мг/сут, циклофосфан, циклоспорин А, плазмаферез (?) при рецидивирующем течении
- хроническая болезнь почек (5%) – ГКС +азатиоприн

Приблизительная частота поражения органов при некоторых формах васкулитов мелких сосудов

Орган или сис- тема	Васкулит Шенляйн- Геноха	Криогло- булинеми- ческий васкулит	Микро- скопиче- ский по- лиангиит	Гранулематоз Вегенера	Синдром Чарджа- Стросс
Кожа	90	90	40	40	60
Почки	50	55	90	80	45
Легкие	<5	<5	50	90	70
Ухо, гор- ло, нос	<5	<5	35	90	50
Костно- мышеч- ная	75	70	60	60	50
Нервная	10	40	30	50	70
Желудоч- но-кишеч- ный тракт	60	30	50	50	50

Дифференциальный диагноз основных форм васкулитов с поражением мелких сосудов

Особенности	Васкулит Шенляйн-Геноха	Криоглобулинемический васкулит	Микроскопический полиангиит	Гранулематоз Вегенера	Синдром Чарджа-Стросс
Признаки и симптомы васкулита*	+	+	+	+	+
IgA-иммунные депозиты	+				
Криоглобулины в крови и сосудах		+			
ANCA в крови			+	+	+
Некротизирующий гранулематоз				+	+
Астма и эозинофилия					+

Узелковый полиартериит

- некротизирующее воспаление артерий среднего и малого калибра без гломерулонефрита или васкулит артериол, капилляров или венул.
- Характерны воспалительные изменения всех слоев сосудистой стенки с некрозом интимы, пролиферация фибробластов и ГМК с формированием МУФТ - морфологическим критерием заболевания. Поражение сегментарное, в местах бифуркаций, где образуются пальпируемые узелки.

Клинические проявления узелкового полиартериита

- **Лихорадка, слабость, похудание**
- **Почки - ХПН, АГ (60%)**
- **Мышечно-скелетная - артрит, артралгии, миалгии (64%)**
- **Периферическая нервная система - невропатия, множественный мононеврит (51%)**
- **Желудочно-кишечный тракт - боли в животе, инфаркт кишечника, печени, перфорация кишечника**
- **Кожа - сыпь, пурпура, узелки, мраморная кожа, синдром Рейно (43%)**
- **Сердце - ЗСН, ОИМ, перикардит (36%)**
- **ЦНС - инсульты, судорожные припадки (23%)**

•

Диагностические критерии классического узелкового полиартериита

- . Потеря массы тела на 4 кг и более
- . Сетчатое ливедо (мраморная кожа)
- . Болезненность или боли в яичках
- . Миалгия, общая мышечная слабость и болезненность мышц нижних конечностей
- . Моно- и полинейропатия
- . Диастолическое давление более 90 мм рт. ст.
- . Повышение уровня креатинина
- . Поверхностный антиген или антитела сывороточного гепатита В
- . Изменения висцеральных ангиограмм (мелкие аневризмы)
- . Биопсия сосуда: нейтрофильные васкулиты с мононуклеарами и без таковых (кожи, икроножного нерва, мышц, почек, печени)
- *Вероятный диагноз устанавливается при наличии 3 из 10 критериев.*

5-факторная прогностическая шкала (FFS)

1. Протеинурия более 1 г/сут
2. Почечная недостаточность (креатинин более 140 ммоль/л)
3. Кардиомиопатия
4. Поражение ЖКТ
5. Поражение ЦНС

Лечение узелкового полиартериита

5 -летняя выживаемость нелеченых пациентов составляет 13%

Лечение в дебюте заболевания:

