

Диагностика изолированного ангиита центральной нервной системы

Н.А. ТОТОЛЯН*, А.А. ГОТОВЧИКОВ, А.Ю. КОДЗАЕВА, В.С. КРАСНОВ, С.В. ЛАПИН, А.А. СКОРОМЕЦ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Diagnosis of isolated angiitis of the central nervous system

N.A. TOTOLYAN, A.A. GOTOVCHIKOV, A.YU. KODZAYEVA, V.S. KRASNOV, S.V. LAPIN, A.A. SKOROMETZ

Pavlov St.-Petersburg State Medical University, St.-Petersburg

Обобщены данные литературы и 22 собственных наблюдения авторов в отношении клинических проявлений, результатов нейровизуализации, исследований крови и ЦСЖ у пациентов с изолированными ангиитами ЦНС. С учетом недостаточной информативности у этой категории больных инвазивных диагностических вмешательств, таких как биопсия лептоменингеальных или внутримозговых сосудов, рассматриваются практические аспекты диагностики церебральных васкулитов и пути ее оптимизации. Предложена стратификация клинических, нейровизуализационных и лабораторных критериев для дальнейшего изучения их чувствительности и специфичности, а также разработки алгоритмов диагностики.

Ключевые слова: изолированный ангиит центральной нервной системы, церебральный васкулит, магнитно-резонансная томография, цереброспинальная жидкость.

We have analyzed clinical presentations, neuroimaging data, blood and cerebrospinal fluid diagnostic tests in isolated angiitis of the central nervous system on the basis of data of recent publications and 22 our own cases. Due to the insufficient diagnostic value of invasive methods including biopsy of leptomeningeal and intracerebral vessels, we considered practical approaches to the diagnosis of cerebral vasculitis and ways of its optimization. We suggested the stratification of clinical, neuroimaging and laboratory criteria for the evaluation of their sensitivity and specificity and for the development of diagnostic algorithms.

Key words: isolated angiitis of the central nervous system, cerebral vasculitis, magnetic-resonance imaging, cerebrospinal fluid.

Васкулиты (ангииты) с поражением центральной нервной системы (ЦНС) — относительно редкие заболевания и тем не менее они представляют собой весьма гетерогенную группу, требующую проведения широкой дифференциальной диагностики [1]. Это касается в первую очередь хронических демиелинизирующих заболеваний ЦНС, в частности рассеянного склероза. В основе различных классификаций васкулитов — варианты патогенеза и патоморфологии, калибр вовлеченных сосудов, а также варианты паттерна поражения: системный или ограниченный определенной локализацией. Варианты таких васкулитов представлены в табл. 1.

В качестве «референтной» нозологической формы с четко очерченными клиническими проявлениями, доступностью для прижизненной верификации и эффективностью патогенетической терапии можно рассматривать гигантоклеточный височный артериит, заболеваемость которым в возрастной группе старше 50 лет составляет до 20 на 100 000 населения в год [18]. В противоположность височному артерииту другие васкулиты с поражением ЦНС проявляются широким разнообразием симптомов в зависимости от локализации, типа течения, тяжести

процесса и встречаются существенно реже: от 0,2 до 4 случаев на 100 000 населения в год.

Рассматриваемые заболевания чрезвычайно сложны для диагностики, что связано не только с редкостью и гетерогенностью клинической картины, но и определяется следующими причинами: 1) отсутствием высокочувствительных инструментальных методов, верифицирующих морфологические изменения стенки сосудов при изолированном интракраниальном или интрацеребральном поражении; 2) ограничениями в использовании инвазивных исследований (рентгеновская ангиография, биопсия лептоменингеальных или интракраниальных сосудов) в связи с рисками, обусловленными локализацией и патогенезом процесса [2, 24]; 3) отсутствием лабораторных биомаркеров при изолированных формах васкулитов; 4) отсутствием патогенетической терапии с подтвержденной эффективностью, что позволяло бы в диагностически сложных случаях проводить предварительное лечение и уточнять диагноз.

Несмотря на перечисленные ограничения, в каждом индивидуальном случае клинический диагноз должен быть сформулирован, даже если он яв-

Таблица 1. Васкулиты с поражением сосудов центральной нервной системы

| Вид васкулита | Нозологическая единица |
|---|---|
| Изолированные ангииты центральной нервной системы | гранулематозный и негранулематозный варианты доброкачественный вариант |
| Гигантоклеточные артерииты | височный артериит артериит Такаясу смешанный вариант (с чертами гранулематоза Вегенера) |
| Некротизирующие васкулиты | гранулематоз Вегенера синдром Чарг—Штраусса узелковый полиартериит микроскопический полиангиит болезнь Кавасаки |
| Васкулиты при гиперсенсibiliзации | лекарственные токсические |
| Васкулиты при системных заболеваниях соединительной ткани | системная красная волчанка узелковый полиартериит синдром Шегрена ревматоидный артрит склеродермия |
| Васкулиты при других системных заболеваниях | саркоидоз болезнь Бехчета |
| Инфекционные васкулиты | бактериальные (сифилис, боррелиоз и др.) вирусные грибковые |
| Паранеопластические васкулиты | васкулит при лимфоме васкулиты при карциномах |

ляется вероятным или спорным. Это требует определения совокупности клинических, инструментальных и лабораторных признаков, которые могут служить исходными вероятными диагностическими параметрами, а в последующем разработке на их основе диагностических алгоритмов.

Цель настоящего исследования — выделение и предварительная стратификация клинических, нейровизуализационных и лабораторных показателей, которые с высокой вероятностью могут быть обусловлены «сосудистым» и/или «воспалительным» характером патологического процесса и, следовательно, могут служить исходными диагностическими параметрами.

Материал и методы

Материалом для выбора вероятных диагностических признаков служили данные литературы и 22 собственных наблюдения.

Оценивали демографические данные, неврологические симптомы и синдромы, характер развития и течения заболевания, а также данные нейровизуализации (они были очень неоднородными как по примененным методикам исследования, так и по выявляемым изменениям, поэтому количественный их анализ был затруднен), результаты лабораторных исследований, включавшие тесты для определения системных васкулитов в сыворотке крови и воспалительные параметры цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). На основании совокупности данных по каждой категории обследований проводили полуколичественную стратификацию.

Следует заметить, что в большинстве опубликованных исследований верифицированные случаи изолированных ангиитов ЦНС немногочисленны, проявления гетерогенны, а информативность выделенных в них диагностических признаков при использовании в клинике может оказаться существенно ниже у пациентов с легким или стертым течением процесса. В большинстве публикаций заключения авторов о значимости того или иного признака основываются на косвенных доказательствах, включая «отсутствие причины, лучше объясняющей» соответствующие клинические симптомы или данные дополнительных исследований.

