

Систематизация и диагностика васкулитов

Михаил Николаевич Валивач
Павлодарский областной диагностический центр

2015

Предварительные замечания

- Это второе занятие по расстройствам микроциркуляции.
- Мы не будем касаться симптомов васкулитов, так как рассмотрели их на первом занятии.
- Для того, чтобы освежить в памяти симптомы, войдите в [youtube.com](https://www.youtube.com) и наберите «**валивач проявления васкулитов**». Это короткий ролик для больных, но в нем много иллюстраций.
- Справочный материал по всем лекциям можно скачать, зайдя в [google.kz](https://www.google.kz) по ключевым словам «**валивач шпаргалка по васкулитам и псевдоваскулитам**»



Предварительные замечания

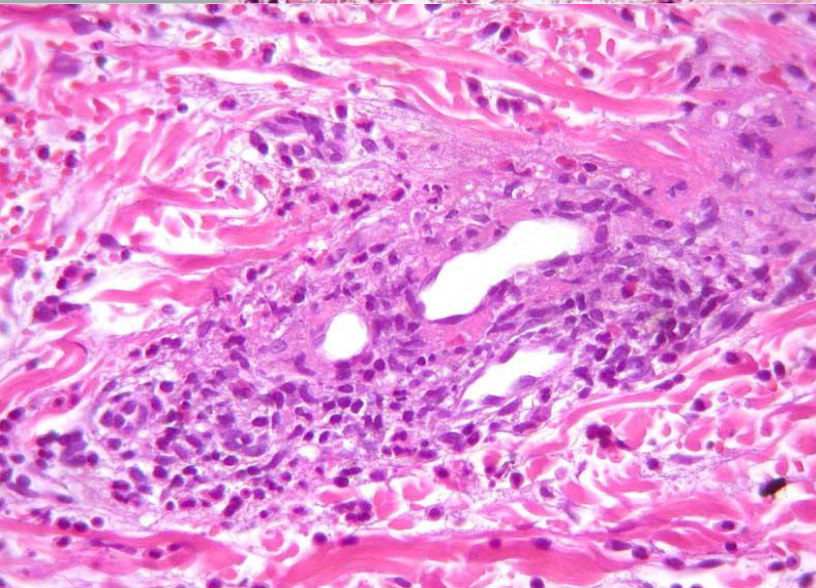
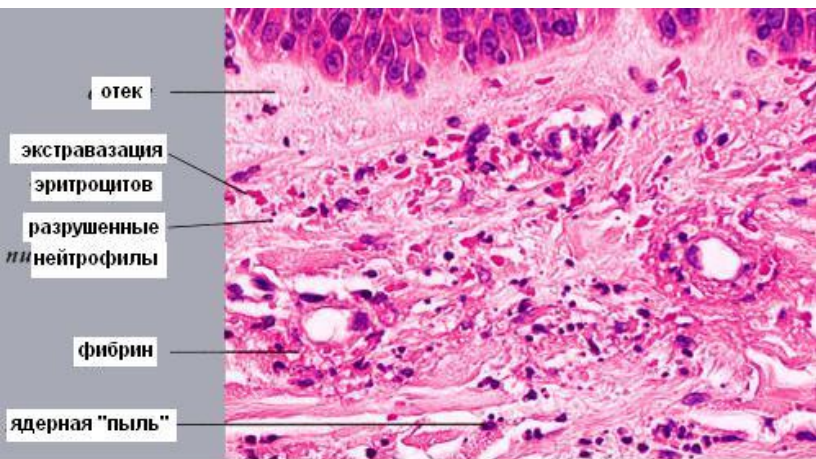
- Мы будем разбирать большой и сложный материал.
- Для того, чтобы в последующем вы могли в нем ориентироваться в целях практической диагностики, мы составили несколько справочных таблиц.
- Мы рекомендуем вам заранее распечатать эти таблицы и знакомиться с ними во время этой лекции.
- Чтобы скачать данный материал, войдите в [google.kz](https://www.google.kz) и в поисковой строке наберите «[валивач шпаргалка по васкулитам и псевдоваскулитам](#)». Распечатайте на двух

Васкулиты

- Васкулиты – это воспалительные заболевания сосудов.
- Васкулиты обычное проявление ДЗСТ и аутоиммунных болезней. Такие васкулиты называют вторичными.
- Если васкулит не сопровождается проявлениями ДЗСТ и аутоиммунных болезней, то его называют первичным.
- Данное сообщение посвящено первичным васкулитам.

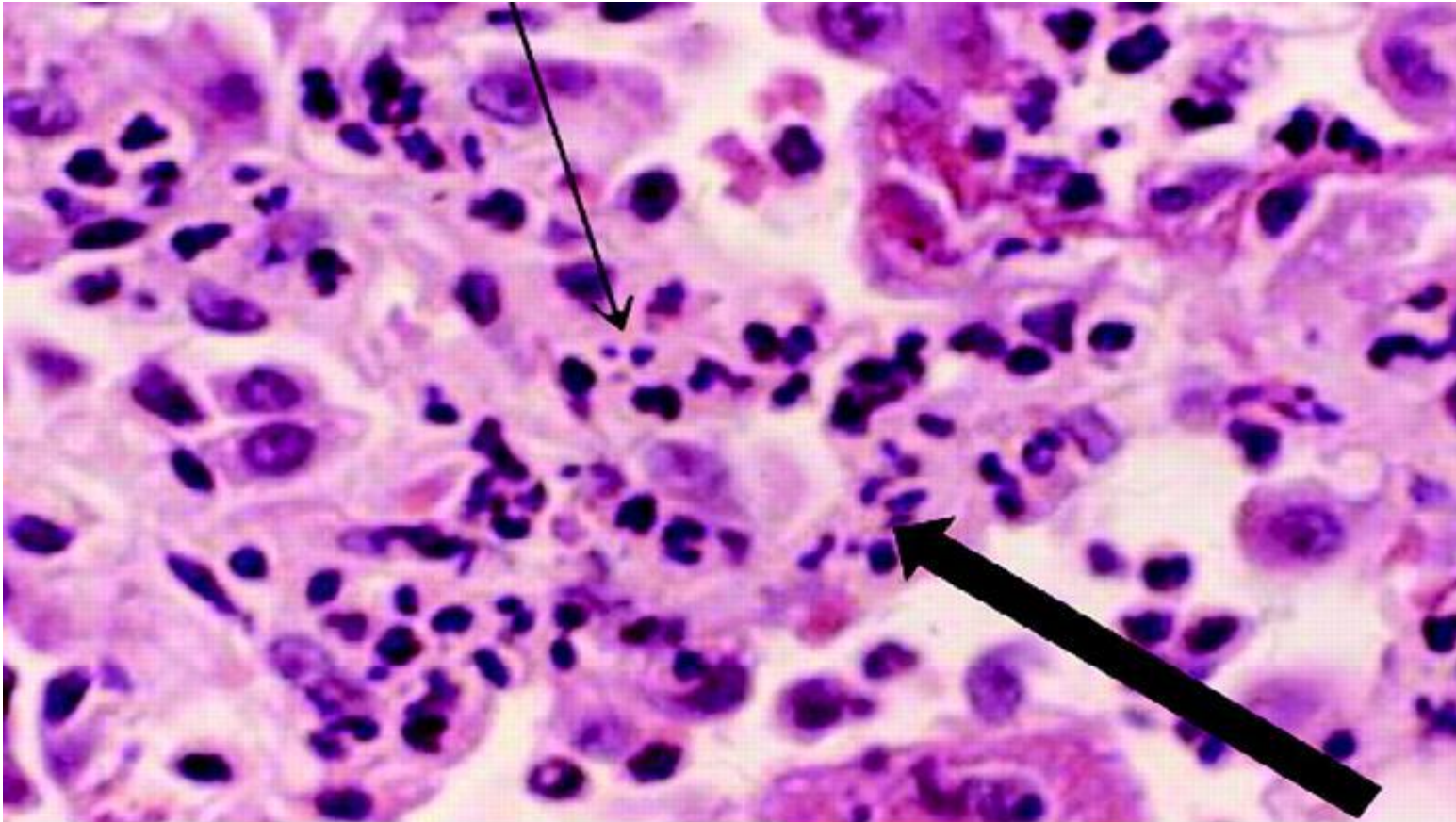


Единственным прямым методом диагностики васкулита является биопсия с гистологическим исследованием.



- Гистологические критерии:
- Периваскулярная (ангиоцентрическая) воспалительная инфильтрация.
- Признаки повреждения сосудистой стенки (некроз, кровоизлияния, изменение архитектурных пропорций, некроз или атрофия кровоснабжаемых участков).

