Н.В. ПИЗОВА, д.м.н., профессор, Ярославская государственная медицинская академия

ПЕРВИЧНЫЙ (ИЗОЛИРОВАННЫЙ) АНГИИТ ЦНС

Первичный (изолированный) ангиит (васкулит) ЦНС (ПАЦНС) – это редкая форма васкулитов неизвестной этиологии, при которой в процесс вовлекаются сосуды мелкого и/или среднего калибра головного и/или спинного мозга и мозговых оболочек.

Ключевые слова: поражения центральной нервной системы, головная боль, поражения сосудов, ангиография

Частота распространенности первичного ангиита ЦНС составляет 1,2% среди васкулитов с поражением ЦНС [20]. Патогенез ПАЦНС на сегодняшний день остается неизвестным. Если учитывать схожесть данной формы с другими воспалительными или аутоиммунными заболеваниями, то триггером могут служить различные инфекции. Цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, варицела-зостер, вирус иммунодефицита человека, микоплазма и хламидия потенциально могут вызывать развитие васкулита [2, 6, 9, 21, 28, 42]. Однако у большинства пациентов с ПАЦНС четкой связи с каким-либо инфекционным агентом не отмечено.

Гранулематозное воспаление сосудов в большинстве случаев предполагает Th1-опосредованный ответ [19, 20]. Th1-связанные цитокины могут вызывать воспаление сосудов при ПАЦНС, как было показано в экспериментальных моделях. Внутрицеребральные инъекции интерферона-гамма стали триггером воспалительных изменений и развития васкулита у крыс [36]. Фактор некроза опухоли (TNF) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), выполняющие провоспалительную функцию, также могут способствовать развитию воспалительных изменений сосудов при ПАЦНС [1, 14]. У трех пациентов с различными типами васкулитов (узелковым полиартериитом, височным артериитом и болезнью Бехчета) с поражением ЦНС также выявлено повышение в ликворе уровня ИЛ-6 [14].

Для ПАЦНС типичным является вовлечение артерий и вен мелкого и среднего калибра, особенно мягких мозговых оболочек и субкортикальных областей. Характерными гистопатологическими изменениями служат воспалительная инфильтрация сосудистых стенок Т-лимфоцитами и активация макрофагов [19, 20]. Воспалительные клетки инфильтрируют адвентицию сосудов и вызывают прогрессирующее утолщение стенки артерии. Пролиферация интимы и фиброз лежат в основе окклюзии сосудов [19, 20]. В большинстве случаев при ПАЦНС развивается гранулематозный ангиит ЦНС [19, 20, 23]. Однако в некоторых случаях возникновение ангиита ЦНС было связано преимущественно с инфильтрацией лимфоцитами (лимфоцитарный паттерн), с развитием некротизирующего васкулита с фибриноидным некрозом (некротизирующий паттерн) или отмечался смешанный паттерн [23]. В части случаев наблюдались В-лимфоциты и плазматические клетки [26]. Также могут быть обнаружены депозиты β-амилоида [23].

Клинические проявления ПАЦНС могут варьировать в широких пределах, зависят от локализации и обширности поражения сосудов и носят прогрессирующий характер. C. Salvarani с кол. представили данные о 101 пациенте [29], средний возраст которых на момент постановки диагноза составил 47 лет (17–84 года). У большинства из них наблюдалось подострое развитие диффузных симптомов поражения ЦНС. Острое начало заболевания было нетипичным. Наиболее частыми манифестными симптомами были головная боль (63%) и когнитивные расстройства (50%). Головная боль вначале имела легкую интенсивность и прогрессивно нарастала. Схожее течение имели и когнитивные расстройства. Очаговые симптомы развивались позднее и включали гемипарезы (44%), инсульты (40%), афазию (28%), транзиторные ишемические атаки (28%), атаксию (19%), эпилептические припадки (16%), дизартрию (15%) и изменение зрения (11%). Менее чем у 10% пациентов наблюдались другие манифестные проявления, такие как внутримозговое кровоизлияние, амнестический синдром, поражение спинного мозга с развитием парапареза или тетрапареза, паркинсонизм, головокружение или поражение черепных нервов. У большинства пациентов отмечалось несколько симптомов/синдромов. Другие авторы представили схожие данные [5, 34].

