

**ЛЕГЕНЬКО МАРИНА СЕРГЕЕВНА**

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

14.01.11 – Нервные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».**

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Калашникова Людмила Андреевна**

**Официальные оппоненты:**

**Котов Сергей Викторович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

**Мартынов Михаил Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

**Защита состоится:** «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года в \_\_\_: \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте [www.neurology.ru](http://www.neurology.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года.

**Учёный секретарь**

диссертационного совета Д 001.006.01,  
кандидат медицинских наук

**Кузнецова Полина Игоревна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

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 МРТ 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 показателей СРБ, СОЭ, 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.

### **МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование проводилось в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва) с октября 2017 года по декабрь 2019 года.

### **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 (антинуклеарный фактор (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.

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

**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.

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

Исследование биоматериала проводилось в лаборатории, аккредитованной в соответствии с принятым регламентом. Исследовались следующие параметры: 1. *В периферической крови*: общий клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением СОЭ; СРБ и РФ; субпопуляция 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)); Ig M, Ig G, Ig A; VWF, VIII фактор свертывания крови. 2. *В периферической крови и ЦСЖ*: факторы роста (TGF- $\beta$ 1, FGFs); неоптерин, кальпротектин, цитокиновый профиль: интерфероны (IFN-  $\alpha$ , IFN-  $\gamma$ ), интерлейкины (IL-1- $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$ ).

Общий клинический анализ 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 измеряли по методу Панченкова.

Исследование клеточного иммунитета с уточнением субпопуляции Т-лимфоцитов проводилось методом проточной цитометрии на проточном цитометре Beckman coulter EpicsX1 (США).

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).

Количественное определение VWF осуществлялось иммунохимическим методом, основанным на реакции специфического взаимодействия антиген-антитело.

Активность VIII фактора свертывания крови исследовалась на автоматическом коагулометре ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, США) с использованием реагентов Ренам (Россия).

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).

## 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 Манну-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.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Общая характеристика больных

Общая характеристика больных представлена в Таблице 1. 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-базиллярная 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) ( $p=0,008$ ).

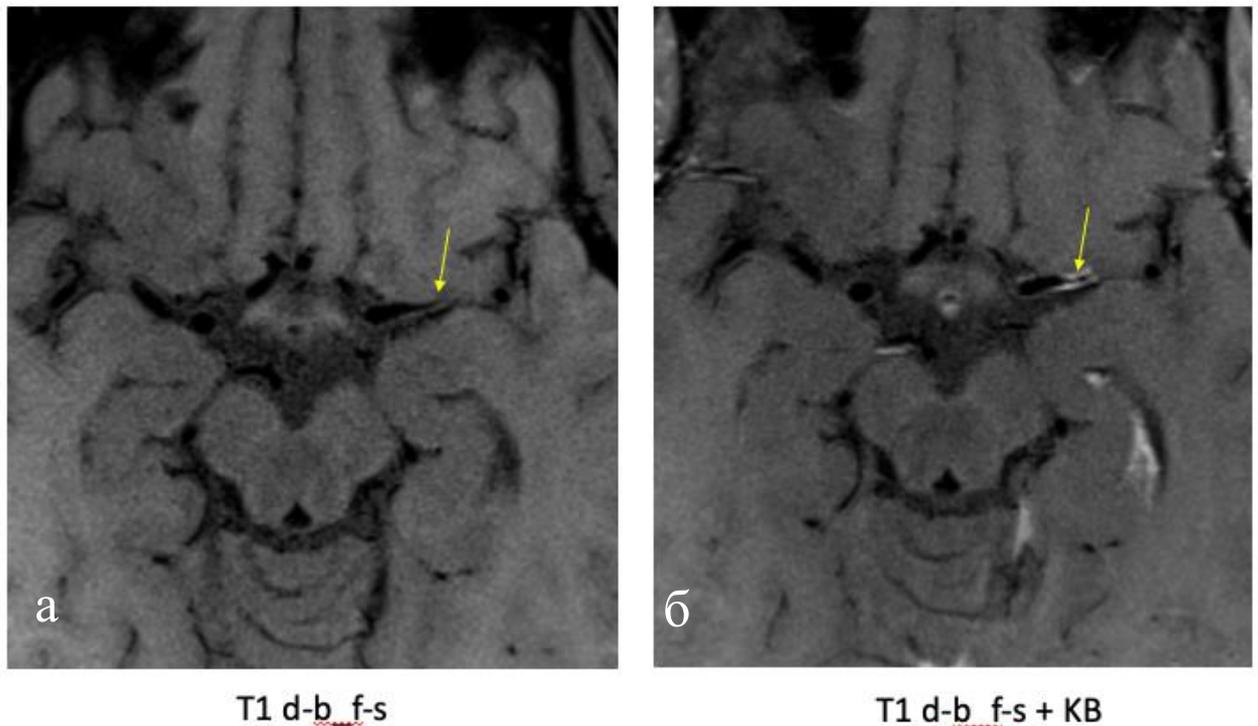
**Таблица 1.** Гендерная и возрастная характеристика больных с поражением системы сонных и системы вертебрально-базиллярных артерий

