

Поражение периферической нервной системы при системных васкулитах – вопросы диагностики и лечения

И.Ю. Головач¹, Е.Д. Егудина²

¹Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, Киев, Украина;

²Клиника современной ревматологии, Киев, Украина

Аннотация

Васкулиты представляют собой клинически разнообразную группу заболеваний с гистопатологическими признаками воспаления кровеносных сосудов, которое способствует поражению сосудов и ишемическому повреждению пораженных тканей. Наиболее часто васкулитная нейропатия является осложнением таких первичных системных васкулитов, как узелковый полиартериит, и ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) васкулитов, системных заболеваний соединительной ткани – системной красной волчанки и синдрома Шегрена, васкулита, ассоциированного с инфекцией (чаще всего это вирусные гепатиты С и В) и несистемной васкулитной нейропатии (НСВН). При этих заболеваниях в патологический процесс вовлекаются сосуды среднего и малого калибра. При всех васкулитах, кроме тех, которые обусловлены непосредственным влиянием инфекционного триггера на стенки сосудов, основной патогенетический механизм – это аутоиммунный процесс с развитием васкулита *vasa nervorum* (мелких артерий и сосудов, которые кровоснабжают периферические нервы), а исход – ишемия нервов. Классическая клиническая картина ишемической нейропатии – это острая или подострая болезненная мультифокальная нейропатия с преимущественным поражением нервных структур нижних конечностей, поражающая два или более крупных нерва и прогрессирующая поэтапно. Однако васкулитная нейропатия может манифестировать различно, включая асимметричные полинейропатии и дистальные симметричные сенсорные нейропатии; кроме того, она может быть медленно прогрессирующей, особенно в случаях НСВН, которая клинически остается ограниченной периферическими нервами. Биопсия нерва может помочь установить диагноз системного васкулита, особенно когда поражение других органов не является клинически очевидным, и требуется для диагностики НСВН. Нейропатии, обусловленные системным васкулитом, следует лечить в соответствии с рекомендациями по лечению основного заболевания. При НСВН основными препаратами выбора являются глюкокортикоиды, а в тяжелых/прогрессирующих случаях используется пульс-терапия с циклофосфамидом.

Ключевые слова: васкулит, несистемная васкулитная нейропатия, васкулитная нейропатия, лечение.

Для цитирования: Головач И.Ю., Егудина Е.Д. Поражение периферической нервной системы при системных васкулитах – вопросы диагностики и лечения. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (12): 63–69. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000206

Peripheral nervous system lesion in systemic vasculitis – issues of diagnosis and treatment

I.Yu. Golovach¹, Ye.D. Yehudina²

¹“Feofaniya” Clinical hospital State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine;

²Clinic of modern rheumatology, Kyiv, Ukraine

Vasculitis is a clinically diverse group of diseases with histopathological signs of blood vessel inflammation, which contributes to vascular damage and ischemic damage to the affected tissues. Vasculitic neuropathy is a common complication of the primary systemic vasculitides, such as polyarteritis nodosa and antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis, systemic diseases of the connective tissue – systemic lupus erythematosus and Sjogren syndrome, vasculitis associated with infection, most often viral hepatitis C and B and non-systemic vasculitic neuropathy. Vessels of medium and small caliber are involved in the pathological process in these diseases. With all vasculitis, except for those caused by the direct effect of the infectious trigger on the blood vessel walls, the main pathogenetic mechanism is an autoimmune process with the development of *vasa nervorum* vasculitis – small arteries and vessels that supply peripheral nerves, and the outcome – nerve ischemia. The classic clinical presentation is an acute or subacute painful multifocal neuropathy that has a predilection for the lower extremities, affects two or more named nerves, and progresses in a step wise manner. However, vasculitic neuropathy can manifest in a variety of ways, including asymmetric polyneuropathies and distal symmetric sensory neuropathies, and it also can be slowly progressive, particularly in cases of nonsystemic vasculitic neuropathy (NSVN), a form of vasculitis that clinically remains restricted to peripheral nerves. Nerve biopsy can help establish the diagnosis of a systemic vasculitis, particularly when other organ involvement is not clinically apparent, and is required for diagnosis of NSVN. Neuropathy due to systemic vasculitis should be treated in accordance with the recommendations for the treatment of the underlying disease. In NSVN, the main medicine of choice are glucocorticoids, and in severe/progressive cases, pulse therapy with cyclophosphamide.

Keywords: vasculitis, nonsystemic vasculitic neuropathy, vasculitic neuropathy, treatment.