Пример нейтрофильного инфильтрата



- Нейтрофилы и фрагменты их распада
 - ▶ (лейкоцитокласис) – ядерная «пыль»
-

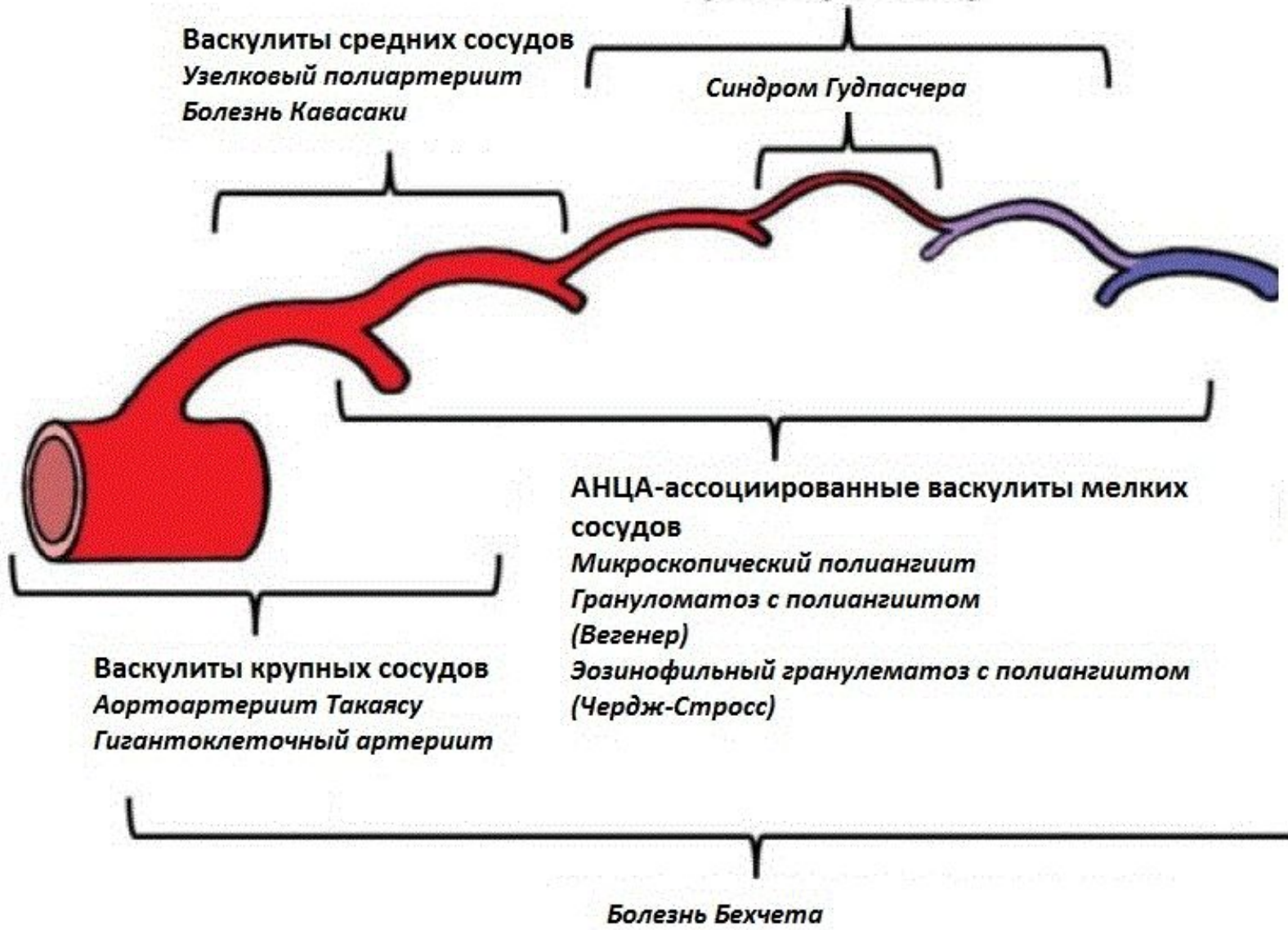
Васкулиты систематизируют на основе:

- Размеры пораженных сосудов (мелкие, средние, крупные).
 - Причинных механизмов воспаления (АНЦА, иммунные комплексы, анти-GBM).
 - Особых вторичных воспалительных реакций (гранулематозные и эозинофильные).
 - Распределения васкулита по органам (моноорганные, полиорганные, характерные типы распределения).
 - Тяжести поражения сосудов (некротизирующие васкулиты, геморрагические, уртикарные).
 - Тяжести общевоспалительных реакций (лихорадка, похудание).
 - Возраста начала заболевания.
-



Классификация васкулитов по размеру сосудов и патогенетическим механизмам

Иммунокомплексные васкулиты мелких сосудов
Парапротеинемические васкулиты
IgA васкулит (Шенлейн-Генох)
Гипокомплементемический васкулит
Гиперчувствительный васкулит



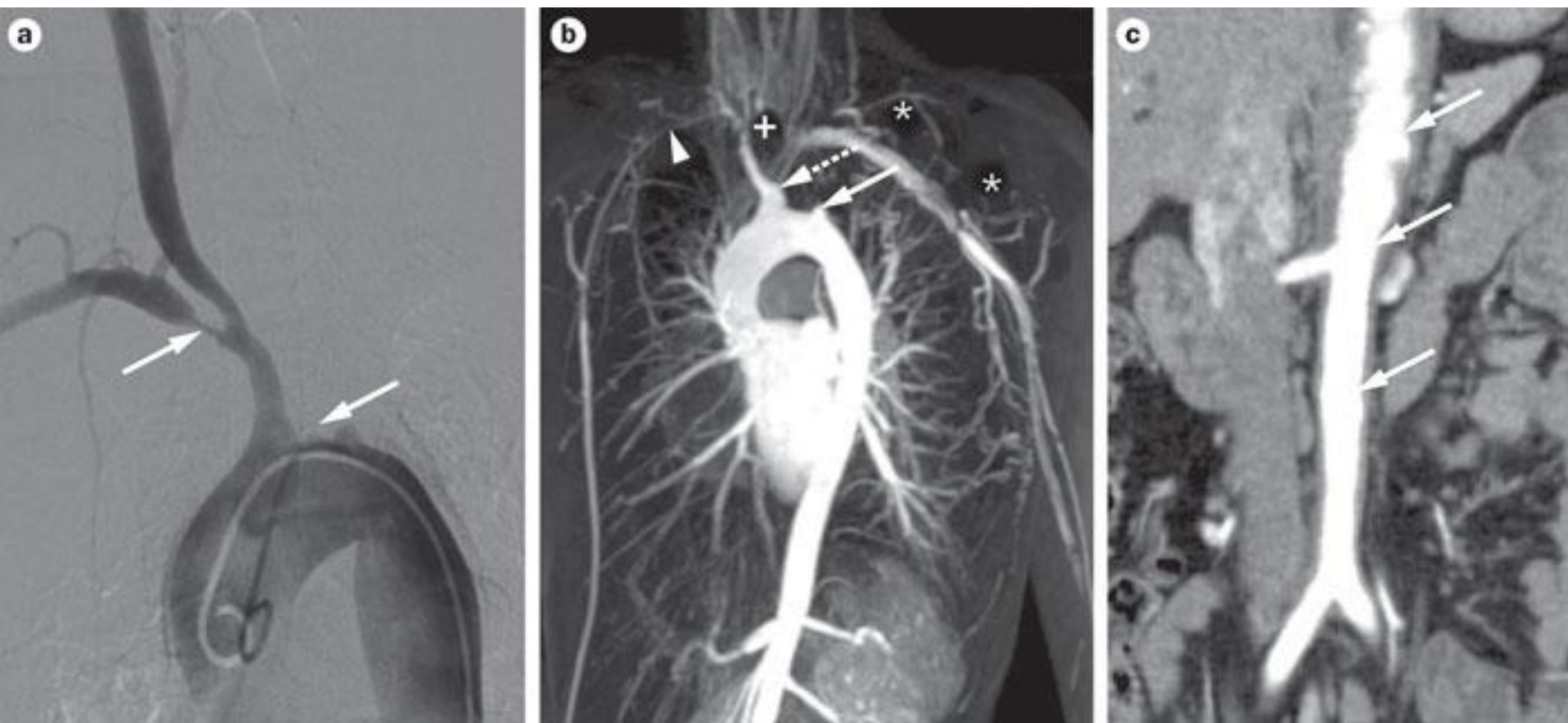
Как определить калибр пораженных сосудов?

- **Гистологическое исследование: Доступны только мелкие сосуды и в виде исключения средние.**
- **Методы ангиографии и УЗИ: доступны крупные и средние сосуды.**
- **Клинические проявления.**

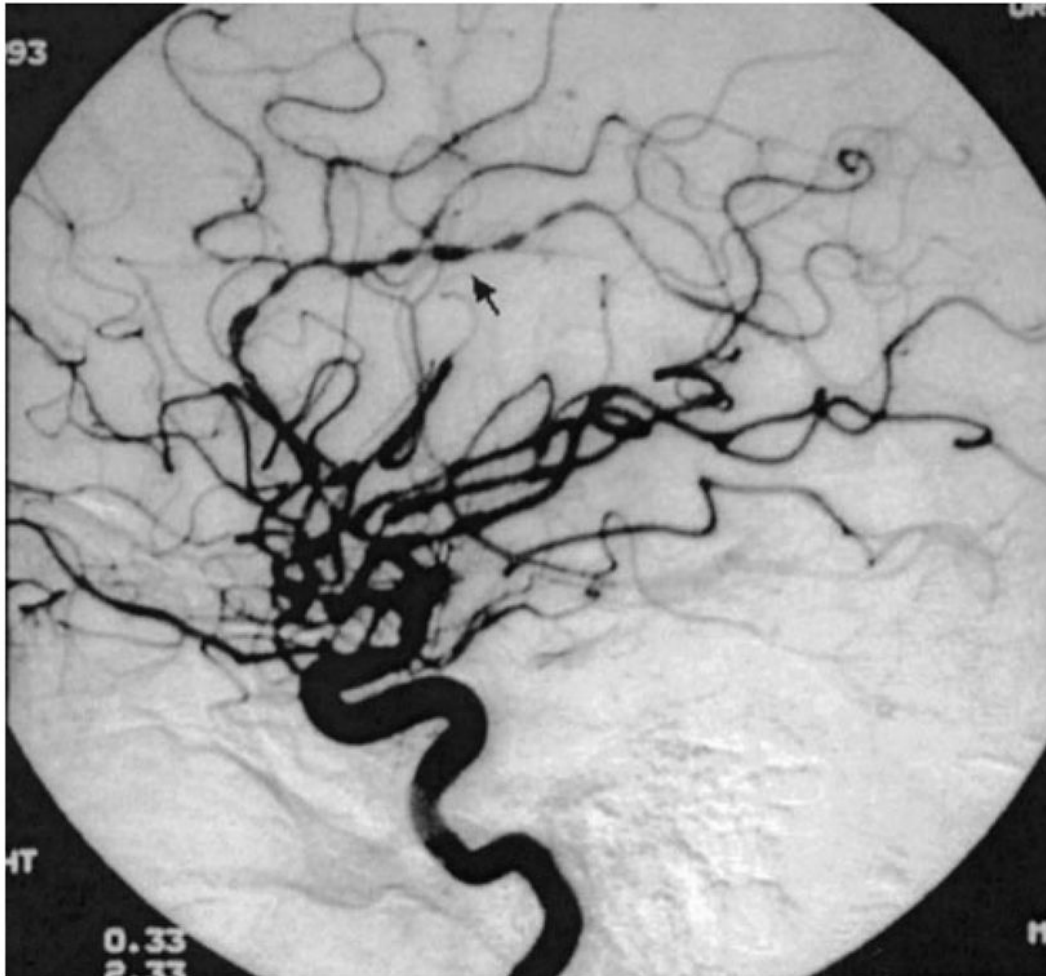
- **На практике используется сочетание этих методов.**



