

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»

*На правах рукописи*

**ЛЕГЕНЬКО МАРИНА СЕРГЕЕВНА**

**ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ВАСКУЛИТА  
ВНУТРЕННИХ СОННЫХ И ПОЗВОНОЧНЫХ АРТЕРИЙ**  
(клиника, диагностика, патогенез)

14.01.11 – Нервные болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор Л. А. Калашникова

Москва – 2021

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1 Общее представление .....	12
1.1.1 Эпидемиология первичного васкулита центральной нервной системы	12
1.1.2 История развития представлений о первичном васкулите центральной нервной системы, критерии диагностики .....	13
1.1.3 Классификация.....	15
1.1.4 Морфологические изменения при первичном васкулите центральной нервной системы.....	16
1.1.5 Патогенез первичного васкулита центральной нервной системы .....	17
1.1.6 Клинические проявления .....	18
1.1.7 Течение .....	20
1.1.8 Диагностика первичного васкулита центральной нервной системы .....	20
1.1.9 Дифференциальная диагностика.....	26
1.1.10 Лечение.....	29
1.1.11 Прогностические факторы.....	31
1.2 Биомаркеры первичного васкулита центральной нервной системы .....	32
1.2.1 Актуальность изучения.....	32
1.2.2 Модель первичного васкулита крупных артерий.....	32
1.2.3 Потенциальные биомаркеры .....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	44
2.1. Общая характеристика больных .....	44
2.2. Клиническое обследование.....	45
2.3. Лабораторные методы исследования крови и цереброспинальной жидкости.....	46
2.4. Статистическая обработка полученных результатов .....	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	54
3.1 Общая характеристика больных .....	54

3.2 Локализация пораженных артерий (по данным нейровизуализации).....	54
3.3. Клинические проявления первичного васкулита внутренних сонных, позвоночных артерий.....	57
3.4 Дифференциальная диагностика первичного васкулита и диссекции внутренних сонных, позвоночных артерий.....	62
3.5 Динамика состояния внутренних сонных, позвоночных артерий.....	63
3.6 Результаты лабораторных методов исследования.....	64
3.7 Выборочные клинические наблюдения.....	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	106
ВЫВОДЫ.....	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

Первичный васкулит (ПВ) центральной нервной системы (ЦНС), описываемый в литературе также под названиями «первичный ангиит ЦНС», «изолированный васкулит (ангиит) ЦНС», – редкое заболевание, вовлекающее исключительно сосуды головного, реже спинного мозга и их оболочек при отсутствии системных проявлений заболевания, что отличает его от вторичных васкулитов ЦНС (Amara A. et al., 2011; Bhattacharyya S. et al., 2016; Birnbaum J., Hellman D., 2009). Термин ПВЦНС закреплен в номенклатуре васкулитов, принятой в 2012 году (International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, 2012), и отнесен к рубрике васкулитов одного органа. Распространенность ПВЦНС в связи с трудностями диагностики с точностью не установлена. При ПВЦНС могут поражаться артерии разного калибра от мелких интрацеребральных до крупных экстракраниальных, что определяет гетерогенность клинической картины. ПВЦНС встречается у лиц разного возраста и является одной из малоизученных причин нарушений мозгового кровообращения (НМК). Диагностические критерии ПВЦНС, поражающего в основном артерии мелкого и среднего калибра (интрацеребральные), были разработаны в 1988 году американскими ревматологами L.H. Calabrese и J.A. Mallek и включают 1) наличие неврологического или психического дефекта, необъяснимого другими причинами; 2) наличие ангиографических признаков (распространенные чередующиеся участки расширения и сужения мелких артерий) или морфологического подтверждения; 3) отсутствие признаков системного васкулита или любых других заболеваний, которые могли бы вызвать такую же ангиографическую или морфологическую картину. Основными методами прижизненной верификации ПВЦНС до недавнего времени были дигитальная ангиография и биопсия мозга. Наибольшее число наблюдений

ПВЦНС, верифицированных этими методами принадлежит клинике Mayo и включает 163 случая (Salvarani C. et al., 2015).

Прижизненная верификация воспалительных изменений артерий крупного калибра: внутренних сонных (ВСА), позвоночных (ПА), средних (СМА), передних (ПМА), задних (ЗМА) мозговых артерий и базилярной артерии (БА) до недавнего времени была недоступной. Совершенствование методов нейровизуализации и разработка в 2008 году режима MPT с подавлением сигнала от жировой ткани и движущейся крови (HR-MRI T1 dark-blood+fat-sat) впервые предоставила такую возможность (Saam T. et al., 2009). Несмотря на это к настоящему времени в литературе представлены лишь отдельные описания ПВ ВСА/ПА и их основных ветвей, верифицированного данным методом, тогда как серийные исследования отсутствуют. Патогенетические механизмы ПВ артерии крупного диаметра также остаются малоизученными.

В 2013 году С.М.Weyand и соавторы на экспериментальной модели гигантоклеточного васкулита, системного заболевания, поражающего артерии крупного калибра, показали роль Т-клеточного иммунитета и провоспалительных цитокинов в развитии воспалительных изменений артериальной стенки. Запуск процесса повреждения сосудистой стенки связан со стимуляцией инфекционными и другими агентами дендритных клеток, присутствующих только в артериях крупного диаметра. Это приводит к активации иммунной системы и притоку в артериальную стенку через *vasa vasorum* Т-клеток и макрофагов, с последующим их переходом в межклеточное пространство и миграцией в сторону интимы. В месте повреждения сосуда при васкулите обнаруживается множество эффекторных цитокинов, вызывающих и поддерживающих воспалительные изменения. Выделяют два кластера цитокинов: центром первого, определяющего остроту процесса и чувствительного к кортикостероидам, являются IL-6/IL-17; центром второго, ответственного за хронизацию процесса и нечувствительность к стероидам, являются IL-12/IFN- $\gamma$ , который связан с высокой активностью макрофагов, выделением сосудистых ростковых факторов, металлопротеиназ, пролиферацией гладкомышечных клеток и усилением провоспалительной и

тромбогенной активности эндотелия. Установленные в эксперименте механизмы определяют целесообразность изучения при ПВ ВСА/ПА и их основных ветвей клеточного иммунитета, провоспалительных цитокинов, ростковых факторов, а также маркеров повреждения эндотелия. Изолированный характер поражения ВСА/ПА и нечувствительность системных маркеров воспаления (СРБ, СОЭ) обосновывают изучение неоптерина и кальпротектина - чувствительных маркеров воспаления. Диагностическое и патогенетическое значение последних ранее изучалась при системных заболеваниях, в патогенезе которых играет роль воспаление (Viemann D. et al., 2007; Ghisoni K. et al., 2015; Hurnakova J. et al., 2015). Исследование неоптерина и кальпротектина при ПВ ЦНС ранее не проводилось.

Новизна и неизученность различных аспектов проблемы определили цель настоящего исследования.

### **Цель работы**

Изучить церебральные проявления первичного васкулита внутренних сонных/позвоночных артерий, его основные патогенетические механизмы и диагностические маркеры.

### **Задачи работы**

1. Изучить клинические проявления и особенности нарушения мозгового кровообращения при первичном васкулите ВСА/ПА.
2. Изучить дифференциально-диагностические признаки, отличающие нарушения мозгового кровообращения при первичном васкулите ВСА/ПА от таковых при диссекции ВСА/ПА.
3. Исследовать основные показатели клеточного и гуморального иммунитета, провоспалительные цитокины (IFN-  $\alpha$ , IFN-  $\gamma$ , IL-1- $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$ ), трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), основной фактор роста фибробластов (FGFs), антиген фактора фон Виллебранда (VWF), VIII фактор свертывания крови при первичном васкулите ВСА/ПА.

4. Исследовать неоптерин и кальпротектин – чувствительные маркеры воспаления при первичном васкулите ВСА/ПА.

### **Научная новизна**

Впервые изучены клинические проявления первичного васкулита ВСА/ПА, верифицированного по накоплению контрастного вещества артериальной стенкой при HR-MRI в режиме T1 dark-blood+fat-sat. Впервые выявлено повышение провоспалительных цитокинов, связанных с активацией Th17 и Th1 субпопуляции лимфоцитов, и ростковых факторов, указывающее на иммунный характер воспаления при первичном васкулите ВСА/ПА и роль в его развитии дисрегуляции клеточного иммунитета. Впервые показано относительное снижение уровня НК-клеток, показателя врожденного иммунитета, и IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , показателей адаптивного иммунитета, что может отражать нарушение иммунологической защиты по отношению к внешним инфекционным агентам, предположительно, инициирующим иммунное воспаление в стенке ВСА/ПА. Впервые выявлено повышение кальпротектина и неоптерина – чувствительных маркеров воспаления, продуцируемых клетками иммунной системы, что подтверждает роль дисрегуляции клеточного иммунитета в развитии первичного васкулита ВСА/ПА.

### **Теоретическая значимость работы**

Впервые показано, что в генезе первичного васкулита ВСА/ПА имеет значение дисрегуляция клеточного иммунитета с выработкой провоспалительных цитокинов, связанных с Th17 субпопуляцией лимфоцитов, чувствительных к терапии кортикостероидами, а также с Th1 субпопуляцией лимфоцитов, FGFs и TGF- $\beta$ 1, определяющих хронизацию процесса с развитием пролиферативных изменений в артериальной стенке. Выявленные изменения теоретически обосновывают применение глюкокортикостероидов, а также гидроксихлорохина (плаквенила), который нарушает взаимодействие иммунной системы с дендритными клетками артериальной стенки, препятствуя их пролиферации.

Повышение VWF, указывающее на повреждение эндотелия, теоретически обосновывает назначение антитромботической терапии больным с первичным васкулитом ВСА/ПА.

Комплексное клинико-лабораторное исследование позволяет предполагать, что причиной локального воспаления ВСА/ПА является трансаксональное распространение патогенных агентов, чаще всего по тройничному нерву, иннервирующему ВСА, которые взаимодействуют с дендритными клетками и инициируют локальное иммунное воспаление. Относительное снижение НК-клеток и снижение уровня IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  может снижать иммунную защиту по отношению к каузальным патогенам и способствовать их активации и трансаксональному распространению.

### **Практическая значимость работы**

Показано, что первичный васкулит – одна из причин стеноокклюзирующего поражения ВСА/ПА, чаще всего их интракраниального отдела, приводящая к НМК. Последние обычно развиваются в молодом возрасте и имеют ряд клинических особенностей (наличие преходящих нарушений мозгового кровообращения (ПНМК), предшествующих инсульту, склонность последних к рецидиву, легкая/умеренная тяжесть инсульта, хорошее восстановление нарушенных очаговых функций). Инструментальная диагностика первичного васкулита ВСА/ПА основана на выявлении стеноокклюзирующего процесса и накопления контрастного вещества их утолщенной стенкой (HR-MRI T1 dark-blood+fat-sat), отсутствии гемодинамически значимых атеросклеротических бляшек и признаков интрамуральной гематомы. Лабораторным подтверждением воспалительной природы стеноокклюзирующего поражения ВСА/ПА служит повышение кальпротектина и неоптерина. Небольшое изменение ЦСЖ (белок, цитоз) выявляются менее чем у трети больных, в основном, при сопутствующем поражении СМА/ПМА. Повышение традиционных маркеров системного воспаления (СРБ, СОЭ, ревмофактор (РФ)) в периферической крови не характерно в связи с ограниченным (локальным) характером поражения.

Дифференциальный диагноз первичного васкулита ВСА/ПА как причины НМК проводится с диссекцией ВСА/ПА. Он основывается на особенностях клинической картины инсульта и отсутствии интрамуральной гематомы в стенке артерии.

### **Методология и методы исследования**

Объектом изучения в настоящем исследовании явились пациенты с первичным васкулитом ВСА/ПА и их основных ветвей (СМА, ПМА, ЗМА, БА), удовлетворяющие клиническим критериям первичного васкулита ЦНС, разработанным L.H. Calabrese и J.A. Mallek, и верифицированные с помощью HR-MRI до и после введения контрастного вещества (T1 dark-blood+fat-sat). С целью удобства восприятия текста вся группа обследованных больных будет обозначаться как больные с первичным васкулитом ВСА/ПА, а при проведении сравнения клинико-лабораторных параметров больных с разным уровнем поражения артерий они будут обозначаться как больные с преимущественным поражением ВСА/ПА или с преимущественным поражением их ветвей. Контрольную группу составили здоровые добровольцы, сопоставимые по полу и возрасту с основной группой. Группу сравнения для разработки дифференциального диагноза НМК, вследствие первичного васкулита и диссекции ВСА/ПА, составили больные с диссекцией ВСА/ПА, сопоставимые по полу и возрасту с пациентами основной группы. Обследование включало в себя: изучение анамнеза заболевания, стандартное общеклиническое и неврологическое обследование, оценку сосудистых факторов риска; исследование в периферической крови СОЭ, СРБ, ревматоидного фактора (РФ); клеточного иммунитета (субпопуляции Т-лимфоцитов: CD3+ (Т-лимфоциты), CD19+ (В-лимфоциты), CD3+/CD (16+56)+ (NK общее), CD3+CD4+ (Т-хелперы), CD3+CD8+ (Т-цитотоксические), CD3+ HLA-DR+ (активированные Т-лимфоциты); исследование гуморального иммунитета (Ig M, Ig G, Ig A), маркеров эндотелиального повреждения (VWF), VIII фактора свертывания крови; исследование в периферической крови и ЦСЖ трансформирующего фактора

роста- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), основного фактора роста фибробластов (FGFs), чувствительных маркеров воспаления (неоптерин, кальпротектин) и цитокинового профиля (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1- $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$ ).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Первичный васкулит ВСА/ПА является одной из причин стеноокклюзирующего поражения, приводящего к НМК, которые имеют ряд клинических особенностей.

2. Ведущее значение в развитии первичного васкулита ВСА/ПА имеет нарушение клеточного иммунитета с выработкой провоспалительных цитокинов, продуцируемых Th17-лимфоцитами (IL-6, IL-17) и Th1-лимфоцитами (IL-2), а также повышенная продукция FGFs и TGF- $\beta$ 1.

3. Повышение уровней неоптерина и кальпротектина, чувствительных маркеров воспаления, подтверждает воспалительные изменения в стенке ВСА/ПА.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Степень достоверности результатов обоснована достаточным числом обследованных пациентов, применением современных методов исследования и адекватной статистической обработкой полученных данных. Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании научных сотрудников 1, 2, 3, 5, 6 неврологических и научно-консультативного отделений, отделения лучевой диагностики, научно-координационного и образовательного отделов, лабораторий ультразвуковой диагностики, клинической нейрофизиологии, гемореологии и нейроиммунологии ФГБНУ НЦН (протокол №4 от 26.05.2020).

Материалы диссертации были представлены на конференциях: XX Юбилейный конгресс «Давиденковские чтения», Санкт-Петербург, Россия, 2018; the 5th European Stroke Organization Conference, Milan, 2019; the 6th Congress of the European Academy of Neurology, virtual, 2020.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России.

## **Внедрение результатов исследования**

Полученные результаты внедрены в ФГБНУ НЦН в работу неврологических отделений, учебный процесс подготовки клинических ординаторов, аспирантов и врачей-неврологов, обучающихся на циклах повышения квалификации.

## **Личный вклад автора**

Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, постановке целей и задач, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно отобраны пациенты, проведен сбор анамнеза, подробный клинико-неврологический осмотр, сбор и обработка биоматериала (образцы крови и ЦСЖ) и лабораторные исследования. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы, проведены аналитическая и статистическая обработка, а также обобщены полученные данные.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, содержит 22 таблицы и иллюстрирована 19 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, главы собственных результатов исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и литературного указателя, содержащего 5 отечественных и 153 зарубежных источников и 9 публикаций автора, подготовленных по теме диссертации.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Общее представление

Первичный (изолированный) васкулит ЦНС (синонимы: первичный/изолированный ангиит ЦНС, первичный/изолированный церебральный васкулит) – редкое заболевание, характеризующееся изолированным воспалением сосудов головного и/или спинного мозга и их оболочек при отсутствии признаков системного воспаления (Hajj-Ali R. et al., 2011; Salvarani C. et al., 2012).

#### 1.1.1 Эпидемиология первичного васкулита центральной нервной системы

ПВЦНС встречается у лиц любого возраста. Приблизительно 50% всех случаев ПВЦНС приходится на возраст 37-59 лет, средний возраст – 50 лет (Deb-Chatterji M. et al., 2019). Соотношение мужчин к женщинам по данным разных исследователей варьируется. Одни авторы отмечают преобладание мужчин 2:1 (Hajj-Ali R. et al., 2011; Birnbaum J., Hellman D., 2009; Mandal J., Chung S., 2017), другие – одинаковое соотношение мужчин и женщин (Salvarani C. et al., 2007; 2012). В связи со сложностью диагностики точные данные о частоте встречаемости ПВЦНС отсутствуют. Однако, если совсем недавно ПВЦНС считался крайне редкой патологией, исчисляемой сотнями наблюдений, то в последние годы его диагностирование возросло (Twilt M., Benseler S., 2016). По данным клиники Mayo, которой принадлежит наибольшее число верифицированных наблюдений ПВЦНС артерий разного калибра (163 больных к 2016 году), его частота у взрослых составляет 2.4 случая на 1000000 населения в год (Salvarani C. et al., 2015). У лиц молодого возраста (<45 лет) с НМК ПВЦНС является его причиной в 2,2% (Marini C. et al., 2001; Yesilot B. et al., 2013).

### **1.1.2 История развития представлений о первичном васкулите центральной нервной системы, критерии диагностики**

ПВЦНС впервые был описан F. Harbitz в 1922 и выделен как отдельная нозология в 1959 году исследователями H. Cravioto и I. Feigin (Cravioto H, Feigin I., 1959). С конца 1950х по конец 1970х годов было опубликовано несколько десятков случаев ПВЦНС. Практически все они были диагностированы *post mortem* (Calabrese L., Mallek J., 1988), что прочно укоренило представление о редкости, фатальности данной патологии и о преимущественном поражении мелких артерий. В 1988 году американские ревматологи L. Calabrese и J. Mallek проанализировали, обобщили 8 собственных и 40 литературных наблюдений ПВЦНС и предложили его диагностические критерии (Calabrese L., Mallek J., 1988).

С 80х годов прошлого столетия, когда в клинике широко стала проводиться церебральная ангиография (ЦАГ), резко возросло число случаев ПВЦНС, диагностированных на основании ангиографического феномена и, как правило, без гистологического подтверждения диагноза (Mandal J., Chung S., 2017). В связи с сохранявшимся в те годы представлением о фатальности заболевания для лечения использовалась агрессивная иммуносупрессивная терапия (Cupps T. et al., 1983). Однако в конце прошлого и начале текущего столетия было обращено внимание на то, что значительная часть пациентов с диагнозом ПВЦНС, верифицированным с помощью ЦАГ, имела гораздо более доброкачественное клиническое течение и благоприятный прогноз (Calabrese L. et al., 1993). С течением времени стало очевидно, что у многих пациентов, диагностированных данным образом, был не васкулит, а невоспалительная обратимая церебральная ангиопатия (Singhal A., 2004; Calabrese L. et al., 2007). Для обозначения этой патологии L. Calabrese и его коллеги в 2007 году предложили термин «обратимый церебральный вазоконстрикторный синдром – ОЦВС» («reversible cerebral vasoconstriction syndrome – RCVS»). Ими же были разработаны критерии его диагностики, важные для дифференциального диагноза с васкулитом (Calabrese L. et al., 2007). В 2009 году Virnbaum J. и D. Hellman модифицировали критерии L.

Calabrese и J. Mallek и провели различия между «вероятным» и «достоверным» ПВЦНС (Birnbaum J., Hellman D., 2009). Достоверный ПВЦНС устанавливался только по данным биопсии мозга, тогда как остальные случаи расценивались как вероятный ПВЦНС. Эти дополненные критерии были направлены на предотвращение неадекватного и неконтролируемого применения иммуносупрессивной терапии.

Значимым прорывом в неинвазивной верификации васкулитов, главным образом, крупных и средних артерий, стало использование высокоразрешающей МРТ головного мозга (HR-MRI) с толщиной срезов не более 3 мм, с оценкой состояния артериальной стенки до и после введения контраста. На примере гигантоклеточного артериита T. Vley и соавторы в 2007 году продемонстрировали схожую чувствительность и специфичность HR-MRI и гистологических методов диагностики (около 80% и 100% соответственно) (Vley T. et al., 2007). Год спустя W. Kuker и соавторы провели HR-MRI пациентам с клиническим диагнозом васкулит ЦНС: части пациентам в режиме подавления сигнала от жировой ткани, а части – подавления сигнала от движущейся крови; всем больным (27 пациентов) вводился контраст. Авторами была продемонстрирована возможность верификации васкулита по утолщению стенки и накоплению ею контрастного вещества (Kuker W. et al., 2008). Позже, в 2010 году T. Saam и соавторы усовершенствовали протокол исследования, объединив два режима: режим с подавлением сигнала от жировой ткани и режим с подавлением сигнала от движущейся крови, обозначив его как T1 dark-blood+fat-sat и описав новые признаки воспаления - «мишенеобразный» вид артерии на аксиальных срезах (гиперинтенсивные интима и адвентиция вследствие воспалительных изменений и гипоинтенсивная медиа), периваскулярное накопление контраста и перисосудистый отек (Saam T. et. al., 2010).

Для более углубленного понимания ПВЦНС во Франции (Boysson H. et al., 2014; Boysson H. et al., 2017) и США (Mayo Clinic) (Salvarani C. et al., 2015) ведется регистр пациентов. Более того, в 2012 году был создан международный регистр – INTERnational Study on Primary Angiitis of the CEntral nervous system

(INTERSPACE), что позволило значительно продвинуться во многих вопросах, связанных с данной патологией (Lanthier S. et al., 2014).

### 1.1.3 Классификация

Современная номенклатура васкулитов (Chapel Hill Consensus Conference, 2012) выделяет: 1) первичные системные васкулиты *крупных* (болезнь Такаясу, гигантоклеточный артериит), *средних* (узелковый периартериит, болезнь Кавасаки), *мелких сосудов* (васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA-васкулиты), гранулематоз с полиангиитом – ранее болезнь Вегенера, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом – ранее синдром Чардж-Стросса, IgA-васкулит – ранее болезнь Шенлейн-Геноха и другие), а также с вовлечением *сосудов разного калибра* (болезнь Бехчета, синдром Когана); 2) васкулиты при системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия, саркоидоз и другие); 3) васкулиты, ассоциированные с вероятной этиологией (гепатит В и С, рак, лекарственное воздействие). Выделение ПВЦНС закреплено рубрикой «Васкулиты одного органа».

У взрослых с ПВЦНС определение подтипов заболевания отличается между различными исследователями. Так, К. MacLaren и др. в 2005 г. предложил деление ПВЦНС на васкулит мелких сосудов при отрицательных результатах ангиографии, а ангиография-позитивные больные были отнесены к ПВЦНС с поражением сосудов среднего калибра (MacLaren K. et al., 2005). С. Salvarani и др. в 2007 году также сообщают о выделении отдельных подгрупп ПВЦНС с поражением крупных и мелких сосудов в когорте Mayo Clinic (Salvarani C. et al., 2007). Однако под крупными артериями авторы понимали интракраниальный сегмент ВСА, проксимальный сегмент ПМА, СМА и/или ЗМА. ПВЦНС мелких сосудов был определен С. Salvarani как васкулит любых сегментов начиная от артерий второго порядка, что объединило ангиография-позитивный и ангиография-негативный васкулит, подтвержденный биопсией головного мозга.

Таким образом, ПВЦНС может поражать артерии разного калибра, подобно тому, как это отмечается при системных васкулитах. Целесообразность разделения васкулитов в зависимости от калибра пораженного сосуда обосновывается отличием клинических проявлений, диагностических и лечебных подходов.

#### **1.1.4 Морфологические изменения при первичном васкулите центральной нервной системы**

Анализ биопсий головного мозга с исследованием его коры и оболочек, позволил установить три гистопатологических паттерна ПВЦНС с поражением артерий мелкого калибра: гранулематозный, некротический и лимфоцитарный.

Наиболее часто встречается *гранулематозный васкулит* (58%), проявляющийся воспалением сосудистой стенки с формированием гранулём с многоядерными клетками. Отложение  $\beta_4$  амилоида наблюдается почти в 50% биоптатов с такой гистологической картиной васкулита и редко отмечается в образцах при других типах ПВЦНС (Mandal J. et al., 2017).

*Лимфоцитарный васкулит* занимает второе место по распространенности (28%). Преобладает лимфоцитарное воспаление сосудистой стенки, редко с наличием плазматических клеток и разрушением сосудов. Лимфоцитарный васкулит обычно отмечается у детей при отсутствии вирусных включений (Twilt M., Benseler S., 2016).

*Некротизирующий васкулит* является наименее распространенным типом (14%) и характеризуется трансмуральным фибриноидным некрозом, подобным тому, который наблюдается при узелковом периартериите, что часто приводит к внутримозговому кровоизлиянию (Mandal J. et al., 2017).

Иногда одновременно могут выделяться некротический и гранулематозный васкулиты. Данные гистологические подтипы обычно тесно не связаны с конкретными клиническими проявлениями, ответом на лечение и исходами.

### 1.1.5 Патогенез первичного васкулита центральной нервной системы

Этиология и патогенез ПВЦНС с достоверностью не раскрыты. Причина ПВЦНС остается неясна. Генетические факторы не были изучены систематически. Семейные случаи заболевания не описаны, что исключает отнесение ПВЦНС к наследственной патологии. Описана связь ПВЦНС с первичными иммунодефицитными заболеваниями, такими как семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, мутации в гене перфорина и синдром гиперпродукции IgE/DOCK8 дефицит (Moshous D. et al., 2007; Aydin S.E. et al., 2015; Alkhater S., 2007) и повышенный риск его развития при приобретенных иммунодефицитных состояниях, таких как ВИЧ-инфекция, трансплантация костного мозга (Calabrese L., 1991; Melica G. et al., 2009).

Показана триггерная роль общих вирусных инфекций в развитии монофазных ПВЦНС. Особое внимание уделяется вирусу *Varicella Zoster*, персистирующему в тригеминальных ганглиях и способному распространяться трансаксонально. С его реактивацией связывают развитие воспаления в интракраниальном сегменте ВСА и ее ветвей (Askalan R. et al., 2001; Kleinschmidt-Demasters B., Gilden D., 2001; Nagel M., Gilden D., 2016). Определенные подходы к пониманию причин развития ПВЦНС дает рассмотрение заболевания у детей. Согласно классификации педиатрического ИИ, одной из ведущих его причин у детей является односторонняя локальная артериопатия с поражением интракраниального отдела ВСА и ее ветвей (СМА, ПМА) (Bernard T. et al., 2001). К ней относят: преходящую церебральную артериопатию, постветряночную артериопатию и ПВЦНС. Придавая определяющее значение в генезе локальной артериопатии у детей триггерной роли вируса *Varicella Zoster*, некоторые авторы ставят между данными формами знак равенства (Benseler S. et al., 2006) и предлагают унифицировать терминологию (Benseler S. et al., 2006; Elbers J. et al., 2010). По мнению других исследователей, ПВЦНС и односторонняя локальная артериопатия крупных артерий – разные заболевания (Hajj-Ali R. et al., 2011). Прояснение этих взаимоотношений – один из подходов к пониманию причины одностороннего интракраниального васкулита у молодых больных. Для

обсуждения триггерной роли вирусов в развитии ПВЦНС крупных и средних артерий особый интерес представляет работа С. Weyand по анализу механизмов развития воспаления в стенке крупных артерии на модели гигантоклеточного артериита, в генезе которого придается значение индукции герпетической инфекцией (Weyand C., Goronzy J., 2013).

### **1.1.6 Клинические проявления первичного васкулита центральной нервной системы**

Клинические проявления ПВЦНС определяются калибром пораженных сосудов, распространенностью процесса и темпом его нарастания.

*Васкулит мелких сосудов* может проявляться разнообразной неврологической и психической симптоматикой (Twilt M., Benseler S., 2016). Характерным является развитие головной боли, преимущественно диффузного характера и умеренной степени выраженности, эпилептических припадков, разнообразной неврологической симптоматики (двигательные, чувствительные, мозжечковые, зрительные нарушения), снижения памяти, изменения поведения, дезориентации в пространстве, времени, иногда в собственной личности, галлюцинаций.

*Васкулит крупных и средних артерий* преимущественно проявляется НМК, которому часто предшествуют ПНМК. В отдельных случаях единственным проявлением васкулита является ПНМК. Как правило, НМК развиваются у лиц, до этого считавших себя практически здоровыми. Хотя в остром периоде инсульта может отмечаться головная боль, ее наличие за несколько дней или недель до инсульта нехарактерно (Adams H., 2016). Очаговая неврологическая симптоматика чаще всего представлена парезами, чувствительными или афатическими нарушениями, поскольку у большинства больных воспалительные изменения развиваются в стенке интракраниального отдела ВСА и ее ветвей.

Большинство пациентов с ПВЦНС имеют длительный продромальный период, длящийся от нескольких недель до нескольких лет. Некоторые больные за несколько недель или месяцев до инсульта отмечают повышенную утомляемость

или сонливость (Boysson H. et al., 2014; Salvarani C. et al., 2015). В отличие от системных васкулитов общие симптомы, такие как повышение температуры, ночное потоотделение, потеря веса, относительно редки при ПВЦНС (около 10%) (Salvarani C. et al., 2015). По данным других авторов, лихорадка, потеря веса были зарегистрированы у 20% пациентов (Boysson H. et al., 2014). Однако при наличии таких симптомов, в первую очередь, следует исключать вторичный характер васкулита ЦНС.

Первые клинические проявления заболевания, как правило, являются неспецифическими: пациента могут беспокоить диффузная головная боль или отмечаться медленное когнитивное снижение. К. Byram, R. Hajj-Ali и L. Calabrese, основываясь на своем длительной опыте ведения пациентов с данной патологией, в 2018 году выделили клинические признаки, при которых необходимо исключать васкулит ЦНС (Byram K., Hajj-Ali R., Calabrese L., 2018):

- церебральные ишемические эпизоды в различных сосудистых бассейнах, обычно разделенные временем, с наличием воспалительных изменений в ЦСЖ;
- церебральная ишемия у молодого пациента с отсутствием традиционных сердечно-сосудистых факторов риска;
- сочетание подострой или хронической головной боли с когнитивной дисфункцией, обычно с асептическим менингитом в анамнезе;
- сочетание необъяснимой очаговой и диффузной неврологической дисфункции.

Кроме того, выделяются отдельные клинические подгруппы ПВЦНС, а именно: изолированный васкулит спинного мозга, опухолеподобный васкулит ЦНС, васкулит с картиной кровоизлияния, а также васкулит с депозитами амилоидного белка.

Приблизительно у 5% пациентов с ПВЦНС диагностируется опухолеподобный васкулит, который не отличим от злокачественного новообразования при МРТ головного мозга и поэтому должен рассматриваться как таковой, пока не будет доказано обратное с помощью биопсии. Molloy и его коллеги описали 38 случаев опухолеподобного ПВЦНС (Molloy E. et al., 2008).

Поражение спинного мозга наблюдается примерно в 5% случаев ПВЦНС (Salvarani C. et al., 2008). Однако изолированный васкулит спинного мозга без одновременного поражения головного мозга – чрезвычайно редкая патология и ограничивается несколькими случаями (Campi A. et al., 2001; Ropper A. et al., 2003; Goertz C. et al., 2003). Наиболее часто поражается грудной отдел спинного мозга (Salvarani C. et al., 2008).

У небольшого количества пациентов с церебральной амилоидной ангиопатией развивается гранулематозный васкулит ЦНС, который, как полагают, вызван иммунным ответом организма на бета-амилоид. В настоящее время амилоид-бета-ассоциированный васкулит (ABRA) считается подтипом ПВЦНС (Scolding N. et al., 2005; Rigby H. et al., 2011; Danve A. et al., 2014; Nouh A. et al., 2014). Пациенты с данной патологией, как правило, на момент постановки диагноза относятся к значительно старшей возрастной группе (средний возраст 65 лет), имеют более высокую распространенность когнитивных нарушений (71%) и более высокую вероятность паренхиматозного кровоизлияния (около 20%).

### **1.1.7 Течение первичного васкулита центральной нервной системы**

Течение ПВЦНС может быть как прогрессирующим, так и монофазным. Монофазное течение чаще характерно для васкулита крупных артерий, тогда как поражение мелких сосудов ассоциируется с прогрессирующим, более тяжелым течением заболевания, на что указывают M. Twilt и S. Benseler (2016). В противоположность данному мнению, C. Salvarani и соавт. (2016) утверждают, что фатальный исход, а, следовательно, и более тяжелое течение заболевания чаще наблюдаются при воспалении крупных церебральных артерий.

### **1.1.8 Диагностика первичного васкулита центральной нервной системы**

В 1988 году американские ревматологи L. Calabrese и J. Mallek разработали диагностические критерии ПВЦНС: 1) наличие неврологического или психического дефекта, необъяснимого другими причинами; 2) наличие классических ангиографических (распространенные чередующиеся участки

расширения и сужения мелких артерий) или гистопатологических проявлений ПВЦНС; 3) отсутствие признаков системного васкулита или любых других заболеваний, которые могли бы вызвать такую же ангиографическую или морфологическую картину (Calabrese L., Mallek J., 1988).

В соответствии с данными критериями требуется исключение любой патологии, имеющей сходные клинические и лабораторно-инструментальные проявления, в связи с чем большое значение имеет детально собранный анамнез, позволяющий исключить вторичный характер васкулита и оценить наличие характерных для ПВЦНС клинических проявлений.