For citation: Golovach I.Yu., Yehudina Ye.D. Peripheral nervous system lesion in systemic vasculitis – issues of diagnosis and treatment. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (12): 63–69. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000206

АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
ВГС – вирусный гепатит С
ГК – глюкокортикоиды
ГПА – гранулематоз с полиангиитом
ММФ – микофенолата мофетил
МПА – микроскопический полиангиит
МТ – метотрексат
НСВН – несистемная васкулитная нейропатия

ПНС – периферическая нервная система
СВН – системная васкулитная нейропатия
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
УПА – узелковый полиартериит
ЦФ – циклофосфан
ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

Васкулиты представляют собой клинически разнообразную группу заболеваний с гистопатологическими признаками воспаления и повреждения кровеносных сосудов, приводящие к ишемическому повреждению тканей [1, 2]. В **табл. 1** представлена классификация васкулитов, ассоциированных с периферической нейропатией, в соответствии с рекомендациями II Международной консенсусной конференции (Чапел-Хилл, 2012), модифицированная рабочей группой сообщества по периферическим нервам (Peripheral Nerve Society) [1, 3].

В данном обзоре литературы основное внимание уделено описанию вовлечения периферической нервной системы (ПНС) при первичных системных васкулитах, васкулитах, обусловленных системными заболеваниями соединительной ткани, и несистемной васкулитной нейропатии (НСВН). Кроме того, известно, что васкулитная нейропатия может быть обусловлена приемом лекарственных препаратов, инфекциями, метаболическими нарушениями и онкологическими заболеваниями. При всех васкулитах, кроме тех, которые обусловлены непосредственным влиянием инфекционного триггера на стенки сосудов, основным патогенетическим механизмом является аутоиммунный процесс.

Васкулитная нейропатия превалирует среди пациентов с узелковым полиартериитом (УПА) – 65–85% пациентов с данным васкулитом имеют это клиническое проявление; АНЦА-ассоциированными васкулитами: периферическая нейропатия – широко распространенное, характерное клиническое проявление эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА; 60–80%), микроскопического полиангиита (МПА; 40–50%) и гранулематоза с полиангиитом (ГПА; 20–25%) [4–9]. Поражение ПНС может быть первой системой органов, вовлеченной в патологический процесс и манифестным клиническим проявлением, дающим первые диагностически значимые признаки при данных заболеваниях [5, 10, 11]. Васкулитная нейропатия также может быть диагностирована при криоглобулинемическом васкулите, ассоциированном с хроническим ВГС (60%) [10].

Напротив, несмотря на преимущественное поражение мелких сосудов при IgA-васкулите (пурпура Шенлейна–Геноха) и гиперсенситивном васкулите, поражение ПНС для этих заболеваний мало характерно, как и для болезни Бехчета [10, 12]. Среди васкулитов с поражением крупных сосудов вовлечение ПНС встречается редко (гигантоклеточный артериит) или не происходит вообще (артериит Такаюсу) [13]. Кроме системных васкулитов, васкулитная нейропатия может быть проявлением системных аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, первичный синдром Шегрена и системная склеродермия [12].

Гистопатологический диагноз

Гистологические находки пораженных сосудов при биопсии нерва описывают типичные для васкулита изменения, включая трансмуральное воспаление с инфильтрацией мононуклеарными клетками и нейтрофилами; лейкоцитоклазию; очаговый фибриноидный некроз; разрушение внутренней эластической пластинки артерий и более крупных артериол; периваскулярные геморрагии; люминальную окклюзию и реканализацию [3, 10]. Основными патогистологическими признаками васкулитной нейропатии являются

повреждение и инфильтрация интрамуральных стенок *vasa nervorum* [10].

Васкулит при биопсии нервной ткани часто бывает сегментарным, с сегментами, вовлеченными в патологический процесс, длиной до 50 мм; кроме того, в образце биопсии может быть выявлен только небольшой процент пораженных сосудов [14]. При УПА, АНЦА-ассоциированных васкулитах и ВГС-ассоциированном криоглобулинемическом васкулите в основном поражаются крупные артериолы (диаметром 75–300 мкм) в эпиневррии и периневррии [4, 10, 14, 15]. При НСВН чаще поражаются эндоневральные мелкие сосуды, но также возможно вовлечение эпиневральных и периневральных артериол [13]. При всех формах васкулитной нейропатии истинный инфаркт нервов не является характерной находкой при биопсии. Однако, как правило, имеются гистологические свидетельства ишемической нейропатии в виде дегенерации аксонов, которая преимущественно находится в центральных областях пучков, распределенная асимметрично между пучками [4, 10, 14, 15].

Согласно рекомендациям сообщества по периферическим нервам (Peripheral Nerve Society) и Брайтонскому сотрудничеству (Brighton Collaboration), выделены гистопатологические критерии определенной и вероятной васкулитной нейропатии [3, 16, 17].

