

В.В. Чоп'як, д.м.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Системні васкуліти: патогенез, клініка, лікування

Васкуліт – це запалення стінки судини. Уражені судини схильні до стенозування, тромбування, розриву, таким чином, тканини, які вони кровопостачають, зазнають ішемічних пошкоджень. Різні форми системних васкулітів (СВ) викликають різні варіанти змін. По-перше, ці хвороби часто маніфестують неспецифічними симптомами й ознаками. Знання клінічних масок, характерних для васкулітів, дозволяють лікарю запідозрити або діагностувати захворювання вчасно. По-друге, лікування покращує стан більшості пацієнтів: у деяких хворих настає ремісія, а в більшій частині, залежно від типу захворювання, – повне одужання. З цієї причини патогенетичне лікування пацієнтів з васкулітами може бути навіть важливішим, ніж установлення діагнозу.

Класифікація васкулітів

Розпізнають більше 20 форм васкулітів. Через те що причини більшості з них не відомі, васкуліти розрізняють за їхніми клініко-патологічними ознаками. Схеми класифікації традиційно розподіляють різні форми васкулітів згідно з розміром уражених судин (табл.). Окрім розміру судин, васкуліти також можна розрізнити, виходячи з типових органів-мішеней, які найчастіше уражаються, і наявності певних патологічних ознак. Наприклад, серед дрібносудинних васкулітів пурпура Шенляйна-Геноха, яка, як правило, трапляється у дітей, зазвичай уражаючи кишечник, шкіру, суглоби та нирки, викликає васкуліт з характерними відкладеннями імунoglobulin A (Ig A). На відміну від нього, гранулематоз Вегенера (ГВ) звичайно трапляється у дорослих, частіше вражає верхні дихальні шляхи, легені та нирки, спричиняючи гранулематозне запалення. Нарешті, «первинними» називають такі розлади, за яких васкуліти є основною причиною симптомів та ознак. «Вторинними» формами є такі, що ускладнюють інші захворювання, такі як системний червоний вовчак (СЧВ) чи ревматоїдний артрит (РА), чи як наслідок перенесених інфекцій.

Таблиця. Класифікація васкулітів (за J.C. Jennette, R. Falk, 1997)	
Васкуліти великих судин	Гігантсклітинний васкуліт Артеріїт Такаюсу
Васкуліти судин середнього розміру	Вузликовий поліартеріїт Хвороба Кавасакі Первинний гранулематозний васкуліт ЦНС
Дрібносудинні васкуліти	Дрібносудинні АНЦА-асоційовані васкуліти: • мікроскопічний поліангіїт • гранулематоз Вегенера • синдром Чарга-Стросса • медикаментозний АНЦА-асоційований васкуліт Імунокомплексні дрібноклітинні васкуліти: • пурпура Шенляйна-Геноха • криоглобулінемічний васкуліт • люпус-васкуліт • ревматоїдний васкуліт • васкуліт за синдромом Сьогрена • гіпокомплементаційний уртикарний васкуліт • хвороба Бехчета • синдром Гудпасчера • васкуліт за сироватковою хворобою • медикаментозний імунокомплексний васкуліт • інфекційний імунокомплексний васкуліт Паранеопластичні дрібносудинні васкуліти Васкуліт за запальних захворюваннях кишечника

Для поглибленого аналізу всіх видів системних васкулітів обстежених хворих була використана комплексна їх класифікація з урахуванням тригерного фактора розвитку, рівня ушкодження судин, їх морфологічної характеристики і провідної ланки патогенезу, яка була запропонована в 1998–2008 роках.

Завдяки поглибленим імунологічним дослідженням вдалося більш детально оцінити розвиток імунopatологічних та інших синдромів у хворих на СВ, що значною мірою могло впливати на лікувальну тактику ведення цих хворих. Особливий клінічний інтерес становлять імунопатологічні та гемокоагуляційні синдроми, верифіковані у хворих на СВ: гіперімунокомплексний, гіпокомплементаційний,

криоглобулінемічний, IgE-залежний, еозинофільний, АНЦА-залежний, імунодефіцитний, гіпер-апоптозний, антифосфоліпідний, тромбоцитопенічний. Крім того, виявлення закономірностей серед низки імунологічних маркерів дозволило оцінити прогноз перебігу СВ. Проведені молекулярно-генетичні дослідження хворих на вторинні поствірусні СВ дозволили виявити поліморфізм генів протеаз.