КТ. Васкулит крупных сосудов



Ангиографическая картина васкулита среднего калибра



- Васкулит ЦНС.
- Аневризмы в форме четок (бус)

Почечные артерии



Мезентериальные артерии



Васкулиты средних сосудов

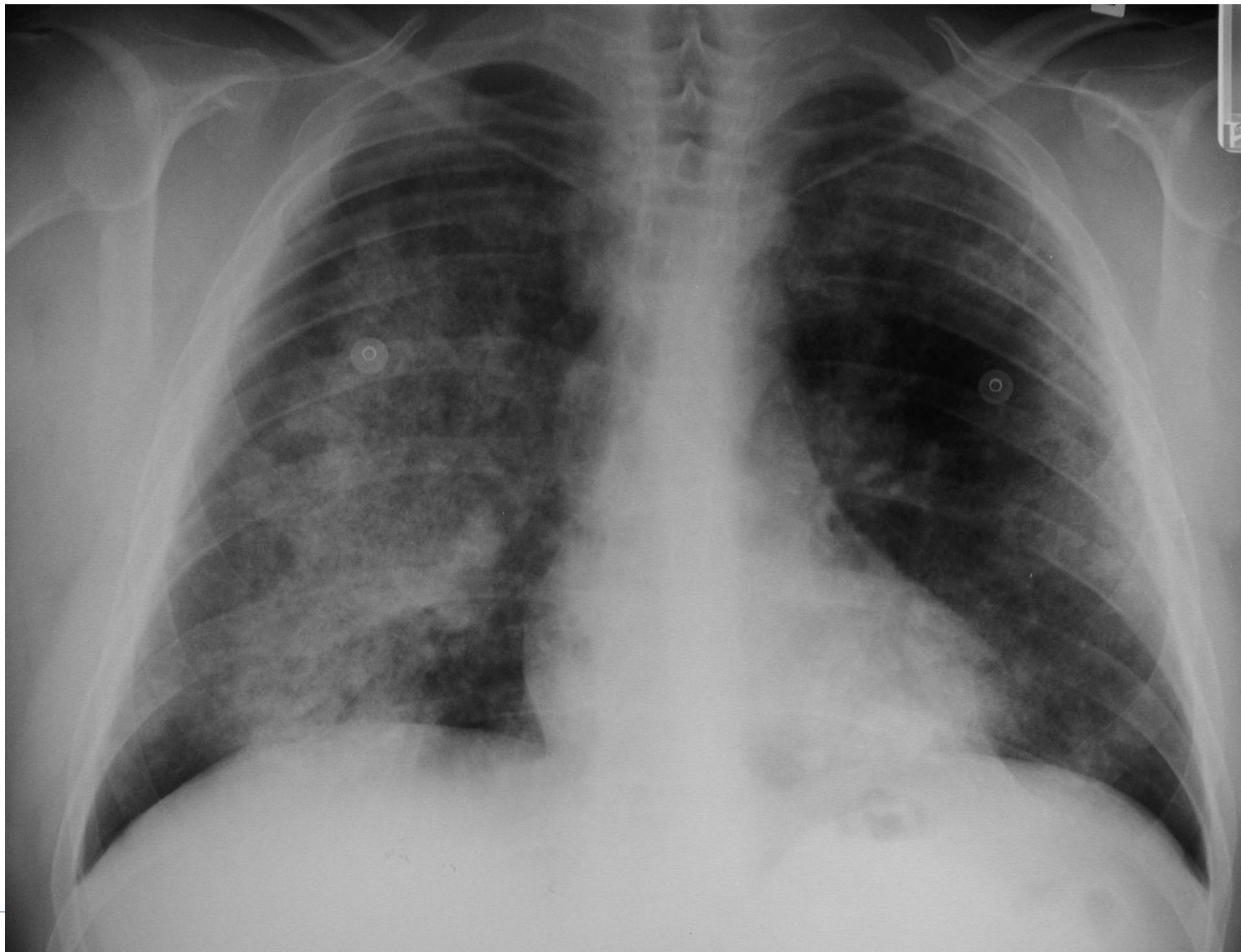
Коронарные артерии



Печеночные артерии



Васкулит мелких сосудов легких похож на пневмонию



Калибр васкулита и клинические проявления

	Мелкие сосуды	Средние сосуды	Крупные сосуды
Кожа	Стойкая возвышенная эритема (макулопапулезная сыпь). Пальпируемая пурпура. Эрозии, поверхностные язвы и корки. Белая атрофия	Сетчатая мраморность Некрозы, в том числе дистальные, язвы.	Цианоз Изменения цвета конечностей
ЖКТ	Воспаление и эрозии слизистых ЖКТ кровотечения	Боли в животе Прободения кишок. Аневризмы.	Боли в животе после еды +_ после дефекации (брюшная жаба). Инфаркты кишок.
Легкие	Облаковидные тени (как при пневмонии)	Клиновидные тени (как при ТЭЛА)	Ослабление легочного рисунка. Дыхательная недостаточность.
Почки	Гематурия с эритроцитарными цилиндрами. Протеинурия. Ренопаренхиматозная артериальная гипертензия.	Гематурия без эритроцитарных цилиндров Тупая боль. Вазоренальная и ренопаренхиматозная гипертензия. Аневризмы.	Вазоренальная гипертензия Нет гематурии и протеинурии
Нервная система	Очаги в головном мозге не соответствующие сосудистым бассейнам. Поли- и мононейропатии.	Очаги в головном мозге, соответствующие сосудистым бассейнам или сегментам этих бассейнов. Аневризмы.	Признаки поражения общих, наружных и внутренних сонных или позвоночных артерий.
Мышцы	Миалгии	Миалгии	Перемежающаяся хромота

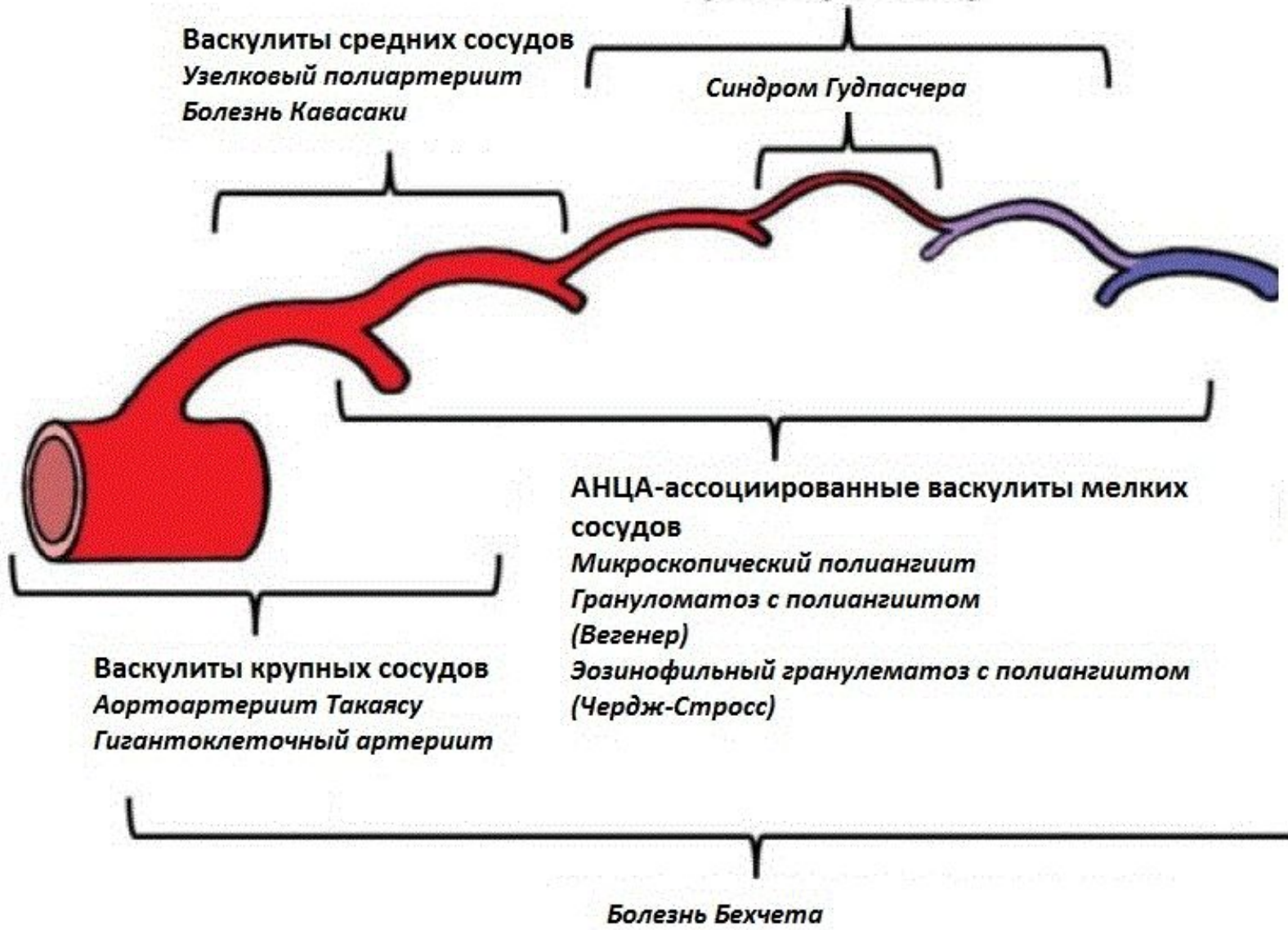
Причины воспаления:

- Отложение иммунных комплексов.
- Антитела против базальной мембраны капилляров. Синдром Гудпасчера.
- Антинейтрофильные цитоплазматические антитела.
- Инфекции эндотелия. Примечание: Чтобы не вносить путаницу в исторически сложившиеся классификации целесообразно называть эти болезни эндотелиитами и не включать их в васкулиты.

