



СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Н.А. Мартусевич

Системные васкулиты

(XIII класс МКБ)

- группа болезней, при которых ишемия и некроз тканей возникают вследствие воспаления кровеносных сосудов (первичного или вторичного по отношению к основному заболеванию)

Эпидемиология

- Распространенность системных васкулитов - от 0.4 до 14 и более случаев на 100 тыс. населения
- Чаще встречаются у мужчин, чем у женщин
- 4-5-е десятилетие жизни
(исключение геморрагический васкулит, болезнь Кавасаки)
- Пик заболеваемости - зима и весна

Этиология

- Узелковый полиартериит
 - с инфицированием вирусом гепатита В;
- Эссенциальный криоглобулинемический васкулит
 - с инфицированием вирусом гепатита С;
- Пурпура Шенлейна-Геноха:
 - обсуждается триггерная роль стрептококков, стафилококков, парвовируса В19, вируса Эпштейна-Барр;
- Болезнь Бехчета
 - вирус простого герпеса
- Гранулематоз Вегенера (в обострении)
инфекции *St. aureus* и *Pneumocystis jiroveci*
- Облитерирующий тромбангиит
гиперчувствительность к компонентам табака

Наследственная предрасположенность при
АНЦА-ассоциированных васкулитах:

- DR 2 (гранулематоз Вегенера)
- DQ7 при транзиторной продукции АНЦА и др

1. Иммунокомплексный механизм:

- геморрагический васкулит;
- криоглобулинемический васкулит;
- узелковый полиартериит, ассоциированный с инфицированием вирусом гепатита В;
- синдром Чарджа-Стросса

2. Органоспецифические аутоантитела:

- антитела к эндотелию образуются при болезни Кавасаки

3. Органонеспецифические антитела (АНЦА)

- это гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с различными ферментами цитоплазмы нейтрофилов, в первую очередь протеиназой-3 и миелопероксидазой, реже с другими цитоплазматическими нейтрофильными ферментами:

- гранулематоз Вегенера;
- синдром Чарджа-Стросса;
- микроскопический полиартериит

4. Гранулематозные реакции

(активация клеточного иммунитета, дисбаланс цитокиновой сети, дисфункции эндотелия)

- гигантоклеточный артериит;;
- артериит Такаясу;
- гранулематоз Вегенера;
- синдром Чарджа-Стросса

5. При отдельных формах васкулитов преобладают нарушения:

- реологии кровотока - криоглобулинемический васкулит;
- продукция повреждающих субстанций клетками воспалительного инфильтрата:
 - эозинофилы — синдром Чарджа-Стросса;
 - нейтрофилы — гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит
- под воздействием провоспалительных цитокинов и факторов роста возникает гиперплазия интимы сосуда с облитерацией его просвета (гигантоклеточный артериит, артериит Такаясу).

Гистологические признаки васкулита

- Инфильтрация сосудистой стенки нейтрофилами, мононуклеарами и/или гигантскими клетками
- Фибриноидный некроз (разрушение всех слоев стенки)
- Лейкоцитоклазия (обнаружение «ядерной пыли» вследствие разрушения лейкоцитов)

Периваскулярная инфильтрация-неспецифический морфологический признак, наблюдаемый при множестве пат процессов

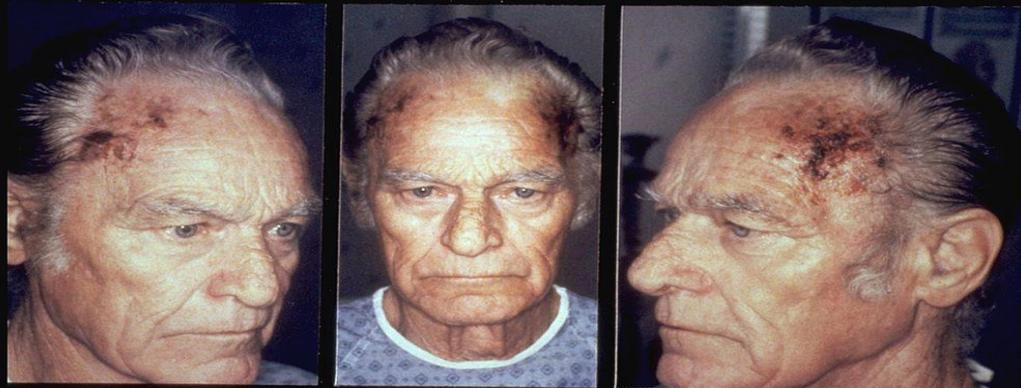


КЛАССИФИКАЦИЯ

(по калибру пораженных сосудов)-
Международная согласительная конференция в
Чапел-Хилле, пересмотр 2012

