

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-85-96

УДК 616.126-002-022.6-07

EDN: EOFHDP

**Н.В. Фомина<sup>1,2</sup>, А.Ю. Яковлев<sup>1</sup>, Е.В. Уткина<sup>\*1,3</sup>**<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово, Россия<sup>2</sup> — ГАУЗ Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева, Кемерово, Россия<sup>3</sup> — ГАУЗ Кемеровская городская клиническая больница № 11, Кемерово, Россия

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИКЕ И ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОГО ВАСКУЛИТА ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

**N.V. Fomina<sup>1,2</sup>, A.Yu. Yakovlev<sup>1</sup>, E.V. Utkina<sup>\*1,3</sup>**<sup>1</sup> — Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia<sup>2</sup> — Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia<sup>3</sup> — Kemerovo City Clinical Hospital № 11, Kemerovo, Russia

## Modern Concepts on the Clinic and Diagnosis of Primary Vasculitis of the Central Nervous System

### Резюме

Первичный васкулит центральной нервной системы (ПВЦНС) — редкая форма васкулита неизвестной причины, поражающего сосуды головного, спинного мозга и мозговых оболочек без системного поражения. Установлено, что средний возраст начала заболевания приходится на 50 лет. Клинические проявления зависят от калибра пораженных сосудов. Наиболее частыми начальными симптомами являются головная боль и сосудистые когнитивные нарушения, что связано с поражением сосудов малого калибра. Развитие инсульта и очаговых симптомов взаимосвязано с сосудистыми когнитивными нарушениями и проявляется поражением средних/крупных мозговых артерий. Диагностика ПВЦНС затруднена, так как симптомы васкулита за пределами центральной нервной системы встречаются редко, серологические маркеры воспаления находятся в норме. Анализ спинномозговой жидкости обычно не соответствует норме из-за умеренного неспецифического повышения уровня общего белка или количества лейкоцитов. У 97 % пациентов с ПВЦНС выявляются отклонения от нормы (инфаркты, иногда опухолевидные поражения) по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга. Ангиография имеет низкую чувствительность и низкую специфичность, так как позволяет верифицировать васкулит только средних и крупных церебральных артерий, выявляя сегментарные сужения. Для выявления воспаления кровеносных сосудов, а также для исключения других заболеваний необходимо выполнить биопсию вещества и мягких оболочек мозга.

**Ключевые слова:** первичный васкулит центральной нервной системы, сосудистые когнитивные нарушения, головная боль, нейровизуализация, биопсия

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 27.07.2022 г.

Принята к публикации 02.11.2022 г.

**Для цитирования:** Фомина Н.В., Яковлев А.Ю., Уткина Е.В. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИКЕ И ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОГО ВАСКУЛИТА ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(2): 85-96. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-85-96. EDN: EOFHDP

\*Контакты: Екатерина Владимировна Уткина, e-mail: goll1997.2011@mail.ru

\*Contacts: Ekaterina V. Utkina, e-mail: goll1997.2011@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-3562>

## Abstract

Primary vasculitis of the central nervous system (PACNS) is a rare form of unknown cause vasculitis that affects the vessels of the brain, spinal cord and meninges without systemic damage. It was found that the average age of the onset of the disease was 50 years. Clinical manifestations depend on the caliber of the affected vessels. The most common initial symptoms are headache and vascular cognitive impairment associated with small vessel involvement. The development of stroke and focal symptoms is interrelated with vascular cognitive impairment and manifests as the lesion of the middle/large cerebral arteries. PACNS is difficult to diagnose, since symptoms of vasculitis outside the central nervous system are rare, serologic markers of inflammation are normal. The analysis of cerebrospinal fluid is usually abnormal due to a moderate nonspecific increase in the level of total protein or the number of leukocytes. Deviations from the norm (cerebral infarction, sometimes tumor-like lesions) are detected according to the data of magnetic resonance imaging of the brain in 97% of patients with PACNS. Angiography has low sensitivity and low specificity, since it allows to verify vasculitis of only middle and large cerebral arteries, revealing segmental narrowing. To detect inflammation of the blood vessels, as well as to exclude other diseases, it is necessary to perform a biopsy of the substance and the soft membranes of the brain.

**Key words:** *primary vasculitis of the central nervous system, vascular cognitive impairment, headache, neuroimaging, biopsy*

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 27.07.2022

Accepted for publication on 02.11.2022

**For citation:** Fomina N.V., Yakovlev A.Yu., Utkina E.V. Modern Ideas About the Clinic and Diagnosis of Primary Vasculitis of the Central Nervous System. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(2): 85-96. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-85-96. EDN: EOFHDP

АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ДК — дендритные клетки, МРА — магнитно-резонансная ангиография, МРТ — магнитно-резонансная томография, КТА — компьютерная ангиография, ПВЦНС — первичный изолированный васкулит (ангиит) центральной нервной системы, СОЦВ — синдром обратимой церебральной вазоконстрикции, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ЦАА — церебральная амилоидная ангиопатия, ЦНС — центральная нервная система, ЦСЖ — цереброспинальная жидкость

## Введение

Васкулиты — это гетерогенная группа заболеваний, в основе которой лежит аутоиммунное повреждение сосудов, характеризующихся воспалением, некрозом сосудистой стенки, ее деформацией и склерозом, приводящим к ишемическим изменениям органов и тканей, кровоснабжаемых пораженными сосудами. Группу этих заболеваний относят к числу редких патологий: заболеваемость составляет около 4,2 случая на 100 тыс. населения в год, но при этом отмечается тенденция к их увеличению, распространенности по всему миру. Выделяют первичные (причина возникновения не установлена) и вторичные (проявления инфекционных, онкологических и ревматических заболеваний). В настоящее время в Российской Федерации отсутствует единый реестр ведения таких пациентов [1-9].

Вопросы номенклатуры и классификации васкулитов обсуждались ведущими экспертами на конференциях в Чепел-Хилле, США (Chapel Hill Consensus Conference — CHCC) еще с 1992г. Первая разработанная классификация, в основе которой лежало поражение калибра сосуда, успешно использовалась в течение двух десятилетий. В связи с накоплением новых знаний и открытий в динамически развивающейся ревматологии, возникла необходимость в разработке новой актуальной классификации. На протяжении 2010-2011гг. главными экспертами рассматривались вопросы классификации васкулитов при участии клиницистов (терапевтов, ревматологов, нефрологов, иммунологов) и патологоанатомов, имеющих наибольший опыт диагностики патологии сосудов из более 50 ведущих

медицинских центров Европы, Америки, Австралии, Китая и Японии. Таким образом, наиболее полная новая информация о существующих васкулитах была представлена в номенклатуре васкулитов на международной консенсусной конференции Чепел-Хилл 2012г. (Chapel Hill Consensus Conference — CHCC2012) [5-8]. Номенклатуру Чепел-Хилл ошибочно считают классификацией, так как она не содержит диагностических критериев, в ней отражена информация о всех формах васкулитов, в основе которой лежит диаметр поражаемого сосуда (крупные, средние и мелкие сосуды), этиология и патогенетическая особенность воспалительного процесса, поэтому она достаточно объемна и неудобна для использования в повседневной клинической работе [5-7].

