

О.Я. Кухленко, к.м.н., кафедра невропатології і нейрохірургії факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

# Класифікація та діагностичні критерії васкулітів центральної нервової системи на сучасному етапі

За матеріалами 13-го Конгресу Європейських неврологічних товариств (Барселона, 2013) та нового перегляду консенсусу Chapel Hill з класифікації васкулітів (2012)

Відомо, що причиною більшості ішемічних інсультів є атеросклероз, тромбоз та емболія судин, які кровопостачають структури центральної нервової системи. Етіологічна структура ішемічного інсульту в популяції відрізняється між віковими групами. В епідеміологічному дослідженні, проведеному Putaala і співавт. у 2009 р., що охопило 1008 хворих віком від 15 до 49 років з ішемічним інсультом, які увійшли до загальнонаціонального Гельсінського реєстру пацієнтів з інсультом у Фінляндії, продемонстровано, що поширеність гострих порушень мозкового кровообігу серед молодого населення становить 10,8 випадку на 100 тис. осіб на рік. До основних етіологічних чинників виникнення інсульту належали: кардіальна емболія (20%), диссекція цервікобрахіальних артерій (15%), захворювання дрібних судин (14%), атеросклероз великих артерій (8%). До рідкісних причин інсультів, які провокують розвиток ішемічного інсульту здебільшого в молодому віці, відносять васкуліти центральної нервової системи [9, 12].

Ведення пацієнта з підозрою на церебральний васкуліт є, як правило, складним у діагностичному й терапевтичному плані. Після виключення в нього більш поширених причин розвитку захворювання у диф-діагностичному ряду розглядають

пацієнтів, у яких було діагностовано це захворювання, – 50 років, 50% пацієнтів становили особи віком 37-59 років. Жінки й чоловіки хворіють з однаковою частотою [11].

Значно частіше церебральні васкуліти розвиваються на тлі системних

Клінічні симптоми первинних і вторинних васкулітів ЦНС зумовлені розвитком численних вогнищ ішемії, які є вторинними і формуються на тлі запальних змін судин різного калібру, що кровопостачають головний і спинний мозок. В основі патогенезу всіх форм васкулітів лежить розвиток запалення в стінці судин. Залежно від калібру уражених судин і характеру запальних змін у їх стінці васкуліти поділяють на ті, що уражають великі судини, судини середнього калібру, а також дрібні судини (рис. 1) [2, 3]. За типом запальних змін у судинній стінці розрізняють артеріїти з гранулематозним запаленням, відкладанням імунних комплексів, некротизуючі артеріїти. Тип запальної відповіді та калібр судин, які переважно залучені до патологічного процесу, визначає ту чи іншу клінічну форму захворювання (рис. 1) [4-7, 10].

При розвитку первинного васкуліту ЦНС немає інших ознак ураження судин та органів поза межами ЦНС. Запальні зміни судин спостерігаються в судинах, які кровопостачають головний і спинний мозок. Хоча слід зазначити, що, за даними серій аутопсій, у пацієнтів з первинними васкулітами ЦНС у судинах інших органів і систем (зокрема, легених артеріях, артеріях червоної порожнини) реєструють субклінічні запальні зміни, які, імовірно, можуть провокувати появу супутніх симптомів, таких як лихоманка,



О.Я. Кухленко

озноб, втрата маси тіла, підвищення в'язкості крові та ін. Ізольований ангіїт ЦНС уражає в основному дрібні артерії та вени. За даними різних дослідників, рідко до запального процесу залучаються артерії діаметром 1 мм і більше, найчастіше це судини діаметром 200-300 мкм. Запальні інфільтративні зміни в стінці судин, а також внутрішньосудинні інфільтрати є вогнищевими й часто розташовані сегментарно. Типовим є розвиток гранулематозного запалення, периваскулярних некротів та/або лімфоцитарних інфільтратів. Ці морфологічні зміни можуть бути ізольованими, а в окремих пацієнтів можуть мати змішаний характер [11-13].

