

# Периферическая васкулитная нейропатия при системных и несистемных васкулитах: клиничко-диагностические параллели

И.Ю. Головач<sup>1</sup>, Е.Д. Езудина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

<sup>2</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр

**Резюме.** В оглядовій статті наведено результати дослідження периферичної васкулітної нейропатії при системних і несистемних васкулітах. Ураження периферичних нервів може виникати в контексті системного васкуліту середніх і/або дрібних судин поряд із залученням багатьох органів або несистемного васкуліту, обмеженого периферичною нервовою системою. Як правило, васкулітна нейропатія має тенденцію до переважної локалізації патології нервів у нижніх кінцівках із виникненням дистальних симптомів та ознак, які включають біль, слабкість і порушення чутливості в місці іннервації з подальшим поступовим залученням додаткових нервів протягом тижнів або місяців. Діагностична оцінка повинна бути сфокусована на ознаках і симптомах, які вказують на основне захворювання — системний васкуліт. Однак, якщо нейропатія є маніфестним проявом васкуліту за відсутності інших його діагностичних ознак, існує необхідність у проведенні біопсії нерва. Швидке розпізнавання цих клінічних і патологічних особливостей є важливим для ефективнішого лікування пацієнтів із васкулітами периферичних нервів.

**Ключові слова:** васкулітна нейропатія, системний васкуліт, несистемна васкулітна нейропатія, діагностика.

Васкулиты представляют собой клинически разнообразную группу заболеваний с гистопатологическими признаками воспаления и повреждения кровеносных сосудов, приводящими к ишемическому повреждению тканей [2, 32]. 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) [17, 32].

В данном литературном обзоре основное внимание уделено описанию поражений 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 имеют данное клиническое проявление. При ANCA-ассоциированных васкулитах периферическая нейропатия является широко распространенным и характерным клиническим проявлением: так, при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (ЭГПА) она выявляется у 60-80% больных, при микроскопическом полиангиите (МПА) — у 40-50% и при гранулематозе с полиангиитом (ГПА) — у 20-25% [13, 19, 24, 30, 31, 49]. Поражение ПНС может быть первой системой органов, вовлеченной в патологический процесс, и манифестным клиническим

**Таблица 1** Классификация васкулитов, ассоциированных с периферической нейропатией

Первичные системные васкулиты
Васкулиты с преимущественным поражением сосудов мелкого калибра Микроскопический полиангиит* Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (болезнь Чарга — Стросса)* Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера)* Эссенциальная смешанная криоглобулинемия (не ассоциированная с HCV-инфекцией) IgA васкулит (пурпура Шенлейна — Геноха) Гипокомплементный уртикарный васкулит
Васкулиты с преимущественным поражением сосудов среднего калибра Узелковый полиартериит
Васкулиты с преимущественным поражением сосудов крупного калибра Гигантоклеточный артериит
Васкулиты с поражением сосудов различного калибра Болезнь Бехчета
Васкулиты, связанные с системными заболеваниями
Системные заболевания соединительной ткани • 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 1, парвовирус B19) 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 Вартеберга Послеоперационная воспалительная нейропатия Невралгическая амиотрофия (вероятно) Диабетическая радикулопатия Несистемный кожно-нервный васкулит Кожный узелковый полиартериит Другой

Примечание. \* Обычно ANCA (антинейтрофильные цитоплазматические антитела) — ассоциированные васкулиты.

проявлением, дающим первые диагностически значимые признаки [30]. Васкулитная нейропатия также может быть диагностирована при криоглобулинемическом васкулите, ассоциированном с хроническим вирусным гепатитом С (ВГС) (регистрируется у 60% больных) [27]. Кроме первичных системных васкулитов, васкулитная нейропатия может быть проявлением системных аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, первичный синдром Шегрена и системная склеродермия [27].

**Таблица 2** Диагностические критерии васкулитной нейропатии

Определенная васкулитная нейропатия
Биопсия периферического нерва соответствует гистопатологическим критериям определенного васкулита <sup>1</sup> + присутствуют клинические и лабораторные данные, ассоциированные с определенной васкулитной нейропатией <sup>2</sup>
Вероятная васкулитная нейропатия
Клинические признаки, характерные для вероятной васкулитной нейропатии <sup>3</sup> + гистопатологические признаки вероятного васкулита <sup>4</sup> ; или диагноз системного васкулита, подтвержденный биопсией (биопсия кожи или мышц соответствует критериям гистопатологически определенного васкулита <sup>1</sup> ) без клинических признаков
Возможная васкулитная нейропатия
Биопсия периферического нерва или мышцы не выполнена или не соответствует критериям для определенного или вероятного васкулита + присутствуют клинические признаки, характерные для определенной васкулитной нейропатии <sup>2</sup>

Примечание. Адаптировано нами по [28]:

1 — инфильтрация стенки сосудов воспалительными клетками, сопровождаемая патологическими признаками остро или хронического повреждения сосудистой стенки, и нет доказательств другого первичного заболевания, которое имитирует васкулит (лимфома, лимфоматозный гранулематоз или амилоидоз) [17];

2 — электродиагностические признаки мультифокальной или асимметричной нейропатии, клинически определенная мультифокальная или асимметричная нейропатия, быстро прогрессирующая нейропатия, боли, повышенная скорость оседания эритроцитов, повышенные уровни С-реактивного белка, ревматоидного фактора, миелопероксидазы-pANCA,  $\beta_2$ -микроглобулина и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF);

3 — электродиагностическое, 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;

4 — критерии определенной васкулитной нейропатии не полностью представлены, нейропатия является преимущественно аксональной, и присутствуют периваскулярное воспаление плюс признаки сосудистого повреждения или патологические предикторы васкулитной нейропатии [17].

Сообщество по периферическим нервам (Peripheral Nerve Society) опубликовало диагностические критерии определенной, вероятной или возможной васкулитной нейропатии [17], данные представлены в табл. 2.