Главная цель создания номенклатуры — возможность разработать единый междисциплинарный подход, систематизировать ранее накопленные сведения о заболеваниях. Основываясь на текущих данных практического использования терминов, представлений об особенностях проявлений заболеваний были пересмотрены наименования и выделены основные категории. Впервые данная современная номенклатура была дополнена новой дополнительной категорией вариабельный васкулит с поражением сосудов любого калибра и типа, в ней выделена категория васкулита единственного органа. В данной категории выделили кожный лейкоцитокластический ангиит, кожный артериит, первичный васкулит центральной нервной системы (ПВЦНС) изолированный аортит (отсутствуют любые признаки, указывающие на возможность ограниченного варианта системного поражения) [5-8].

Ранняя диагностика васкулитов затруднена в связи с неспецифичностью начальных проявлений и множеством схожих с другими заболеваниями (клиническими «масками») симптомов [9, 10]. Для большинства нозологических форм васкулитов не существует специфических лабораторных тестов или методов диагностики серонегативных вариантов васкулитов, поэтому для выявления заболевания рекомендовано использовать биопсию с патоморфологической оценкой биоптата; инструментальные методы диагностики (церебральная ангиография, магнитно-резонансная томография (МРТ), магнитно-резонансная ангиография (МРА) и компьютерная ангиография (КТА), высоко-разрешающая МРТ (HR-MRI) [9, 11].

То, что казалось невозможным несколько лет назад, стало доступным благодаря разработке новых инструментальных методов диагностики, направленных не только на выявление, но и описание течения многих васкулитов (артериит Такаясу, узелковый полиартериит и др.) [10]. Редким, труднодиагностируемым, тяжелым васкулитом единственного органа является первичный васкулит центральной нервной системы (ПВЦНС) [1-4, 8, 9, 12, 13]. Развитие депрессии у пациентов, страдающих ПВЦНС, повышает риск смертности в ближайшие годы и вероятность самоубийств, ухудшает когнитивные функции и качество жизни, снижает функциональную активность, затрудняет процессы реабилитации и восстановления [12-14]. В крупном исследовании Hajj-Ali R.A. et al. (2019) оценивались долгосрочные функциональные возможности, качество жизни и наличие депрессии среди пациентов (n=27), страдающих ПВЦНС в течение 5,5±4,7 лет наблюдения, с использованием индекса активности повседневной жизни (BI) Бартел, Европейского опросника оценки качества жизни (EuroQol) и шкалы оценки здоровья пациента (Patient Health Questionnaire, PHQ-9). В ходе анализа было выявлено, что 19 пациентов из 27 пациентов имели легкую степень инвалидности (70,4%) и 5 пациентов — тяжелую степень инвалидности (18,5%). Из 27 пациентов у 14 пациентов (51,9%) не наблюдалось проблем с самостоятельным передвижением и у 18 (66,7%) с самообслуживанием, у 15 (55,6%) не было ограничений при выполнении повседневной деятельности. Только 8 (29,6%) пациентов в исследуемой группе не испытывали беспокойства, а у 70% отмечались минимальные признаки депрессии [14]. Так, в исследовании С. Salvarani et al. (2015) в течение 29-летнего периода с 1983-2011гг. летальность при ПВЦНС отмечалась у 25 (15%) больных из 163 пациентов. Без лечения ПВЦНС пациенты погибали в течение года, а при очередном обострении риск летальности увеличивался [15].

При ПВЦНС наблюдается поражение сосудов любого калибра головного, редко спинного мозга и их оболочек, без вовлечения в патологический процесс сосудов других органов и систем. В научной медицинской литературе аббревиатура ПВЦНС также используется для обозначения следующих заболеваний: первичный ангиит центральной нервной системы

(ЦНС), изолированный васкулит ЦНС (ангиит) [12, 13, 16-18]. Несмотря на то, что в последнее десятилетие внимание к данной нозологической форме возросло, она по-прежнему остается редким и малоизученным заболеванием.

## Эпидемиология

Вычислить точную распространенность ПВЦНС в популяции трудно, так как не имеется специфической клинической картины, нет установленных серологических маркеров воспаления, а при проведении нейровизуализационных методов диагностики встречаются ложноположительные и/или ложноотрицательные результаты, отсутствуют общепризнанные международные стандарты, позволяющие своевременно диагностировать ПВЦНС [8, 15-20].

ПВЦНС является одним из самых редких васкулитов с предполагаемой частотой заболеваемости 2,4 случая на 1 миллион человек. В 17-летнем исследовании Salvarani C., et al. (2017) патология ПВЦНС встречалась в 64% случаев в группе из 114 пациентов, в сравнении с поражениями ЦНС, обусловленными другими васкулитами или прочими ревматическими заболеваниями [21]. Средний возраст начала заболевания составляет приблизительно 50 лет, но ПВЦНС может возникнуть в любом возрасте [21]. Классически ПВЦНС описывается как заболевание, поражающее мужчин среднего возраста, так Bernstein J.E. et al. (2020) выявили, что ПВЦНС поражает чаще мужчин в возрасте 40-60 лет [21]. В исследовании Sundaram S. et al. (2019) средний возраст 45 пациентов (68,9% мужчины) составил 36 лет [23]. Но по данным исследований Salvarani C. et al. (2017) при ретроспективном анализе когорты из 163 пациентов с ПВЦНС, которые наблюдались в клинике Mayo (Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA) в течение 29 лет, в ней преобладали женщины (n=86, 56%) [21]. Данный васкулит встречается не только у взрослых, но и у детей. Так, в работе Elbers J. et al. (2016) течение ПВЦНС было описано среди мальчиков (62-74%) [24].

## Этиология и патогенез

Причины и механизмы развития ПВЦНС изучены недостаточно, однако уже известно, что воспалению в сосудистой стенке способствуют генетические и инфекционные факторы (вирус ветряной оспы, вирус Эпштейна-Барра, вирус лихорадки Западного Нила, вирус иммунодефицита человека). Данные этиологические факторы играют лишь «триггерную», т.е. провоцирующую роль в развитии этого патологического процесса. К сожалению, генетические факторы, инициирующие начало заболевания, не изучены систематически, не установлены наследственные случаи заболевания, и достоверные причины возникновения ПВЦНС остаются до настоящего времени неясными [1, 8-9, 11-13, 16-20, 24].

Под влиянием этиологических факторов запускаются аутоиммунные патогенетические механизмы

ПВЦНС, которые связаны с активацией иммунной системы и притоком в стенку сосудов активированных макрофагов и Т-лимфоцитов, преимущественно Т-хелперов, главной функцией которых является усиление иммунного ответа. Происходит самоподдерживающийся срыв толерантности к клеткам сосудов и возникает иммунный ответ, направленный против собственных компонентов (аутоантигенов), которые превращаются в мишень для Т-эффекторных клеток, что вызывает повреждение клеток сосудов, содержащих эти аутоантигены. В месте повреждения сосудов обнаруживается множество Т-эффекторных цитокинов, которые определяют функциональную активность клеток сосудов и апоптоз — программируемую клеточную гибель.