Диагноз *определенной васкулитной нейропатии* по данным биопсии включает: 1) инфильтрацию стенки сосудов воспалительными клетками, сопровождающуюся патологическими признаками острого или хронического повреждения сосудистой стенки; 2) отсутствие доказательств существования другого первичного заболевания, которое имитирует васкулит (лимфома, лимфоматоидный гранулематоз или амилоидоз) [3]. *Вероятная васкулитная нейропатия* по данным биопсии может быть заподозрена, если: 1) критерии определенной васкулитной нейропатии не полностью представлены; 2) нейропатия является преимущественно аксональной; 3) присутствуют периваскулярное воспаление плюс признаки сосудистого повреждения или патологические предикторы васкулитной нейропатии [3].

Клинические проявления васкулитной нейропатии

ПНС может быть первой системой органов, вовлеченной в патологический процесс при системных васкулитах, особенно в случаях УПА, ЭГПА и МПА с развитием типичных вариантов васкулитной нейропатии.

Классические проявления васкулитной нейропатии – острая боль (часто пациенты описывают ее как «пульсирующую и ноющую»), слабость, парестезии, потеря чувствительности в месте иннервации определенного нерва (мононеврит) с последующим постепенным вовлечением дополнительных нервов в течение недель или месяцев (мультифокальная нейропатия или множественный мононеврит) [10, 15].

При васкулитной нейропатии типичная локализация симптомов преобладает в нижних конечностях, обуславливая дистальные симптомы. Наиболее часто поражаемым периферическим нервом является глубокий малоберцовый нерв, что приводит к симптому «свисающей стопы» [18].

Контактная информация:

Головач Ирина Юрьевна – д.м.н., проф., заслуженный врач Украины, руководитель центра ревматологии, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами; тел.: +380(50)654-21-88; e-mail: golovachirina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6930-354X

Сведения об авторах:

Егудина Елизавета Давидовна – д.м.н., проф. Клиники современной ревматологии; ORCID: 0000-0001-8702-5638

Таблица 1. Классификация васкулитов, ассоциированных с периферической нейропатией

Первичные системные васкулиты	
<i>Васкулиты с преимущественным поражением сосудов мелкого калибра</i>	
Микроскопический полиангиит*	
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (болезнь Черджа–Стросс)*	
Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера)*	
Эссенциальная смешанная криоглобулинемия (не ВГС)	
IgA-васкулит (пурпура Шенлейна–Геноха)	
Гипокомплементный уртикарный васкулит	
<i>Васкулиты с преимущественным поражением сосудов среднего калибра</i>	
Узелковый полиартериит	
<i>Васкулиты с преимущественным поражением сосудов крупного калибра</i>	
Гигантоклеточный артериит	
<i>Васкулиты с поражением сосудов различного калибра</i>	
Болезнь Бехчета	
Васкулиты, связанные с системными заболеваниями	
<i>Системные заболевания соединительной ткани</i>	
• Ревматоидный артрит	
• Системная красная волчанка	
• Синдром Шегрена	
• Системная склеродермия	
• Смешанное заболевание соединительной ткани	
• Дерматомиозит	
Саркоидоз	
Болезнь Бехчета	
Воспалительные заболевания кишечника	
Васкулиты с установленной этиологией	
Васкулит, ассоциированный с инфекцией (ВИЧ, цитомегаловирус, проказа, болезнь Лайма, человеческий Т-лимфоцитарный вирус I, парвовирус В19)	
Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с HCV-инфекцией	
Васкулит, ассоциированный с HBV-инфекцией	
Лекарственно-индуцированный васкулит	
Васкулит, ассоциированный со злокачественными новообразованиями	
Васкулиты с поражением одного органа – периферической нервной системы	
Несистемная васкулитная нейропатия	
Мигрирующая сенсорная нейропатия Варденберга	
Послеоперационная воспалительная нейропатия	
Невралгическая амиотрофия (вероятно)	
Диабетическая радикулоплексопатия	
Несистемный кожно-нервный васкулит	
Кожный узелковый полиартериит	
Другой	

Примечание. *Обычно васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-ассоциированные васкулиты). ВГС – вирусный гепатит С.

При вовлечении верхних конечностей чаще поражается локтевой нерв, чем лучевой и срединный; возможно появление симптома «свисающей кисти», обусловленного собственно ишемией лучевого нерва. Среди всех вариантов васкулитной

нейропатии множественный мононеврит обладает наибольшей специфичностью для диагностики данного состояния. По мере прогрессирования вовлекается большее число нервов и множественный мононеврит может прогрессировать в симметричную или сливающуюся полинейропатию.

Асимметрия является отличительной чертой мультифокальной нейропатии при поражении ПНС, обусловленном васкулитами. Однако иногда быстрое прогрессирование мультифокальной нейропатии или почти одновременное поражение нескольких нервов может привести к генерализованной сенсомоторной нейропатии, что требует тщательного неврологического исследования пациента для выявления характерной асимметрии [5, 18].