Результаты

Вопросы систематизации и терминологии

Общепринятая классификация первичных васкулитов в ревматологии базируется на трех последовательных этапах диагностики с определением калибра пораженных сосудов, особенностей патоморфологии сосудистой стенки и ведущих иммунопатологических признаков [14]. Такой подход возможен в связи с доступностью для оценки системных иммунологических сдвигов (исследование периферической крови, сыворотки) и пораженных периферических сосудов (биопсия). Для васкулитов с поражением ЦНС аналогичная классификация не разработана, так как во многих случаях невозможно получить прижизненные диагностические доказательства.

Как было видно из приведенной выше классификации церебральных васкулитов (см. табл. 1), ис-

пользуется несколько критериев категоризации, например особенности патогенеза, патоморфологические черты, размер и локализация пораженных сосудов. Клиническое использование этих классификаций в случаях преимущественного или изолированного поражения сосудов головного мозга на этапе диагностики затруднительно.

В соответствии с МКБ-10 выделяют *идиопатический ангиит ЦНС* (ИА ЦНС), предполагающий отсутствие известных причин заболевания (этиологических факторов). Использование этого нозологического термина имеет практические ограничения, поскольку требует зачастую невыполнимого исключения многочисленных вторичных васкулитов/ангиитов. Кроме того, в публикациях приводятся различные патоморфологические характеристики идиопатического ангиита ЦНС, что свидетельствует как о возможной его гетерогенности, так и о недостатках диагностических критериев.

С точки зрения современной клинической неврологии более целесообразной представляется другая формулировка диагноза: *изолированный церебральный (цереброспинальный) васкулит или изолированный ангиит ЦНС*. Это определение подразумевает отсутствие проявлений васкулита любой другой локализации, но при этом не исключает вторичного характера процесса (наличия этиологических факторов, которые потенциально могут вызывать васкулит). На обоснованность такой позиции указывают данные ряда исследований [6, 8]. Изолированный ангиит ЦНС встречается редко и патоморфологически представляет собой сегментарный гранулематозный ангиит исключительно в пределах сосудов ЦНС. В типичных случаях поражаются артерии мелкого и среднего калибра, но иногда вовлечены вены головного мозга и оболочек [6]. Заболевание может быть инициировано разными триггерами и в большинстве случаев считается Т-клеточно-опосредованным. Тем не менее не исключена его гетерогенность, поскольку воспаление не всегда сопровождается гранулематозом и наблюдается поражение разных сосудов, что может быть обусловлено разными аутоантигенами, вовлеченными в иммунопатологический процесс [8].

Изолированные ангииты ЦНС могут быть вторичными, на фоне системного или органоспецифического заболевания. Из инфекционных церебральных васкулитов наиболее хорошо изучены менингovasкулярные формы третичного сифилиса. Известен также артериит Хюбнера, который поражает преимущественно средние и крупные сосуды, поражение тканей в зоне васкулита имеет специфические для данной инфекции черты; характерны фокальные стенозы и окклюзии с развитием ишемических инсультов. Васкулиты ЦНС, ассоциированные с вирусными инфекциями, чаще проявляются панартериитом с преимущественным поражением меди

сосудистой стенки. Эти васкулиты демонстрируют черты смешанного Т- и В-клеточно-опосредованного иммунопатологического процесса с ведущей ролью интерферона-гамма в развитии воспаления сосудистой стенки [10, 23]. Васкулиты ЦНС при коллагенозах включают поражение сосудов при системной красной волчанке (СКВ), узелковом полиартериите, синдроме Шегрена и ревматоидном артрите [18]. При СКВ страдают главным образом мелкие артерии (с диаметром <2 мм), и частота волчаночных церебральных васкулитов невысока — от 6 до 13% по данным аутопсий. Более частыми причинами ишемических инсультов при СКВ считают вторичный антифосфолипидный синдром, церебральную ангиопатию вследствие артериальной гипертензии и кардиоэмболические осложнения [16]. Волчаночный васкулит иногда поражает более крупные артерии с формированием трансмурального ангиита и аневризм. Такой васкулит может осложняться ишемическим или геморрагическим инсультом. При узелковом полиартериите развивается фибриноидный некроз сосудистой стенки и также характерно образование аневризм, следствием чего являются осложнения в виде инсультов у 12% больных [4]. Васкулиты ЦНС, ассоциированные с лекарственной зависимостью, встречаются при злоупотреблении симпатомиметиками и их производными: эфедрином, метамфетамином, а также героином, кокаином и фенилпропаноламином. Патоморфологические изменения сходны с узелковым полиартериитом. Паранеопластические васкулиты наиболее изучены при лимфомах ходжкинского и неходжкинского типов. Их описывают с высокой частотой — у 25% больных, особенно на поздних стадиях лимфопролиферативного процесса, нередко осложнения в виде геморрагических инсультов, а также картина объемного образования и вовлечение спинного мозга. Паранеопластические васкулиты имеют патоморфологические черты идиопатического ангиита ЦНС.

Систематизация изолированных ангиитов ЦНС представлена ниже.

1. Изолированный ангиит ЦНС. Синонимы: идиопатический ангиит ЦНС (IACNS); первичный ангиит ЦНС (PACNS).

2. Вторичные изолированные церебральные васкулиты:

2.1. Инфекционные: туберкулез, сифилис, боррелиоз, токсоплазмоз, ВИЧ и другие вирусы) с системными или органоспецифическими проявлениями соответствующей инфекции (преимущественно не васкулита).

2.2. Вирус-индуцированные: HSV, CMV, VZV, EBV, HHV6, гепатиты В, С — без системных клинических проявлений соответствующей инфекции.

2.3. Васкулиты при системных заболеваниях (СКВ, синдромы Шегрена, Чарг-Штраусса, узелко-

вый полиартериит, гранулематоз Вегенера, болезнь Бехчета, саркоидоз).

2.4. Лекарственные/токсические: цитостатики, амфетамины, эфедрин, кокаин, героин.

2.5. Ассоциированные с неопластическим процессом: лимфомы, лейкемии, множественные метастазы.

Предлагаемая систематизация составлена с учетом этапов клинической диагностики. На первом этапе используется принцип топического диагноза (изолированный, церебральный процесс) с последующим уточнением этиологии (первичный или вторичный процесс). При этом важно еще раз подчеркнуть, что в ряде случаев вторичные церебральные васкулиты могут проявляться как изолированные, а именно — без одновременных признаков *васкулита другой локализации*; без *клинических проявлений другой локализации*, свойственных этиологическому фактору (менингovasкулярный сифилис, нейроборрелиоз, гепатит С); при *вирус-индуцированных васкулитах* вирусная инфекция может служить лишь *триггером аутоиммунного процесса*, а в ряде случаев провоцировать рецидивы (герпетические вирусы).

