

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ: НОВОЕ В КЛАССИФИКАЦИИ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Н.А. Шостак, А.А. Клименко

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Алеся Александровна Клименко aaklimenko@yandex.ru

Системные васкулиты (СВ) являются гетерогенной группой острых и хронических заболеваний, важнейшими патоморфологическими признаками которых считаются воспаление и некроз сосудистой стенки. Основой для классификации СВ выступают этиология и патогенез, тип пораженных сосудов и характер воспаления, преимущественное поражение органов, клинические проявления, генетическая предрасположенность и демографические характеристики. Диагностировать васкулит сложно вследствие широкого спектра клинических проявлений, которые зависят от размера пораженных сосудов, вовлеченных органов и систем, выраженности воспалительного процесса. Для большинства форм СВ нет специфических лабораторных тестов, обычно отмечаются повышение неспецифических воспалительных показателей и активация аутоиммунных реакций.

Для скринингового обследования на СВ определяют уровни антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), криоглобулинов, антител к базальной мембране клубочка и к фактору комплемента C1q. Однако в связи с большим количеством серонегативных вариантов сохраняется актуальность биопсии с патоморфологической характеристикой биоптата, а также необходимость использования современных неинвазивных или малоинвазивных методов диагностики. В 2015 г. представлен алгоритм ведения АНЦА-ассоциированных васкулитов, разработанный Британским обществом ревматологов. Своевременная диагностика и лечение СВ в дебюте является фундаментом для улучшения качества и продолжительности жизни пациентов.

Ключевые слова: системный васкулит, классификация, гигантоклеточный артериит, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, васкулит антинейтрофильных цитоплазматических антител, аутоантитела, антитела к базальной мембране клубочка, алгоритм ведения, метотрексат, азатиоприн, глюкокортикостероиды, ритуксимаб

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-9-2-8-12

SYSTEMIC VASCULITIS: NOVELTY IN CLASSIFICATION, DIAGNOSIS, AND TREATMENT

N.A. Shostak, A.A. Klimenko

Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Systemic vasculitides (SV) are a heterogeneous group of acute and chronic diseases, the most important pathomorphological sign of which is inflammation and necrosis of the vascular wall. The basis for the classification of SV is their etiology and pathogenesis, the type of affected vessels and the pattern of inflammation, predominant organ involvements, clinical manifestations, a genetic predisposition, and demographic characteristics. To diagnose vasculitis is a difficult task due to a broad spectrum of its clinical manifestations that depend on the predominant size of affected vessels, the involved organs and systems, and the magnitude of the inflammatory process. There are no specific laboratory tests for most forms of SV; nonspecific inflammatory measures and activated autoimmune reactions are noted to be higher.

Screening for SV determines the levels of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), cryoglobulins, anti-glomerular basement membrane antibodies, and anti-complement C1q antibodies. However, biopsy with its specimen being pathomorphologically characterized, as well as current noninvasive or minimally invasive diagnostic techniques remain relevant because of a large number of seronegative variants of vasculitis. The ANCA-associated vasculitis management algorithm developed by the British Society of Rheumatology has been presented in 2015. The timely diagnosis and treatment at the onset of SV is the basis for quality of life and survival improvement.

Key words: systemic vasculitis, classification, giant-cell arteritis, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies vasculitis, autoantibodies, anti-glomerular basement membrane antibodies, management algorithm, methotrexate, azathioprine, glucocorticosteroids, rituximab

Введение

Изучение вопросов классификации и патогенеза системных васкулитов (СВ) остается актуальным, что подтверждает число научных работ (за 2014 г. 2702

и к июлю 2015 г. уже 1100), представленных в базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed. Это связано с обсуждением новой номенклатуры СВ, опубликованной в 2013 г. по результатам

2-й Международной консенсусной конференции (Чапел-Хилл), и новыми направлениями в лечении васкулитов, особенно рефрактерных форм [1].

СВ относятся к числу относительно редких заболеваний. Распространенность колеблется от 0,4 до 14 и более случаев на 100 тыс. человек. СВ объединяют гетерогенную группу острых и хронических заболеваний, важнейшими патоморфологическими признаками которых являются воспаление и некроз сосудистой стенки. Диагностировать васкулит сложно вследствие широкого спектра клинических проявлений, которые зависят от преобладающего размера пораженных сосудов, вовлеченных органов и систем, выраженности воспалительного процесса [2]. Однако следует помнить о вторичных причинах возникновения СВ, например об инфекциях, злокачественных опухолях, системных заболеваниях соединительной ткани или реакциях на применение лекарственных препаратов. При некоторых формах СВ описаны «триггерные» факторы, например инфицирование вирусом гепатита В при узелковом периартериите, вирусом гепатита С при эссенциальном криоглобулинемическом васкулите.