Прогрессирование процесса и вовлечения смежных дистальных нервов одной конечности может имитировать плексопатию или полирадикулопатию [13]. К редким клиническим проявлениям поражения ПНС при васкулитной нейропатии относят сенсорные нейропатии (гипестезия/гипалгезия в виде «перчаток» и «носков») и чисто моторные формы нейропатии [13]. В случаях системного васкулита поражение ПНС почти всегда происходит в контексте предшествующих конституциональных симптомов: потеря массы тела, усталость, недомогание, субфебрильная/фебрильная лихорадка в течение недель или месяцев [10]. При НСВН конституциональные симптомы, как правило, отсутствуют, заболевание медленно прогрессирует, что осложняет диагностический процесс [3, 17].

Диагностика васкулитной нейропатии

Оценка состояния пациента с возможным васкулитом ПНС начинается с тщательного сбора анамнеза, физического обследования и проведения диагностических мероприятий, фокусируясь на признаках и симптомах, указывающих на возможный системный васкулит. Наличие признаков васкулита в других тканях (например, признаки артериита на висцеральной ангиографии в случаях УПА) часто достаточно для установления диагноза васкулитной нейропатии [5].

Электрофизиологическое исследование при васкулитной нейропатии характеризуется аксональным поражением, асимметрично вовлекающим множественные отдельные нервные волокна. Также возможно более проксимальное вовлечение на уровне спинномозговых корешков или шейных и поясничных нервных сплетений. При васкулитной нейропатии обычно отмечаются следующие электрофизиологические признаки:

- исследование нервной проводимости – низкоамплитудные потенциалы действия чувствительных нервов, низкоамплитудный компонент потенциалов действия мышц, нормальные или немного сниженные показатели скорости проводимости по нервам;
- электромиографическое исследование – в пораженных мышцах могут обнаруживаться диффузные признаки денервации с фибрилляциями и положительными остроконечными волнами.

При сложностях в установлении возможной причины, лежащей в основе нейропатии, следует провести различные лабораторные анализы, которые включают в себя плановое тестирование у всех пациентов с нейропатией пока неизвестной причины и, если подозревается воспалительная или васкулитная нейропатия, более подробное лабораторное исследование (табл. 2).

В случае если нейропатия выступает в качестве дебютного проявления васкулита и нет четких диагностических критериев для постановки достоверного диагноза васкулита,

Таблица 2. Лабораторная диагностика при предполагаемой васкулитной нейропатии

Базовый скрининг нейропатии	Подозрение на васкулит
Общий анализ крови	Антинуклеарные антитела
СОЭ	АНЦА
СРБ	Ревматоидный фактор
Глюкоза натощак, гликированный гемоглобин	Антитела к экстрагируемому ядерному антигену (ЕНА-скрининг)
Электролиты	Криоглобулины
Показатели функции печени и почек (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, билирубин, креатинин, скорость клубочковой фильтрации)	Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
Креатинкиназа	НIV-серология
Иммунофиксация белков сыворотки крови	Анализ мочи
Серология вирусных гепатитов С и В	Анализ цереброспинальной жидкости
Определение функции щитовидной железы	Антинейрональные антитела

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок.

Таблица 3. Диагностические критерии васкулитной нейропатии [16]**Определенная васкулитная нейропатия**

Биопсия периферического нерва соответствует гистопатологическим критериям определенного васкулита + клинические и лабораторные данные, ассоциированные с определенной васкулитной нейропатией*

Вероятная васкулитная нейропатия

Клинические признаки, характерные для вероятной васкулитной нейропатии**, + гистопатологические признаки вероятного васкулита; или диагноз системного васкулита, подтвержденный биопсией (биопсия кожи или мышц соответствует критериям гистопатологически определенного системного васкулита) без клинических признаков

Возможная васкулитная нейропатия

Биопсия периферического нерва или мышцы не выполнена или не соответствует критериям для определенного или вероятного васкулита; клинические особенности свидетельствуют о васкулитной нейропатии*, но биопсию выполнить затруднительно

Примечание. * – электродиагностические признаки мультифокальной или асимметричной нейропатии, клинически определенная мультифокальная или асимметричная нейропатия, быстропрогрессирующая нейропатия, боли, повышенная СОЭ, повышенные уровни СРБ, ревматоидного фактора, миелопероксидазы-АНЦА, β 2-микрोगлобулина и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF); ** – электродиагностика, или объективное исследование, или клинические проявления, типичные для васкулитной нейропатии мультифокальной или асимметричной, с вовлечением сенсорных или сенсорно-двигательных нервов, с преобладающим вовлечением нижних конечностей, характерные болевые приступы.

необходимо проведение биопсии нерва с последующим патогистологическим исследованием. Электродиагностическое исследование может помочь в определении того, какой именно нерв необходимо исследовать при биопсии; помимо этого, данный метод исследования существенно помогает в обнаружении мультифокальной нейропатии. Если диагноз остается неясным, обычной практикой является биопсия икроножных или поверхностного малоберцового нервов для верификации васкулитной нейропатии [7].