### *Лабораторная диагностика*

Специфичные и чувствительные для ПВЦНС серологические маркеры и маркеры, выявляемые в ЦСЖ, отсутствуют. С целью исключения вторичного характера васкулита исследуются различные показатели воспаления, аутоиммунных и инфекционных заболеваний, которые при ПВЦНС находятся в пределах нормы. Спектр исследований, проводимых различными исследователями сходен (Twilt M., Benseler S.M., 2016; Limaye K., 2018). Исследуются следующие показатели: общий анализ крови, в том числе СОЭ, СРБ, РФ, антинуклеарный фактор (АНФ), антитела к двуспиральной ДНК, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA-антитела), антитела к эндотелию, криоглобулины, С3, С4 компоненты комплемента, активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), антифосфолипидные антитела, фибриноген. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментным анализом (ИФА) исследуется широкий круг возбудителей и антитела к ним в периферической крови и ЦСЖ.

ЦСЖ находится в непосредственной близости от паренхимы головного мозга и сосудов и поэтому может отражать процессы, происходящие в них. По этой причине люмбальная пункция считается обязательной у пациентов с подозрением на ПВЦНС (Byram K., Hajj-Ali R., Calabrese L., 2018). При исследовании ЦСЖ может отмечаться незначительный плеоцитоз и/или

небольшое повышение белка (Calabrese L., Mallek J., 1988; Lie J., 1992; Vollmer T. et al., 1993; Salvarani C. et al., 2007; Salvarani C. et al., 2015), а в 33% выявляется олигоклональный синтез Ig G (Miller D. et al., 2009). Причем изменения в ЦСЖ (чаще повышение уровня белка) в 80-90% наблюдались у пациентов с ПВЦНС, подтвержденным с помощью биопсии, а у 40% пациентов с васкулитом ЦНС, подтвержденным ангиографией, анализ ЦСЖ был без изменения (Hajj-Ali R. et al., 2011; Boysson H. et al., 2014; Hajj-Ali R., Calabrese L., 2014).

### *Дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных артерий*

Цветовое дуплексное сканирование (ДС) используется в течение длительного времени для оценки стенки крупных артерий. Классическая ультразвуковая картина острой стадии воспаления артериальной стенки при ДС представлена гипоехогенным сигналом от отечной и воспаленной стенки ("гало-признак"). Сообщается, что эти изменения исчезают через 1-3 недели после начала иммуносупрессивной терапии (Miguel E. et al., 2012). Хотя данные изменения при ДС магистральных артерий головы хорошо изучены при системных васкулитах крупных артерий, цветовое ДС играет ограниченную роль в диагностике ПВЦНС (Limaye K. et al., 2018).

Транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС) используется некоторыми центрами в качестве диагностического дополнения и для последующей оценки состояния пациентов с ПВЦНС с поражением крупных и средних артерий (Razumovsky A. et al., 2001), что сопровождается изменением скорости мозгового кровотока и может быть обнаружено с помощью ТКДС. Этот же метод может использоваться для динамического контроля за больным в оценке эффективности проводимого лечения (Powers W., 2015). Преимущества ТКДС заключаются в его неинвазивности, отсутствии лучевой нагрузки, относительной дешевизне метода, простоте в использовании в амбулаторных условиях. Применение ТКДС ограничено у 15-20% пациентов в связи с отсутствием у них визуализационного «височного окна» (Razumovsky A. et al., 2001).

### *Нейровизуализация*

У больных с подозрением на ПВЦНС обязательным является оценка 1) вещества головного мозга; 2) кровотока по церебральным сосудам; 3) сосудистой стенки при васкулите крупных и средних артерий.

Оценка вещества головного мозга проводится методом МРТ и рекомендуется всем пациентам с подозрением на ПВЦНС. МРТ демонстрирует высокую степень чувствительности (95-100%), однако низкую специфичность (Salvarani C. et al., 2007; Scolding N., 2013; Abdel Razek A. et al., 2014). *При васкулите крупных и средних артерий* выявляются единичные или множественные инфаркты в бассейне пораженной артерии (гипоинтенсивные в T1 и гиперинтенсивные/гетерогенно измененные в T2 и FLAIR, в острой стадии гиперинтенсивные при ДВИ, гипоинтенсивные на ИКД-карте) (Pipitone N. et al., 2008). При введении контраста выявляется его накопление, соответствующее стадии инфаркта мозга. *При васкулите мелких сосудов* могут наблюдаться различные паттерны поражения вещества головного мозга. Часто выявляются множественные небольшие инфаркты головного мозга в обоих полушариях. Накопление контраста оболочками головного мозга отмечено в 8% случаев (Salvarani C. et al., 2008). При повышенной проницаемости сосудистой стенки с выходом за ее пределы плазмы, МРТ выявляет неправильной формы зоны вазогенного отека чаще субкортикального расположения (гиперинтенсивные в T2 и FLAIR, обычно изоинтенсивные в T1), исчезающие при хорошем ответе на терапию глюкокортикоидами и цитостатиками, но появляющиеся в других областях при недостаточной эффективности лечения. Накопления контрастного вещества в таком случае, как правило, не происходит. Частота паренхиматозных кровоизлияний колеблется от 8 до 55% в зависимости от исследуемой когорты больных (Salvarani C. et al., 2007; Abdel Razek A. et al., 2014). Очень редко, около 5% ПВЦНС при нейровизуализации представляет собой опухолевидное поражение (Razumovsky A. et al., 2001; Abdel Razek A. et al., 2014; Molloy E. et al., 2008).

Оценка церебрального кровотока при подозрении на *васкулит крупных и средних сосудов* проводится методами магнитно-резонансной ангиографии (МРА) и компьютерной ангиографии (КТА). Характерным является наличие стеноокклюзирующего поражения разной протяженности, локальное, ограниченное или более протяженное с характерным чередованием участков сужений и расширений в одной или нескольких артериях. При васкулите СМА в случаях с медленным нарастанием стеноокклюзирующего поражения выявляется сеть коллатералей по типу «мойя-мойя». При подозрении на васкулит преимуществом МРА является возможность дополнительного исследования в режиме на оценку сосудистой стенки, преимуществом КТА – большая точность оценки степени стеноза и состояния кровотока по другим артериям, наличия сети коллатералей. При подозрении на *васкулит мелких сосудов* изменения при МРА и КТА, как правило, отсутствуют. Необходимым в этих случаях является проведение ЦАГ, которая обладает большей чувствительностью в отношении поражения мелких сосудов (Schmidley J., 2008). При ЦАГ могут выявляться стенозы, окклюзии, аневризмы сосудов. Ограничениями метода является его высокая инвазивность, радиационное воздействие. Кроме того, контрастное вещество оказывает токсическое влияние на почки. Ангиографические паттерны, наблюдаемые при ПВЦНС, не являются строго специфичными и могут наблюдаться при других состояниях, таких как RCVS, внутрисосудистая лимфома, интракраниальный атеросклероз. По этой причине специфичность данного метода исследования весьма низкая, около 30% (Duna G., Calabrese L., 1995).

*Высокоразрешающая МРТ сосудов головного мозга с контрастным веществом  
(HR-MRI)*

Стандартные методы визуализации не позволяют провести различия между воспалительными и невоспалительными васкулопатиями. Ранее выполненные исследования показали возможность выделения контура стенки сосуда путем её контрастного усиления (Kuker W. et al., 2008; Swartz R. et al., 2009; Saam T. et al.,

2010). При HR-MRI стенок сосудов с контрастным веществом в режиме dark-blood+fat-sat подавляется сигнал от движущейся крови и жировой ткани, что улучшает визуализацию стенки сосуда. Данное исследование может быть выполнено в T1, T2 взвешенных последовательностях, однако чаще используют T1 последовательность (Lehman V. et al., 2016). Несмотря на достаточную новизну, метод уже широко используется для дифференциальной диагностики ПВЦНС и других/невоспалительных васкулопатий (Kuker W. et al., 2008; Saam T. et al., 2010). При ПВЦНС наблюдается преимущественно гладкое, концентрическое и длинносегментарное утолщение сосудистой стенки с накоплением ею контрастного вещества и периваскулярным отеком (Obusez E. et al., 2014). В отличие от васкулита, атеросклеротическая бляшка имеет более эксцентрическое, нерегулярное и локальное утолщение сосудистой стенки без периваскулярного отека и лишь незначительным накоплением контрастного препарата бляшкой в зависимости от её состава и активности (Saam T. et al., 2010; Dutra L. et al., 2017). Однако дифференциальный диагноз между атеросклерозом и ПВЦНС в некоторых случаях может оставаться затруднительным. HR-MRI с контрастным усилением может помочь дифференцировать ПВЦНС от васкулопатий молодых взрослых, например при RCVS, при которой нет накопления контрастного вещества стенозированной стенкой артерии и наблюдается быстрый регресс стенооключающего процесса в течение 3 месяцев (Swartz R. et al., 2009; Obusez E. et al., 2014). Метод также может использоваться для мониторинга состояния артерий в ходе проводимого лечения. (Kissin E., Merkel P., 2004; Lehman V. et al., 2016).

Предполагается, что совершенствование метода с повышением его разрешающей способности позволит выявлять воспалительные изменения даже в артериях мелкого калибра (Mossa-Basha M. et al., 2015).

#### *Биопсия головного мозга*

Данный метод исследования в настоящее время считается золотым стандартом диагностики ПВЦНС с поражением мелких артерий. Однако, из-за

высокой инвазивности, биопсия головного мозга рекомендуется больным с серьезным клиническим подозрением на ПВЦНС мелких сосудов, прогрессирующим течением заболевания и отрицательными данными ЦАГ. Обнаружение гистопатологических изменений, характерных для ПВЦНС, верифицирует диагноз, в то время как отрицательные результаты биопсии не исключают ПВЦНС, поскольку изменения сосудов могут иметь фокальное, а не генерализованное распределение (Hajj-Ali R. et al., 2011). Ложно-отрицательные результаты церебральной биопсии отмечаются в четверти случаев (Calabrese L. et al., 1992). Чувствительность биопсии, по данным авторов, колеблется в пределах 50%-83% (Rice C. et al., 2011). Для увеличения чувствительности биопсии биоптат должен содержать как мягкую мозговую оболочку, так и кору, и подлежащее белое вещество. Elbers и соавт. показали, что положительный результат биопсии снижался на 20%, если в биопсийном материале была только мягкая мозговая оболочка (Elbers J. et al., 2010). Для увеличения чувствительности биопсии головного мозга используется МРТ навигация. Смертность от данной процедуры является низкой (0,03–2%) по сравнению с таковой при необоснованном назначении иммуносупрессивной терапии (Elbers J. et al., 2010).

Биопсия головного мозга позволяет уточнить диагноз у 75% пациентов с подозрением на ПВЦНС (Rice C. et al., 2011), причем в 39% случаев, по данным Alrawi и соавторов, выявляется альтернативный диагноз (Alrawi A. et al., 1999).

Таким образом, биопсия головного мозга важна не только для того, чтобы избежать необоснованной иммуносупрессивной терапии, но и для того, чтобы исключить заболевания, имитирующие ПВЦНС, такие как внутрисосудистая лимфома ЦНС, которая также может первоначально реагировать на терапию глюкокортикостероидами; инфекционные заболевания, онкология и др.

### **1.1.9 Дифференциальная диагностика**

Дифференциальный диагноз ПВЦНС проводится с вторичными васкулитами ЦНС при системных васкулитах и системных заболеваниях соединительной ткани, инфекционными васкулитами, васкулопатиями ЦНС и

другими заболеваниями, имитирующими ПВЦНС. Системные заболевания соединительной ткани и инфекционные заболевания являются наиболее частыми причинами вторичного васкулита ЦНС (Twilt M., Benseler S., 2016).

Церебральные васкулиты при системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия и другие) наблюдаются в 7-11 % пациентов (Hajj-Ali. R., 2010). При дифференциальном диагнозе учитывается наличие клинических системных проявлений, лабораторных маркеров воспаления (СОЭ, СРБ) и наличия специфических антител в крови (ANCA -антитела, АНФ, АТ к нативной ДНК и др.).

Одним из системных васкулитов, с которым в клинике нередко проводится дифференциальный диагноз, является болезнь Бехчета – мультисистемное рецидивирующее воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся повторными орально-генитальными язвочками, воспалением глаз, тромбозами и другими кожными симптомами. Поражение головного мозга развивается у 10-49% пациентов (Калашникова Л. А. и др., 2001; Алекберова З. С. и др., 2007; Akman-Demir G. et al., 1999).

Актуальность исключения инфекционной патологии определяется тем, что иммуносупрессия, проводимая при ПВЦНС, может вызвать обострение инфекционного заболевания и ухудшение состояния пациента (Byram K., Hajj-Ali R., Calabrese L., 2018). Спектр инфекционных заболеваний, вызывающих вторичных васкулит ЦНС, широк и включает различные вирусные, бактериальные, протозойные, грибковые инфекции. Основными из них, чаще всего встречаемыми в клинической практике, являются сифилис, токсоплазмоз, боррелиоз, ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, микобактерия. ВИЧ-инфекция может приводить как к лимфопролиферативному (Montilla P. et al., 1987), так и к гранулематозному васкулиту ЦНС (Yankner V. et al., 1986). *Treponema pallidum* поражает артерии различного калибра – от мелких интрацеребральных до крупных экстра-интракраниальных, однако чаще поражается ВСА, приводя к ишемическим инфарктам (ИИ) (Калашникова Л.А. и др., 2019; Kakumani P., Hajj-

Ali R., 2009). Токсоплазменный васкулит чаще проявляется поражением мелких артерий (Легенько М. С., Калашникова Л. А., Добрынина Л. А., 2020; Yang H. et al., 2017), однако и в отдельных случаях может быть представлен стеноокклюзирующим процессом крупных и средних артерий с развитием множественных ИИ (Amui N. et al., 2017). Для постановки правильного диагноза имеет значение анамнез заболевания и наличие специфических антител к инфекциям в сыворотке крови и ЦСЖ.

Наряду с вторичными и инфекционными васкулитами, ПВЦНС с поражением крупных и средних артерий при наличии стеноокклюзирующего процесса необходимо дифференцировать с атеросклерозом интракраниальных артерий, RCVS, фибромускулярной дисплазией, болезнью Мюммия. Решающим методом дифференциальной диагностики васкулита и невоспалительных васкулопатий является HR-MRI сосудов головного мозга с контрастным усилением в режиме T1 dark-blood+fat-sat (Kuker W. et al., 2008; Swartz R. et al., 2009).

Самое частое заболевание, имитирующее ПВЦНС по данным ангиографии, является RCVS (Calabrese L. et al., 2007), которое в отличие от ПВЦНС возникает чаще у пациентов женского пола и, как правило, клиническая картина в 90-95% представлена острой громкоподобной головной болью, которая не характерна для пациентов с ПВЦНС (Mandal J., Chung S., 2017). Часто можно выявить в анамнезе предрасполагающие к RCVS факторы: тяжелые мигрени, беременность и роды, прием медикаментозных препаратов. Заболевание имеет монофазное, доброкачественное течение с регрессом ангиографических изменений в течение 3 месяцев. ЦСЖ без патологии (Mandal J., Chung S., 2017).

Еще одним важным заболеванием, имитирующим ПВЦНС по данным МРТ головного мозга, является внутрисосудистая лимфома – редкий вариант лимфомы Ходжкина, характеризующейся пролиферацией лимфоцитов внутри сосудистой стенки артерий мелкого и среднего калибра, что вызывает тромбоз сосудов и ишемию тканей (Shimada K. et al., 2009). Внутрисосудистая лимфома поражает преимущественно пожилых пациентов после 60 лет. При данной патологии

помимо поражения ЦНС (в 34-52%) часто происходит вовлечение эпидермиса и дермы (24-39%), с наличием таких проявлений, как болезненные эритематозные высыпания, целлюлит, изъязвленные узелки и генерализованные телеангиэктазии. Другие органы и ткани поражаются значительно реже (Mandal J., Chung S., 2017). У 60-75% больных отмечается повышение температуры тела и тромбоцитопения (Mandal J., Chung S., 2017). Диагноз основывается на данных биопсии головного мозга.

Таким образом, спектр заболеваний, с которыми приходится проводить дифференциальный диагноз при ПВЦНС, широк и должен рассматриваться отдельно в каждом конкретном случае.

### **1.1.10 Лечение**

В настоящее время нет рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности лечения ПВЦНС ввиду редкости данной патологии и трудности ее диагностики.

#### *Начальная терапия*

При лечении ПВЦНС обычно применяется монотерапия преднизолоном или комбинация преднизолона с циклофосфаном. В клинике Mayo 46% пациентов получали монотерапию преднизолоном, 44% – комбинированную терапию: преднизолон в сочетании с циклофосфаном. Начальная средняя терапевтическая доза преднизолона составляла 1мг/кг или 60 мг/сут., а средняя продолжительность терапии – 9 месяцев. Пациенты, получавшие комбинированную терапию, как правило, имели более тяжелые симптомы в дебюте заболевания с более высокой частотой инсультов и более высокими показателями инвалидности по шкале Рэнкин. Эффект от проводимого лечения был отмечен у 85% больных, получавших преднизолон, и у 80% больных, получавших комбинированное лечение (преднизолон + циклофосфан). Средняя продолжительность наблюдения составила 12 месяцев, а общая смертность – 15% (Salvarani C. et al., 2015).

В отличие от больных, наблюдавшихся в клинике Mayo, 82% пациентов, описанных французскими исследователями, получали комбинированную терапию глюкокортикоидами и циклофосфаном, а средняя продолжительность лечения составляла в среднем 23 месяца. Смертность при средней продолжительности наблюдения в 3 года была значительно ниже – около 6% (Boysson H. et al., 2014).

Циклофосфан может применяться внутривенно или перорально. Во время лечения необходимо контролировать функцию почек, печени и костного мозга. Длительность приема циклофосфана обычно составляет от 3 до 6 месяцев (6-месячный период лечения является предпочтительным), после чего пациент при отсутствии клинического или рентгенологического прогрессирования заболевания считается находящимся в ремиссии и происходит коррекция терапии – перевод пациента на поддерживающее лечение.

Другие схемы начальной терапии помимо применения циклофосфана, включают сочетание преднизолона с азатиоприном или микофенолатом мофетилем (Salvarani C. et al., 2015; Rosati A, et al., 2016) а при их неэффективности – применение ритуксимаба (Boysson H. et al., 2013; Salvarani C. et al., 2014).

### *Поддерживающая терапия*

На поддерживающую терапию переходят в среднем через 4 месяца от начала лечения. Для поддерживающей терапии обычно применяется преднизолон. Так, среди 97 пациентов, наблюдавшихся у H. Boysson в среднем на протяжении 4,5 лет, ее получали 49% пациентов (Boysson H. et al., 2017). В комбинации с преднизолоном чаще всего применялся азатиоприн, метотрексат или микофенолата мофетил. Пациенты, получавшие поддерживающую терапию, имели более низкую частоту рецидивов (21%) по сравнению с теми, кто её не получал (41%). Эти данные свидетельствуют о благоприятной роли поддерживающей терапии у пациентов с ПВЦНС, достигших ремиссии после начальной терапии (Boysson H. et al., 2017).

Вовлечение крупных сосудов и множественные ИИ были в значительной степени связаны с плохим ответом на лечение, в то время как накопление контрастного вещества лептоменингеальными оболочками было связано с более длительной терапией (Salvarani C., Brown R., Hunder G., 2017). С учетом этих данных Salvarani C., Brown R. и Hunder G. предложили алгоритм лечения, основанный, главным образом, на калибре сосудов, вовлеченных в воспалительный процесс (Salvarani C. et al., 2015). У пациентов с воспалением, ограниченным небольшими кортикальными и лептоменингеальными сосудами (васкулит мелких артерий), в качестве начальной терапии рекомендуется применение монотерапии преднизолоном, тогда как при лечении пациентов с поражением крупных сосудов и у пациентов с быстро прогрессирующим течением заболевания показана пульс-терапия метилпреднизолоном (1000 мг в день в течение 3-5 дней) в комбинации с циклофосфаном.

#### *Дополнительная терапия*

Помимо иммуносупрессивной терапии для предотвращения тромбозов в условиях воспалительных изменений сосудистой стенки, рекомендуется назначение антикоагулянтов. Кроме того, назначаются гастропротекторы, препараты для профилактики остеопороза (бисфосфонаты, препараты кальция, витамин Д), и профилактики гипокалиемии (препараты калия) (Limaye K. et al., 2018).

#### **1.1.11 Прогностические факторы**

Рецидив заболевания был зарегистрирован у 26-27% взрослых пациентов (Salvarani C. et al., 2007; Giannini C. et al., 2012; Boysson H. et al., 2014), что потребовало проведения более продолжительной иммуносупрессивной терапии. Тем не менее, исходы заболевания существенно не отличались у больных с рецидивами и без таковых (Salvarani C. et al., 2007).

По данным клиники Mayo большинство пациентов с легкой инвалидностью на момент постановки диагноза продолжали иметь низкий уровень инвалидности

в ходе динамического наблюдения, а большинство пациентов с тяжелой инвалидизацией на этапе постановки диагноза при последующем наблюдении имели меньшую, но все же значительную инвалидизацию (Salvarani C. et al. 2015). Высокие показатели инвалидности и смертности были в значительной степени связаны с возрастом больного, наличием ИИ, вовлечением крупных сосудов, в то время как пациенты с накоплением контрастного вещества лептоменингеальными оболочками имели меньшую инвалидность и меньший риск смерти (Salvarani C. et al. 2015).

Пациенты с быстро прогрессирующим ПВЦНС и часто с летальным исходом характеризовались множественным поражением крупных артерий и множественными ИИ (Salvarani C. et al. 2015).

## **1.2 Биомаркеры первичного васкулита центральной нервной системы**

### **1.2.1 Актуальность изучения**

Диагностика ПВЦНС в настоящее время остается довольно сложной задачей в виду отсутствия специфичных клинических симптомов и недостаточной специфичности современных диагностических методов исследования. Диагностика ПВЦНС сопряжена с исключением большого числа имитирующих его заболеваний, что требует как высоких финансовых затрат, так и времени, которое должно быть минимизировано для своевременного начала патогенетического лечения. Все это свидетельствует об актуальности поиска биомаркеров ПВЦНС в сыворотке крови и ЦСЖ.

### **1.2.2 Модель первичного васкулита крупных артерий.**

Ключом к пониманию патогенеза ПВЦНС крупных артерий и поиску биомаркеров послужили работы С. Weyand и соавторов 2013 года (Weyand C., Goronzy J., 2013) и R. Watanabe и соавторов 2016 года (Watanabe R. et al., 2016), в которых на экспериментальной модели гигантоклеточного артериита (ГКА) была показана роль иммунных механизмов, а именно Т-клеточного иммунитета и цитокинов в развитии воспалительных изменений артериальной стенки. Было

продемонстрировано, что взаимодействия между сосудистой стенкой и иммунной системой настолько сложны, что позволяют выделить новую область исследования – васкуло-иммунологию или сосудистую иммунологию (Lacolley P. et al., 2012; McGettrick H. et al., 2012; Lacolley P. et al., 2017). Отличительной чертой артерии крупного и среднего калибра является наличие в их адвентиции и меди дендритных клеток, которые и осуществляют взаимодействие сосудистой стенки и иммунной системы. В норме, несмотря на наличие дендритных клеток, стенка артерий является иммуно-привилегированной и не подвергается спонтанному распознаванию как чужеродная ткань (Ma-Krupa W. et al., 2004). Иммунопатология ГКА связана с нарушением регуляции взаимодействия сосудистой стенки и иммунной системы.

В эксперименте установлено, что запуск процессов повреждения сосудистой стенки связан со стимуляцией дендритных клеток, в результате чего они трансформируются, увеличиваются в количестве, распределяются по всей стенке и участвуют в прогрессировании заболевания (Ma-Krupa W. et al., 2002). Предполагается, что стимуляция дендритных клеток осуществляется через Toll-подобные рецепторы, причем в качестве стимула (локального или системного) рассматриваются различные инфекционные агенты (Ma-Krupa W. et al., 2005; Deng J. et al., 2009). Стимуляция дендритных клеток вызывает активацию иммунной системы, с притоком в артериальную стенку Т-клеток, преимущественно CD4 Т-клеток и макрофагов. Они проникают в нее по собственным сосудам артерий (*vasa vasorum*), переходят в межклеточное пространство и направляются от адвентиции к интиме. Высоко активированные макрофаги, известные также как гистиоциты, собираются в гранулемы, окруженные Т-клетками.

В месте повреждения сосуда при васкулите обнаруживается множество эффекторных цитокинов, поддерживающих воспалительные изменения. С развитием воспалительных изменений в стенке и активностью заболевания связаны два основных кластера цитокинов – для одного из них центром является ось IL-6/IL-17, для другого – IL-12/IFN- $\gamma$ .

*Цитокиновый кластер IL-6/IL-17*

Два десятилетия тому назад было обнаружено, что у пациентов с ГКА повышен уровень циркулирующего в крови IL-6 и что его уровень коррелирует с активностью заболевания (Dasgupta B., Panayi G., 1990). IL-6 представляет собой плеiotропный цитокин, выполняющий различные функции в организме, главная из которых – обмен информацией между стромальными клетками и иммунной системой (Kishimoto T., 2010). IL-6, выделяемый клетками сосудистой стенки (эндотелием, гладкомышечными сосудистыми клетками), связывает между собой поврежденную сосудистую стенку и иммунные клетки. IL-6 оказывает как системное действие с активацией гепатоцитов и продукцией ими белков острой фазы, так и локальный эффект – модулирование локальной цитокиновой системы и регуляция паттерна иммунной реакции. Наиболее значимая роль IL-6 состоит в регулировании дифференциации Т-клеток с направлением ее в сторону Th17-клеток. Так, IL-6 чрезвычайно важен для дифференциации линии Th17-клеток, функциональной популяции Т-клеток, впервые описанной в 2006 году (Weaver C. et al., 2006). Поскольку количество предшественников Th17-клеток одинаково у больных и у здоровых людей (Samson M. et al., 2012), можно полагать, что патологический сдвиг в Т-клеточном иммунитете в сторону дифференцировки Th17-клеток происходит из-за внешних влияний на иммунную систему. Под воздействием трансформирующего ростового фактора  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и IL-6 на поверхности Т-клеток экспрессируются рецепторы к IL-1 и IL-23 и происходит их дифференцировка в Th17-клетки (Lee W. et al., 2010; Maddur M. et al., 2012). Th17-клетки выполняют многочисленные провоспалительные функции путем высвобождения эффекторных цитокинов, таких как IL-17, IL-21, IL-22, CCL20, GM-CSF, IL-8 (CXCL8) и IL-26 (Torchinsky M., Blander J., 2010; Donnelly R. et al., 2010). Рецепторы к цитокинам, выделяемые Th17-клетками, распределены очень широко, что позволяет Th17-клеткам участвовать в нескольких уровнях иммунного процесса в поврежденной стенке сосуда. Так, рецепторы к IL-21 увеличивают дифференцировку цитотоксических клеток, IL-17 – зависимую стимуляцию эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток сосудов и фибробластов;

регулируют привлечение макрофагов и нейтрофилов (Camporeale A., Poli V., 2012; Sutherland A. et al., 2013). Th17-клетки также являются частью клеточных инфильтратов в стенке артерии. В исследовании, изучавшем состав инфильтратов при васкулите до и после кортикостероидной терапии, было показано, что иммуносупрессия вызывает определенный сдвиг в популяции Т-клеток в инфильтрате. До начала терапии в гранулемах выявлялись как Th17-клетки, продуцирующие IL-17, так и Th1-клетки, продуцирующие IFN- $\gamma$ . После лечения в стенке артерий выявлялось меньше Th17-клеток, но больше Th1-клеток (Deng J. et al., 2010).

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что кластер IL-6/IL-17, связан с остротой процесса, учитывая его высокую чувствительность к кортикостероидной терапии.

#### *Цитокиновый кластер IL-12/IFN- $\gamma$*

Цитокиновый кластер IL-6/IL-17 играет важную роль на ранних этапах ГКА, при переходе заболевания в хроническую стадию его значение уменьшается (Weyand C. et al., 2011). Это косвенно подтверждается клиническими наблюдениями персистирования ГКА и артериита Такаясу в некоторых случаях, несмотря на длительную терапию высокими дозами кортикостероидов, а также при лечении тоцилизумабом – блокатором пути IL-6 (Unizony S. et al., 2012; Xenitidis T. et al., 2013). В исследовании J. Deng и соавторов от 2010 года проводилась биопсия височной артерии через 3, 6, 9 и 12 месяцев после начала лечения ГКА. Было показано, что в части случаев ремиссия васкулита не наступала, несмотря на подавление продукции IL-6, IL-1 и IL-17 (Deng J. et al., 2010). Биоптаты височной артерии нелеченого пациента содержали смесь как Th17-клеток, так и Th1-клеток, тогда как в биоптатах и крови леченных пациентов происходило подавление Th17-клеток, но не Th1-клеток. Уровень IFN- $\gamma$  в плазме крови, который практически не обнаруживается в крови здоровых лиц, был значительно повышен у пациентов ГКА, не получавших лечение, и также оставался повышенным после терапии кортикостероидами. Таким образом,

кортикостероиды позволяют быстро контролировать продукцию IL-1, IL-6 и IL-23 и обеспечивают подавление продукции IL-17 как в крови, так и в воспаленной артерии (Deng J. et al., 2010). Однако, несмотря на это, васкулит может персистировать и продолжаться как Th1-зависимое заболевание. Полагают, что хронизация процесса связана, в основном, с цитокинами IL-2 и IFN- $\gamma$  (Weyand C. et al., 2012).

IFN- $\gamma$  – это мощный цитокин, роль которого в поддержании сопротивления патогенам является неоспоримой (MacMicking J., 2012). IFN- $\gamma$  объединяет регуляторные процессы иммунитета с иммунными ответами окружающих тканей, улучшает функционирование противобактериального и противовирусного иммунитета, но также и усугубляет поражение тканей. Важным эффектом IFN- $\gamma$  является активация макрофагов, дифференциация Т-хелперов и Т-регуляторных клеток, а также ремоделирование стромальных клеток (Lee Y. et. al., 2009). IFN- $\gamma$  особенно важен во взаимоотношении между Т-клетками, инфильтрирующими ткани, сосудистыми гладкомышечными клетками и эндотелиоцитами.

В сосудистой стенке IFN- $\gamma$  запускает сигнальные пути миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, что приводит к сужению просвета сосуда гиперплазированной интимой, формированию неоваскулярной сети капилляров (Weyand C., Goronzy J., 2013). IFN- $\gamma$  также вызывает активацию макрофагов с выделением сосудистых ростковых факторов, металлопротеиназ, что вызывает деградацию экстраклеточного матрикса сосудистой стенки и усиливает провоспалительную активность эндотелия и пролиферацию гладкомышечных клеток. IFN- $\gamma$  может вызывать не только пролиферацию, но и апоптоз гладкомышечных клеток, то есть исполнять роль сигнала, который разделяет гладкомышечные клетки на пролиферирующие и на погибающие (Weyand C., Goronzy J., 2013).

Кроме того, как уже отмечалось, уровень IFN- $\gamma$  в плазме крови практически не меняется под влиянием кортикостероидной терапии (Deng J. et. al., 2010). У леченных пациентов в хронически воспаленных артериях содержатся плотные инфильтраты из IFN- $\gamma$ , продуцируемые Th1-клетками. Функциональная

активность Th1-клеток регулируется IL-12, причем его уровень быть одинаков как на фоне лечения, так и без него (Weyand C. et. al., 2011). Клетки-источник IL-12 однозначно не определены, однако в экспериментальных работах было показано, что лиганды к Toll-подобным рецепторам (TLR4 и TLR5) активируют дендритные клетки артериальной стенки, а также запускают и усиливают аккумуляцию Th1-клеток (Deng J. et al., 2009).

Таким образом, активация второго кластера цитокинов, центральной осью которой является IL-12/IFN- $\gamma$ , ответственна за переход заболевания в хроническую стадию, высокую активность макрофагов, выделение сосудистых ростковых факторов, металлопротеиназ, пролиферацию гладкомышечных клеток и усиление провоспалительной активности эндотелия. Существование различных осей регуляции иммунитета при васкулите подтверждается тем, что иммунитет, опосредованный Th1 и Th17 клетками, различается у пациентов с ГКА на фоне терапии и без нее (Weyand C. et. al., 2011).

### **1.2.3 Потенциальные биомаркеры**

Изучение предложенной модели ГКА позволяет предполагать, что схожие патофизиологические механизмы, а именно активация дендритных клеток, дифференцировка Т-лимфоцитов в субпопуляцию Th17 и Th1-клеток, выработка цитокинов, отвечающих за разные фазы развития заболевания, также лежат и в основе патогенеза ПВЦНС с поражением крупных артерий. Однако на настоящее время ни комплексная оценка Т- и В-клеточного звена иммунитета, ни цитокинового профиля в периферической крови и ЦСЖ у этой категории больных не проводилась. Имеются лишь единичные работы по оценке отдельных показателей иммунитета в сыворотки крови и ЦСЖ при ПВЦНС на малой выборке пациентов (Thom V. et al., 2016; Ruland T. et al., 2018; Strunk D. et al., 2018).

*Оценка Т- и В-клеточной популяции лимфоцитов*

Т. Ruland и его коллеги в 2018 году опубликовали работу, в которой проводилось исследование Т-клеточной популяции лимфоцитов в сыворотке крови и ЦСЖ у 4 пациентов с ПВДНС крупных артерий, подтвержденных данными HR-MRI с контрастным веществом, и у 4 пациентов с идиопатической интракраниальной гипертензией (группа контроля) (Ruland T. et al., 2018). Было выявлено снижение концентрации CD3<sup>+</sup> клеток в сыворотке крови у пациентов с ПВДНС по сравнению с группой контроля. Других изменений Т-клеточной популяции лимфоцитов как в сыворотке крови, так и ЦСЖ получено не было. Авторами было высказано предположение о возможных не клеточных механизмах ПВДНС. Однако данные требуют уточнения ввиду малой выборки больных (Ruland T. et al., 2018).