В основе развития васкулита лежит нарушение механизмов клеточного иммунитета (развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа). Во многих научных работах описывается перемещение в сосудистую стенку макрофагов и эффекторных Т-лимфоцитов, которые совместно образуют гранулемы (макрофаги, окруженные Т-лимфоцитами). В свою очередь активные макрофаги вызывают деграцию сосудистой стенки, тем самым усиливается провоспалительная активность эндотелия, и происходит гиперплазия и лимфоцитарная инфильтрация клеток эндотелия. Все эти вышеперечисленные патологические изменения ведут к развитию гранулематозного воспаления, а в последующем к развитию некротизирующего васкулита [1, 8-9, 11-13, 16-20, 24]. Интима сосудистой стенки, которая подверглась гиперплазии с последующим фиброзом, приводит к сужению просвета сосуда, к образованию новой сосудистой сети капилляров или окклюзии, что ведет к повреждению сосудистой стенки и кровоизлияниям в окружающие ткани [1, 8-9, 11-13, 16-20, 24].

## Критерии постановки и клиническая картина ПВЦНС

Первые дифференциальные диагностические критерии ПВЦНС были предложены и разработаны для мелких артерий в 1988г. американскими ревматологами Calabrese L. и Mallek J. Для постановки диагноза ПВЦНС необходимо присутствие всех трех нижеперечисленных критериев:

- 1) «наличие неврологического дефицита или психических нарушений, которые невозможно объяснить другими причинами»;
- 2) «наличие характерных ангиографических признаков (чередующиеся участки плавного расширения и сужения артерий) или гистопатологических проявлений в ЦНС»;
- 3) «отсутствие признаков системного васкулита и других заболеваний, которые могут вызвать симптомы или ангиографические признаки васкулита» [1, 8, 25, 26].

В конце XX века Calabrese L., Mallek J. ввели термин «обратимый церебральный вазоконстриктор-

ный синдром» (reversible cerebral vasoconstriction syndrome-RCVS), который имеет схожие клинические и ангиографические (сменяющиеся участки сужения и расширения сосудов) признаки проявления с ПВЦНС. Но в основе лежит идиопатический вазоспазм, а не истинный васкулит внутримозговых сосудов. В отличие от ПВЦНС данный синдром имеет доброкачественное течение и благоприятный прогноз [8, 25, 26].

Необходимо отметить, что введение в клиническую практику метода ангиографии позволило диагностировать и дифференцировать васкулиты в зависимости от размеров пораженного сосуда. В то же время ангиографически позитивны при проведении ангиографии — васкулиты крупных и средних артерий, а васкулиты мелких артерий остаются негативными, верифицировать их удается только при использовании контрастной ангиографии [8, 13, 16, 26].

С 2005-2010гг. при развитии нейровизуализационных методов диагностики (высокоразрешающей МРТ) для верификации васкулитов стало возможно определять воспаление по утолщению и накоплению контраста в стенке артерий.

При анализе информативности МРТ как метода для диагностики ПВЦНС было выявлено, что данный метод не уступает гистологическим методам диагностики по следующим критериям: чувствительность и специфичность (80 и 100 % соответственно) [8, 13, 16, 26].

В 2009г. Birnbaum J. и Hellmann D. предложили выделять достоверный (гистологический анализ образца биопсии ткани) и вероятный ПВЦНС при отсутствии биопсии, определяя признаки васкулита на ангиограмме, в сочетании с аномальными результатами магнитно-резонансной томографии (МРТ) и показателями цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с соответствующими воспалению характеристиками [27].

В современной медицине применяются диагностические критерии определения васкулитов мелких артерий для разного калибра, разработанные 30 лет тому назад группой исследователей под руководством Calabrese L. и Mallek J [25]. ПВЦНС не имеет патогномичной клинической картины. В первом крупнейшем исследовании Sarti C. et al. (2020), предоставляющем подробный обзор всей литературы, доступной по ПВЦНС, авторы обобщили все истории болезни (n=585), опубликованные в базе данных медицинских публикаций Национальной медицинской библиотеки США (2002-2019 гг.) и проанализировали клиническую картину [26]. Было выявлено, что в зависимости от вовлеченных областей мозга ПВЦНС может проявляться самыми разными клиническими симптомами (рис.1). Иногда заболевание может дебютировать эпилептическими приступами [26].

Более того, тяжесть заболевания и скорость прогрессирования могут сильно различаться среди пациентов, что увеличивает неспецифичность клинических проявлений. У большинства пациентов отмечались одновременно несколько симптомов и синдромов [8, 21, 28-31].





Рисунок 1. Основные клинические симптомы ПВЦНС

Figure 1. Main clinical symptoms PVCNS

Клинические симптомы обусловлены различной степенью патологического состояния сосудов головного или спинного мозга, или менингеальных оболочек: сужение их просвета (стеноз или окклюзия); сегментарное уменьшение и расширение сосудов в диаметре; образование аневризм с последующим разрывом сосудистой стенки и кровоизлиянием в прилежащие рядом структуры [8, 13, 16, 17, 26, 28].

Развитие указанной симптоматики зависит от диаметра поражаемого сосуда. Нередко когнитивные нарушения бывают первым проявлением ПВЦНС. Более выраженные когнитивные нарушения характерны для ПВЦНС с вовлечением мелких сосудов [8, 21, 29].

Так, Salvarani C et al. (2017) и de Boysson H. et al. (2017) в своей работе обращают внимание на то, что при васкулите мелких артерий в 67-71% сосудистые когнитивные нарушения выявляются чаще и в 36-47% развиваются клинически тяжелее, чем при поражении крупных или средних артерий. Было выявлено, что сосудистые когнитивные нарушения у пациентов с ПВЦНС прогрессировали в течение месяца, иногда недели [21, 29]. В исследовании Sundaram S. et al. (2021) в ходе обследования 45 пациентов с подозрением на ПВЦНС у 19 пациентов был подтвержден диагноз с помощью метода МРТ визуализации стенки сосудистой высокой разрешением (HRVWI). При оценивании изображений наблюдалось поражение крупных (n=13), средних (n=16) и мелких (n=11) сосудов, а снижение когнитивных способностей отмечалось среди 5 (25%) наблюдаемых пациентов, что считалось неблагоприятным исходом в будущем [32].

У пациентов с ПВЦНС когнитивные нарушения часто сопровождаются психическими и аффективными расстройствами: колебание эмоций, агрессия, раздражительность, неправильная оценка действий окружающих людей и собственных, внезапный отказ от какого-либо вида деятельности, дезориентация в пространстве и времени [33].

В работе de Boysson H. et al. (2017) изучались и сравнивались клинические особенности течения ПВЦНС у 102 пациентов. У 26 (25%) пациентов наблюдалось изолированное поражение мелких сосудов и у 76 (75%) пациентов — поражение средних/крупных сосудов [29]. Выявлено, что ПВЦНС мелких артерий чаще встречается в молодом возрасте (41,5 лет), чем при ПВЦНС средних/крупных сосудов (48,5 лет),  $p = 0,04$  [29]. У 46 (45%) пациентов наблюдалось расстройство речи, у 22 (22%) пациентов — психические расстройства [29].