Додаткові гістопатологічні ознаки можуть засвідчити наявність у хворого вторинного церебрального васкуліту, зокрема внутрішньоклітинні вклучення з вірусними частинками, а також грибки, чи, наприклад, преципітати імунних комплексів, які є типовими для криоглобулінемії. Позасудинні гранулематозні інфільтрати характерні для гранулематозу Вегенера й синдрому Чарга-Стросса. В останньому випадку вони мають еозінофільний характер [4-6, 10].

## Клінічні ознаки

Васкуліти ЦНС часто проявляються фокальним і мультифокальним неврологічним дефіцитом, який розвивається гостро, підгостро, рекурентно чи хронічно. Клінічний перебіг може бути різного ступеня тяжкості й характеру. Типовими симптомами церебрального васкуліту є головний біль, парціальні або генералізовані епілептичні напади, інсультподібні епізоди із залишковим неврологічним дефіцитом, прогресуючий когнітивний дефіцит, міоклонії та інші рухові розлади, порушення функції черепно-мозкових нервів. До частих системних ознак належать також підвищення температури тіла, нічна пітливість, сітчасте ліведо (livedo reticularis), артропатії.

Для клінічного перебігу васкулітів з ураженням ЦНС характерні:

- розвиток гострої або підгострої енцефалопатії, що часто супроводжується порушенням свідомості;

Таблиця 1. Причини вторинних васкулітів ЦНС
1. Вірусні інфекції: вірус varicella zoster, ВІЛ, вірус гепатиту С, цитомегаловірус, парвовірус В19
2. Бактеріальні інфекції: Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma pneumoniae, Bartonella henselae, Rickettsia spp.
3. Грибкові інфекції: аспергілез, мукармукоз, кокцидіомікоз, кандидоз
4. Паразитарні інвазії: цистицеркоз
5. Системні васкуліти: гранулематоз Вегенера, синдром Чарга-Стросса, хвороба Бехчета, вузликовий периаартеріїт, пурпура Шенлейна-Геноха, хвороба Кавасаки, гігантоклітинний артеріїт, артеріїт Такаюсу
6. Інші причини: антифосфоліпідний синдром, ходжкінська та неходжкінська лімфоми, нейросаркоїдоз, запальні хвороби кишечника, хвороба «трансплантат проти господаря», бактеріальний ендокардит, гострий бактеріальний менингіт, васкуліт ЦНС, індукований вживанням наркотичних середників (кокаїну, амфетаміну, ефедрину, фенілпропаноламіну)

також рідкісні причини розвитку ішемічного інсульту – васкулопатії, неопластичні захворювання, наслідки інфекційних захворювань, васкуліти [8, 11, 12].

Церебральні васкуліти є гетерогенною групою захворювань, які характеризуються розвитком запальних змін у стінці церебральних судин. Залежно від етіології всі васкуліти, що уражають центральну нервову систему, можна поділити на первинні та вторинні. За даними клініки Маю (США), частота розвитку первинного васкуліту ЦНС становить 2-4 випадки на 1 млн населення. Середній вік

аутоімунних захворювань, після перенесених інфекцій, грибкових і паразитарних уражень (табл. 1) [6, 7, 13].

У 2012 році була переглянута одна з найбільш поширених класифікацій системних васкулітів, прийнята на міжнародній конференції в Chapel Hill (США) у 1992 році. До цієї класифікації увійшов первинний васкуліт ЦНС, який належить до васкулітів ізольованих органів, а також було подано коротку номенклатурну характеристику інших системних васкулітів, більшість із яких уражають церебральні судини і можуть у клінічному перерізі мати неврологічні прояви (табл. 2) [6].