В этом же году D. Strunk и соавторы опубликовали результаты исследования спектра иммунных клеток в ЦСЖ у 18 пациентов с ПВДНС, подтвержденным биопсией головного мозга (4 пациента) и ангиографией (14 пациентов) (Strunk D. et al., 2018). Выявлено, что увеличение количества лимфоцитов в ЦСЖ коррелировало с лимфоцитарной инфильтрацией ЦНС по данным биопсии головного мозга. Авторами было высказано предположение, что профиль иммунных клеток в ЦСЖ может отражать профиль иммунных процессов в ЦНС. Поскольку пропорция субпопуляции лимфоцитов, таких как Т-клетки, В-клетки и НК-клетки (натуральные киллеры), оставалась неизменной, увеличение уровня лимфоцитов было неспецифичным. Однако другими авторами было продемонстрировано увеличение частоты НК-клеток и В-клеток в ЦСЖ у пациентов с ПВДНС мелких артерий, включая один из его вариантов АВРА, что может отражать гетерогенность заболевания (Fountain N., Eberhard D., 1996; Scolding N. et al., 2005; Salvarani C. et al., 2007). Кроме того, исследователи полагают, что при ПВДНС может изменяться функция лимфоцитов, несмотря на отсутствие цитоза в ЦСЖ. Так, Thom V. с соавторами еще в 2016 году показал, что интратекральные CD4-Т-клетки у пациентов с ПВДНС при стимуляции *ex vivo* секретируют более высокие количества IL-17 (Thom V. et al., 2016).

У 33% пациентов с диагнозом ПВЦНС был обнаружен интратекальный синтез Ig G, и, соответственно, у некоторых из этих пациентов в ЦСЖ были обнаружены антитело-секретирующие плазматические клетки (Strunk D. et al., 2018). Эти данные отражают более ранние наблюдения, свидетельствующие о появлении плазматических клеток в ЦНС при ПВЦНС (Miller D. et al., 2009). Необходимы дальнейшие исследования для выяснения патофизиологической роли антител (Strunk D. et al., 2018).

### *Интерлейкин-17 в ЦСЖ*

Одним из перспективных маркеров ПВЦНС в ЦСЖ может явиться IL-17 – провоспалительный цитокин и мощный медиатор клеточного иммунитета. Ранее уже отмечалось, что IL-17, продуцируемый CD4+ Т-клетками в ЦСЖ, был повышен у пациентов с ПВЦНС по сравнению с постинсультными больными и пациентами с невоспалительными неврологическими заболеваниями (чувствительность 73%, специфичность 100%) (Thom V. et al., 2016). Повышение уровня IL-17 было стойким у пациентов в обеих подгруппах: с активным ПВЦНС и находящихся в ремиссии, что указывает на то, что IL-17 является более специфичным биомаркером, чем количество клеток или повышение уровня белка в ЦСЖ, и имеет решающее значение также и в патогенезе ПВЦНС. На основании вышеуказанных данных, авторами было высказано предположение о необходимости рассмотрения IL-17 в качестве новой мишени таргетного лечения ПВЦНС. Интересно, что гуманизированные анти-IL-17 антитела уже доказали свою эффективность у пациентов с псориазом и ревматоидным артритом (Hueber W. et al., 2010). Тем не менее, считается, что результаты анализа IL-17 при ПВЦНС нуждаются в подтверждении на более крупных когортах пациентов (Deb-Chatterji M. et al., 2019).

### *Чувствительные маркеры воспаления*

Учитывая ограниченный характер воспалительных изменений при ПВЦНС, в отличие от системных васкулитов, в частности, от ГКА, можно предполагать

целесообразность и клиническую значимость исследования чувствительных маркеров воспаления (неоптерина, кальпротектина) при ПВДНС, которые ранее при данной патологии не исследовались.

*Неоптерин* – является метаболитом нуклеиновых оснований, схожим по структуре с молекулой фолиевой кислоты. Известно, что он является биохимическим маркером, связанным с клеточным иммунитетом. Неоптерин продуцируется моноцитами/макрофагами и дендритными клетками из гуанозинтрифосфата (GTP) при стимуляции IFN- $\gamma$ , который, в свою очередь, высвобождается активированными лимфоцитами (Ghisoni K. et al., 2015) и является очень важным клиническим параметром. Уровень неоптерина отражает стадию активации клеточного звена иммунной системы, что имеет важное значение в патогенезе и прогрессировании различных заболеваний. Определение неоптерина может использоваться для мониторинга пациентов, получающих иммуномодулирующую терапию.

Было обнаружено, что высокий уровень неоптерина в сыворотке крови наблюдался у пациентов с СКВ, гранулематозом Вегенера, гранулематозным полиангиитом и болезнью Бехчета по сравнению со здоровыми добровольцами из контрольной группы, и так же был связан с активностью заболевания при них (Samsonov M. et al., 1995; Nassonov E et al., 1995)

Патогенетическое значение неоптерина в развитии воспалительных изменений сосудистой стенки окончательно не ясно: традиционное представление о неоптерине как провоспалительном и проатерогенном факторе, было поколеблено экспериментальными исследованиями, проведенными в Японии, показавшими его противовоспалительное действие в развитии атеросклеротических бляшек (Shirai R. et al., 2018). Несмотря на дискутабельность механизма действия неоптерина, его ассоциация с воспалительными изменениями сосудистой стенки является четко установленной.

*Кальпротектин* – гетеродимер, который присутствует в лейкоцитах и выделяется при активации или гибели нейтрофилов и эндотелиальной адгезии моноцитов. Его повышение отмечено в различных биологических жидкостях при

иммунных заболеваниях, в которых доминирует локальное воспаление (Hurnakova J. et al., 2015). Кальпротектин вызывает провоспалительный и тромбогенный ответ эндотелия сосудов. В результате его активации эндотелиальные клетки выделяют различные цитокины и хемокины, что приводит к потере межклеточных контактов и, соответственно, к повышению проницаемости сосудистой стенки и экстравазации лейкоцитов (Viemann D. et al., 2005). Он также вызывает апоптоз и некроз эндотелиальных клеток, приводя к повреждению сосудов и тканей (Viemann D. et al., 2007). Кроме того, кальпротектин регулирует выработку цитокинов, в частности, поддерживая экспрессию TGF- $\beta$ . Кальпротектин, будучи стабильным при комнатной температуре, является потенциальным биомаркером для последующего наблюдения за активностью заболевания при многих аутоиммунных расстройствах, где он может предсказать ответ на лечение или рецидив заболевания. Имеются данные о том, что ряд иммуномодуляторов, включая ингибиторы TNF- $\alpha$ , могут снижать экспрессию кальпротектина.

Кальпротектин является известным биомаркером воспаления при системных васкулитах и различных ревматологических заболеваниях. Его уровень повышен при СКВ, болезнь Бехчета, АНЦА-васкулите, ГКА и коррелирует с активностью заболевания (Foell D. et al., 2004; Oktayoglu P. et al., 2015; Soyfoo M. et al., 2009). Кроме того, повышение кальпротектина отмечается при других заболеваниях (деменция, злокачественные новообразования, атеросклероз), в развитии которых имеет значение воспаление (Horvath I. et al., 2016; Ehrchen J. et al., 2009). Все это указывает на то, что кальпротектин является универсальным биомаркером воспаления. При этом он более чувствителен чем С-реактивный белок и способен обнаруживать минимальное остаточное воспаление (Hurnakova J. et al., 2015).

#### *Антиген фактора Виллебранда (VWF)*

VWF – это белок плазмы крови, который в основном синтезируется эндотелиальными клетками. Его функция заключается в агрегации и адгезии

тромбоцитов. Если эндотелий поврежден, например, воспалением, повышение уровня VWF может быть обнаружено в периферической крови. Фактически, VWF ранее был предложен в качестве потенциального биомаркера у пациентов с системным васкулитом. У пациентов, страдающих болезнью Бехчета и ANCA-васкулитами, уровень VWF был повышен по сравнению с контролем (Bevan E. et al., 2005; Salmela A. et al., 2015). Однако это повышение наблюдалось в активной стадии заболевания и оставалось повышенным в период ремиссии. Напротив, при гранулематозе с полиангиитом и болезни Kawasaki уровень VWF хорошо коррелировал с активностью заболевания (D’Cruz D. et al., 1999, Falcini F. et al., 1999). Исследование, проведенное T. Cellucci в 2012 г., продемонстрировало, что VWF может быть маркером активности заболевания при детских ПВЦНС (Cellucci T. et al., 2012). Его повышение было обнаружено при активном заболевании, тогда как при успешном лечении его уровень нормализовался. Эти результаты оправдывают дальнейшие исследования данного маркера у взрослых пациентов с ПВЦНС.

#### *Основной фактор роста фибробластов (FGFs).*

На настоящее время открыто 23 изоформа FGF, которые являются структурно родственными сигнальными молекулами. Одной из важных функций FGFs является стимуляция роста эндотелиальных клеток. Таким образом, он ускоряет рост новых кровеносных сосудов из уже существующей сосудистой сети. FGFs является более мощным ангиогенным фактором, нежели фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) или фактор роста тромбоцитов (PDGF) (Melder R. et al., 1996; Yoshida A. et al., 1996; Enaida H. et al., 1998; Cao R. et al., 2003). Помимо стимуляции роста кровеносных сосудов FGFs является мощным митогеном для различных типов клеток, включая эндотелиальные клетки сосудов и фибробласты (Marech I. et al., 2016). Было показано, что FGFs играет основную роль в ангиогенезе при формировании сети патологических коллатералей у пациентов с синдромом/болезнью Мюллера, демонстрируя повышение его уровня в ЦСЖ и при иммуногистохимии вовлеченных сосудов post mortem (Lim M. et al., 2006).

Данный фактор также может играть ключевую роль при васкулите крупных и средних артерий с формированием сети патологических коллатералей, однако данные исследования не проводились.

*Трансформирующий ростовой фактор (TGF- $\beta$ 1)*

TGF- $\beta$ 1 – цитокин, который имеет 5 изоформ. Было установлено, что TGF- $\beta$ 1 влияет на взаимодействие эндотелиальных клеток с макрофагами и Т-клетками (Weiss R. et al., 2010). Под воздействием TGF- $\beta$ 1 и IL-6 на поверхности Т-клеток экспрессируются рецепторы к IL-1 и IL-23 и происходит их дифференцировка в Th17-клетки (Lee W. et al., 2010; Maddur M. et al., 2012). Было показано, что экспрессия TGF- $\beta$ 1 поддерживается повышенной продукцией кальпротектина (Viemann D. et al., 2007). Таким образом, на основании вышеизложенного представляется целесообразным исследование данного параметра при ПВЦНС, что ранее не проводилось.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В настоящей работе исследованы клинические проявления и иммунологические характеристики ПВ ВСА/ПА.

Исследование проводилось в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва) с октября 2017 по декабрь 2019 год. Клиническая часть была выполнена на базе 3-его неврологического отделения (отделение ранней реабилитации для больных с инсультом и другими заболеваниями нервной системы с психолого-логопедической группой). Исследование в периферической крови показателей СРБ, СОЭ, РФ, клеточного и гуморального иммунитета, маркеров эндотелиального повреждения, исследование в периферической крови и ЦСЖ TGF- $\beta$ 1 и FGFs, чувствительных маркеров воспаления и цитокинового профиля проводилось в лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН.

### **2.1. Общая характеристика больных**

#### **Критерия включения:**

- 1) возраст пациентов старше 18 и менее 70 лет, мужчины и женщины;
- 2) подтверждение диагноза первичного васкулита ВСА/ПА с помощью HR-MRI в режимах T1 dark-blood+fat-sat до и после введения контрастного вещества;
- 3) исключение вторичного характера васкулита (АНФ, антитела к двуспиральной ДНК, исследование периферической крови и ЦСЖ методом ИФА и ПЦР на инфекции);
- 4) подписанное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных;
- 5) отсутствие инфекционного заболевания в течение месяца до забора материала, отсутствие беременности.

**Критерии исключения:**

- 1) отказ пациента от исследования;
- 2) возраст старше 70 лет;
- 3) наличие вторичного васкулита.

**Основная группа** состояла из 45 пациентов с первичным васкулитом ВСА/ПА (19 женщин (42%) и 26 мужчин (58%); средний возраст –  $37,5 \pm 11,5$  лет). В зависимости от уровня поражения артерий, оцененного по данным нейровизуализации, было выделено 2 подгруппы больных: с преимущественным поражением ВСА/ПА (31 больной) и с изолированным или преимущественным поражением их ветвей (14 больных).

**Группа контроля** состояла из 21 здорового добровольца (9 женщин (43%), 12 мужчин (57%); средний возраст –  $35,3 \pm 10,2$  лет), сопоставимых по возрасту и полу и без клинических и МРТ-признаков сосудистой патологии головного мозга.

**Группа сравнения** (для разработки дифференциального диагноза НМК, обусловленного диссекцией ВСА/ПА) включала 27 больных, сопоставимых по полу и возрасту.

Лабораторное обследование пациентов основной группы и здоровых добровольцев проводилось однократно. Части больным (28 пациентов (62%)) было проведено клиническое и нейровизуализационное обследование в динамике в сроки от 6 месяцев после первого обращения до 3 лет.

Исследование и его протокол были одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ ИЦН, протокол №1-3/18 от 07.02.18.

## 2.2. Клиническое обследование

Клиническое обследование включало сбор анамнеза (неврологического и соматического), проведение общего и неврологического осмотра, изучение сосудистых факторов риска. Оценивались основные неврологические проявления первичного васкулита ВСА/ПА; изучались клинические особенности НМК, выраженность очаговой неврологической симптоматики в остром периоде согласно шкале инсульта Национальных институтов здоровья (NIHSS),

функциональное восстановление по модифицированной шкале Рэнкин (mRS); наличие ПНМК; рецидивы НМК; наличие головной боли, уровень бодрствования и развитие эпилептических приступов в остром периоде НМК; провоцирующие факторы инсульта.

Половина больных была обследована в остром (менее 1 месяца) или подостром (от 1-3 месяцев) периодах НМК, треть больных – через 3-12 месяцев после его развития, остальные – в более поздние сроки.

До проведения лабораторных исследований (кровь и ЦСЖ) трое пациентов получали метилпреднизолон с связи с ошибочным диагнозом рассеянного склероза, а двое пациентов – цитостатическую терапию по поводу сопутствующих заболеваний.

**Таблица 1.** Сроки обследования больных.

Время обследования больных (после последнего острого эпизода):	Кол-во больных	Процент
острая-подострая стадия, менее 3 месяцев	20	44,44%
3 месяца -до 12 месяцев	15	33,33%
более 1 года	10	22,22%

### **2.3. Лабораторные методы исследования крови и цереброспинальной жидкости**

Исследование биоматериала проводилось в лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН, аккредитованной в соответствии с принятым регламентом. Сотрудники лаборатории не имели информации о клинических и нейровизуализационных данных группы.

Образцы крови были получены при кубитальной венопункции в утренние часы, натощак, в пробирки вакутейнеры с активатором свертывания, цитратом натрия 3,2% и ЭДТА К3 для соответствующих исследований. Образцы ЦСЖ были получены при проведении люмбальной пункции.

Исследовались следующие параметры:

1. В периферической крови:

- Общий клинический анализ крови, включающий подсчет лейкоцитарной формулы и определение СОЭ;
- СРБ и РФ;
- Клеточный иммунитет, с уточнением субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+ (Т-лимфоциты), CD19+ (В-лимфоциты), CD3+/CD(16+56)+ (NK общее), CD3+CD4+ (Т-хелперы), CD3+CD8+ (Т-цитотоксические), CD3+HLA-DR+ (активированные Т-лимфоциты));
- Гуморальный иммунитет (общие Ig M, IgG, IgA);
- VWF как маркер эндотелиальной дисфункции;
- VIII фактор свертывания.

## 2. В периферической крови и ЦСЖ:

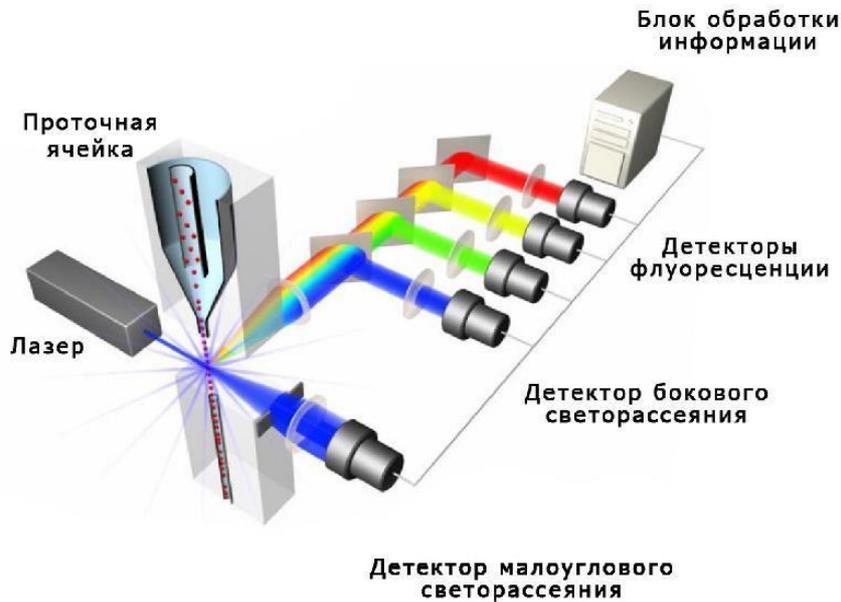
- факторы роста (TGF- $\beta$ 1, FGFs);
- чувствительные маркеры воспаления и цитокиновый профиль: неоптерин, кальпротектин, интерфероны (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), интерлейкины (IL-1- $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$ ).

2.3.1. Определение общего клинического анализа крови с исследованием концентрации гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Nihon Kohden MEK-7222 (Nihon Kohden, Япония). Подсчет лейкоцитарной формулы проводился в мазке крови, окрашенном по методу Романовского. СОЭ (скорость оседания эритроцитов) мм/час измеряли по методу Панченкова.

2.3.2 Исследование клеточного иммунитета с уточнением субпопуляции Т-лимфоцитов проводилось методом *проточной цитометрии*.

Проточная цитометрия — метод исследования дисперсных сред в режиме поштучного анализа элементов дисперсной фазы по сигналам светорассеяния и флуоресценции. Название метода связано с основным приложением, а именно с исследованием одиночных биологических клеток в потоке.

Проточный цитометр состоит из пяти основных компонентов: проточной ячейки, измерительной системы, детектора, усилительной системы и компьютера для анализа сигналов (Рисунок 1).



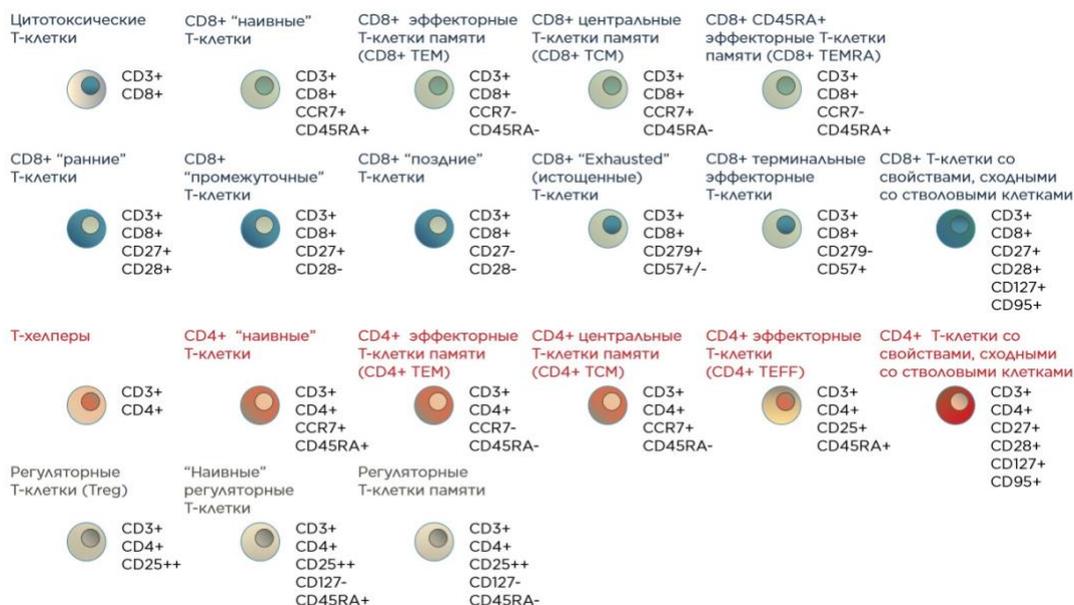
**Рисунок 1.** Схема проточного цитометра.

Основа метода заключается в 1) использовании системы гидрофокусировки, которая обеспечивает прохождение клеток в потоке поодиночке; 2) облучении клетки лазерным излучением; 3) регистрации сигналов светорассеяния и флуоресценции от каждой клетки. В ходе анализа учитывается уровень флуоресценции химических соединений, входящих в состав клетки (аутофлуоресценция) или внесённых в образец перед проведением проточной цитометрии.

Клеточная суспензия, предварительно меченная флюоресцирующими моноклональными антителами или флуоресцентными красителями, попадает в поток жидкости, проходящий через проточную ячейку. Условия подобраны таким образом, что клетки выстраиваются друг за другом за счет гидродинамического фокусирования струи в струе. При увеличении удельного расхода во внешней струе, клетки выстраиваются в линию, одна за другой. В момент пересечения клеткой лазерного луча детекторы фиксируют: рассеяние света под малыми

углами (от  $1^\circ$  до  $10^\circ$ ), рассеяние света под углом  $90^\circ$ , интенсивность флуоресценции по нескольким каналам флуоресцентности (от 2 до 18-20).

Интенсивность рассеяния зависит от морфологии клетки (размер, форма, внутренняя структура), от ориентации клетки в потоке относительно направления падающего излучения, от состояния поляризации падающего излучения. Интенсивность флуоресценции формируется за счет двух вкладов: специфической флуоресценции и автофлуоресценции. Специфическая флуоресценция связана с излучением молекул флуорохрома, специфически связанных с определенными клеточными компонентами (рецепторы, внутриклеточные белки, ДНК и др.). Автофлуоресценция связана с излучением собственных молекул клетки (белки, нуклеиновые кислоты и т.д.). Интенсивность специфической флуоресценции зависит от количества молекул флуорохрома в клетке, длины волны возбуждающего излучения, сечения поглощения (экстинкции) флуорохрома на этой длине волны, квантового выхода флуорохрома, числовой апертуры оптической системы сбора флуоресценции, спектрального диапазона системы оптической фильтрации и детекции. Интенсивность автофлуоресценции аналогичным образом зависит от оптических свойств собственных молекул клетки.



**Рисунок 2.** Субпопуляции Т-клеток периферической крови и поверхностные антигены, применяемые для их выявления.

*Методика проведения анализа.*

Исследование клеточного иммунитета проводили на цельной крови (пробирка с ЭДТА К3) на проточном цитометре Beckman coulter EpicsX1 (США).

Для многопараметрового анализа лейкоцитов и обнаружения экспрессии различных антигенов использовались следующие 7 смесей конъюгированных с флуорохромами (флюоресцеинизотиоцианатом - FITC и фикоэритрином - PE) антител: CD45FITC - CD14 PE, CD19FITC – CD5 PE, CD3FITC – CD19PE, CD3FITC - CD4 PE, CD3FITC – CD8 PE, CD3FITC – HLA-DR PE, CD3FITC – CD (16+56) PE и изотопический контроль (IgG FITC - IgG PE).

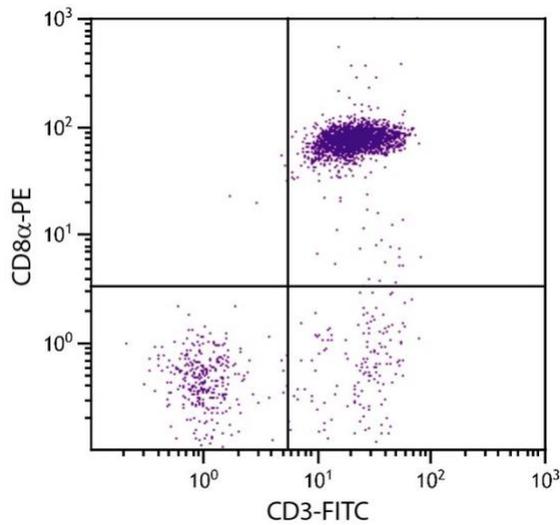
В пробирки для анализа клинических образцов добавляли по 10 мкл конъюгатов антител (8 пробирок на каждый образец - по количеству используемых конъюгатов плюс контроль).

Далее, во все пробирки добавляли по 50 мкл образца. Аккуратно перемешивали на вортексе и инкубировали в течение 15 - 20 минут при комнатной температуре (18–25°C) в защищенном от света месте.

Для последующего лизиса эритроцитов в каждую пробирку с образцом и конъюгатом антител добавляли по 500 мкл. лизирующего реагента, аккуратно перемешивали на вортексе и инкубировали 15-20 минут при комнатной температуре (18–25°C) в защищенном от света месте. При необходимости проводили процедуру лизиса эритроцитов с отмыванием.

Измерение на цитометре проводили последовательно в каждой пробирке (в 8 пробирках на образец).

Результат представляли в виде процентного содержания положительных клеток от всех клеток выбранной популяции.



**Рисунок 3.** Пример распределения субпопуляции Т - лимфоцитов при измерении на проточном цитометре с конъюгатом флюорохром-меченых антител CD3FITC – CD8 PE

2.3.3 Показатели гуморального ответа (общие Ig M, Ig G, Ig A), а также СРБ и РФ определялись методом *иммунотурбидиметрии* на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30 I (ThermoFisher, Финляндия) с использованием реактивов фирмы Randox (Великобритания)

Иммунотурбидиметрия – это количественное измерение концентрации специфических белков по изменению мутности раствора при реакции антиген–антитело. Величина оптической плотности зависит от содержания исследуемых показателей в пробе. Реакция производится методом «по конечной точке» с холостой пробой по образцу. Концентрация определяется фотометрически по нелинейной калибровочной кривой.

2.3.4 Количественное определение фактора Виллебранда (VWF)% осуществлялось *иммунохимическим методом*, основанным на реакции специфического взаимодействия антиген-антитело.

Активность VIII фактора свертывания измеряли с добавлением к разведенной исследуемой плазме субстратной дефицитной по VIII ф. плазмы. При этом происходит коррекция всех факторов свертывания кроме VIII ф. Поэтому

время свертывания в тесте АЧТВ смеси разведенной исследуемой и субстратной дефицитной по ф. VIII плазм зависит только от активности ф. VIII в исследуемой плазме. Активность ф. VIII определяют по калибровочному графику разведений плазмы-калибратора с установленной активностью ф. VIII.

ВА измеряли с проведением скринингового и подтверждающего теста методом с разведённым ядом гадюки Рассела.

Определение всех этих параметров проводилось на автоматическом коагулометре ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, США) с использованием реагентов Instrumentation Laboratory для фактора Виллебранда и реагентов Ренам (Россия) для VIII ф. свертывания.

2.3.5 Уровни TGF- $\beta$ 1, FGFs, IFN-  $\alpha$ , IFN-  $\gamma$ , IL-1- $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$ , неоптерина и кальпротектина исследовались *иммуноферментным методом (ELISA)* с использованием наборов реагентов eBioscience Bender MedSystems (Австрия), R&D Systems (США, Китай), Вектор-Бест (Россия). При всех исследованиях использовались калибраторы фирм производителей реагентов. Определение проводилось в дублях на микропланшетном фотометре - ридоре «РЕАЛБЕСТ» (Россия).

Использовался иммуноанализ сэндвич-типа. На первой стадии на поверхность планшета сорбировались антитела, специфичные к исследуемому антигену (антитела подложки). После удаления не связавшихся молекул антител добавлялся образец, содержащий антиген. Для детекции образовавшегося комплекса антитела подложки-антиген добавлялись вторые антитела, специфичные к другому, пространственно удаленному, эпитопу антигена, конъюгированные с какой-либо меткой. Использование в иммуноанализе сэндвич- типа антител, специфичных к двум различным эпитопам антигена, позволяло добиваться высокой чувствительности и специфичности при определении антигена.

## 2.4. Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 23.0 (IBM). Основной описательной статистикой для категориальных и порядковых переменных были частота и процентная доля, для количественных переменных – среднее и стандартное отклонение. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ .

Качественные показатели по уровням группирующих переменных сравнивали при помощи критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера. Тип распределения количественных переменных оценивали при помощи построения и оценки частотных гистограмм, а также при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели с нормальным типом распределения сравнивали при помощи t-критерия Стьюдента или одномерного дисперсионного анализа (при количестве категорий группирующей переменной более 2-х). Количественные показатели с типом распределения, отличающимся от нормального, сравнивали при помощи критерия Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса (при количестве категорий группирующей переменной более 2-х), апостериорные попарные сравнения проводили с помощью критерия Манна-Уитни с последующим введением поправки Бонферрони на множественность сравнений.

Для оценки предсказательной способности отдельных показателей в развитии ожидаемых исходов использовали бинарную логистическую регрессию. Адекватность подобранной логистической модели дополнительно оценивали посредством ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) по предсказанным моделью вероятностям (бинарного исхода) с определением их чувствительности, специфичности и площади под кривой.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Общая характеристика больных

Общая характеристика больных представлена в Таблице 2. Обследованы 45 пациентов с ПВ ВСА/ПА, среди которых было 26 мужчин (58%) и 19 женщин (42%). Возраст больных колебался от 18 лет до 68 лет, в среднем составляя  $37,5 \pm 11,5$  лет, средний возраст мужчин и женщин не отличался. Чаще всего по клиническим данным поражалась система ВСА (39 больных, 87%), реже – вертебрально-базилярная система (ВБС) (6 больных, 13%). Гендерное распределение больных с поражением разных сосудистых систем существенно не отличалось, тогда как имелись статистически значимые возрастные отличия: возраст больных с поражением ВБС был выше (42-68 лет, средний возраст –  $53 \pm 10,7$  лет), чем у больных с поражением системы сонных артерий (18-65, средний возраст –  $35,2 \pm 9,8$  лет) ( $p=0,008$ ).

**Таблица 2.** Гендерная и возрастная характеристика больных в зависимости от пораженной артериальной системы.

	Система сонных артерий	Вертебрально-базилярная система	Всего	P
	n (%)	n (%)	n (%)	
Число больных	39 (87%)	6 (13%)	45 (100%)	-
• мужчины	22 (56%)	4 (67%)	26 (58%)	>0,05
• женщины	17 (44%)	2 (33%)	19 (42%)	
Возраст	$35,2 \pm 9,8$	$53 \pm 10,7$ лет	$37,5 \pm 11,5$	<b>0,008</b>

### 3.2 Локализация пораженных артерий (по данным нейровизуализации)

Общее число пораженных артерий с учетом двухстороннего процесса составило 75 артерий. Локализация пораженных артерий согласно данным нейровизуализации (МРТ/МРА/КТА) представлена в Таблице 3.

**Таблица 3.** Локализация и характер поражения артерий у 45 больных с ПВ ВСА/ПА.

Локализация	N	%
<b>Внутренняя сонная артерия</b>	<b>26</b>	<b>58%</b>
• Сопутствующее вовлечение СМА/ПМА	10	38%
• Сопутствующее асимптомное поражение ПА	2	8%
• Двухстороннее поражение ВСА	7	27%
• Общее число пораженных ВСА	33a*	
<i>Характер поражения ВСА:</i>		
• Стеноз ВСА	18a	55%
• Окклюзия ВСА	15a	45%
<i>Отделы поражения ВСА:</i>		
• Интракраниальный отдел	19a	58%
• Экстракраниальный отдел	5a	15%
• Интра-экстракраниальный отделы	9a	27%
<b>Позвоночная артерия</b>	<b>5</b>	<b>11%</b>
• Двухсторонне поражение	1	20%
• Общее число пораженных ПА	6a	
<i>Характер поражения ПА:</i>		
• Стеноз ПА	3a	50%
• Окклюзия ПА	3a	50%
<i>Отделы поражения ПА:</i>		
• Экстракраниальное поражение	1a	17%
• Интракраниальное поражение	2a	33%
• Интра-экстракраниальный отделы	3a	50%
<b>Средняя мозговая артерия</b>	<b>13</b>	<b>29%</b>
• Сочетание с поражением ПМА	1	8%
• Сочетание с вовлечением дистального отдела ВСА	3	23%
• Сопутствующее асимптомное поражение ПА	2	15%
• Наличие сети мелких сосудов вблизи пораженной СМА/ПМА	5	38%
• Двухсторонне поражение СМА/ПМА	5	38%
• Общее число пораженных СМА	18a	
<i>Характер поражения СМА:</i>		
• Стеноз СМА	17a	94%
• Окклюзия СМА	1a	6%
<b>Базиллярная артерия</b>	<b>1</b>	<b>2%</b>

a\* – артерии.