Классификация системных васкулитов

На сегодняшний день практически полностью удалось уйти от использования в названии васкулита

эпонимов, не отражающих сути патологического процесса. Основой для классификации СВ выступают этиология и патогенез, тип пораженных сосудов и характер воспаления, преимущественное поражение органов и клинические проявления, генетическая предрасположенность и демографические характеристики (возраст, пол, раса, географическое распространение и др.) (табл. 1).

Диагностика системных васкулитов

Для большинства форм СВ нет специфических лабораторных тестов, обычно отмечается повышение неспецифических воспалительных показателей и активация аутоиммунных реакций [3, 4]. Наиболее часто в клинической практике для скринингового обследования на СВ используют определение уровня антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), криоглобулинов, антител к базальной мембране клубочка (анти-БМК) и к фактору комплемента C1q (анти-C1q антител) (табл. 2) [3].

Однако в связи с большим числом случаев серонегативных вариантов СВ сохраняется актуальность биопсии с патоморфологической характеристикой биоптата, а также необходимость использования современных неинвазивных или малоинвазивных методов диагностики. Например, для выявления гиган-

Таблица 1. Номенклатура СВ (рекомендации 2-й Международной консенсусной конференции, Чапел-Хилл, 2012) [1]

Группа васкулитов	Основные нозологические формы
Васкулиты с поражением крупных сосудов	Артериит Такаясу Гигантоклеточный артериит
Васкулиты с поражением сосудов среднего калибра	Узелковый полиартериит Болезнь Кавасаки
Васкулиты с поражением мелких сосудов	АНЦА-ассоциированные васкулиты (гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера), микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (болезнь Чарга–Стросса) Имунокомплексные васкулиты (анти-БМК-ассоциированная болезнь, криоглобулинемический васкулит, IgA-васкулит (болезнь Шенлейна–Геноха), гипокомплементный уртикарный васкулит (анти-C1q-ассоциированный васкулит)
Васкулиты с поражением сосудов различного калибра	Болезнь Бехчета Синдром Когана
Васкулиты с поражением одного органа	Кожный лейкоцитокластический васкулит Первичный васкулит центральной нервной системы Изолированный аортит Другие заболевания
Васкулиты, ассоциированные с системными заболеваниями	Волчаночный васкулит Ревматоидный васкулит Васкулит при саркоидозе Васкулит при других системных заболеваниях
Васкулиты с установленной этиологией	Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с HCV-инфекцией Васкулит, ассоциированный с гепатитом В Сифилис-ассоциированный аортит Лекарственно-индуцированный иммунокомплексный васкулит Лекарственно-индуцированный АНЦА-васкулит Васкулит, ассоциированный со злокачественными новообразованиями Другие заболевания

Примечание. HCV – вирус гепатита С.

Таблица 2. Аутоантитела при СВ

Вид васкулита	Основные аутоантитела
Артериит Такаясу	Антитела к клеткам сосудистого эндотелия, к аорте Антитела к ферритину Антитела к аннексину V Антитела к поверхностным антигенам моноцитов
Гигантоклеточный артериит	Антитела к клеткам сосудистого эндотелия Антитела к ферритину
Узелковый полиартериит	Антитела к клеткам сосудистого эндотелия
Болезнь Kawasaki	Антитела к клеткам сосудистого эндотелия
АНЦА-ассоциированный васкулит	Антитела к клеткам сосудистого эндотелия Аутоантитела к миелопероксидазе (MPO-АНЦА) Аутоантитела к протеиназе-3 (PR3-АНЦА) Антитела к гликопротеинам 2-го типа лизосомальной мембраны (LAMP-2, lysosome associated membrane protein-2)
Иммунокомплексный васкулит	Анти-БМК Криоглобулины Ревматоидный фактор Анти-C1q антитела АНЦА класса IgA

токлеточного артериита, особенно поражений экстракраниальных артерий, рекомендуется выполнение не только ультразвуковой доплерографии артерий (чувствительность метода – 67 %, специфичность – 95 %) [5], но и магнитно-резонансной томографии (чувствительность – 78,4 %, специфичность – 90,4 %) [6], позитронно-эмиссионной томографии [7] и компьютерной томографической ангиографии [8].