**Первичные системные васкулиты.** Первичные системные васкулиты классифицируются в соответствии с диаметром пораженных сосудов, включая три группы: васкулиты сосудов малого, среднего и большого калибра [32]. Частота нейропатии при различных заболеваниях варьирует от 5 до 80%. Однако, поскольку диаметры нервов составляют от 50 до 300 мкм, васкулитная нейропатия встречается главным образом при васкулитах малых и средних сосудов. Частота развития васкулитной нейропатии зависит от нозологической формы системного васкулита, на фоне которого он развился.

**Васкулит сосудов большого калибра.** Васкулит сосудов большого калибра включает в себя два заболевания: гигантоклеточный артериит и неспецифический аортоартериит (артериит Такаясу). Оба заболевания обычно не приводят к периферическим нейропатиям, а вызывают преимущественное поражение центральной нервной системы.

**Васкулит сосудов среднего калибра.** В эту группу входят классический узелковый полиартериит (УПА), болезнь Кавасаки и облитерирующий тромбоангиит (болезнь Минивартера — Бюргера). Два последних заболевания не связаны с нейропатией, в то время как при УПА поражение ПНС наблюдается довольно часто.

**Узелковый полиартериит (УПА).** УПА — это системный некротический артериит, при котором в патологический процесс вовлекаются мышечные артерии среднего калибра; артериолы, капилляры и венулы в большинстве случаев не поражаются [29]. УПА — это иммунокомплексный васкулит, который в 1/3 случаев ассоциирован с вирусом гепатита В [26, 29]. Интересно, что другие хронические инфекции, такие как парвовирус В19, вирусный гепатит С, ВИЧ или стрептококк, также могут участвовать в патогенетических механизмах развития УПА.

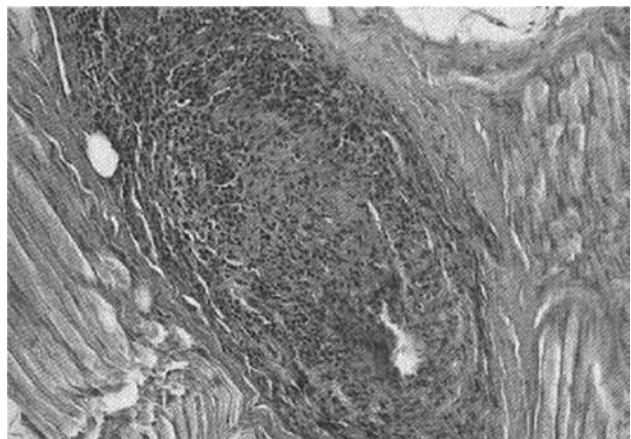
Наблюдаемое снижение заболеваемости УПА в настоящее время может быть связано с широко распространенной вакцинацией против гепатита В. В отличие от васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), для УПА нет типичных аутоантител. Клинические симптомы включают в себя потерю веса, сетчатое ливедо, боль в яичках, миалгию, поражение почек и аневризмы висцеральных артерий [4, 20]. За исключением легких, в патологический процесс при УПА может вовлекаться практически любой висцеральный орган, но степень поражения органов варьирует в широких пределах.

Поражение периферических нервов при УПА — это наиболее частое клиническое проявление васкулита, что привело к включению нейропатии в критерии диагностики. Васкулитная нейропатия при УПА наиболее часто проявляется в виде мононеврита или мультифокальной нейропатии (множественный мононеврит) [30]. Поражение ПНС (множественный асимметричный неврит с преобладанием

моторных нарушений) возникает у большинства пациентов (75-80%). Быстрое вовлечение множественных нервов может привести к появлению генерализованной нейропатии. Иногда УПА вызывает дистальные сенсорные полинейропатии, полирадикулопатии, плексопатии или чисто моторные нейропатии [30]. Очень часто поражение ПНС при УПА вызывает сильную боль (иногда требующую назначения наркотических анальгетиков), различные двигательные нарушения и трофические поражения мышц и кожи. Наиболее типично вовлечение в процесс *n. radialis*, *n. medianus*, *n. ulnaris*, *n. peroneus profundus*, *n. peroneus superficialis* и *n. tibialis*.

Важнейшее клиническое значение имеет асимметричный характер поражения, что позволяет отличить множественный неврит, обусловленный системным васкулитом, от симметричной периферической нейропатии по типу «носков» и «перчаток», часто развивающейся у больных сахарным диабетом или алкоголизмом. Кроме того, для диабетической или алкогольной периферической нейропатии не характерны двигательные нарушения, тогда как периферический неврит в рамках УПА почти неизменно вызывает моторные дисфункции (вплоть до периферического тетрапареза).

Гистологические особенности включают инфильтрацию стенок сосудов полиморфно-ядерными нейтрофилами преимущественно в местах разветвления сосудов. При активном



**Рисунок 1** Узелковый полиартериит. Биопсия поверхностного малоберцового нерва. Трансмуральная инфильтрация воспалительными клетками с почти полной облитерацией просвета сосуда. Парафиновый срез, окрашенный гематоксилином и эозином. Фотография заимствована из [15]

процессе часто наблюдается фибриноидный некроз.

На рис. 1 представлена типичная патогистологическая картина биопсии нерва при УПА.

Более чем у 90% пациентов с УПА имеются лабораторные свидетельства системного воспаления в виде повышения скорости оседания эритроцитов, сывороточного С-реактивного белка или количества тромбоцитов [4]. Уровни сывороточного комплемента могут быть как нормальными, так и низкими. У пациентов с УПА, ассоциированным с гепатитом В, всегда обнаруживаются сывороточные уровни поверхностного антигена гепатита В [30]. При поражении органов брюшной полости обычная ангиография может выявлять мешковидные или веретенообразные микроаневризмы и стеноз в сосудах среднего размера почечных, печеночных и брыжеечных артерий, которые в надлежащем клиническом осмотре являются важным диагностическим критерием УПА [20].