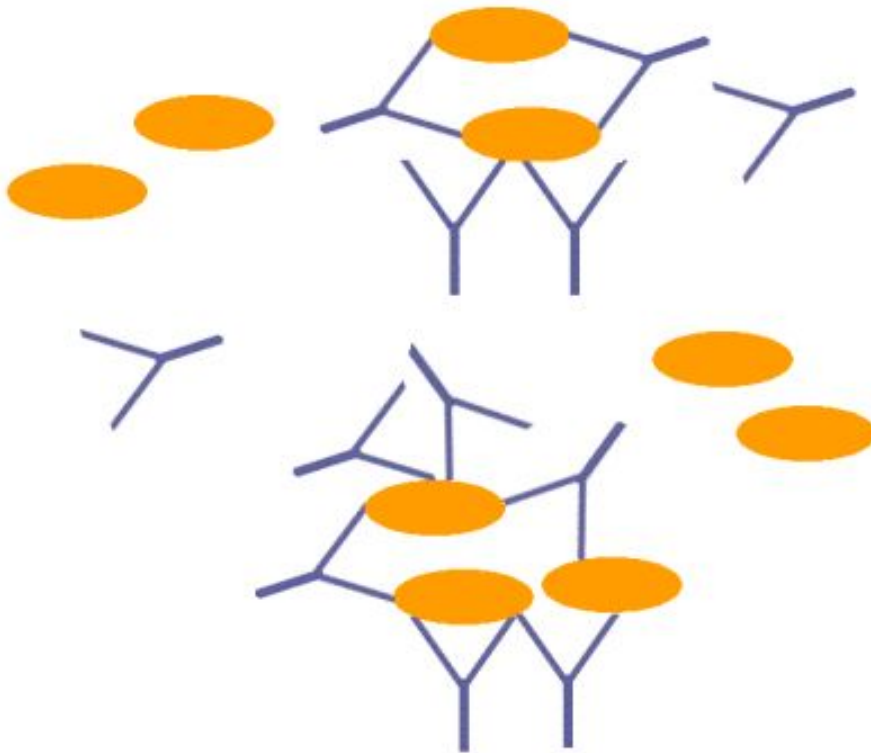


Классификация васкулитов по размеру сосудов и патогенетическим механизмам

Иммунокомплексные васкулиты мелких сосудов
Парапротеинемические васкулиты
IgA васкулит (Шенлейн-Генох)
Гипокомплементемический васкулит
Гиперчувствительный васкулит



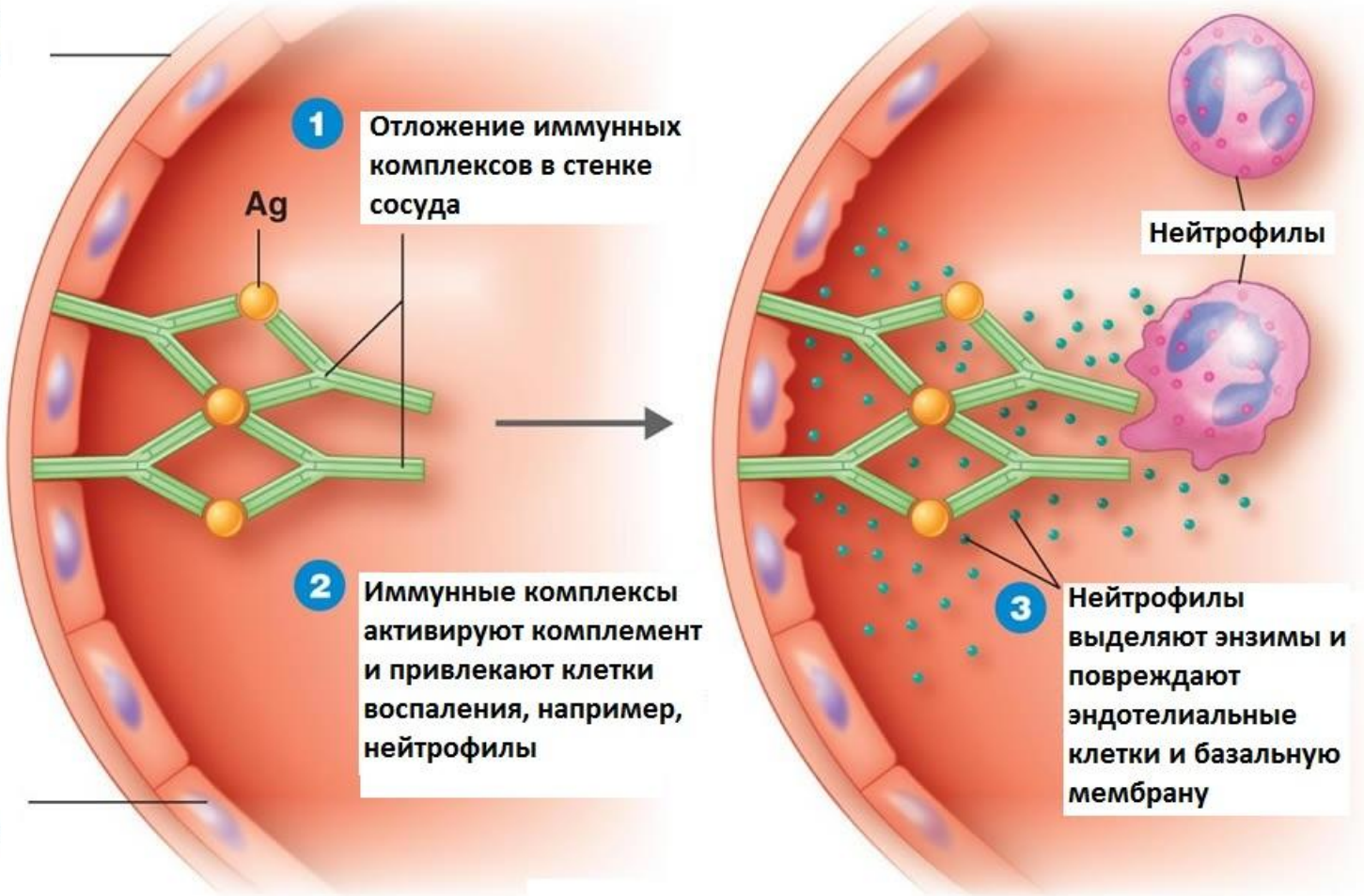
Иммунные комплексы



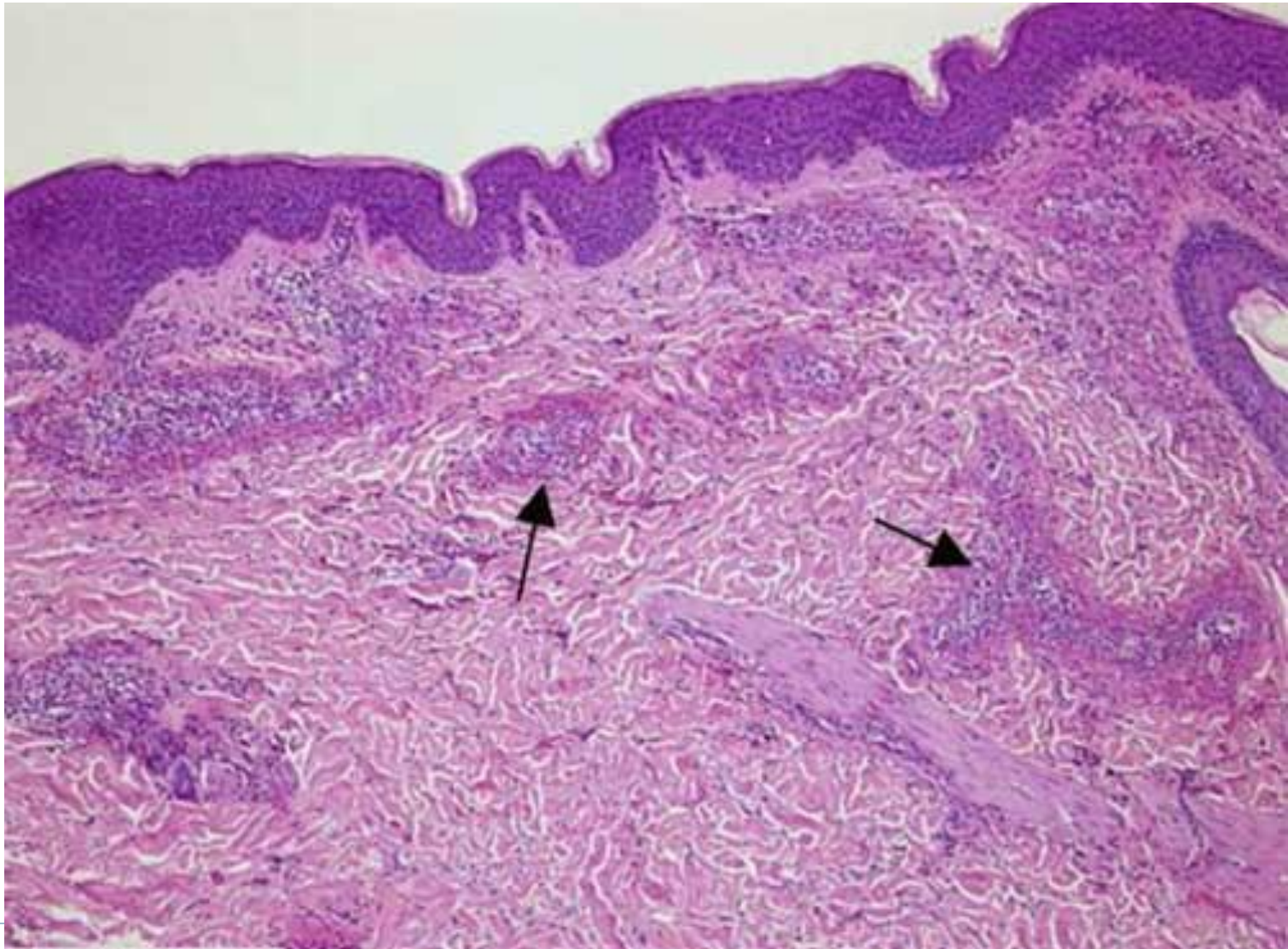
- Комплексы антиген-антитело
- Возможные антигены: бактерии, грибы, паразиты, вирусы и продукты их жизнедеятельности, пищевые продукты и лекарства, аутоантигены
- Антитела: IgG, IgM, IgA