- преднизолон 1 мг/кг в день 9-12 мес (FFS =0) или метилпреднизолон при тяжелой системной манифестации 30 мг/кг (не более 1 г) в/в за 60 мин через 24 часа 1-3 дн
- циклофосфан в рот 2 мг/кг или в/в в день (FFS >0) в сочетании с гидратацией и месна для профилактики геморрагического цистита не должна превышать 1 года
- Плазмообмен не рекомендуется в 1 линии терапии пациентам без HBV инфекции; рекомендуется как 2 линия терапии при резистентности к стандартной терапии, при ХПН (креатинин >500 ммоль/л), пациентам на диализе, пациентам с легочным кровотечением
- Высокие дозы стероидов и циклофосфан при плохом прогнозе
- Поддерживающая терапия азатиоприном
- Иммуноглобулин G в/в при рефрактерности

Лечение узелкового полиартериита с HVV инфекцией

- ГКС – 2 недели
- плазмаферез
- интерферон- α
- противовирусные препараты (ламивудин (фамцикловир), видарабин) 3 месяца с добавлением ГМ-КСФ

Артериит Такаясу

- – гранулематозное воспаление аорты и ее больших ветвей.
- Обычно возникает у пациентов моложе 50 лет.



Fig. 9.2 Takayasu's arteritis (early-onset chronic aortoarteritis). Gross photograph



Fig. 9.6 Giant cell arteritis (late-onset chronic aortoarteritis). Elastic stain of one of the vessel segments illustrated in Fig. 9.4. Note loss of elastic over most of the circumference of the vessel, a characteristic finding in many forms of vasculitis.

Клинические проявления болезни Такаясу

- В 80% болеют женщины молодого возраста
- неспецифические жалобы (лихорадка, потливость, похудание)
- головная боль, преходящие нарушения зрения
- артралгии, миалгии, боли в шее
- поражение сердца - аортальная недостаточность, кардиомегалия, АГ, ЛГ , ЗСН
- обмороки (50%), инсульт (15%), нарушения зрения (60%)
- поражение почек с развитием вазоренальной гипертензии, ХГН, амилоидоз

Диагностические критерии болезни Такаясу

- 1. Начало заболевания в возрасте до 40 лет
- 2. Перемежающаяся хромота (мышечные жалобы при движении, как минимум, в одной конечности, особенно в руке).
- 3. Ослабление пульсации лучевой и/ или локтевой артерии
- 4. Разница систолического давления на обеих руках более чем на 10 мм рт ст
- 5. Определяемые аускультацией сосудистые шумы над подключичной артерией (с одной или с обеих сторон) или над брюшной аортой
- 6. Ангиографическое обнаружение типичных сосудистых изменений аорты, ее ветвей или больших артерий в проксимальных отделах верхних или нижних конечностей (чаще всего фокальные, сегментарные, стенозирующие или окклюзирующие изменения), которые нельзя объяснить артериосклерозом или фибромускулярной дисплазией или подобными причинами.
- ***О вероятном артериите Такаясу свидетельствует наличие по меньшей мере 3 из этих 6 критериев.***

Классификация (конференция по болезни Такаясу , 1994 г.)