Результаты последних исследований позволили описать клинические особенности течения гигантоклеточного артериита [9]. Так, пациенты с гигантоклеточным артериитом с поражением крупных артерий младше больных классическим височным артериитом (средний возраст $68,2 \pm 7,5$ года в сравнении с $75,7 \pm 7,4$ года, $p < 0,001$), имеют более длительный анамнез заболевания (3,5 мес против 2,2 мес, $p < 0,001$). Ревматическая полимиалгия встречается немного чаще у лиц с экстракраниальной формой васкулита (26 % против 15 %, $p = 0,012$); для контроля активности заболевания требуется большая суммарная доза глюкокортикостероидов (ГКС) ($11,4 + 5,9$ г против $9,1 + 3,7$ г, $p < 0,001$) и более продолжительное лечение (4,5 года против 2,2 года, $p < 0,001$). Отмечено, что классификационные критерии Американской коллегии ревматологов являются низкоспецифичными для пациентов с гигантоклеточным артериитом с поражением крупных артерий.

Алгоритм ведения больного системным васкулитом

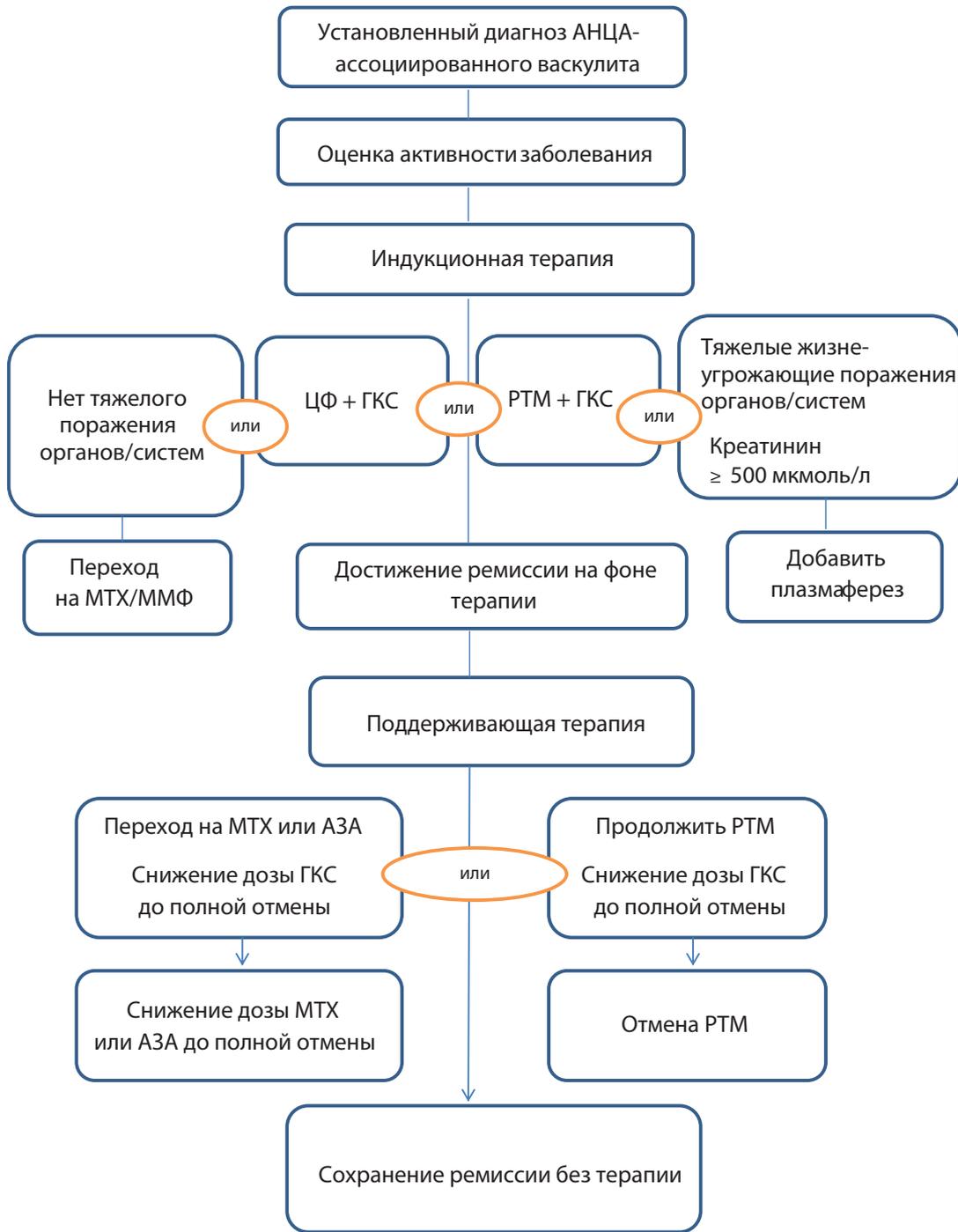
В рамках завершившегося Европейского конгресса ревматологов EULAR (2015) в рубрике «Что нового?» был представлен алгоритм ведения АНЦА-ассоциированных васкулитов, разработан-

ный Британским обществом ревматологов (см. рисунок) [10].