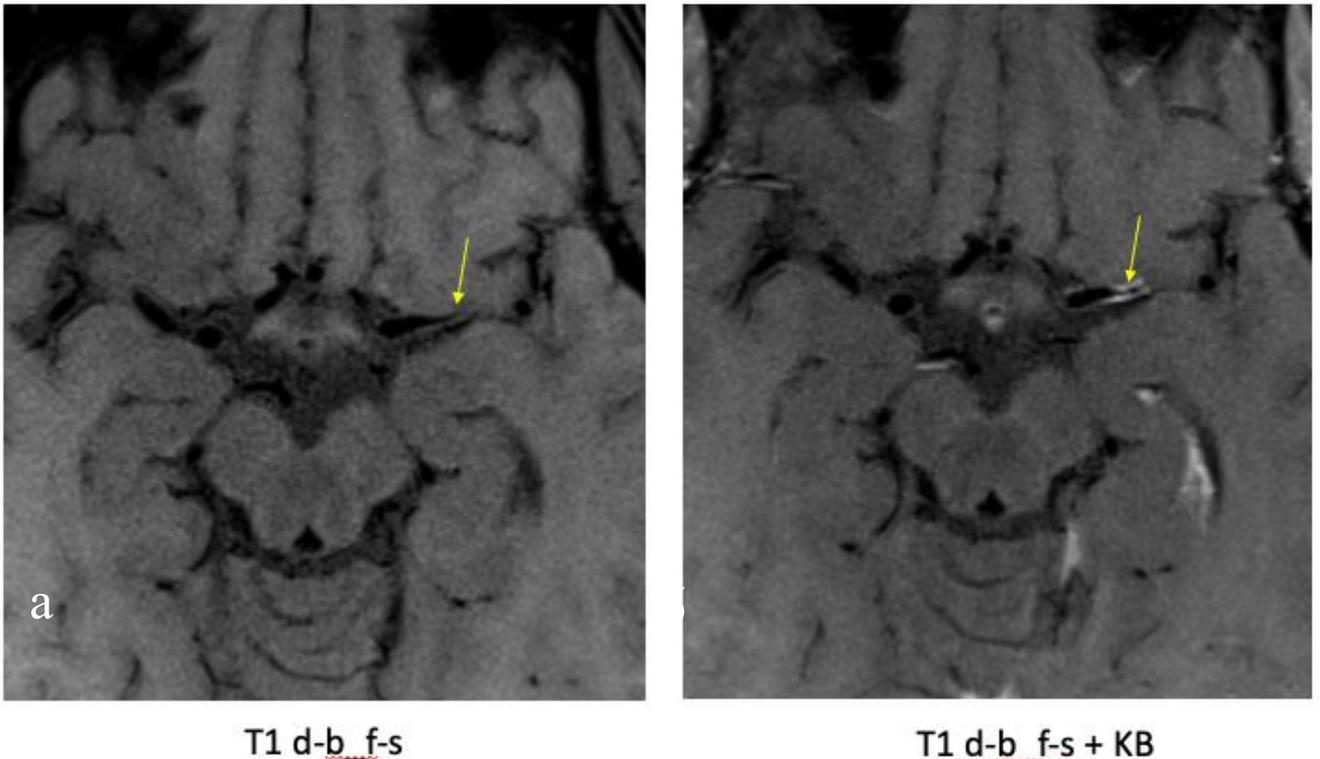
**ВСА** поражалась у 26 больных (58%), из которых у 10 пациентов (38%) отмечалось сопутствующее вовлечение СМА и/или ПМА, а у 2 больных (8%) – асимптомное поражение ПА. Двухстороннее поражение ВСА имелось у 7 больных (27%). Общее число пораженных артерий составило 33 артерии. Вовлекались следующие отделы ВСА: интракраниальный уровень – 19 артерий, экстракраниальный уровень – 5 артерий, оба уровня – 9 артерий.

**ПА** поражалась у 5 больных (11%), причем у 1 пациента (20%) – обе ПА. Общее число пораженных артерий оставило 6 артерий. Уровни поражения артерий были следующими: интракраниальный – 2 артерии, экстракраниальный – 1 артерия, оба уровня – 3 артерии.

**СМА** в сочетании с ПМА (1 пациент) или без такового – 13 больных (29%). У 3 из 13 больных (23%) имелось сопутствующее вовлечение дистального отдела ВСА, у 2 (15%) – сопутствующее асимптомное поражение ПА. У 5 пациентов (38%) вблизи стенозированной/окклюзированной СМА выявлялась сеть новообразованных мелких сосудов. Обе СМА и/или ПМА вовлекались у 5 больных (38%). Общее число пораженных артерий составило 18 артерий.

**Базилярная артерия** в сочетании с вовлечением дистального отдела ПА – 1 больной (2%).

У всех больных при HR-MRI в режиме T1 dark-blood+fat-sat до и после введения контрастного вещества отмечалось его накопление стенкой пораженной артерии (Рисунок 4). Наружный диаметр артерии ни в одном случае увеличен не был.



**Рисунок 4.** МРТ головного мозга, режим T1 dark-blood+fat-sat. а) до введения контрастного вещества – утолщение стенки СМА (стрелка); б) после введения контрастного вещества – его интенсивное накопление стенкой СМА (стрелка).

### **3.3. Клинические проявления первичного васкулита внутренних сонных, позвоночных артерий**

Клиническая картина заболевания у 43 из 45 больных была представлена НМК (ИИ), которые у 24 больных сочетались с ПНМК (до и после НМК); у 1 больного – изолированными ПНМК; у 1 больного – синдромом Толосы-Ханта.

#### *3.3.1 Нарушение мозгового кровообращения*

Общая характеристика НМК представлена в Таблице 4. Она дана в целом для 44 больных, а также в зависимости от преимущественной локализации пораженных артерий (ВСА/ПА – 30 больных, их основных ветвей – 14 больных).

Таблица 4. Общая характеристика НМК/ПНМК у 43 больных с ПВ ВСА/ПА

	Преимущественное поражение ВСА/ПА	Преимущественное поражение <u>ветвей</u> ВСА/ПА	Всего	P
	N (%)	N (%)	N (%)	
<b>Число больных с ИИ/ПНМК</b>	<b>30</b>	<b>14*</b> <b>(*1 ПНМК)</b>	<b>44 (97,8%)</b>	-
Возраст	36,8±11,3	37,2±9,9	37,5 ± 11,5	0,894
мужчины	20 (66,7%)	6 (42,9%)	26 (59,1%)	0,198
женщины	10 (33,3%)	8 (57,1%)	18 (40,9%)	
Система ВСА	25 (83,3%)	13 (92,9%)	38 (86,4%)	0,655
ВБС	5 (16,7%)	1 (7,1%)	6 (13,6%)	
<b>Пациенты с НМК</b>	<b>30</b>	<b>13</b>	<b>43</b>	-
Предшествующие ПНМК	12 (40,0%)	10 (76,9%)	22 (51,2%)	<b>0,047</b>
• временной интервал предшества	1сут-4 лет ср. 7 мес.	1сут-12мес ср. 3,7 мес.	1сут-4 лет ср. 7 мес.	>0,05
<b>Время развития НМК:</b>				
• активное бодрствование	25 (83,3%)	11 (84,6%)	36 (83,7%)	>0,05
• после сна	5 (16,7%)	2 (15,4%)	7 (16,3%)	
<b>Уровень бодрствования при развитии НМК</b>				
• не изменен	26 (86,7%)	13 (100%)	39 (90,7%)	>0,05
• кратковременная утрата сознания	3 (10,0%)	0 (0%)	3 (7,0%)	0,540
• снижение уровня бодрствования	1 (3,3%)	0 (0%)	1 (2,3%)	>0,05
Головная боль при развитии НМК	12 (40,0%)	1 (7,7%)	13 (30,2%)	<b>0,036</b>
Эпилептический приступ в дебюте НМК	3 (10,0%)	0 (0%)	3 (6,8%)	0,540
<b>Тяжесть НМК (по NIHSS):</b>				
• легкая	11 (36,7%)	9 (69,2%)	20 (46,5%)	0,063
• умеренная	15 (50,0%)	2 (15,4%)	17 (39,5%)	
• тяжелая	4 (13,3%)	2 (15,4%)	6 (14,0%)	
<b>Функциональное восстановление через 3 месяца (mRS):</b>				
• полное/хорошее	21 (70,0%)	9 (69,2%)	30 (69,8%)	>0,05
• удовлетворительное	8 (26,7%)	4 (30,8%)	12 (27,9%)	
• плохое	1 (3,3%)	0 (0%)	1 (2,3%)	
Рецидивы НМК	11 (37,9%)	9 (69,2%)	20 (47,6%)	0,096
Временной интервал между 1 НМК и рецидивом	28дн. - 2 лет	1мес. - 3 лет	28дн. - 2 лет	>0,05
<b>Сосудистый бассейн, в котором развилось повторное НМК</b>				
• тот же	6 (55%)	7 (78%)	13 (65%)	0,374
• противоположная артерия	5 (45%)	2 (22%)	7 (35%)	

НМК чаще всего происходили в системе ВСА (38 больных, 86,4%), реже – в ВБС (6 больных, 13,6%). У 22 пациентов (51,2%) развитию ИИ в срок от нескольких часов до 4 лет предшествовали ПНМК в том же бассейне, у 6 больных ПНМК продолжались и после развития ИИ. У большинства больных (30 пациентов, 68,2%) развитие ИИ не было связано с воздействием каких-либо провоцирующих факторов. В остальных случаях ИИ предшествовали интенсивная физическая нагрузка (4 больных, 9,1%), вирусная респираторная инфекция в течение предшествующего месяца (5 больных, 11,4%), употребление большого количества алкоголя накануне ИИ (1 больной, 2,3%). У 2 больных (4,5%) развитие повторных НМК было ассоциировано с пульс-терапией метипредом, которая проводилась в связи с ошибочным диагнозом демиелинизирующего заболевания и без одновременного назначения антикоагулянтов.

ИИ (36 пациентов, 83,7%) чаще всего развивались во время активного бодрствования больного, реже очаговая неврологическая симптоматика выявлялась после сна (7 пациентов, 16,3%). Головная боль в момент развития НМК/ПНМК отмечалась у 13 больных (30,2%). Кратковременная утрата сознания в остром периоде инсульта наблюдалась у 3 больных (7,0%), снижение уровня бодрствования до степени оглушения – у 1 больного (2,3%).

При сравнении двух подгрупп: пациентов с поражением ВСА/ПА и при поражении их основных ветвей, головная боль при НМК отмечалась значительно чаще (41,4% против 7,7%,  $p=0,036$ ) у пациентов с поражением ВСА/ПА, а предшествующие инсульту ПНМК, в подгруппе пациентов с поражением ветвей (76,9% против 41,4%,  $p=0,047$ ).

Очаговая неврологическая симптоматика при НМК в системе ВСА была представлена моно- или гемипарезами разной степени выраженности (31 пациента, 72,1%), чувствительными нарушениями (14 пациентов, 32,6%), афазией (14 пациентов, 32,6%), апраксией (1 пациент, 2,3%). При НМК в ВБС очаговая неврологическая симптоматика включала вестибуло-мозжечковые нарушения (3

пациентов, 7,0%), дисфагию и дизартрию (3 пациентов, 7,0%), гемианопсию (2 пациентов, 4,7%).

Тяжесть ИИ согласно шкале инсульта Национальных институтов здоровья (NIHSS) соответствовала легкому (1-4 баллов, 20 пациентов, 46,5%), умеренному (5-15 баллов, 17 пациентов, 39,5%) и тяжелому (>15 баллов, 6 пациентов, 14,0%). Функциональное восстановление через 3 месяца после развития ИИ согласно модифицированной шкале Рэнкин (mRS) было хорошим (0-1 балла, 30 пациентов, 69,8%) удовлетворительным (2-3 балла, 12 пациентов, 27,9 %) и плохим (4-5 баллов, 1 пациент, 2,3 %).

Повторные НМК в интервале от 28 дней до 3 лет после первого НМК развились у 20 из 43 (46,5%) пациентов. Они происходили в том же бассейне, что и первый инсульт (13 больных, 65%), либо в бассейне противоположной одноименной артерии в случае двухстороннего поражения (7 больных, 35%).

### *3.3.2 Синдром Толосы-Ханта*

Синдром Толосы-Ханта отмечался у одного больного и был представлен рецидивирующим поражением глазодвигательного (двоение, птоз, отклонение левого глаза кнаружи) и тройничного (болью в левом надбровье, а затем левой половине лица) нервов слева. При МРТ головного мозга патологии не найдено. МРА выявила постепенно нарастающую окклюзию интракраниального отдела левой ВСА с постепенным переходом на ее экстракраниальный отдел и вовлечением через 8 лет противоположной (правой) ВСА, так же проявившимся синдромом Толосы-Ханта.

### *3.3.3 Сопутствующие заболевания и сосудистые факторы риска*

В Таблице 5 представлены сосудистые факторы риска и сопутствующие/перенесенные заболевания у 45 больных с ПВ ВСА/ПА.

**Таблица 5.** Сопутствующие/перенесенные заболевания и сосудистые факторы риска у 45 больных с ПВ ВСА/ПА.

	Преимущественное поражение ВСА/ПА (31 пациент)	Преимущественное поражение <u>ветвей</u> (14 пациентов)	Всего N (%)	P
Общая слабость, утомляемость за несколько недель или мес. до НМК	4 (12,9%)	3 (21,4%)	7 (15,6%)	0,659
Головная боль в течение предшествующих 3-6 месяцев:				
• общая	7 (22,6%)	2 (14,3%)	9 (20,0%)	0,419
• на стороне поражения	6 (19,4%)	1 (7,1%)	7 (15,6%)	
Субфебрилитет	1 (3,2%)	3 (21,4%)	4 (8,9%)	0,082
Кожные высыпания неутонченного характера	7 (22,6%)	4 (28,6%)	11 (24,4%)	0,717
Псориаз	2 (6,5%)	0 (0%)	2 (4,4%)	0,562
Частые герпетические высыпания (более 2 раз в год)	8 (25,8%)	4 (28,6%)	12 (26,7%)	>0,05
Ветряная оспа во взрослом возрасте (16-28 лет)	2 (6,5%)	1 (7,1%)	3 (6,7%)	>0,05
Курение марихуаны	2 (6,5%)	0 (0%)	2 (4,4%)	0,562
Ревматоидный артрит	1 (3,2%)	0 (0%)	1 (2,2%)	>0,05
Артралгии	4 (12,9%)	1 (7,1%)	5 (11,1%)	0,665
Перелом основания черепа	1 (3,2%)	0 (0%)	1 (2,2%)	>0,05
Неврит зрительного нерва на стороне пораженной ВСА	1 (3,2%)	0 (0%)	1 (2,2%)	>0,05
Неврит лицевого нерва на стороне пораженной ВСА	1 (3,2%)	0 (0%)	1 (2,2%)	>0,05
Гистиоцитоз толстого кишечника	1 (3,2%)	0 (0%)	1 (2,2%)	>0,05
Курение табака	13 (41,9%)	6 (42,9%)	19 (42,2%)	>0,05
Сахарный диабет	2 (6,5%)	2 (14,3%)	4 (8,9%)	0,578
Артериальная гипертензия	11 (35,5%)	7 (50%)	18 (40%)	0,512
Повышение холестерина	5 (16,1%)	1 (7,1%)	6 (13,3%)	0,648

Необъяснимую общую слабость, повышенную утомляемость за несколько недель или месяцев до развития НМК отмечали 7 больных (15,6%), субфебрильную температуру неясной причины – 4 больных (8,9%), головную боль в течение предшествующих 3-6 месяцев – 16 больных (диффузного характера – у 9 больных, 20% и на стороне поражения артерии – у 7 больных (15,6%). Различные кожные изменения и поражение слизистой полости рта (частые (более 2 раз в год) герпетические высыпания на коже лица, псориаз,

папилломы, папулезные высыпания неясного генеза, язвочки на слизистой полости рта) наблюдались у 25 больных (56%). Другие перенесенные или сопутствующие заболевания/состояния включали: ревматоидный артрит (1 пациент, 2%), ветряную оспу за 1-2 года до развития симптоматики (3 больных, 7%), длительное курение марихуаны (2 больных, 4%), черепно-мозговую травму с переломом основания черепа (1 больной, 2%), удаление гистиоцитомы толстого кишечника в возрасте 8 лет, за 16 лет до инсульта (1 больной, 2%), неврит зрительного нерва на стороне окклюзированного интракраниального отдела ВСА за 5 лет до НМК (1 больной, 2%), неврит лицевого нерва на стороне поражения ВСА за несколько лет до развития НМК (1 больной, 2%).

### 3.4 Дифференциальная диагностика первичного васкулита и диссекции внутренних сонных, позвоночных артерий

С целью разработки критериев дифференциальной диагностики НМК при ПВ и диссекции ВСА/ПА, другой стеноокклюзирующей патологии молодого возраста, было проведено сравнение 27 больных с ПВ и 27 больных с диссекцией ВСА/ПА, сопоставимых по полу и возрасту (Таблица 6).

**Таблица 6.** Сравнительная характеристика больных с ПВ и диссекцией ВСА/ПА, проявившихся НМК.

	ПВ N (%)	Диссекция N (%)	P
Число больных	27	27	-
Женщины	8 (29,6%)	8 (29,6%)	-
Мужчины	19 (70,4%)	19 (70,4%)	-
Возраст	37,5±11,4	38,8 ±9,1	>0,05
Поражение ВСА	23 (85,2%)	23 (85,2%)	-
Поражение ПА	4 (14,8%)	4 (14,8%)	-
Предшествующие ПНМК	12 (44,4%)	6 (22,2%)	0,083
Повторные ИИ	10 (37%)	0 (0%)	<b>0,000</b>
<i>Провокация НМК:</i>			
• физическая нагрузка	4 (14,8%)	6 (22,2%)	>0,05
• повороты головы/травма	2 (7,4%)	15 (55,6%)	<b>0,000</b>
• физическая нагрузка+поворот головы	5 (18,5%)	20 (74,1%)	<b>0,000</b>
• ОРЗ	2 (7,4%)	2 (7,4%)	>0,05
Головная боль во время развития НМК	7 (25,9%)	2 (7,4%)	0,068
Головная боль за 2 нед. до НМК	3 (11,1%)	19 (70,4%)	<b>0,000</b>

### 3.5 Динамика состояния внутренних сонных, позвоночных артерий

Повторная МРА и/или КТА интра-экстракраниальных артерий проводилась 28 больным (62%). Динамика состояний артерий по данным нейровизуализации на фоне проводимой терапии представлена в Таблице 7.

**Таблице 7.** Динамика состояний артерий.

	Положительная динамика	Отрицательная динамика	Без динамики
	N (%)	N (%)	N (%)
Всего	8 (28,6 %)	6 (21,4%)	14 (50%)
Поражение ВСА/ПА	4 (50%)	1 (16,7%)	14 (100%)
Поражение ветвей	4 (50%)	5 (83,3%)	0 (0%)
С двух сторон	4 (50%)	3 (50%)	5 (35,7%)
Вовлечение нескольких артерий	5 (62,5%)	3 (50%)	5 (35,7%)
Стеноз	7 (87,5%)	4 (66,6%)	5 (35,7%)
Окклюзия	0 (0%)	1 (16,7%)	5 (35,7%)
Сочетание	1 (12,5%)	1 (16,7%)	4 (28,6%)
<b>Лечение</b>			
Антиагреганты	3 (37,5%)	2 (33,3%)	3 (21,4%)
Антикоагулянты	5 (62,5%)	4 (66,6%)	11 (78,6%)
Пульс-терапия метилпреднизолоном	6 (75%)	5 (83,3%)	9 (64,3%)
Длительная гормональная терапия	3 (37,5%)	2 (33,3%)	7 (50%)
Гидроксихлорохин	4 (50%)	2 (33,3%)	9 (64,3%)
Антибиотики	2 (25%)	1 (16,7%)	1 (7,1%)
Противовирусные	4 (50%)	3 (50%)	5 (35,7%)
Другая цитостатическая терапия	0 (0%)	0 (0%)	3 (21,4%)

Число исследований у каждого больного колебалось от 1 до 4. Временной интервал между первым и последним исследованием колебался от 1 до 5 лет. Положительная динамика наблюдалась у 8 больных (28,6 %), причем у 4 из них отмечалось уменьшение степени стеноза артерии, у 3 – уменьшение накопления контрастного вещества и у 1 пациента – уменьшение степени стеноза и накопления контраста. Нарастание окклюдизирующего процесса произошло у 5 больных (17,86%), вовлечение в патологический процесс новой артерии отмечено у 1 больного (3,6%). У 14 пациентов (50%) динамика отсутствовала.

### 3.6 Результаты лабораторных методов исследования

#### 3.6.1 Рутинные лабораторные исследования

Всем больным проводились следующие рутинные исследования: общеклинический анализ крови (определение уровня лейкоцитов, лимфоцитов, СОЭ), определение уровня СРБ, РФ (Таблица 8). Повышение СОЭ (>20 мм/ч) в остром периоде заболевания наблюдалось у 10 пациентов, СРБ (>8 нмоль/л) – у 7 пациентов, РФ (>15 МЕ/мл) – у 15 пациентов. При повторных исследованиях показатели были в пределах нормы, что исключало системную воспалительную реакцию.

Люмбальная пункция была выполнена у 30 из 45 пациентов (67%). Изменения в ЦСЖ были отмечены у 8 из 30 пациентов (26,6%): у 3 пациентов (10%) – повышение уровня белка (>0,552 г/л), у 2 пациентов (7%) – цитоз (>16 клеток/3 мкл), у 3 пациентов (10%) – их сочетание. Олигоклональный тип синтеза 2 типа Ig G – у 1 пациента. Исследование ликвора к вирусам герпетической группы методом ИФА и ПЦР было отрицательно.

**Таблица 8.** Рутинные лабораторные исследования у больных с ПВ.

	Преимущественное поражение ВСА/ПА N (%)	Преимущественное поражение <u>ветвей</u> ВСА/ПА N (%)	Всего N (%)	P
Повышение СОЭ (>20 мм/ч)	6 (19,4%)	4 (28,6%)	10 (22,2%)	0,700
Повышение лейкоцитов (>9,0 x 10 <sup>9</sup> /л)	3 (9,7%)	2 (14,3%)	5 (11,1%)	>0,05
Повышение лимфоцитов (>40%)	8 (25,8%)	3 (21,4%)	11 (24,4%)	>0,05
Повышение СРБ (>8 нмоль/л)	6 (19,4%)	1 (7,1%)	7 (15,6%)	0,407
Повышение РФ (>15 МЕ/мл)	12 (38,7%)	3 (21,4%)	15 (33,3%)	0,321
<b>Люмбальная пункция:</b>				
Число больных:	18 (58%)	12 (86%)	30 (67%)	-
Цитоз (>16 клеток/3мкл)	2 (11%)	0 (0%)	2 (7%)	>0,05
Повышение уровня белка (>0,552 г/л)	3 (17%)	0 (0%)	3 (10%)	
Повышение белка+цитоз	2 (11%)	1 (8%)	3 (10%)	
Олигоклональные антитела (2 тип синтеза Ig G)	1 (6%)	0 (0%)	1 (3%)	>0,05

3.6.2. Сравнительная характеристика лабораторных показателей у 45 больных с первичным вискулитом внутренних сонных/позвоночных артерий и здоровых добровольцев.

У больных с ПВ ВСА/ПА и в группе контроля в сыворотке крови исследовались показатели клеточного и гуморального иммунитета, маркеры эндотелиального повреждения, TGF- $\beta$ 1, FGFs, чувствительные маркеры воспаления и цитокиновый профиль (уровень неоптерина, кальпротектина, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1- $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$ ), предположительно связанные с ПВ. Для уточнения диагностической значимости данных показателей в генезе ПВ ВСА/ПА проводилось сравнение их содержания в периферической крови у больных с ПВ (в подгруппах с преимущественным поражением ВСА/ПА и при поражении их основных ветвей) и в группе контроля (Таблица 9).

**Таблица 9.** Исследованные показатели у больных с ПВ ВСА/ПА и в контроле.

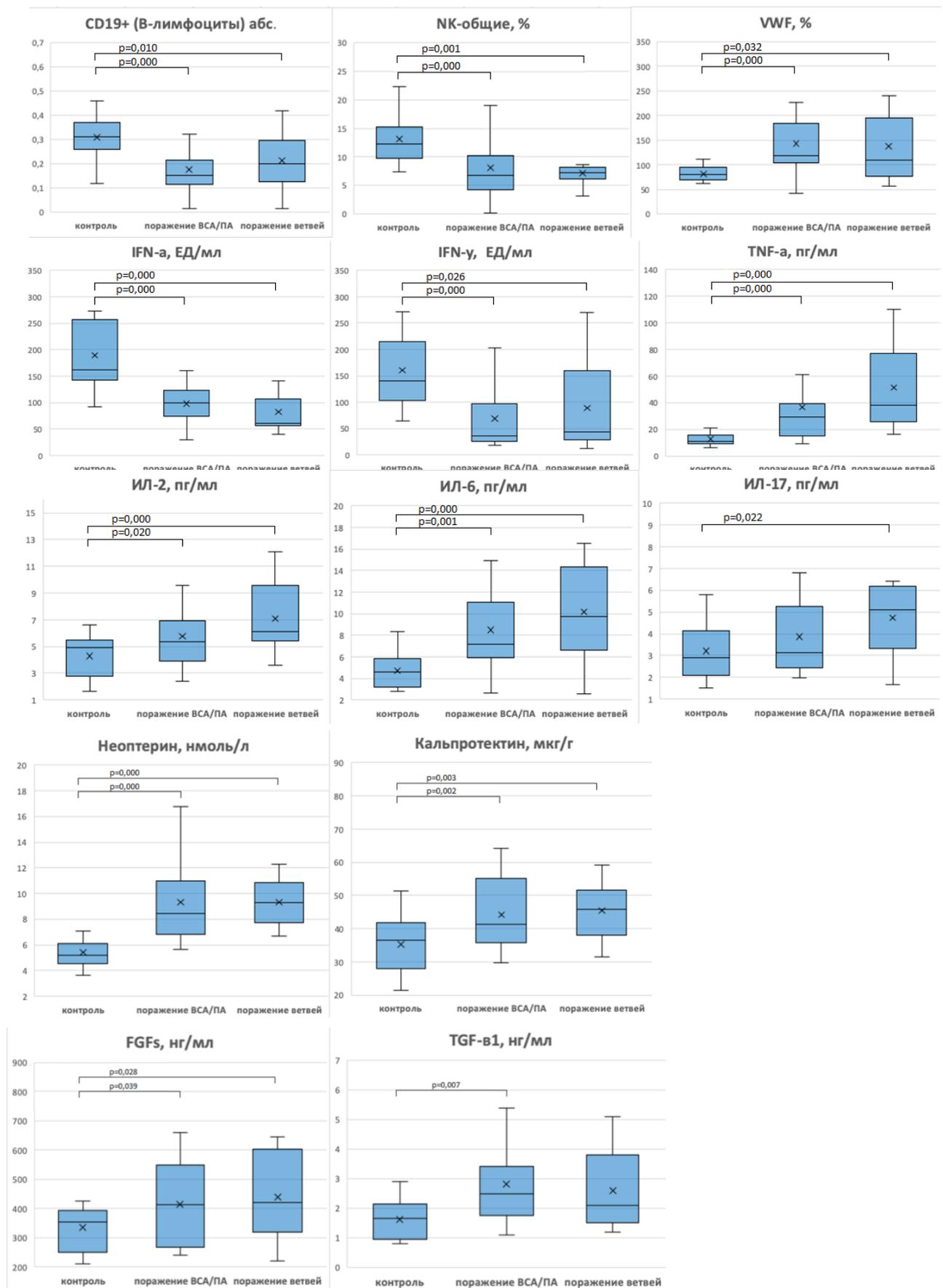
Показатели	Норма	Преимущественное поражение ВСА/ПА	Преимущественное поражение ветвей ВСА/ПА	P
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	
Лейкоциты*	6,77 $\pm$ 1,51	6,29 $\pm$ 1,44	6,91 $\pm$ 2,18	0,444
Лимфоциты, % *	27,82 $\pm$ 5,03	29,42 $\pm$ 11,16	33,36 $\pm$ 9,09	0,225
Лимфоциты (абс.)	1,95 $\pm$ 0,56	1,97 $\pm$ 1,13	2,06 $\pm$ 0,92	0,587
CD 3 (Т-лимфоциты), %*	74,78 $\pm$ 7,28	67,35 $\pm$ 16,86	64,82 $\pm$ 21,63	0,138
CD 3 (Т-лимфоциты) (абс.)	1,58 $\pm$ 0,45	1,54 $\pm$ 1,27	1,31 $\pm$ 0,70	0,255
CD 19 (В-лимфоциты), %*	7,43 $\pm$ 1,69	7,24 $\pm$ 3,66	8,78 $\pm$ 5,04	0,410
CD 19 (В-лимфоциты) (абс.) *	0,31 $\pm$ 0,08	0,17 $\pm$ 0,1	0,22 $\pm$ 0,11	<b>0,000</b>
CD 3+/CD (16+56+) (NK общие), %	13,1 $\pm$ 4,27	8,02 $\pm$ 5,9	7,22 $\pm$ 2,11	<b>0,000</b>
CD 3+/CD (16+56+) (NK-клетки) (абс.)	0,06 $\pm$ 0,04	0,07 $\pm$ 0,06	0,08 $\pm$ 0,05	0,219
CD 3+CD4+ (Т-хелперы), %*	49,55 $\pm$ 10,83	43,97 $\pm$ 15,58	43,36 $\pm$ 13,28	0,294
CD 3+CD4+ (Т-хелперы) (абс.)	1,00 $\pm$ 0,45	0,91 $\pm$ 0,67	0,85 $\pm$ 0,46	0,387
CD 3+CD 8+ (Т-цитотоксические), %*	20,00 $\pm$ 4,98	25,23 $\pm$ 12,54	25,32 $\pm$ 13,80	0,209
CD 3+CD 8+ (Т-цитотоксические) (абс.)	0,52 $\pm$ 0,21	0,48 $\pm$ 0,33	0,56 $\pm$ 0,39	0,275
CD 3 + HLA-DR+, % (активированные Т-лимф.)	2,48 $\pm$ 0,90	2,1 $\pm$ 1,8	2,56 $\pm$ 1,41	0,180
CD 3 + HLA-DR+ (абс.) (активированные Т-лимф.)	0,05 $\pm$ 0,03	0,06 $\pm$ 0,04	0,07 $\pm$ 0,05	0,535

Таблица 9. Продолжение

CD 3+CD4+/CD 3+CD8+ (индекс регуляции 1)	2,15±0,38	2,06±0,88	1,97±0,71	0,757
IFN- а, ЕД/мл*	189,67±67,36	98,46±36,79	82,46±34,30	<b>0,000</b>
IFN- γ, ЕД/мл	160,29±68,34	68,73±64,43	89,15±83,86	<b>0,000</b>
Ig M, мкмоль/л	1,98±0,61	2,66±1,23	3,51±2,74	0,087
Ig A, мкмоль/л	2,30±0,93	2,96±1,91	3,08±2,06	0,484
Ig G, мкмоль/л*	15,76±1,57	16,65±2,17	17,08±1,37	0,301
СОЭ, мм/ч*	9,67±2,97	10,46±3,69	11,85±6,94	0,377
РФ, МЕ/мл*	11,28±7,46	12,58±8,26	11,92±9,09	0,546
СРБ, нмоль/л	3,74±2,21	4,92±5,1	4,15±1,84	0,662
VWF, %	82,29±15,62	143,38±61,07	137,52±84,37	<b>0,000</b>
фVIII св., %	105±9,8	106±9,9	107,2±10,3	0,784
TGF-β1, нг/мл	1,63±0,64	2,81±1,52	2,06±1,32	<b>0,007</b> 1-2
FGFs, нг/мл*	335,71±105,08	415,38±136,85	438,23±146,32	<b>0,045</b>
Неоптерин, нмоль/л	5,42±1,22	9,33±3,25	9,31±1,77	<b>0,000</b>
Кальпротектин, мкг/г*	35,31±8,18	44,1±10,29	45,75±9,23	<b>0,002</b>
ИЛ-1-β, пг/мл *	3,25±1,35	3,81±1,25	4,29±1,63	0,097
ИЛ-2, пг/мл*	4,30±1,65	5,78±2,26	7,09±2,46	<b>0,002</b>
ИЛ-6, пг/мл	4,7±1,48	8,47±4,05	10,15±4,32	<b>0,000</b>
ИЛ-17, пг/мл	3,22±1,26	3,87±1,63	4,75±1,59	<b>0,022</b> 1-3
TNF-а, пг/мл	12,68±5,93	36,52±32,32	51,46±31,75	<b>0,000</b>

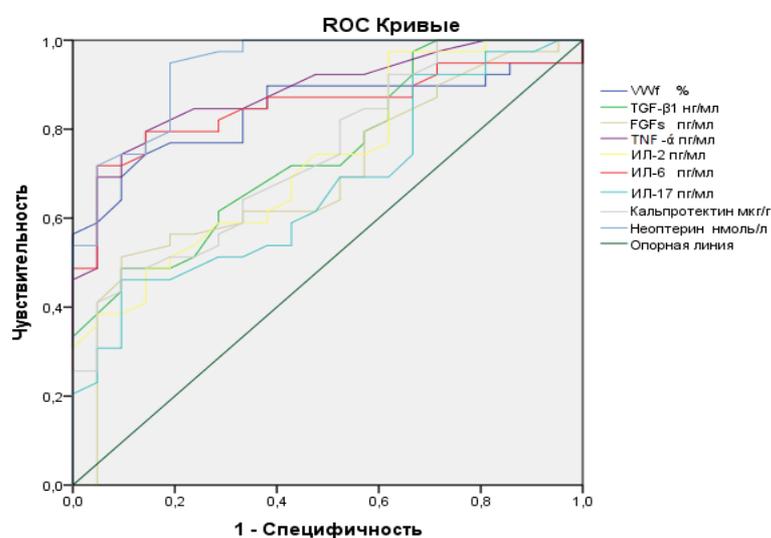
*Примечание:* \* выделены количественные показатели с нормальным типом распределения; показатели с ненормальным типом распределения отдельно в таблице не обозначались.