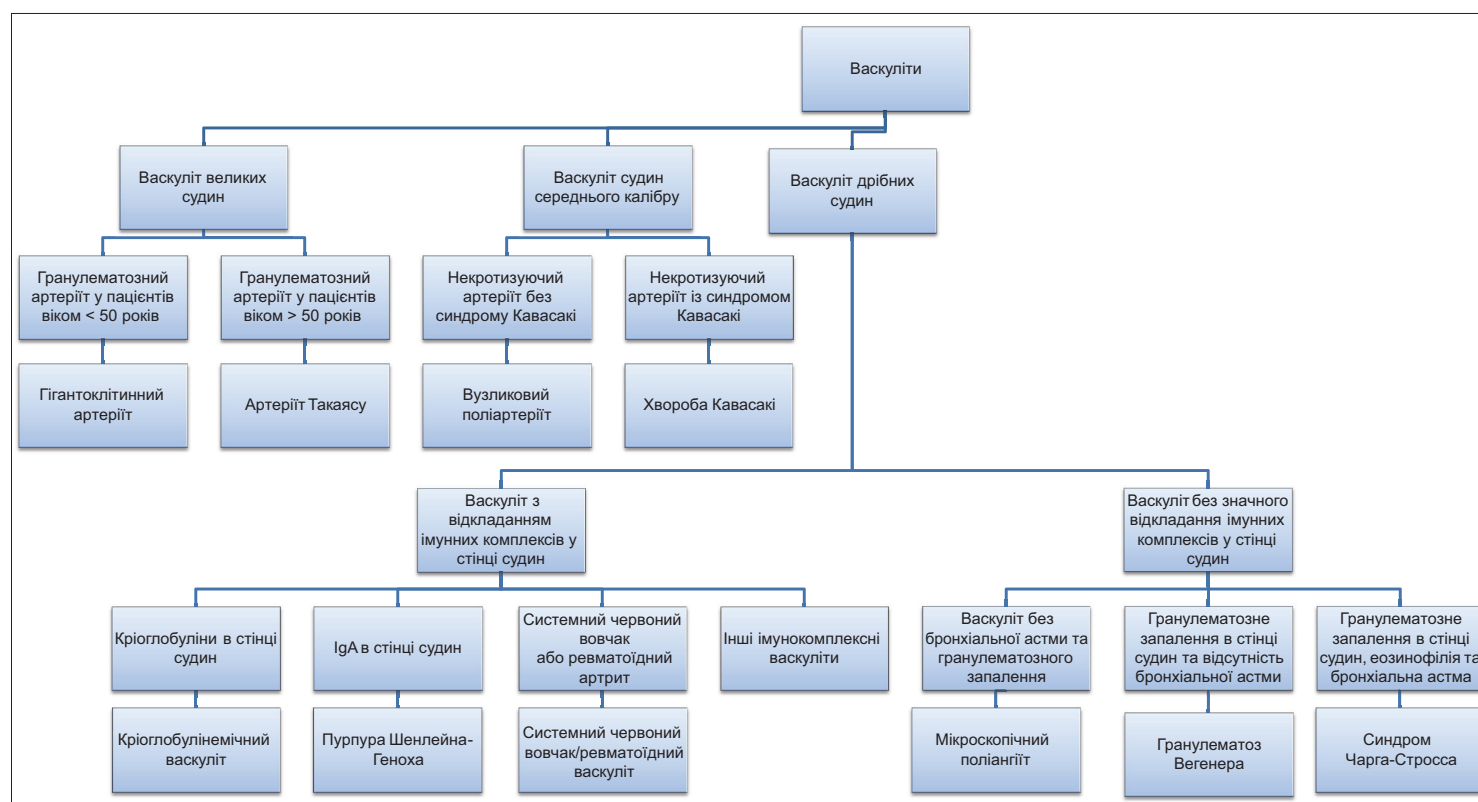


Рис. 1. Класифікація системних васкулітів за типом запальної реакції і розміром уражених судин

Таблиця 2. Класифікація васкулітів згідно з переглядом Міжнародного консенсусу Chapel Hill (2012)