	Система сонных артерий	Вертебрально-базиллярная 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 ± 9,8	53 ± 10,7 лет	37,5 ± 11,5	<b>0,008</b>

### Локализация пораженных артерий (по данным нейровизуализации)

Общее число вовлеченных артерий составило 75. Локализация пораженных артерий согласно данным нейровизуализации (МРТ/МРА/КТА) представлена в Таблице 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 1). Наружный диаметр артерии ни в одном случае увеличен не был.



**Рисунок 1.** 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)

**Таблица 2.** Локализация и характер поражения артерий у 45 больных с ПВ ВСА/ПА и их ветвей

Локализация	n	%
<b>Внутренняя сонная артерия (число больных)</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 (число больных)</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 (число больных)</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 (число больных)</b>	<b>1</b>	<b>2%</b>

*Примечание: \*a – артерии.*

### **Клинические проявления первичного васкулита внутренних сонных/позвоночных артерий**

Клиническая картина заболевания у 43 из 45 больных была представлена НМК (ишемическими инсультами (ИИ)), которые у 24 больных сочетались с

ПНМК (до и после НМК); у 1 больного – изолированными ПНМК; у 1 больного – синдромом Толоса-Ханта.

### *Нарушение мозгового кровообращения*

Общая характеристика НМК представлена в Таблице 3. 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).

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 произошло вскоре после пульс-терапии 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, у пациентов с поражением их 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%).

Таблица 3. Общая характеристика НМК у обследованных больных

	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>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
Время развития НМК:				
• активное бодрствование	25 (83,3%)	11 (84,6%)	36 (83,7%)	>0,05
• после сна	5 (16,7%)	2 (15,4%)	7 (16,3%)	
Уровень бодрствования при развитии НМК				
• 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
Тяжесть НМК (по NIHSS):				
• 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%)	
Функциональное восстановление через 3 месяца (mRS):				
• 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
Сосудистый бассейн, в котором развилось повторное НМК				
• тот же	6 (55%)	7 (78%)	13 (65%)	0,374
• противоположная артерия	5 (45%)	2 (22%)	7 (35%)	

Примечание: \*а – 1 больной с ПНМК.

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%).

### *Синдром Толоса-Ханта*

Синдром Толоса-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 Толоса-Ханта.

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

Анализ анамнестических данных показал, что 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 (диффузная – 9 больных, 20%, на стороне пораженной артерии – 7 больных (15,6%). Различные кожные изменения и высыпания на слизистой полости рта наблюдались у 25 больных (56%): частые (более 2 раз в год) герпетические высыпания на коже лица, псориаз, папилломы, папулезные высыпания неясного генеза, язвочки на слизистой полости рта. 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%).

## 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 4).

**Таблица 4.** Сравнительная характеристика больных с ПВ и диссекцией ВСА/ПА, проявившихся НМК

	ПВ ВСА/ПА n (%)	Диссекция ВСА/ПА 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 НМК	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 несколько дней до НМК	3 (11,1%)	19 (70,4%)	<b>0,000</b>

### Результаты лабораторных методов исследования

#### *Рутинные лабораторные исследования*

При рутинном лабораторном исследовании незначительное повышение СОЭ, СРБ, лейкоцитоз и лимфоцитоз были выявлены у 11-24% больных, повышение РФ – у 33%, при повторных исследованиях показатели были в пределах нормы, что исключало системную воспалительную реакцию.