К сожалению, биопсия нервной ткани на Украине и в РФ в настоящее время не проводится, но согласно современным международным рекомендациям этот метод исследования необходим для постановки диагноза васкулитной нейропатии в особо сложных случаях, для проведения дифференциальной диагностики и был бы очень востребован для усовершенствования диагностики поражения нервной системы при системных васкулитах. Надеемся, в будущем этот метод будет имплементирован в нашу практику.

Фактическая чувствительность биопсии нервной ткани колеблется в пределах от 45 до 70%. Следовательно, отсутствие признаков васкулита при биопсии нерва не должно служить основанием для исключения васкулитной нейропатии. Одновременное патогистологическое исследование тканей икроножной мышцы (с биопсией суральных нервов) или короткой малоберцовой мышцы (с биопсией поверхностного малоберцового нерва) может повысить чувствительность биопсии на 15% [18]. Сообщество по периферическим нервам (Peripheral Nerve Society) опубликовало диагностические

критерии определенной, вероятной или возможной васкулитной нейропатии [3], которые представлены в **табл. 3**.

Лечение

В целом, нейропатию, связанную с системным васкулитом, следует лечить в соответствии с рекомендациями по определенному заболеванию. Однако стандартным лечением системной васкулитной нейропатии (СВН) и классической НСВН являются глюкокортикоиды (ГК). Рекомендуемой дозой является 1 мг/кг в день в течение 5–6 мес с последующим снижением дозы на 5–10 мг каждую вторую-четвертую неделю до достижения поддерживающей дозы 5–10 мг преднизолона в день [19]. Профилактика остеопороза должна быть начата при лечении ГК в дозе >2,5 мг/сут продолжительностью >2 нед. При наличии у пациентов тяжелой нейропатии существует необходимость в назначении высоких доз ГК: проведение пульс-терапии (1000 мг/сут) в течение 3–5 дней, с переходом на оральные формы ГК в дозе 1 мг/кг в день по вышеуказанной схеме [20]. Следует отметить, что у пациентов с преимущественным повреждением аксонов отмечается торпидность в лечении в первые несколько недель, когда видимого клинического улучшения не наблюдается. У пациентов с СВН воспалительные показатели, такие как СОЭ или уровень СРБ, могут использоваться в качестве контроля эффективности лечения.

Во многих случаях тяжелого поражения ПНС существует необходимость в дополнительной терапии циклофос-