*Васкулит сосудов малого калибра. ANCA-ассоциированные васкулиты.* ANCA-ассоциированные васкулиты в основном поражают артерии малого калибра: артериолы, капилляры и венулы в ряде тканей-мишеней [37]. Предшествующие или сопутствующие системные симптомы — лихорадка, ночная потливость, повышенная усталость, потеря веса — являются общими для всех васкулитов [4]. Каждый из этих васкулитов имеют ряд специфических симптомов.

Так, для пациентов с ЭГПА характерно наличие длительного анамнеза астмы и прием антагонистов лейкотриеновых рецепторов. После многих лет продромального периода (астмы, ринита) у большинства пациентов развивается перемежающаяся фаза эозинофилии и эозинофильных мигрирующих инфильтратов (в основном легочных), затем появляются васкулитные проявления с кожными, желудочно-кишечными проявлениями, синуситом, артралгией и нейропатией [37].

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) представляет собой гранулематозное поражение верхних и/или нижних дыхательных путей (локализованное), часто связанное с быстро прогрессирующим гломерулонефритом и последующим развитием системной васкулитной болезни. Первыми клиническими проявлениями ГПА могут быть поражения верхних дыхательных путей в виде длительного анам-

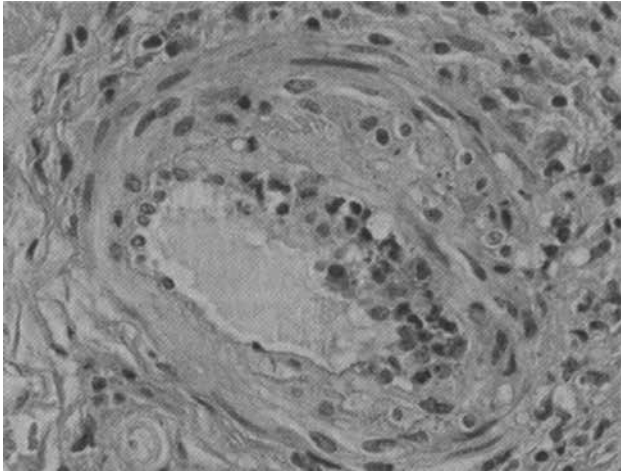
неза хронического воспаления придаточных пазух носа (синуситов) [13]. Склерит, серозный средний отит и полости в легочной паренхиме также являются характерными диагностическими признаками ГПА [13]. Как ГПА, так и микроскопический полиангиит (МПА) создают высокий риск для возникновения диффузного альвеолярного кровотечения и быстро прогрессирующего гломерулонефрита [26].

МПА является некротизирующим васкулитом, поражающим главным образом капилляры легких и почек. Клинически у пациентов наблюдается быстро прогрессирующий гломерулонефрит, поражение легких и кожная пурпура.

Периферическая нейропатия является характерной и частой клинической особенностью ANCA-ассоциированных васкулитов; васкулитная нейропатия является наиболее распространенным клиническим проявлением ЭГПА [37]. Вовлечение ПНС чаще происходит в форме множественного мононеврита (поражение седалищного или малоберцового нерва приводит к провисанию стопы, поражение лучевого нерва — к провисанию кисти). При отсутствии лечения множественный мононеврит прогрессирует до симметричной или асимметричной полинейропатии [44], что подразумевает последовательное асимметричное вовлечение отдельных нервов или стволов, обычно с дистальных до проксимальных отделов [33]. Нейропатия часто бывает острой, ей предшествует боль в области пораженного нерва, проявляющаяся как двигательной, так и сенсорной модальностями.

О поражении ПНС сообщалось у 30-55% пациентов с ГПА. Наиболее частым проявлением является периферическая нейропатия, возникающая у 16% пациентов с ГПА. Васкулитная нейропатия часто сопровождается мононевритом с поражением черепных нервов. Нейропатии черепных нервов наблюдались у 11,7% пациентов с ГПА, чаще всего поражен глазной нерв. Другими часто поражаемыми черепными нервами являются отводящий и лицевой нервы. Гранулематозные поражения могут также вызвать одиночный или множественный черепной паралич. У пациентов с МПА наиболее частым клиническим проявлением поражения ПНС является множественный мононеврит [44]. Данные патогистологического исследования нерва при





**Рисунок 2** Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом. Биопсия нерва с трансмуральной инфильтрацией стенки сосуда эозинофилами с полной облитерацией просвета. Парафиновый срез, окрашенный гематоксилином и эозином. Фотография заимствована из [15]

ANCA-ассоциированных васкулитах показаны на рис. 2.

**IgG4-связанное заболевание.** IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) — недавно описанное иммунозависимое системное заболевание, характеризующееся диффузной или очаговой воспалительной инфильтрацией пораженных органов и тканей плазматическими клетками, экспрессирующими IgG4 с последующим развитием облитерирующего флебита и фибросклероза соответствующих органов, сопровождающееся повышением содержания IgG4 в сыворотке крови [1, 3, 9]. IgG4-связанная нейропатия была описана в отдельных клинических случаях, но частота нейропатии при этом синдроме еще не установлена [40, 50].

**Вторичные системные васкулиты.** Вторичные системные васкулиты — это гетерогенная группа заболеваний, включающая васкулиты, связанные с инфекционными заболеваниями, заболеваниями соединительной ткани или злокачественными новообразованиями, а также вызванные лекарственными средствами. Наиболее частые причины развития периферической нейропатии рассмотрены ниже.

**Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С.** Хотя у большинства пациентов с гепатитом С развивается криоглобулинемия, только у 15% из них наблюдаются клинические признаки системного васкулита. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с хронической

НСV-инфекцией, представляет собой иммунокомплексный воспалительный артериит сосудов малого и среднего калибра [43]. Клиническая картина отражает воспаление мелких артерий, артериол и капиллярного русла с преимущественным поражением кожи, *vasa nervorum* и почек. Отмечается частое вовлечение ПНС при ВГС-ассоциированном криоглобулинемическом васкулите (до 70%), основными клиническими проявлениями которого являются множественный мононеврит или симметричная сенсомоторная нейропатия [10]. Клинически она определяется у 5-45% пациентов, а при использовании электромиографического исследования и определения скорости проведения возбуждения по нерву — у 70-80% больных. Как правило, наблюдается симметричность поражения, что является важным дифференциальным симптомом. Более редкими проявлениями поражения ПНС являются смешанная полинейропатия или мультифокальная нейропатия с сенсорно-моторным дефицитом, сходным с таковым при УПА и ANCA-ассоциированном васкулите [45].

