

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ

*И.П. Тутова*

Белорусский государственный медицинский университет

Системные васкулиты (СВ) представляют собой группу гетерогенных сравнительно редких заболеваний, преимущественно иммунного генеза, в основе которых лежит генерализованное поражение сосудов со вторичным вовлечением в процесс органов и систем.

Распространенность СВ составляет 0,4-14/100 тысяч населения. Болеют люди любого возраста, однако некоторые СВ встречаются преимущественно в определенных возрастных группах. Ежегодно диагностируется около 100 новых случаев СВ на миллион населения [8].

Особую актуальность проблеме ранней диагностики СВ придает тот факт, что в подавляющем большинстве случаев это тяжелые заболевания. От 30% до 40% пациентов погибают в первые 5 лет болезни. Некоторые СВ, в отсутствие своевременного и адекватного лечения, более чем в 80% случаев заканчиваются летальным исходом в течение первого года болезни. Постановка правильного диагноза в ранние сроки заболевания значительно улучшает исход патологического процесса.

СВ подразделяются на первичные и вторичные. К первичным СВ относят заболевания, при которых исходно поражается сосудистая стенка, а органом-мишенью является эндотелий сосудов. При первичных СВ поражаются артерии (крупного, среднего и мелкого калибра), капилляры и вены. Кровеносные сосуды любых тканей и органов могут быть вовлечены в патологический процесс как целиком, так и частично. Если патологический процесс захватывает различные органы, васкулит называется системным. Иногда васкулит поражает определенную систему, например, кожу без вовлечения внутренних органов (кожный васкулит) или только сосуды головы (первичный гранулематозный ангиит центральной нервной системы) [2].

Вторичные СВ развиваются при воздействии экзогенных и аутологических антигенов. Среди экзогенных антигенов следует обратить внимание на микробные (бактериальные, протозойные и вирусные, особенно вирусы гепатита В и С), немикробные (гетерологичные белки, лекарства, пищевые добавки, химические вещества). Опухолевые антигены (лимфогранулематоз, лимфомы, миелолейкоз, аденокарциомы и др.) также могут стать причиной развития вторичных СВ. С наличием аутологических антигенов (ревматоидный фактор, криоглобулины, антинуклеарные антитела и др.) связано развитие вторичного васкулита при системных заболеваниях соединительной ткани: системная красная волчанка (СКВ), системный склероз (СС), первичный синдром Шегрена (ПСШ), ревматоидный артрит (РА), первичный антифосфолипидный синдром (ПАФС) и др.

К первичным СВ относят следующие заболевания: неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу), гигантоклеточный темпоральный артериит (болезнь Хортон), гранулематоз Вегенера, узелковый полиартериит, синдром Чарга-Стросс, микроскопический полиангиит, синдром Гудпасчера, геморрагический васкулит, синдром Бехчета, первичный ангиит и гранулематозный ангиит ЦНС. Также выделяют недифференцированные формы СВ.

Первым этапом диагностики СВ является выявление клинических симптомов и синдромов, позволяющих предположить наличие васкулита. Симптомы могут быть результатом прямого повреждения кровеносных сосудов и непрямого поражения тканей, таких как нервы или внутренние органы, когда кровоток прекращается или уменьшается. Симптомы зависят от размера, локализации и степени поражения. К наиболее частым клиническим проявлениям могут быть отнесены следующие:

- Поражение кожи: пурпура, геморрагии, узлы петехии, livedo reticularis, язвы на ногах, дигитальная гангрена.
- Периферическая нервная система: множественный мононеврит (мононейропатия) – поражение двух и более отдельных нервов.
- Центральная нервная система: головокружение, снижение памяти, инфаркт мозга, транзиторные ишемические атаки.
- Желудочно-кишечный тракт: абдоминальная боль, диарея, тошнота, рвота, кровь в кале.
- Сердце и сосуды: стенокардия, инфаркт миокарда, вторичная артериальная гипертензия.
- Почки: отеки, ишемическая почечная недостаточность, гломерулонефрит, гематурия.
- Опорно-двигательный аппарат: боль и/или припухание суставов, неэрозивный олигоартрит, миопатия.

Воспаление может вызвать также такие общие симптомы, как лихорадка, ночные ознобы, мышечная боль, снижение аппетита, потеря массы тела, общая слабость. Необходимо также оценить возраст и пол пациента.