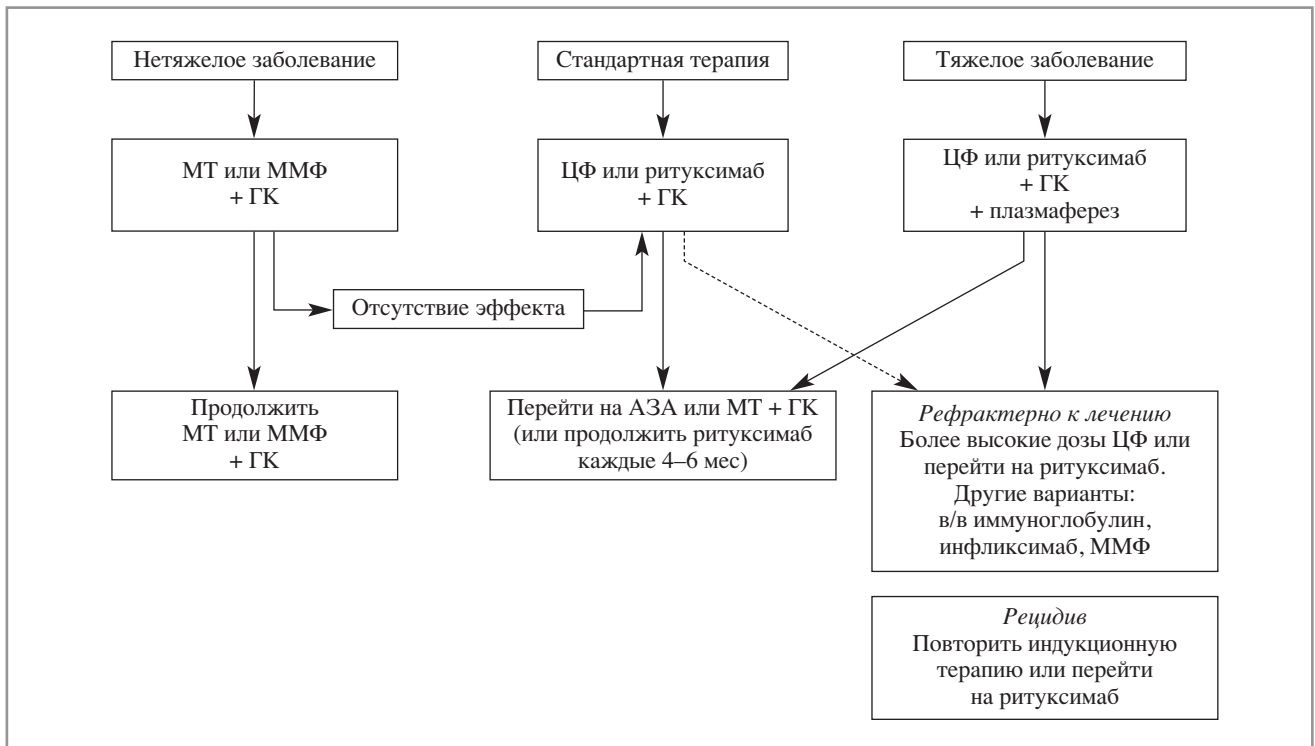


Схема лечения АНЦА-ассоциированных васкулитов в сочетании с васкулитной нейропатией.

фаном (ЦФ), особенно при МПА и ГПА [21]. Поскольку ежедневный пероральный прием ЦФ имеет существенные побочные эффекты, рекомендуется пульсовая терапия, в основном в дозах 0,6–0,75 г/м² каждые 2–4 нед в течение 3–6 мес. Классическое длительное лечение для поддержания ремиссии включает метотрексат (МТ) 20–25 мг/нед или азатиоприн (АЗА) 1–2 мг/кг в день. При васкулитной нейропатии, ассоциированной с системной красной волчанкой, микофенолата мофетил (ММФ) так же эффективен, как АЗА, имея меньшее количество побочных эффектов [22].

Относительно недавно ритуксимаб признан эффективным средством для лечения пациентов с МПА и ГПА и одобрен для лечения некротизирующих васкулитов, в частности, с поражением ПНС. В недавнем исследовании при лечении АНЦА-ассоциированного васкулита ритуксимаб продемонстрировал более высокую эффективность в индукции ремиссии у больных с рецидивом васкулита, чем ЦФ [23]. Обычная дозировка его составляет 375 мг/м² 4 раза в неделю.

При условии отсутствия эффективности ГК и/или ЦФ подходящей альтернативой может быть внутривенный иммуноглобулин. Внутривенное введение иммуноглобулина используется при острой и хронической воспалительных демиелинизирующих нейропатиях [24]. Иммуноглобулин не обладает тяжелыми побочными действиями, характеризуется хорошим профилем безопасности, что делает его привлекательным вариантом для адьювантной терапии. В небольших открытых клинических испытаниях при нейропатиях у пациентов с системным васкулитом после внутривенной инфузии иммуноглобулина отмечались клиническое улучшение (в отдельных случаях со стойкой ремиссией), снижение концентрации циркулирующих антител и маркеров воспаления [25]. Считается, что использование плазмафереза при тяжелых васкулитных нейропатиях не улучшает выживаемость пациентов [26].

На рисунке представлена схема лечения АНЦА-ассоциированных васкулитов в сочетании с васкулитной нейропатией.

Рекомендовано проводить лечение всех пациентов с прогрессирующим НСВН. Первая линия – это монотерапия ГК [2]. Есть данные о высокой эффективности начальной внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном [27]. Комбинированная терапия с использованием ЦФ, или МТ, или АЗА рекомендуется для пациентов с быстро прогрессирующим НСВН или для пациентов, у которых заболевание носит прогрессирующий характер, несмотря на монотерапию ГК [15]. В одном из исследований лечения НСВН, включавшем 60 больных, лучшие исходы отмечались в группе пациентов, получавших комбинированную терапию ГК и цитостатиками, по сравнению с группой пациентов, получавших только ГК [28, 29]. В настоящее время при НСВН рекомендуется применять комбинированную терапию цитотоксическими препаратами одновременно с ГК, что обусловлено высокой клинической эффективностью этой схемы лечения и снижением степени инвалидизации больных.

В табл. 4 суммированы основные рекомендации по лечению НСВН [3].

При выявлении васкулитной нейропатии, связанной с вирусной инфекцией, такой как вирусные гепатиты В или С либо ВИЧ, часто сопровождающихся нейропатической болью, необходимо принимать во внимание, что длительная иммуносупрессивная терапия противопоказана при вирус-ассоциированных васкулитах вследствие риска увеличения вирусемии. Однако короткие курсы иммуносупрессоров все еще используются для лечения УПА, ассоциированного с вирусным гепатитом В [5]. Выявлено, что криоглобулинемия и проявления васкулитной нейропатии регрессировали у тех больных, инфицированных вирусом гепатита С, для лечения которых использовались противовирусные препараты [28]. В некоторых открытых исследованиях у больных со смешанной криоглобулинемией, получавших ритуксимаб, отмечалось уменьшение сенсорных и моторных нарушений [10, 24, 30].