Отмечено, что при изолированном поражении мелких сосудов, в сравнении с поражением средних/крупных сосудов, преобладали следующие клинические симптомы: эпилептические приступы (n=20; 77%) против (n=16; 21%),  $p < 0,0001$ , дискинезия (n=9; 35%) против (n=7; 9%)  $p = 0,002$ . В свою очередь, при поражении средних/крупных сосудов наблюдалось развитие: у 67 (88%) пациентов очаговый неврологический дефицит: парезы, чувствительные или атрофические нарушения ( $p = 0,0002$ ), у 64 (84%) пациентов инсульт ( $p < 0,0001$ ), у 16 (21%) пациентов бессонница ( $p = 0,03$ ), у 11 (42%) пациентов головокружения ( $p = 0,07$ ) [29]. При поражении сосудов любого диаметра в любом случае возникает головная боль. Поэтому, принимая во внимание, что головная боль (51-65%) является одной из распространенных жалоб среди пациентов в целом и связана со многими неврологическими расстройствами, необходимо учитывать характеристики головной боли, которые могли бы помочь заподозрить ПВЦНС. Головная боль часто описывается исследователями как подострая или хроническая с незаметным началом, тупая, диффузная, иногда перемежающаяся, усиливающаяся со временем, иногда похожая на мигрень, и с широким диапазоном тяжести, обычно от легкой до умеренной [34, 35]. У пациентов, уже страдающих от головной боли, она описывается как отличающаяся от той, которая обычно возникала до этого.

В свою очередь при редко встречающейся опухолевидной форме ПВЦНС (5 %, средний возраст 37 лет), в основе которой лежит поражение мелких артерий, головная боль может быть острой, сильной и сопровождаться рвотой и неврологическими нарушениями (90 % эпилептические припадки) [26, 34, 36]. В основе клинических проявлений лежит отек, оказывающий давление на прилежащие структуры головного мозга. Часто данную форму ПВЦНС принимают за опухоль или лимфому, поэтому своевременная диагностика опухолевидной формы ПВЦНС затруднена. Громоподобная головная боль редко встречается при ПВЦНС, что помогает отличить ее от других неврологических состояний, которые могут имитировать ее клиническую картину, таких как субарахноидальное кровоизлияние или синдром обратимой церебральной вазоконстрикции [25, 26, 34, 37].

По данным Тотолян Н.А. и соавт. (2013), рассматривалась диагностическая значимость клинических проявлений ПВЦНС по следующим категориям — головная боль (особенно длительная, атипичная, с менингеальными или гипертензионными проявлениями, с определяемыми сроками начала их возникновения) — оценивалась как очень высокая значимость (+++); «ступенеобразно прогрессирующий синдром мультифокальной (преимущественно подкорковой) неврологической дисфункции», включающей когнитивные нарушения, нарушения иннервации зрения, псевдобульбарный синдром, двустороннюю пирамидно-экстрапирамидную дисфункцию с нарушением походки, тазовые расстройства — оценивалась как высокая значимость (++) [9].

В клинической практике выделяют редко диагностируемые варианты течения ПВЦНС: изолированный васкулит спинного мозга (часто поражается грудной отдел 5 %), васкулит с картиной кровоизлияния, васкулит с депозитами амилоидного белка [20, 38, 39, 40]. Следует отметить, что в пожилом возрасте (средний возраст 65 лет) в мелких артериях коры головного мозга, в артериях мягкой и паутинной мозговой оболочки при иммунном ответе организма на бета-амилоид происходит накопление данного патологического пептида. У пациентов с данной патологией отмечается высокая распространенность когнитивных нарушений (71 %) и высокий риск развития паренхиматозного кровоизлияния (20 %) [38, 39, 40]. Течение ПВЦНС зависит от калибра пораженного сосуда (табл. 1).

Таблица 1. Течение ПВЦНС в зависимости от калибра пораженного сосуда

Table 1. The course of PPCNS depending on the caliber of the affected vessel

Мелкие артерии / Small arteries	Крупные артерии / Large arteries
Прогрессирующее, долгое тяжелое течение / Progressive, long severe course	Монофазное, с развитием фатального исхода / Monophasic, with the development of a fatality

Так, у 10 % пациентов с ПВЦНС по данным de Boysson H et al. (2018) наблюдалось моментальное неблагоприятное течение заболевания, проявляющегося снижением уровня бодрствования и развитием дыхательных нарушений (одышка) [20].

Редко могут возникнуть общие симптомы, указывающие на системное поражение, такие как лихорадка (14 %), похудание, сыпь, периферическая нейропатия, артрит и ночная потливость выявляются у 20 % пациентов [15, 29]. При наличии таких проявлений следует исключать вторичный характер васкулита ЦНС.

Особенности диагностики

Диагностика строится на описанных выше критериях (Calabrese L. и Mallek J. в 1988 г.) [25]. Независимо от достижений в изучении ПВЦНС постановка диагноза является сложной задачей из-за отсутствия высокочувствительных и специфических диагностических тестов. Проведение лабораторных, нейровизуализационных и гистопатологических методов важно как для подтверждения диагностических предположений ПВЦНС, так и для исключения других состояний, которые могут иметь схожие черты [1, 8-9, 11-13, 16-20, 24].

Лабораторная диагностика

Как правило, в большинстве случаев лабораторные показатели не выходят за пределы референсных значений. В отдельных случаях в общем анализе крови могут обнаруживаться критерии системного воспаления: анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, увеличение показателя СОЭ [33, 41]. У 27-33 % пациентов наблюдается повышение белка острой фазы (С-реактивного белка), отражающее наличие воспалительного процесса в организме [33, 41]. Редко у пациентов в крови регистрируется диагностически незначимое увеличение специфических маркеров: цитоплазматических антител (АНЦА) и антинуклеарного фактора (аутоантител, способных повреждать стенку мелких сосудов) [8, 14, 42].

Цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) отклоняется от нормы у 80-90 % пациентов. Согласно работе Salvarani C. et al. (2015) повышенная концентрация белка наиболее частая лабораторная находка. Так, в группе пациентов (n=101) средняя концентрация белка в спинномозговой жидкости составила 7 г/л (диапазон 1,5-10,3 г/л) [15]. Давление повышается у 50 % пациентов, а повышенное количество лимфоцитов может наблюдаться у 50-80 % [8, 15, 29]. Лимфоцитарный плеоцитоз ЦСЖ умеренный, редко превышает 250 клеток/мкл [8, 14, 15, 29]. Повышенное количество лейкоцитов и наличие нейтрофилов встречаются нечасто и, если они присутствуют, должны предупреждать о возможной инфекции [8, 42, 43].

Так, при ретроспективном анализе Shuster S. et al. (2017) среди 31 пациентов (средний возраст 45,6 лет) диагноз ПВЦНС был установлен у 17 (55 %) пациентов с помощью биопсии и у 14 (45 %) — на основании

МРТ с высоким разрешением. Группа исследователей под руководством Shuster S. et al. (2017) обнаружили, что состав ЦСЖ зависит от диаметра пораженного сосуда. В ходе анализа ЦСЖ прослеживается следующая характерная особенность: при поражении мелких сосудов наблюдается цитоз (16 клеток/мкл) и содержание белка (белок 98 мг/дл), а при поражении средних/крупных сосудов отмечается снижение данных показателей в четыре раза (цитоз 4 клетки/мкл и белок 56 мг/дл) [8, 42].