Следующим этапом диагностики СВ является исключение других процессов, которые могут вызвать вторичный СВ (см. выше) или иметь проявления, которые имитируют первичный СВ (атеросклероз, фиброзно-мышечная дисплазия, ДВС-синдром, побочное действие лекарств и др.).

Далее необходимо определить распространенность и степень сосудистого поражения, а также подтвердить диагноз данными лабораторной и инструментальной диагностики. Рутинные лабораторные тесты, такие как количество клеток крови, креатинин, ферменты печени важны для оценки гематологических, почечных и других органных поражений; СОЭ и СРП – для оценки воспалительного процесса. Исследование гемокультуры проводится для исключения инфекций. Выявление иммунологических маркеров гепатитов В и С позволяет исключить данную патологию. Наличие ревматоидного фактора и антицитруллиновых антител характерно для РА. Скринингом для

СКВ и ПСШ является исследование антинуклеарных антител с количественно оценкой их уровня. Снижение уровня комплемента характерно для СКВ и криоглобулинемии. Повышение содержания криоглобулинов наблюдается при эссенциальной смешанной криоглобулинемии, но может быть при первичных и вторичных СВ.

Открытие специфических антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА, англ. аббревиатура ANCA), реагирующих с различными миелоидспецифическими ферментами, сыграло существенную роль в ранней диагностике отдельных нозологических форм первичных СВ. С помощью метода непрямой иммунофлюоресценции различают 2 типа ANCA. Антитела, вызывающие диффузное (классическое) цитоплазматическое свечение (с-ANCA), направлены к протеиназе-3 альфа-гранул нейтрофилов (PR<sub>3</sub> с-ANCA). Антитела, вызывающие перинуклеарное свечение (р-ANCA), направлены к миелопероксидазе нейтрофилов (MPO р-ANCA). Так, PR<sub>3</sub> с-ANCA встречаются в 80-90% случаев при гранулематозе Вегенера, а MPO р-ANCA более характерны для микроскопического полиангиита, но эти иммунологические маркеры не обладают абсолютной специфичностью. При синдроме Чарга-Стросс ANCA выявляются реже – в 38-73% случаев, но при их наличии повышена частота гломерулонефрита [5]. Для синдрома Гудпасчера характерно обнаружение антител к базальной мембране почек (GBM-антител).

При некоторых первичных СВ значимым является отсутствие ANCA, например, при узелковом полиартериите, который порой трудно дифференцировать от микроскопического полиангиита. ANCA могут быть в низких титрах или отсутствовать при других первичных СВ, таких как гигантоклеточный темпоральный артериит и болезнь Кавасаки. АНЦА могут быть выявлены при СКВ, РА, воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), первичный склерозирующий холангит, ВИЧ, туберкулезе, лекарственных реакциях (кокаин, пропилтиоурацил), инфекционном эндокардите. В целом, исследование АНЦА не показано для общих целей скрининга васкулитов [1].

Патогистологическое исследование биопсийного материала является фундаментом диагноза основных форм первичных СВ. Биопсия остается «золотым» стандартом диагностики, но ее значимость зависит от биопсированного органа. Например, высоко информативна биопсия почек и височной артерии (80% и 87% соответственно). В противоположность, биопсия тканей уха, носа, глотки и трансбронхиальная биопсия имеют низкую чувствительность – от 0% до 42% [6].

Выполнение биопсии предпочтительно до назначения гормонально-цитостатической терапии. К гистологическим признакам васкулита относятся инфильтрация сосудистой стенки нейтрофилами, мононуклеарами и/или гигантскими клетками, фибриноидный некроз и лейкоцитоклазия (обнаружение «ядерной пыли» вследствие разрушения лейкоцитов). Следует помнить, что периваскулярная инфильтрация является неспецифическим мор-

фологическим признаком и не относится к диагностическим критериям васкулита.

Радиологические исследования используются для постановки диагноза васкулита крупных сосудов. Традиционная контрастная ангиография имеет низкую специфичность (14-60%) и большой разброс в чувствительности метода (15-92%). Она является существенным критерием в диагностике аортоартериита Такаясу. Микроаневризмы, выявляемые при проведении абдоминальной ангиографии, относятся к диагностическим критериям узелкового полиартериита. Сама по себе контрастная ангиография не выявляет специфических для васкулита признаков и может быть правильно интерпретирована только с учетом клиники.