ИК откладываются в стенках сосудов

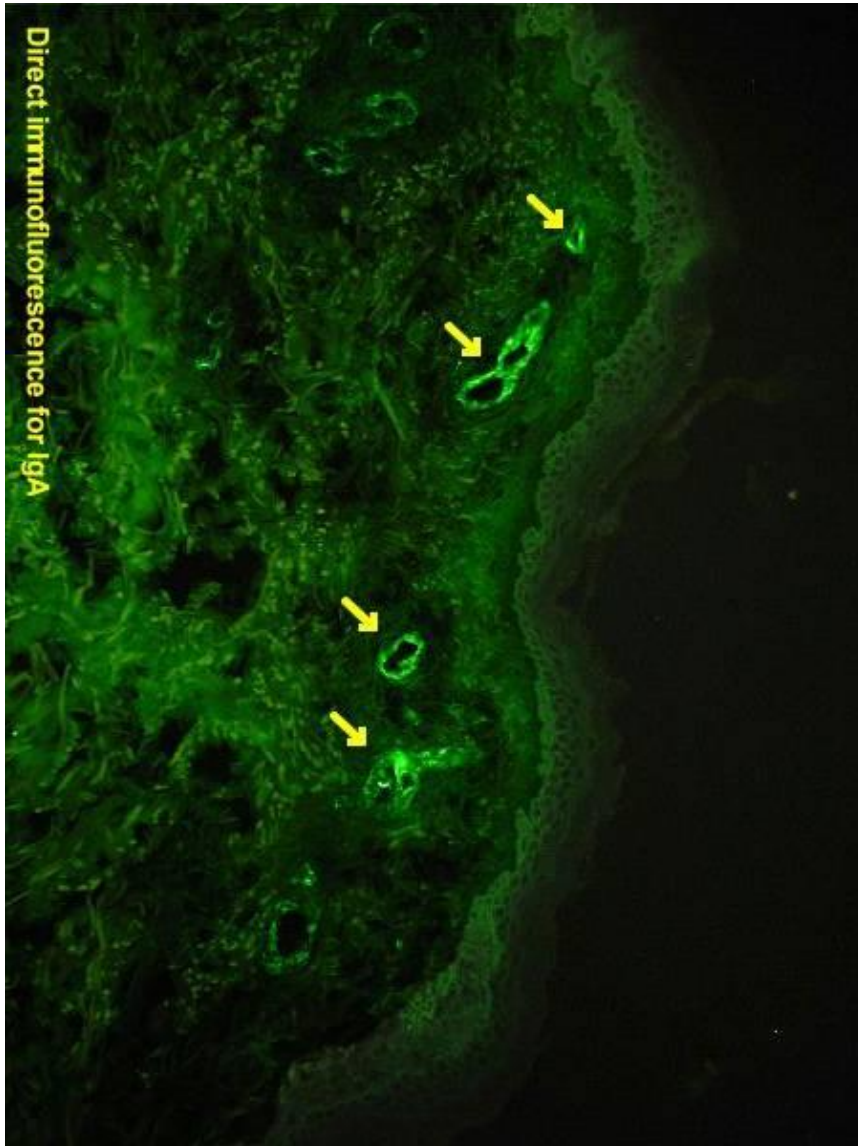
Базальная мембрана сосуда



Гистологическая картина васкулита



Отложение ИК в стенках сосудов



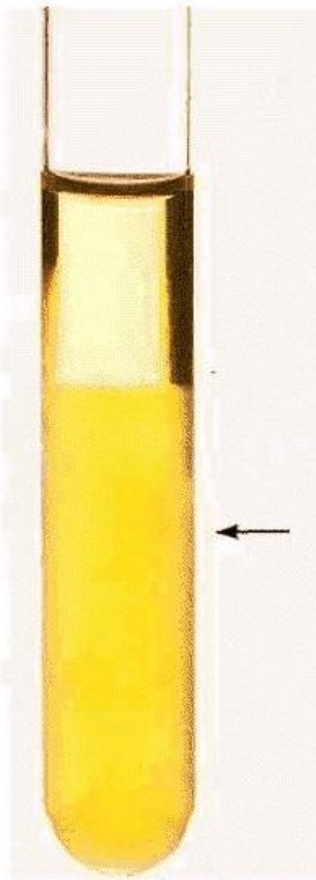
- Отложение иммунных комплексов определяются по иммунофлуоресцентному окрашиванию на
- IgG
- IgM
- IgA

Иммунные комплексы при парапротеинемиях

- Парапротеинемии – это присутствие в крови аномальных иммуноглобулинов, которые способны агрегироваться и вести себя как иммунные комплексы:
- Криоглобулины (агрегация при $t < +37C$)
- Моноклональные гаммопатии (примечание: часть МГ имеет свойства криоглобулинов).
- Парапротеины откладываются в стенках сосудов и вызывают такие же реакции, как и обычные иммунные комплексы.
- Крупные агрегаты могут также вызывать механическую эмболию мелких сосудов.



Криоглобулины



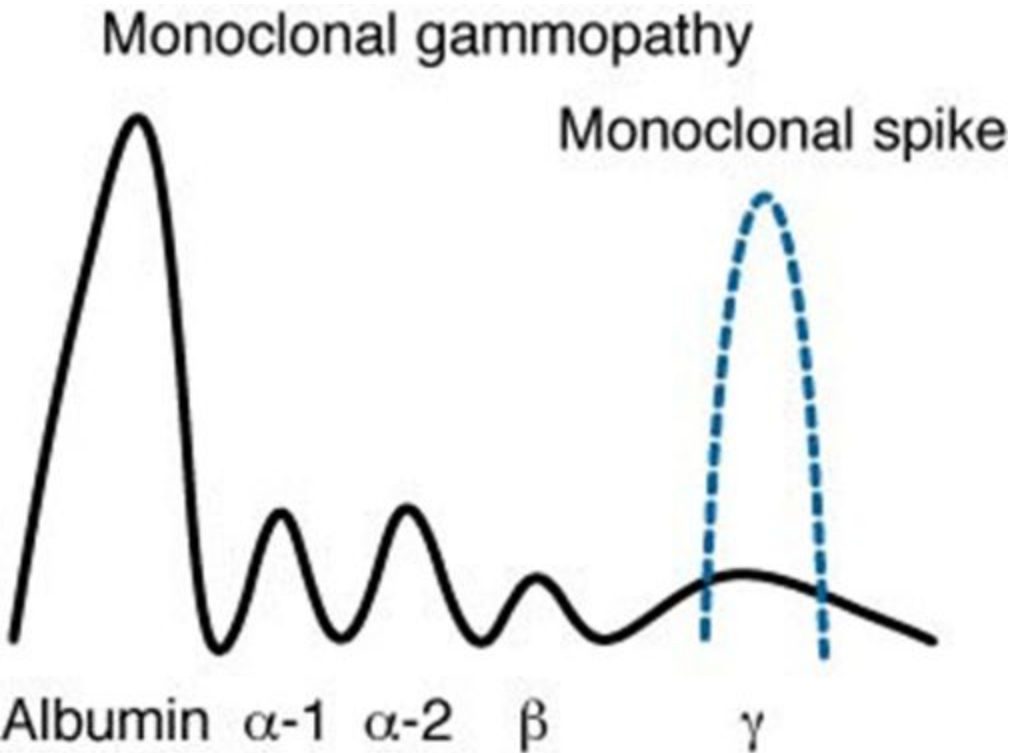
Агрегаты иммуноглобуинов, которые образуются при $t < +37C$).

Существует несколько типов, но это отдельная тема.

Могут быть связаны с моноклональными гаммопатиями и ревматоидным фактором.



Моноклональные гаммопатии



- Моноклональные иммуноглобулины вырабатываются моноклоном В-лимфоцитов (плазмацитов).
- Это могут быть плазмочитарные лимфомы, лейкозы и предлейкозные состояния.
- При обнаружении МГ – обязательное обследование у гематолога.

Болезни тяжелых и легких цепей

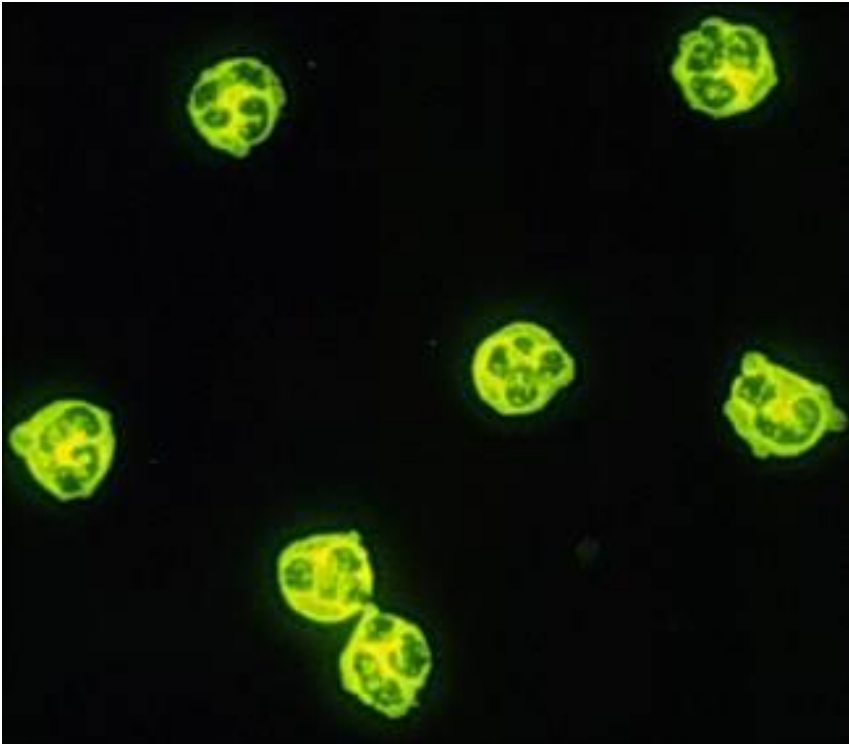


- Моноклональная гаммопатия может быть представлена как полноценными молекулами иммуноглобулина, так и их фрагментами (болезни тяжелых и легких цепей).