Клинические проявления изолированного ангиита ЦНС

Во многих исследованиях отмечено, что заболевание чаще развивается у женщин в возрасте 35—50 лет. В наших наблюдениях женщины составили большинство: 20 из 22 случаев (90,9%). Возраст на момент начальных симптомов варьировал от 23 до 53 лет.

Вероятный диагноз изолированного ангиита ЦНС основывается на клинических проявлениях, предполагающих многоочаговый сосудистый и воспалительный характер поражения головного мозга и, в более редких случаях, спинного мозга. Семиология васкулитов зависит от многих факторов, включая локализацию процесса, особенности патоморфологии и патогенеза. Выраженность клинических проявлений церебральных васкулитов варьирует от минимальных до угрожающих жизни. Головная боль является частым начальным симптомом и при некоторых формах васкулитов доминирует. Частота головной боли в наших наблюдениях — 90,9%. Другое частое проявление васкулита — повторяющиеся инсультоподобные эпизоды. Среди обследованных нами пациентов эпизоды острого развития неврологической дисфункции, включая характерные для инсультов паттерны, наблюдались в 16 (72,7%) случаев. Разные васкулиты могут существенно отличаться по частоте развития инсультов, а также по другим сопутствующим симптомам.

Поражение крупных сосудов (главным образом артерий) с сегментарными стенозами приводит к развитию территориальных ишемических инсуль-

тов, которые могут сопровождаться геморрагической трансформацией. Иногда развиваются паренхиматозные и/или субарахноидальные кровоизлияния. В основе геморрагических событий могут лежать трансмуральные сегментарные некрозы стенок сосудов. Отличительными чертами инсультов вследствие васкулита могут быть демографические особенности, например молодой возраст, отсутствие классических факторов риска цереброваскулярной болезни (признаки атеросклероза, артериальная гипертензия и ряд других), а также множественность инсультоподобных эпизодов неврологической дисфункции, особенно не соответствующих классической топической локализации тромбоземболических инсультов. Такое «каскадное» развитие повторных инсультов со ступенчатой нарастающей неврологической дисфункцией характерно для тяжелого течения гранулематозных и некротизирующих васкулитов с высокой активностью патологического процесса.

При изолированных ангиитах ЦНС с поражением артерий среднего калибра повторные ишемические инсульты чаще бывают лакунарными и развиваются в известных зонах кровоснабжения перфорантных артерий или в зонах смежного кровообращения. В соответствии с локализацией некоторые лакунарные инсульты могут развиваться бессимптомно.

Наиболее трудной для диагностики является группа изолированных васкулитов, поражающих мелкие сосуды (артериолы, а иногда капилляры, вены и мелкие вены). Именно «венозная составляющая» сближает семиологию этих васкулитов с многоочаговыми воспалительными заболеваниями, включая рассеянный склероз и др. По данным литературы и собственных наблюдений, в этой группе также преобладают женщины, наиболее характерным возрастом считается четвертое-пятое десятилетия жизни, хотя встречаются случаи более раннего развития заболевания. Эпизоды неврологического дефицита, развивающиеся остро или подостро, трудно определить как характерные «сосудистые паттерны». Наиболее часто встречаются цефалгии (от умеренных до выраженных и атипичных по длительности, менингеальному или гипертензионному компоненту), невралгии зрительного и других черепных нервов, вестибулярный синдром в сочетании с церебеллярной атаксией, пирамидные расстройства, дисфазия или дизартрия, возможны эпилептические припадки. Типичным также считается течение с повторными инсультоподобными эпизодами и ступенчатой нарастающей неврологической дисфункцией. Несмотря на тяжелые проявления, заболевание иногда может протекать монофазно, с хорошим восстановлением функций и благоприятным прогнозом. Эту форму обозначают термином *доброкачественная ангиопатия ЦНС* [7].

Таблица 2. Диагностически значимые клинические проявления изолированных ангиитов ЦНС

| Симптомы и синдромы | Диагностическая значимость |
|---|----------------------------|
| Головные боли, особенно длительные, атипичные, с менингеальными или гипертензионными проявлениями, с определяемыми сроками начала | +++ |
| Повторные территориальные ишемические инсульты, особенно с «неэмболическим паттерном» локализации и отсутствием факторов риска (атеросклероз, артериальная гипертензия, аритмии, сахарный диабет, протромботические состояния и др.), реже с геморрагической трансформацией | +++ |
| Эпилептические припадки с началом в возрасте старше 30—35 лет и при отсутствии других известных причин симптоматической эпилепсии (например, опухоли) | ++ |
| Транзиторные эпизоды общемозговой дисфункции / энцефалопатии (общемозговые симптомы, дезориентированность, заторможенность, нарушения поведения) | ++ |
| Очаговый или мультифокальный неврологический дефицит (обусловлен ишемией или микрогеморрагиями): | |
| невропатия зрительного нерва | ++ |
| дисфазия или дизартрия | + |
| невропатии других черепных нервов | + |
| пирамидный или сенсорный гемисиндром | + |
| мозжечковая атаксия | + |
| Ступенеобразно прогрессирующий синдром мультифокальной (преимущественно подкорковой) неврологической дисфункции, включающей когнитивные нарушения, нарушения иннервации зрения (нарушение слежения, укорочение саккад), псевдобульбарный синдром, двустороннюю пирамидно-экстрапирамидную дисфункцию с нарушением походки, тазовые расстройства | ++ |
| Миелопатия | + |

Примечание. В этой таблице и далее диагностическая значимость условно оценивается как умеренная (+), высокая (++) и очень высокая (+++) на основании либо чувствительности (частоты), либо специфичности признака, либо по их совокупности.

В табл. 2 представлены наиболее часто встречающиеся клинические проявления церебральных ангиитов, которые могут служить исходными диагностическими параметрами.

Методы нейровизуализации при изолированном ангиите ЦНС

С точки зрения специфичности наиболее значимым методом лучевой диагностики церебральных васкулитов является цифровая субтракционная рентгеновская ангиография. Внутривенное введение рентгеновского контрастного вещества позволяет получить внутрисосудистое контрастирование и визуализировать субстрат болезни — изменение внутренних контуров и просвета сосудов. Типичный паттерн васкулита при ангиографии — множественные сегментарные сужения сосудов в виде «чечок». Характерными, но редко визуализируемыми признаками являются множественные аневризматические расширения. Ограничения ангиографии связаны с ее невысокой чувствительностью, что обусловлено возможностью визуализировать только сосуды крупного и среднего диаметра. Васкулит мелких артерий и вен остается за пределами разрешающей способности метода. Лишь у 40—70% пациентов с доказанным по результатам биопсии церебральным васкулитом регистрируются ангиографические изменения, причем в половине случаев они могут иметь неспецифический характер, т.е. не выявлять паттерна множественных сегментарных стенозов [9, 13, 25]. В связи с этим диагностическая информативность рентгеновской ангиографии (по

совокупности чувствительности и специфичности) при изолированном ангиите ЦНС может не превышать 20%. Кроме того, большинство авторов указывают на риски, связанные с ангиографией [2, 17]. К наиболее серьезным осложнениям ангиографии относится развитие ишемического инсульта, что обусловлено не только воздействием контрастного вещества, но и связанным с заболеванием состоянием интимы поврежденных сосудов, а также сужением их просвета.