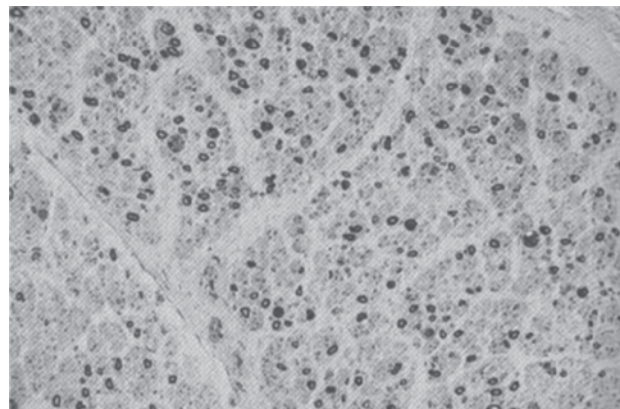
**Заболевания соединительной ткани.** **Системная красная волчанка.** Неврологическое поражение при системной красной волчанке (СКВ) представлено церебральным васкулитом, поперечным миелитом и периферической нейропатией. Последняя может быть обнаружена у 20% пациентов с СКВ и может быть представлена классическим дистально-симметричным или множественным мононевритом [16]. Нейрофизиологические исследования демонстрируют аксонный тип нейропатии в 70-80% случаев и демиелинизирующий — у 20% [22]. У 1/3 отмечается вовлечение в патологический процесс вегетативной нервной системы [42].

**Системная склеродермия (ССД).** Полинейропатия при ССД встречается чаще, чем предполагалось первоначально. Около 30% пациентов имеют клинические признаки нейропатии, в основном характерны сенсорные симптомы и дисфункция малых волокон [16]. Интересно, что нарушение моторики кишечника у этих пациентов вызвано именно вегетативной нейропатией желудочно-кишечного тракта [21]. Дистальная симметричная, преимущественно сенсорная, полинейропатия осложняет 5-67% случаев. Могут также развиваться мононейропатии черепных нервов, чаще всего тройничного, что приводит к онемению и дизестезии

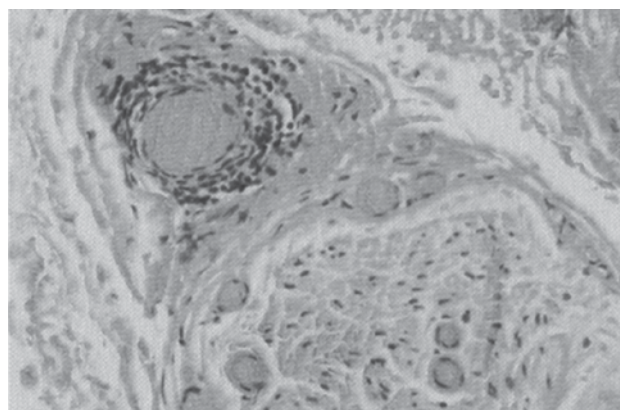
на лице [6]. Множественные мононейропатии были описаны у небольшого процента (1-2%) пациентов с CREST-синдромом. При проведении электрофизиологических и гистологических исследований при ССД обнаруживается, прежде всего, аксональная сенсорная, а не моторная полинейропатия [41].

**Синдром (болезнь) Шегрена.** Вовлечение периферических нервов при синдроме (болезни) Шегрена встречается у 25-32% пациентов [35]. В основном это проявляется в виде симметричной дистальной, сенсорной нейропатии, сенсорной нейронопатии и вегетативной нейропатии [36]. Может также возникать умеренная слабость в дистальных отделах. Множественный мононеврит, хроническая воспалительная демиелинизирующая нейропатия и моторная нейропатия встречаются реже. Нейропатия может предшествовать системным проявлениям болезни и быть ключом к диагнозу [11, 25, 36]. Предполагается, что это связано с аутоиммунно-опосредованным сосудистым повреждением. Описан синдром запястного канала при синдроме/болезни Шегрена и черепные нейропатии, особенно тройничного нерва [14]. Данные патогистологического исследования нерва представлены на рис. 3.

**Ревматоидный артрит (РА).** Некротизирующий артериит является серьезным, но в настоящее время очень редким осложнением длительного эрозивного серопозитивного РА [23]. Артериит имеет общие клинические и гистологические особенности с УПА и может поражать *vasa nervorum*, приводя к мононевриту, мультифокальной нейропатии, сенсомоторной нейропатии и другим проявлениям ишемической нейропатии [48]. Кроме того, нейропатии могут быть обусловлены сдавлением нервов ревматоидными узелками, отеком синовиальной оболочки и/или апоневроза или костными экзостозами или васкулитом. У некоторых пациентов с РА развивается синдром запястного канала или другие легкие формы периферической нейропатии [5, 38]. Практически все пациенты с полинейропатией имеют положительный ревматоидный фактор, а 50% — положительный тест на ANCA с перинуклеарным типом иммунофлуоресцентного свечения [34]. Этот некротизирующий артериит не следует путать с распространенной и более доброкачественной формой ревматоидного васкулита, кото-



**Рисунок 3** Синдром Шегрена. Биопсия икроного нерва демонстрирует умеренное уменьшение миелиновых нервных волокон и свидетельствует о дегенерации аксонов. Окраска толуидином. Фотография заимствована из [15]