Васкуліти великих судин
Артеріт Такаюсу Гігантоклітинний артеріт
Васкуліти судин середнього калібру
Вузликівий періартеріт Хвороба Кавасаки
Васкуліти дрібних судин
Васкуліти, асоційовані з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами Мікроскопічний поліангіт Гранулематозний васкуліт з поліангітом (Вегенера) Еозинофільний гранулематозний васкуліт з поліангітом (Чарга-Стросса)
Васкуліти, асоційовані з імунними комплексами
Кріоглобулінемічний васкуліт Васкуліт, асоційований з IgA (пурпура Шенлейна-Геноха) Гіпокомплементаційний уртикарний васкуліт
Васкуліти, що залучають судини різного калібру
Хвороба Бехчета Синдром Когана
Васкуліти, що уражають один орган
Шкірний лейкоцитокластичний васкуліт Шкірний артеріт Первинний васкуліт центральної нервової системи Ізольований аортит Інші
Васкуліти при системних аутоімунних захворюваннях
- системному червоному вовчаку - ревматоїдному артриті - саркоїдозі - інших
Васкуліти з визначеним етіологічним фактором
Кріоглобулінемічний васкуліт, асоційований з вірусом гепатиту С Васкуліт, асоційований з вірусом гепатиту В Аортит при сифілісі Паранеопластичні васкуліти Імунокомплексний токсичний (медикаментозний) васкуліт Токсичний (медикаментозний) васкуліт з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами

• рецидивуючо-ремітуючий перебіг подібно до перебігу розсіяного склерозу, проте на відміну від останнього в клініці церебральних васкулітів типовими є епілептичні напади, головний біль, прояви енцефалопатії, інсультподібні епізоди;

• наявність вогнищ ураження тканини головного мозку, які відповідають неврологічному дефіциту, супроводжуються головним болем, зниженням рівня свідомості та підвищенням внутрішньочерепного тиску.

Діагностичні критерії первинного васкуліту центральної нервової системи були запропоновані Calabrese та Mallek у 1988 р. Згідно з їх рекомендацією для підтвердження первинного васкуліту ЦНС необхідні:

• наявність набутих неврологічних і психічних розладів, які не мають іншої причини;

• наявність класичних ангіографічних і гістопатологічних ознак ангіїту церебральних судин;

• відсутність системного васкуліту або іншого захворювання, яке може імітувати ангіографічні чи патоморфологічні зміни.

#### Діагностика

У діагностиці церебральних васкулітів можна виокремити кілька етапів. Перш за все це виключення інших, більш поширених причин розвитку неврологічних порушень, інструментальне підтвердження наявності запальних змін внутрішньочерепних судин і виявлення причини васкуліту (при вторинних васкулітах). Встановлення максимально уточненого діагнозу з можливим виявленням причини виникнення васкуліту має ключове значення у виборі терапевтичної тактики, яка може кардинально відрізнитися залежно від типу і причини запальних змін у церебральних судинах [3].

Для постановки діагнозу васкуліту та уточнення його походження слід

виконати низку лабораторно-інструментальних обстежень. Так, за допомогою загальноклінічних лабораторних обстежень можна встановити неспецифічні зміни: помірний лейкоцитоз, анемію, підвищений рівень ШОЕ та/або підвищений рівень концентрації С-реактивного білка в сироватці крові. Необхідними лабораторними тестами також є виявлення сироваткових антинуклеарних антитіл (ANA) та антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (ANCA) для виключення системних аутоімунних захворювань, а також серологічний скринінг на наявність антифосфоліпідного синдрому, маркерів вірусних гепатитів, іншої інфекційної патології (за потребою) [1, 3, 13].

Під час проведення **діагностичної лумбальної пункції** у 50-80% хворих із васкулітом реєструють неспецифічні запальні зміни, зокрема помірний лімфоцитарний плеоцитоз та підвищення вмісту білка, а у 50% пацієнтів – помірне підвищення тиску ліквору. Додатковими важливими методами лабораторного обстеження є виявлення олігоклональних антитіл класу IgG та вірусологічне дослідження ліквору.