Магнитно-резонансная ангиография (МРА) в режиме TOF (time-of-flight) является неинвазивным методом нейровизуализации и широко применяется для диагностики аномалий развития и другой патологии интракраниальных сосудов. При васкулитах с поражением церебральных артерий крупного и среднего диаметра этот метод в ряде случаев позволяет предположить множественные сегментарные стенозы (рис. 1). Выявляемые изменения отражают особенности кровотока, а не прямую визуализацию стенки сосуда, поэтому считаются косвенными признаками васкулита. Ограничение диагностической значимости МРА, как и рентгеновской ангиографии, обусловлено прежде всего низким разрешением, не позволяющим оптимально визуализировать сосуды среднего и мелкого калибра. Перспективы МРА связывают прежде всего с использованием высокопольных томографов (3Тл и выше).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с использованием стандартных протоколов для исследования головного мозга (T1SE, постконтрастные T1SE, T2SE, FLAIR) регистрирует изменения у 40—

75% больных изолированным церебральным ангиитом [3, 11, 12, 17, 22, 26]. При этом описаны различные паттерны МРТ, выраженность которых в определенной степени отражает клиническую активность болезни. Возможно выявление множественных очагов измененного сигнала в паренхиме мозга с разной степенью накопления контрастного вещества, асимметричных подкорковых инфарктов, изолированного лептоменингеального контрастирования с интактностью паренхимы мозга или, наоборот, диффузного паренхиматозного контрастирования, а также фокального коркового лентовидного усиления сигнала [12, 22, 26]. Иногда выявляются признаки множественных микрогеморрагий. Картина МРТ при изолированном ангиите ЦНС может имитировать демиелинизирующее заболевание или глиому [3, 11, 15]. Именно это разнообразие изменений при церебральном васкулите, их «неспецифичность», сходство с рядом других патологических процессов отражает сложности в выделении нейровизуализационных диагностических критериев.

Наиболее информативна МРТ многоочаговых ишемических и постишемических изменений разной давности при исключении любых других, кроме васкулита, причин сосудистой патологии (см. рис. 1). Иногда только характерное топическое распределение периваскулярных изменений сигнала указывает на поражение мелких артерий головного мозга (рис. 2), также требуя исключения ряда заболеваний и состояний. При этом стандартные протоколы МРТ не позволяют ответить на вопрос, какие именно патоморфологические изменения преобладают в визуализируемых очагах — воспаление, демиелинизация, глиоз или комплекс постишемических изменений (см. рис. 2). Наши наблюдения согласуются с позицией исследователей, которые выделяют доброкачественную форму идиопатического ангиита ЦНС (BACNS), или доброкачественную ангиопатию [7]. В этих случаях заболевание имеет короткий период активности с последующей спонтанной ремиссией, т.е. монофазное течение (рис. 3). Иногда активность процесса возобновляется, однако это

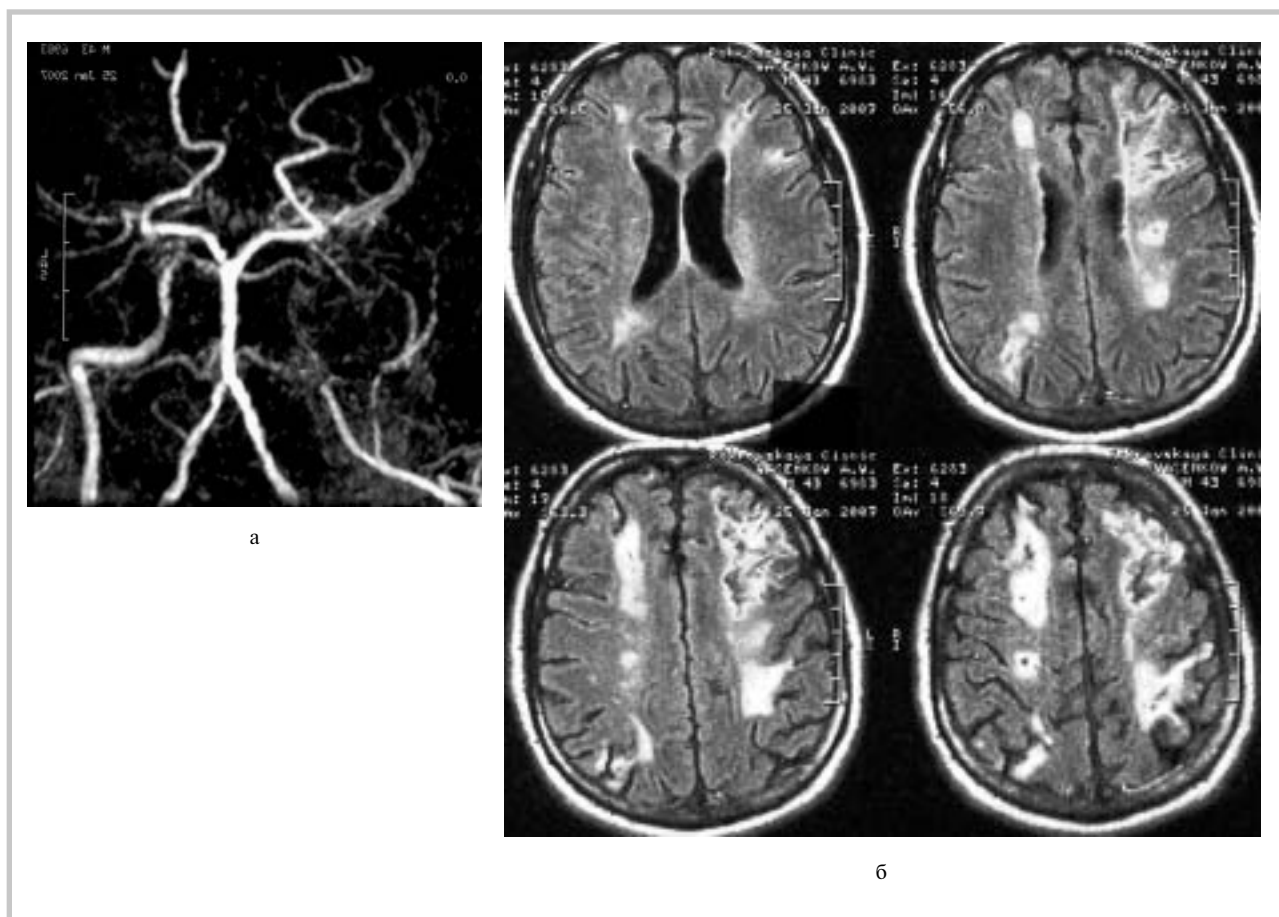


Рис. 1. Идиопатический церебральный ангиит у мужчины 53 лет.