Синдром Гудпасчера



Причины васкулитов: АНЦА



- Аутоантитела против нейтрофилов – антинейтрофильные цитоплазматические антитела.
- Их обнаруживают методом непрямой иммунофлюоресценции и или методом ИФА

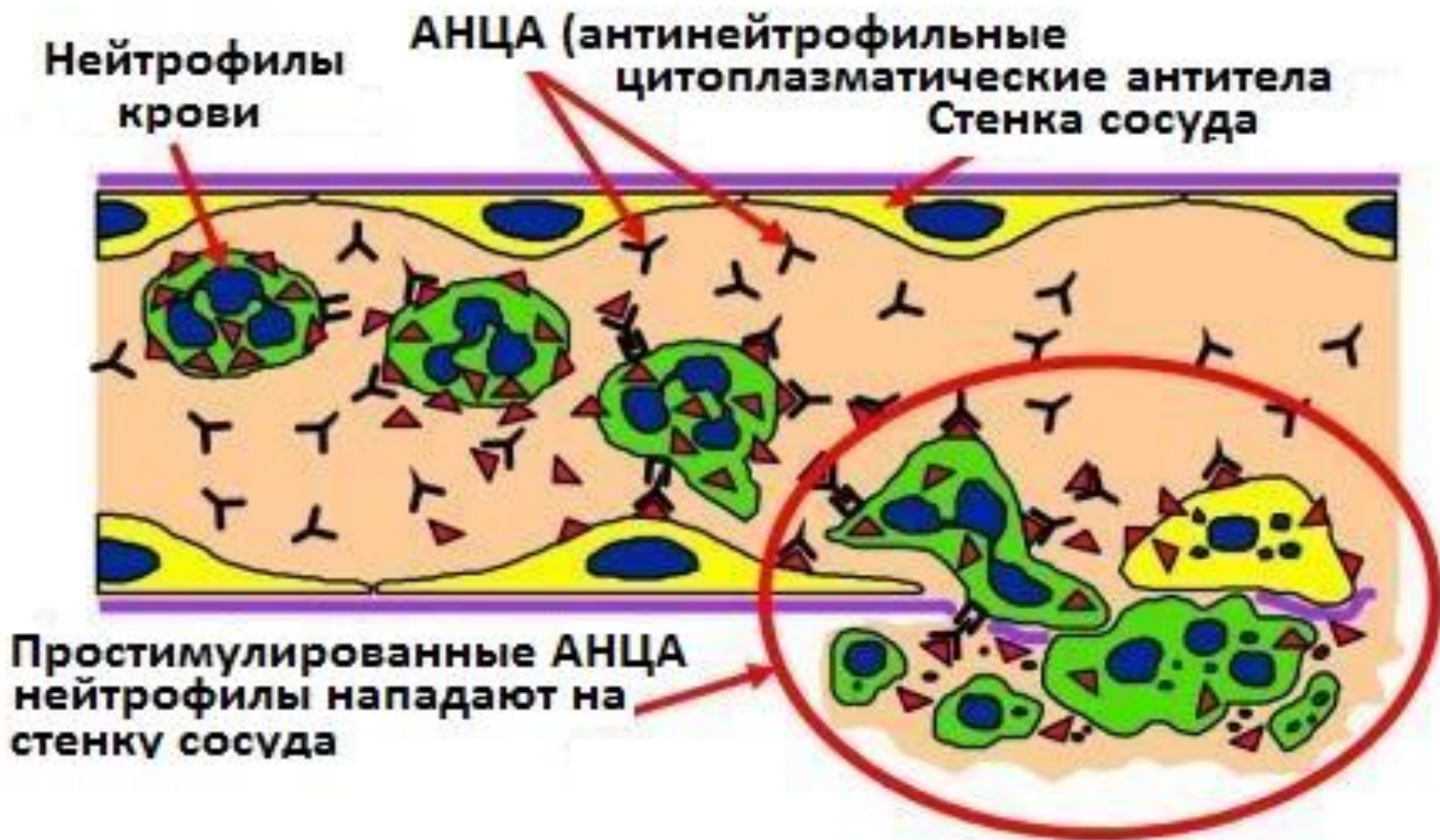


АНЦА

- Это аутоантитела против антигенов, содержащихся в цитоплазме нейтрофилов.
- Антигенами являются два энзима: протеиназа-3 и миелопероксидаза.
- Антитела против миелопероксидазы называют р-АНЦА, а антитела против протеиназы-3 – с-АНЦА.
- АНЦА не повреждают, а стимулируют нейтрофилы.
- Активированные нейтрофилы нападают на стенки мелких сосудов и развивается васкулит.



Патогенез АНЦА-ассоциированного васкулита

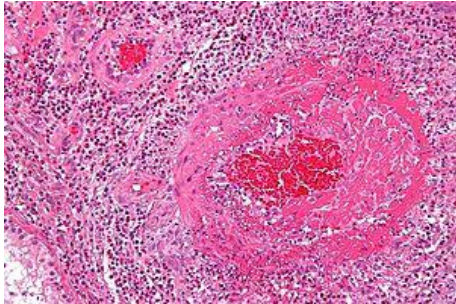


Особые вторичные воспалительные реакции

- При иммунокомплексных и АНЦА-ассоциированных васкулитах воспаление связано с нейтрофильной инфильтрацией.
- У некоторых людей после этого возникает вторичная воспалительная реакция, которая может быть:
 - - гранулематозной или
 - - эозинофильной.
- Данные реакции имеют важное значение в диагностике некоторых васкулитов.



Обнаружение эозинофильной реакции



- Гистология: периваскулярная эозинофильная гранулема

-

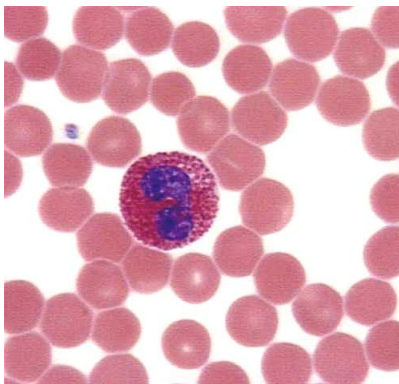
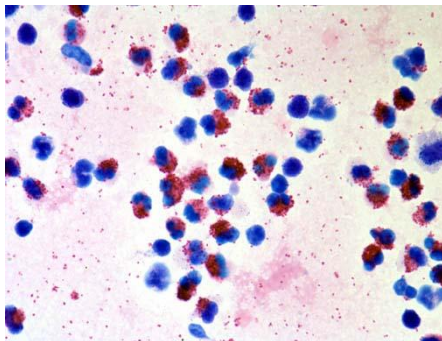
- ИЛИ

- Более 25% эозинофилов среди клеток воспаления в мокроте

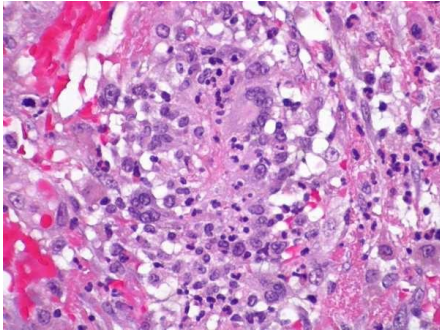
-

- ИЛИ

- Эозинофилия крови (>10%) при повторных исследованиях.



Обнаружение гранулематозной реакции



- Прямой признак: Гранулемы на гистологии
- Косвенные признаки:
 - Некрозы в верхних или нижних дыхательных путях
 - Узлы с распадом в легких

Дополнительный материал

- ▣ Мы создали виртуальную школу больных. Среди прочих занятий она содержит короткий ролик о причинах васкулитов.
- ▣ Этот ролик может оказаться также полезным для врачей, так как в короткой форме дает информацию о всех причинах васкулитов.
- ▣ Для просмотра войдите в [youtube.com](https://www.youtube.com) и наберите ключевые слова «**валивач причины васкулитов**».

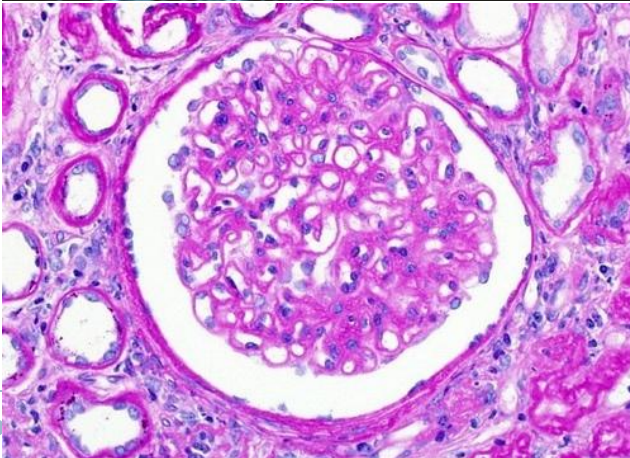
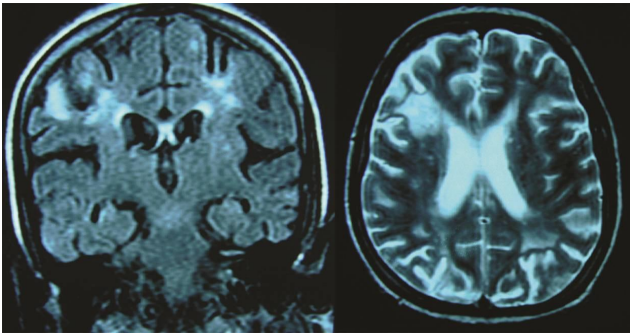


Распределение васкулитов по органам

- Один и тот же патогенетический механизм может поражать сосуды различной локализации и по современным классификациям это будет определяться как разные нозологические формы васкулитов.
- В некоторых случаях локализация более важный классификационный фактор, чем патогенетический механизм, например, болезнь Кавасаки, болезнь Бехчета и др.