**Магнітно-резонансна томографія** є чутливим, проте неспецифічним методом діагностики церебральних васкулітів, оскільки здатна виявляти ішемічні вогнища, але не візуалізує запальних змін у стінці церебральних судин. На МР-томограмах голови у пацієнтів із церебральними васкулітами можна спостерігати множинні ішемічні вогнища, перивентрикулярні вогнища гліозу в білій речовині, геморагічні вогнища невеликого розміру, підвищення інтенсивності сигналу в режимі T2 та FLAIR від менінгеальних оболонок. Додатковими важливими режимами при МРТ-обстеженні є використання дифузійно-зв'язаних зображень та

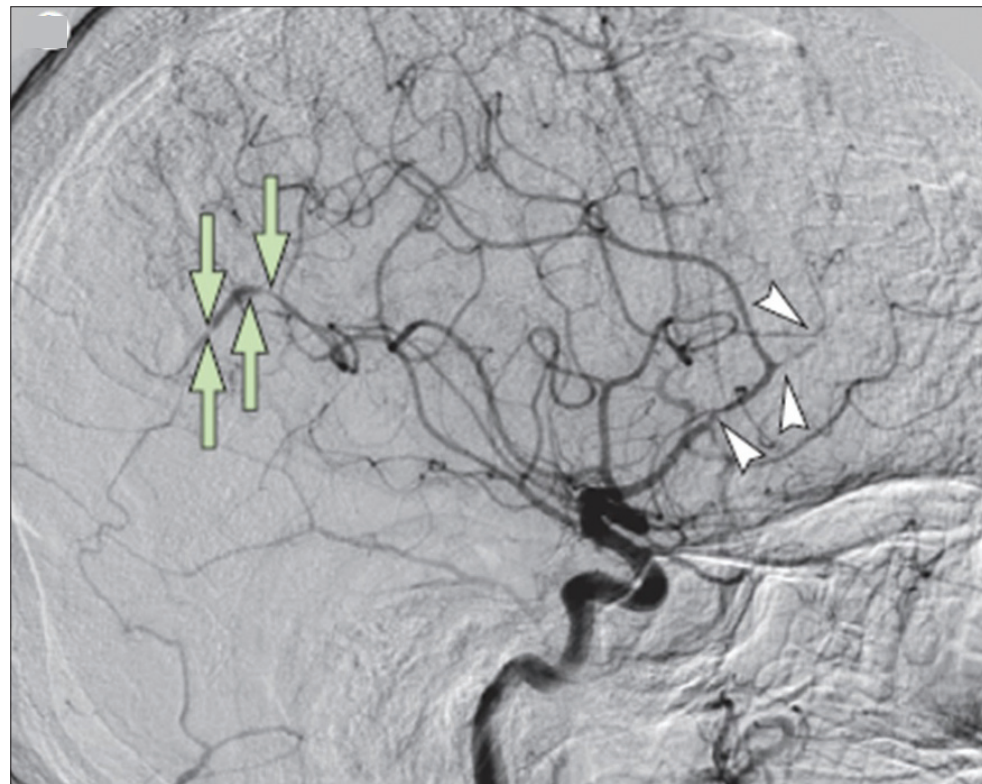


Рис. 2. Ангіограма хворого з первинним церебральним васкулітом ЦНС, на якій візуалізуються полісегментарний спазм і ділянки розширення гілок середньомозкової та передньомозкової артерій [11]

ADC-карт, зображень у режимі градієнт-ехо, а також проведення безконтрастної МР-ангіографії [12, 13].

**Дигітальна субтракційна ангіографія.** При проведенні церебральної ангіографії характерним для первинного церебрального васкуліту є виявлення ділянок сегментарного стенозу артерій, які чергуються з ділянками нормального або розширеного просвіту відповідних судин, а також виявлення оклюзії термінальних гілок артерій (рис. 2). До інших типових порушень належать подовження артеріальної фази проходження контрасту та наявність нетипових анастомозних сполучень. Інфільтрати при васкулітах поширюються білатерально, поряд з ураженням великих артерій (внутрішньої сонної, вертебральної та базилярної) до патологічного процесу залучаються і дрібні судини. Основним недоліком цього діагностичного методу є низька специфічність, яка пов'язана зі схожістю ангіографічної картини церебральних васкулітів і вазоспазму, низькі наслідки інфекційних захворювань ЦНС, змінами при емболії та атеросклерозі церебральних судин [11, 12].