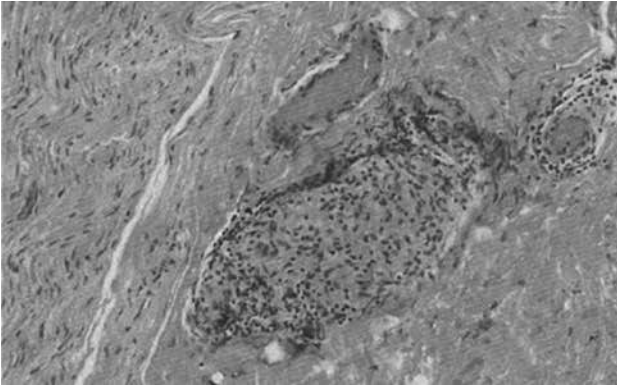


**Рисунок 4** Ревматоидный артрит. Биопсия слизистой оболочки нерва выявляет периваскулярное воспаление эпинеурального сосуда и рассеянные перинеуральные и эндоневральные расширенные капилляры с утолщенными стенками. Парафиновый срез, окрашенный гематоксилином и эозином. Фотография заимствована из [15]

рая проявляется в виде инфарктов ногтевого ложа и кончиков пальцев и не затрагивает ПНС или другие системы органов. Данные патогистологического исследования нерва при РА показаны на рис. 4.

**Другие вторичные системные васкулиты.** **Саркоидоз.** При саркоидозе описаны множественный мононеврит и типичная хроническая воспалительная демиелинизирующая нейропатия [47]. Васкулитная нейропатия при саркоидозе проявляется как сенсомоторная полинейропатия, множественный мононеврит, болезненные мононейропатии [44]. Паралич лицевого нерва (VII черепного нерва) является наиболее частым неврологическим проявлением саркоидоза, который развивает-





**Рисунок 5** Саркоидоз. Поверхностная биопсия малоберцового нерва выявляет неказеозную гранулему в эпиневриуме и периваскулярное воспаление. Парафиновый срез, окрашенный гематоксилином и эозином. Фотография заимствована из [15]

ся у 25-50% всех пациентов с нейросаркоидозом. Хотя обычно односторонний, двусторонний лицевой паралич также может возникать с одновременным или последовательным параличом [7]. Данные патогистологического исследования нерва при нейросаркоидозе показаны на рис. 5.

**Болезнь Бехчета.** Болезнь Бехчета характеризуется рецидивирующими оральными афтами и несколькими системными клиническими признаками, такими как поражение глаз, кожи и слизистых оболочек, а также опорно-двигательного аппарата (артриты и полиартралгии). У большинства пациентов с болезнью Бехчета неврологические поражение центральной нервной системы встречается гораздо чаще, чем периферическая нейропатия [39]. Электрофизиологические исследования нервной проводимости рекомендуются при обычном обследовании для диагностики ранней нейропатии у пациентов с болезнью Бехчета даже без явных неврологических симптомов. Дисфункция нервов или периферическая нейропатия при болезни Бехчета представлена аксональным типом дистальной полинейропатии с преимущественным вовлечением нервных волокон нижних конечностей [8].

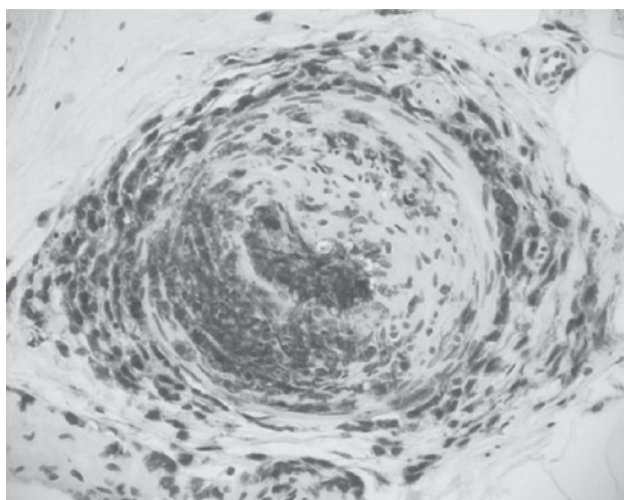
**Паранеопластическая васкулитная нейропатия.** Типичная паранеопластическая нейропатия — это сенсорная нейропатия, связанная с антинейрональными аутоантителами. Наиболее часто нейропатии ассоциированы с мелкоклеточным раком легких, раком матки и яичников, лимфомой. Высокое содержание белка в спинномозговой жидкости и высокая скорость оседания эритроцитов наводят на

мысль о васкулитной паранеопластической нейропатии. Клиническими проявлениями у большинства пациентов являются множественный мононеврит или асимметричная полинейропатия. В отличие от большинства других паранеопластических нейропатий, васкулитные нейропатии отвечают на иммуносупрессивное лечение стероидами или циклофосфамидом.

**Несистемная васкулитная нейропатия.** Несистемная васкулитная нейропатия (НСВН) — это изолированный васкулит ПНС с изолированным поражением *vasa nervorum*, клинически проявляющийся как орган-специфический васкулит, ограниченный ПНС [16-18]. На его долю приходится примерно 25% всех васкулитных нейропатий, что сопоставимо с совместным вкладом МПА и УПА [18]. Средний возраст манифестации НСВН составляет 60 лет, для данного заболевания характерен половой диморфизм — преобладают женщины [18]. Конституциональные симптомы обычно отсутствуют. Иногда у пациентов с НСВН (30%) обнаруживают потерю веса, усталость, миалгии, артралгии, у менее чем 15% пациентов с НСВН можно выявить субфебрильную лихорадку [46]. Клинические проявления поражения ПНС при НСВН сходны с таковыми при системных васкулитах, но имеют менее выраженную симптоматику, медленно прогрессирующее течение, более длительный интервал между первым проявлением симптомов и полной клинической манифестацией составляет обычно 6 месяцев и более [18]. Наиболее распространенными симптомами являются боль в конечностях и нарушения походки [46]. У большинства пациентов диагностируют мультифокальную нейропатию или асимметричную полинейропатию, у 25% — дистальную симметричную полинейропатию и у 15% — сенсорную нейропатию [46]. НСВН следует подозревать, если аксональная нейропатия асимметрична, прогрессирует и сопровождается болью, а также связана с инвалидизирующим парезом. При нейрофизиологическом исследовании можно выявить аксональную моторную или сенсомоторную нейропатию. Данные лабораторных исследований диагностически незначимы; скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка в сыворотке крови обычно находятся в пределах нормы, аутоиммунные маркеры системных васкули-