За винятком васкулітів окремих захворювань етіологія СВ невідома, і конкретні знання про те, як різноманітні ефекторні клітини імунної системи, ендотеліальні клітини, цитокіни й інші медіатори взаємодіють, спричинюючи судинне запалення, є неповними. Однак всебічний розгляд відомостей про деякі форми васкулітів нашою думкою, що порушення в імунній системі могли б зіграти певну роль. Запропоновані патофізіологічні моделі захворювання, щоб пояснити патогенез васкулітів, асоційованих з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА) та імунокомплексних, відповідно.

АНЦА-модель

АНЦА спрямовані проти різних ферментів, які містяться всередині первинних гранул нейтрофілів і макрофагів. Ці антитіла визначають шляхом додавання сироватки пацієнта до культури нейтрофілів, а після цього – мічених флуоресцентними мітками антитіл. Для васкулітів характерні дві моделі імунофлуоресценції: цитоплазматична (Ц-АНЦА) і перинуклеарна (П-АНЦА). Ц-АНЦА-модель зазвичай викликається антитілами до серинової протеїнази 3 (ПР3/PR3), є високо специфічною для ГВ. П-АНЦА-схема, спричинена антитілами до мієлопероксидази, набагато менш специфічна, спостерігається у деяких пацієнтів з ГВ, мікроскопічним поліангіїтом (МПА), синдромом Чарга-Стросса (СЧС) й іншими хворобами.

Деякі інфекційні, генетичні фактори ризику, а також пов'язані зі станом навколишнього середовища (чи поєднання усіх трьох) можна вважати тригерами проявів дефіциту α -1-антитрипсину (ААТ) у людей. Науково-дослідна робота сфокусована на ідентифікації патогенних факторів, що можуть пришвидшувати ГВ в осіб з певним генетичним фоном.

Симптоми, зумовлені інфекційними процесами, можуть маскувати симптоми власне ГВ. Однак спроби визначити інфекційний чинник або інші причини ГВ не були продуктивними. Зусилля, спрямовані на визначення генетичних факторів ризику, також мали незначний успіх.

Зважаючи на дані про те, що часто симптоми ГВ спочатку з'являються з боку дихальної системи, вплив неінфекційних агентів чи токсинів шляхом їх інгаляції також є можливим провокуючим фактом. Одним з кандидатів є кремнієвий пил. У пацієнтів з ГВ показник чутливості до впливу кремнієвого пилу в 4,4 раза вищий, ніж у контрольній групі у пацієнтів з хворобами нирок, викликаних вовчаком або іншими станами. Однак уточнити взаємозв'язки між впливом навколишнього середовища і васкулітом важко через труднощі в отриманні достовірних показників, імовірно зменшення систематичної помилки серед пацієнтів, яким діагностовано дефіцит ААТ, і вибором відповідних контрольних груп.



В.В. Чоп'як

Оскільки ААТ є основним інгібітором ПР3, той факт, що пацієнти з дефіцитом ААТ мають підвищений ризик розвитку ГВ, наводить на думку про патогенетичну роль при цьому захворюванні недостатнього кліренсу ПР3 в місцях запалення. Зменшена місцева концентрація ААТ, спричинена генетичним поліморфізмом або змінами у функціях ензимів внаслідок запалення, може призвести до дисбалансу протеази/антипротеази в мікросередовищі захворювання. Хоча не доведено, що ці явища можуть сприяти утворенню імуногенних форм ПР3 у цих пацієнтів.

АНЦА, можливо, продукуються проти нових представлених епітопів (тобто прихованих сайтів) аутоантигену-мішені. Вслід за утворенням АНЦА гуморальна відповідь може генералізуватися на інші молекули чи компоненти макромолекулярного білкового комплексу шляхом розповсюдження епітопу. У випадку з ГВ ці неоепітопи можуть виникати у місцях первинного ушкодження. Оскільки це антигензалежний процес, захворювання може великою мірою визначатися участю Т-лімфоцитів.

Цю гіпотезу підтверджують наступні дані.

- У пацієнтів з активним ГВ значно вищі рівні активних CD4 Т-клітин і моноцитів, ніж у пацієнтів з ремісією чи у здорових осіб контрольних груп.

- Дуже високі рівні цитокінів Т-хелперів 1 типу (Th1), таких як фактор некрозу пухлин α (ФНП α) й інтерферон (ІФН- γ), спостерігають у пацієнтів з активним ГВ.

- Моноцити цих пацієнтів виділяють велику кількість інтерлейкіну-12 (ІЛ-12), головного стимулятора цитокінів Th1.