Исследование ЦСЖ, выполненное 30 больным, обнаружило небольшой цитоз, повышение белка или их сочетание у 27% больных.

Исследование ликвора к вирусам герпетической группы методом ИФА и ПЦР были отрицательными, что исключало инфекционный генез васкулита.

#### *Сравнительная характеристика лабораторных показателей у 45 больных с ПВ ВСА/ПА, их основных ветвей и у здоровых добровольцев.*

При исследовании клеточного, гуморального иммунитета, цитокинов, ростковых факторов и чувствительных маркеров воспаления были получены следующие статистически значимые отличия, представленные в Таблице 5.

Таблица 5. Исследованные показатели у больных с ПВ ВСА/ПА и в контроле

Показатели	Норма	Преимущественное поражение ВСА/ПА	Преимущественное поражение ветвей ВСА/ПА	P
	1	2	3	
Лейкоциты	6,77±1,51	6,29±1,44	6,91±2,18	0,444
Лимфоциты, %	27,82±5,03	29,42±11,16	33,36±9,09	0,225
Лимфоциты (абс.)	1,95±0,56	1,97±1,13	2,06±0,92	0,587
CD 3 (Т-лимфоциты), %	74,78±7,28	67,35±16,86	64,82±21,63	0,138
CD 3 (Т-лимфоциты) (абс.)	1,58±0,45	1,54±1,27	1,31±0,70	0,255
CD 19 (В-лимфоциты), %	7,43±1,69	7,24±3,66	8,78±5,04	0,410
CD 19 (В-лимфоциты) (абс.)	0,31±0,08	0,17±0,1	0,22±0,11	<b>0,000</b>
CD 3+/CD (16+56+) (NK общие), %	13,1±4,27	8,02±5,9	7,22±2,11	<b>0,000</b>
CD 3+/CD (16+56+) (NK-клетки) (абс.)	0,06±0,04	0,07±0,06	0,08±0,05	0,219
CD 3+CD4+ (Т-хелперы), %	49,55±10,83	43,97±15,58	43,36±13,28	0,294
CD 3+CD4+ (Т-хелперы) (абс.)	1,00±0,45	0,91±0,67	0,85±0,46	0,387
CD 3+CD 8+ (Т-цитотоксические), %	20,00±4,98	25,23±12,54	25,32±13,80	0,209
CD 3+CD 8+ (Т-цитотоксические) (абс.)	0,52±0,21	0,48±0,33	0,56±0,39	0,275
CD 3 + HLA-DR+, % (активированные Т-лимф.)	2,48±0,90	2,1±1,8	2,56±1,41	0,180
CD 3 + HLA-DR+ (абс.) (активированные Т-лимф.)	0,05±0,03	0,06±0,04	0,07±0,05	0,535
CD 3+CD4+/CD 3+CD8+ (индекс регуляции 1)	2,15±0,38	2,06±0,88	1,97±0,71	0,757
IFN- α, 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, нг/мл	3,25±1,35	3,81±1,25	4,29±1,63	0,097
ИЛ-2, нг/мл	4,30±1,65	5,78±2,26	7,09±2,46	<b>0,002</b>
ИЛ-6, нг/мл	4,7±1,48	8,47±4,05	10,15±4,32	<b>0,000</b>
ИЛ-17, нг/мл	3,22±1,26	3,87±1,63	4,75±1,59	<b>0,022</b> 1-3
TNF-α, нг/мл	12,68±5,93	36,52±32,32	51,46±31,75	<b>0,000</b>

Снижение абсолютного уровня В-лимфоцитов в сочетании с нормальным уровнем иммуноглобулинов в крови исключают роль гуморального иммунитета в генезе ПВ ВСА/ПА.

Относительное (%) снижение содержания НК-клеток, обеспечивающих врожденную защиту от инфекционных агентов, а также IFN-а и IFN- $\gamma$ , обеспечивающих адаптивный иммунитет, могут отражать снижение защиты по отношению к определенным внешним патогенам, инициирующим воспалительные изменения в артериальной стенке.