**Пункційна біопсія** на сьогодні вважається золотим стандартом для підтвердження діагнозу церебрального васкуліту, а також уточнення його природи. Зразки біопсії відбирають із менінгеальних оболонок, сірої та білої речовини. Як правило, біопсію проводять зі скроневої частки недомінантної півкулі. Чутливість біопсії щодо виявлення змін, характерних для церебрального васкуліту, становить 70%. Таке відносно низьке значення пов'язане із сегментарною поширеністю патологічних змін по ходу судин при розвитку цього захворювання. Винятково цінним цей діагностичний метод є і для виявлення низької захворюваності дифіагностичного ряду церебрального васкуліту [4, 7, 8, 11].

Отже, діагностика церебральних васкулітів є складним завданням, яке вимагає комплексного підходу. Запідозрити церебральний васкуліт слід у разі гострих та підгострих порушень мозкового кровообігу з переміжним, рекурентним перебігом, у клінічній картині яких наявні головний біль, підвищення температури

тіла, нічна пітливість, симптоми ревматичних захворювань. Первинний церебральний васкуліт є рідкісним захворюванням, яке уражає переважно дрібні внутрішньочерепні артерії та вени з розвитком інфільтративних гранулематозних запальних змін у їх стінці, які розташовані сегментарно вздовж ходу судин. При постановці діагнозу цього захворювання слід його диференціювати від вторинних васкулітів церебральних судин. Пункційна біопсія із забором зразків лептоменінгеальних оболонок, сірої та білої речовини головного мозку є золотим стандартом у підтвердженні діагнозу васкулітів різної етіології; дигітальна субтракційна ангіографія є важливим допоміжним методом у діагностиці церебральних васкулітів.

#### Література

- Ghinoi A. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis involving the central nervous system: case report and review of the literature / A. Ghinoi, G. Zuccoli, N. Pipitone, C. Salvarani // Clin. Exp. Rheumatol. – 2010. – Vol. 28. – P. 759-766.
- Gotkine M. Neurologic manifestations of systemic immunopathological diseases / M. Gotkine, Vakin-Dembinsky // A. Curr Treat Options Neurol. – 2012. – Vol. 14 – P. 276-292.
- Gotkine M. Central Nervous system vasculitis / M. Gotkine, A. Vakin-Dembinsky // Current Treatment Options in Neurology. – 2013. – Vol. 15. – P. 367-374.
- Hirohata S. Histopathology of central nervous system lesions in Behcet's disease / S. Hirohata // J. Neurol. Sci. – 2008. – Vol. 267. – P. 41-47.
- Holle J.U. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis / J.U. Holle, W.L. Gross // Curr. Opin. Rheumatol. – 2011. – Vol. 23. – P. 7-11.
- Jennette J.C. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides / J.C. Jennette et al. // Arthritis&Rheumatism. – 2013. – Vol. 65. – P. 1-11.
- Kallenberg C.G. Mechanisms of disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides / C.G. Kallenberg, P. Heeringa, C.A. Stegeman // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. – 2006. – Vol. 2. – P. 661-670.
- 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. 310-317.
- Putala J. Causes of death and predictors of 5-year mortality in young adults after first-ever ischemic stroke: the Helsinki Young Stroke Registry / J. Putala et al. // Stroke. – 2009. – Vol. 40. – P. 2698-2703.
- Ringleb P.A. Cerebrovascular manifestations of Takayasu arteritis in Europe / P.A. Ringleb, E.I. Strittmatter, M. Loewer et al. // Rheumatology. – 2005. – Vol. 44. – P. 1012-1015.
- Salvarani C. Adult primary central nervous system vasculitis / C. Salvarani, D.Jr. Brown, G.G. Hunder // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – P. 767-777.
- Salvarani C. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients / C. Salvarani, R.D. Jr. Brown, K.T. Calamia et al. // Ann. Neurol. – 2007. – Vol. 62. – P. 442-451.
- Scolding N.J. Central nervous system vasculitis / N.J. Scolding // Semin. Immunopathol. – 2009. – Vol. 31. – P. 527-536.