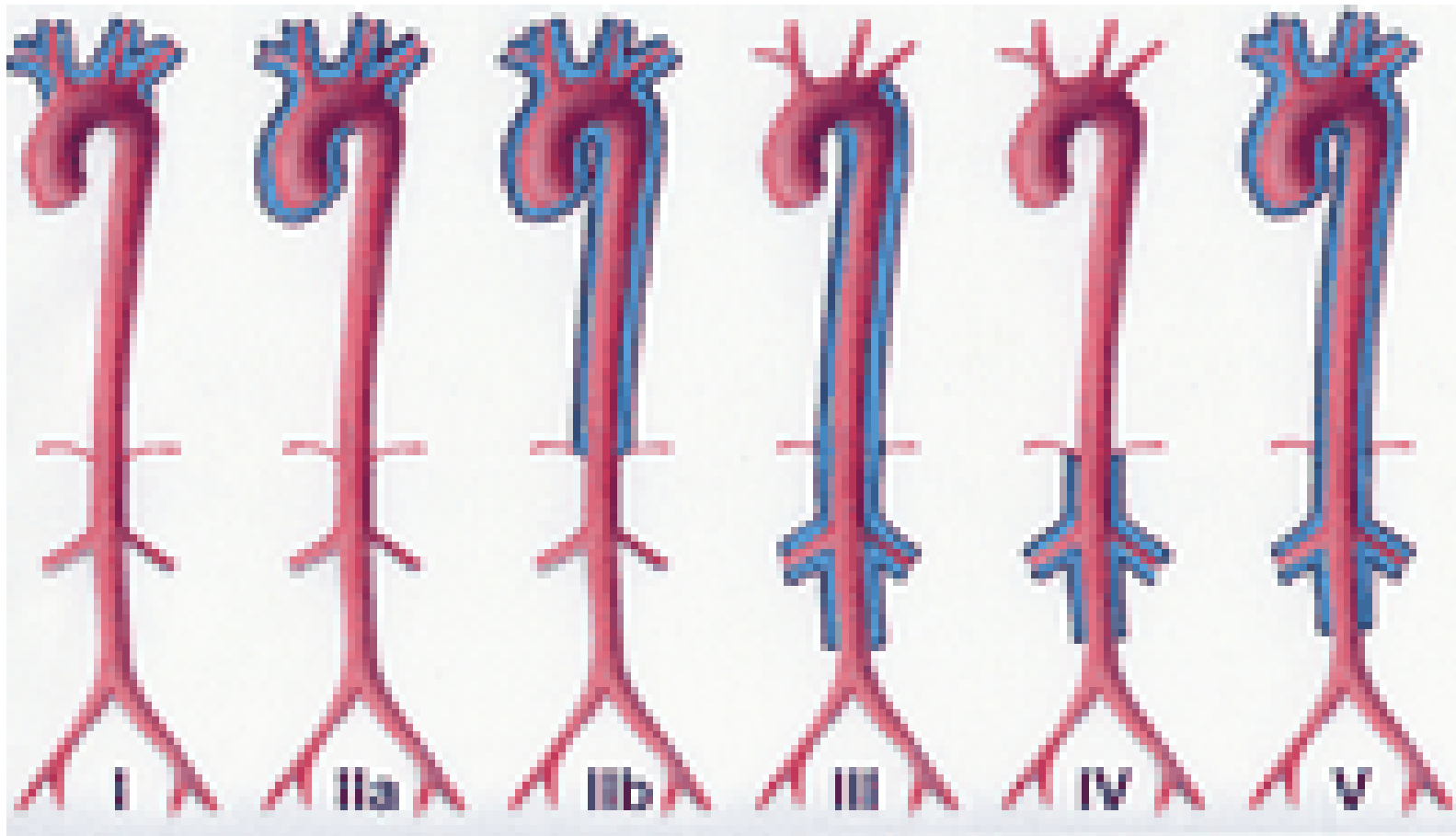
- **1 тип** - поражение дуги аорты и ее ветвей
- **2а** -восходящая аорта и ветви ее дуги
- **2в** - грудная аорта
- **3 тип** - поражение грудной и брюшной аорты
- **4 тип** - поражение только брюшной аорты
- **5 тип** - поражение всей аорты и ее ветвей

Подтипы - P - поражение легочной артерии

C - поражение коронарных артерий

R - поражение почечных артерий

Классификация (конференция по болезни Такаясу , 1994 г.)



Лечение артериита Такаясу

1. Базисная терапия

Глюкокортикостероиды 1 мг/кг/сут

Для пациентов, не достигших ремиссии:

- Метотрексат 0,3 мг/кг/нед
- Циклофосфан 1 мг/кг/дн
- Азатиоприн (имуран) 1 мг/кг/дн
- ЦСА, такролимус, лефлюномид
- МФМ 2г/дн 1 год и более

2. Дезагреганты , гепарин или варфарин для профилактики инсультов

3. Биологические агенты

- Блокаторы ФНО (этанерсепт, инфликсимаб)+/- метотрексат/азатиопри
- Ритуксимаб
- Гуманизированное антитело к рецептору ИЛ6 (Тоцилизумаб)

4. Лечение артериальной гипертензии для предотвращения осложнений

5. Хирургическая коррекция (чрезкожная транслюминальная ангиопластика, стентирование, шунтирование)

Гиганто-клеточный (темпоральный) артериит

гранулематозный артериит аорты и её больших ветвей с преимущественным поражением экстракраниальной ветви сонной артерии.