тов и системных заболеваний соединительной ткани также негативные [17]. Для постановки диагноза НСВН необходимо провести биопсию нерва. Основным гистопатологическим критерием является интрамуральная инфильтрация с повреждением сосудистой стенки (рис. 6). По данным биопсии можно выявить определенную или вероятную васкулитную нейропатию по установленным критериям, а также исключить альтернативные причины отсутствием клинических, визуальных, лабораторных или патогистологических признаков системного васкулита, аутоиммунного состояния или специфических инфекций, ассоциированных с васкулитом.

Рабочая группа Сообщества по периферическим нервам (Peripheral Nerve Society) в 2010 году к критериям исключения НСВН отнесла экстраневрологические проявления, наличие специфического этиологического фактора для поражения ПНС, длительность симптомов <12 месяцев, высокие уровни ревматоидного фактора, анемию, лейкоцитоз, лихорадку. Рабочая группа Брайтонского сотрудничества по васкулитным периферическим нейропатиям (Brighton Collaboration Vasculitic Peripheral Neuropathy) определила только два критерия, которые позволяют с 95% специфичностью выставить диагноз системной васкулитной нейропатии — наличие ANCA и СОЭ  $\geq 100$  мм/ч [17]. Это заявление было подтверждено проведенными ретроспективными исследованиями приблизительно у 10% пациентов, которым был выставлен диагноз



**Рисунок 6** Иммуногистохимия васкулитного поражения периферических нервов. Эпинеуральный сосуд с обширной инфильтрацией лимфоцитами и субтотальным стенозом. Фотография заимствована из [12]

определенного НСВН, при этом наблюдалась прогрессия развития заболевания до появления признаков системного васкулита, что повышает вероятность того, что НСВН является разновидностью системного васкулита [46]. Однако у большинства пациентов НСВН ведет себя как отдельное заболевание: нефатальное состояние, которое, в отличие от системных васкулитов, не распространяется на другие системы органов. В табл. 3 представлены основные дифференциально-диагностические симптомы между системной и несистемной васкулитной нейропатией.

**Таблица 3** Патологические, клинические и лабораторные отличия между системной васкулитной нейропатией и несистемной васкулитной нейропатией

	Системная васкулитная нейропатия	Несистемная васкулитная нейропатия
<b>Патологические отличия</b>		
Обычно поражены	Эпинеуральные артериолы	Перинеуральные артериолы
Тип васкулита	Возможно определить	Невозможно определить
Тяжесть	Более тяжелое течение	Менее тяжелое течение
Аксональная дегенерация	Характерна	Характерна
Ишемические изменения	Характерны	Характерны
<b>Клинические признаки</b>	Одинаковые	Одинаковые
<b>Лабораторные признаки</b>		
Высокая СОЭ	Характерна	Редко
Высокий титр АНА	Характерен	Очень редко
Высокий титр РФ	Характерен	Очень редко
НВsAg	20%	Не характерен
ANCA	47%	Не характерны
<b>Прогноз</b>	Плохой	Хороший
<b>Диагноз</b>	Может быть взята биопсия других тканей	Диагностическая ценность только биопсии нервов
<b>Длительность болезни</b>	Недели, месяцы	Месяцы, годы
<b>Лечение</b>	Циклофосфамид	Глюкокортикоиды

*Примечание.* РФ — ревматоидный фактор; АНА — антинуклеарные антитела; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ANCA — антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

## Выводы

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы. 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 явля-



ється ускладненням таких первичних системних васкулітів, як узелковий поліартеріит (УПА), і ANCA-асоційованих васкулітів, системних захворювань соединительної ткани (СКВ і синдром/хвороба Шегрена), васкулітів, асоційованих з інфекцією (частіше всього це вірусні гепатити С і В), і несистемної васкулітної нейропатії. При цих захворюваннях в патологічний процес вовлекаються судини середнього і малого калібру. При всіх васкулітах, крім тих, які обумовлені безпосереднім впливом інфекційного триггера на стінки судин, основним патогенетичним механізмом — це аутоімунний процес з розвитком васкуліта *vasa nervorum* малих артерій і судин, які кровопостачають периферическі нерви, а виходом — ішемія нервов. Класическа клініческа картина ішеміческої нейропатії — це гостра або підостра хвороблива мультифокальна нейропатія з переважним ураженням нервових структур нижніх кінцівок, двох або більш великих нервов і поступово прогресуюча. Однак васкулітна нейропатія може маніфестувати різноманітним чином, включаючи асиметричні полінейропатії і дистальні симетричні сенсорні нейропатії, крім того, вона може мати повільно прогресуючий характер, особливо в випадках несистемної васкулітної нейропатії (НСВН), яка клінічески залишається обмеженою периферическими нервами. Біопсія нерва може допомогти встановити діагноз системного васкуліта, особливо коли ураження інших органів не є клінічески очевидним і потрібна діагностика НСВН.

