

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛАССИФИКАЦИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИСТЕМНЫХ НЕКРОТИЗИРУЮЩИХ ВАСКУЛИТОВ

(Лекция)

Ю. И. ГРИНШТЕЙН.

(Красноярская медицинская академия, ректор д. м. н. проф. В. И. Прохоренко, кафедра терапии ФУВ
— зав. проф. Ю. И. Гринштейн)

Резюме. В лекции обсуждаются актуальные вопросы диагностики и лечения системных некротизирующих васкулитов. На основании собственного клинического опыта и современных литературных данных автор предлагает перечень клинико-диагностических маркеров, позволяющих осуществлять своевременную диагностику микроскопического полиартериита, гранулематоза Вегенера, синдрома Черджа-Строса. Рассматривается место некротизирующих васкулитов в современной классификации системных васкулитов принятой на конференции Чепел Хилл Консенсус, которая впервые публикуется в отечественной печати. Автор предлагает программу патогенетической терапии некротизирующих васкулитов, рассматривает показания к таковой и обсуждает дозовые нагрузки базисных препаратов.

По убеждению автора, системные васкулиты — это группа заболеваний, интегрирующим признаком которых является генерализованное, преимущественно иммуноопосредованное повреждение сосудов разного калибра с последующим вовлечением в патологический процесс паренхиматозных органов и тканей. Выделяют первичные и вторичные васкулиты. Первичные системные васкулиты представляют собой самостоятельные нозологические единицы, в то время как вторичные являются неотъемлемой составной частью патологии соединительной ткани, паранеопластических процессов, бактериальных, вирусных и других инфекций. Особую группу среди системных васкулитов составляют некротизирующие васкулиты. К таковым относятся микроскопический полиартериит (полиангиит), гранулематоз Вегенера и синдром Черджа-Строса (астматический вариант узелкового периаартериита). Это неиммунокомплексные васкулиты, ассоциированные (или опосредованные) с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). Согласно современной классификации системных васкулитов, принятой в 1994 году на конференции Чепел Хилл Консенсус, некротизирующие васкулиты относятся к группе васкулитов мелких сосудов (8). Данная классификация выглядит следующим образом (табл. 1) (в отечественной печати публикуется впервые).

Таблица 1.

Классификация и определение системных васкулитов, принятые на конференции Чепел Хилл Консенсус

Васкулиты крупных сосудов:

Гигантоклеточный (темпоральный) артериит: гранулематозный артериит аорты и ее крупных ветвей со склонностью поражения экстракраниальных ветвей сонной артерии. Часто вовлекается височная артерия. Обычно наблюдается у пациентов старше 50 лет.

Артериит Такаясу: гранулематозное воспаление аорты и ее главных ветвей. Обычно наблюдается у пациентов < 50 лет.

Васкулиты сосудов среднего калибра:

Узелковый периаартериит (классический узелковый периаартериит): это некротизирующее воспаление артерий среднего и мелкого калибра без гломерулонефрита или васкулита артериол, капилляров и венул.

Болезнь Кавасаки: артериит с поражением крупных, средних и мелких артерий и ассоциированный с кожно-слизисто-железистым синдромом. Часто вовлекаются коронарные артерии. Могут поражаться аорта и вены. Обычно наблюдается у детей.

Васкулиты мелких сосудов

Гранулематоз Вегенера: гранулематозное воспаление с вовлечением в процесс респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий сосуды мелкого и среднего калибра, такие, как капилляры, венулы, артериолы и артерии. Обычным является некротизирующий гломерулонефрит.

Синдром Черджа-Строса: богатое эозинофилами гранулематозное воспаление с вовлечением респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий сосуды мелкого и среднего калибра, сочетающийся с бронхиальной астмой и эозинофилией крови.

Микроскопический полиангиит (микроскопический полиартериит): некротизирующий васкулит с малым количеством или полным отсутствием иммунных депозитов, поражающий мелкие сосуды, такие, как капилляры, венулы и артериолы. Может наблюдаться некротизирующий артериит артерий мелкого и среднего калибра. Очень характерен некротизирующий гломерулонефрит. Часто отмечается легочный капиллярит.