Повторные инсультоподобные эпизоды и стойкий неврологический дефицит в виде когнитивных нарушений, псевдобульбарного синдрома, двусторонних пирамидно-экстрапирамидных расстройств.

а — МРА выявляет выраженную неравномерность кровотока во всех визуализируемых сосудах виллизиева круга, что является косвенным признаком множественных сегментарных стенозов; б — FLAIR-изображения в аксиальной плоскости демонстрируют множественные двусторонние корково-подкорковые постишемические изменения с глиозно-кистозной трансформацией в зонах кровоснабжения средних мозговых артерий и глубоких перфорантных артерий.

Таблица 3. Диагностически значимые изменения МРТ при изолированных ангиитах ЦНС

| Показатель | Диагностическая значимость |
|--|----------------------------|
| TOF-MRA (до контрастирования) — косвенные признаки сегментарных стенозов артерий крупного/среднего диаметра | +++ |
| <i>Непрямые визуализационные признаки васкулита (изменения в периваскулярной паренхиме мозга или в бассейнах кровоснабжения)</i> | |
| Выявление ишемии: T2 + DWI | ++ |
| Выявление ишемии: изображения, взвешенные по перфузии | ++ |
| Динамическое SWI с болюсным контрастированием: T2* (GRE)-взвешенные эхопланарные изображения (EPI) | ++ |
| <i>Прямая визуализация изменений сосудистой стенки</i> | |
| T1SE + постконтрастная T1SE высокого разрешения (например, в 3D SPGR) с подавлением сигнала от жира и компенсацией кровотока (после выявления зоны ишемии), особенно перпендикулярно пораженному сегменту сосуда в зоне интереса/прицельная (при выявлении зоны ишемии или соответствующих изменений на TOF-MRA) | +++ |

Примечание. Приведенные в таблице некоторые импульсные последовательности (SWI и др.) могут иметь различные обозначения на разных МР-аппаратах

Таблица 4. Диагностически значимые лабораторные показатели при изолированных ангиитах ЦНС

| Лабораторный показатель | Диагностическая значимость |
|---|----------------------------|
| <i>Периферическая кровь, сыворотка</i> | |
| Повышенная СОЭ | ++ |
| Повышенные титры антинейтрофильных антител (p-ANCA, c-ANCA) | + |
| Повышенные титры антинуклеарных антител | + |
| Повышенные титры антиэндотелиальных антител (HUVEC, RATEC) | ++ |
| <i>ЦСЖ</i> | |
| Мононуклеарный плеоцитоз (особенно при отсутствии олигоклональных IgG) | +++ |
| Интраклеточный иммунный ответ (повышенная концентрация свободных легких цепей IgG, олигоклональные IgG) | + |

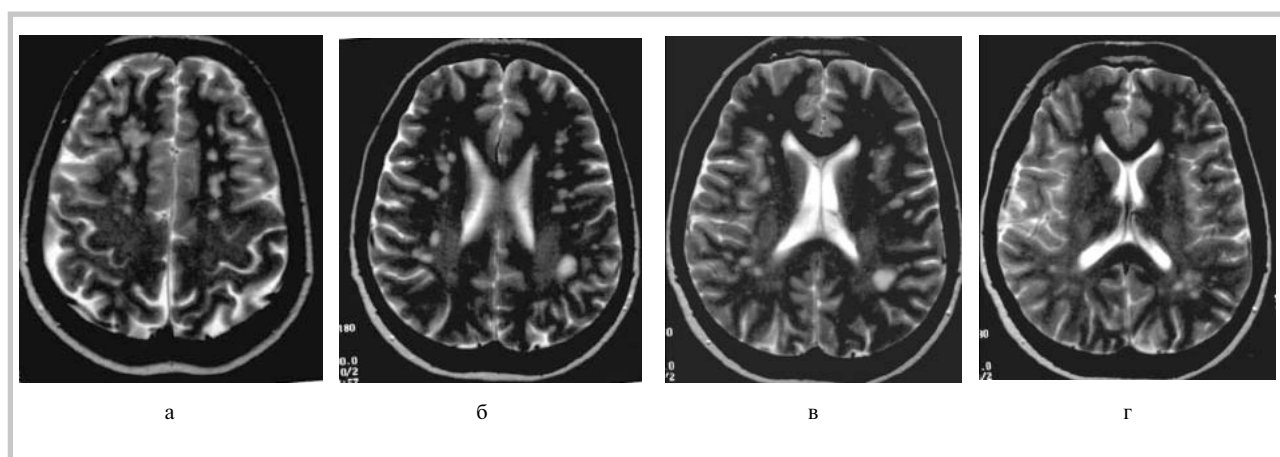


Рис. 2. Изолированный церебральный ангиит, доброкачественный вариант (BACNS) у женщины 43 лет.

Головные боли, невралгия правого зрительного нерва, катамнез 12 лет.

а — суправентрикулярный уровень: многочисленные округлые очаги в белом веществе; б — паравентрикулярные (в зонах смежного кровообращения) очаги, вытянутые вдоль фронто-окципитальной оси в виде «нити бус» (отличие от рассеянного склероза); в — преимущественно округлые очаги в глубоком белом веществе, некоторые — подкорковые, но без вовлечения U-волокон (отличие от рассеянного склероза); г — «кластеры» — групповое расположение очагов в проекции заднего рога левого желудочка. Отсутствие на всех срезах субэпендимальных (перивентрикулярных) очагов (отличие от рассеянного склероза).

может не сопровождаться появлением или усилением симптомов (рис. 4).