Ці дані схилиють до думки, що ІЛ-10 – відомий антагоніст активації моноцитів – може інгібувати Th1-сигнальний шлях при цьому захворюванні перешкоджанням продукції ІЛ-12. В одному дослідженні, наприклад при обробці ІЛ-10 мононуклеарних клітин периферійної крові пацієнтів з активним ГВ, продукція ІФН- γ in vitro зменшується.

Теоретично ізотип АНЦА у певної особи може мати патофізіологічне значення. У більшості пацієнтів з дефіцитом ААТ виробляється змінений ізотип IgG АНЦА, що свідчить про Т-лімфоцитозалежну відповідь. Однак дослідження стосовно важливості IgG підтипів та інших типів АНЦА (IgM, IgA) були непереконливими і суперечливими. На цей час немає чітких свідчень, що окремі АНЦА-ізотипи впливають на чутливість чи клінічне вираження дефіциту ААТ.

Значна роль лімфоцитів у хворих з дефіцитом ААТ, описана вище, не виключає важливої ролі самих АНЦА. Оскільки Th1 цитокіни є ефективним стимулятором і нейтрофілів, і моноцитів, вироблення АНЦА може в подальшому посилити травмування тканини шляхом збільшення ушкодження, викликаного мононуклеарними клітинами. Ефект АНЦА визначається місцем активації нейтрофілів.

АНЦА-асоційована активація може спричинити полімеризацію актину в нейтрофілах, у результаті чого зростає ригідність нейтрофілів. Такі активовані нейтрофіли можуть секвеструватися у судинах малого калібру відтоді, як вони не здатні морфологічно адаптуватися до артеріол. Це може дозволити пояснити тропність до малих судин при АНЦА-асоційованому захворюванні.

Імунокомплексна модель

Інший установлений механізм, що викликає васкуліт, — це відкладення циркулюючих імунних комплексів (ІК). Відомо, що ІК значною мірою сприяють виникненню деяких типів васкулітів у людей. Відкладення ІК вважається провідним механізмом захворювання, наприклад, при алергічному (гіперчутливому) васкуліті, змішаній кріоглобулінемії та гепатит В-асоційованому вузликовому поліартеріїті (ВПА). Після формування розчинних ІК комплекси депонуються в субендотелії, чому сприяє виділення вазоактивних амінів (гістаміну) із базофілів і тромбоцитів. Потрапляючи в ендотеліальний простір, ІК зв'язуються з комплементом і виділяють хемотаксичні речовини, щоб привабити й активувати нейтрофіли. Дегрануляція цих нейтрофілів веде до вивільнення кисневих радикалів і лізосомальних ензимів, які, у свою чергу, пошкоджують стінку кровоносних судин.

Імунокомплексна модель збігається з транзиторним васкулітом, відомим як сироваткова хвороба, яка розвивається внаслідок впливу зовнішніх антигенів. Такі різноманітні антигени, як сироватка коней, яку колись використовували для вакцинації, антибіотики (пеніцилін), вірусні (асоційовані) антигени (гепатитів В та С) чи власні антигени (двоспиральна ДНК) здатні викликати імунокомплексний васкуліт у людей. У випадках одноразового впливу антигену васкуліт зникає після виведення антигену. Втім при персистуванні антигену, наприклад при хронічному вірусному гепатиті, СЧВ і РА, васкуліт може ставати хронічним (хоча конкретний антиген не завжди відомий).

ІК часто формується у здорових осіб, а васкуліт трапляється відносно рідко. Патогенність ІК визначають декілька факторів. Навантаженість антигеном — один з вирішальних факторів, як тільки кількість антигену зростає достатньо, щоб переповнити ретикулоендотеліальну систему (РЕС), виникає патологічна ІК-відповідь. Іншим важливим фактором є розчинність ІК, яка змінюється залежно від зміни співвідношення антиген/антитіло. Коли коефіцієнт антиген/антитіло дуже високий, комплекси антигену і антитіла не утворюються. Навпаки, коли антитіла представлені з великим надлишком, порівняно з антигеном, РЕС швидко елімінує антиген. ІК, утворені при незначному надлишку антигенів, найімовірніше можуть бути патогенними, адже вони — розчинні та мають достатній розмір, щоб депонуватись у стінці кровоносних судин. І нарешті, фізичні фактори, такі як тиск у судинах (який може ушкоджувати судини), температура (певні ІК, такі як кріоглобулін, формуються за низьких температур) чи судинні розгалуження (де турбулентність сприяє депонуванню ІК) можуть вплинути на розвиток васкуліту.