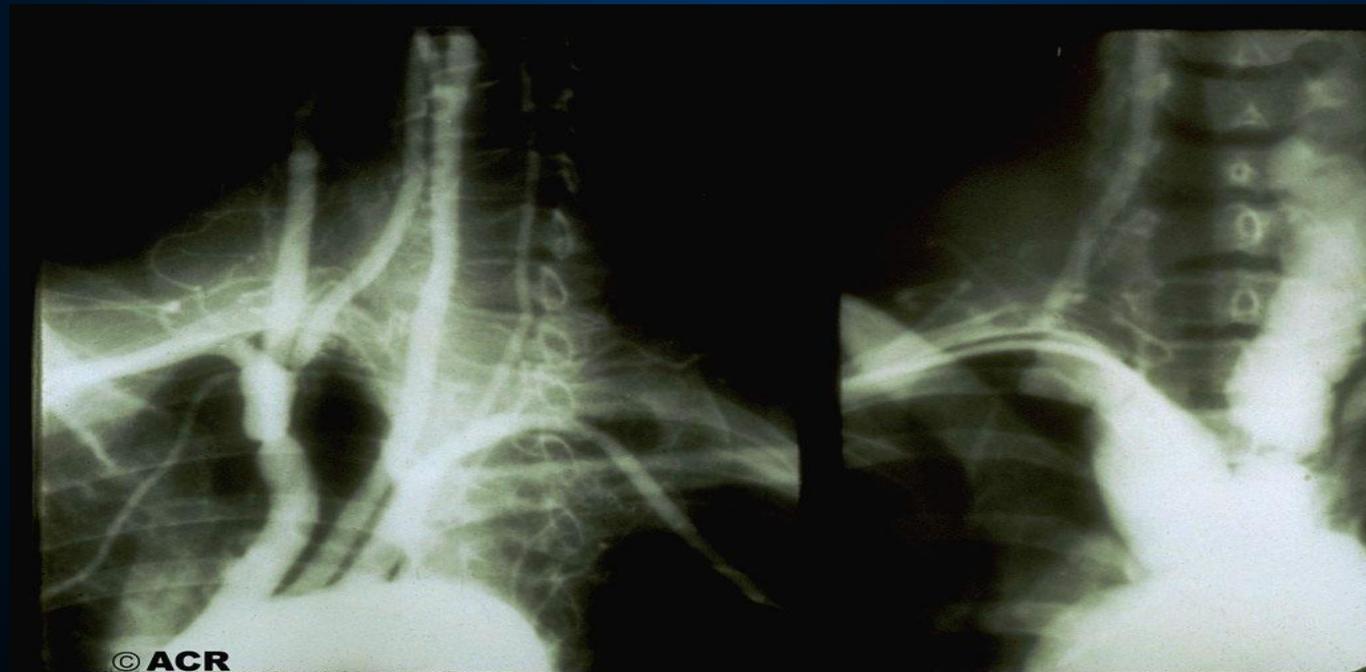
I. Поражение сосудов крупного калибра

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

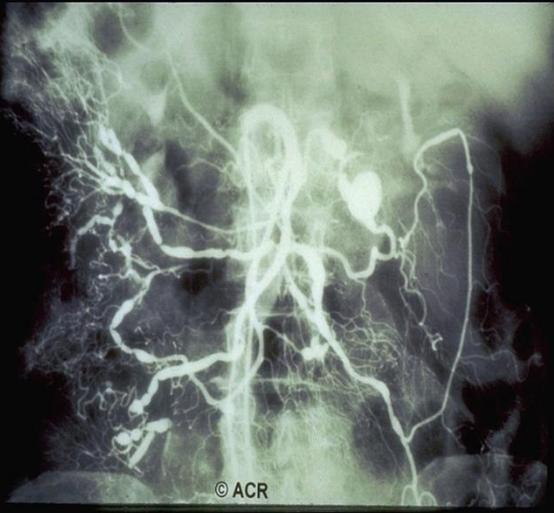


- **Артериит Такаясу:**

гранулематозное воспаление аорты и ее основных ветвей, обычно начинающееся в возрасте до 50 лет



II. Поражение сосудов среднего калибра



- **Узелковый полиартериит:**

некротизирующее воспаление средних и мелких артерий без гломерулонефрита или васкулита артериол, капилляров и венул

- **Болезнь Kawasaki:**

артериит, обычно встречающийся у детей, поражающий крупные, средние и мелкие артерии, преимущественно коронарные, иногда и вены, и часто сочетающийся со слизисто-кожным лимфонулярным синдромом



III. Мелкого калибра



1. АНЦА-ассоциированные васкулиты Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера):

гранулематозное воспаление с вовлечением респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды (капилляры, венулы, артериолы и артерии), с развитием некротизирующего гломерулонефрита

■ Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарга—Стросс):

гранулематозное воспаление, вовлекающее дыхательный тракт, связанное с астмой и эозинофилией, и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды

■ Микроскопический полиангиит (полиартериит):