Плазмаферез можно рассматривать как вариант выбора при молниеносном течении вирус-ассоциированных васкулитных нейропатий, несмотря на то что рандомизированных

Таблица 4. Рекомендации Peripheral Nerve Society по лечению НСВН [3]

- Все пациенты с прогрессирующим НСВН или те, у которых биопсия показывает активный васкулит, должны получать лечение
- Монотерапия ГК (1,0 мг/кг преднизолона в день, снижая до 10 мг в день через 6 мес) является предпочтительной, если нейропатия не прогрессирует быстро (появление нового неврологического дефицита в течение 4 нед)*
- Комбинированная терапия (ГК с ЦФ, МТ или АЗА) должна применяться у пациентов с быстро прогрессирующим НСВН и у тех, у кого монотерапия ГК не эффективна*
- Для тяжелой формы НСВН предпочтительным является ЦФ, вводимый в виде 0,6 г/м² поверхности тела каждые 2 нед для трех введений, а затем 0,7 г/м² поверхности тела каждые 3 нед для 3–6 введений (доза должна быть скорректирована в сторону понижения у пожилых людей и пациентов с почечной недостаточностью)
- После достижения ремиссии (улучшение хотя бы по одному объективному признаку и отсутствие ухудшения через 6 мес лечения) прием преднизолона может быть прекращен или продолжен в дозе 5,0–7,5 мг ежедневно в течение 18 мес, в то время как начальная комбинированная терапия заменяется поддерживающей иммунодепрессивной терапией с 1,0–2,0 мг/кг АЗА в день или 20–25 мг МТ в неделю в течение 18–24 мес
- Варианты для пациентов, состояние которых устойчиво к ЦФ, включают внутривенный иммуноглобулин, ритуксимаб и плазмаферез (ритуксимаб назначают в дозе 375 мг/м² поверхности тела каждую неделю в течение 4 нед; если ритуксимаб используется для индукции ремиссии – поддерживающая доза ритуксимаба 500 мг каждые 6 мес в течение 18–24 мес)

Примечание. *Начальное лечение большинства пациентов комбинированной терапией (ГК в сочетании с ЦФ, МТ или ритуксимабом) является предпочтительным.

платцебо-контролируемых испытаний с применением указанного метода не проводилось.

Оценка эффективности лечения должна включать учет как активности васкулита, так и определенных неврологических конечных точек: динамики мышечной силы, сухожильных рефлексов, неврологических шкал, результатов электрофизиологического обследования.

Заключение

Таким образом, поражение периферических нервов может возникать в контексте системного васкулита средних и/или мелких сосудов наряду с вовлечением многих органов или несистемного васкулита, ограниченного ПНС. Как правило, васкулитные нейропатии имеют тенденцию к преимущественной локализации в нервах нижних конечностей и вызывают дистальные симптомы и признаки, которые включают боль, слабость и нарушения чувствительности в месте иннервации с последующим постепенным вовлече-

нием дополнительных нервов в течение недель или месяцев. Диагностическая оценка должна быть сфокусирована на признаках и симптомах, указывающих на основное заболевание – системный васкулит, однако если нейропатия является манифестирующим проявлением васкулита при отсутствии других его диагностических признаков, то существует необходимость в проведении биопсии нерва. Быстрое распознавание этих клинических и патологических особенностей важно для более эффективного лечения пациентов с васкулитами периферических нервов. Нейропатии, обусловленные системными васкулитами, следует лечить в соответствии с рекомендациями по лечению основного заболевания. При НСВН основными препаратами выбора являются ГК, а в тяжелых/прогрессирующих случаях – пульс-терапия ГК с ЦФ. Некоторые пациенты нуждаются в длительной иммуносупрессии. Ритуксимаб и иммуноглобулин являются эффективной альтернативой ЦФ в лечении васкулитных нейропатий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
2. Шостак Н.А., Клименко А.А. Системные васкулиты: новое в классификации, диагностике и лечении. *Клиницист.* 2015;(2):8-12 [Shostak NA, Klimenko AA. Systemic vasculitis: novelty in classification, diagnosis, and treatment. *Clinicist.* 2015;(2):8-12 (In Russ.)]. doi: 10.17 650/1818-8338-2015-9-2-8-12
3. Collins MP, Dyck PJB, Gronseth GS, et al. Peripheral Nerve Society. Peripheral Nerve Society Guideline on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of nonsystemic vasculitic neuropathy: executive summary. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15:176-84. doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00281.x
4. Gorson KC. Vasculitic neuropathies: an update. *Neurologist* 2007;13(1):12-9. doi:10.1097/01.nrl.0000252942.14928.17
5. Imboden JB. Involvement of the peripheral nervous system in polyarteritis nodosa and antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(4):633-9. doi: 10.1016/j.rdc.2017.06.011
6. Cattaneo L, Chierici E, Pavone L, et al. Peripheral neuropathy in Wegener's granulomatosis, Churg–Strauss syndrome and microscopic polyangiitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(10):1119-23. doi: 10.1136/jnnp.2006.111013
7. Vrancken AFJE, Said G. Vasculitic neuropathy. *Handb Clin Neurol.* 2013;115:463-83. doi: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00026-6
8. Cottin V, Bel E, Bottero P, et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): a study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). *Autoimmun Rev.* 2017;16(1):1-9. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.018
9. Iudici M, Pagnoux C, Quartier P, et al. French Vasculitis Study Group. Childhood- versus adult-onset ANCA-associated vasculitides: a nested, matched case-control study from the French Vasculitis Study Group Registry. *Autoimmun Rev.* 2018;17(2):108-14. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.014
10. Gwathmey KG, Burns TM, Collins MP, Dyck PJ. Vasculitic neuropathies. *Lancet Neurol.* 2014;13(1):67-82. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70236-9
11. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, et al., French Vasculitis Study Group. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):616-26. doi: 10.1002/art.27240
12. Bouillier K, Audia S, Devilliers H, et al. Etiologies and prognostic factors of leukocytoclastic vasculitis with skin involvement: a retrospective