Діагностика васкуліту

Запалення судин виявляється клінічними симптомами й ознаками, пов'язаними із вивільненням запальних цитокінів (слабкість, гарячка і втрата маси тіла чи прямі ішемічні ушкодження у певних тканинах, такі як гангрена пальців). Васкуліти вражають певні тканини і органи, тому їхні початкові прояви можуть значно відрізнятися. Проте для більшості васкулітів характерні чотири загальні ознаки: підгострий початок захворювання (понад місяць); біль (внаслідок множинного мононевриту, склериту, мігруючого олігоартриту, мезентеріальної ішемії чи інших наслідків васкулярного запалення); інші ознаки запалення (гарячка і висипка); системна поліорганна недостатність. Хоча не у всіх випадках васкуліту зустрічаються усі ознаки, клініцистам треба зважати на них.

Лікування васкуліту

Виходячи з патогенетичних моделей СВ, а також наявності переконливої доказової бази щодо їх лікування, можна обмежитись аналізом терапевтичної тактики основних їх різновидів: АНЦА-залежні васкуліти (ГВ, МПА, СЧС), імунокомплексні васкуліти (ВПА, кріоглобулінемічний) і асоційований з антиендотеліальними антитілами (синдром Кавасакі).

Пацієнти з ГВ, СЧС чи МПА за безпосередньої загрози функції життєво важливих органів або життю потребують лікування цитотоксичними препаратами (зазвичай циклофосфамідом) і великими дозами глюкокортикоїдів. Сучасні стандарти передбачають терапію пацієнтів з гострими формами таких захворювань: циклофосфамідом 3-6 міс, згодом азатиоприном наступні 18 міс. Обмежені форми ГВ можуть реагувати на комбінацію глюкокортикоїдів і метотрексату. Досвід використання метотрексату і преднізолону показав, що тривалі ремісії ГВ за такого режиму лікування бувають рідко, хвороба в'яло перебігає чи рецидивує і, як правило, реактивується при зменшенні дози препаратів. У значної кількості пацієнтів із СЧС задовільних результатів вдається досягнути лише глюкокортикоїдами, і тому монотерапія є найбільш доцільним методом для багатьох із цих пацієнтів. Проте у пацієнтів з ознаками швидко прогресуючого гломерулонефриту чи із симптомами множинного мононевриту слід негайно застосовувати циклофосфамід і глюкокортикоїди для зупинки руйнівних проявів захворювання.

Кожна клініка має власний досвід використання циклофосфаміду щодня або з деякими перервами (внутрішньовенно один раз на місяць). У значної кількості пацієнтів ремісія досягається як при щоденному, так і переривчастому використанні циклофосфаміду (у комбінації з глюкокортикоїдами). Незалежно від виду лікування циклофосфамідом пов'язане з можливою небезпекою. Тому необхідно контролювати зміни лейкоцитарної формули. У пацієнтів, які приймають циклофосфамід, рекомендовано проводити клінічний аналіз крові кожні два тижні.

Індукована нейтропенія є небажаним терапевтичним ефектом при СВ, тому одним з компонентів лікувальної стратегії для попередження розвитку опортуністичних інфекцій є уникнення нейтропенії. Безліч побічних ефектів, пов'язаних з тривалим використанням циклофосфаміду, потребують зменшення курсу початкового лікування (3-6 міс) з наступною тривалою підтримуючою терапією азатиоприном або метотрексатом. Велика кількість інших варіантів лікування, таких як плазмаферез або імуноглобулін внутрішньовенно, застосовувалася лише у незначній кількості пацієнтів, і для оцінки їх ефективності недостатньо доказів. Введення ІФН- α для лікування СЧС є дуже перспективним, однак потребує проведення подальших досліджень.

Результати клінічного дослідження етанерцепту (інгібітор ФНП α), який додавали до стандартної терапії для підтримки ремісії, вказують на доцільність цієї тактики. Тимчасовий контроль хвороби було досягнуто у 87% пацієнтів з групи, яка приймала етанерцепт, і в 71% хворих контрольної групи. Перспективними є дослідження застосування ритуксимабу й інших моноклональних антитіл, які блокують активність В-лімфоцитів, і певних адгезивних молекул.

Для пацієнтів з ідіопатичним ВПА лікування зазвичай полягає у використанні преднізолону та циклофосфаміду. До початку використання глюкокортикоїдів лише 13% пацієнтів виживали в наступні 5 років. Завдяки лише глюкокортикоїдам приблизно половина пацієнтів може досягти ремісії. Було проведено небагато досліджень з метою порівняння використання тільки преднізолону чи преднізолону разом з циклофосфамідом, які не виявили ніякої різниці у виживанні в наступні 10 років — близько 70% хворих у групах з різним лікуванням. Однак у пацієнтів, які приймали комбінацію, значно рідше траплялися рецидиви, ніж у тих, які лікувалися лише преднізолоном (9% проти 38%). Таким чином, у пацієнтів з важким ВПА чи у тих, які не відповідають на терапію преднізолоном, стандартно використовують преднізолон у поєднанні з циклофосфамідом. При використанні циклофосфаміду для лікування ВПА одним із небажаних ефектів є лейкопенія. На жаль, невідомо, який режим призначення циклофосфаміду ефективніший — щоденний чи переривчастий (наприклад, щомісяця).