некротизирующий васкулит с небольшим количеством или отсутствием иммунных депозитов, поражающий преимущественно мелкие сосуды (капилляры, венулы или артериолы), редко артерии малого и среднего калибра, в клинической картине которого доминируют явления некротизирующего гломерулонефрита и легочные капилляриты

IV. Поражение сосудов мелкого калибра



2. Иммунокомплексные васкулиты

- **Эссенциальный криоглобулинемический васкулит:**
васкулит с криоглобулинимунными депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы и артериолы) преимущественно кожи и клубочков почек и ассоциированный с наличием криоглобулинов в сыворотке крови
- **Антигломерулярная болезнь базальной мембраны клубочков**
Ig A васкулит (пурпура Шенлейн-Генноха)
Гипокомплементемический уртикарный васкулит

V. Смешанные состояния

■ Болезнь Бехчета

- **Синдром Когана** - редкая форма васкулита неясной этиологии, характеризующаяся сочетанием неспецифического, чаще рецидивирующего, двустороннего кератита с вестибулярными расстройствами (по типу синдрома Меньера) и снижением слуха. Начало заболевания острое, течение – прогрессирующее. Проявления: инъекцированность склер, фотофобия, боль в глазных яблоках, снижение остроты зрения; головокружение, тошнота и рвота, снижение слуха вплоть до глухоты; лихорадка, похудание, головные боли, боли в мышцах, суставах, животе; системные проявления, обусловленные васкулитом кожи, почек, коронарных артерий, аортальная недостаточность и др



VI. Васкулит с поражением одного органа

- Кожный лейкоцитокластический васкулит
- Кожный артериит
- Васкулит ЦНС
- Кожный артериит
- Другие

VII. Васкулит, ассоциированный с системными заболеваниями соединительной ткани

- Люпус-васкулит
- Васкулит при ревматоидном артрите
- Васкулит при саркоидозе и др

VIII. Васкулит, ассоциированный с возможным этиологическим фактором

Гепатит С- ассоциированный васкулит

Гепатит-В- ассоциированный васкулит

Сифилис-ассоциированный аортит

Лекарственно-индуцированный иммуно-комплексный васкулит

Лекарственно-ассоциированный АНЦА- васкулит

Канцер-ассоциированный васкулит

Основные клинические синдромы при васкулитах

В основе клинических проявлений:

1. Разрушение стенки сосуда с разрывом и кровоизлиянием в окружающие ткани
2. Повреждение эндотелия- образование тромбов и ишемическое повреждение тканей

Основные клинические синдромы при васкулитах

- **Конституциональные (лихорадка, похудение, артралгии, миалгии):**
 - все формы васкулитов
- **Недеструктивный олигоартрит:**
 - узелковый полиартериит,
 - гранулематоз Вегенера,
 - синдром Чарга-Стросса,
 - пурпура Шенлейна-Геноха

Основные клинические синдромы при васкулитах

Поражение кожи и слизистых:

- сетчатое ливедо, дигитальные инфаркты, язвы, узелки: узелковый полиартериит, синдром Чарга-Стросса, гранулематоз Вегенера
- пальпируемая пурпура: любая форма васкулита, за исключением гигантоклеточного артериита и артериита Такаясу
- узловатая эритема: болезнь Бехчета
- язвы полости рта, половых органов: болезнь Бехчета

- **Множественный мононеврит:**
 - узелковый полиартериит;
 - криоглобулинемический васкулит;
 - гранулематоз Вегенера;
 - синдром Чарга-Стросса;
 - облитерирующий тромбангиит

- **Ишемическое поражение почек:**
 - узелковый полиартериит;
 - артериит Такаясу

- **Гломерулонефрит:**
 - микроскопический полиангиит;
 - гранулематоз Вегенера;
 - криоглобулинемический васкулит;
 - синдром Чарга-Стросса;
 - пурпура Шенлейна-Геноха

- **Поражение ЛОР-органов:**
 - гранулематоз Вегенера;
 - микроскопический полиангиит (реже)
 - синдром Чарга-Стросса (реже)

- **Поражение легких:**
 - гранулематоз Вегенера;
 - микроскопический полиартериит;
 - синдром Чарга-Стросса;
 - артериит Такаясу, болезнь Бехчета (реже)

- **Бронхиальная астма или аллергическим ринит:**
 - синдром Чарга-Стросса

Классификационные критерии узелкового полиартериита



- Потеря массы тела после начала заболевания на 4 кг и более, не связанная с особенностями питания;
- сетчатое ливедо — пятнистые, сетчатые изменения рисунка кожи на конечностях и туловище;
- боль в яичках или их болезненность при пальпации, не связанные с инфекцией, травмой и т.д.;
- миалгии, слабость или болезненность при пальпации в мышцах нижних конечностей;
- развитие мононейропатии, множественной мононейропатии или полинейропатии;
- развитие АГ с уровнем диастолического давления более 90 мм рт.ст.;