Более современные методы компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) имеют высокую чувствительность 95-100%. Эти методы позволяют получить более точную визуализацию стенки сосуда на ранних стадиях болезни. МРТ и УЗИ выявляют воспаление стенки артерии, что важно для ранней диагностики, но они менее информативны в поздних стадиях по сравнению с контрастной ангиографией. МРТ может уменьшить потребность в проведении гистоморфологического исследования. Особенно важна эта методика для раннего распознавания осложнений заболевания и оценки эффективности проводимой терапии. В диагностике гигантоклеточного артериита МРТ является альтернативой биопсии височной артерии. В ближайшем будущем раннюю диагностику СВ позволит улучшить позитрон-эмиссионная томография (ПЭТ).

При гранулематозе Вегенера МРТ обладает высокой чувствительностью (около 90%) для выявления воспалительных изменений придаточных пазух носа, а их деструкцию существенно лучше можно диагностировать с помощью КТ (информативность около 40%, при проведении МРТ не более 5%). Использование радиологических методов в диагностике васкулита ЦНС является спорным, так как нередко ложноотрицательные результаты тестирования, что может создать трудности в диагностике этой редкой патологии.

Спазм сосудов различной степени выраженности, возможный при ангиографии, является особой проблемой. МРТ и МР-томоангиография имеют определенные преимущества в этом плане перед контрастной ангиографией.

Необходимо признать тот факт, что современная медицина не имеет «золотого» стандартного метода для постановки диагноза СВ. Клинические проявления первичных СВ часто являются схожими, многих пациентов в дебюте заболевания невозможно отнести к определенному типу васкулита и на этом этапе допустима постановка диагноза недифференцированного СВ. В дальнейшем при динамическом наблюдении в большинстве случаев возможна постановка нозологического диагноза первичного СВ.

В настоящее время для этой цели используют и классификационные диагностические критерии Американского колледжа ревматологии (АКР) и Chapel Hill Consensus Conference [3, 4]. АКР-критерии СВ имеют чувствительность от 71,0% до 95,3% и специфичность от 78,7% до 99,7% [1].

Наиболее чувствительными и специфичными являются диагностические критерии синдрома Чарга-Стросс, гигантоклеточного артериита и болезни Такаясу. Не принесли успеха попытки создать диагностические критерии микроскопического полиангиита [7], который следует исключать у мужчин среднего возраста, имеющих проявления системного воспалительного процесса и подострой прогрессирующей почечной недостаточности. Могут быть кровохарканье, периферическая нейропатия, абдоминальная боль, пурпура, мышечно-суставной синдром. Диагноз подтверждается обнаружением антител к миелопероксидазе и биопсией почек, которая выявляет фокальный иммунный сегментарный некротизирующий гломерулонефрит с экстракапиллярной пролиферации и формированием полулуний.

Следует подчеркнуть, что СВ должен быть исключен у всех больных с лихорадкой, похуданием, признаками полиорганного поражения, особенно при наличии сосудистой пурпуры, множественного мононеврита, мочевого синдрома и необъяснимой органной ишемии, особенно у молодых пациентов.

В целом СВ представляют междисциплинарную проблему, так как ведение больных с СВ связано с привлечением для их диагностики и лечения специалистов различного профиля и требует согласованных действий терапевтов, неврологов, окулистов, отоларингологов, хирургов и других специалистов.

#### Литература

1. Basu, N. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis / N.Basu [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 1744-1750.
2. Calabrese, L.H. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes / L.H.Calabrese [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 146. P. 34-44.
3. Fries, J.F. The ACR 1990 criteria for the classification of vasculitis / J.F.Fries [et al.] // *Arthritis & Rheum.* – 1990. – Vol. 33, № 8. – P. 1135-1136.
4. Jennette, J.C. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference / J.C.Jennette [et al.] // *Arthritis & Rheum.* – 1994. – Vol. 37. – P. 187-192.
5. Mukhtyar, C. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis / C.Mukhtyar [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68. – P. 310-323.
6. Taylor-Gjevrev, R. Temporal artery biopsy for giant cell arteritis / R.Taylor-Gjevrev [e al.] // *J.Rheumatol.* – 2005. – Vol. 32. – P. 1279-1282.
7. Tustochowicz, W. Układowe zapalenia naczyń / W.Tustochowicz, M.Tustochowicz // *Reumatologia.* – 2012. – T. 50, № 2. – S. 130-137.
8. Watts, R.A. Epidemiology of vasculitis / R.A.Watts, D.G.I. Scott // *In Vasculitis. 2.* / Ed. G.V.Ball, S.L.Bridges. – Oxford: Oxford University Press, 2008. – P. 7-21.