Пурпура Шенлейн-Геноха: васкулит с преимущественно Ig-A иммунными депозитами, поражающий мелкие сосуды, такие, как капилляры, венулы и артериолы. Характерно поражение кожи, кишечника и клубочков, ассоциируется с артралгиями или артритами.

Эссенциальный криоглобулинемический васкулит: васкулит с криоглобулиновыми депозитами, поражающий мелкие сосуды (т. е. капилляры, венулы и артериолы) и сочетающийся с наличием криоглобулинов в сыворотке. Часто поражаются кожа и почечные клубочки.

Кожный лейкоцитокластический ангиит: изолированный кожный лейкоцитокластический ангиит без системного васкулита или гломерулонефрита.

Следует отметить, что под мелкими артериями понимают дистальные артериальные разветвления, которые соединяются с артериолами (например, почечные дуговые и междольевые артерии). Наряду с этим поражаются капилляры и венулы.

Теперь перейдем к более детальному рассмотрению отдельных форм некротизирующих системных васкулитов.

Микроскопический полиартериит (полиангиит).

Микроскопический полиартериит — это системный некротизирующий васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов, поражающий капилляры, венулы и артериолы с вовлечением в патологический процесс легких, почек и кожных покровов. Возможно также развитие некротизирующего поражения артерий мелкого и среднего калибра.

Микроскопический полиартериит представляет собой новую форму некротизирующего васкулита, преимущественно микроциркуляторного русла, выделенную в последние годы. При микроскопическом полиартериите некротизирующий васкулит носит распространенный характер с поражением многих органов и систем, но наиболее выраженные изменения наблюдаются в легких, почках и коже. Данный васкулит в основном наблюдается у мужчин среднего возраста. В дебюте заболевания отмечается появление лихорадки до фебрильных цифр, резистентной к антибиотической терапии. Характерна общая слабость, потеря массы тела. Суставной синдром чаще протекает в виде артралгий, но возможно поражение крупных суставов по типу артрита с экссудативными изменениями. Поражения кожных покровов весьма полиморфны. Может быть петехиальная сыпь, как при геморрагическом васкулите, зачастую с язвенно-некротическими изменениями кожных покровов. По данным Е. М. Семенковой и соавт. (1985) возможно распространение язвенно-некротических изменений с дермы на мягкие ткани с образованием асептических некрозов. У ряда больных отмечается ливедо.

Однако основными клиническими проявлениями при микроскопическом полиартериите являются поражения легких и почек. Развивается некротизирующий легочный капиллярит с одышкой, кровохарканьем и возможным тяжелым легочным кровотечением. Рентгенологически в легких обнаруживаются инфильтраты без распада, в отличие от гранулематоза Вегенера. Это обусловлено тем, что при микроскопическом полиартериите не образуется гранулем. По

данным разных авторов частота поражения легких составляет 29-55% (11, 12). Возможно развитие геморрагического или быстро прогрессирующего фиброзирующего альвеолита (2, 3). Поражение почечных клубочков наблюдается часто и характеризуется сегментарным фибриноидным некрозом, а также прогрессирующим течением гломерулонефрита (4, 10, 13). Клинически в моче появляется протеинурия и микрогематурия. Возможно развитие у отдельных больных клинико-лабораторного симптомокомплекса нефротического синдрома. Умеренная артериальная гипертония может иметь место, однако стойкая гипертония не характерна. В случае быстро прогрессирующего течения гломерулонефрита через 3-6 месяцев развивается клиника почечной недостаточности.

Из других клинических проявлений микроскопического полиартериита следует выделить возможную полинейропатию, эписклерит, ринит, гепатомегалию, коронарит, абдоминалгии. В анализе крови отмечается стойкое ускорение СОЭ и наличие антител к цитоплазме нейтрофилов.

На основании изложенной клиники заболевания можно выделить основные диагностические маркеры микроскопического полиартериита. По мнению автора таковыми являются:

1. Преобладание мужчин.
2. Лихорадка, резистентная к антибиотикам.
3. Потеря массы тела.
4. Миалгии.
5. Легочный некротизирующий капиллярит с образованием инфильтратов без полостей распада (одышка, кровохарканье, легочное кровотечение).
6. Гломерулонефрит: характерно быстро прогрессирующее течение (гистологически — сегментарный фибриноидный некроз клубочков; иммунологически — отсутствие или малое количество депозитов иммунных комплексов).
7. Язвенно-геморрагический кожный васкулит (петехиальная сыпь с некрозами дермы). Возможно ливедо.
8. Антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) в сыворотке крови (метод непрямой иммунофлюоресценции).