Часто вовлекаются височные артерии. Обычно возникает у пациентов старше 50 лет и часто ассоциируется с ревматической полимиалгией .

Клинические проявления болезни Хортона

- **лихорадка, анемия, ускорение СОЭ**
- **головные боли в сочетании с утолщенной болезненной темпоральной артерией, болезненностью волосистой частью головы**
- **нарушение кровоснабжения языка с развитием глоссита, снижением обоняния и вкуса, развитием гангрены языка**
- **ишемический неврит зрительного нерва и окклюзия центральной артерии сетчатки , слепота**
- **инсульты, ОИМ, расслоение аорты, нарушение кровоснабжения конечностей и внутренних органов**

Диагностические критерии болезни Хортона

- 1. Возраст начала болезни старше 50 лет
 - 2. Новый характер головной боли
 - 3. Изменения височной артерии: утолщение (расширение) или пульсация височных артерий (не связанные с атеросклерозом) или локальная чувствительность при пальпации
 - 4. Повышение уровня СОЭ более 50 мм за час
 - 5. **Данные биопсии артерии: преобладание инфильтрации мононуклеарными клетками или гранулематозное воспаление с многоядерными гигантскими клетками**
- +/- цветная дуплексная сонография темпоральной артерии
ПЭТ- ФДГ ?
- *Наличие 3 из 5 критериев свидетельствует о гигантоклеточном артериите.*