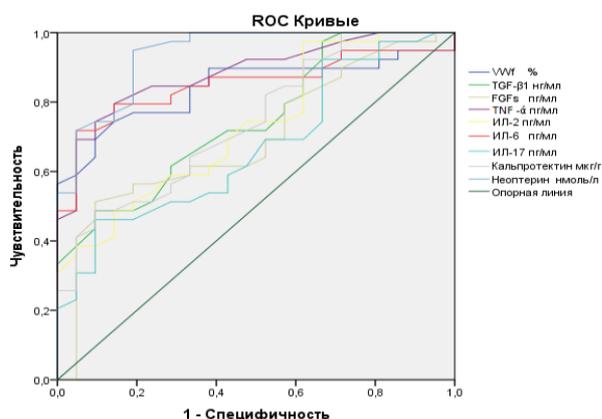
Повышение уровней ИЛ-6, TNF-а, относящихся к кластеру острого воспаления, отвечающего на лечение стероидами, подтверждает его наличие в артериальной стенке.

Повышение ИЛ-2, относящегося к кластеру хронического воспаления, а также повышение FGFs, предполагает наличие продуктивного воспаления с пролиферацией, миграцией гладкомышечных клеток и неоваскуляризацией.

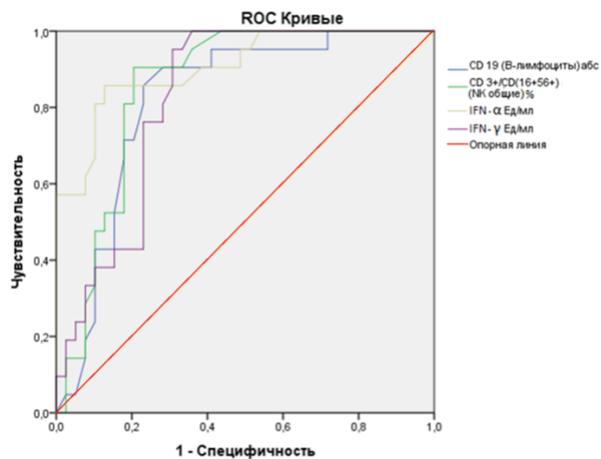
Повышение неоптерина и кальпротектина, чувствительных маркеров воспаления, подтверждает наличие локального воспаления в артериальной стенке, а повышение VWF отражает повреждение эндотелия и склонность к тромбозам.

Повышение TGF- $\beta$ 1 отмечено только у больных с поражением ВСА/ПА, тогда как ИЛ-17 – был повышен у больных с поражением ветвей, что, по-видимому, может отражать некоторое отличие патогенетических механизмов, обусловленное разным калибром пораженных артерий.

Диагностическая ценность статистически значимых исследованных показателей оценивалась с помощью ROC-анализа, который представлен на Рисунках 2 и 3.



**Рисунок 2.** ROC-кривые VWF, TGF- $\beta$ 1, FGFs, неоптерина, кальпротектина, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17, TNF-а в крови при ПВ ВСА/ПА



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

Проведенный ROC-анализ для статистически значимых показателей установил, что значения ниже пороговых для В-лимфоцитов абс., % НК-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 6.

**Таблица 6.** Пороговые значения показателей крови, ассоциированных с ПВ ВСА/ПА (ROC-анализ)

Показатель	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
CD 19 (В-лимфоциты) абс.	0,24	86%	77%
CD 3+/CD (16+56+) (NK-клеток), %	8,75	91%	80%
IFN- α, 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, нг/мл	1,85	62%	71%
FGFs, нг/мл	382,5	62%	67%
ИЛ-2, нг/мл	5,23	62%	62%
ИЛ-6, нг/мл	6,3	72%	91%
ИЛ-17, нг/мл	3,7	54%	62%
TNF-α, нг/мл	16,5	80%	86%

Все диагностически значимые по ROC-анализу показатели были использованы для построения предиктивной модели диагностики ПВ ВСА/ПА методом бинарной логистической регрессии, выделившей среди них неоптерин и кальпротектин (Таблица 7).