Каковы же принципиальные отличия микроскопического полиартериита от классического узелкового периаартериита? С нашей точки зрения таковыми являются следующие признаки (табл. 2). Эти дифференциально-диагностические отличия полностью соответствуют определениям микроскопического полиартериита и узелкового периаартериита (УА), данным в классификации Чапел Хилл Консенсус. Если давать оценку УП не с позиции традиционных представлений, а учитывая новые реалии (т. е. выделение самостоятельной нозологической единицы в виде микроскопического полиартериита), то гломерулопатия для него не характерна, т. к. при этом васкулите поражаются преимущественно сосуды среднего калибра. Вместе с тем Е. Н. Семенова и соавт. (3) допускают возможность нефропатии при классическом УП. По мнению авторов нефропатия при микроскопическом полиартериите отличается от таковой при УП отсутствием артериальной гипертонии и микроаневризм, а также связи заболевания с HBV-инфекцией. Однако если принять во внимание, что классический УП представляет собой васкулит сосудов

среднего калибра, то генез такого поражения капилляров клубочков непонятен. По моему мнению, определение системных васкулитов, данное в классификации Чапел Хилл Консенсус, все расставляет по своим местам, в том числе и в дифференциальной диагностике.

Таблица 2

Дифференциальная диагностика микроскопического полиартериита и классического узелкового периартериита.

Клинические дромы	Классический узелковый периартериит	Микроскопичес- кий полиартериит
1. Гломерулонефрит	отсутствует	есть
2. Некротизирующий легочный васкулит	отсутствует	есть
3. Язвенно-геморрагический кожный васкулит	отсутствует	есть
4. АНЦА в сыворотке крови	отсутствует	есть

Гранулематоз Вегенера.

Гранулематоз Вегенера — это системный гранулематозно-некротизирующий васкулит, поражающий мелкие сосуды верхних дыхательных путей, легких и почек.

Гранулематоз впервые описал F. Wegener в 1936 году. Выделяют три периода в течении болезни Вегенера:

- дебют заболевания: локальные изменения верхних дыхательных путей, среднего уха или глаз;
- период генерализации: поражение внутренних органов, в первую очередь легких и почек (быстро прогрессирующий гломерулонефрит);
- терминальный: развитие почечной и/или легочно-сердечной недостаточности.

Основными диагностическими маркерами гранулематоза Вегенера являются:

1. Язвенно-некротический ринит, синусит (гнойно-кровянистые выделения из носа, сухие корки, носовые кровотечения).
2. Разрушение хряща и костной ткани, носовой перегородки, верхнечелюстной пазухи, орбиты. Седловидная деформация носа.
3. Инфильтраты в легких с распадом (кашель, одышка, боль в грудной клетке, кровохарканье, легочное кровотечение).
4. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит (протеинурия, микрогематурия, нарушение функции почек).
5. Антитела к цитоплазме нейтрофилов в сыворотке крови (у 90% больных).

Таким образом, развернутый вариант гранулематоза Вегенера характеризуется наличием некротизирующего гранулематозного воспаления верхних и/или нижних отделов респираторного тракта, а также некротизирующего гломерулонефрита. Альвеолярные капилляриты при болезни Вегенера идентичны таковым при микроскопическом полиартериите. Однако в силу гранулематозного характера поражения инфильтраты в легких при болезни Вегенера часто заканчиваются деструкцией с образованием полостей,

что менее типично для микроскопического полиартериита. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит также чаще встречается у больных с гранулематозом Вегенера, чем при микроскопическом полиартериите. Тем не менее дифференциальная диагностика этих двух некротизирующих васкулитов может быть трудной.

Синдром Черджа-Строса (астматический вариант узелкового периартериита).

Синдром Черджа-Строса — это гранулематозно-некротизирующий васкулит, поражающий сосуды мелкого и среднего калибра с вовлечением респираторного тракта, клиникой астмы и эозинофилией крови.