Классификационные критерии узелкового полиартериита

- повышение мочевины крови >40 мг% или креатинина крови >15 мг%, не связанное с дегидратацией или нарушением выделения мочи;
- инфицирование вирусом гепатита В (наличие HBsAg или антител к вирусу гепатита В в сыворотке крови);
- ангиографические изменения (аневризмы или окклюзии висцеральных артерий), диагностируемые при ангиографии, не связанные с атеросклерозом, фибромышечной дисплазией и другими невоспалительными заболеваниями;
- гистологические изменения, свидетельствующие о присутствии гранулоцитов в стенке артерий, определяемые при биопсии

Наличие трёх любых критериев и более позволяет поставить диагноз с чувствительностью 82,2% и специфичностью 86,6%

Классификационные критерии гранулематоза Вегенера



- воспаление носа и полости рта, язвы в полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа;
- изменения в лёгких при рентгенологическом исследовании (узелки, инфильтраты или полости);
- микрогематурия (>5 эритроцитов в поле зрения) или скопления эритроцитов в осадке мочи;
- гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экс-траваскулярном пространстве, определяемое при биопсии.

Наличие у больного двух любых критериев и более позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92%.

Классификационные критерии синдрома Чарджа-Стросса

- астма (затруднение дыхания или диффузные хрипы при вдохе); эозинофилия $>10\%$;
- аллергия в анамнезе: сезонная аллергия (аллергический ринит) или другие аллергические реакции (пищевая, контактная), за исключением лекарственной;
- мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу перчаток или чулок;
- мигрирующие или транзиторные лёгочные инфильтраты, выявляемые при рентгенологическом исследовании;
- синусит (боли или рентгенологические изменения в области околоносовых пазух);
- скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве, определяемое при биопсии

Наличие у больного четырёх любых критериев и более позволяет поставить диагноз с чувствительностью 85% и специфичностью 99%

Классификационные критерии пурпуры Шенлейна-Геноха

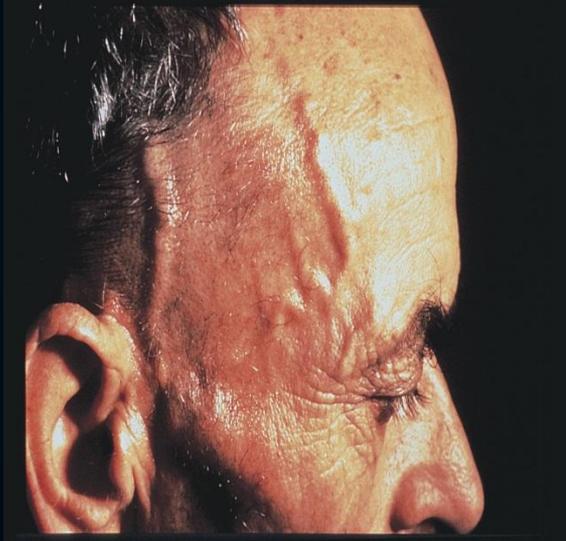
- пальпируемая пурпура (слегка возвышающиеся геморрагические кожные изменения, не связанные с тромбоцитопенией);
- возраст моложе 20 лет в начале болезни;
- о диффузные боли в животе, усиливающиеся после приёма пищи, или ишемия кишечника (может возникнуть кишечное кровотечение);
- гистологические изменения в виде гранулоцитарной инфильтрации стенок артериол и венул, определяемой с помощью биопсии

Наличие у больного двух любых критериев и более позволяет поставить диагноз с чувствительностью 87,1% и специфичностью 87,7%

Классификационные критерии гигантоклеточного артериита

- развитие симптомов заболевания у лиц старше 50 лет;
- возникновение ранее не отмечавшихся головных болей или изменение их характера и/или локализации;
- болезненность при пальпации или уменьшение пульсации височных артерий, не связанные с атеросклерозом артерий шеи;
- увеличение СОЭ >50 мм/ч;
- васкулит с преимущественно мононуклеарной инфильтрацией или гранулематозным воспалением, обычно с многоядерными гигантскими клетками, определяемый при биопсии стенки артерии

Наличие трёх любых критериев и более позволяет поставить диагноз с чувствительностью 93,5% и специфичностью 91,2%.