Данные показатели характеризуют высокую активность патологического процесса и их определение необходимо, чтобы не упустить другие схожие заболевания (инфекционные: вирус ветряной оспы, гепатит С и В, сифилис, вирус иммунодефицита человека, туберкулез; аутоиммунные: системная красная волчанка, ревматоидный артрит; злокачественные новообразование кроветворения), в виду отсутствия специфических маркеров для определения ПВЦНС [8, 14-15, 41-43].

В настоящее время ведется поиск биомаркеров, позволяющих диагностировать ПВЦНС в сыворотке крови и ЦСЖ. Особое внимание нацелено на роль иммунных механизмов (Т и В — клеточный иммунитет, цитокиновый шторм) в развитии воспаления в сосудистой стенке. Имеется ограниченное количество исследований, посвященных роли дендритных клеток (ДК), находящихся в адвентиции и медиі средних и крупных артерий, в различных заболеваниях и патологических состояниях, в которых участвует иммунная система. В норме сосудистая стенка интактна к воздействию иммунной системы (не подвергается уничтожению как чужеродная ткань), но только при «неисправности» ДК, связанной с патологической стимуляцией ДК через Toll-подобные рецепторы. В ходе этого в сосудистой стенке происходит изменение структуры ДК, увеличение их количества, все это активизирует приток в стенку Т-клеток в стенку сосудов по средствам собственных сосудов (*vasa-vasorum*). Кроме этого, в месте повреждения сосуда выявляется большое количество эффекторных цитокинов (кластеры IL-6/IL-17 или IL-12/IFN- $\gamma$ ), которые участвуют в поддержании воспаления на постоянном уровне в сосудистой стенке [44-46].

Но комплексная оценка влияния данных иммунных механизмов (Т-клеточный иммунитет и цитокины) в развитии воспаления у больных ПВЦНС не осуществлялась. Этому новому направлению: сосудистой иммунологии посвящены единичные работы. В свою очередь в работе T. Ruland et al. (2018) проводили оценку Т-клеточной популяции лимфоцитов в образцах крови и ЦСЖ у 2 групп сравнения. Первая группа — это пациенты (n=4) с ПВЦНС с поражением крупных артерий, которым диагноз был поставлен на основании клинических симптомов, результатов церебральной ангиографии и МРТ, и исключении наличия системного поражения. В качестве контрольной группы выступали пациенты (n=4) с идиопатической интракраниальной гипертензией. При анализе полученных образцов крови и ЦСЖ у пациентов с ПВЦНС наблю-

дался сниженный процент содержания CD3+ Т-клеток по сравнению с группой контроля (p = 0,029). Других изменений в популяции Т-клеток не выявлено [47].

В исследовании T. Ruland et al. (2018) определили низкое содержание белка A4-амилоида-бета (APP) в ЦСЖ у пациентов с ПВЦНС. На основании полученных результатов авторы предполагают, что его отсутствие/низкое значение белка в ЦСЖ у пациентов с ПВЦНС (451,44 $\pm$ 196,21 нг/мл) по сравнению с контрольной группой (1513,7 $\pm$ 255,55 нг/мл); t = 5,61, p = 0,0000641, может служить маркером повреждения головного мозга при ПВЦНС [47].

Согласно исследованию Strunk D et al. (2018) изучался клеточный состав ЦСЖ у 18 пациентов с ПВЦНС, который был подтвержден данными биопсии головного мозга (n=4) и церебральной ангиографией (n=14). Было установлено, что увеличение количества лимфоцитов в ЦСЖ коррелирует с результатами биопсии мозга (лимфоцитарной инфильтрацией) [48]. Важно отметить, что авторы сделали следующее предположение: иммунные клетки в ЦСЖ могут характеризовать иммунный процесс в ЦНС. Помимо увеличения уровня лимфоцитов в ЦСЖ у 33 % пациентов определялись антитело-секретирующие плазматические клетки, за счет интратекального синтеза Ig G. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение данного направления, так как для определения патофизиологической роли Т и В — клеточного иммунитета, цитокинов необходимо подтверждать на более крупных когортах пациентов [48].

Перспективным маркером ПВЦНС в ЦСЖ в последнее время рассматривают интерлейкин-17 (IL-17). IL-17 является провоспалительным цитокином и мощным медиатором клеточного иммунитета. Так, в работе Deb-Chatterji M (2019) et al. было зафиксировано, что уровень IL-17, продуцируемого CD4+ Т-клетками в ЦСЖ был повышен у пациентов с ПВЦНС (чувствительность 73 %, специфичность 100 %). Повышенные уровни IL-17 были постоянными у пациентов с активным течением и в ремиссии ПВЦНС, что указывает на то, что показатель IL-17 является более специфическим биомаркером ПВЦНС, чем количество клеток и/или повышение уровня белка в ЦСЖ и имеет решающее значение в патогенезе данного заболевания. Эти результаты, проверенные на более крупных когортах пациентов, позволят в будущем разработать новые терапевтические препараты на основе гуманизированных антител к IL-17 для лечения ПВЦНС [49].

ЦИК обнаруживаются в крови с помощью иммуномагнитной изоляции или проточной цитометрии. Deb-Chatterji M (2019) et al. продемонстрировали, что ЦИК были значительно повышены у пациентов с активным течением ПВЦНС, но снижались при успешном применении иммунодепрессивной терапии. Следовательно, эти результаты потенциально могут способствовать диагностике случаев с отрицательным результатом биопсии и контролировать успешность применения иммуносупрессивного лечения, но необходимы дальнейшие исследования с большим количеством пациентов [49].



## Церебральная ангиография

Многие клиницисты выбирают церебральную ангиографию в качестве первого инструментального метода для диагностики ПВЦНС из-за относительно низкого риска по сравнению с биопсией головного мозга. Ведущим ангиографическим диагностическим критерием для васкулита считается мультифокальный, равномерный или прерывистый стеноз с чередующимися участками дилатации сосудов. Данная визуализационная картина не всегда является специфичной, так как может встречаться при других патологических процессах: при спазме и/или отеке сосудистой стенки, эмболах мозговых сосудов, поэтому для верной постановки диагноза ПВЦНС необходима корреляция с клиническими и лабораторными данными [8, 13, 15-18, 21, 26]. Стоит отметить, что по данным ангиографии характерные типичные изменения для ПВЦНС на ангиограммах выявляются достоверно чаще при поражении сосудов среднего/крупного калибра, чем при поражении мелких сосудов из-за ангиографически низкой способности [8, 13, 15, 16].

Так, в работе Raghavan A. et al. (2019) при сравнении двух методов (церебральная ангиография и биопсия головного мозга) участвовало 128 пациентов (средний возраст 49,8 лет) с ПВЦНС. Установлено, что среди 23 пациентов, имеющих подтвержденный результат биопсии, только 5 (21,74 %) пациентов имели характерную картину для ПВЦНС на ангиограмме. Также при обследовании 70 пациентов с отрицательной биопсией было установлено, что только 46 пациентов имели ангиографические изменения специфичные для ПВЦНС [50].