Как видно из Таблицы 9, были получены статистически значимые отличия в виде повышения уровня VWF, FGFs, неоптерина, кальпротектина, ИЛ-2, ИЛ-6, TNF-а в крови и снижение абсолютного уровня CD 19 (В-лимфоцитов), % отношения CD 3+/CD (16+56+) (НК общих), IFN- а, IFN- γ у пациентов с ПВ в целом по сравнению с контролем (значимых отличий по подгруппам ПВ получено не было). TGF-β1 в крови значимо отличался между подгруппой ПВ с поражением ВСА/ПА и контролем ( $p=0,007$ ), а ИЛ-17 – с подгруппой ПВ с поражением ветвей и контролем ( $p=0,022$ ) (Рисунок 5).

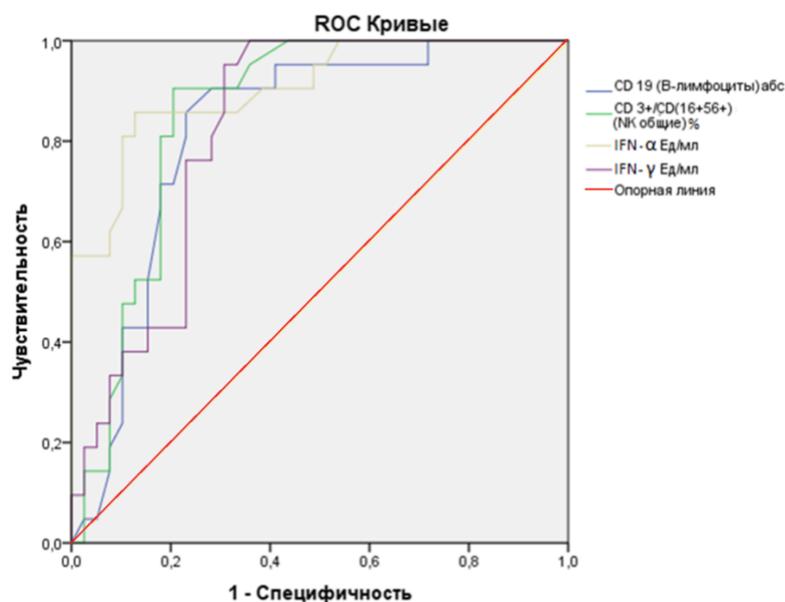


**Рисунок 5.** Статистически значимые исследованные параметры в периферической крови у пациентов с ПВ в целом и между подгруппами по сравнению с контролем.

Диагностическая ценность статистически значимых исследованных показателей оценивалась с помощью ROC-анализа, который представлен на Рисунке 6 и 7.



**Рисунок 6.** ROC-кривые VWF, TGF-β1, FGFs, неоптерина, кальпротектина, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17, TNF-α при ПВ ВСА/ПА.



**Рисунок 7.** ROC-кривые CD 19 (B-лимфоцитов), CD 3+/CD (16+56+) (NK общих) %, IFN-α, IFN-γ в крови при ПВ ВСА/ПА.

Характеристики области под кривой уровня CD 19 (В-лимфоцитов) абс., CD 3+/CD (16+56+) (NK общих) %, IFN-  $\alpha$ , IFN-  $\gamma$ , VWF, TGF- $\beta$ 1, FGFs, неоптерина, кальпротектина, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17, TNF- $\alpha$  представлены в Таблице 10.

**Таблица 10.** Характеристики области под ROC кривой вышеуказанных показателей в крови.

Показатель	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	P	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
CD 19 (В-лимфоциты), абс.	0,821	0,056	0,000	0,712	0,931
CD 3+/CD (16+56+) (NK общие), %	0,854	0,049	0,000	0,758	0,950
IFN- $\alpha$ , ЕД/мл	0,906	0,040	0,000	0,827	0,985
IFN- $\gamma$ , ЕД/мл	0,825	0,052	0,000	0,723	0,928
VWF, %	0,841	0,051	0,000	0,741	0,942
Неоптерин, нмоль/л	0,938	0,031	0,000	0,877	0,999
Кальпротектин, мкг/г	0,742	0,065	0,002	0,616	0,869
TGF- $\beta$ 1, нг/мл	0,746	0,064	0,007	0,621	0,871
FGFs, пг/мл	0,697	0,070	0,045	0,559	0,834
ИЛ-2, пг/мл	0,731	0,066	0,002	0,603	0,860
ИЛ-6, пг/мл	0,849	0,050	0,000	0,751	0,948
ИЛ-17, пг/мл	0,670	0,071	0,027	0,531	0,808
TNF- $\alpha$ , пг/мл	0,885	0,042	0,000	0,801	0,968

Проведенный ROC-анализ для статистически значимых показателей установил, что значения ниже пороговых для В-лимфоцитов абс., % NK-клеток, интерферонов и выше пороговых для кальпротектина, неоптерина, интерлейкинов, факторов роста и VWF характерны для ПВ ВСА/ПА с чувствительностью и специфичностью, указанными в Таблице 11.

**Таблица 11.** Пороговые значения показателей крови, ассоциированных с ПВ (ROC-анализ).

Показатель	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
CD 19 (В-лимфоциты) абс.	0,24	86%	77%
CD 3+/CD (16+56+) (NK общие), %	8,75	91%	80%
IFN- а, ЕД/мл	137	86%	87%
IFN- γ, ЕД/мл	68,0	95%	69%
VWF, %	106	70%	91%
Неоптерин, нмоль/л	6,25	95%	81%
Кальпротектин, мкг/г	38,95	64%	67%
TGF-β1, пг/мл	1,85	62%	71%
FGFs, пг/мл	382,5	62%	67%
ИЛ-2, пг/мл	5,23	62%	62%
ИЛ-6, пг/мл	6,3	72%	91%
ИЛ-17, пг/мл	3,7	54%	62%
TNF-а, пг/мл	16,5	80%	86%

Все диагностически значимые по ROC-анализу показатели были использованы для построения предиктивной модели диагностики ПВ методом бинарной логистической регрессии, выделившей среди них неоптерин и кальпротектин (Таблица 12).

**Таблица 12.** Характеристика предиктивной модели диагностики ПВ ВСА/ПА (бинарная логистическая регрессия,  $p < 0,001$ ).

Предикторы	В	Р	ОШ	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
Неоптерин	1,594	0,001	4,926	2,000	12,124
Кальпротектин	0,145	0,032	1,156	1,012	1,320
Константа	-16,097	0,0003	$1,2 \times 10^{-7}$		

Примечание: **В** – коэффициент, на который умножают значение предиктора, чтобы рассчитать линейную функцию экспоненты в расчете вероятности наличия ПВ.

В соответствии с моделью бинарной логистической регрессии отобранные тесты обладали высокой предсказательной способностью в отношении диагностики ПВ ВСА/ПА, где общее  $p$  для модели  $1,2 \times 10^{-11}$ .

Полное уравнение логистической модели диагностики ПВ ВСА/ПА:

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}}; \text{ где}$$

$P$  – вероятность того, что у пациента имеется ПВ,

$e$  – экспонента ( $\approx 2,71828$ ),

$Z$  = константа +  $B_1 \times \chi_1 + B_2 \times \chi_2$  – линейная функция экспоненты,

$B$  – коэффициент, на который умножают значение предиктора для расчёта линейной функции экспоненты,

$\chi_1$  –неоптерин,

$\chi_2$  –кальпротектин,

$$\text{отсюда } P = \frac{1}{1+2,718^{-( -16,097 + (1,594 \times \chi_1) + (0,145 \times \chi_2) )}}$$

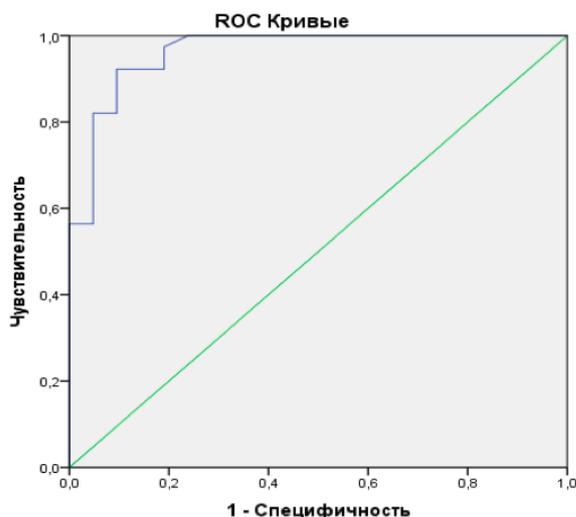
Адекватность построенной предиктивной модели (на основе двух показателей периферической крови – неоптерина и кальпротектина) в отношении диагностики ПВ ВСА/ПА оценивали посредством ROC-анализа с определением ее чувствительности и специфичности.

В соответствии с проведенным ROC-анализом пороговое значение для предиктивной модели диагностики ПВ ВСА/ПА составило 0,682 (чувствительность – 92%, специфичность – 91%) (Таблица 13).

**Таблица 13.** ROC-анализ предиктивной модели диагностики ПВ ВСА/ПА.

Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Сумма чувствительности и специфичности
0,469	0,923	0,810	1,733
0,602	0,923	0,857	1,780
<b>0,682</b>	<b>0,923</b>	<b>0,905</b>	<b>1,828</b>
0,706	0,897	0,905	1,802
0,755	0,872	0,905	1,777

ROC-кривая построенной предиктивной модели диагностики ПВ ВСА/ПА представлена на Рисунке 8.



**Рисунок 8.** ROC-кривая предиктивной модели диагностики ПВ ВСА/ПА.

Характеристики, включающие область под ROC кривой отдельно для неоптерина, кальпротектина и предиктивной модели диагностики ПВ ВСА/ПА, использующей суммарно два параметра: неоптерин и кальпротектин, представлены в Таблице 14.

**Таблица 14.** Характеристики площади под ROC кривой неоптерина, кальпротектина, построенной предиктивной модели диагностики ПВ ВСА/ПА.

Показатель	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	P	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
Неоптерин, нмоль/л	0,938	0,031	0,000	0,877	0,999
Кальпротектин, мкг/г	0,742	0,065	0,002	0,616	0,869
Предиктивная модель	0,963	0,024	0,000	0,916	1,000

Площадь под кривой составила 0,963, доверительный интервал 0,9-1,0, что свидетельствует о хорошей предсказательной способности предиктивной модели диагностики ПВ ВСА/ПА.

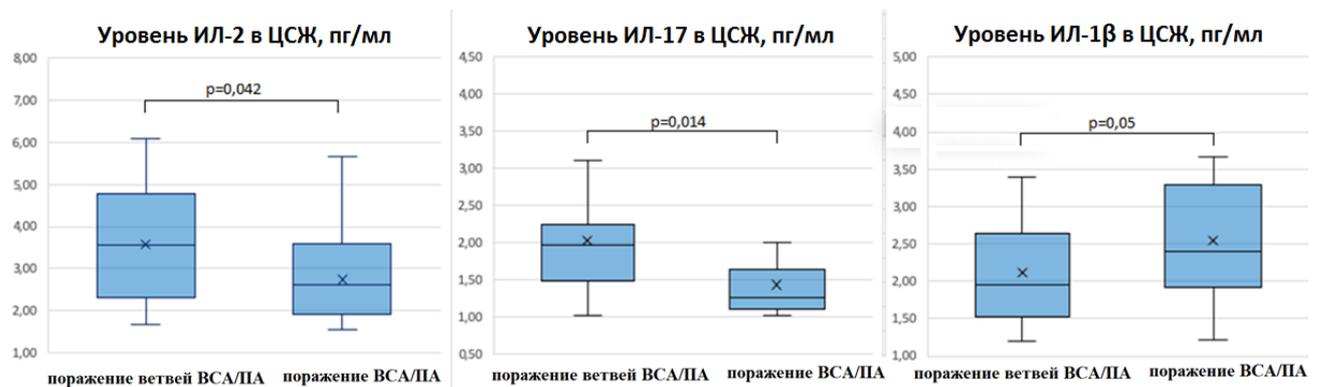
### 3.6.3. Сравнительная характеристика лабораторных показателей в цереброспинальной жидкости у больных с поражением внутренних сонных/позвоночных артерий и больных с поражением их ветвей.

Сравнение чувствительных маркеров воспаления и цитокинов в ЦСЖ в связи с отсутствием нормального контроля проводилось только между двумя подгруппами пациентов с ПВ (Таблица 15, Рисунок 9). Было выявлено статистически значимое повышение уровня ИЛ-2 и ИЛ-17 у пациентов с поражением ветвей ( $p=0,042$  и  $p=0,014$ ), а уровня ИЛ-1- $\beta$  при поражении ВСА/ПА ( $p=0,05$ ).

**Таблица 15.** Статистически значимые отличия исследованных показателей в ЦСЖ в двух подгруппах пациентов с ПВ ВСА/ПА и ПВ СМА/ПМА.

Показатели	Преимущественное поражение ВСА/ПА	Преимущественное поражение СМА/ПМА	P
ИЛ-1- $\beta$ , пг/мл *	2,59 $\pm$ 0,82	2,01 $\pm$ 0,66	<b>0,05</b>
ИЛ-2, пг/мл	2,67 $\pm$ 1,05	3,70 $\pm$ 1,34	<b>0,042</b>
ИЛ-17, пг/мл *	1,42 $\pm$ 0,42	2,10 $\pm$ 0,73	<b>0,014</b>

*Примечание:* \* количественные показатели с нормальным типом распределения



**Рисунок 9.** Уровень ИЛ-2, ИЛ-17, ИЛ-1- $\beta$  в ЦСЖ в двух подгруппах пациентов с ПВ.

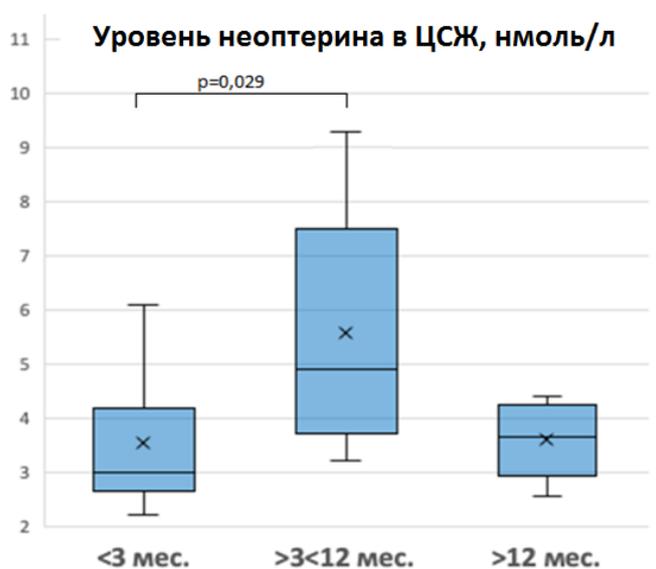
### 3.6.4. Клинико-лабораторно-инструментальные ассоциации

Сопоставление исследованных параметров (в периферической крови и ЦСЖ) с давностью заболевания, считая от последнего эпизода острой ишемии

головного мозга у пациентов с ПВ ВСА/ПА (Таблица 16, Рисунок 10), выявило статистически значимое повышение уровня неоптерина в ЦСЖ ( $p=0,035$ ) в сроки от 3 до 12 месяцев по сравнению с более ранним ( $< 3$  мес.) периодом заболевания. Остальные исследованные показатели статистически значимо не отличались.

**Таблица 16.** Уровень неоптерина в ЦСЖ в разные сроки от развития острой церебральной ишемии.

Показатели	<3 мес.	>3<12 мес.	>12 мес.
Неоптерин, нмоль/л	3,54±1,20	5,58±2,41	3,68±0,80
p, ANOVA	<b>p= 0,035</b>		
p, post-hoc	<3 мес. vs >3<12 мес., <b>p=0,029</b>		



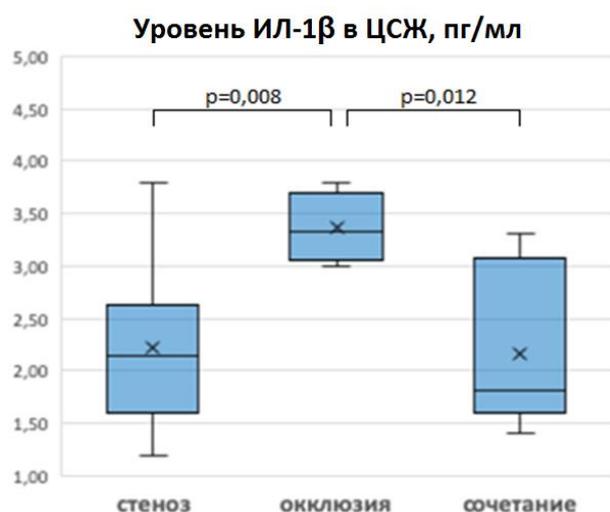
**Рисунок 10.** Уровень неоптерина в ЦСЖ в разные сроки от развития острой церебральной ишемии.

Сравнение исследованных показателей у больных с разной степенью окклюдированного процесса (окклюзия или стеноз просвета артерии) выявило статистически значимое повышение уровня ИЛ-1- $\beta$  в ЦСЖ у пациентов с окклюзией сосуда ( $p=0,019$ ) по сравнению с больными, имевшими стенозы или сочетанный характер поражения (Таблица 17, Рисунок 11). Остальные исследованные показатели статистически значимо не отличались.

**Таблица 17.** Уровень ИЛ-1-β в ЦСЖ у пациентов с разной выраженностью окклюдизирующего процесса.

Показатели	Стеноз	Окклюзия	Сочетанное поражение
ИЛ-1-β, пг/мл *	2,22±0,72	3,36±0,34	2,12±0,83
р, ANOVA	<b>р=0,019</b>		
р, post-hoc	стеноз vs окклюзия, <b>р=0,008</b> окклюзия vs сочетанное поражение, <b>р=0,012</b>		

*Примечание:* \* количественные показатели с нормальным типом распределения



**Рисунок 11.** Уровень ИЛ-1-β в ЦСЖ у пациентов с разной выраженностью окклюдизирующего процесса.

Сопоставление исследованных показателей у пациентов с разной распространенностью поражения артерий (поражение одной артерии или поражение нескольких артерий) выявило статистически значимые изменения показателей % отношения CD3+ (Т-лимфоцитов) и CD19+ (В-лимфоцитов) (абс) в периферической крови (Таблица 18).

**Таблица 18.** Уровень CD3+ (Т-лимфоцитов) % и CD19+ (В-лимфоцитов) (абс) в периферической крови у пациентов с разной распространенностью процесса.

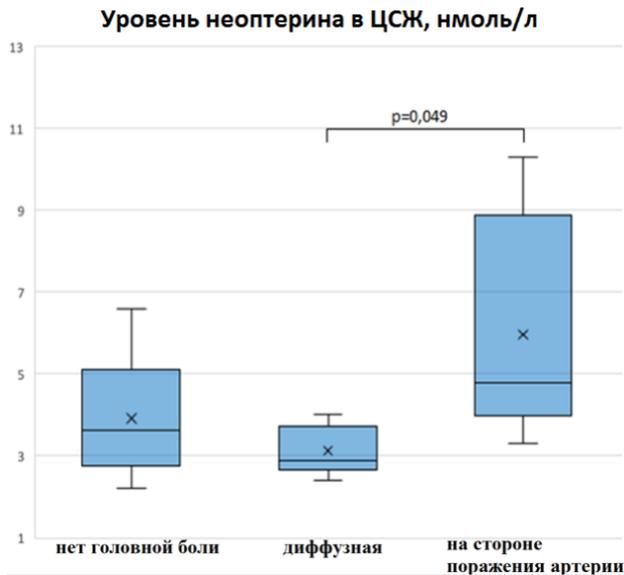
Показатели	Норма	Поражение одной артерии	Поражение нескольких артерий
кровь			
CD3+ (Т-лимфоциты), %*	74,78±7,28	62,34±20,92	74,04±12,07
р, ANOVA	<b>p=0,013</b>		
р, post-hoc	одна артерия vs несколько артерий, <b>p=0,020</b> одна артерия vs норма, <b>p=0,008</b>		
CD19+ (В-лимфоциты), абс*	0,31±0,08	0,16±0,09	0,24±0,1
р, ANOVA	<b>p=0,000</b>		
р, post-hoc	одна артерия vs несколько артерий, <b>p=0,004</b> одна артерия vs норма, <b>p=0,000</b> несколько артерий vs норма, <b>p=0,031</b>		

*Примечание:* \* количественные показатели с нормальным типом распределения.

При сравнении пациентов по наличию предшествующей НМК головной боли в течении 3-6 месяцев (Таблица 19, Рисунок 12), было выявлено статистически значимое повышение уровня неоптерина в ЦСЖ у пациентов с головной болью на стороне поражения артерии (p=0,046).

**Таблица 19.** Уровень неоптерина в ЦСЖ при сопоставлении пациентов с ПВ ВСА/ПА и предшествующей в течении 3-6 месяцев головной болью.

Показатели	Головная боль на стороне поражения артерии	Диффузная головная боль	Нет головной боли
Неоптерин, нмоль/л	5,97±2,76	3,13±0,61	3,92±1,33
р, ANOVA	<b>p=0,046</b>		
р, post-hoc	на стороне поражения vs диффузная головная боль, <b>p= 0,049</b>		



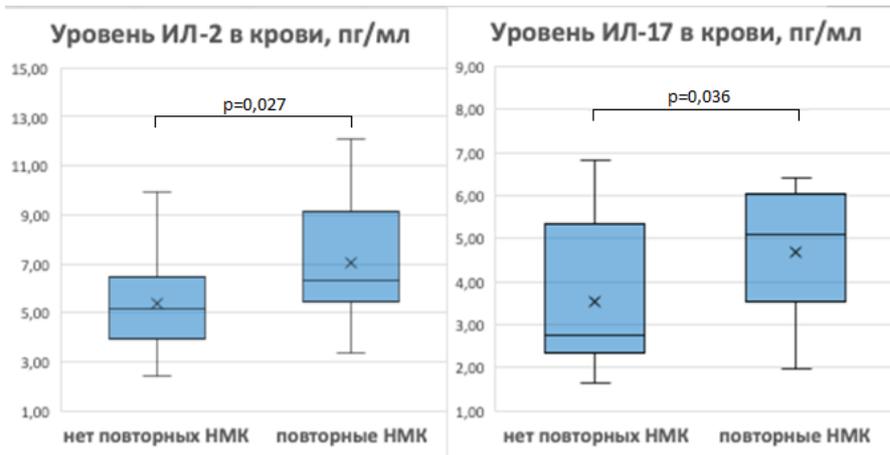
**Рисунок 12.** Уровень неоптерина в ЦСЖ при сопоставлении пациентов с ПВ ВСА/ПА по наличию/отсутствию предшествующей в течении 3-6 месяцев головной боли.

Сопоставление исследованных показателей у больных с повторными инсультами и без таковых выявило статистически значимое повышение уровня ИЛ-2 и ИЛ-17 в периферической крови пациентов с повторными НМК ( $p=0,027$  и  $p=0,036$ , соответственно) (Таблица 20, Рисунок 13).

**Таблица 20.** Уровень ИЛ-2 и ИЛ-17 в периферической крови в зависимости от наличия или отсутствия повторных НМК.

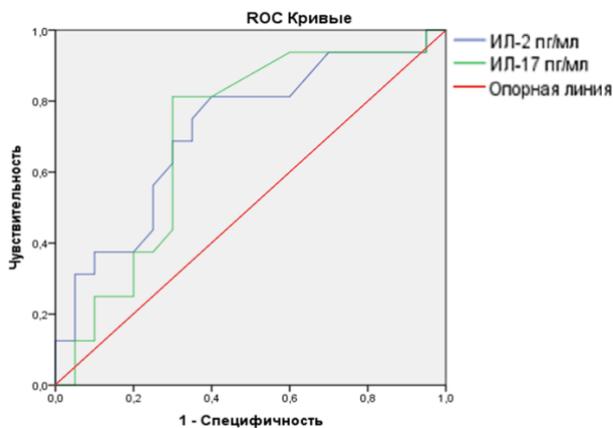
Показатели	Нет повторных НМК	Повторные НМК	P
ИЛ-2, $пг/мл$ *	$5,38 \pm 1,78$	$7,03 \pm 2,34$	<b>0,027</b>
ИЛ-17, $пг/мл$	$3,54 \pm 1,67$	$4,68 \pm 1,43$	<b>0,036</b>

*Примечание:* \* количественные показатели с нормальным типом распределения



**Рисунок 13.** Уровень ИЛ-2 и ИЛ-17 в периферической крови в зависимости от наличия или отсутствия повторных НМК.

Прогностическая ценность использования ИЛ-2 и ИЛ-17 в крови для оценки риска повторных НМК у пациентов с ПВ ВСА/ПА оценивалась с помощью ROC-анализа, который представлен на Рисунке 14.



**Рисунок 14.** ROC-кривая ИЛ-2 и ИЛ-17 в периферической крови для оценки вероятности рецидивов НМК.

Характеристики области под ROC кривой уровня ИЛ-2 и ИЛ-17 в крови представлены в Таблице 21.

**Таблица 21.** Характеристики области под ROC кривой уровня ИЛ-2 и ИЛ-17 в крови.

показатель	площадь под кривой	стандартная ошибка	P	нижняя граница 95% ДИ	верхняя граница 95% ДИ
ИЛ-2	0,717	0,088	0,027	0,545	0,889
ИЛ-17	0,705	0,091	0,037	0,527	0,882

В соответствии с проведенным ROC-анализом пороговое значение для оценки вероятности рецидивов НМК по уровню ИЛ-2 в крови составило 5,500 *нг/мл* (чувствительность – 75%, специфичность – 65%), по уровню ИЛ-17 – 3,425 *нг/мл* (чувствительность – 81%, специфичность – 70%) (Таблица 22).

**Таблица 22.** Пороговые величины показателей крови, ассоциированных с вероятностью рецидивов НМК (ROC-анализ).

Показатель	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
ИЛ-2, <i>нг/мл</i>	5,500	75%	65%
ИЛ-17, <i>нг/мл</i>	3,425	81%	70%

### 3.7 Выборочные клинические наблюдения

#### Наблюдение 1.

Пациент К. 33 лет, находился на обследовании и лечении в 3 неврологическом отделении ФГБНУ НЦН с 10 по 24 апреля 2019 г. *Диагноз:* Последствия ишемического нарушения мозгового кровообращения в бассейне правой средней мозговой артерии от 04.03.2019. Первичный васкулит интракраниального отдела левой внутренней сонной артерии, обеих средних мозговых артерий, правой передней мозговой артерии. Гипертоническая болезнь III стадии, 2 степени, риск ССО 4. Поликистоз почек.

*Анамнез заболевания.* С 2018 года отмечает профузное ночное потоотделение, боли в крупных суставах без их опухания и покраснения.

04.03.2019 около 13:00 возникли слабость и онемение в правой руке и ноге, нарушение речи. Через 20 минут симптоматика регрессировала. Был госпитализирован в ГКБ. При поступлении: общее состояние удовлетворительное, АД – 160/100 мм рт. ст. В неврологическом статусе без очагового неврологического дефицита. МРТ головного мозга от 07.03.2019: острые очаги ишемии в глубоких отделах левого полушария головного мозга. МР-ангиография от 07.03.2019: выраженное снижение сигнала от кровотока по *левой* СМА на фоне её неравномерного сужения, диаметр просвета - 2 мм; умеренное снижение сигнала от кровотока по *правой* СМА на фоне сужения дистальных отделов М1 сегмента; невыраженное, неравномерное сужение левой ВСА. Назначена ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, гипотензивная терапия (азилсартан, бисопролол). Выписан с диагнозом НМК неуточненного генеза. Для дообследования и уточнения причины НМК 10 апреля 2019 г. пациент был госпитализирован в НЦН.

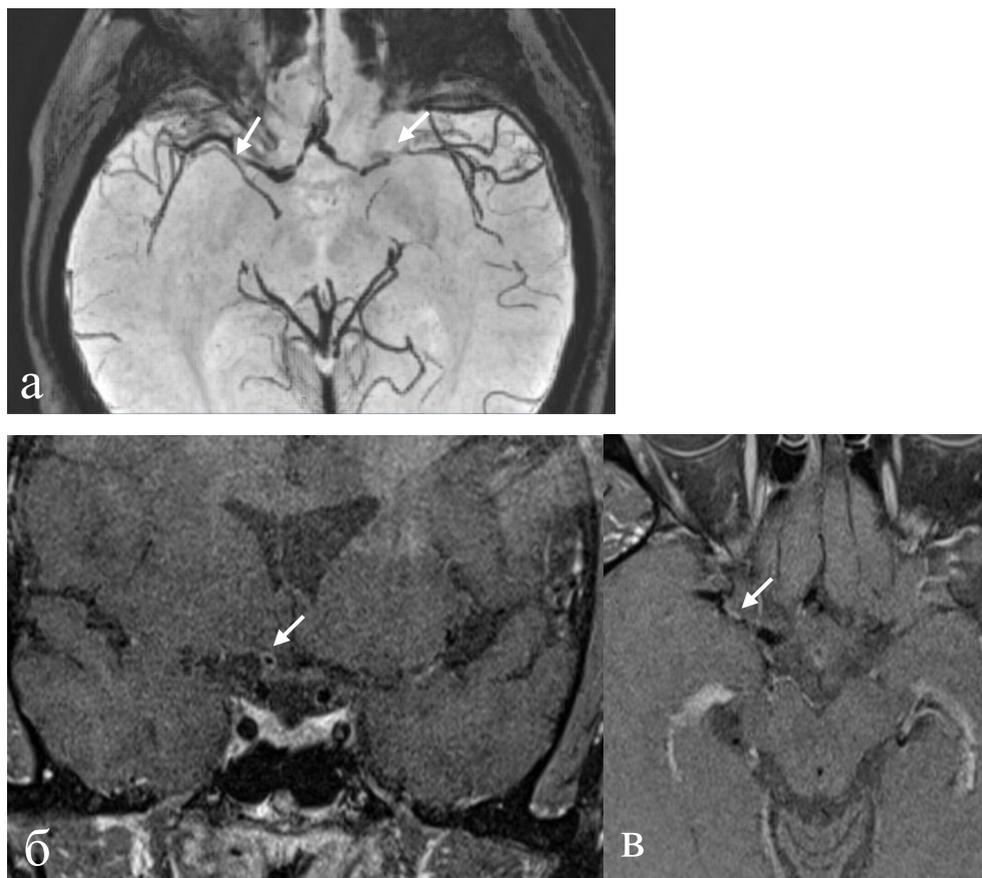
*Сопутствующие заболевания и вредные привычки.* Поликистоз почек. Симптоматическая артериальная гипертензия с 20 лет. Курит ½ пачки сигарет в день, алкоголем не злоупотребляет.

*При поступлении.* Общее состояние удовлетворительное. На коже передней брюшной стенки отдельные микроангиомы. Тоны сердца ясные, ритм

правильный. ЧСС 82 уд/мин. АД 150/80 мм рт. ст. Неврологический статус: сознание ясное, контактен, ориентирован в месте, времени и собственной личности. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы без патологии. Объем движений в конечностях, мышечная сила и мышечный тонус не изменены. Сухожильные рефлексы живые, равные. Патологических рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Четких чувствительных нарушений нет. Функции тазовых органов не нарушены.

*Результаты проведенных исследований.* лейкоциты —  $7,6 \times 10^9/\text{л}$  ( $4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$ ), лимфоциты — 30% (19-37%), моноциты — 7% (3-11%); СОЭ — 5 мм/ч (2-10 мм/ч). *Биохимический анализ крови:* мочевины — 5,62 ммоль/л (1,7-8,3 ммоль/л), креатинин — 104 мкмоль/л (53-97 мкмоль/л), триглицериды — 1,6 ммоль/л (0,68-1,70 ммоль/л), холестерин — 6,0 ммоль/л (3,3-6,2 ммоль/л), СРБ — 2,8 мг/л (0-7,0), РФ — 21 МЕ/мл (0-13). Коагулограмма: фибриноген — 2,660 г/л (2,2-4,0), протромбиновое время — 11,5 сек (9,0-13,0), МНО — 1,000 (0,8-1,140), АЧТВ — 26,1 сек (24-35), волчаночный антикоагулянт — 1,41-1,6 (умеренно выраженный на терапии фраксипарином), антиген фактора фон Виллебранда — 134 % (61-117). ДС МАГ: исследованные сосуды проходимы, отмечается асимметрия показателей скорости кровотока по ВСА S>D. Показатели ЛСК в пределах возрастной нормы. *ТКДС:* четко не лоцируется сигнал от М1 сегмента правой СМА. На границе М1 и М2 регистрируется локальное усиление скорости кровотока до 190 см/с -*доплерографические признаки стеноза около 60%*. Слева на границе М1 и М2 сегментов СМА регистрируются локальное усиление скорости кровотока до 280 см/с -*доплерографические признаки стеноза 70-75%*. МРТ сосудов головного мозга с контрастным усилением: диаметр ВСА на прекраниальном уровне справа - 5 мм, слева - 4 мм, в мозговой части - 3 мм справа и 2 мм слева. Стеноз правой СМА в сегменте М2, кровотока по левой СМА выявляется в сегменте М1, далее визуализируется фрагментарно. Отмечается неровность контуров правой ПМА на участке А1. После введения контрастного вещества отмечается его накопление стенками правой СМА (на уровне стеноза), правой ПМА (на участке А1), левой ВСА (в мозговой части). Заключение: *Стеноз*

левой ВСА, обеих СМА и правой ПМА с признаками накопления контрастного вещества стенками указанных артерий (Рисунок 15).