**Таблица 7.** 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.

Полное уравнение логистической модели диагностики ПВ ВСА/ПА:

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}}; \text{ где } P \text{ – вероятность того, что у пациента имеется ПВ,}$$

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

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

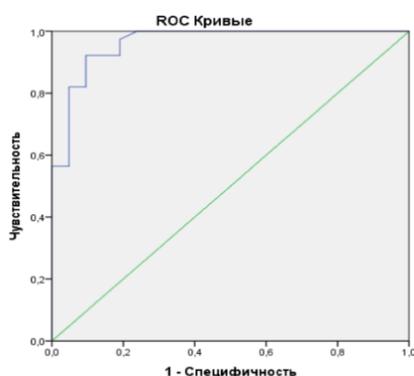
$B$  – коэффициент, на который умножают значение предиктора для расчёта линейной функции экспоненты,

$\chi_1$  – 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 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%), площадь под кривой – 0,963, доверительный интервал – 0,916-1,000.

ROC-кривая построенной предиктивной модели диагностики ПВ ВСА/ПА представлена на Рисунке 4.



**Рисунок 4.** ROC-кривая предиктивной модели диагностики ПВ ВСА/ПА

Таким образом, при наличии клинической и нейровизуализационной картины, характерной для ПВ ВСА/ПА, в качестве дополнительной лабораторной диагностики может использоваться определение в периферической крови кальпротектина и неоптерина (маркеров воспаления). При внесении их значений в формулу и получении результата более 0,682, можно считать, что у пациента с чувствительностью 92% и специфичностью 91% имеется ПВ.

*Сравнительная характеристика лабораторных показателей в цереброспинальной жидкости у больных с поражением ВСА/ПА и больных с поражением их ветвей.*

Сравнение маркеров локального воспаления и цитокинов в ЦСЖ в связи с отсутствием нормального контроля проводилось только между двумя подгруппами пациентов с ПВ. Было выявлено статистически значимое повышение уровня ИЛ-2 и ИЛ-17 у пациентов с поражением ветвей, причем статистически значимое повышение уровня ИЛ-17 отмечалось и в крови этих больных. Уровень ИЛ-1 $\beta$  был повышен только у больных с поражением ВСА/ПА, что может отражать особенности иммунного воспаления в артериях разного калибра (Таблица 8).

**Таблица 8.** Статистически значимые отличия исследованных показателей в ЦСЖ у 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>

*Клинико-лабораторно-инструментальные ассоциации*

а) Уровень неоптерина в ЦСЖ у пациентов с ПВ ВСА/ПА был статистически значимо выше в сроки от 3 до 12 месяцев, считая от последнего эпизода церебральной ишемии, что свидетельствовало о постепенном развитии локального воспаления, а также о потенциальной возможности использования данного показателя для мониторинга активности заболевания (Таблица 9).

**Таблица 9.** Уровень неоптерина в ЦСЖ в разные сроки от развития острой церебральной ишемии

Показатели	Время от развития острой ишемии головного мозга		
	<3 мес.	>3<12 мес.	>12 мес.
Неоптерин, нмоль/л	3,54 $\pm$ 1,20	5,58 $\pm$ 2,41	3,68 $\pm$ 0,80
p, ANOVA	<b>p= 0,035</b>		
p, post-hoc	<b>&lt;3 мес. vs &gt;3&lt;12 мес., p=0,029</b>		

б) Выявлено статистически значимое повышение уровня ИЛ-1 $\beta$  в ЦСЖ у больных с окклюзией сосуда по сравнению с больными, имевшими стенозы или сочетанный характер поражения (Таблица 10).

**Таблица 10.** Уровень ИЛ-1 $\beta$  в ЦСЖ у пациентов с разной выраженностью окклюдизирующего процесса

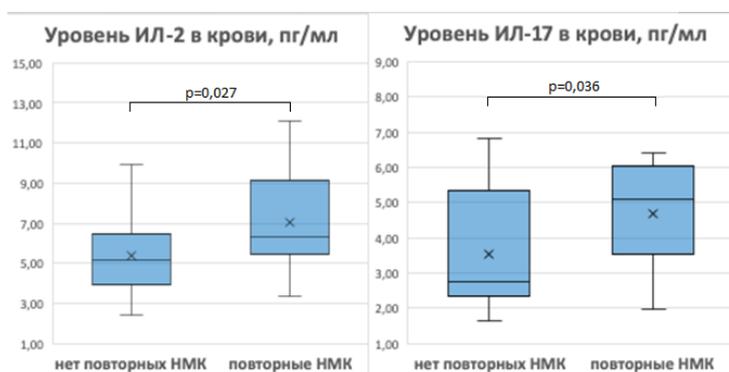
Показатели	Стеноз	Окклюзия	Сочетанное поражение
ИЛ-1- $\beta$ , пг/мл	2,22 $\pm$ 0,72	3,36 $\pm$ 0,34	2,12 $\pm$ 0,83
p, ANOVA	<b>p=0,019</b>		
p, post-hoc	стеноз vs окклюзия, <b>p=0,008</b> окклюзия vs сочетанное поражение, <b>p=0,012</b>		