К недостаткам практического применения данного метода относят высокую инвазивность. Не рекомендуется выполнять данное исследование при заболеваниях почек, так как контрастное вещество оказывает токсическое воздействие. Следовательно, усовершенствование данного метода с повышением качества изображения и разрешающей способности позволит определять воспалительные изменения даже в артериях мелкого диаметра [1, 8-9, 13, 15-17].

## Нейровизуализация

У пациентов с подозрением на ПВЦНС в обязательном порядке применяется оценка изменений вещества головного мозга при МРТ, оценка церебрального кровотока в режиме магнитно-резонансной ангиографии (МРА) и компьютерной ангиографии (КТА), оценка сосудистой стенки с контрастным веществом с помощью высокоразрешающей МРТ (HR-MRI) [1, 8-9, 11, 13, 15-17, 28].

Изменения вещества головного мозга, выявляемые при МРТ неспецифичны и чаще всего регистрируются при поражении средних/крупных артерий. Так, в бассейне пораженной артерии определяются единичные или множественные очаги (гипоинтенсивные в T1 и гиперинтенсивные/гетерогенно измененные в режиме T2 или FLAIR), а при введении контрастного вещества происходит его накопление соответственно

стадии инфаркта мозга. В свою очередь при васкулите мелких сосудов определяются различные варианты: множественные инфаркты головного мозга в обоих полушариях, неправильной формы зоны субкортикального вазогенного отека (гиперинтенсивный в T2 или FLAIR, изоинтенсивный в T1), паренхиматозные кровоизлияния (от 8 до 55 %) [8, 11, 15]. В исследовании Schuster S. et al. (2017) при оценке вещества головного мозга выявили атрофию в корковых и подкорковых структурах, в основе которого лежало трансмуральное воспаление мелких артерий, доказанное по результатам биопсии. Накопление контрастного вещества оболочками головного мозга чаще всего происходит при васкулите мелких сосудов, чем при поражении крупных сосудов (60-77 % против 22-29 %) [8, 42].

Важно отметить, что псевдотуморозная форма ПВЦНС редкая патология (около 15 %) и ее диагностика затруднена. Данная форма при нейровизуализации с контрастированием имитирует другие патологические состояния, такие как злокачественные опухоли, псевдоопухоли или абсцессы головного мозга [8, 12, 15].

По данным Charidimou A. et al. (2017) у 12 % пациентов обнаруживаются опухолевидные очаги при диагностике ПВЦНС [51]. Отличительным нейровизуализационным доказательством A- $\beta$ -связанного ангиита, позволяющим различать церебральную амилоидную ангипатию (ЦАА), является отложение контрастного вещества в мягкой мозговой оболочке с инфильтрационными изменениями или без них (70 % против 7 %) и редкое образование лобарных кровоизлияний (7 % против 62 %) [39]. Согласно проведенному исследованию Salvarani C. et al. (2015) из 149 больных с ПВЦНС инфаркты головного мозга были обнаружены у 80 пациентов (при поражении средних/крупных артерий — 66 %, при поражении мелких артерий — 34 %) [21]. В другом исследовании Schuster S. et al. (2017) при нейровизуализации методом МРТ типичная картина инфарктов головного мозга наблюдалась при поражении средних/крупных артерий (85,7 %), в отличие от поражения мелких сосудов (29,4 %). Следовательно, метод МРТ обладает высокой степенью чувствительности (95-100 %), но имеет низкую специфичность, что требует проводить оценку сосудистого русла в режиме МР-ангиографии [42].

Стоит отметить, что при проведении МРА и КТА на ангиограммах определяются участки равномерного или слегка неравномерного стенозирования, чередующиеся с расширенными сегментами, в одной или нескольких артериях, аномалии сосудов (одиночные или множественные стенозы и/или окклюзии) [8, 11, 13, 15-17].

МРА позволяет комплексно оценивать сосудистую стенку, а КТА точнее идентифицировать степень стеноза и состояние кровотока, а также определять сеть коллатералей. В свою очередь, практическое применение МРА и КТА при поражении мелких сосудов невозможно из-за отсутствия изменений на ангиограммах. Поэтому данные методы имеют низкую специфичность, чем использование традиционной контрастной церебральной ангиографии [8, 30, 42].



Ранние описанные методы не представляют возможным отличить между собой воспалительные и невоспалительные васкулопатии. С целью дифференциальной диагностики ПВЦНС и других/невоспалительных васкулопатий стали применять изучение сосудистой стенки путем ее контрастного усиления до и после при HR-MRI в режиме dark-blood-fat-sat (подавление импульса от жировой ткани и крови), что позволило улучшить визуализацию [8, 12-13, 15-18, 35]. Главным отличительным признаком при ПВЦНС является гладкое, концентрическое и сегментарное утолщение сосудистой стенки с происходящим накоплением контраста и периваскулярным отеком [8, 15, 29, 42]. Noh H. et al. (2016) отметили, что накопление контрастного вещества позволяет диагностировать ПВЦНС на ранней стадии развития патологического процесса, когда контрастная церебральная ангиография неэффективна [30]. Кроме этого, этот феномен позволяет провести дифференциальную диагностику между атеросклерозом, так в отличие от ПВЦНС атеросклеротическая бляшка располагается эксцентрично, наблюдается локальное утолщение сосудистой стенки без признаков периваскулярного отека, а контраст накапливается в зависимости от ее состава (от умеренной до высокой интенсивности) [8, 12-13, 15-18, 35, 42]. Предполагается дальнейшее развитие и повышение разрешающей способности данного метода в клинической практике, что сделает возможным определять воспаление мелких артерий.

## Биопсия головного мозга

На сегодняшний день золотым методом диагностики ПВЦНС остается биопсия головного мозга, но она выявляет диагностические гистопатологические

аномалии только в 50-75 % случаев [13]. Так как церебральная ангиография при поражении мелких артерий неэффективна (дает отрицательные результаты), проведение биопсии головного эффекта является одним из главных методов верификации [14, 15, 25].

Биопсия сосудов головного мозга часто бывает малоинформативна, в 50 % случаев ложноотрицательная, при взятии образца из неповрежденной области из-за фокального и/или сегментарного поражения. Следовательно, единственный полученный отрицательный биопсийный результат не исключает диагноз ПВЦНС. Чтобы снизить частоту ложноотрицательных результатов, используют следующие дополнительные методы: выполнение МРТ с целью поиска аномалии в предполагаемой области поражения, проведение лемптоменингеальной пробы (повышается уровень диагностирования до 87 %). В большинстве случаев биопсию проводят для дифференциального диагноза с такой патологией как системный васкулит (аутоиммунный или инфекционный), невоспалительные васкулопатии (синдром обратимой церебральной вазоконстрикции) или злокачественные новообразования (лимфопролиферативные заболевания) [8, 23, 29].