**Рисунок 15.** а) T1 IPAD: стеноз правой СМА в сегменте М2 (стрелка), кровоток по левой СМА выявляется в сегменте М1, далее визуализируется фрагментарно (пунктирная стрелка); б, в) T1 dark-blood fat-sat: накопление контрастного вещества стенками правой СМА (на уровне стеноза) (стрелка).

Исследование ЦСЖ: цвет – бесцветный; прозрачность – полная; цитоз – 4/3; белок – 0,578 г/л (0,150-0,450); нейтрофилы измененные- 4, глюкоза – 2,5 ммоль/л (2,2-3,6 ммоль/л). Олигоклональные антитела в парных сыворотках в крови и ЦСЖ: тип синтеза 2 (олигоклональные антитела в ЦСЖ, поликлональные антитела в крови). Антитела к кардиолипину и  $\beta$ 2-гликопротеину I, АНЦА-антитела, АТ к ДНК, АНФ – в пределах референтных значений. Исследование крови на инфекции методом ИФА: Ig G к вирусу простого герпеса – 34,6 (защитные цифры), Ig G к цитомегаловирусу – 3,6 (защитные цифры). Исследование ликвора на инфекции методом ИФА и ПЦР: отрицательные данные

по всем инфекциям (люэс, вирус простого герпеса 1,2, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус варицелла зостер, боррелия).

*Результаты иммунологического исследования.* Клеточный иммунитет: снижение уровня НК-клеток – 0,35% (8-25), остальные параметры без изменения. Неоптерин – 8,34 нмоль/л, кальпротектин – 39,8 мкг/г. Гуморальный иммунитет: IgG – 16,435 (8,00-18,00), Ig M – 2,585 г/л (0,700-2,800), Ig A – 3,456 (0,900-4,500). Цитокиновый профиль: IFN- $\gamma$  в периферической крови – 27 ЕД/мл (32-256), ИЛ-2 в крови – 5,8 пг/мл (0-5,5), TNF- $\alpha$  в периферической крови – 51 пг/мл (0-12), TNF- $\alpha$  в ЦСЖ – 29 пг/мл (0-12).

**Вероятность наличия первичного васкулита центральной нервной системы:**

$$P = \frac{1}{1+2,718^{-( -16,097 + (1,594 \times \chi_1) + (0,145 \times \chi_2) )}} =$$

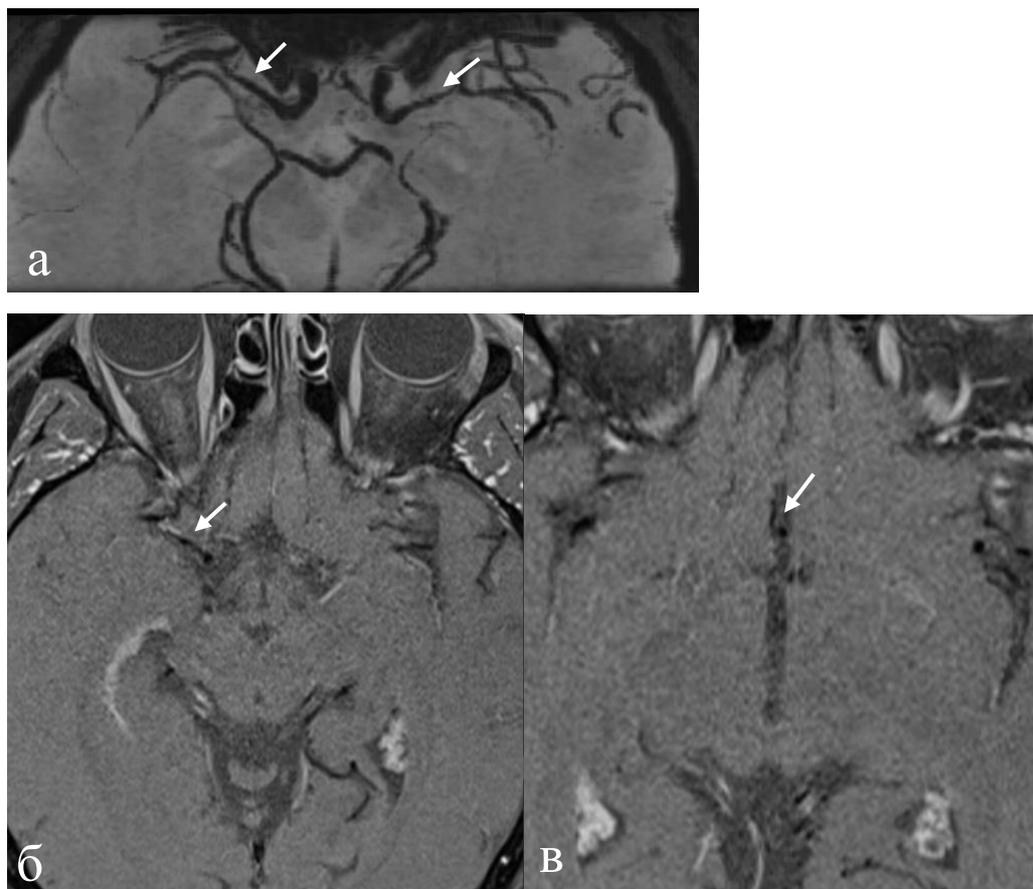
$$\frac{1}{1+2,718^{-( -16,097 + (1,594 \times 8,34) + (0,145 \times 39,8) )}} = 0,951 (P > 0,682).$$

(где  $\chi_1$  – неоптерин (8,34 нмоль/л),  $\chi_2$  – кальпротектин (39,8 мкг/г)).

Таким образом, наличие стенозирующего процесса интракраниальных артерий у молодого пациента, накопление контраста стенками левой ВСА, обеих СМА и правой ПМА, повышение белка в ликворе до 0,578 г/л (0,150-0,450), 2 тип синтеза олигоклональных антител, отсутствие системных проявлений заболевания, повышение чувствительных маркеров воспаления, ИЛ-2, TNF- $\alpha$  является основанием для диагностики первичного васкулита центральной нервной системы с вовлечением интракраниального отдела левой ВСА, обеих СМА, правой ПМА. Проведена пульс-терапия солу-медролом в суммарной дозе 5г. После проведенного лечения регресс профузного ночного потоотделения. Рекомендовано динамическое наблюдение, прием ривароксабана и гидроксихлорохина длительно.

Повторная госпитализация пациента для оценки динамики состояния в феврале 2020 года. Состояние пациента оставалось стабильным, повторных эпизодов ПНМК и НМК не отмечалось. В неврологическом статусе без патологии. МРТ сосудов головного мозга до и после введения контрастного

вещества: отмечается положительная динамика в виде увеличения просвета стенозированных сосудов, отсутствие накопления контраста ПМА (Рисунок 16).



**Рисунок 16.** а) T1 IPAD: увеличение диаметра стенозированных сосудов (стрелки); б) T1 dark-blood fat-sat: сохранение накопления контрастного вещества стенкой правой СМА (стрелка); в) T1 dark-blood fat-sat: отсутствие накопления контрастного вещества стенкой правой ПМА (стрелка).

### **Наблюдение 2.**

Пациентка Ш., 37 лет, находилась на обследовании и лечении в 3 неврологическом отделении ФГБНУ НЦН с 19 по 29 апреля 2019 г. *Диагноз:* Последствие повторных нарушений мозгового кровообращения с образованием корковых очагов инфарктов в бассейне левой средней мозговой артерии от 07.01.2019 и 06.02.2019. Первичный васкулит левой средней мозговой артерии с развитием ее стеноза.

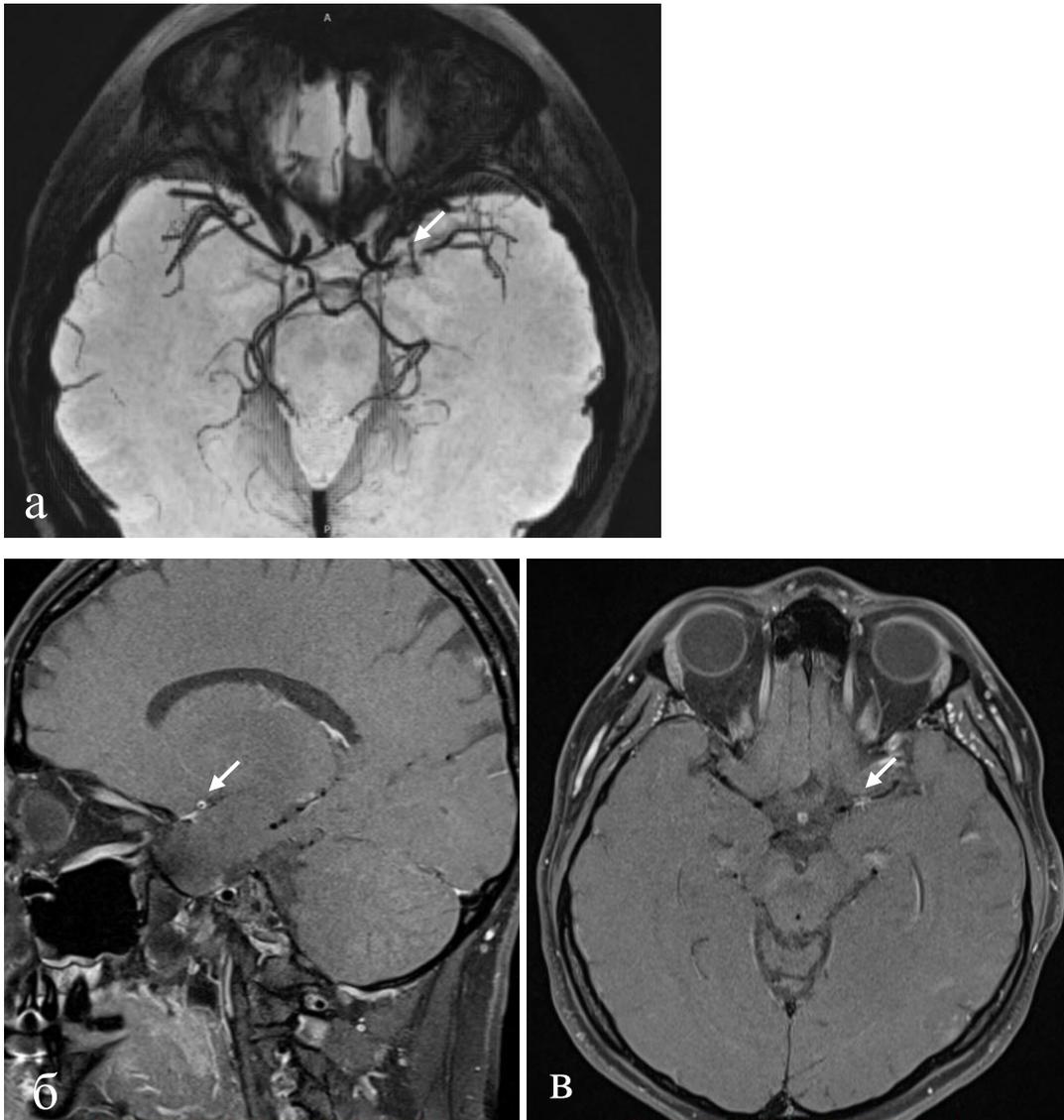
*Анамнез заболевания.* В мае 2018 года впервые без какой-либо провокации возникло кратковременное (2 минуты) онемение языка, трудности произношения

слов. В последующем аналогичные эпизоды повторялись, их частота и продолжительность увеличивались (с частотой до нескольких раз в день и продолжительностью до 2 часов). 07.01.2019 появилось постоянное онемение языка. Амбулаторно по месту жительства 06.02.2019 проведена МРТ головного мозга с контрастным веществом: выявлены множественные корковые и субкортикальные очаги в левом полушарии головного мозга с повышением сигнала на ДВИ и накоплением контраста по гиральному типу. 08.02.2019 года остро развилось онемение в правой руке и ноге. Была госпитализирована в ГКБ. При поступлении в неврологическом статусе выявлялась правосторонняя гемигипестезия, которая через 2 дня полностью регрессировала. Результаты дополнительных исследований: ОАК -повышение СОЭ до 31-33 мм/час (норма 1-20). Люмбальная пункция от 14.02.2019: цитоз -3/3, белок – 0,16 г/л (0,22-0,33). ДС МАГ от 08.02.2019: без патологии. ЭХО-КГ от 08.02.2019: без патологии. МРТ головного мозга от 12.02.2019: множественные корковые инфаркты левых теменной и височной долей. МР-ангиография от 12.02.2019: на участке М1 сегмента левой СМА определяется участок снижения сигнала от кровотока на протяжении 7,7 мм. Дигитальная субтракционная ангиография от 12.02.2019: СМА в сегменте М1 с неровными контурами, сужена на 65-70%. Проводилось лечение аспирином, гидроксихлорохином. Выписана с диагнозом НМК неуточненного генеза. После стационарного лечения постоянно принимала аспирин. Повторных эпизодов онемений не было. Амбулаторное дообследование: Антитела к кардиолипину и  $\beta$ 2-гликопротеину I, АНЦА-антитела, АТ к ДНК, АНФ, антитела к клеткам сосудистого эндотелия, система комплемента, криоглобулины, АПФ от 02.2019: отрицательны. Фактор фон Виллебранда от 02.2019: 286% (61-117). Поступила в 3 н/о для дообследования и лечения.

*При поступлении.* Общее состояние удовлетворительное, тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС 58 уд/мин. АД 120/80 мм рт. ст. В неврологическом статусе: сознание ясное, пациентка контактна, ориентирована в месте, времени, собственной личности. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы без патологии. Объем движений в конечностях, мышечная сила и мышечный тонус не

изменены. Сухожильные рефлексы живые, равные. Патологических рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга устойчива. Чувствительных нарушений нет. Функции тазовых органов не нарушены.

*Результаты проведенных исследований.* ОАК: лейкоциты —  $3,8 \times 10^9/\text{л}$  ( $4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$ ), лимфоциты — 38% (19-37%), моноциты – 5% (3-11%), СОЭ — 28 мм/ч (2-10 мм/ч). Биохимический анализ крови: триглицериды – 1,17 ммоль/л (0,68-1,70 ммоль/л), холестерин — 5,6 ммоль/л (3,3-6,2 ммоль/л), СРБ – 4,1 мг/л (0-7,0), РФ – 4 МЕ/мл (0-13). Коагулограмма: фибриноген – 3,360 г/л (2,2-4,0), протромбиновое время – 11,5 сек (9,0-13,0), МНО – 1,000 (0,8-1,140), АЧТВ – 27,6 сек (24-35), волчаночный антикоагулянт – 0,89 (отрицательный). Исследование ЦСЖ: цитоз – 4/3; белок – 0,235 г/л (0,150-0,450); лимфоциты – 2; нейтрофилы измененные – 2. Исследование ликвора на инфекции методом ИФА и ПЦР: отрицательно (люэс, вирус простого герпеса 1,2, вирус герпеса человека 6 и 8 типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус варицелла зостер). Исследование крови на инфекции методом ПЦР: отрицательно (вирус простого герпеса 1,2, вирус герпеса человека 6 и 8 типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус варицелла зостер). Исследование крови на инфекции методом ИФА: Ig G к вирусу простого герпеса – 23.60 (защитные титры), Ig G к цитомегаловирус – 17.20 (защитные титры), Ig G к вирусу зостер – 3.40 (защитные титры). Олигоклональные антитела в крови и ЦСЖ: тип синтеза 1 (норма: поликлональные антитела в крови и ЦСЖ). ДС МАГ: исследованные сосуды проходимы, показатели ЛСК по ним в пределах возрастной нормы без значимой асимметрии сторон и локальных изменений гемодинамики. МРТ сосудов головного мозга до и после введения контраста: *признаки стеноза левой СМА с признаками накопления контрастного вещества ее стенками.* (Рисунок 17).



**Рисунок 17.** а) T1 IPAD: стеноз левой СМА (стрелка); б), в) T1 dark-blood fat-sat: накопление контрастного вещества стенкой левой СМА (стрелка).

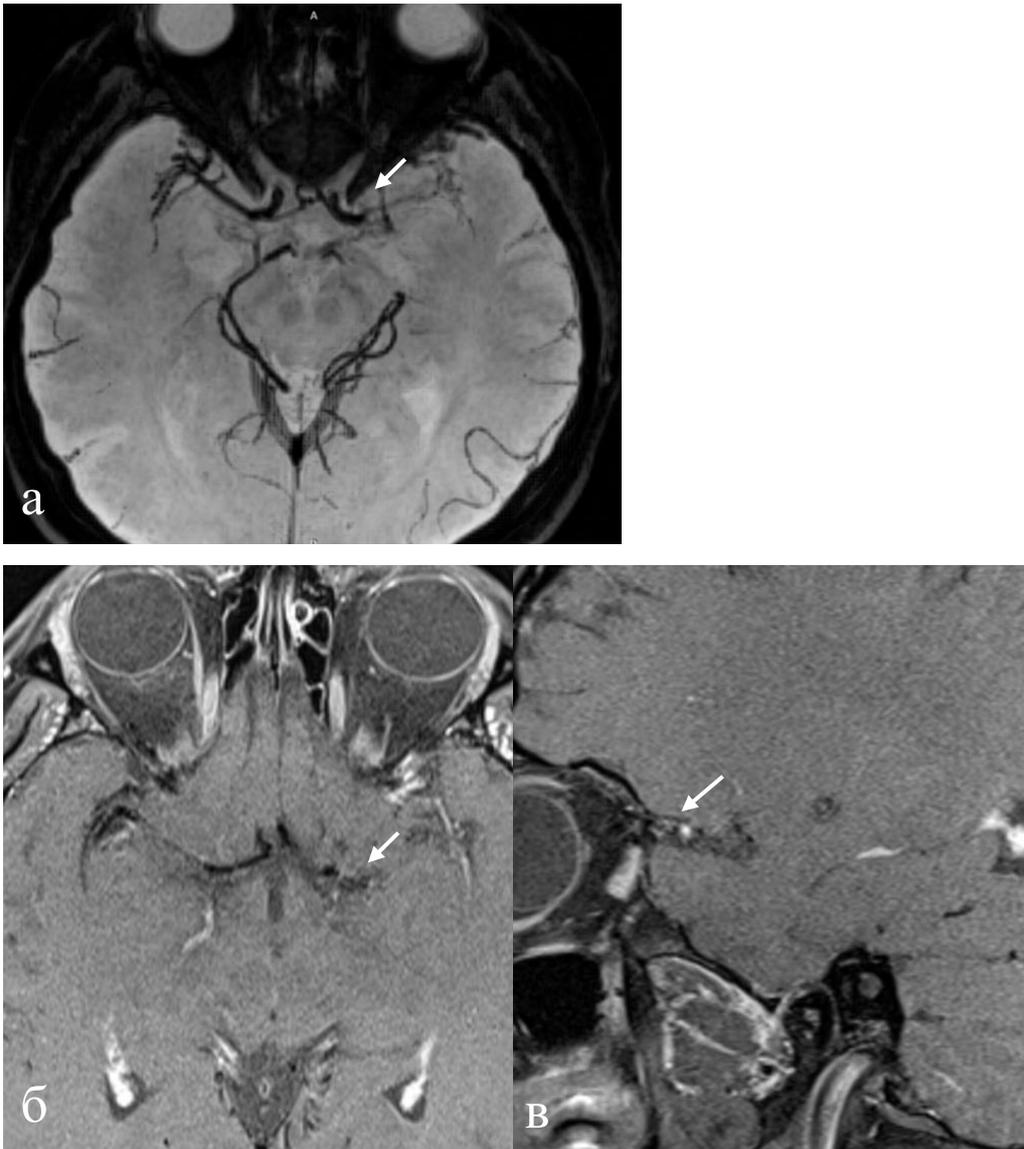
*Результаты иммунологического исследования.* Клеточный иммунитет: без патологии. Гуморальный иммунитет: IgG – 16,238 (8,00-18,00), Ig M -2,137 г/л (0,700-2,800), Ig A -3,164 (0,900-4,500). Неоптерин – 6,99 нмоль/л, кальпротектин – 47,6 мкг/г. Цитокиновый профиль: ИЛ-2 в крови – 12,10 пг/мл (0-5,5), ИЛ-6 в крови – 15,6 пг/мл (0-6,4), ИЛ-17 в крови – 6,2 пг/мл (0-5), TNF-а в периферической крови – 110 пг/мл (0-12), TNF-а в ЦСЖ – 22 пг/мл (0-12).

**Вероятность наличия первичного васкулита центральной нервной системы:**

$$P = \frac{1}{1+2,718^{-(-16,097 + (1,594 \times 6,99) + (0,145 \times 47,6))}} = 0,875 (P > 0,682).$$

Таким образом, обнаружение при МРТ сосудов головного мозга накопление контрастного вещества стенкой стенозированной левой СМА при отсутствии признаков системного заболевания, повышение уровня неоптерина, кальпротектина, ИЛ-2, ИЛ-6, TNF-а в периферической крови явилось основание диагностирования первичного васкулита центральной нервной системы. Проведена пульс-терапия солу-медролом в суммарной дозе 5г. Рекомендовано динамическое наблюдение в ФГБУ НЦН, прием ривароксабана и гидрохлорохина длительно.

Повторная госпитализация в ноябре 2019 года. Клинически состояние пациентки без отрицательной динамики. В неврологическом статусе без патологии. ТКДС: *доплерографические признаки выраженного стеноза левой СМА до 90%*. МРТ сосудов головного мозга с контрастным веществом: *определяется выраженное обеднение сосудистого рисунка левой СМА на всем протяжении, диаметр ее составляет не более 0,6 мм в режиме T1 IPAD с толщиной среза 0,8 мм, в режиме 3D TOF не определяется. В проекции хода левой СМА визуализируется сеть мелких коллатералей. После введения контрастного вещества достоверного накопления последнего не выявлено. По сравнению с исследованием от 22.04.2019: отрицательная динамика в виде прогрессирования стенозирующего процесса левой СМА. Заключение: МРТ-признаки выраженного пролонгированного стеноза левой СМА (Рисунок 18). КТ-перфузия: определяется зона умеренного снижения перфузии в бассейне левой СМА в виде повышения параметров времени и незначительное снижение скорости на фоне неизменного объема кровотока. Субтотальный стеноз левой СМА.*



**Рисунок 18.** а) T1 IPAD: нарастание стеноза левой СМА до субтотального (стрелка); б), в) T1 dark-blood fat-sat: отсутствие накопления контрастного вещества стенкой левой СМА (стрелка).

Таким образом, несмотря на проводимое лечение, при МРТ сосудов головного мозга с контрастным веществом наблюдается прогрессирование стенозирующего процесса (стеноз левой СМА 90%) без признаков воспаления сосудистой стенки левой СМА (отсутствии накопления контрастного вещества сосудистой стенкой).

### Наблюдение 3.

Пациентка Б., 30 лет, находилась на обследовании в научно-консультативном отделении ФГБНУ НЦН в феврале 2019 г. *Диагноз:* Последствие повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения в бассейне левой средней мозговой артерии от 14.01.2019, правой средней мозговой артерии от 12.02.2018. Первичный васкулит с поражением обеих ВСА, правой СМА, обеих ЗМА.

*Анамнез заболевания.* До 2017 года пациентка была здорова. Летом 2017 года впервые без какой-либо провокации возник кратковременный эпизод онемения левой половины тела длительностью около 10 минут. Не обследовалась. 12.02.2018 утром, после сна развились слабость и онемение в левой руке и ноге. Была госпитализирована в ГКБ. В неврологическом статусе – грубый левосторонний гемипарез до плегии в руке. МРТ головного мозга от 12.02.2018: ОНМК в правой лобно-теменной области, кистозно-глиозные изменения правой теменной доли. МР-ангиография от 13.02.2018: МР-признаки выраженного снижения кровотока, вероятно, тромбоз правой ВСА до субклиновидного сегмента, тромбоз левой ВСА до уровня С3 сегмента; снижение кровотока по М2 сегменту правой СМА; коллатеральные анастомозы между бассейнами наружной и внутренней сонных артерий. ДС МАГ от 16.02.2018: УЗ-признаки тромбоза ВСА с обеих сторон. ОАК от 13.02.2018: лейкоциты —  $6,8 \times 10^9/\text{л}$  ( $4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$ ), лимфоциты — 24% (19-37%), моноциты – 8% (3-11%), СОЭ — 12 мм/ч (2-10 мм/ч). Биохимический анализ крови от 13.02.2018: холестерин — 4,9 ммоль/л (3,3-6,2 ммоль/л), СРБ – 6,8 мг/л (0-7,0), РФ – 10 МЕ/мл (0-13). Коагулограмма от 13.02.2018: фибриноген – 2,1 г/л (2,2-4,0), протромбиновое время – 13 сек (9,0-13,0), МНО – 1,17 (0,8-1,140), АЧТВ – 25 сек (24-35). Определение генетических полиморфизмов от 19.02.2018: носительство полиморфизмов генов гемостаза – гетерозиготы по генам F7\_10976, PAI-1\_675, ITGA2\_807. Проводилось течение фраксипарином 0,4 2 р/д п/к. После выписки принимала копидогрел 75 мг/сут. Сохранялся грубый неврологический дефицит в виде плегии в руке, стали доступны минимальные движения в левой ноге. Амбулаторное дообследование:

Антитела к кардиолипину и  $\beta$ 2-гликопротеину I, АНЦА-антитела, АТ к ДНК, АНФ от 05.2019: отрицательны. В январе 2019 года днем развилась слабость в правых конечностях. Была госпитализирована в ГКБ по месту жительства, откуда переведена в ГКБ г. Москвы. Для уточнения причины повторных НМК направлена в ФГБНУ НЦН.

*При обследовании.* Общее состояние удовлетворительное, тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС 64 уд/мин. АД 120/80 мм рт. ст. В неврологическом статусе: сознание ясное, пациентка контактна, ориентирована в месте, времени, собственной личности. Менингеальных знаков нет. Сглажена левая носогубная складка. Конвергенция снижена. Спастический тетрапарез: легко-умеренный до 3,5-4 баллов в правых конечностях, грубый до плегии в руке в левых конечностях. Сухожильные рефлексы повышены с двух сторон, больше слева. Рефлекс Бабинского с двух сторон. Чувствительных нарушений нет. Функции тазовых органов не нарушены. Передвижения на коляске с помощью сиделки.

*Результаты проведенных исследований.* ОАК: лейкоциты —  $4,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$ ), лимфоциты — 36% (19-37%), моноциты – 4% (3-11%), СОЭ — 9 мм/ч (2-10 мм/ч). Биохимический анализ крови: СРБ – 3 мг/л (0-7,0), РФ – 42 МЕ/мл (0-13). Коагулограмма: волчаночный антикоагулянт – 0,98 (отрицательный), фактор фон Виллебранда – 88% (61-117). Исследование крови на инфекции методом ПЦР: отрицательно (вирус простого герпеса 1,2, вирус герпеса человека 6 и 8 типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус варицелла зостер). Исследование крови на инфекции методом ИФА: Ig G к вирусу простого герпеса – 30.2 (защитные титры), Ig G к цитомегаловирус – 10.9 (защитные титры), Ig G к вирусу Эпштейна-Барр – 8.40 (защитные титры). МРТ сосудов головного мозга до и после введения контраста: определяется фрагментарный кровоток каменистой, кавернозной и мозговой частей правой ВСА (диаметр 2 мм), на остальных участках правой ВСА сигнал от кровотока отсутствует. Кровоток по правой ВСА на всех участках прослеживается фрагментарно, на участке М1 диаметр ее равен 1мм. Визуализируется сигнал от кровотока по левой ВСА на расстоянии 0,7 см от бифуркации, кровоснабжение каменистой и кавернозной частей левой ВСА

(диаметр 0,2 см) осуществляется за счет коллатералей из менингеальной ветви наружной сонной артерии, на остальных участках левой ВСА сигнал от кровотока не визуализируется. Левая СМА образует нормальные инсулярные петли. Кровоток по задним мозговым артериям прослеживается фрагментарно, отсутствует на участке Р4, кровоснабжение их осуществляется за счет развитой сети коллатералей межножковых артерий. Передние мозговые артерии имеют нормальный ход и диаметр. После введения контрастного вещества определяется накопление последнего утолщенными стенками каменистой и кавернозной частей правой ВСА, правой СМА на участке М1 и стенками передних мозговых артерий, фрагментарное накопление стенками задних мозговых артерий, а также гомогенное накопление контрастного препарата в области каменистой части левой ВСА. Заключение: *МРТ-данные соответствуют окклюзии обеих ВСА с МРТ-признаками накопления контрастного вещества утолщенными стенками вышеописанных артерий* (Рисунок 19).

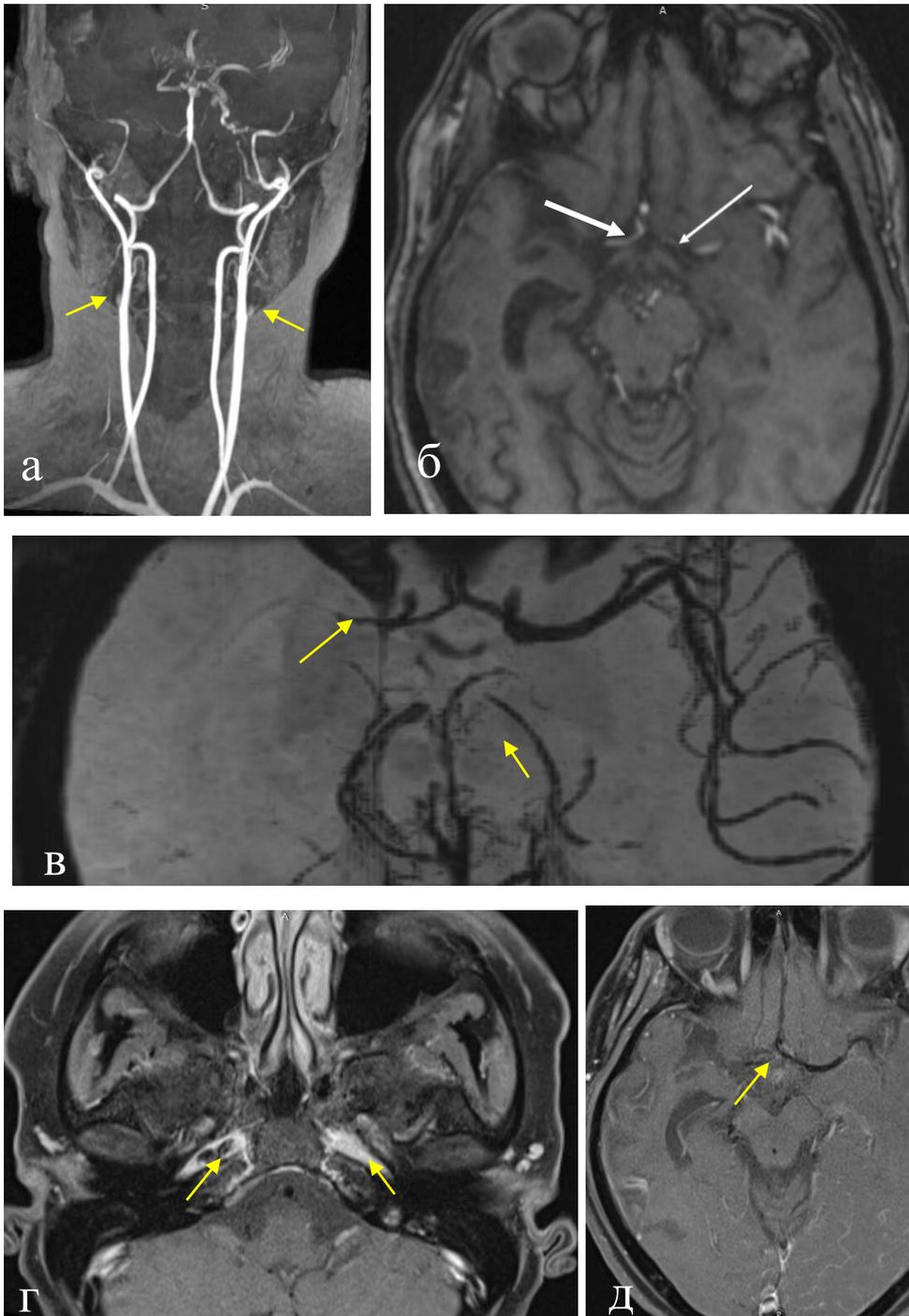
*Результаты иммунологического исследования.* Клеточный иммунитет: CD3+CD8+ (Т-цитотоксические) (абс) – 0,03 (0,3-0,8), остальные параметры без изменения. Неоптерин – 9,4 нмоль/л, кальпротектин – 30,5 мкг/г. Гуморальный иммунитет: IgG – 20,274 (8,00-18,00), Ig М – 1,539 г/л (0,700-2,800), Ig А – 2,486 (0,900-4,500). Цитокиновый профиль: ИЛ-2 в крови – 9,6 пг/мл (0-5,5), ИЛ-6 в крови – 8,4 пг/мл (0-6,4), TNF-а в периферической крови – 26 пг/мл (0-12).