Термин «ангиопатия», возможно, отражает не отсутствие васкулита, а трудность верификации воспаления сосудистой стенки, если оно минималь-

но по выраженности и распространенности. Именно в этих случаях, при доброкачественном течении выполнение биопсии (лептоменингеальных сосудов или сосудов паренхимы мозга) с клинической точки зрения представляется необоснованным. Во-пер-

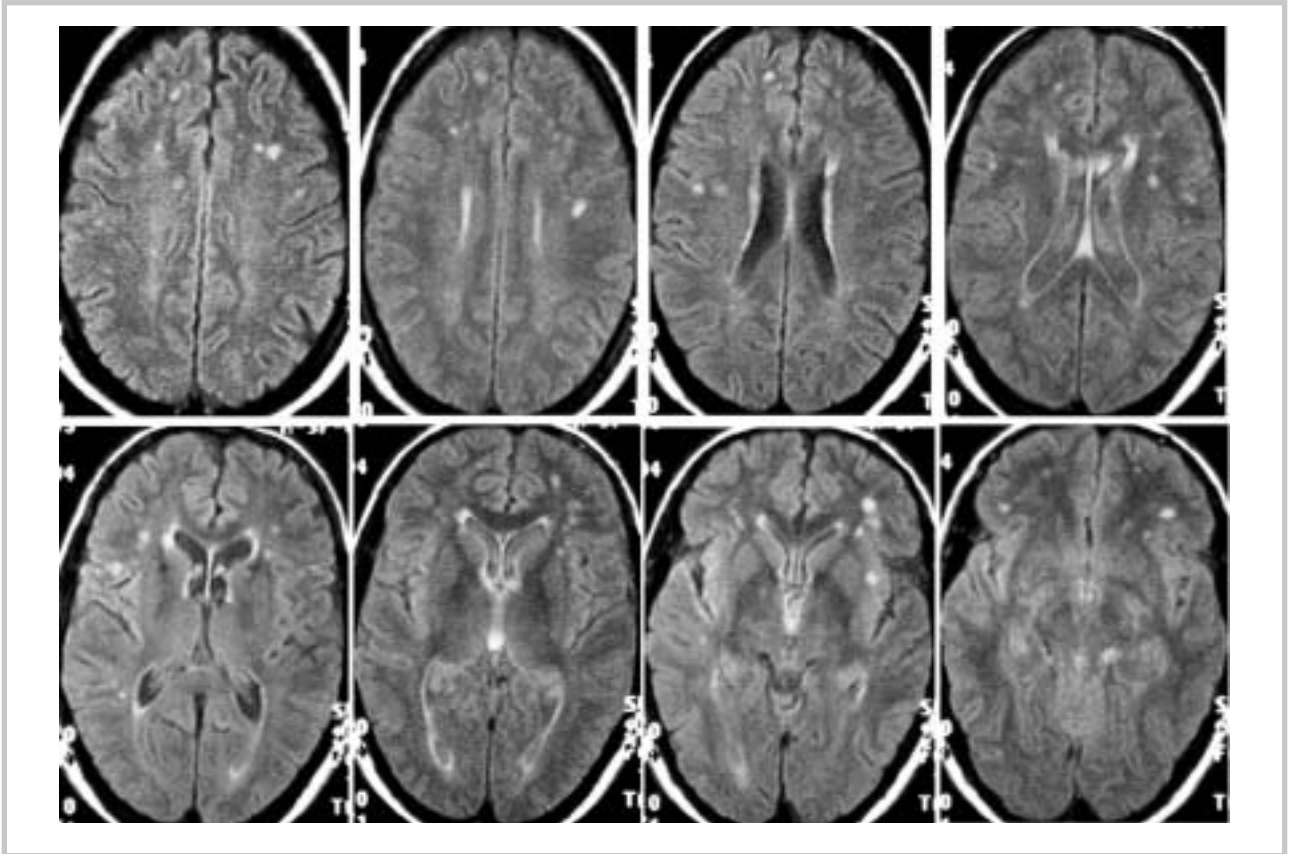


Рис. 3. Изолированный церебральный ангиит (токсический) у женщины 53 лет с неходжкинской лимфомой, эндолюмбальным введением цитостатиков.

Подострое развитие головокружения, диплопии, шаткости. МРТ — многоочаговое поражение белого вещества. Регресс симптомов и большинства МРТ-очагов в течение 6 мес. Катамнез 1,5 года, последующая аутопсия.

вых, чрезвычайно трудно выбрать участок для информативной биопсии: даже при гигантоклеточном височном артериите, который имеет хорошо очерченную клиническую картину, а височная артерия доступна для исследования, во избежание ложноотрицательных результатов рекомендуемый размер биоптата составляет не менее 3 см [18]. Во-вторых, верификация диагноза мало влияет на выбор терапии при доброкачественных формах ангиита. В-третьих, риск инвазивной процедуры превышает возможную диагностическую пользу. Вышеперечисленные обстоятельства требуют оптимизации диагностических алгоритмов при изолированных ангиитах ЦНС, особенно при поражении мелких сосудов. Наиболее перспективным представляется применение расширенных протоколов МРТ, особенно с учетом возможностей высокопольной МРТ, а также новых импульсных последовательностей и специализированных программ с высоким разрешением. Перечень и возможная значимость МРТ-семиотики при церебральных васкулитах представлена в табл. 3. Возможна прямая визуализация измененного сигнала от утолщенной стенки сосуда (стенки нормальной толщины, как правило, не ви-

зуализируются на аппаратах с напряженностью поля 3Тл). Однако этот признак наблюдается редко, характеризует процесс в относительно крупных сосудах и в совокупности с признаками стенозов на МРА не является прямым доказательством васкулита, поскольку субстрат измененной сосудистой стенки неизвестен. Постконтрастные T1SE при выполнении программ МРТ высокого разрешения в зоне интереса (например, 3DSPGR) могут визуализировать не только утолщение сосудистой стенки, но и накопление в ней контрастного вещества. Этот признак считается единственным прямым доказательством воспалительного процесса именно в стенке сосуда, т.е. верифицирует васкулит. Используемые сегодня импульсные последовательности могут быть более информативными в будущем, при исследовании на высокопольных аппаратах и с новыми возможностями постпроцессинга изображений, такими, например, как анализ текстуры очагов (texture analysis). Другие непрямые доказательства васкулита могут быть получены намного чаще и используют такие критерии, как признаки ишемии [21] при отсутствии значимого атеросклероза и артериальной гипертензии; распределение зон ишемии, не харак-