в) Выявлена ассоциация между уровнем неоптерина в ЦСЖ и головной болью на стороне пораженной артерии, которая за 3-6 месяцев предшествовала инсульту. Синтез неоптерина иммунными клетками ассоциирован с активацией NO-синтазы, приводящей к повышению NO – мощного вазодилататора, который мог вызывать расширение артерии, и, как следствие, головную болью на стороне повреждения (Таблица 11).

**Таблица 11.** Уровень неоптерина в ЦСЖ при сопоставлении пациентов с ПВ ВСА/ПА и предшествующей в течении 3-6 месяцев головной болью

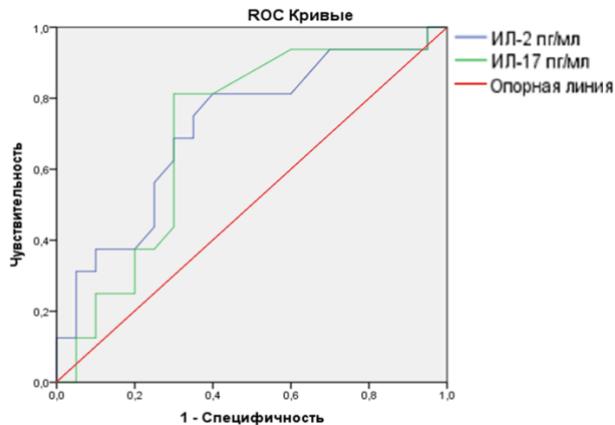
Показатели	Головная боль на стороне поражения артерии	Диффузная головная боль	Нет головной боли
Неоптерин, нмоль/л	5,97 $\pm$ 2,76	3,13 $\pm$ 0,61	3,92 $\pm$ 1,33
p, ANOVA	<b>p=0,046</b>		
p, post-hoc	на стороне поражения vs диффузная головная боль, <b>p= 0,049</b>		

г) 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 ПВ и повторными ИИ 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 (Рисунок 5).



**Рисунок 5.** Уровень ИЛ-2 и ИЛ-17 в 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 и их ветвей оценивалась с помощью ROC-анализа, который представлен на Рисунке 6.



**Рисунок 6.** ROC-кривая ИЛ-2 и ИЛ-17 в периферической крови для оценки вероятности рецидивов НМК

В соответствии с проведенным ROC-анализом 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%).

## 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 NK-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, частой 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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.
2. 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
3. Легенько М. С. Церебральный васкулит при токсоплазмозе (клиническое наблюдение) / М. С. Легенько, Л. А. Калашникова, Л. А. Добрынина // Журнал нервные болезни. – 2020. – №. 4. – С. 28-33
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АНФ – антинуклеарный фактор  
БА – базилярная артерия  
ВБС – вертебрально-базилярная система  
ВСА – внутренняя сонная артерия  
ГКА – гигантоклеточный артериит  
ЗМА – задняя мозговая артерия  
ИИ – ишемический инсульт  
ИФА – иммуноферментный анализ  
МРА – магнитная резонансная ангиография  
НМК – нарушение мозгового кровоснабжения  
ПА – позвоночная артерия  
ПВ(ЦНС) – первичный васкулит (центральной нервной системы)  
ПМА – передняя мозговая артерия  
ПНМК – переходящее нарушение мозгового кровоснабжения  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РФ – ревматоидный фактор  
СМА – средняя мозговая артерия  
СРБ – С-реактивный белок  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
ЦСЖ – цереброспинальная жидкость  
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  
T1 dark-blood+fat-sat – режим с подавлением сигнала от жировой ткани и движущейся крови  
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