Классификационные критерии артериита Такаясу

- начало заболевания в возрасте моложе 40 лет;
- перемежающаяся хромота нижних конечностей;
- снижение пульсации на одной или обеих плечевых артериях;
- разница систолического АД более 10 мм рт.ст. при его измерении на обеих плечевых артериях;
- наличие шума при аускультации над обеими подключичными артериями или брюшной аортой;
- изменения при ангиографии: сужение просвета или окклюзия аорты, её крупных ветвей в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей, не связанное с атеросклерозом, фибромаскулярной дисплазией и др. (фокальные, сегментарные)

Наличие трёх любых критериев и более позволяет поставить диагноз с чувствительностью 90,5% и специфичностью 97,8%

Оценка активности васкулита, фазы и течения заболевания

- индекс клинической активности васкулита - Birmingham vasculitis activity score (BVAS)
- Адаптирован к больным гранулематозом Вегенера в 2001 году (BVAS/WEG) и модифицирован в 2003 году (BVAS 2003)

Фазы заболевания и характер течения васкулитов

- **ремиссия**
отсутствие признаков активности (общий счет 0 — 1 балл) при нормальном уровне СРБ, на фоне стабильной поддерживающей терапии
- **ответ на терапию (частичная ремиссия)**
уменьшение на фоне лечения общей суммы баллов на 50% от первоначальной
- **низкая активность (персистирующая активность)**
— персистенция общих симптомов воспаления (артралгии, миалгии и др.), которые купируются незначительным повышением дозы ГК (не требуют экскалации терапии)
- **неактивная фаза**
— ремиссия, которая не требует поддерживающей терапии

«Большое» обострение

— вовлечение в воспалительный процесс жизненно важных органов или систем (легких, почек, ЦНС, сердечно-сосудистой системы) → увеличение общей суммы на 6 и более баллов и требуется назначение адекватной (эскалационной) терапии циклофосфамидом (как при режиме индукции ремиссии) в сочетании с увеличением дозы ГК до 30 мг/сутки, при необходимости проводится ПТ метилпреднизолоном, плазмаферез или введение внутривенного иммуноглобулина

"Малое" обострение

возврат заболевания с увеличением общей суммы с 0 — 1 до 5 баллов (увеличение дозы ГК до 30 мг/сутки)

Персистенция активности гранулематоза Вегенера или васкулита (BVAS/WEG, BVAS 2003)

- наличие клинического проявления и отсутствие его ухудшения в течение 28 дней с момента предыдущего осмотра больного

■ **Рефрактерное течение АНЦА-васкулитов:**

-Увеличение или отсутствие положительной динамики BVAS при остром течении васкулита после 4-х недель стандартной терапии

или

- Плохой ответ ($\leq 50\%$) на стандартную терапию BVAS в течение 6 недель лечения

или

- Хроническая персистенция активности (1 большой признак и 3 малых BVAS, BVAS/WG) в течение более 12 недель терапии

Оценка степени повреждения органов или тканей (индекс васкулитного повреждения - vasculitis damage index)

- В отличие от активности, которая купируется назначением иммуносупрессивных препаратов, **повреждение органов или тканей не поддается обратному развитию**

При васкулитах под ним понимают наличие у больного необратимых изменений в органах или тканях, развитие которых совпадает с началом воспалительных изменений в сосудистой стенке и обусловлено ими.

- Предложенная система оценки представляет собой **суммарный счет по системам или органам**, отражающий степень нарушения их функции, вызванного воспалительным процессом в сосудах и/или развившимся на фоне лечения. Индекс является кумулятивным.
- Оценка степени повреждения органов или тканей имеет большое значение для определения **прогноза заболевания**.

Рекомендуемое обследование в стационаре

1. Клиническое

Оценка субъективных и объективных симптомов

2. Лабораторное

- Клинический анализ крови:
 - нормохромная анемия, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ.
 - эозинофилия (Синдром Чарга-Стросса)

Рекомендуемое обследование в стационаре

- **Биохимический анализ крови:**
 - увеличение уровня СРБ (коррелирует с активностью заболевания)
 - концентрация креатинина, печеночных ферментов и др
- **Общий анализ мочи, функциональные пробы почек:**
 - диагностика патологии и функции почек
- **Бактериологическое исследование крови и БАЛ:**
 - исключение инфекции

Серологическое исследование:

маркеры вируса гепатита В и С, ВИЧ (при подозрении на узелковый полиартериит и криоглобулинемический васкулит), серологические тесты на сифилис

Иммунологическое обследование:

-АНФ, РФ (исключение системного ревматического заболевания)

-АНЦА (подтверждение диагнозов гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, синдром Чарга-Стросса)

-Криоглобулины (подтверждения диагноза криоглобулинемический васкулит)

-Антитела к фосфолипидам (исключение первичного антифосфолипидного синдрома)

-аБМК (исключение синдрома Гудпасчера, для васкулитов не характерно обнаружение данных аутоантител)

-Снижение концентрации компонентов комплемента (криоглобулинемический васкулит)

Морфологическое исследование

Обязательный компонент постановки диагноза (диагностические критерий) при:

- узелковом полиартериите;
- гранулематозе Вегенера;
- микроскопическом полиартериите;
- синдроме Чарга-Стросса;
- гигантоклеточном артериите

Инструментальное обследование

Ангиография:

-узелковый полиартериит

- в случае невозможности провести биопсию или при получении неспецифических результатов; показана перед биопсией печени или почек для выявления микроаневризм, которые при проведении биопсии могут привести к кровотечению

-**артериит Такаясу, болезнь Бехчета, облитерирующий тромбангиит** (имеет важное значение как для подтверждения диагноза, так и для оценки динамики и распространения воспалительного процесса, прогноза болезни)

Инструментальное обследование

Ультразвуковая доплерография:

имеет важное значение для подтверждения диагноза, оценки распространения воспалительного процесса его активности, прогноза болезни при:

- артериите Такаясу,
- облитерирующем тромбангите,
- болезни Кавасаки,
- болезни Бехчета;
- диагностике легочной гипертензии

R-графия легких:

диагностика и дифференциальная диагностика патологии легких при:

- гранулематозе Вегенера,
- микроскопическом полиангите,
- синдроме Чарга-Стросса

КТ, КТВР, МРТ, КТ и МРТ ангиография

определение локализации и характера процесса при:

- гранулематозе Вегенера,
- микроскопическом полиангиите,
- синдроме Чарга – Стросса,
- гигантоклеточном артериите,
- артериите Такаясу,
- болезни Бехчета и др

Функциональные легочные тесты

спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких – выявлени субклинического поражения легких: все формы васкулитов

Бронхоскопия

- диагностика субглоточного стеноза,
- диффузных альвеолярных геморрагий,
- проведение трансбронхиальной биопсии

Бронхоальвеолярный лаваж

- диагностика диффузных альвеолярных геморрагий,
- синдрома Чарга – Стросса,
- оппортунистических инфекций



Дифференциальная диагностика

- **Клинические признаки, наблюдаемые при системных васкулитах, встречаются при:**
 - системных заболеваниях соединительной ткани (включая антифосфолипидный синдром);
 - инфекциях (инфекционный эндокардит, сифилис, другие системные инфекции);
 - опухолях (предсердная миксома, лимфопролиферативные опухоли и др.);
 - тяжелом атеросклеротическом поражении сосудов
- Системные васкулиты должны исключаться у всех больных с лихорадкой, похуданием и признаками полиорганного поражения (сосудистая пурпура, множественный мононеврит, мочевого синдром).

Дифференциальная диагностика

- **Крупные артерии:**
 - фиброзно-мышечная дисплазия
 - радиационный фиброз
 - нейрофиброматоз
 - врожденная коарктация аорты
- **Артерии среднего калибра**
 - синдром Элерса-Данлоса IV типа
 - синдром холестериновой эмболии
- **Мелкие артерии**
 - грибковые аневризмы с эмболией
 - синдром антифосфолипидных антител
 - сепсис
 - инфекционный эндокардит

Цели и этапы терапии васкулитов

Цели терапии

- Достижение и поддержание ремиссии;
- Снижение риска обострений;
- Предотвращение необратимого поражения жизненно важных органов;
- Снижение риска развития побочных эффектов лекарственной терапии;
- Увеличение продолжительности жизни;
- Излечение?

Этапы терапии

- Индукция ремиссии → 3 – 6 месяцев
- Поддержание ремиссии → 2 – 5 лет
- Эскалационная терапия

Индукция ремиссии

Задачи:

- достижение ремиссии;
- снижение риска обострений;
- предотвращение необратимого поражения жизненно важных органов

Основные группы лекарственных средств и др методов:

- глюкокортикоиды (ГК);
- цитостатики (циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн);
- **ГК+цитостатики;**
- плазмаферез и введение внутривенного иммуноглобулина
- лефлунамид, мофетила микофеналат
- и/или биологические препараты (инфликсимаб, ритуксимаб и др.)

ОСНОВНЫЕ СХЕМЫ ТЕРАПИИ ВАСКУЛИТОВ

Нозологическая форма	Этап терапии	
	Индукция ремиссии (3-6 месяцев)	Поддержание ремиссии (2-5 лет)
Пурпура Шенлейна-Геноха	ГК, ГК+ЦФ (поражение почек)	ГК, ГК+АЗА (поражение почек)
Эссенциальный криоглобулинемический васкулит	ГК+ПФ+противовирусные (ЦФ при тяжелом васкулите) ГК+РТ	ГК+ противовирусные, РТ?
АНЦА-ассоциированные васкулиты (МПА, ГрВ, СЧС) <i>Локальное и раннее системное поражение без нарушения функции жизненно важных органов (креатинин <150 (мкмоль/л))</i>	ГК+ЦФ или ГК+МТ	ГК+АЗА или ГК+МТ
<i>Генерализованное с нарушением функции жизненно важных органов (креатинин <500 (мкмоль/л))</i>	ГК+ЦФ	ГК+ЦФ или ГК+АЗА
<i>Тяжелое поражение с нарушением функции жизненно важных органов (креатинин >500 (мкмоль/л))</i>	ГК+ПТ ЦФ+ПФ	ГК+ЦФ