В соответствии с этим алгоритмом при установлении диагноза АНЦА-ассоциированного васкулита назначают ГКС в сочетании с циклофосфамидом в виде внутривенных пульсовых введений 15 мг/кг через 2 нед 1–3 раза, далее каждые 3 нед или внутрь 2 мг/кг/сут (не более 200 мг/сут) в течение 3–12 мес. При рефрактерности к циклофосфамиду, рецидивирующем течении васкулита назначают ритуксимаб 375 мг/м² в неделю в течение 4 нед или 1000 мг дважды с интервалом в 2 нед. Метотрексат (25–30 мг/нед) и мофетила микофенолат (1 г/сут) рассматриваются в качестве альтернативной индукционной терапии при низкой активности заболевания и отсутствии высокого риска развития тяжелых органных поражений.

В случае достижения клинико-лабораторной ремиссии с помощью индукционной терапии осуществляется переход на азатиоприн или метотрексат, которые применяются не менее 2 лет, а в случае гранулематоза с полиангиитом или при наличии васкулита, ассоциированного с PR3-АНЦА, не менее 5 лет. У пациентов со стойкой ремиссией заболевания в течение года на фоне поддерживающей терапии рекомендуется сначала снижать дозу ГКС, а затем снижать или отменять иммуносупрессивную терапию.

Новым направлением в лечении СВ с поражением сосудов различного калибра, в частности болезни Бехчета, кроме традиционного назначения ГКС и азатиоприна, считается применение пероральных форм ингибиторов фосфодиэстеразы 4-го типа, которые значительно уменьшают число язв на слизистой обо-



Алгоритм ведения больных с АНЦА-ассоциированными васкулитами: АЗА – азатиоприн; ММФ – мофетила микрофенолат; МТХ – метотрексат; РТМ – ритуксимаб; ЦФ – циклофосфамид

лочке полости рта и половых органов и выраженность болевого синдрома [11].

Заключение

Своевременная диагностика и лечение СВ в дебюте – фундамент для улучшения качества и продолжительности жизни пациентов. Основой создания номенклатурной системы за счет добавления

новых категорий васкулитов являются, с одной стороны, достижения медицинской науки в выявлении этиологии и патогенеза заболевания, с другой – совершенствование методов терапии, профилактики негативных проявлений как самого лечения, так и сердечно-сосудистого и онкологического рисков, ассоциированных с аутоиммунным заболеванием.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
2. Nataraja A., Mukhtyar C., Hellmich B. et al. Outpatient assessment of systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:713–32.
3. Silva de Souza A.W. Autoantibodies in systemic vasculitis. *Front Immunol* 2015;6:184.
4. Rao D.A., Wei K., Merola J.F. et al. Myeloperoxidase-antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (MPO-ANCA) and Proteinase 3-ANCA without Immunofluorescent ANCA Found by Routine Clinical Testing. *J Rheumatol* 2015;42(5): 847–52.
5. Diamantopoulos A.P., Haugeberg G., Hetland H. et al. Diagnostic value of color Doppler ultrasonography of temporal arteries and large vessels in giant cell arteritis: a consecutive case series. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(1):113–9.
6. Klink T., Geiger J., Both M. et al. Giant cell arteritis: diagnostic accuracy of MR imaging of superficial cranial arteries in initial diagnosis—results from a multicenter trial. *Radiology* 2014;273(3):844–52.
7. Puppo C., Massollo M., Paparo F. et al. Giant cell arteritis: a systematic review of the qualitative and semiquantitative methods to assess vasculitis with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Biomed Res Int* 2014;2014:574248.
8. Prieto-González S., Arguis P., García-Martínez A. et al. Large vessel involvement in biopsy-proven giant cell arteritis: prospective study in 40 newly diagnosed patients using CT angiography. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1170–6.
9. Muratore F., Kermani T.A., Crowson C.S. et al. Large-vessel giant cell arteritis: a cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(3):463–70.
10. Ntatsaki E., Carruthers D., Chakravarty K. et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(12):2306–9.
11. Hatemi G., Melikoglu M., Tunc R. et al. Apremilast for Behçet's syndrome -a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med* 2015;372(16):1510–8.