Морфологически ПВЦНС подразделяется на три наиболее часто встречающихся гистопатологических варианта: гранулематозный васкулит, лимфоцитарный васкулит, некротизирующий васкулит (рис. 2). Могут встречаться смешанные варианты. Гистологические паттерны остаются стабильными с течением времени, что позволяет предположить, что эти паттерны не отражают разные фазы заболевания [12-13, 15-18, 24].

Морфологические изменения при ПВЦНС обнаруживаются в артериях среднего калибра и в артериолах. Редко встречается поражение вен (эндотелий интактен), в единичных случаях определяются изолированное

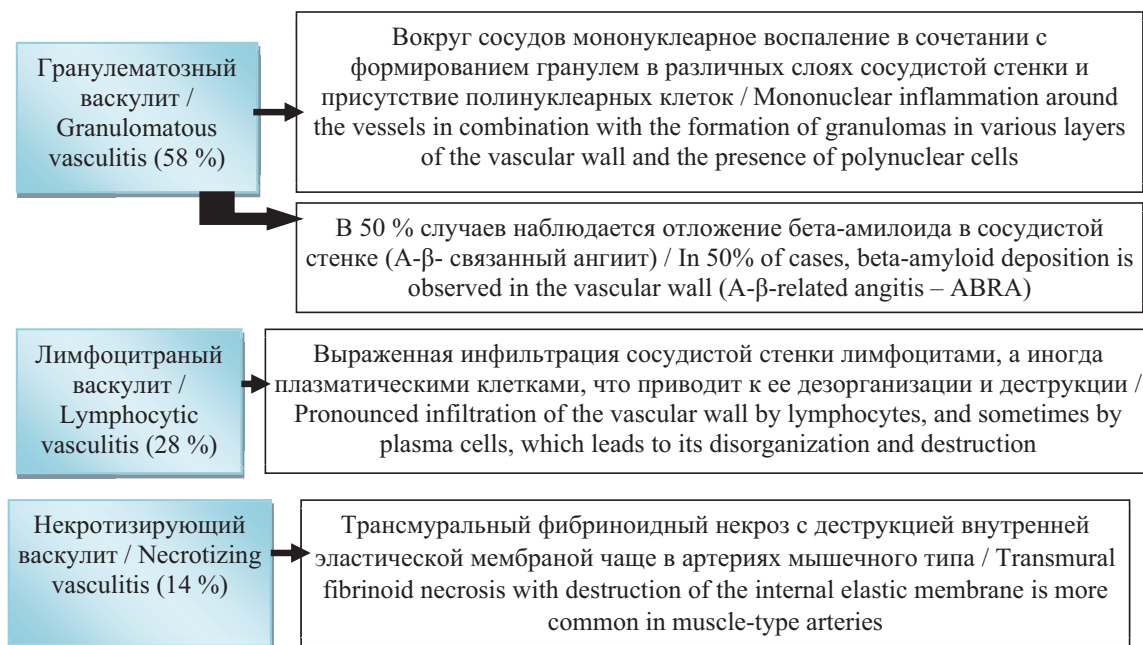


Рисунок 2. Гистопатологические варианты ПВЦНС

Figure 2. Histopathological variants of PVCNS

повреждение вен среднего калибра белого вещества головного мозга [51]. Так, в исследовании Mlakar J et al. (2016) впервые описан клинический случай ПВЦНС гранулематозного воспаления вен (флебит) у 22-летней женщины, проявляющийся острой головной болью. При морфологическом исследовании биоптата была обнаружена васкулоцентрическая мононуклеарная инфильтрация, сопровождающаяся хорошо сформированными гранулемами и/или многоядерными гигантскими клетками через стенку сосуда [8, 52].

Отложение амилоида  $\beta$ -A4 часто наблюдается при гранулематозном васкулите, но не является уникальным для этой формы, поэтому проведение биопсии необходимо для дифференциальной диагностики с церебральной амилоидной ангиопатией (ЦАА). Отличительной гистологической особенностью, позволяющей отличить ЦАА от ПВЦНС является периваскулярная воспалительная реакция (инфильтрация моно- и полинуклеарными клетками), при которой нехарактерно образование гранулем [8, 39-41, 52].

Заболеваемость лимфоцитарным васкулитом занимает второе место среди гистопатологических вариантов поражения ПВЦНС и характеризуется выраженным лимфоцитарным воспалением с редкими плазматическими клетками, обычно расположенными в нескольких слоях. Реже всего встречается некротизирующий васкулит, который проявляется трансмуральным фибриноидным некрозом, напоминающим узелковый полиартериит. Развитие и прогрессирование некротизирующего васкулита ведет к образованию внутримозговых кровоизлияний и формированию микроаневризм (12%). В 40-51% случаев наблюдается ишемия в биоптатах головного мозга при ПВЦНС [8, 12, 13, 16, 18].

В работу C. Salvarani et al. (2015) включены результаты ретроспективного анализа 163 пациентов с ПВЦНС, обследованных в клинике Майо с 1983 по 2011 гг. При поступлении у пациентов наблюдалась разнообразная неврологическая симптоматика (головная боль, когнитивные нарушения и другие). ПВЦНС выставлялся на основании наличия трансмурального деструктивного воспалительного инфильтрата в стенке артерий в биопсийном материале головного, спинного мозга или сегментарного сужения гладкой стенки артерий, дилатацией или окклюзией церебральных артерий по данным ангиограммы в отсутствии изменений стенки артерий, характерных для атеросклероза.

При дообследовании исключены пациенты с признаками системных заболеваний (системная красная волчанка и другие) и инфекций. У пациентов в анамнезе не было воздействия вазоактивных веществ, отсутствовали мигренозные и громоподобные головные боли. Конечной точкой клинического исследования являлась смерть пациента или последняя госпитализация (средняя продолжительность наблюдения 12 месяцев диапазон: 0-13,7 лет). Так, при наблюдении в течение 12 месяцев у 163 пациентов с ПВЦНС образцы тканей головного или спинного мозга для биопсии были получены у 81 пациента. При этом при биопсии только у 58 (72%) пациентов выявлен ПВЦНС.

При анализе полученного биопсийного материала были обнаружены следующие гистопатологические варианты: гранулематозный васкулит у 34 (59%) пациентов (отложение бета-амилоида в сосудистой стенке у 20 (34%) больных), лимфоцитарный васкулит — у 13 (22%) пациентов, некротизирующий васкулит — у 10 (17%) пациентов, сочетание гранулематозного и некротизируемого васкулита наблюдалось — у 1 больного [15].

В свою очередь у 105 пациентов диагноз ПВЦНС был установлен с помощью церебральной ангиографии, в том числе у 82 пациентов, которым первоначально не проводилась биопсия. У 23 пациентов без признаков васкулита по данным биопсии на ангиограмме были обнаружены признаки васкулита [15].

Несмотря на то, что биопсия головного мозга и мозговых оболочек является золотым стандартом диагностики ПВЦНС и обладает высокой специфичностью, её чувствительность при диагностике данного заболевания недостаточно высока и составляет 53-63% и 50-70% по данным разных источников [8, 13, 14].