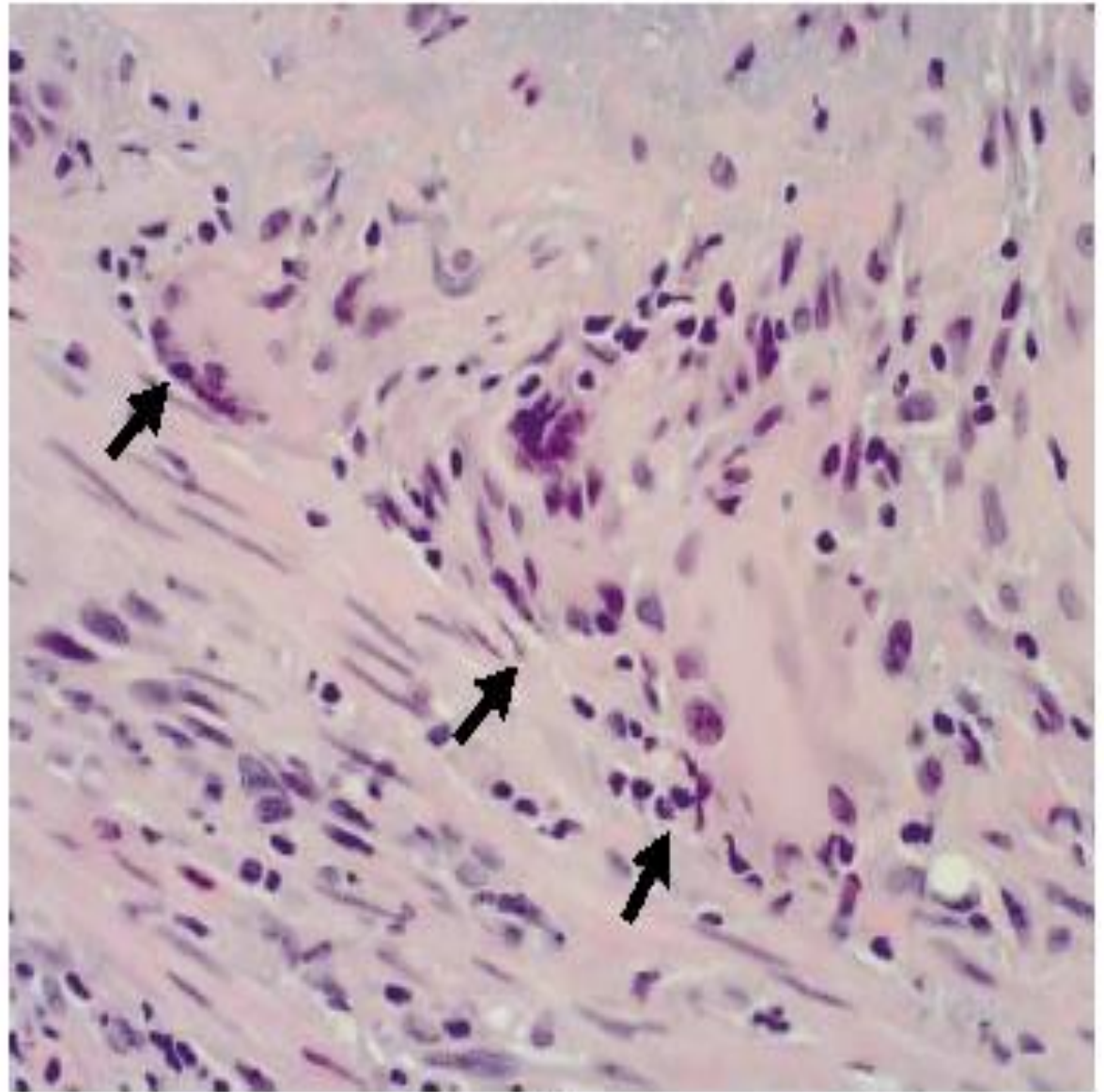
Биопсия височной артерии



▲ 3 days after biopsy

▲ a few weeks later

**Поперечный срез
височной артерии
при ГКА с
признаками
гранулематоз-
ного воспаления и
многоядерными
гигантскими
клетками**



С

Лечение артериита Хортона

Относительно ургентное, т.к. пациенты могут потерять зрение; биопсия может быть проведена на фоне 2 нед. Терапии (3-4 см, уни- или билатерально)

- первоначально высокие дозы кортикостероидов (40-60 мг/дн) ; эффект через 24-72 часа; длительность 9 мес и более под контролем СОЭ (ИЛ6)
- Ингибиторы ФНО α : инфликсимаб, этанерсепт, адалимумаб
- Tocilizumab 8 мг/кг/мес - блокатор ИЛ-6
- ингибиторы BAFF и ИЛ-6
- Mavrilimumab — это экспериментальный препарат, который блокирует молекулу GM-CSF, которая вырабатывается иммунной системой и является одним из первых звеньев в цепи воспаления (1 фаза)
- Метотрексат (15-25 мг/нед в рот), азатиоприн (2 мг/кг/дн в рот) , циклофосфан, циклоспорин А

Патологические состояния, которые могут имитировать первичные системные васкулиты

Эмболические состояния

Сосудистый тромбоз

Эндокардит

Синдром диссеминированного свертывания крови

Миксома предсердия

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Жировая эмболия

Антифосфолипидный синдром

Стеноз или «спазм» сосуда

Гепарином или варфарином индуцированный тромбоз

Атеросклероз

Системные инфекции

Индуцированный лекарством вазоспазм (эрготамин, кокаин, фенилпропаноламин)

Другие заболевания соединительной ткани

Фибромускулярная дисплазия

Опухоли

Заключение

- васкулиты представляют собой воспалительные изменения сосудов и окружающих тканей с развитием ишемического повреждения заинтересованных органов
- сложны для диагностики , т.к. признаки и симптомы могут быть неспецифичными
- в отсутствии диагностики могут приводить к необратимым изменениям и смерти