ОСНОВНЫЕ СХЕМЫ ТЕРАПИИ ВАСКУЛИТОВ

Нозологическая форма	Этап терапии	
	Индукция ремиссии (3-6 месяцев)	Поддержание ремиссии (2-5 лет)
Рефрактерное течение*	ГК+РТ или ГК+ММФ или ГК+ЛФ или ГК+Инфл	ГК или их отмена, ГК+РТ?
Узелковый полиартериит	ГК+ЦФ, ГК+ЦФ+ПФ+противовир усные (при инфекции вирусом гепатита В)	ГК+ЦФ или ГК+АЗА
Болезнь Кавасаки	ВВИГ+аспирин, ГК	Аспирин, ГК
Гигантоклеточный (височный) артериит	ГК, ГК+МТ или ГК+АЗА (рефрактерное течение)	ГК, ГК+МТ, ГК+АЗА, аспирин, статины
Артериит Такаясу	ГК, ПТ ГК+ЦФ, ГК+МТ, ГК+АЗА (рефрактерное течение)	ГК, ГК+АЗА, ГК+МТ, аспирин, статины
Облитерирующий тромбангиит	ПТ ГК+ЦФ+простациклин	ГК+простациклин, аспирин, статины

Глюкокортикоиды

1. **Монотерапия** (для индукции ремиссии при)

- гигантоклеточном артериите;
- артериите Такаясу;
- отдельных системных некротизирующих васкулитах при отсутствии признаков прогрессирования (синдром Чарга — Стросса без АНЦА);
- для лечения тяжелых форм геморрагического васкулита с поражением ЖКТ и почек

Монотерапия ГК не используется

(в связи с высокой частотой (96%) прогрессирования заболевания)
для лечения:

- гранулематоза Вегенера,
- микроскопического полиангиита
- узелкового полиартериита

Глюкокортикоиды

Доза преднизолона: 1 мг/кг/сутки

(не более 60 мг, а затем (через 7—10 дней)
3 – 4 недели.

После достижения эффекта дозу препарата постепенно уменьшают по 5 мг в 2 нед до поддерживающей (0,15 – 0,2 мг/кг/сутки), которая назначается от одного года до трех – пяти лет.

2. Пульс-терапия ГК (метилпреднизолон) применяют:

- для индукции ремиссии при артериите Такаясу;
- гигантоклеточном артериите с поражением глаз;
- облитерирующем тромбангиите
- и/или у больных, рефрактерных к стандартной терапии и для подавления обострений заболевания (эскалационная терапия)

Циклофосфамид

Для индукции ремиссии

при генерализованном поражении, с вовлечением жизненноважных органов и нарушением их функции:

- системных некротизирующих васкулитах: (гранулематоз Вегенера, микроскопический полиартериит);
- узелковый полиартериит (при отсутствии маркеров репликации вируса гепатита В);
- тяжелых формах геморрагического васкулита
- синдроме Чарга – Стросса (АНЦА+),
- при быстро прогрессирующем поражении сосудов и почек, даже несмотря на хороший начальный клинический ответ на ГК

Циклофосфамид

Назначается в дозе 2 мг/кг/сутки per os (максимально 200 мг/сутки) или **в виде пульс-терапии (15 мг/кг)** с интервалами между 3 первыми курсами 2 недели, затем – через 3 недели

Через 3 месяца ремиссия достигается у 80% больных, а через 6 месяцев – у 90%

При достижении ремиссии дозировку уменьшают до 1,5 мг/кг/сутки.

Длительность терапии – **до 6 месяцев.**

Метотрексат

- Для индукции ремиссии при АНЦА-ассоциированных васкулитах без быстро прогрессирующего нефрита (креатинин менее 150 ммоль/л) и тяжелого поражения легких (локальная патология верхних дыхательных путей) - 15 мг/нед. в сочетании с ГК
- Препарат назначается при рефрактерном течении артериита Такаясу и гигантоклеточного артериита (17,5 мг/нед) в сочетании с небольшими дозами ГК

Азатиоприн

Для достижения ремиссии (доза 2–3 мг/кг/сутки) при рефрактерном течении гигантоклеточного артериита и артериита. Такаясу при непереносимости метотрексата или циклофосфамида.

Внутривенный иммуноглобулин

- Препарат выбора для лечения болезни Кавасаки (позволяет предотвратить развитие осложнений заболевания, в первую очередь поражения коронарных артерий)
- При рефрактерном течении заболевания или когда не показаны цитостатические препараты: при инфекционных осложнениях, беременности, до и после хирургического вмешательства

Плазмаферез

- В составе комбинированной терапии при остром, прогрессирующем течении заболевания, проявляющемся быстро прогрессирующим нефритом (уровень креатинина более 500 мкмоль/л) и тяжелым васкулитом, включая диффузные альвеолярные геморрагии
- Для лечения эссенциального криоглобулинемического васкулита и узелкового полиартериита, ассоциированного с вирусом гепатита В (в сочетании с ГК)

Противовирусные препараты

- ламивудин в дозе 100 мг/сутки (длительностью до 6 месяцев при наличии маркеров репликации вируса гепатита В или С) в сочетании с ГК и плазмаферезом
- При инфекции вирусом гепатита С при криоглобулинемическом васкулите комбинированную терапию дополняют рибавирином.