Для ПАЦНС типичным является вовлечение артерий и вен мелкого и среднего калибра, особенно мягких мозговых оболочек и субкортикальных областей. Характерными гистопатологическими изменениями являются воспалительная инфильтрация сосудистых стенок Т-лимфоцитами и активация макрофагов

Для ранней постановки диагноза или предположения о наличии у того или иного пациента ПАЦНС все клинические проявления могут быть сгруппированы в 3 большие группы:

1) острое или чаще подострое развитие энцефалопатии, которая проявляется расстройством сознания с прогрессированием до ступора или комы; 2) заболевание проявляется симптомами, схожими с атипичным течением рассеянного склероза, с варьированием очаговых симптомов, таких как оптическая нейропатия, поражение ствола головного мозга, эпилептические припадки, головная боль, полушарные инсульто-похожие эпизоды; 3) интракраниальные очаги с головной болью, drowsiness, очаговыми симптомами и повышением внутричерепного давления [22, 24].

Если в процесс вовлекаются преимущественно мелкие церебральные сосуды, то ПАЦНС манифестирует как подострая или острая энцефалопатия с персистирующей головной болью, когнитивными расстройствами, нарушениями сознания и эпилептическими припадками. На МРТ обычно выявляется накопление контраста менингеальными оболочками, в то время как ангиография может не выявить каких-либо изменений в связи с поражением именно мелких сосудов [30, 31]. Эта форма ПАЦНС может ответить на монотерапию глюкокортикостероидами, но в 25% случаев возможны обострения. При другой форме ПАЦНС, когда в патологический процесс вовлекаются преимущественно сосуды среднего калибра, в дополнение к головной боли и диффузной дисфункции ЦНС присоединяются очаговый неврологический дефицит и инсульты, а при ангиографии в большинстве случаев выявляются патологические изменения сосудов [29, 30, 31]. Повышенная летальность при ПАЦНС ассоциируется с 4 клиническими проявлениями: очаговый неврологический дефицит, когнитивные расстройства, церебральный инфаркт и вовлечение сосудов крупного калибра [29]. Около 20% пациентов могут иметь такие симптомы, как лихорадка, снижение веса, ретикулярное ливедо, сыпь, периферическая нейропатия, артриты и ночные поты [3, 29].

Конвенционная ангиография является наиболее специфичным методом нейровизуализации для диагностики ПАЦНС и в отличие от МРА определяет патологические изменения в мелких сосудах

Рутинные лабораторные тесты в большинстве случаев находятся в пределах нормальных значений [3, 11, 29]. У некоторых пациентов могут определяться признаки системного воспалительного процесса, включая анемию, лейкоцитоз и умеренное повышение острофазовых показателей (СРБ, СОЭ) [3, 29]. В ликворе патологические изменения выявляются у 80–90% пациентов [29]. Повышение концентрации белка отмечается наиболее часто. Среди 101 пациента средняя концентрация белка в ликворе составила 7 г/л (1,5–10,3 г/л) [29]. В 50% случаев наблюдается повышение ликворного давления и в 50–80% – лимфоцитарный плеоцитоз. Также в ликворе могут быть обнаружены олигоклональные иммуноглобулины у 50% пациентов с ПАЦНС [34, 35].

МРТ является чувствительным, но неспецифичным методом для выявления патологических изменений, ассоциирующихся с ПАЦНС [12]. Очаги чаще множественные и двусторонние, расположены в паренхиме или оболочках, ишемические очаги или инфаркты в коре, глубоком белом веществе или перивентрикулярном белом веществе. Могут быть и геморрагические очаги [10, 13]. Чувствительность МРТ с биопсией при ПАЦНС очень высока и выявляет патологические изменения в 97% случаев [5, 7, 13, 37]. Диффузионно-взвешенные изображения являются также высокочувствительным методом в выявлении диффузных патологических изменений и могут их определять и у пациентов с нормальными данными на МРТ [41]. МРА имеет лимитированную чувствительность и выявляет патологические изменения только в крупных внутримозговых сосудах. То же касается и КТ-ангиографии [7, 37].