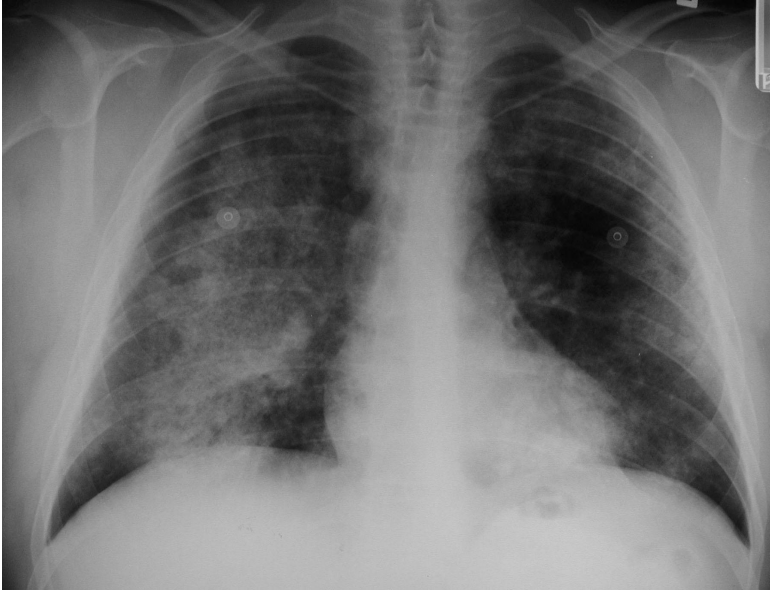


Моноорганные васкулиты, как отдельные нозологии

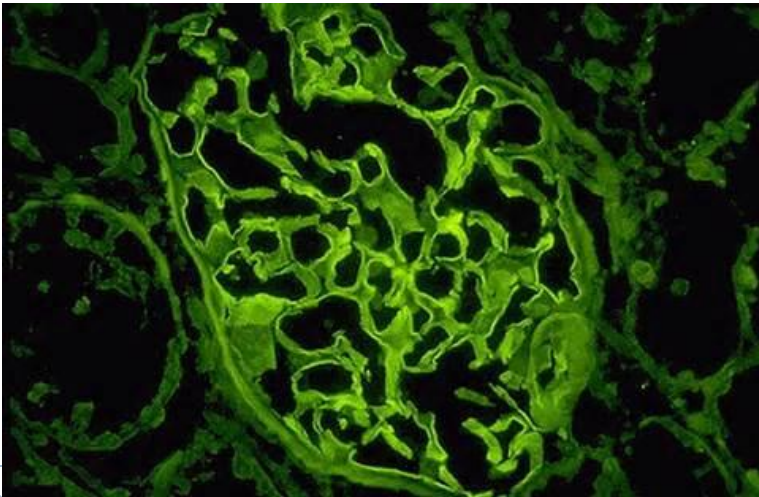


- Васкулит, ограниченный кожей. Отдельная нозология независимо от патогенеза (исключение: моноклональная гаммопатия).
- Изолированный васкулит ЦНС (исключение: моноклональная гаммопатия).
- Первичный гломерулонефрит (васкулит, ограниченный клубочками). Исключение: моноклональная

Поражение капилляров клубочков и легких



- Синдром Гудпасчера
- Аналогичная картина может быть при всех васкулитах мелких сосудов.
- При с-ме Гудпасчера в крови обнаруживают антитела против гломерулярной базальной мембраны



Локализация как обязательный диагностический критерий

□ ПРИМЕРЫ:

- При синдроме Вегенера локализация васкулита может быть самой разнообразной, но обязательно участвуют верхние и/или нижние дыхательные пути.
- При синдроме Черджа-Стросса также любая локализация, но обязательно есть бронхиальная астма.
- При синдроме Бехчета разнообразие локализаций, но обязательно слизистые, гениталии, кожа и глаза.



Васкулиты – многофакторные заболевания

- **Картина васкулита зависит от сочетания следующих независимых факторов:**
- Размер пораженных сосудов (мелкие, средние, крупные).
- Причинные механизмы воспаления (АНЦА, иммунные комплексы, анти-GBM).
- Особые вторичные воспалительные реакции (гранулематозные и эозинофильные).
- Распределение васкулита по органам (моноорганные, полиорганные, характерные типы распределения).



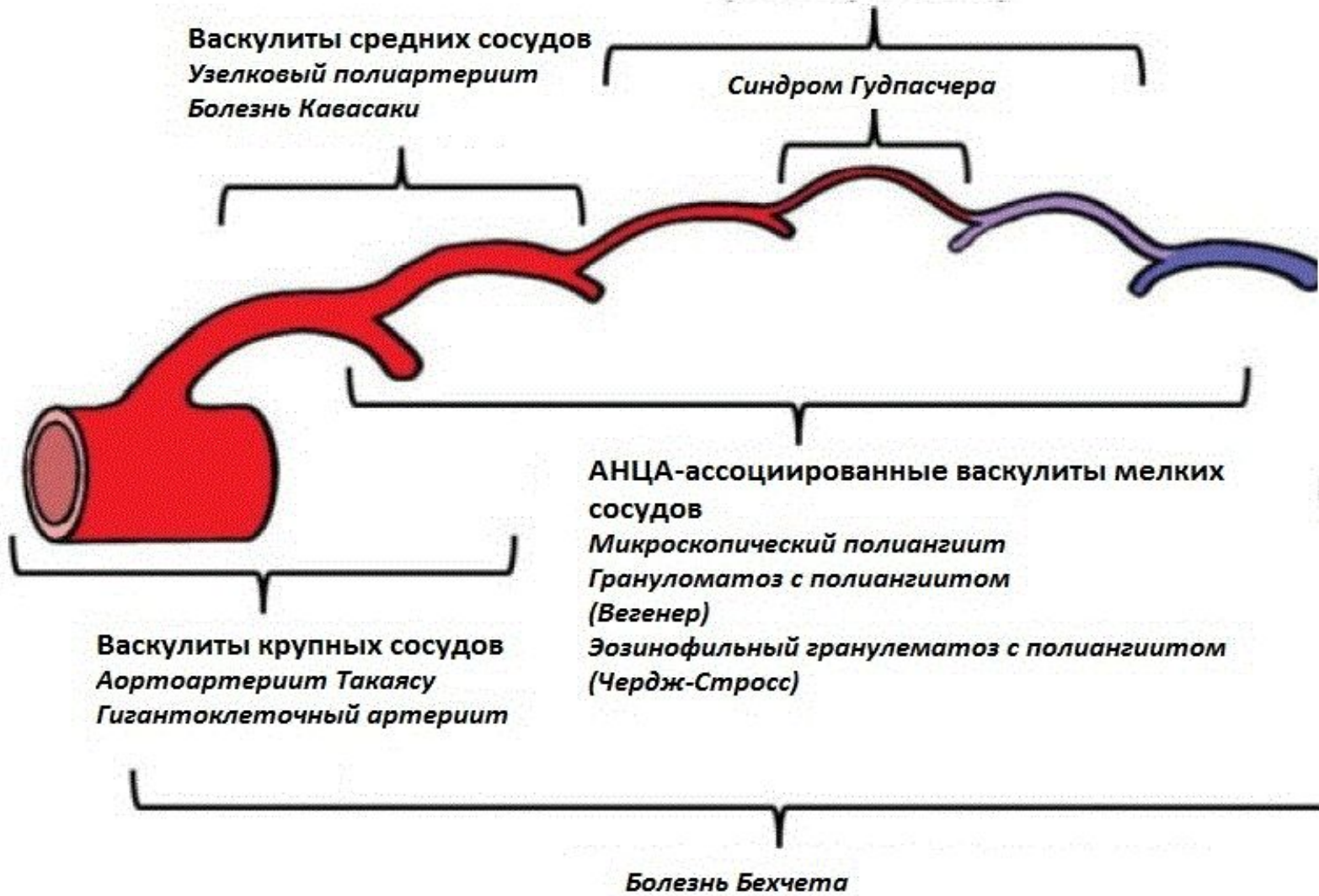
Классификации васкулитов

- В настоящее время используются следующие, частично совпадающие классификации:
 - Критерии Американской коллегии ревматологов
 - Определения консенсусной конференции Чапел-Хилл
 - Диагностическая схема EULAR (Европейская лига против ревматизма).
 - **ПРИМЕЧАНИЕ:** Данные классификации применяются для первичных васкулитов. То есть, вначале нужно исключить все ДЗСТ и другие аутоиммунные болезни.
-



Классификация васкулитов по размеру сосудов и патогенетическим механизмам

Иммунокомплексные васкулиты мелких сосудов
Парапротеинемические васкулиты
IgA васкулит (Шенлейн-Генох)
Гипокомплементемический васкулит
Гиперчувствительный васкулит



Диагностика отдельных форм васкулитов



Определения васкулитов Чапел-Хилл

- ▣ **Микроскопический полиангиит**
- ▣ Некротизирующий васкулит с отсутствием/небольшим количеством иммунных депозитов, с преимущественным поражением мелких сосудов (капилляров, венул, артериол), возможно поражение артерий мелкого и среднего калибра. Типично развитие некротизирующего гломерулонефрита. Часто присоединяется геморрагический альвеолит. Отсутствует гранулематозная воспалительная реакция.
- ▣ **Противоречия с EULAR:** не указана АНЦА-позитивность. В качестве критерия используется тяжесть поражения (некротизирующий).

Определения васкулитов Чапел-Хилл

- ▣ **Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)**
- ▣ Некротизирующее гранулематозное воспаление с вовлечением верхних и нижних дыхательных путей и некротизирующий васкулит преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра (капилляров, венул, артериол, артерий и вен). Часто развивается некротизирующий гломерулонефрит.
- ▣ **Противоречия с EULAR:** Не указана АНЦА-позитивность. В качестве критерия используется тяжесть поражения (некротизирующий).



Определения васкулитов Чапел-Хилл

- ▣ **Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Стросса)**
- ▣ Эозинофильное и гранулематозное воспаление с частым вовлечением дыхательных путей и некротизирующий васкулит преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра. Ассоциируется с бронхиальной астмой и эозинофилией. АНЦА наиболее часто определяются при наличии гломерулонефрита.
- ▣ **Противоречия с EULAR:** В качестве критерия используется тяжесть поражения (некротизирующий).