### Список использованной литературы

1. Лысенко Г.И., Химион Л.В., Гармиш Е.А., Данилюк С.В., Ященко О.Б. IgG4-ассоциированное заболевание // *Новости медицины и фармации*. — 2013. — № 52 (2). — С. 8-13.
2. Шостак Н.А., Клименко А.А. Системные васкулиты: новое в классификации, диагностике и лечении // *Клиницист*. — 2015. — № 2. — С. 8-12.
3. Яременко О.Б., Петелицька Л.Б. IgG4-залежне захворювання: клініка, діагностика, підходи до лікування (Частина 1) // *Терапія. Український медичний вісник*. — 2015. — № 10. — С. 12-17.
4. Яременко О.Б., Петелицька Л.Б. Довготривала виживаність хворих із первинними системними некротизивними васкулітами // *Серце і судини*. — 2016. — № 3. — С. 77-83.
5. Agarwal V., Singh R., Chauhan S. et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 27. — P. 841-844.
6. Allanore Y., Zuber M., Kahan A. Brachial plexopathy associated with systemic sclerosis // *Clin. Rheumatol.* — 2002. — Vol. 21. — P. 401-402.
7. Allen R.K., Sellars R.E., Sandstrom P.A. A prospective study of 32 patients with neurosarcoidosis // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* — 2003. — Vol. 20. — P. 118-125.
8. Atasoy H.T., Tunc T.O., Unal A.E., et al. Peripheral nervous system involvement in patients with Behçet disease // *Neurologist*. — 2007. — Vol. 13. — P. 225-230.
9. Beyer G., Schwaige T., Lerch M., Mayerle J. IgG4-related disease: a new kid on the block or an old acquaintance? // *United European Gastroenterol J.* — 2014. — Vol. 2. — P. 165-172.
10. Biasiotto A., Casato M., La Cesa S., et al. Clinical, neurophysiological, and skin biopsy findings in peripheral neuropathy associated with hepatitis C virus-related cryoglobulinemia // *J. Neurol.* — 2014. — Vol. 261. — P. 725-731.
11. Birnbaum J. Peripheral nervous system manifestations of Sjögren syndrome: clinical patterns, diagnostic paradigms, etiopathogenesis, and therapeutic strategies // *Neurologist*. — 2010. — Vol. 16. — P. 287-297.
12. Blaes F. Diagnosis and therapeutic options for peripheral vasculitic neuropathy // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* — 2015. — Vol. 7 (2). — P. 45-55.
13. 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. — Vol. 78 (10). — P. 119-123.
14. Chai J., Herrmann D.N., Stanton M. et al. Painful small-fiber neuropathy in Sjogren syndrome // *Neurology*. — 2005. — Vol. 659. — P. 925-927.
15. Cojocaru I.M., Cojocaru M., Silosi I., Vrabie C.D. Peripheral nervous system manifestations in systemic autoimmune diseases // *Maedica (Buchar)*. — 2014. — Vol. 9 (3). — P. 289-294.
16. Collins M., Periquet M. Isolated vasculitis of the peripheral nervous system // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 26. — P. 118-130.
17. Collins M.P., Dyck P.J., Gronseth G.S. 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. — Vol. 15. — P. 176-184.
18. Collins M.P., Periquet-Collins I. Nonsystemic vasculitic neuropathy: update on diagnosis, classification, pathogenesis, and treatment // *Front. Neurol. Neurosci.* — 2009. — Vol. 26. — P. 26-66.
19. 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. — Vol. 16 (1). — P. 1-9.
20. De Virgilio A., Greco A., Magliulo G. et al. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview // *Autoimmun. Rev.* — 2016. — Vol. 15 (6). — P. 564-570.
21. Di Ciaula A., Covelli M., Berardino M., et al. Gastrointestinal symptoms and motility disorders in patients with systemic scleroderma // *BMC Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 8. — P. 7.
22. Florica B., Aghdassi E., Su J. et al. Peripheral neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2011. — Vol. 41. — P. 203-211.
23. Genta M.S., Genta R.M., Gabay C. Systemic rheumatoid