Конвенционная ангиография является наиболее специфичным методом нейровизуализации для диагностики ПАЦНС и по сравнению с МРА определяет патологические изменения в мелких сосудах. Типичные ангиографические проявления при ПАЦНС включают множественные изменения по типу «бус» или сегментарные расширения и сужения крупных, средних или мелких сосудов [7, 10, 13]. Изменение сосудов по тип «бус» может быть ровным или неравномерным и обычно двусторонним. Дополнительные изменения включают аневризмы, изменения коллатерального кровотока, изолированные участки сужения различных сосудов, множественные окклюзии [7, 10, 13]. Однако патологические изменения ЦНС, по данным конвенционной ангиографии, могут предположить диагноз ПАЦНС и могут быть использованы для определения места биопсии, т. к. такие изменения наблюдаются и при других заболеваниях [3, 5, 11, 17, 18, 35, 40]. Чувствительность ангиографии в выявлении патологических изменений при ПАЦНС варьирует от 20 до 90% [4, 10, 18, 29, 40, 41], специфичность – от 20 до 60% [4, 10, 29, 37]. Чувствительность церебральной ангиографии уменьшается соответственно с уменьшением калибра вовлеченного сосуда и наиболее чувствительна для крупных и средних сосудов.

Биопсия головного мозга является золотым стандартом для постановки диагноза ПАЦНС, но соответствуют диагнозу только 50–75% гистопатологических образцов [4]. Проведение биопсии мозговой ткани при ПАЦНС необходимо не только для выявления характерных воспалительных изменений в сосудах, но и для исключения других заболеваний, таких как инфекции, опухоли, дегенеративные процессы, при которых используется другая лечебная тактика [31, 35]. По данным Miller D.V. с кол., среди 43 пациентов с ПАЦНС с выполненной хирургической биопсией мозговой ткани диагностическая чувствительность биопсии составила 63% [23]. В этом исследовании выявлялись различные морфологические паттерны: острый некроз (14%), лимфоцитарная инфильтрация (28%) и гранулематозное воспаление (58%). Для максимальной диагностической чувствительности рекомендуется проводить биопсию в участках с выявленными патологическими изменениями по данным нейровизуализации с включением мягкой мозговой оболочки. Стереотаксическая биопсия рекомендуется только в местах очагово-

го поражения [23, 24]. Также могут быть обнаружены депозиты амилоида [23, 24]. Они чаще наблюдаются в образцах с гранулематозным воспалением и выглядят как очаги (mass lesions) [23, 24]. Клинически пациенты с амилоидными депозитами старше, и у них чаще отмечается острое начало и когнитивные расстройства [32].

Биопсия головного мозга является золотым стандартом для постановки диагноза ПАЦНС, но диагнозу соответствуют только 50–75% гистопатологических образцов

L.H. Calabrese и J.A. Mallek предложили диагностические критерии, которые состоят из клинических, нейровизуализационных и гистопатологических показателей [4]. Они включают: 1) неврологический дефицит that remains unexplained after a vigorous diagnostic workup, включая исследование ликвора и данные нейровизуализации; 2) ангиографические данные с высокой долей вероятности предполагают васкулит или гистопатологические данные васкулита в пределах ЦНС; 3) исключение системных васкулитов или других заболеваний со схожими ангиографическими и патологическими проявлениями.