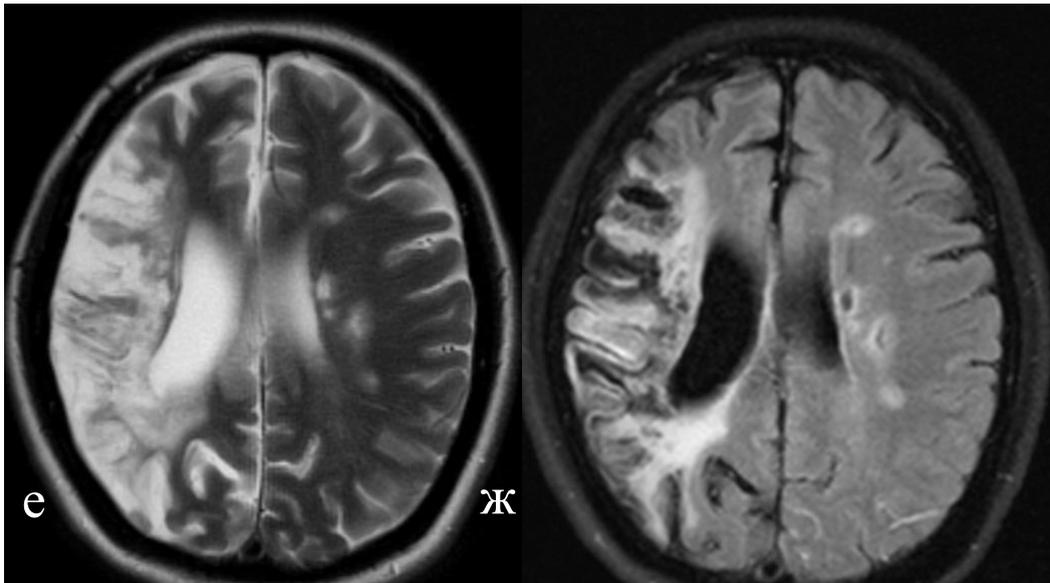
**Вероятность наличия первичного васкулита центральной нервной системы:**

$$P = \frac{1}{1 + 2,718^{-( -16,097 + (1,594 \times 9,4) + (0,145 \times 30,5))}} = 0,965 (P > 0,682).$$

Таким образом, клиническая картина заболевания (развитие повторных НМК у пациентки молодого возраста в бассейне обеих СМА, окклюзия обеих ВСА), обнаружение при МРТ сосудов головного мозга накопление контрастного вещества утолщенными стенками каменистой и кавернозной частей правой ВСА, правой СМА на участке М1 и стенками передних мозговых артерий, фрагментарное накопление стенками задних мозговых артерий, а также

гомогенное накопление контрастного препарата в области каменистой части левой ВСА при отсутствии признаков системного заболевания, повышение неоптерина, кальпротектина, ИЛ-2, ИЛ-6, TNF-а в периферической крови явились основанием диагностирования первичного васкулита с поражением обеих ВСА, правой СМА, обеих ЗМА. Было рекомендовано динамическое наблюдение в ФГБУ НЦН, проведение пульс-терапии метилпреднизолоном по месту жительства, прием ривароксабана и гидроксихлорохина длительно.





**Рисунок 19.** а), б) 3D TOF: отсутствие сигнала от кровотока по обеим ВСА от устья в режиме (желтые стрелки), сеть коллатералей на интракраниальном уровне (белые стрелки); в) T1 IPAD: пролонгированный стеноз правой СМА, сеть межножковых коллатералей (стрелки); г) T1 dark-blood fat-sat с контрастным веществом: окклюзия левой ВСА с наличием тромботических масс в просвете, правая ВСА окклюзирована от устья до прекраниального уровня, интракраниально – стенозирована (стрелки); д) T1 dark-blood fat-sat с контрастным веществом: накопление контрастного вещества А1 сегментом правой ПМА; е), ж) T2 и T2 FLAIR: множественные постинфарктные изменения в обоих полушариях головного мозга разной степени давности.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ПВ ВСА/ПА является малоизученной сосудистой патологией головного мозга (Hajj-Ali R. et al., 2011; Salvarani C. et al., 2012). Заболевание чаще всего встречается в молодом возрасте, и его истинная частота из-за трудностей диагностики не установлена. Целью данного исследования явилось изучение клинических проявлений ПВ ВСА/ПА, особенностей НМК, разработка клинико-инструментальных дифференциально-диагностических критериев НМК при ПВ ВСА/ПА с НМК, обусловленным стеноокклюзирующим процессом в результате диссекции данных артерий, а также поиск потенциальных причин ПВ ВСА/ПА, исследуя клеточный, гуморальный иммунитет, чувствительные маркеры воспаления, цитокины и факторы роста в периферической крови и ЦСЖ.

### *Особенности клинической картины первичного васкулита ВСА/ПА*

ПВ ВСА/ПА чаще развивался у мужчин (26 мужчин (58%), причем это касалось как всех обследованных пациентов, так и выделенных среди них подгрупп (с поражением ВСА/ПА и с поражением их ветвей), что согласуется с данными других авторов (Hajj-Ali R. et al., 2011; Birnbaum J., Hellman D., 2009; Mandal J., Chung S., 2017) и предполагает роль гормональных факторов в развитии иммунопатологического процесса. Средний возраст наших больных составил  $37,5 \pm 11,5$  лет, что значительно меньше среднего возраста, описанного в литературе – 48-50 лет (Salvarani C. et al., 2015; Deb-Chatterji M. et al., 2019) и, очевидно, связан с селекцией больных, так как в настоящее исследование не включались пациенты с поражением мелких интрацеребральных артерий, которые составляли значительную часть в исследованиях других авторов. Возраст больных с поражением ВБС оказался выше (средний возраст –  $53 \pm 10,7$  лет), чем при поражении ВСА и ее ветвей (средний возраст –  $35,2 \pm 9,8$ ) ( $p=0,008$ ), что, возможно, связано с особенностями их иннервации и разными сроками реактивации и трансаксонального распространения предполагаемого вирусного

агента, инициирующего изолированное иммунное воспаление в стенке ВСА/ПА. В этой связи представляет интерес сообщение К. Beuerlein и L. Strowd (2019) о герпетическом (*Varicella zoster*) повреждении шейных дерматомов у 9 больных, средний возраст которых составил 56,6 лет (Beuerlein K., Strowd L., 2019).

Двухстороннее поражение артерий отмечалось у 13 пациентов (29%). Другими авторами отдельно не выделялось число пораженных артерий, однако Salvarani С. и его коллегами обращено внимание на двухсторонние ишемические очаги у 52% пациентов с ПВДНС, подтвержденным с помощью ангиографии, тогда как при поражении мелких артерий число пациентов с двухсторонними ишемическими очагами составило 19%.

Клиническая картина ПВ ВСА/ПА практически у всех больных (43 пациента, 96%) представлена ИИ, что чаще, чем сообщают другие авторы (50-88%), (Boysson H. et al., 2014; Salvarani С. et al., 2015; Twilt M., Benseker S.M., 2016). По-видимому, это связано с поражением артерий меньшего калибра у представленных в литературе больных, так как верификация васкулита проводилась как с помощью контрастной ангиографии, так и с помощью биопсии головного мозга. Очаговая неврологическая симптоматика НМК в основном была представлена парезами, чувствительными и афатическими нарушениями, поскольку чаще поражалась система ВСА (39 больных, 87%) по сравнению с ВБС (6 больных, 13%). Тяжесть НМК преимущественно была легко-умеренная (1-15 баллов по NIHSS) (86%) с хорошим восстановлением нарушенных функций в последующем (0-1 балл по mRS) у 69,8%.

Особенностью НМК было наличие предшествующих ПНМК у 22 из 43 пациентов (51,2%), причем значительно чаще они встречались у пациентов с поражением ветвей ВСА/ПА, чем самих ВСА/ПА (76,9% vs 41,4%,  $p=0,047$ ), что, по-видимому, объяснялось худшими условиями коллатерального кровообращения по Виллизиеву кругу. Повторные НМК развились у 20 пациентов (47,6%), которые происходили в том же бассейне, что и первый инсульт (13 больных, 65%), либо в бассейне противоположной одноименной артерии в случае

двухстороннего стено-окклюзивного поражения (7 больных, 35%), что сопоставимо с данными клиники Mayo (Salvarani C. et al., 2015).

Головная боль в момент развития ИИ отмечалась у 13 больных (30,2%), причем чаще она наблюдалась у больных с поражением ВСА/ПА, чем их ветвей (41,4% vs 7,7%,  $p=0,036$ ) что, возможно, было связано с компенсаторным повышением кровотока по корковым анастомозам. У большинства больных (30 пациентов, 70%) развитие НМК не было связано с воздействием каких-либо провоцирующих факторов, наличие которых характерно для больных с диссекцией ВСА/ПА (Губанова М., 2018).

НМК при ПВ ВСА/ПА могут развиваться по гемодинамическому механизму или по механизму артерио-артериальной эмболии. Особенности клинической картины заболевания (время и обстоятельства развития НМК, темп развития очаговых неврологических симптомов), локализация ИИ по данным нейровизуализации, состояние просвета артерии (окклюзия, стеноз гемодинамически значимый или незначимый) в бассейне которой произошло НМК, позволили предположить, что НМК у 28 больных (65%) развивалась по гемодинамическому механизму, у 11 больных (26%) по механизму артерио-артериальной эмболии, у 4 больных (9%) имело место их сочетание.

Согласно данным литературы большинство пациентов с ПВ имеют продромальный период, длящийся от нескольких недель до нескольких лет. По данным клиники Mayo около 9% пациентов с ПВЦНС, диагностированных с помощью ангиографии, за несколько недель или месяцев до ИИ отмечали повышенную утомляемость или сонливость (Salvarani C. et al., 2015). По нашим данным необъяснимая общая слабость, повышенная утомляемость за несколько недель или месяцев до развития НМК была выявлена у 7 больных (15,6%), головная боль в течение предшествующих 3-6 месяцев – у 16 больных (35,6%) (диффузного характера – у 9 больных (20%) и на стороне поражения артерии – 7 больных (15,6%).

Согласно данным Salvarani C. и соавторов (2015), в отличие от системных васкулитов, такие общие симптомы, как повышение температуры, ночное

потоотделение, потеря веса относительно редки при ПВЦНС (около 9%). По данным других авторов, лихорадка, потеря веса, были зарегистрированы у 12-15% пациентов (Boysson H. et al., 2014). Наши данные сопоставимы с данными Salvarani С.: субфебрильная температура неясной этиологии наблюдалась у 4 больных (8,9%), что косвенно может указывать на роль инфекции в развитии ПВЦНС. Было обращено внимание, что различные кожные проявления и поражение слизистой полости рта (частые (более 2 раз в год) герпетические высыпания на коже лица, псориаз, папилломы, папулезные высыпания неясного генеза, язвочки на слизистой полости рта) наблюдались у 25 больных (56%), что, также могло отражать роль инфекции в генезе васкулита ВСА/ПА.

При проведении дифференциального диагноза НМК вследствие васкулита и диссекции ВСА/ПА, другой частой причины НМК в молодом возрасте, учитываются следующие клинические особенности НМК при ПВ ВСА/ПА: склонность к рецидивам инсультов (37% vs 0%,  $p=0,000$ ), нехарактерность физического напряжения, поворотов, травм головы как провоцирующих факторов инсульта (19% vs 74%,  $p=0,000$ ), нечастая головная боль в течение нескольких дней или 2 недель перед инсультом (11% vs 70%,  $p=0,000$ ). При нейровизуализации, проведенной в первые 2,5 месяца после развития НМК, интрамуральная гематома, характерная для диссекции ВСА/ПА, в стенке артерии при ПВ не обнаруживается.

Таким образом, ПВ ВСА/ПА – одна из причин стеноокклюзирующего поражения, приводящая к НМК, которое обычно развивается в молодом возрасте у пациентов без традиционных цереброваскулярных факторов риска при отсутствии провоцирующих факторов, таких как движения шеи, предшествующая инфекция. НМК имеют ряд клинических особенностей: наличие предшествующих ПНМК, склонность последних к рецидиву, легкая/умеренная тяжесть инсульта, хорошее восстановление нарушенных очаговых функций. При обнаружении стеноза/окклюзии соответствующих артерий и отсутствия гемодинамически значимых атеросклеротических бляшек, необходимо проведение HR-MRI в режимах T1 dark-blood+fat-sat с контрастным веществом с

целью выявления воспалительных изменений в стенке артерий (утолщение её стенки и накопление контрастного вещества).

### *Особенности лабораторной картины первичного васкулита ВСА/ПА*

При рутинном исследовании периферической крови (ОАК, СРБ, РФ), повышение СОЭ в остром периоде заболевания наблюдалось у 10 пациентов (22,2%), СРБ – у 7 пациентов (15,6%), РФ – у 15 пациентов (33,3%), что сопоставимо с данными Н. Boysson и С. Salvarani (Boysson H. et al., 2014; Salvarani C. et al., 2015). При исследовании ЦСЖ невыраженные изменения были обнаружены у 8 из 30 наших пациентов (27%), что значительно реже, чем сообщают другие авторы 61-74% (Hajj-Ali R. et al., 2011; Boysson H. et al., 2014; Hajj-Ali R., Calabrese L., 2014) и, как уже отмечалось ранее, связано с селекцией больных, а именно наличие в зарубежных исследованиях пациентов с поражением мелких и средних по калибру сосудов, которые контактируют с ликвором, тогда как среди наших пациентов преобладали больные с поражением ВСА и ПА. Инtrateкальный синтез Ig G был выявлен нами у 1 пациента (3%), тогда как по данным литературы он встречался значительно чаще, в 33% случаев (Miller D. et al., 2009; Strunk D. et al., 2018). Это, с одной стороны, может указывать на то, что нарушение гуморального иммунитета не имеет существенного значения в генезе ПВ ВСА/ПА, а с другой стороны – с уже отмечавшейся локализацией патологического процесса. Отсутствие в ликворе маркеров (антитела, антигены) вирусов герпетической группы исключает инфекционный генез васкулита и согласуется с его иммунологической опосредованностью.

При исследовании параметров эндотелиальной дисфункции, а именно VWF, было выявлено его значимое повышение у пациентов с ПВ ВСА/ПА по сравнению с контролем ( $p=0,000$ ). VWF ранее был предложен в качестве биомаркера у пациентов с системными васкулитами, такими как болезнь Бехчета, ANCA-васкулит, гранулематоз с полиангиитом и болезни Кавасаки, при тромбофилиях, включая антифосфолипидный синдром (D’Cruz D. et al., 1999;

Falcini F. et al., 1999; Добрынина Л. и соавт., 2017), а также как маркер активности заболевания при детских ПВДНС (Cellucci T. et al., 2012). Повышение VWF в нашем исследовании доказывает наличие эндотелиальной дисфункции у больных с ПВ ВСА/ПА.

Основываясь на модели ГКА, предложенной С. Weyand (2013), и предполагая, что схожие патофизиологические механизмы лежат в основе патогенеза ПВ с поражением крупных артерий, было проведено детальное исследование клеточного, гуморального иммунитета и цитокинового профиля у больных с ПВ ВСА/ПА.

При исследовании клеточного иммунитета были получены статистически значимые отличия в виде снижения абсолютного количества CD19<sup>+</sup> (В-лимфоцитов) ( $p=0,000$ ), % отношения CD3<sup>+</sup>/CD(16+56<sup>+</sup>) (NK общих) ( $p=0,000$ ), IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ( $p=0,000$ ) у пациентов с ПВ по сравнению с контролем. Снижение В-лимфоцитов косвенно указывает на то, что гуморальное звено иммунитета не имеет существенного значения в генезе ПВ ВСА/ПА. С этим согласуется неизменный уровень Ig всех классов (Ig G, M, A) в периферической крови. Снижение относительного содержания NK-клеток, являющихся цитотоксическими клетками в системе врожденного иммунитета, которые обеспечивают защиту организма, в первую очередь, от вирусных патогенов, может отражать неполноценность этой защиты. Это тем более важно, что в инициации иммунного воспаления в артериальной стенке предполагается роль внешнего патогенного фактора. NK-клетки являются ранним источником IFN- $\gamma$ , который активирует макрофаги, что наряду со снижением IFN- $\alpha$  может отражать снижение иммунологической защиты по отношению к внешнему патогенному фактору. (Ярилин А., 1999). Ранее исследование клеточного иммунитета при ПВ ВСА/ПА не проводилось. Нам встретилась лишь одна работа Т. Ruland и его коллег (2018), в которой показано снижение CD3<sup>+</sup> (Т-лимфоцитов) в сыворотке крови пациентов с ПВ, диагностированным при помощи HR-MRI с контрастным веществом (Ruland T. et al, 2018). Однако авторы не указывают, какая

субпопуляция CD3<sup>+</sup> Т-лимфоцитов отвечала за это снижение (CD 3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> - хелперы или CD 3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>- цитотоксические).

Ранее исследование цитокинового профиля при ПВ ВСА/ПА не проводилось. При исследовании цитокинового профиля и ростковых факторов в периферической крови больных с ПВ было выявлено статистически значимое повышение уровней FGFs и провоспалительных цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6, TNF-а, причем это касалось как больных с поражением ВСА/ПА, так и их основных ветвей. Полученные данные указывают на наличие локального иммунного воспаления, в котором принимают участие как Th17, так и Th1-лимфоциты, а также на пролиферацию гладких мышечных клеток кровеносных сосудов, которая происходит под действием FGF (Weyand C., et al., 2011; Chen P., et al., 2016).

TGF-β1 в периферической крови был повышен у пациентов в подгруппе ПВ с поражением ВСА/ПА по сравнению с контролем (p=0,007), а ИЛ-17 – в подгруппе ПВ с поражением ветвей по сравнению с контролем (p=0,022), что может отражать некое отличие в патогенетических механизмах.

На основании выявленных изменений цитокинового профиля, показано, что в основе ПВ ВСА/ПА лежит нарушение регуляции взаимодействия сосудистой стенки и иммунной системы с развитием локального иммунного воспаления в ней, обусловленного провоспалительными цитокинами ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17, TNF-а, TGF-β1. По всей вероятности, запуск процессов повреждения сосудистой стенки связан со стимуляцией дендритных клеток через Toll-подобные рецепторы (Krupa W. et al., 2002). В качестве стимула (локального или системного) рассматриваются различные инфекционные агенты (Krupa W. et al., 2005; Deng J. et al., 2009). Изолированный характер поражения артерий, кровоснабжающих головной мозг, в первую очередь, ВСА и ее ветвей, предполагает, что основным путем распространения инфекционных агентов, вызывающих иммунное воспаление в её стенке, является трансаксональный – по ветвям иннервирующего ВСА тройничного нерва (Askalan R. et al., 2001; Kleinschmidt-Demasters B., Gilden D., 2001; Nagel M., Gilden D., 2016). Стимуляция дендритных клеток вызывает активацию иммунной системы с притоком в

артериальную стенку Т-клеток, которые проникают в нее по *vasa vasorum* и направляются от адвентиции к интиме, что приводит к выработке дендритными клетками, Т-клетками и клетками сосудистой стенки множественных провоспалительных эффекторных цитокинов (Weyand C., Goronzy J., 2013), повышение которых было обнаружено у наших больных с ПВ ВСА/ПА.

На начальных этапах развития ПВ ВСА/ПА, по-видимому, ведущее значение принадлежит ИЛ-6, который выделяется эндотелием, гладкомышечными сосудистыми клетками, и связывает между собой сосудистую стенку и иммунные клетки. Наиболее значимая роль ИЛ-6 состоит в регулировании дифференцировки Т-клеток: под воздействием TGF- $\beta$  и ИЛ-6 на поверхности Т-клеток экспрессируются рецепторы к ИЛ-1 и происходит их дифференцировка в Th17-клетки (Lee W. et al., 2010; Maddur M. et al., 2012). Th17-клетки выполняют многочисленные провоспалительные функции путем высвобождения эффекторных цитокинов, таких как ИЛ-17 (Torchinsky M., Blander J., 2010; Donnelly R. et al., 2010). Именно пул Th17-клеток реагирует на введение кортикостероидов, снижая выработку провоспалительных цитокинов и уменьшая выраженность воспаления.

В настоящее время уровень ИЛ-17 в ЦСЖ рассматривается как один из перспективных биомаркеров ПВЦНС. Ранее уже отмечалось, что ИЛ-17 в ЦСЖ был повышен у пациентов с ПВЦНС по сравнению с постинсультными больными и пациентами с невоспалительными неврологическими заболеваниями (чувствительность 73%, специфичность 100%) (Thom V. et al., 2016). Авторы показали, что повышение уровня ИЛ-17 было стойким как у пациентов с активным ПВЦНС, так и у пациентов, находящихся в ремиссии. По их мнению, это указывало на то, что ИЛ-17 является более специфичным биомаркером церебрального васкулита, чем количество клеток или повышение уровня белка в ЦСЖ, и имеет решающее значение в патогенезе ПВЦНС (Thom V. et al., 2016). Нами было продемонстрирована преимущественная роль ИЛ-17 в патогенезе ПВ у пациентов с поражением ветвей ВСА и ПА, чем их самих. Повышение уровня

ИЛ2 и ИЛ17 в ЦСЖ у больных с поражением ветвей ВСА/ПА может отражать особенности патогенеза при ПВ ВСА/ПА и ПВ их ветвей.

При поражении крупных артерий, таких как ВСА и ПА, ведущее значение в патогенезе заболевания, по всей видимости, принадлежит TGF- $\beta$ 1 и ИЛ-6. TGF- $\beta$ 1 влияет на функцию эндотелиальных клеток и стимулирует образование коллагена 1го и 3го типов, приводя к повышению жесткости и ремоделированию артерий (Fleenor B. et al., 2010). Таким образом, гиперпродукция TGF- $\beta$ 1, ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  приводит к развитию воспалительного цитокинового каскада с активацией макрофагов и фибробластов (Salvarani C., et al, 2012), что приводит к локальному повреждению микроархитектуры сосудистой стенки, конечным результатом которого является ремоделирование сосуда. Провоспалительная цитокиновая среда, наряду с различными локально секретируемыми факторами роста, такими как FGFs, заставляет гладкомышечные сосудистые клетки пролиферировать и мигрировать через поврежденную внутреннюю эластичную пластинку и, взаимодействуя с эндотелиальным слоем, способствует гиперплазии интимы и сужению просвета сосуда (Steel L., et al., 2015).

Провоспалительные цитокины усиливают прокоагулянтную активность эндотелиальных клеток и, соответственно, тромбогенность сосудистой стенки (Bevilacqua et al., 1984).

На основании вышеизложенного, провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-17, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  запускают воспаление в сосудистой стенке, а ИЛ-2, который синтезируется пулом Th1-клеток, и FGFs, по-видимому, связаны с хронизацией процесса (Weyand C. et at., 2012). Повышение в периферической крови уровня FGFs отражает активацию фибробластов в артериальной стенке как проявление продуктивного воспаления.

Было выявлено статистически значимое повышение уровней ИЛ-2 ( $7,03 \pm 2,34$  пг/мл) и ИЛ-17 ( $4,68 \pm 1,43$  пг/мл) в периферической крови у пациентов с повторными НМК по сравнению с больными без рецидивов ( $5,38 \pm 1,78$  и  $3,54 \pm 1,67$  пг/мл,  $p=0,027$  и  $p=0,036$ , соответственно), что предполагает связь рецидивов с большей выраженностью воспалительных изменений артерий.

Прогностическая ценность использования ИЛ-2 и ИЛ-17 в крови для оценки риска повторных НМК у пациентов с ПВ ВСА/ПА оценивалась с помощью ROC-анализа, который установил пороговое значение для оценки риска развития повторных НМК по уровню ИЛ-2 в крови составило 5,500 пг/мл (чувствительность – 75%, специфичность – 65%), по уровню ИЛ-17 – 3,425 пг/мл (чувствительность – 81%, специфичность – 70%).

Понимание патогенеза ПВ ВСА/ПА является необходимым условием для выбора наиболее оптимальной тактики лечения пациентов. Известно, что глюкокортикостероиды позволяют быстро контролировать продукцию TNF-а, ИЛ-6 и обеспечивают подавление продукции ИЛ-17 как в крови, так и в воспаленной артерии (Deng J. et al., 2010). В настоящее время глюкокортикостероиды являются «золотым стандартом» лечения ПВЦНС. Помимо глюкокортикостероидов и цитостатиков потенциальным препаратом для лечения ПВЦНС является гидроксихлорохин (плаквенил), который помимо подавления продукции ИЛ-6, ИЛ-17, TNF-а, блокирует Toll-подобные рецепторы, нарушая взаимодействие Т-лимфоцитов со стромальными клетками артериальной стенки, препятствуя их пролиферации (Casian A. et al., 2018). Повышение VWF, указывающее на повреждение эндотелия, а также провоспалительных цитокинов, усиливающих тромбогенный потенциал эндотелия, обосновывают назначение антитромботических средств больным с ПВ ВСА/ПА.

Локальный характер воспаления ВСА/ПА и их основных ветвей подтверждается повышенным уровнем чувствительных маркеров воспаления, а именно неоптерина и кальпротектина ( $p=0,000$  и  $p=0,002$ , соответственно), и нормальным уровнем маркеров системного воспаления (СРБ, СОЭ, РФ). Неоптерин – биохимический маркер, связанный с клеточным иммунитетом, который продуцируется моноцитами/макрофагами и дендритными клетками (Ghisoni K. et al., 2015). Кальпротектин – чувствительный маркер воспаления, вызывающий провоспалительный и тромбогенный ответ эндотелия сосудов. В результате его активации эндотелиальные клетки выделяют различные цитокины, в частности, поддерживают экспрессию TGF- $\beta$ . (Viemann D. et al., 2005).

Кальпротектин также может приводить к апоптозу и некрозу эндотелиальных клеток (Viemann D. et al., 2007).

На основании уровня неоптерина и кальпротектина в периферической крови методом бинарной логистической регрессии была построена предиктивная модель наличия у пациента ПВ с её высокой чувствительностью и специфичностью (чувствительность – 92%, специфичность – 91%) ( $p$  для модели =  $1,2 \times 10^{-11}$ ).

По данным ряда авторов, уровень неоптерина отражает стадию активации клеточного звена иммунной системы, что имеет важное значение в прогрессировании заболевания. Определение неоптерина может использоваться для мониторинга пациентов, получающих иммуномодулирующую терапию (Ghisoni K. et al., 2015). Нами было выявлено статистически значимое повышение уровня неоптерина в ЦСЖ у пациентов с ПВ в срок от 3 до 12 месяцев по сравнению с более ранним периодом заболевания (<3 месяцев) ( $p=0,035$ ), что свидетельствует о нарастании воспаления в стенке артерий с течением времени и, следовательно, уровень неоптерина в ЦСЖ может использоваться для мониторинга активности заболевания.

При сравнении пациентов по наличию предшествующей НМК (в течение 3-6 месяцев) головной боли, было выявлено статистически значимое повышение уровня неоптерина в ЦСЖ у пациентов с головной болью на стороне поражения артерии по сравнению с диффузной головной болью ( $p=0,046$ ), что, возможно, обусловлено тем, что синтез неоптерина иммунными клетками ассоциирован с активацией NO-синтазы, и как следствие – NO, который является мощным вазодилататором, вызывает расширение артерии в месте локального воспаления, что клинически проявляется головной болью на стороне поврежденной артерии (Latini A., et al., 2018).

Таким образом, чувствительные маркеры воспаления, цитокиновый статус, ростковые факторы играют важную роль в патогенезе заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичный васкулит ВСА/ПА – одна из причин стеноокклюзирующего поражения, чаще всего интракраниального отдела ВСА, приводящая к НМК, который обычно развивается в молодом возрасте и имеет ряд клинических особенностей: наличие ПНМК, предшествующих инсульту; склонность последних к рецидиву; легкая/умеренная тяжесть инсульта; хорошее восстановление нарушенных очаговых функций. При обнаружении стеноза/окклюзии соответствующих артерий и отсутствии гемодинамически значимых атеросклеротических бляшек и данных за интрамуральную гематому необходимо проведение HR-MRI в режимах T1 dark-blood+fat-sat с контрастным веществом с целью верификации воспалительных изменений в стенке артерий (утолщение её стенки и накопление контрастного вещества).

Комплексное клиничко-лабораторное исследование подтверждает гипотезу о трансаксональном распространении патогенного агента, чаще всего по тройничному нерву, иннервирующему ВСА, что приводит к стимуляции дендритных клеток через Toll-подобные рецепторы, запуску каскада воспалительной реакции в сосудистой стенке с последующей активацией ГМК, их миграцией в субинтимальный отдел и постепенному сужению просвета артерии. На основании выявленных изменений цитокинового профиля, показано, что в основе первичного васкулита ВСА/ПА лежит нарушение взаимодействия между иммунной системой и сосудистой стенкой с развитием в ней локального иммунного воспаления: провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-17, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  запускают воспаление в сосудистой стенке, а ИЛ-2 и FGFs, по-видимому, связаны с хронизацией процесса. Наличие воспаления в ВСА/ПА и их основных ветвях подтверждается и повышенным уровнем неоптерина и кальпротектина – чувствительных маркеров воспаления, тогда как традиционные показатели воспаления (СРБ, СОЭ, РФ) не изменены. На основании исследования уровня неоптерина и кальпротектина в периферической крови методом бинарной

логистической регрессии была построена предиктивная модель наличия у пациента ПВ ВСА/ПА, что может помочь в дальнейшей диагностике заболевания.

Выявленные изменения теоретически обосновывают применение глюкокортикостероидов, а также плаквенила, который нарушает взаимодействие иммунной системы с дендритными клетками артериальной стенки, препятствуя их пролиферации. Повышение VWF, указывающее на повреждение эндотелия, теоретически обосновывает назначение антитромботической терапии больным с первичным васкулитом ВСА/ПА.

## ВЫВОДЫ

1. Первичный васкулит – одна из причин стеноокклюзирующего процесса во внутренних сонных/позвоночных артериях и их ветвях, который преимущественно встречается в молодом возрасте. Наиболее часто поражается система внутренних сонных артерий (78%): их интракраниальный отдел с/без распространения на передние/средние мозговые артерии, изолированно передние/средние мозговые артерии, сочетанно интра-экстракраниальный отдел внутренних сонных артерий. Реже вовлекается вертебрально-базилярная система (13%) или обе системы (9%). Основным клиническим проявлением являются ишемические инсульты (96%), которые у 47% рецидивируют в срок от 1 месяца до нескольких лет и у 51% больных сочетаются с преходящими нарушениями мозгового кровообращения. Полное или хорошее восстановление нарушенных функций после ишемического инсульта отмечается у 70% больных.

2. Дифференциальный диагноз первичного васкулита как причины ишемического инсульта проводится с диссекцией, частой причиной ишемического инсульта в молодом возрасте. Клиническими отличиями ишемического инсульта при васкулите являются: склонность к рецидивам, нетипичность провоцирующих факторов ишемического инсульта в виде поворотов, травмы головы, физического напряжения, редкость головной боли за несколько дней до ишемического инсульта.

3. В генезе первичного васкулита ведущее значение имеет нарушение клеточного иммунитета с выработкой Т-лимфоцитами провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17, TNF- $\alpha$ ). Выявленное повышение VWF указывает на повреждение эндотелия и наличие протромботической тенденции, а FGFs – на активацию фибробластов, участвующих в развитии продуктивного воспаления в артериальной стенке. Повышение TGF- $\beta$ 1 в крови и ИЛ-1 в цереброспинальной жидкости при поражении внутренних сонных/позвоночных артерий, а ИЛ-17 в крови и цереброспинальной жидкости, ИЛ-2 в цереброспинальной жидкости при

поражении их ветвей отражает некоторые патогенетические особенности, зависящие от калибра пораженных артерий. Обнаруженные изменения являются теоретическим обоснованием для назначения кортикостероидов, гидроксихлорохина (плаквенил) и антитромботических препаратов.

4. Повышение уровня неоптерина и кальпротектина, чувствительных маркеров воспаления, продуцируемых лимфоцитами, макрофагами и дендритными клетками, подтверждает наличие воспаления в артериальной стенке и роль дисрегуляции клеточного иммунитета в его развитии. Характерными для первичного васкулита являются уровни неоптерина  $\geq 6,25$  нмоль/л (чувствительность 95%, специфичность 81%) и кальпротектина  $\geq 38,95$  мкг/г (чувствительность 64% и специфичность 67%), что может быть использовано при дифференциальном диагнозе причин стеноокклюзирующего процесса во внутренних сонных/позвоночных артериях.

5. Изолированность поражения кровоснабжающих головной мозг артерий, может быть связана с трансаксональным по ветвям тройничного нерва распространением инфекционных агентов, инициирующих иммунное воспаление. Снижению резистентности по отношению к внешним патогенам может способствовать относительное снижение НК-клеток, обеспечивающих врожденную защиту от инфекционных агентов, а также снижение IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , обеспечивающих адаптивный иммунитет.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Обнаружение стеноокклюзирующего поражения внутренних сонных/позвоночных артерий у больных без признаков атеросклероза требует исключения первичного васкулита как его причины.

2. При клинической диагностике первичного васкулита учитывается молодой возраст больных, преимущественное поражение интракраниального отдела внутренних сонных артерий и/или их ветвей, наличие предшествующих инсульту преходящих нарушений мозгового кровообращения на протяжении нескольких месяцев, склонность к рецидивам инсультов, их легкая или умеренная тяжесть, указание в анамнезе на предшествующую слабость, повышенную утомляемость, склонность к герпетической инфекции, перенесенную в течение предшествующего года ветрянку, наличие различных кожных заболеваний.

3. Инструментальное подтверждение первичного васкулита внутренних сонных/позвоночных артерий включает высокоразрешающую МРТ головного мозга в режимах T1 dark-blood+fat-sat, выявляющую утолщение артериальной стенки и накопление ею контрастного вещества. Лабораторным подтверждением воспалительной природы стеноокклюзирующего поражения внутренних сонных/позвоночных артерий служит повышение кальпротектина и неоптерина в периферической крови. Наличие воспалительных изменений в цереброспинальной жидкости и повышение маркеров системного воспаления в периферической крови не характерно.