Хотя у многих пациентов имеются признаки слабо выраженной почечной патологии тяжелые нефриты не характерны (8).

Основными диагностическими маркерами синдрома Черджа-Строса, с нашей точки зрения, являются:

1. Преобладание женщин.
2. Лихорадка и похудание.
3. Бронхиальная астма (на момент осмотра или в анамнезе).
4. Может быть гломерулонефрит (протеинурия, микрогематурия без нарушения функции почек). Быстро прогрессирующий гломерулонефрит не характерен.
5. Миалгии.
6. Абдоминалгии.
7. Полиневрит.
8. Коронарит.
9. Эозинофилия (15-18% эозинофилов в периферической крови).
10. Антитела к цитоплазме нейтрофилов в сыворотке крови.

Наличие у женщин бронхиальной астмы, эозинофилии, клиники системного васкулита, антител к цитоплазме нейтрофилов в сыворотке крови позволяет проводить дифференциальный диагноз между узелковым периартериитом и синдромом Черджа-Строса в пользу последнего.

Лечение системных некротизирующих васкулитов.

В настоящее время можно выделить следующие подходы к патогенетической терапии системных некротизирующих васкулитов:

1. Неселективная иммуносупрессивная терапия (подавляющая, поддерживающая, пульс-терапия);
 - 1.1 Глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон).
 - 1.2 Цитостатики (циклофосфан, азатиоприн, метотрексат).
 - 1.3 Плазмаферез.
2. Преимущественно селективная иммуносупрессивная терапия;
 - 2.1 Циклоспорин.
 - 2.2 Донорский поливалентный иммуноглобулин.
3. Антикоагулянты:
 - 3.1 Гепарин, кальципарин.
 - 3.2 Низкомолекулярные гепарины (фраксипарин и др.).
4. Дезагреганты:
 - 4.1 Дипридамол (персантин, курантил и др.).
 - 4.2 Пентоксифиллин (трентал).
 - 4.3 Тиклопидин (тиклид).

Показаниями к применению стероидных гормонов является высокая активность, множественные висцериты, нарушение васкуляризации жизненно важных органов, поражение почек с прогрессирующим нарушением функции. Дебютная доза предни-

золон при некротизирующих васкулитах составляет 1,0-1,2 мг на 1 кг массы тела в сутки. Однако монотерапия преднизолоном при некротизирующих васкулитах малоэффективна. Параллельно необходимо назначать цитостатики. Так, основным методом лечения гранулематоза Вегенера является сочетанное применение циклофосфамида (2 мг/кг) и глюкокортикоидов (1 мг/кг преднизолона) (1, 5). В связи с возможностью рецидива лечение циклофосфамидом следует продолжать не менее 2-3 лет. При быстро прогрессирующих формах микроскопического полиартериита также необходима сочетанная терапия (1 мг/кг в сутки), циклофосфаном (2 мг/кг в сутки), пульс-терапия преднизолоном и циклофосфаном и плазмаферез. В то же время при медленно прогрессирующем течении микроскопического полиартериита достаточно применение азатиоприна в суточной дозе 150 мг вместе с преднизолоном, либо монотерапия преднизолоном. Показано, что при сочетанном лечении преднизолоном и цитостатиками (азатиоприном, циклофосфаном) 5-летняя выживаемость у больных с микроскопическим полиартериитом составила 65% (12).

Наличие быстро прогрессирующего гломерулонефрита с прогрессирующим нарушением функции почек, тяжелых легочных капилляритов при болезни Вегенера и микроскопическом полиартериите является показанием к применению сочетанной пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфаном. В этих случаях назначают метилпреднизолон в/в капельно три дня подряд в суточной дозе 100 мг и циклофосфан по 20 мг/кг массы тела однократно. Интервалы между пульсами циклофосфана должны быть не менее 20-30 дней. По данным G. Hoffman et al. (1992) у больных с гранулематозом Вегенера без тяжелого поражения легких и почек, еженедельный прием 20 мг метотрексата в сочетании с глюкокортикоидами привел к значительному улучшению у 76% из 29 больных. В последние годы установлена эффективность селективного иммуносупрессанта циклоспорина при гранулематозе Вегенера (6). Приводятся первые результаты успешного применения при гранулематозе Вегенера донорского поливалентного иммуноглобулина.