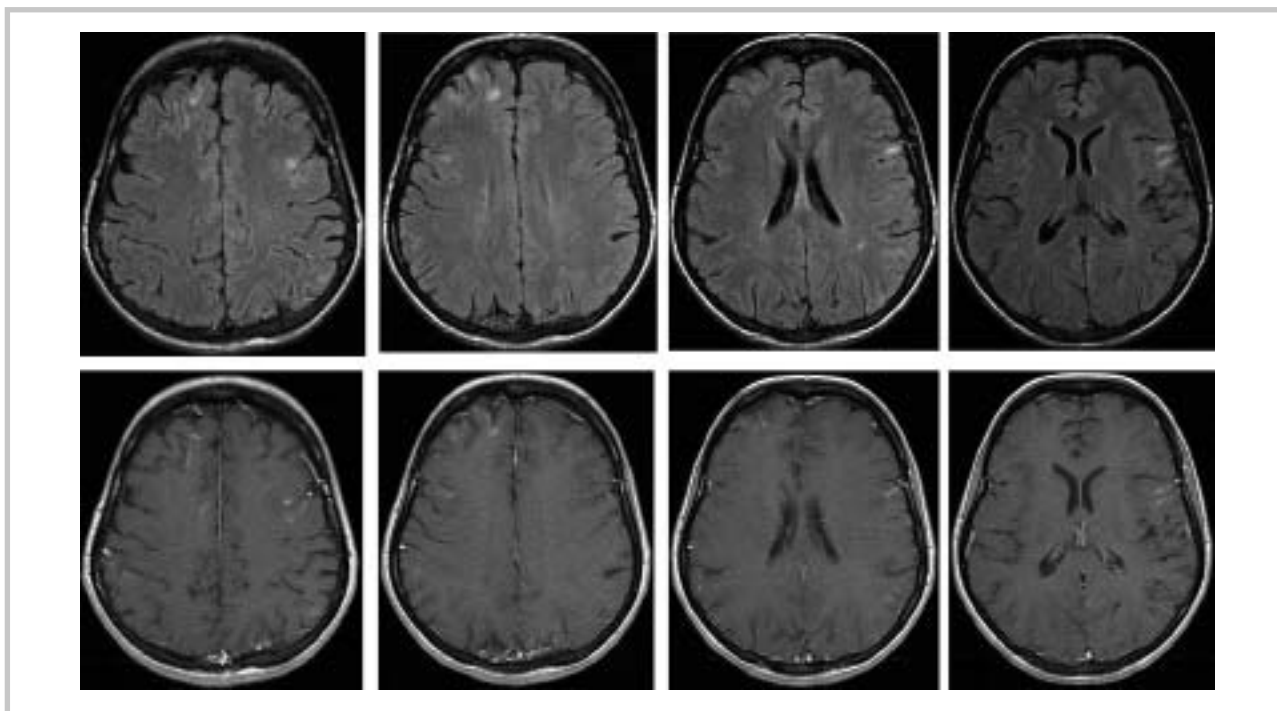


Рис. 4. Идиопатический церебральный ангиит у женщины 24 лет.

Эпизодические головные боли, простые парциальные и вторично-генерализованные эпилептические припадки, катамнез 4 года. МРТ головного мозга, импульсная последовательность FLAIR (верхний ряд) выявляет двусторонние подкорковые и корково-подкорковые (округлые и линейные) участки гиперинтенсивного сигнала в лобных, теменных и височных долях без динамики на протяжении 1 года. Постконтрастные T1SE-изображения (нижний ряд) демонстрируют накопление контрастного вещества в большинстве очагов через 1 год от начала заболевания (два исследования в предшествующий год не выявили контрастирующих очагов).

терное для тромбоэмболических паттернов, и ряд других.

Лабораторные показатели при изолированном ангиите ЦНС

Изменения показателей крови отражают системное воспаление и поэтому не характерны для изолированного поражения мозговых сосудов. Однако в ряде случаев можно наблюдать повышенную СОЭ (до 35–40 мм/ч) при повторных анализах (в 13,6% наших наблюдений), редко — повышение С-реактивного белка, антинейтрофильных антител (p-ANCA, c-ANCA), антинуклеарных антител. Определение антиэндотелиальных антител (HUVES — к эндотелию крупных сосудов, RATEC — мелких) используют в лабораторной диагностике воспаления сосудов. По нашим данным, в 10 из 14 случаев вероятного изолированного церебрального ангиита в сыворотке крови выявлено умеренное повышение титров антител к HUVES — от 1:40 до 1:160 (при верхней границе нормы 1:20). Этот показатель свидетельствует об иммунопатологическом процессе с вовлечением эндотелия сосудов, и оценка его чувствительности и специфичности в комплексной диагностике изолированных ангиитов ЦНС представляется перспективной.

Изменения в ЦСЖ наблюдают у 80–90% больных с верифицированным биопсией диагнозом изолированного ангиита ЦНС. Они включают мононуклеарный плеоцитоз до 80 мм³, а также повышение уровня белка до 1,7 г/л [5, 18–20]. Повышенное содержание клеток в ЦСЖ является одним из немногочисленных прямых лабораторных признаков воспаления в пределах ЦНС при отсутствии биопсии, что очень важно для диагностики васкулитов. Иногда описывают наличие олигоклональных иммуноглобулинов (IgG) в ЦСЖ при церебральных васкулитах, что также является прямым свидетельством воспалительного иммунопатологического процесса. Однако частота этого феномена составляет менее 15%, что не позволяет считать его значимым диагностическим показателем. У обследованных нами пациентов с вероятным изолированным церебральным васкулитом олигоклональные IgG в ЦСЖ выявлены в 18,8% случаев (3 из 16 больных) и повышенная концентрация свободных легких цепей Ig в 13,6% случаев (3 из 22 больных).

Интерпретация положительного интратекального синтеза олигоклональных IgG в индивидуальных случаях сложна в связи с его высокой информативностью в диагностике рассеянного склероза и трудностями дифференциальной диагностики этих

двух состояний. Лабораторные показатели, имеющие потенциальную значимость в диагностике изолированных ангиитов ЦНС, суммированы в табл. 4.

Важное значение различные лабораторные показатели приобретают при исключении вторичного характера процесса. При вторичных церебральных васкулитах, связанных с системными заболеваниями, диагностика собственно церебрального васкулита должна быть подтверждена диагнозом основного заболевания. При СКВ лабораторным подтверждением диагноза является наличие антинуклеарных антител и антител к двуспиральной ДНК. При саркоидозе выявляют медиастинальную лимфоаденопатию и повышение уровня ангиотензин-конвертирующего фермента, а подтверждение диагноза требует биопсии лимфоузлов или других пораженных тканей. При болезни Бехчета основное значение в диагностике имеет клиническая триада оральных афтозных изъязвлений, генитальных изъязвлений и увеита. При менингovasкулярном сифилисе наряду с частым плеоцитозом в ЦСЖ ведущей является серологическая диагностика. При васкулитах, ассоциированных с вирусной инфекцией, диагностическое значение может иметь выявление генетического материала возбудителя в ЦСЖ, особенно с использованием количественных методов ПЦР-диагностики, в совокупности с серологическими тестами: наличием в сыворотке высоких титров антител к соответствующим вирусам.

Обсуждение

Единых критериев и алгоритмов диагностики церебральных васкулитов, включая изолированный ангиит ЦНС, не существует.