- vasculitis: a review // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2006. — Vol. 36. — P. 88-98.
24. Gorson K.C. Vasculitic neuropathies: an update // *Neurologist.* — 2007. — Vol. 13 (1). — P. 12-19.
  25. Gorson K.C., Ropper A.H. Positive salivary gland biopsy, Sjögren syndrome, and neuropathy: Clinical implications // *Muscle Nerve.* — 2003. — Vol. 28. — P. 553-560.
  26. Greco A., De Virgilio A., Rizzo M.I. et al. Microscopic polyangiitis: Advances in diagnostic and therapeutic approaches // *Autoimmun Rev.* — 2015. — Vol. 14 (9). — P. 837-844.
  27. Gwathmey K.G., Burns T.M., Collins M.P., Dyck P.J. Vasculitic neuropathies // *Lancet Neurol.* — 2014. — Vol. 13 (1). — P. 67-82.
  28. Hadden R.D., Collins M.P., Živković S.A. et al. Vasculitic peripheral neuropathy: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunisation safety data // *Vaccine.* — 2017. — Vol. 35 (1). — P. 1567-1578.
  29. Hernandez-Rodriguez J., Alba M., Prieto-Gonzalez S., Cid M. Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa // *J. Autoimmun.* — 2014. — Vol. 48-49. — P. 84-89.
  30. Imboden J.B. Involvement of the peripheral nervous system in polyarteritis nodosa and antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 2017. — Vol. 43 (4). — P. 633-639.
  31. 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. — Vol. 17 (2). — P. 108-114.
  32. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides // *Arthritis Rheum.* — 2013. — Vol. 65 (1). — P. 1-11.
  33. Lacomis D., Živkovic S.A. Approach to vasculitic neuropathies // *J. Clin. Neuromusc. Dis.* — 2007. — Vol. 9. — P. 265-276.
  34. Locht H., Skogh T., Wiik A. Characterisation of auto-antibodies to neutrophil granule constituents among patients with reactive arthritis, rheumatoid arthritis, and ulcerative colitis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2000. — Vol. 59. — P. 898-903.
  35. Lopate G., Pestronk A., Al-Lozi M. et al. Peripheral neuropathy in an outpatient cohort of patients with Sjögren's syndrome // *Muscle Nerve.* — 2006. — Vol. 33. — P. 672-676.
  36. Mori K., Iijima M., Koike H. et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy // *Brain.* — 2005. — Vol. 128. — P. 2518-34.
  37. Mouthon L., Dunogue B., Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome) // *J. Autoimmun.* — 2014. — Vol. 48-49. — P. 99-103.
  38. Muramatsu K., Tanaka H., Taguchi T. Peripheral neuropathies of the forearm and hand in rheumatoid arthritis: diagnosis and options for treatment // *Rheumatol. Int.* — 2008. — Vol. 28. — P. 951-957.
  39. Noel N., Drier A., Wechsler B. et al. Neurological manifestations of Behcet's disease // *La Revue de Medecine Interne.* — 2013. — Vol. 35 (2). — P. 112-120.
  40. Ohyama K., Koike H., Iijima M. et al. IgG4-related neuropathy: a case report // *JAMA Neurol.* — 2013. — Vol. 70. — P. 502-505.
  41. Poncelet A.N., Connolly M.K. Peripheral neuropathy in scleroderma // *Muscle Nerve.* — 2003. — Vol. 28. — P. 330-335.
  42. Rafai M., Fadel H., Boulaajaj F., et al. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus with epineural vasculitis and antiphospholipid antibodies // *Rev. Neurol.* — 2007. — Vol. 163. — P. 103-106.
  43. Ramos-Casals M., Stone J.H., Cid M.C., Bosch X. The cryoglobulinaemias // *Lancet.* — 2012. — Vol. 379. — P. 348-360.
  44. Suppiah R., Hadden R.D.M., Batra R. et al. European Vasculitis Study Group. Peripheral neuropathy in ANCA-associated vasculitis: outcomes from the European Vasculitis Study Group trials // *Rheumatology.* — 2011. — Vol. 50. — P. 2214-2222.
  45. Trejo O., Ramos-Casals M., Garc'ia-Carrasco M. et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center // *Medicine (Baltimore).* — 2001. — Vol. 80. — P. 252-262.
  46. Uceyler N., Geng A., Reiners K. et al. Nonsystemic vasculitic neuropathy: single-center follow-up of 60 patients // *J. Neurol.* — 2015. — Vol. 262. — P. 2092-2100.
  47. Vital A., Lagueny A., Ferrer X. et al. Sarcoid neuropathy: clinico-pathological study of 4 new cases and review of the literature // *Clin. Neuropathol.* — 2008. — Vol. 27. — P. 96-105.
  48. Voskuyl A.E., Hazes J.M., Zwinderman A.H. et al. Diagnostic strategy for the assessment of rheumatoid vasculitis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — Vol. 62. — P. 407-413.
  49. Vrancken A.F., Said G. Vasculitic neuropathy // *Handb. Clin. Neurol.* — 2013. — Vol. 115. — P. 463-483.
  50. Yokoi S., Kawagashira Y., Ohyama K. et al. Mononeuritis multiplex with tumefactive cellular infiltration in a patient with reactive lymphoid hyperplasia with increased immunoglobulin G4-positive cells // *Hum. Pathol.* — 2014. — Vol. 45. — P. 427-430.

Надійшла до редакції 18.03.2019 року

## PERIPHERAL VASCULAR NEUROPATHY WITH SYSTEMIC AND NON-SYSTEMIC VASCULITIS: CLINICAL AND DIAGNOSTIC PARALLELS

I.Yu. Golovach, Ye.D. Yehudina

### Abstract

Vasculitis of medium-sized and small vessels commonly affects peripheral nerves and can occur in context of a systemic vasculitis with multiorgan involvement or a nonsystemic vasculitis limited to the peripheral nervous system. Typically, vasculitic neuropathies tend to be lower extremity predominant and to cause distal symptoms and signs that include pain, weakness, and sensory loss in the distribution of a named nerve followed by involvement of additional nerves in a stepwise fashion over weeks to months. Diagnostic evaluation should focus on signs and symptoms indicative of an underlying systemic vasculitis, although when neuropathy is the initial manifestation of the vasculitis and/or there is no definitive evidence of vasculitis elsewhere, then nerve biopsy is needed for diagnosis. Prompt recognition of these clinical and pathological features is important to better recognize and more effectively treat patients with peripheral nerve vasculitis.

**Keywords:** vasculitic neuropathy, systemic vasculitis, nonsystemic vasculitic neuropathy, diagnostic.

Міжнародна ювілейна конференція  
**10 РОКІВ МЕДИЦИНИ БОЛЮ В УКРАЇНІ**

Київ  
**6-8 липня 2019**

Деталі на [pan.ac/ta10](http://pan.ac/ta10)







# PainControl

МИСТЕЦТВО КОНТРОЛЮВАТИ БІЛЬ

Івано- Франківськ	Запоріжжя	Полтава	Дніпро	Вінниця
<b>25</b>	<b>15</b>	<b>5</b>	<b>24</b>	<b>24</b>
січня	березня	квітня	квітня	травня

Реєструйтесь на [pan.ac/tapc](http://pan.ac/tapc)



Реєструйтеся на сайті:  
[www.chil.com.ua](http://www.chil.com.ua)

## XII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС «ЛЮДИНА ТА ЛІКИ» - УКРАЇНА 2019

**27–28 м.Київ**  
березня «Президент-Готель»  
вул. Госпітальна, 12

24 травня м. Чернівці  
Готель «Буковина»,  
вул.Головна, 141

11-13 вересня м. Дніпро  
КДЦ «МЕНОРА»,  
вул.Шолом-Алейхема, 4/26

4-5 жовтня м. Одеса  
Медичний Дім «ODREX»,  
вул.Розкидайлівська, 69/71

18 жовтня м. Львів  
Готель «ТАУРУС»,  
пл.Князя Святослава, 5

7-8 листопада м. Запоріжжя  
«Славутич Арена»,  
вул.Лобановського, 21

28-29 листопада м. Харків  
«Прем'єр Палац Готель Харків»,  
пр.Незалежності, 2

Оргкомітет:  
ТОВ «НЬЮ ВІВО»  
вул. С.Петлюри, 13/135, оф. 23  
тел./факс: + 38 044 287 07 20  
e-mail: [office@newvivo.com.ua](mailto:office@newvivo.com.ua)