4. Дифференциальный диагноз с нарушением мозгового кровообращения вследствие диссекции внутренних сонных/позвоночных артерий, основной причины ишемического инсульта в молодом возрасте, основывается на особенностях инсульта при первичном васкулите (нехарактерность головной боли и провоцирующих факторов в виде физической нагрузки и поворотов головы,

отсутствие интрамуральной гематомы в стенке артерии при МРТ в течение 2,5-3 месяцев после развития нарушения мозгового кровообращения).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АНФ – антинуклеарный фактор

ВБС – вертебрально-базилярная система

ВСА – внутренняя сонная артерия

ГКА – гигантоклеточный артериит

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДС(МАГ) – дуплексное сканирование магистральных артерий головы

ЗМА – задняя мозговая артерия

ИИ – ишемический инсульт

КТА – компьютерная ангиография

МРА – магнитная резонансная ангиография

НМК – нарушение мозгового кровоснабжения

ОЦВС – обратимый церебральный вазоконстрикторный синдром

ПА – позвоночная артерия

ПВ(ЦНС) – первичный васкулит (центральной нервной системы)

ПМА – передняя мозговая артерия

ПНМК – преходящее нарушение мозгового кровоснабжения

РФ – ревматоидный фактор

СМА – средняя мозговая артерия

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТКДС – транскраниальное дуплексное сканирование

ЦАГ – церебральная ангиография

ABRA – amyloid beta related vasculitis, амилоид-бета-ассоциированный васкулит

ANCA – anti-neutrophil cytoplasmic antibody -associated vasculitis, васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами

FGFs – fibroblast growth factor, основной фактор роста фибробластов

HR-MRI – high-resolution MRI, высокоразрешающая МРТ сосудов головного мозга

IFN – interferon, интерферон

IL-17 – interleukin-17, интерлейкин -17

IL-1 $\beta$  – interleukin 1 $\beta$ , интерлейкин -1 $\beta$

IL-4 – interleukin 4, интерлейкин 4

IL-6 – interleukin-6, интерлейкин -6

NK-клетки – natural killer cells, естественные киллеры

RCVS – reversible cerebral vasoconstriction syndrome, обратимый церебральный вазоконстрикторный синдром

T1 dark-blood+fat-sat – режим с подавлением сигнала от жировой ткани и движущейся крови

T1 IPAD – T1 integrated parallel acquisition techniques, интегрированный метод параллельного сброса данных (трехмерная последовательность с возможностью объемной реконструкции)

TGF- $\beta$ 1 – transforming growth factor- $\beta$ 1, трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1 TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor- $\alpha$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$

VWF – von Willebrand factor, фактор фон Виллебранда

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алекберова З. С. Неврологические проявления болезни Бехчета / З. С. Алекберова и др. // Научно-практическая ревматология. – 2007. – Т. 3. – С. 109-113.
2. Губанова М. В. Клинические и лабораторно-инструментальные признаки дисплазии соединительной ткани у больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий: дис...канд. мед. наук. 14.01.11/ М. В. Губанова – Москва, 2018. – 139 с.
3. Добрынина Л. А. Показатели гемостаза, воспаления и гомоцистеинемии при ишемическом инсульте в молодом возрасте / Л. А. Добрынина и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 12. – № 2. – С. 25-33.
4. Калашникова Л. А. / Неврологические проявления болезни Бехчета: обзор литературы и описание собственного наблюдения / Л. А. Калашникова и др. // Неврологический журнал. – 2001. Т. 6. – С. 8-13.
5. Ярилин А. А. Основы иммунологии // Москва: Медицина. – 1999. – Т. 607.
6. Abdel Razeq A. et al. Imaging spectrum of CNS vasculitis //Radiographics. – 2014. – Т. 34. – №. 4. – С. 873-894.
7. Adams J. Cerebral vasculitis //Handbook of clinical neurology. – Elsevier, 2014. – Т. 119. – С. 475-494.
8. Akman-Demir G. et al. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients //Brain. – 1999. – Т. 122. – №. 11. – С. 2171-2182.
9. Alkhater S. CNS vasculitis and stroke as a complication of DOCK8 deficiency: a case report //BMC neurology. – 2016. – Т. 16. – №. 1. – С. 54.
10. Alrawi A. et al. Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system //Neurology. – 1999. – Т. 53. – №. 4. – С. 858-858.

11. Amui N. et al. Central nervous system vasculitis in a patient with HIV infection: a diagnostic challenge //Arquivos de neuro-psiquiatria. – 2017. – T. 75. – №. 12. – C. 897-898.
12. Askalan R. et al. Chickenpox and stroke in childhood //Stroke. – 2001. – T. 32. – №. 6. – C. 1257-1262.
13. Aydin S. et al. DOCK8 deficiency: clinical and immunological phenotype and treatment options-a review of 136 patients //Journal of clinical immunology. – 2015. – T. 35. – №. 2. – C. 189-198.
14. Benseler S. et al. Primary central nervous system vasculitis in children //Arthritis & Rheumatism. – 2006. – T. 54. – №. 4. – C. 1291-1297.
15. Bernard T. et al. Towards a consensus-based classification of childhood arterial ischemic stroke //Stroke. – 2012. – T. 43. – №. 2. – C. 371-377.
16. Bevilacqua M. et al. Interleukin 1 (IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells //The Journal of experimental medicine. – 1984. – T. 160. – №. 2. – C. 618-623.
17. Beuerlein K. G., Strowd L. C. Multidermatomal herpes zoster: a pain in the neck? //Dermatology Online Journal. – 2019. – T. 25. – №. 11.
18. Beyan E. et al. Von Willebrand factor antigen levels in Behcet disease //American journal of hematology. – 2005. – T. 79. – №. 1. – C. 70-72.
19. Birnbaum J., Hellmann D. Primary angiitis of the central nervous system //Archives of neurology. – 2009. – T. 66. – №. 6. – C. 704-709.
20. Bley T. et al. Magnetresonanztomografie der Arteriitis temporalis Horton //RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren. – Georg Thieme Verlag KG Stuttgart· New York, 2007. – T. 179. – №. 07. – C. 703-711.
21. Boysson H. et al. Rituximab for primary angiitis of the central nervous system: report of 2 patients from the French COVAC cohort and review of the literature //The Journal of rheumatology. – 2013. – T. 40. – №. 12. – C. 2102-2103.

22. Boysson H. et al. Maintenance therapy is associated with better long-term outcomes in adult patients with primary angiitis of the central nervous system //Rheumatology. – 2017. – T. 56. – №. 10. – C. 1684-1693.
23. Boysson H. et al. Primary angiitis of the central nervous system: description of the first fifty-two adults enrolled in the French cohort of patients with primary vasculitis of the central nervous system //Arthritis & Rheumatology. – 2014. – T. 66. – №. 5. – C. 1315-1326.
24. Brock T. et al. Tumor-secreted vascular permeability factor increases cytosolic Ca<sup>2+</sup> and von Willebrand factor release in human endothelial cells //The American journal of pathology. – 1991. – T. 138. – №. 1. – C. 213.
25. Byram K. et al. CNS vasculitis: an approach to differential diagnosis and management //Current rheumatology reports. – 2018. – T. 20. – №. 7. – C. 37.
26. Calabrese L., Mallek J. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria //Medicine. – 1988. – T. 67. – №. 1. – C. 20-39.
27. Calabrese L. Vasculitis and infection with the human immunodeficiency virus //Rheumatic diseases clinics of North America. – 1991. – T. 17. – №. 1. – C. 131-147.
28. Calabrese L. et al. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes //Annals of internal medicine. – 2007. – T. 146. – №. 1. – C. 34-44.
29. Calabrese L. et al. Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach //Cleve Clin J Med. – 1992. – T. 59. – №. 3. – C. 293-306.
30. Calabrese L. et al. Benign angiopathy: a distinct subset of angiographically defined primary angiitis of the central nervous system //The Journal of Rheumatology. – 1993. – T. 20. – №. 12. – C. 2046-2050.
31. Campi A. et al. Spinal cord involvement in primary angiitis of the central nervous system: a report of two cases //American journal of neuroradiology. – 2001. – T. 22. – №. 3. – C. 577-582.

32. Casian A. et al. New use for an old treatment: hydroxychloroquine as a potential treatment for systemic vasculitis //Autoimmunity reviews. – 2018. – T. 17. – №. 7. – C. 660-664.
33. Couffinhal T. et al. Mouse models to study angiogenesis in the context of cardiovascular diseases//Frontiers in bioscience: a journal and virtual library. – 2009. – T. 14. – C. 3310-3325.
34. Cao R. et al. Angiogenic synergism, vascular stability and improvement of hind-limb ischemia by a combination of PDGF-BB and FGF-2//Nat Med. – 2003. – T. 9. – C. 604-613.
35. Cellucci T. et al. Von Willebrand factor antigen—a possible biomarker of disease activity in childhood central nervous system vasculitis? //Rheumatology. – 2012. – T. 51. – №. 10. – C. 1838-1845.
36. Cravioto H., Feigin I. Noninfectious granulomatous angiitis with a predilection for the nervous system //Neurology. – 1959. – T. 9. – №. 9. – C. 599-599.
37. Cupps T. et al. Isolated angiitis of the central nervous system: prospective diagnostic and therapeutic experience //The American journal of medicine. – 1983. – T. 74. – №. 1. – C. 97-105.
38. Chen P. Y. et al. Fibroblast growth factor (FGF) signaling regulates transforming growth factor beta (TGF $\beta$ )-dependent smooth muscle cell phenotype modulation //Scientific reports. – 2016. – T. 6. – C. 33407.
39. Danve A. et al. Amyloid beta-related angiitis —a case report and comprehensive review of literature of 94 cases //Seminars in arthritis and rheumatism. – WB Saunders, 2014. – T. 44. – №. 1. – C. 86-92.
40. Dasgupta B., Panayi G. Interleukin-6 in serum of patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis //Rheumatology. – 1990. – T. 29. – №. 6. – C. 456-458.
41. Deb-Chatterji M. et al. Primary angiitis of the central nervous system: new potential imaging techniques and biomarkers in blood and cerebrospinal fluid //Frontiers in neurology. – 2019. – T. 10.

42. Deng J. et al. Toll-like receptors 4 and 5 induce distinct types of vasculitis //Circulation research. – 2009. – T. 104. – №. 4. – C. 488-495.
43. Deng J. et al. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis //Circulation. – 2010. – T. 121. – №. 7. – C. 906.
44. Donnelly R. et al. Interleukin-26: an IL-10-related cytokine produced by Th17 cells //Cytokine & growth factor reviews. – 2010. – T. 21. – №. 5. – C. 393-401.
45. Duna G., Calabrese L. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system //The Journal of rheumatology. – 1995. – T. 22. – №. 4. – C. 662-667.
46. Dutra L. et al. Central nervous system vasculitis in adults: an update //Autoimmunity reviews. – 2017. – T. 16. – №. 2. – C. 123-131.
47. D'cruz D. et al. Lymphocyte activation markers and von Willebrand factor antigen in Wegener's granulomatosis: potential markers for disease activity //The Journal of rheumatology. – 1999. – T. 26. – №. 1. – C. 103-109.
48. Ehrchen J. et al. The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer //Journal of leukocyte biology. – 2009. – T. 86. – №. 3. – C. 557-566.
49. Elbers J. et al. Brain biopsy in children with primary small-vessel central nervous system vasculitis //Annals of neurology. – 2010. – T. 68. – №. 5. – C. 602-610.
50. Enaida H. et al. Effect of growth factors on expression of integrin subtypes in microvascular endothelial cells isolated from bovine retinas //Fukushima journal of medical science. – 1998. – T. 44. – №. 1. – C. 43-52.
51. Falcini F. et al. Are Angiotensin Converting Enzyme and von Willebrand factor circulating levels useful surrogate parameters to monitor disease activity in Kawasaki disease? //Endothelium. – 1999. – T. 6. – №. 3. – C. 209-215.
52. Foell D. et al. Early recruitment of phagocytes contributes to the vascular inflammation of giant cell arteritis //The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. – 2004. – T. 204. – №. 3. – C. 311-316.

53. Fountain N., Eberhard D. Primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy: report of two cases and review of the literature //Neurology. – 1996. – T. 46. – №. 1. – C. 190-197.
54. Fleenor, B.S. Arterial stiffening with ageing is associated with transforming growth factor- $\beta$ 1-related changes in adventitial collagen: reversal by aerobic exercise / B.S. Fleenor et al. // The Journal of physiology. – 2010. – V. 588. – No. 20. – P. 3971- 3982.
55. Goldstein I. et al. Inflammation: basic principles and clinical correlates. – Raven press, 1992. – C. 63-80.
56. Garcia C. et al. Endothelial cell–astrocyte interactions and TGF $\beta$  are required for induction of blood–neural barrier properties //Developmental Brain Research. – 2004. – T. 152. – №. 1. – C. 25-38.
57. Ghisoni K. et al. Neopterin as a potential cytoprotective brain molecule //Journal of psychiatric research. – 2015. – T. 71. – C. 134-139.
58. Giannini C. et al. Primary central nervous system vasculitis: pathology and mechanisms //Acta neuropathologica. – 2012. – T. 123. – №. 6. – C. 759-772.
59. Goertz C. et al. Primary angiitis of the CNS with pure spinal cord involvement: a case report //Journal of neurology. – 2010. – T. 257. – №. 10. – C. 1762-1764.
60. Grau A. et al. Association of cervical artery dissection with recent infection //Archives of neurology. – 1999. – T. 56. – №. 7. – C. 851-856.
61. Guillon B. et al. Infection and the risk of spontaneous cervical artery dissection: a case-control study //Stroke. – 2003. – T. 34. – №. 7. – C. 79-81.
62. Hajj-Ali R., Calabrese L. Diagnosis and classification of central nervous system vasculitis //Journal of autoimmunity. – 2014. – T. 48. – C. 149-152.
63. Hajj-Ali R. et al. Primary angiitis of the CNS //The Lancet Neurology. – 2011. – T. 10. – №. 6. – C. 561-572.
64. Hajj-Ali R. Primary angiitis of the central nervous system: differential diagnosis and treatment //Best Practice & Research Clinical Rheumatology. – 2010. – T. 24. – №. 3. – C. 413-426.

65. Horvath I. et al. Pro-inflammatory S100A9 protein as a robust biomarker differentiating early stages of cognitive impairment in Alzheimer's disease //ACS chemical neuroscience. – 2016. – T. 7. – №. 1. – C. 34-39.
66. Hueber W. et al. Uveitis Study Group Sci //Transl. Med. – 2010. – T. 2. – C. 52-72.
67. Hurnakova J. et al. Serum calprotectin (S100A8/9): an independent predictor of ultrasound synovitis in patients with rheumatoid arthritis //Arthritis research & therapy. – 2015. – T. 17. – №. 1. – C. 252.
68. Huvneers S. et al. Between Rho (k) and a hard place: the relation between vessel wall stiffness, endothelial contractility, and cardiovascular disease //Circulation research. – 2015. – T. 116. – №. 5. – C. 895-908.
69. Kakumani P., Hajj-Ali R. A forgotten cause of central nervous system vasculitis //The Journal of rheumatology. – 2009. – T. 36. – №. 3. – C. 655-655.
70. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications //International immunology. – 2010. – T. 22. – №. 5. – C. 347-352.
71. Kissin E., Merkel P. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis //Current opinion in rheumatology. – 2004. – T. 16. – №. 1. – C. 31-37.
72. Kleinschmidt-DeMasters B., Gilden D. Varicella-Zoster virus infections of the nervous system: clinical and pathologic correlates //Archives of pathology & laboratory medicine. – 2001. – T. 125. – №. 6. – C. 770-780.
73. Küker W. et al. Vessel wall contrast enhancement: a diagnostic sign of cerebral vasculitis //Cerebrovascular Diseases. – 2008. – T. 26. – №. 1. – C. 23-29.
74. Lacolley P. et al. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles //Cardiovascular research. – 2012. – T. 95. – №. 2. – C. 194-204.
75. Latini A. et al. Tetrahydrobiopterin improves hippocampal nitric oxide-linked long-term memory //Molecular genetics and metabolism. – 2018. – T. 125. – №. 1-2. – C. 104-111.

76. Lanthier S. et al. The INTERnational Study on Primary Angiitis of the Central nervous system--a call to the world //International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society. – 2014. – T. 9. – №. 5. – C. 23.
77. Lee W. et al. Regulating human Th17 cells via differential expression of IL-1 receptor //Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2010. – T. 115. – №. 3. – C. 530-540.
78. Lee Y. et al. Developmental plasticity of Th17 and Treg cells //Current opinion in immunology. – 2009. – T. 21. – №. 3. – C. 274-280.
79. Lehman V. T. et al. Clinical interpretation of high-resolution vessel wall MRI of intracranial arterial diseases //The British journal of radiology. – 2016. – T. 89. – №. 1067. – C. 20160496.
80. Lie J. Vasculitis simulators and vasculitis look-alikes //Current opinion in rheumatology. – 1992. – T. 4. – №. 1. – C. 47-55.
81. Lim M. et al. New vessel formation in the central nervous system during tumor growth, vascular malformations, and Moyamoya //Current neurovascular research. – 2006. – T. 3. – №. 3. – C. 237-245.
82. Limaye K. et al. Diagnosis and treatment of primary central nervous system angiitis //Current treatment options in neurology. – 2018. – T. 20. – №. 9. – C. 38.
83. Ma-Krupa W. et al. Trapping of misdirected dendritic cells in the granulomatous lesions of giant cell arteritis //The American journal of pathology. – 2002. – T. 161. – №. 5. – C. 1815-1823.
84. Ma-Krupa W. et al. Activation of arterial wall dendritic cells and breakdown of self-tolerance in giant cell arteritis //The Journal of experimental medicine. – 2004. – T. 199. – №. 2. – C. 173-183.
85. Ma-Krupa W. et al. Toll-like receptors in giant cell arteritis //Clinical Immunology. – 2005. – T. 115. – №. 1. – C. 38-46.
86. Marech I. et al. Classical and non-classical proangiogenic factors as a target of antiangiogenic therapy in tumor microenvironment //Cancer letters. – 2016. – T. 380. – №. 1. – C. 216-226.

87. MacLaren K. et al. Primary angiitis of the central nervous system: emerging variants //Qjm. – 2005. – T. 98. – №. 9. – C. 643-654.
88. MacMicking J. Interferon-inducible effector mechanisms in cell-autonomous immunity //Nature Reviews Immunology. – 2012. – T. 12. – №. 5. – C. 367-382.
89. Maddur M. et al. Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies //The American journal of pathology. – 2012. – T. 181. – №. 1. – C. 8-18.
90. Mandal J., Chung S. Primary angiitis of the central nervous system //Rheumatic Disease Clinics. – 2017. – T. 43. – №. 4. – C. 503-518.
91. Marech I. et al. Classical and non-classical proangiogenic factors as a target of antiangiogenic therapy in tumor microenvironment //Cancer letters. – 2016. – T. 380. – №. 1. – C. 216-226.
92. Marini C. et al. Stroke in young adults in the community-based L'Aquila registry: incidence and prognosis //Stroke. – 2001. – T. 32. – №. 1. – C. 52-56.
93. McGettrick H. et al. Tissue stroma as a regulator of leukocyte recruitment in inflammation//Leukoc Biol. – 2012. – T. 91. – C. 385-400.
94. Melder R. et al. During angiogenesis, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor regulate natural killer cell adhesion to tumor endothelium //Nature medicine. – 1996. – T. 2. – №. 9. – C. 992-997.
95. Melica G. et al. Primary vasculitis of the central nervous system in patients infected with HIV-1 in the HAART era //Journal of medical virology. – 2009. – T. 81. – №. 4. – C. 578-581.
96. Miguel E. et al. The utility and sensitivity of colour Doppler ultrasound in monitoring changes in giant cell arteritis //Clin Exp Rheumatol. – 2012. – T. 30. – №. 1 Suppl 70. – C. S34-8.
97. Miller D. et al. Biopsy findings in primary angiitis of the central nervous system //The American journal of surgical pathology. – 2009. – T. 33. – №. 1. – C. 35-43.

98. Molloy E. et al. Tumour-like mass lesion: an under-recognised presentation of primary angiitis of the central nervous system //Annals of the rheumatic diseases. – 2008. – T. 67. – №. 12. – C. 1732-1735.
99. Montilla P. et al. Lymphomatoid granulomatosis and the acquired immunodeficiency syndrome //Annals of internal medicine. – 1987. – T. 106. – №. 1. – C. 166-167.
100. Moshous D. et al. Primary necrotizing lymphocytic central nervous system vasculitis due to perforin deficiency in a four-year-old girl //Arthritis & Rheumatism. – 2007. – T. 56. – №. 3. – C. 995-999.
101. Mossa-Basha M. et al. Multicontrast high-resolution vessel wall magnetic resonance imaging and its value in differentiating intracranial vasculopathic processes //Stroke. – 2015. – T. 46. – №. 6. – C. 1567-1573.
102. Nagel M., Gilden D. Developments in varicella zoster virus vasculopathy //Current neurology and neuroscience reports. – 2016. – T. 16. – №. 2. – C. 12.
103. Nasonov E. et al. Serum neopterin concentrations in Wegener's granulomatosis correlate with vasculitis activity //Clinical and experimental rheumatology. – 1995. – T. 13. – №. 3. – C. 353-356.
104. Nouh A. et al. Amyloid-beta related angiitis of the central nervous system: case report and topic review //Frontiers in neurology. – 2014. – T. 5. – C. 13.
105. Obusez E. et al. High-resolution MRI vessel wall imaging: spatial and temporal patterns of reversible cerebral vasoconstriction syndrome and central nervous system vasculitis //American Journal of Neuroradiology. – 2014. – T. 35. – №. 8. – C. 1527-1532.
106. Oktayoglu P. et al. Elevated serum levels of calprotectin (MRP8/MRP14) in patients with Behçet's disease and its association with disease activity and quality of life //Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. – 2015. – T. 75. – №. 2. – C. 106-112.
107. Pipitone N. et al. Unclassified vasculitis with acral ischemic lesions:" forme fruste" or idiopathic vasculitis? //Clinical & Experimental Rheumatology. – 2008. – T. 26. – №. 3. – C. S41.

108. Powers W. Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria //Neurologic clinics. – 2015. – T. 33. – №. 2. – C. 515-526.
109. Razumovsky A. et al. Cerebral vasculitis: diagnosis and follow-up with transcranial doppler ultrasonography//Journal of Neuroimaging. – 2001. – T. 11. – №. 3. – C. 333-335.
110. Rice C. et al. Brain biopsy in cryptogenic neurological disease //British journal of neurosurgery. – 2011. – T. 25. – №. 5. – C. 614-620.
111. Rigby H. et al. Amyloid  $\beta$ -related angiitis of the central nervous system: report of 3 cases //Canadian journal of neurological sciences. – 2011. – T. 38. – №. 4. – C. 626-630.
112. Rodriguez-P., Monach P. Primary angiitis of the central nervous system in adults and children //Rheumatic Disease Clinics. – 2015. – T. 41. – №. 1. – C. 47-62.
113. Ropper A. et al. Vasculitis of the spinal cord //Archives of neurology. – 2003. – T. 60. – №. 12. – C. 1791-1794.
114. Rosati A. et al. Mycophenolate mofetil as induction and long-term maintaining treatment in childhood: primary angiitis of the central nervous system //Joint Bone Spine. – 2017. – T. 84. – №. 3. – C. 353-356.
115. Ruland T. et al. Cerebrospinal fluid concentrations of neuronal proteins are reduced in primary angiitis of the central nervous system //Frontiers in neurology. – 2018. – T. 9. – C. 407.
116. Saam T. et al. High-resolution black-blood contrast-enhanced T 1 weighted images for the diagnosis and follow-up of intracranial arteritis //The British journal of radiology. – 2010. – T. 83. – №. 993. – C. 182-184.
117. Salmela A. et al. Activation of endothelium, coagulation and fibrinolysis is enhanced and associates with renal anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2015. – T. 30. – №. Suppl 1. – C. 53-59.
118. Salvarani C. et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients //Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological

- Association and the Child Neurology Society. – 2007. – T. 62. – №. 5. – C. 442-451.
119. Salvarani C. et al. Primary central nervous system vasculitis with prominent leptomeningeal enhancement: a subset with a benign outcome // *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. – 2008. – T. 58. – №. 2. – C. 595-603.
120. Salvarani C. et al. Adult primary central nervous system vasculitis // *The Lancet*. – 2012. – T. 380. – №. 9843. – C. 767-777.
121. Salvarani C. et al. Clinical features of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2012. – T. 8. – №. 9. – C. 509.
122. Salvarani C. et al. Rituximab therapy for primary central nervous system vasculitis: a 6 patient experience and review of the literature // *Autoimmunity reviews*. – 2019.
123. Salvarani C. et al. Primary CNS vasculitis with spinal cord involvement // *Neurology*. – 2008. – T. 70. – №. 24 Part 2. – C. 2394-2400.
124. Salvarani C. et al. Mycophenolate mofetil in primary central nervous system vasculitis // *Seminars in arthritis and rheumatism*. – WB Saunders, 2015. – T. 45. – №. 1. – C. 55-59.
125. Salvarani C. et al. Treatment of primary CNS vasculitis with rituximab: case report // *Neurology*. – 2014. – T. 82. – №. 14. – C. 1287-1288.
126. Salvarani C. et al. An update of the Mayo Clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis: description of 163 patients // *Medicine*. – 2015. – T. 94. – №. 21.
127. Samson M. et al. Th1 and Th17 lymphocytes expressing CD161 are implicated in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica pathogenesis // *Arthritis Rheum*. – 2012. – T. 64. – №. 11. – C. 3788-98.
128. Samsonov M. Y. et al. Serum soluble markers of immune activation and disease activity in systemic lupus erythematosus // *Lupus*. – 1995. – T. 4. – №. 1. – C. 29-32.

129. Schmidley J. 10 questions on central nervous system vasculitis //The neurologist. – 2008. – T. 14. – №. 2. – C. 138-140.
130. Scolding N. et al. A $\beta$ -related angiitis: primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy //Brain. – 2005. – T. 128. – №. 3. – C. 500-515.
131. Scolding N. Central nervous system vasculitis //Seminars in immunopathology. – Springer-Verlag, 2009. – T. 31. – №. 4. – C. 527-536.
132. Seo J. et al. Oligodendrocyte precursor cells support blood-brain barrier integrity via TGF- $\beta$  signaling //PLoS One. – 2014. – T. 9. – №. 7.
133. Shimada K. et al. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma //The lancet oncology. – 2009. – T. 10. – №. 9. – C. 895-902.
134. Shirai R. et al. Neopterin counters vascular inflammation and atherosclerosis //Journal of the American Heart Association. – 2018. – T. 7. – №. 3. – C. e007359.
135. Singhal A. Postpartum angiopathy with reversible posterior leukoencephalopathy //Archives of Neurology. – 2004. – T. 61. – №. 3. – C. 411-416.
136. Soyfoo M. et al. Phagocyte-specific S100A8/A9 protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus //The Journal of rheumatology. – 2009. – T. 36. – №. 10. – C. 2190-2194.
137. Steel L. et al. Giant cell arteritis: beyond corticosteroids //Drugs & aging. – 2015. – T. 32. – №. 8. – C. 591-599.
138. Strunk D. et al. Immune cell profiling in the cerebrospinal fluid of patients with primary angiitis of the central nervous system reflects the heterogeneity of the disease //Journal of neuroimmunology. – 2018. – T. 321. – C. 109-116.
139. Sutherland A. et al. IL-21 promotes CD8<sup>+</sup> CTL activity via the transcription factor T-bet //The Journal of Immunology. – 2013. – T. 190. – №. 8. – C. 3977-3984.
140. Swartz R. et al. Intracranial arterial wall imaging using high-resolution 3-tesla contrast-enhanced MRI //Neurology. – 2009. – T. 72. – №. 7. – C. 627-634.

141. Thom V. et al. IL-17 production by CSF lymphocytes as a biomarker for cerebral vasculitis //Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation. – 2016. – T. 3. – №. 2. – C. 214.
142. Torchinsky M., Blander J. T helper 17 cells: discovery, function, and physiological trigger //Cellular and molecular life sciences. – 2010. – T. 67. – №. 9. – C. 1407-1421.
143. Twilt M., Benseler S. Central nervous system vasculitis in adults and children //Handbook of clinical neurology. – Elsevier, 2016. – T. 133. – C. 283-300.
144. Unizony S. et al. Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica //Arthritis care & research. – 2012. – T. 64. – №. 11. – C. 1720-1729.
145. Viemann D. et al. MRP8/MRP14 impairs endothelial integrity and induces a caspase-dependent and-independent cell death program //Blood. – 2007. – T. 109. – №. 6. – C. 2453-2460.
146. Viemann D. et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells //Blood. – 2005. – T. 105. – №. 7. – C. 2955-2962.
147. Vollmer T. et al. Idiopathic granulomatous angiitis of the central nervous system: diagnostic challenges //Archives of neurology. – 1993. – T. 50. – №. 9. – C. 925-930.
148. Watanabe R. et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory T cells in giant cell arteritis //Joint Bone Spine. – 2017. – T. 84. – №. 4. – C. 421-426.
149. Weaver C. et al. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties//Immunity. – 2006. – T. 24. – C. 677-688.
150. Weiss R. et al. TGF- $\beta$ 1 affects endothelial cell interaction with macrophages and T cells leading to the development of cerebrovascular amyloidosis //Brain, behavior, and immunity. – 2011. – T. 25. – №. 5. – C. 1017-1024.
151. Weyand C., Goronzy J. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis //Nature Reviews Rheumatology. – 2013. – T. 9. – №. 12. – C. 731-740.

152. Weyand C. et al. The immunopathology of giant cell arteritis: diagnostic and therapeutic implications //Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society. – 2012. – T. 32. – №. 3. – С. 259.
153. Weyand C. et al. IFN- $\gamma$  and IL-17-the two faces of T cell pathology in giant cell arteritis //Current opinion n rheumatology. – 2011. – T. 23. – №. 1. – С. 43.
154. Xenitidis T. et al. Sustained inflammation of the aortic wall despite tocilizumab treatment in two cases of Takayasu arteritis //Rheumatology. – 2013. – T. 52. – №. 9. – С. 1729-1731.
155. Yang H. et al. Pitfalls of PACNS: A Rare Case of Central Nervous System Vasculitis Associated with Toxoplasmosis //The Journal of rheumatology. – 2017. – T. 44. – №. 8. – С. 1290-1291.
156. Yankner B. et al. Cerebral granulomatous angiitis associated with isolation of human T-lymphotropic virus type III from the central nervous system //Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. – 1986. – T. 20. – №. 3. – С. 362-364.
157. Yesilot Barlas N. et al. Etiology of first-ever ischaemic stroke in European young adults: the 15 cities young stroke study //European journal of neurology. – 2013. – T. 20. – №. 11. – С. 1431-1439.
158. Yoshida A. at al. Differential endothelial migration and proliferation to basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor //Growth factors. – 1996. – T. 13. – №. 1-2. – С. 57-64.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

159. Калашникова Л. А. Первичный васкулит ЦНС / Л. А. Калашникова, Л. А. Добрынина, М. С. Легенько // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 118. №. 8. – С. 113-123.
160. Калашникова Л. А. Нейросифилис с постепенно нарастающей мозжечковой атаксией и ишемическими инсультами (клиническое наблюдение) / Л. А. Калашникова, Л. А. Добрынина, М. С. Легенько, М. В. Древаль, Е. П. Нужный, О. К. Лосева // Журнал нервные болезни. – 2019. – №. 1. – С. 28-33
161. Легенько М. С. Церебральный васкулит при токсоплазмозе (клиническое наблюдение) / М. С. Легенько, Л. А. Калашникова, Л. А. Добрынина // Журнал нервные болезни. – 2020. – №. 2. – С. 58-64.
162. Легенько М. С. Первичный васкулит внутренней сонной, позвоночной артерий и их основных ветвей: роль неоптерина и кальпротектина / М. С. Легенько, Л. А. Калашникова, Л. А. Добрынина, Л.А. Шабалина, К. В. Шамтиева, М.В. Костырева, М.В. Древаль, Т. А. Лесных // Журнал нервные болезни. – 2021 – №. 1. (в печати)
163. Добрынина Л. А. Первичный васкулит мелких сосудов ЦНС с преимущественным поражением вен / Л. А. Добрынина, Л. А. Калашникова, М. Р. Забитова, А. С. Сергеева, М. С. Легенько // Журнал Medica mente. – 2019. – Т. 5. №.1. – С. 37-42.
164. Древаль М. В. Нейровизуализационная диагностика первичного васкулита ЦНС с поражением внутренней сонной и позвоночной артерии / М. В. Древаль, Е. В. Доронина, М. С. Легенько, Л. А. Калашникова // Юбилейный конгресс с международным участием XX давиденковские чтения к 125-летию создания первой в России кафедры усовершенствования врачей-неврологов. Санкт-Петербург, 27-28 октября 2018. Материалы конгресса. – С. 126-126.

165. Калашникова Л. А. Клинические проявления первичного васкулита внутренней сонной и позвоночных артерий / Л. А. Калашникова Л. А. Добрынина, М. С. Легенько, М. В. Древаль, Е. В. Доронина // Юбилейный конгресс с международным участием XX давиденковские чтения к 125-летию создания первой в России кафедры усовершенствования врачей-неврологов. Санкт-Петербург, 27-28 октября 2018. Материалы конгресса. – С. 159-159.
166. Legenko M. S. Clinical manifestations of primary angiitis of the central nervous system involving the internal carotid and vertebral arteries / M. S. Legenko, L. A. Kalashnikova, L. A. Dobrynina // European Stroke Journal – 2019. – Vol. 4. – No. 1, suppl. (European Stroke Organisation Conference, ESOC, Milan, 2019). – P. 600.
167. Legenko M. S. Primary angiitis of internal carotid, vertebral arteries and their main branches / M. S. Legenko, L. A. Kalashnikova, M. V. Dreval, T. A. Lesnykh, L. A. Dobrynina // European Journal of Neurology. – 2020. – Vol. 27. – Suppl. 1 (Abstracts of the 6th Congress of the European Academy of Neurology, Paris, France, 2020). – P. 798.