Вероятный диагноз изолированного ангиита ЦНС предложено устанавливать при наличии головных болей или мультифокального неврологического дефицита на протяжении 3 мес, изменений в ЦСЖ на ангиограммах церебральных сосудов в виде

чередующихся сегментарных стенозов и эктазий (в виде «нитки бус») при исключении других заболеваний [5].

Достоверный диагноз изолированного ангиита ЦНС требует биопсии, которая выявляет в спинальных, лептоменингеальных или корковых церебральных сосудах признаки воспаления, в том числе гранулематозного. Диагностическая чувствительность МРТ-изменений в комбинации с анализом ЦСЖ может достигать 100%, однако следует учитывать, что специфичность выявляемых изменений существенно ниже. Лептоменингеальная биопсия рекомендуется во всех случаях клинического подозрения на изолированный ангиит ЦНС при отрицательных данных артериографии, особенно при наличии плеоцитоза и повышения уровня белка в ЦСЖ [20].

Тем не менее существующие критерии диагностики изолированного ангиита ЦНС не всегда могут быть применимы в клинической практике. Одна из проблем, которая привлекает внимание исследователей, — увеличение частоты доброкачественных форм церебральных ангиитов/ангиопатий, которые отличаются мягкими проявлениями неврологической дисфункции и в большинстве случаев нормальным составом ЦСЖ. Именно эта категория больных не имеет веских, обоснованных клинических показаний для биопсии. Поэтому предлагаемые в качестве диагностически значимых показателей клинические, нейровизуализационные и лабораторные параметры могут быть использованы при обследовании пациентов с изолированными ангиитами ЦНС или при наличии вероятности этого диагноза. По мере накопления верифицированных случаев заболевания появится возможность количественно оценить значимость каждого из параметров или их сочетаний, что будет способствовать своевременной и более точной диагностике церебральных васкулитов, включая клинически «стертые», малосимптомные, доброкачественные формы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Спирин Н.Н., Шипова Е.Г., Пизова Н.В. и др.* Дифференциальная диагностика рассеянного склероза. В кн.: Рассеянный склероз. Под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. М: Реал Тайм 2011; 278—370.
2. *Arawi A., Trobe J.D., Blaivas M., Musch D.C.* Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1999; 53: 858—860.
3. *Berger J.R., Wei T., Wilson D.* Idiopathic granulomatous angiitis of the CNS manifesting as diffuse white matter disease. *Neurology* 1998; 51: 1774—1775.
4. *Bjornsson.* Histopathology of primary vasculitic disorders. In: *Inflammatory diseases of blood vessels*. Eds: G.S. Hoffman C.M. Weyand. Marcel Dekker, NY 2002; 255—265.
5. *Calabrese L.H., Mallek J.A.* Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine* 1988; 67: 20—39.
6. *Calabrese L.H., Ropos T., Gragg L.A., Furlan A.J.* Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach. *Clev Clin J Med* 1992; 59: 293—306.
7. *Calabrese L.H., Gragg L.A., Furlan A.J.* Benign angiopathy: a distinct subset of angiographically defined primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol* 1993; 20: 2046—2050
8. *Calabrese L.H., Duna G.F.* Vasculitis of the central nervous system. In: *Vasculitis*. Eds: G.V. Ball, Jr.L. Bridges. Oxford University Press, NY 2002; 445—459.
9. *Chu C.T., Gray L., Goldstein L.B., Hulette C.M.* Diagnosis of intracranial vasculitis: a multi-disciplinary approach. *J Neuropathol Exper Neurol* 1998; 57: 30—38.
10. *Dal Canto A.J., Virgin H.W.* Animal models of infection-mediated vasculitis. *Curr Opin in Rheumatol* 1999; 11: 17—23.
11. *Ehsan T., Hasan S., Powers J.M., Heiserman J.E.* Serial magnetic resonance imaging in isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1995; 45: 1462—1465.
12. *Greenan T.J., Grossman Goldberg H.I.* Cerebral vasculitis: MR imaging and angiographic correlation. *Radiology* 1992; 182: 65—72.

13. *Harris K.G., Tran D.D., Sickels W.J., Cornell S.H., Yuh W.T.C.* Diagnosing intracranial vasculitis: the roles of MR and angiography. *Am J Neuroradiol* 1994; 15: 317—330.
14. *Jennette J.C., Falk R.J.* Nosology of primary vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 10—16.
15. *Johnson M., Maciunas R., Dutt P., Clinton M.E., Collins R.* Granulomatous angiitis masquerading as a mass lesion. Magnetic resonance imaging and stereotactic findings in a patient with occult Hodgkin's disease. *Surg Neurol* 1989; 31: 49—53.
16. *Jones R., Moreland L.* Vasculitis in primary connective tissue diseases. In: *Vasculitis*. Eds: G.V. Ball, Jr.L. Bridges. Oxford University Press, NY 2002; 385—405.
17. *Küker W.* Cerebral vasculitis: imaging signs revisited. *Neuroradiology* 2007; 49: 471—479.
18. *Minagar A., Ghaemmaghami A.B.* Central nervous system vasculitis. *Adv Clin Neurosci* 2001; 11: 299—313.
19. *Moore P.M.* Neurological manifestations of vasculitis: update on immunopathogenic mechanism and clinical features. *Ann Neurol* 1995; 37: Suppl 1: 131—141.
20. *Moore P.M., Richardson B.* Neurology of the vasculitides and connective tissue diseases. *JNNP* 1998; 65: 10—22.
21. *Moritani T., Hiwatashi A., Shrier D.A. et al.* CNS vasculitis and vasculopathy: efficacy and usefulness of diffusion-weighted echoplanar MR imaging. *Clin Imaging* 2004; 28: 261—270.
22. *Pomper M.G., Miller T.J., Stone J.H., Tidmore W.C., Hellman D.B.* CNS vasculitis in autoimmune disease: MR imaging findings and correlation with angiography. *AJNR* 1999; 20: 75—85.
23. *Presti R.M., Pollock J.L., Dal Canto A.J.* Interferon-gamma regulates acute and latent murine cytomegalovirus infection and chronic disease of the great vessels. *J Exp Med* 1998; 188: 577—588.
24. *Stone J.H., Pomper M.G., Roubenoff R. et al.* Sensitivities of noninvasive tests for central nervous system vasculitis: a comparison of lumbar puncture, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1994; 21: 1277—1282.
25. *Vollmer T.L., Guarnaccia J., Harrington W., Pacia S.V., Petroff O.A.C.* Idiopathic granulomatous angiitis of the central nervous system. Diagnostic challenges. *Arch Neurol* 1993; 50: 925—930.
26. *Wynne P.J., Younger D.S., Khandji A., Silver A.J.* Radiographic features of central nervous system vasculitis. *Neurol Clin* 1997; 15: 779—804.