- study in 112 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(28):e4238. doi: 10.1097/MD.00000000000004238
13. Collins MP. The vasculitic neuropathies: an update. *Curr Opin Neurol*. 2012;25(5):573-85. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283580432
 14. Morozumi S, Koike H, Tomita M, et al. Spatial distribution of nerve fiber pathology and vasculitis in microscopic polyangiitis-associated neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011;70(3):340-8. doi: 10.1097/NEN.0b013e3182172290
 15. Naddaf E, Dyck PJ. Vasculitic neuropathies. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17(10):374. doi: 10.1007/s11940-015-0374-1
 16. Hadden RD, Collins MP, Živković SA, et al. Vasculitic peripheral neuropathy: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*. 2017;35(1):1567-78. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.11.047
 17. Collins MP, Hadden RD. The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:302-16. doi: 10.1038/nrneuro.2017.42
 18. Graf J, Imboden J. Vasculitis and peripheral neuropathy. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31:40-5. doi: 10.1097/BOR.0000000000000559
 19. De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, Gallo A, Ruoppolo G, Conte M, et al. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmun Rev*. 2016;15(6):564-70. doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.015
 20. Lacomis D, Živkovic SA. Approach to vasculitic neuropathies. *J Clin Neuromusc Dis*. 2007;9:265-76. doi: 10.1097/CND.0b013e31815202b3
 21. Игнатова Т.М., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., Чернова О.А., Милованова С.Ю., Новиков П.И., Некрасова Т.П., Бекетова Т.В., Мухин Н.А. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):46-52 [Ignatova TM, Kozlovskaya LV, Gordovskaya NB, Chernova OA, Milovanova SYu, Novikov PI, Nekrasova TP, Beketova TV, Mukhin NA. Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis: A 20-year experience with treatment. *Therapeutic Archive*. 2017;89(5):46-52 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789546-52
 22. Maneiro J, Lopez-Canoa N, Salgado E, Gomez-Reino J. Maintenance therapy of lupus nephritis with mycophenolate or azathioprine: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:834-8. doi: 10.1093/rheumatology/ket429
 23. Stone J, Merkel P, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:221-32. doi: 10.1056/NEJMoa0909905
 24. Blaes F. Diagnosis and therapeutic options for peripheral vasculitic neuropathy. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015;7(2):45-55. doi: 10.1177/1759720X14566617
 25. Chiche L, Bataille S, Kaplanski G, Jourde N. The place of immunotherapy in the management of HCV-induced vasculitis: an update. *Clin Dev Immunol*. 2012;315167. doi: 10.1155/2012/315167
 26. Wludarczyk A, Szczeklik W. Neurological manifestations in ANCA-associated vasculitis – assessment and treatment. *Exp Rev Neurother*. 2016;16(8):861-63. doi: 10.1586/14737175.2016.1165095
 27. Lubana SS, Singh N, Sanelli-Russo S, Abrudescu A. Non-Systemic Vasculitic Neuropathy: An Enigmatic Clinical Entity. *Am J Case Rep*. 2015;16:449-53. doi: 10.12659/AJCR.894601
 28. Collins MP, Periquet-Collins I. Nonsystemic vasculitic neuropathy: update on diagnosis, classification, pathogenesis, and treatment. *Front Neurol Neurosci*. 2009;26:26-66. doi: 10.1159/000212368
 29. Uceyler N, Geng A, Reiners K, et al. Nonsystemic vasculitic neuropathy: single-center follow-up of 60 patients. *J Neurol*. 2015;262:2092-100. doi: 10.1007/s00415-015-7813-5
 30. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:843-53. doi: 10.1002/art.34331

Поступила 20.01.2019