Тяжелое течение васкулитов

Некротизирующие васкулиты с нарушением функции жизненно важных органов (креатинин >500 мкмоль/л, диффузные альвеолярные геморрагии) требует проведения эскалационной терапии

7 – 10 процедур плазмафереза в течение 14 дней (удаление плазмы в объеме 60 мл/кг с замещением ее равным объемом 4,5 – 5%-ного человеческого альбумина)

в сочетании

с пульс-терапией метилпреднизолоном (15 мг/кг/сутки) и циклофосфамидом (10 мг/кг/сутки)

Поддержание ремиссии

Основные задачи этого этапа

- достижение стойкой ремиссии,
- снижение риска развития побочных эффектов лекарственной терапии;
- увеличение продолжительности жизни
- излечение

Длительность терапии после достижения ремиссии составляет не менее 24 месяцев

У больных гранулематозом Вегенера или при постоянно высоком уровне АНЦА ее продолжительность увеличивается до 5-ти лет

Для поддержания ремиссии обычно используют:

- азатиоприн +ГК;
- метотрексат + ГК

Азатиоприн

Для поддержания ремиссии при некротизирующих васкулитах:

- гранулематозе Вегенера;
- микроскопическом полиангиите
- при других формах васкулитов (после достижения ремиссии на фоне циклофосфида)

Оптимальная доза 2 – 1,5 мг/кг/сутки.

Метотрексат

Для поддержания ремиссии при:

- АНЦА-ассоциированных васкулитах без быстропрогрессирующего нефрита (креатинин менее 150 ммоль/л) и тяжелого поражения легких (локальная патология ВДП);
- при артериите Такаясу;
- гигантоклеточном артериите

**Мофетила микофеналат,
лефлунамид+ГК (10
мг/сут)**

- у больных с гранулематозом Вегенера при непереносимости или неэффективности азатиоприна или метотрексата

Циклоспорин А

- Для подавления прогрессирования увеита при болезни Бехчета (5 мг/кг/день с последующим снижением до 2 мг/кг/день)
- Для поддержания ремиссии при гранулематозе Вегенера при неэффективности других видов терапии

Нефротоксичен !!!

■ Сульфаметоксазол/т
риметоприм

■ Для лечения гранулематоза Вегенера (в дозе 160/800 мг 2 раза в день) при ограниченных формах (поражение ЛОР-органов) в период индукции ремиссии для профилактики инфекционных осложнений, вызываемых *Pneumocystis jiroveci*

Колхицин

При болезни Бехчета назначение колхицина (0,5 – 1,5 мг/сутки) уменьшает частоту и тяжесть обострений заболевания и его прогрессирование

Аспирин

При артериите Такаясу и гигантоклеточном артериите в дозе (80-100 мг/сутки) для блокирования агрегации тромбоцитов и высвобождения из них веществ, стимулирующих пролиферацию интимы, совместно с назначением статинов

Пентоксифиллин

Для лечения системных васкулитов при вазоспастическом и ишемическом синдромах, поражениях кожи и почек

Рефрактерное течение васкулита

При рефрактерном течении васкулита наряду с назначением мофетила микофеналата, лефлунамида применяют **биологические препараты:**

- антитимоцитарный глобулин;
- антитела к CDw52;
- инфликсимаб;
- **ритуксимаб** (375 мг/м² – 4 раза еженедельно в сочетании с преднизолоном (1 мг/кг/сутки) – при АНЦА-ассоциированном васкулите и эссенциальном криоглобулинемическом васкулите, ранее не отвечавших на другую терапию

Обсуждается эффективность применения при синдроме Чарга – Стросса **омализумаба**, блокирующего связывание IgE с его рецепторами на мембране клеток.

Этанерцепт не эффективен для поддержания ремиссии при гранулематозе Вегенера (увеличение частоты возникновения солидных опухолей)

Хирургическое лечение

- При наличии критических, клинически значимых (регионарная ишемия) стенозов или окклюзий магистральных артерий при:
 - атериите Такаясу;
 - облитерирующем тромбангите;
- При развитии необратимых (периферическая гангрена) изменений тканей;
- При критическом субглоточном стенозе при гранулематозе Вегенера
- Хронических гнойных синуситах с разрушением кости, носовой перегородки
- Выраженном фиброзе или полостях легких;
- Гигантских аневризмах крупных артерий