У больных с синдромом Черджа-Строса весьма эффективна терапия преднизолоном в суточной дозе 40-60 мг и азатиоприном 100-150 мг/сутки. Для купирования приступов астмы показано применение ингаляционных стероидных препаратов (ингакорт, Берингер Ингельхайм), которые иногда позволяют снизить дозу системных стероидов.

Устойчивые позиции в лечении системных васкулитов сохраняют препараты, влияющие на реологические свойства крови. Это относится как к гепарину, так и к дезагрегантам. Гепарин в суточной дозе 15-25 тысяч единиц может применяться при всех формах некротизирующих васкулитов. Противопоказанием является легочное кровохарканье и кровотечение. Весьма перспективным представляется применение низкомолекулярных гепаринов, и в частности фраксипарина (Санофи-Винтроп-Хиноин) у данной категории больных. Дипиридамол назначается в суточной дозе, превышающей 200 мг, а трентал 800-1200 мг/сут. Показано применение тиклида (Санофи-Винтроп-Хиноин), который в настоящее время является наиболее эффективным дезагрегантом. Суточная доза тиклида (тиклопидина) составляет 250-500 мг в сутки. При одновременном использовании тиклида и гепарина необходимо контролировать время кровотечения.

Таким образом, своевременно начатая терапия системных некротизирующих васкулитов дает надежду на купирование активности сосудистого поражения и увеличивает продолжительность жизни этих тяжелых больных. Однако такой результат может быть достигнут только при ранней и верной диагностике заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семенкова Е. Н. Системные васкулиты. М., Медицина, 1988. -238 с.
2. Семенкова Е. Н., Кривошеев. Современные подходы к лечению системных васкулитов.// Клиническая фармакология и терапия.-1995. -N 2 -С. 43-46.
3. Семенкова Е. Н., Бекетова Т. В., Коган Е. А., Козловская Л. В, Мухин Н. А. Современные представления о микроскопическом полиартериите// Тер. архив. -1996. -N5. -С. 39-41.
4. Crocer B. P. lee T., Gunnells J. C.// Hum. Pathol. 1987. -18. -38. 44.
5. Guillevin L.// Rev. Rhum. Mal. Osteoartic, 1992. -59(9). P. 533-536.
6. Gross W., Rasmusen N.// Nephrol. Dial. Thansplant., 1994. -N9. -P. 1219-1225.
7. Hoffman G., Ker C., Leavitt R., et al.// Ann. Int. Med. 1992.-P.116-188.
8. Jennette J.C., Falk R. J., Andraay K. et al Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal an international consensus conference//Arthritis Rheum., 1994. -V. 37. -P. 187-192.
9. Jennette J. C., Falk R. J. The Patology of vasculitis involvinf the kidney//American J. of Kidney Diseases, 1994.-N 1.-P. 130 - 141
10. Jennette J. C., Wilkman A. S., Falk R. J. //Am. J. Pathol., 1989. -135. -P. 921-930.
11. Jayne D. R. W., Jones S. J., Severh A. et al. // Clin. Nephrol., 1989. -V. 32. -P. 101-106.
12. Savage C. O. S., Winearls C. G., Evans D. J. et al.//Quart. J. Med., 1985. -V. 56. -P. 467-483.
13. Serra A., Cameron J. S., Turner D. R. et al.// Quart. J. Med., 1984. -V. 53. -P. 181-207.

UP-TO-DATE ASPECTS OF CLASSIFICATION, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SYSTEMIC NECROTIZING VASCULITIDES

Yu. I. Grinstein

(Krasnoyarsk Medical Academy,, the Chair of Therapy)

Resume. The lecture is devoted to the pressing questions of diagnosis and treatment of systemic necrotizing vasculitides. Basing on his own clinical experience and up-to-date literature data, the author suggests a spectrum of clinical and diagnostic markers, which make it possible to perform opportune diagnosis of microscopic polyarteritis, Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome. A position of necrotizing vasculitides in the new classification of systemic vasculitides, that was approved at the Chapel Hill Consensus Conference, is also discussed. This classification has published in our country for the first time. The author suggests the program of pathogenetic therapy of necrotizing vasculitides, considers both indications for the treatment and doses of basic drugs.