На сегодняшний день не проводилось рандомизированных контролируемых или проспективных исследований по терапии пациентов с ПАЦНС. По данным ретроспективного исследования терапии 101 пациента с ПАЦНС (70 по данным ангиографии и 31 по данным биопсии) C. Salvarani с кол. показали, что 97 пациентов получали глюкокортикостероиды, 25 из них – пульс-терапию по 1 г в/в метилпреднизолона с последующим пероральным приемом в среднесуточной дозе 60 мг/день [29]. Иммуносупрессанты получали 49 пациентов: 46 – циклофосфамид (перорально 150 мг/день или в/в по 1 г/мес) и 3 – азатиоприн. Хороший ответ на терапию был получен у 81% пациентов, которые одновременно принимали ГКС и циклофосфамид. По аналогии с тяжелыми системными васкулитами применение других иммуносупрессантов (азатиоприн, метотрексат или микофенолат) возможно спустя 4–6 месяцев лечения циклофосфамидом [8, 15, 25, 27]. Все пациенты должны получать препараты кальция, витамин D, препараты для предупреждения развития остеопороза и пневмоцистной инфекции [35]. Что касается ритуксимаба, то имеется опыт его применения для лечения тяжелого ANCA-ассоциированного системного васкулита [16, 38] и пациентов с СКВ с поражением ЦНС [39], но он не применялся при ПАЦНС. Также описан случай применения блокаторов TNF при наличии рефрактерности к ГКС и циклофосфамиду [33]. Иммуносупрессивная терапия должна назначаться на 2–3 года [3, 35], поскольку в 25% случаев возможно обострение [29]. Эффективность проводимой терапии оценивается периодически по данным неврологического осмотра и МРТ каждые 3–4 месяца [3, 11].

ЛИТЕРАТУРА

1. Akassoglou K., Douni E., Bauer J., et al. Exclusive tumor necrosis factor (TNF) signaling by the p75TNF receptor triggers inflammatory ischemia in the CNS of transgenic mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. №100. P. 709–714.
2. Amlie-Lefond C., Kleinschmidt-DeMasters B.K., Mahalingam R., et al. The vasculopathy of varicella-zoster virus encephalitis. // Ann. Neurol. 1995. №37. P. 784–790.
3. Birnbaum J., Hellmann D.B. Primary angiitis of the central nervous system. // Arch. Neurol. 2009. №66. P. 704–709.
4. Calabrese L.H., Mallek J.A. Primary angiitis of the central nervous system, report of 8 new cases: review of the literature and proposal for diagnostic criteria // Medicine. 1988. №67. P. 20–39.
5. Calabrese L.H., Duna G.F., Lie J.T. Vasculitis in the central nervous system // Arthritis Rheum. 1997. №40. P. 1189–1201.
6. Calabrese L.H. Infection with the human immunodeficiency virus type 1 and vascular inflammatory disease. Clin. Exp. Rheumatol. 2004;22(l):87-93.
7. Cloft H.J., Phillips C.D., Dix J.E. et al. Correlation of angiography and MR imaging in cerebral vasculitis. Acta. Radiol. 1999;40:83–7.
8. de Groot K., Harper L., Jayne D.R. et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. Ann. Intern. Med. 2009;150:670–80.
9. Gray F., Hurtrel M., Hurtrel B. Early central nervous system changes in human immunodeficiency virus (HIV)-infection. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 1993;19;3–9.
10. Greenan, T.J., Grossman R.I., Goldberg H.I. Cerebral vasculitis, MR imaging and angiographic correlation. Radiology. 1992;182:65-72.
11. Hajj-Ali R.A., Calabrese L. Central nervous system vasculitis. Curr. Opin. Rheumatol. 2009;21:10–18.
12. Harris K.G., Tran D.D., Sickels W.J. et al. Diagnosing intracranial vasculitis, the roles of MR and angiography. AJNR Am. J. Neuroradiol. 1994;15:317–30.
13. Hellmann D.B., Roubenoff R., Healy R.A., Wang H. Central nervous system angiography, Safety and predictors of a positive result in 125 consecutive patients evaluated for possible vasculitis. J. Rheumatol. 1992;19:568–72.
14. Hirohata S., Tanimoto K., Ito K. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-6 activity in patients with vasculitides and central nervous system involvement. Clin. Immunol. Immunopathol. 1993;66:225–9.
15. Jayne D., Rasmussen N., Andrassy K. et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N. Engl. J. Med. 2003;349:36–44.
16. Jones R.B., Cohen-Tervaert J.W., Hauser T. et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N. Engl. J. Med. 2010;363:21–20.
17. Kraemer M., Berlit P. Primary central nervous system vasculitis: clinical experiences with 21 new European cases. Rheumatol. Int. 2010;257(7):816–9.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.