Стан більшості пацієнтів покращується вже через 2-4 тижні лікування. Поступове зменшення дози преднізолону можна починати після першого місяця і повільно продовжувати аж до припинення введення препарату — після 6-12 міс. Як тільки стає можливим припинення застосування циклофосфаміду (після 6 міс), його замінюють на менш токсичний препарат (наприклад, азатиоприн) для завершення річного курсу лікування.

Противірусні засоби зробили революцію в лікуванні ВПА, асоційованого з гепатитом В. До появи противірусних препаратів усі пацієнти з ВПА, які лікувалися лише імуносупресорами, ставали хронічними носіями гепатиту В і мали ризик розвитку цирозу або гепатоми. Доступність противірусних засобів дозволила застосовувати лікувальну тактику, що базується на розумінні етіології захворювання. Спочатку пацієнтів лікують преднізолоном (з розрахунку 1 мг/кг щодня) для пригнічення запалення. Після першого тижня різко знижують дозу преднізолону і припиняють через 3-7 днів, потім розпочинають противірусну терапію (наприклад, ламівудин 100 мг на добу чи ентекавір 0,5-1 мг на добу). Протягом декількох тижнів 2-3 рази на тиждень проводять плазмаферез, у середньому 10 сеансів для одного пацієнта залежно від клінічних результатів. При використанні такої схеми виживають/продовжують жити 80% пацієнтів з васкулітом, у 56% серологічно не виявляють ознак вірусу.

У пацієнтів з помірними симптомами кріоглобулінемії, такими як нечасті випадки пурпури, не потрібно жодного лікування. Для хворих з НСВ-асоційованою змішаною кріоглобулінемією з частими випадками пурпури, помірною васкулітною нейропатією може бути ефективним застосування пегельованого ІФН- α і рибавіріну. Менше половини пацієнтів з НСВ-асоційованою змішаною кріоглобулінемією реагують на противірусну терапію. На жаль, у 90% випадків виникає рецидив (клінічний чи серологічний), якщо припиняється терапія. З цієї причини противірусне лікування продовжується невизначений період (хоча і зменшується доза). При загрозливих для життя васкулітах рекомендовано великі дози преднізолону, циклофосфаміду (така ж доза, яку використовують при ВПА) і плазмаферез. Якщо прояви васкуліту слабшають і можна поступово зменшувати дозу імуносупресорів, додають противірусні засоби. На основі переважання В-клону при змішаній кріоглобулінемії, розробляються нові стратегії терапії, зокрема, запропоновано застосовувати ритуксимаб — анти-CD20-антитіла. Через високі рівні вірусної реплікації серед пацієнтів, лікованих імуносупресорами, такі підходи можуть ефективно застосовуватися протягом визначеного часу.

До застосування ефективної терапії у найменні 20% пацієнтів із хворобою Кавасакі розвивалися коронарні аневризми, і від цієї недуги гинуло близько 2% хворих. Для того щоб підтвердити попередні дані про ефективність внутрішньовенного введення імуноглобулінів (ВВІГ) при хворобі Кавасакі, сім педіатричних центрів США залучили 168 дітей з гострим захворюванням у рандомізоване дослідження. Половина пацієнтів отримувала ВВІГ у дозі 400 мг/кг на добу чотири дні підряд разом з великими дозами ацетилсаліцилової кислоти (100 мг/кг на добу), інша половина отримувала лише ацетилсаліцилову кислоту. При ВВІГ зменшилася кількість коронарних аневризм (на 78%) і ступінь вираження симптомів хвороби Кавасакі з драматичною різкістю, що робить комбінацію ВВІГ й ацетилсаліцилової кислоти стандартною терапією хвороби Кавасакі. Механізм впливу ВВІГ при цьому розладі залишається неясним, однак швидкість дії зумовлена антицитокіновим ефектом. Оптимальна доза ВВІГ при хворобі Кавасакі не визначена. Метааналізи наводять на думку, що рівень коронарних аневризм нижчий у пацієнтів, які отримували вищі дози ВВІГ.