Определения васкулитов Чапел-Хилл

- ▣ **Пурпура Шёнляйна-Геноха:**
- ▣ васкулит с преимущественными IgA-депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы), для которого типично вовлечение кожи, кишечника и клубочков почек, нередко сочетается с артралгиями или артритом.
- ▣ **Противоречия с EULAR:** Нет противоречий



Определения васкулитов Чапел-Хилл

- ▣ **Эссенциальный криоглобулинемический васкулит:**
- ▣ васкулит с криоглобулиниммунными отложениями, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы и артериолы) преимущественно кожи и клубочков почек и ассоциированный с наличием криоглобулинов в сыворотке крови.
- ▣ **Противоречия с EULAR:** Нет противоречий



Определения васкулитов Чапел-Хилл

- ▣ **В определениях не отражены следующие васкулиты мелких сосудов:**
- ▣ **Гиперчувствительный васкулит** (полиорганный васкулит, АНЦА-отрицательный, с отложением IgG или IgM, не связанный с криоглобулинемией, моноклональной гаммопатией и гипокомплементемией).
- ▣ **Гипокомплементемический васкулит** (полиорганный, АНЦА-отрицательный, с отложением IgG или IgM, не связанный с криоглобулинемией и моноклональной гаммопатией)
- ▣ **Васкулит при моноклональной гаммопатии.**

Критерии Американской коллегии ревматологов (1991)

- **Гиперчувствительный васкулит**
- **Примечание** (Валивач М): Подразумевается, что васкулит связан с реакцией на чужеродный антиген (лекарство, инфекция и т.п.) и опосредован отложением иммунных комплексов. Во многих случаях причинный антиген не удается установить.
- **Критерии:** Не менее 3-х из следующих: начало в возрасте >16 лет; прием лекарства перед началом, присутствие пальпируемой пурпуры; макулопапулярная сыпь; на биопсии периваскулярно или экстраваскулярно – нейтрофилы.
- **Противоречия с EULAR:** Не указана АНЦА-негативность, в качестве критерия используется возраст, не указываются иммунные отложения (IgG или IgM), не проводится дифференциальная диагностика с парапротеинемиями и гипокомплементемией

Определение информационного центра генетических и редких болезней (Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD))

- ▣ **Гипокомплементемический васкулит:**
- ▣ Кожный васкулит мелких сосудов с повторными эпизодами уртикарии, а также болезненными, жгучими или зудящимися кожными сыпями, который часто сопровождается внекожными проявлениями.
- ▣ **Примечание:** Причина васкулита – замедленное разрушение иммунных комплексов. У системы комплемента 9 компонентов. Причиной данного васкулита может стать дефицит любого из них. На практике проверяют кровь на С3 и С4. Вокруг сосудов отложение IgG и/или IgM.

Васкулит при моноклональной гаммопатии.

- Общепринятого определения нет.
- Васкулит мелких сосудов может быть как моно- так полиорганным. В стенках сосудов может быть отложение любого иммуноглобулина. Уровни комплемента и положительность или отрицательность по АНЦА не имеют значения.
- Главный критерий – моноклональный пик на электрофореграмме белков плазмы.
- Далее дифференциальная диагностика между лимфомой, лимфолейкозом, моноклональной гаммопатией неопределенного значения, болезнями легких и тяжелых цепей (проводит гематолог).



Диагностические критерии аутоиммунных болезней. 9-й международный конгресс по аутоиммунности

□ Синдром Гудпасчера

- Васкулит, поражающий капилляры клубочков, капилляры легких, либо те и другие одновременно, с присутствием циркулирующих анти-GBM антител, либо линейным отложением IgG на базальных мембранах почечных клубочков.



Определения васкулитов Чапел-Хилл

- **Узелковый полиартериит:**
- некротизирующее воспаление средних и мелких артерий без гломерулонефрита или васкулита артериол, капилляров и венул.
- **Примечание:** При жестком требовании отсутствия поражения мелких сосудов диагноз узелкового полиартериита исчезает из клинической практики.
- Возможно следует использовать определение: васкулит преимущественно средних сосудов, без поражения крупных сосудов, АНЦА отрицательный, без моноклональной гаммопатии.
- EULAR также не рекомендует использовать тяжесть поражения в качестве нозологического критерия.



Гиперчувствительный васкулит

- ▣ Пациент с гиперчувствительным васкулитом, развившемся как осложнение хронической активной Эпштейн-Барр вирусной инфекции любезно согласился участвовать в учебном видеоролике.
- ▣ Для просмотра войдите в [youtube.com](https://www.youtube.com) и найдите ролик по ключевым словам «[валивач эпштейн](#)»



Определения васкулитов Чапел-Хилл

▣ **Болезнь Кавасаки:**

- ▣ артериит, обычно встречающийся у детей, поражающий крупные, средние и мелкие артерии, преимущественно коронарные, иногда и вены, и часто сочетающийся со слизистокожным лимфонодулярным синдромом.
- ▣ Примечание: В остром периоде на первом плане кожнослизистый лимфонодулярный синдром.
- ▣ В качестве отдаленных последствий могут сформироваться аневризмы коронарных артерий.



Критерии острого с-ма Каваски

- При наличии лихорадки более 5 дней и любых 4 нижеперечисленных критерия
- Двусторонняя конъюнктивальная инфекция
- Изменения на губах или в полости рта: «клубничный» язык, эритема или трещины на губах, инфицирование слизистой полости рта и глотки
- Любые из перечисленных изменений, локализованные на конечностях
 - Эритема ладоней или стоп
 - Плотный отёк кистей или стоп на 3-5-й день болезни
 - Шелушение на кончиках пальцев на 2-3-й неделе заболевания
- Полиморфная экзантема на туловище без пузырьков или корочек
- Острая негнойная шейная лимфаденопатия (диаметр одного лимфатического узла >1,5 см).





СИНДРОМ КАВАСАКИ



(Acute Systemic Vasculitis)

* Лихорадка

* Клубничный язык

* Эритема на губах

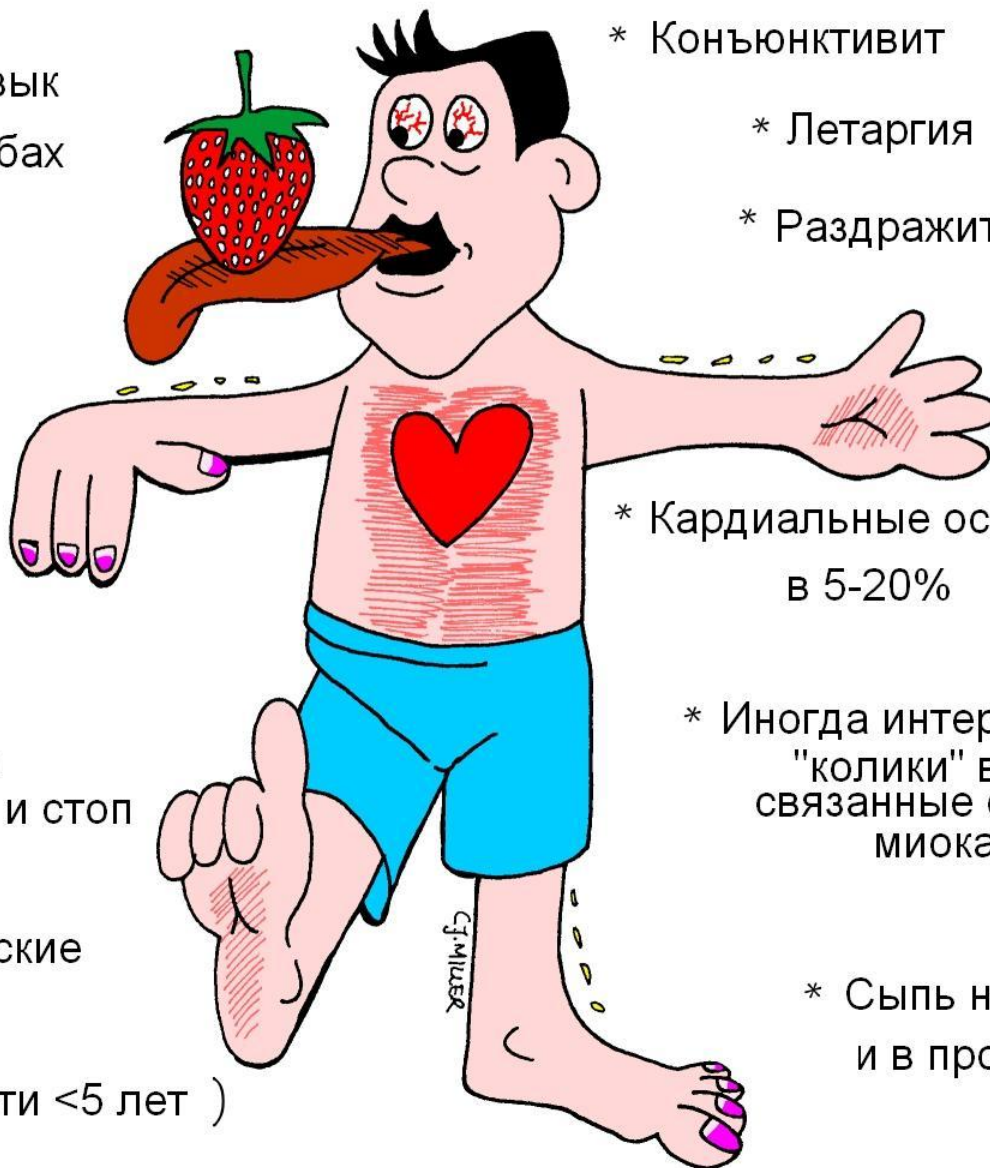
* Шейная лимфаденопатия

* Шелушение кожи

* Эритема ладоней и стоп

* Периферические отеки

(* Обычно дети <5 лет)



* Конъюнктивит

* Летаргия

* Раздражительность

* Кардиальные осложнения в 5-20%

* Иногда интермиттирующие "колики" в животе связанные с инфарктом миокарда

* Сыпь на туловище и в промежности



A



C



E



B



D



F

Определения васкулитов Чапел-Хилл

- ▣ **Гигантоклеточный (височный) артериит:**
- ▣ гранулематозное воспаление аорты и её крупных ветвей с поражением экстракраниальных ветвей сонной артерии, преимущественно височной артерии, обычно развивается у больных старше 50 лет и часто сочетается с ревматической полимиалгией.



Определения васкулитов Чапел-Хилл

- ▣ **Артериит Такаясу:**
- ▣ **гранулематозное воспаление аорты и её основных ветвей, обычно начинающееся в возрасте до 50 лет.**



Дополнительный материал

- В рамках этой лекции мы не сможем подробнее рассмотреть этот васкулит.
- Валивач М.Н. делал сообщение по необычному случаю аортоартериита Такаусу на международной конференции в Зальцбурге.
- Для просмотра этого сообщения можно войти в [youtube.com](https://www.youtube.com) и набрать ключевые слова «[доклад валивача на конференции в зальцбурге](#)»



Школа больных васкулитом

- Больные васкулитами должны понимать свои заболевания и принципы лечения.
- Для этого мы создали Виртуальную школу больных васкулитами.
- В [google.kz](https://www.google.kz) введите слова для поиска «**валивач виртуальная школа больных васкулитами**».
- Видеоролики школы больных полезны также и врачам, так как дают большое количество иллюстраций по теме.



-
- Уважаемые коллеги! С вопросами и предложениями вы можете обратиться ко мне по адресу valivach@mail.ru



□ Спасибо за внимание!