## Заключение

Несмотря на полученные новые знания о клинике и методах диагностики ПВЦНС, данный васкулит остается недостаточно изученным. Раннее распознавание таких неспецифических основных клинических признаков ПВЦНС как головная боль, когнитивная дисфункция и продолжительные неврологические расстройства (транзиторная ишемическая атака, афазия, судороги, атаксия, острый гемипарез, полусенсорная потеря, потеря мелкой моторики, гемифациальная слабость и др.) позволит своевременно выявлять пациентов с подозрением на данное заболевание, назначать им клиничко-лабораторные, инструментальные методы обследования, включая биопсию головного мозга. Вовремя установленный диагноз ПВЦНС в течение года ведет к инвалидизации и/или смерти пациента. Значительная часть пациентов с ПВЦНС нетрудоспособна или имеет трудности при выполнении профессиональной деятельности. Развитие и прогрессирование ПВЦНС ведет к развитию когнитивных нарушений, депрессии, повышенной тревожности, все это приводит к значительному снижению качества жизни пациентов и их семей. Учитывая отсутствие специфичных маркеров в крови и цереброспинальной жидкости, а также неспецифичность результатов церебральной ангиографии; ограничение применения нейровизуализационных методов (изменения вещества головного мозга при МРТ, оценка церебрального кровотока в режиме магнитно-резонансной ангиографии (МРА) и компьютерной ангиографии (КТА), оценка сосудистой стенки с контрастным веществом с помощью высокоразрешающей МРТ (HR-MRI)); затруднение использования биопсии головного мозга как рутинного метода обследования из-за высокой инвазивности.

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

вероятным или спорным и проведены лабораторно-инструментальные исследования для исключения/подтверждения ПВЦНС.

В настоящее время продолжают клинические исследования по определению триггерных факторов и патогенетических механизмов развития патологического процесса, происходящего в сосудистой стенке при ПВЦНС, возможно, в будущем это позволит выявить специфические чувствительные биомаркеры повреждения сосудистой стенки и разработать на их основе новые диагностические алгоритмы или усовершенствовать ранее утвержденные критерии диагностики ПВЦНС.

#### Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Фомина Н.В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2139-5446>): концепция исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка черновика рукописи

**Яковлев А.Ю.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4487-0521>): кооперация авторского состава, написание и редактирование обзора

**Уткина Е.В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-3562>): сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка черновика рукописи

#### Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

**Fomina N.V.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2139-5446>): the concept of the research, data mining, analysis and interpretation, preparation of a draft of the manuscript

**Yakovlev A.Yu.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4487-0521>): data mining, analysis and interpretation, preparation of a draft of the manuscript

**Utkina E.V.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-3562>): creation of the idea of the manuscript, writing the article, final editing.

**Kulikova S.O.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9252-2452>): data mining, analysis and interpretation, preparation of a draft of the manuscript

#### Список литературы/Referents:

- Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 464 с.  
Nasonov E.L. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; 464 p. [in Russian].
- Shavit E, Alavi A, Sibbald RG. Vasculitis-What Do We Have to Know? A Review of Literature. *Int J Low Extrem Wounds*. 2018; 17(4): 218-226. doi: 10.1177/1534734618804982.
- Watts RA, Robson J. Introduction, epidemiology and classification of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018; 32(1): 3-20. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.003.
- Demir S, Sönmez HE, Özen S. Vasculitis: Decade in Review. *Curr Rheumatol Rev*. 2019; 15(1): 14-22. doi: 10.2174/1573397114666180726093731.
- Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 2013; 17(5): 603-606. doi: 10.1007/s10157-013-0869-6.
- Holl-Ulrich K. Vaskulitis: Neue Nomenklatur der Chapel-Hill-Konsensuskonferenz 2012 [Vasculitis: New nomenclature of the Chapel Hill consensus conference 2012]. *Z Rheumatol*. 2014; 73(9): 823-33; doi: 10.1007/s00393-014-1477-x.
- Моисеев С.В., Семенова Е.Н., Новиков П.И. Актуальная номенклатура системных васкулитов — рекомендации международной консенсусной конференции (Чапел-Хилл, 2012). *Клиническая нефрология*. 2013; (2): 41-46.  
Moiseev S.V., Semenkova E.N., Novikov P.I. Current nomenclature of systemic vasculitis — recommendations of the International Consensus Conference (Chapel Hill, 2012). *Clinical nephrology*. 2013; (2): 1-46. [in Russian].
- Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Легенько М.С. Первичный васкулит центральной нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(8): 113-123. doi: 10.17116/jnevro2019119081113.  
Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Legenko M.S. Primary vasculitis of the central nervous system. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2019; 119(8): 113-123. doi: 10.17116/jnevro2019119081113 [in Russian].
- Тотолян Н.А., Готовчиков А.А., Кодзаева А.Ю. и др. Диагностика изолированного ангиита центральной нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013; 113(2-2): 32-42.  
Totolyan N.A., Gotovchikov A.A., Kodzaeva A.Yu. et al. Diagnosis of isolated angitis of the central nervous system. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2013; 113(2-2): 32-42 [in Russian].
- Ferro F, Quartuccio L, Monti S, Delvino P, Di Cianni F, Fonzei S, La Rocca G, Posarelli C, Treppo E, Talarico R, Baldini C. One year in review 2021: systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021; 129(2):3-12. doi: 10.55563/clinexp Rheumatol/v1tpfo.
- Abdel Razek AA, Alvarez H, Bagg S, Refaat S, Castillo M. Imaging spectrum of CNS vasculitis. *Radiographics*. 2014; 34(4): 873-94. doi: 10.1148/rg.344135028.
- Cho TA, Jones A. CNS vasculopathies: Challenging mimickers of primary angitis of the central nervous system. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020; 34(4): 101569. doi: 10.1016/j.berh.2020.101569.
- Rice CM, Scolding NJ. The diagnosis of primary central nervous system vasculitis. *Pract Neurol*. 2020; 20(2): 109-114. doi: 10.1136/practneurol-2018-002002.
- Hajj-Ali RA, Saygin D, Ray E, et al. Long-term outcomes of patients with primary angitis of the central nervous system. *Clin Exp Rheumatol*. 2019; 117(2): 45-51.
- Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson T, et al. An update of the Mayo Clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis: description of 163 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(21): e738. doi: 10.1097/MD.0000000000000738.
- Kraemer M, Berlit P. Primary central nervous system vasculitis — An update on diagnosis, differential diagnosis and treatment. *J Neurol Sci*. 2021; 424: 117422. doi: 10.1016/j.jns.2021.117422.
- Zuber M. Vascularites primitives du système nerveux central [Primary vasculitis of central nervous system]. *Rev Prat*. 2021; 71(4): 419-423.
- Takeshita Y. [Primary Central Nervous System Vasculitis]. *Brain Nerve*; 73(5): 511-515. Japanese. doi: 10.11477/mf.1416201793.
- Wan C, Su H. A Closer Look at Angitis of the central nervous system. *Neurosciences (Riyadh)*. 2017 Oct; 22(4): 247-254. doi: 10.17712/nsj.2017.4.20170052.
- Paul SA, Roy D, Mondal GP, et al. Primary angitis of central nervous system — A challenging diagnosis. *J Neuroimmunol*. 2022; 366: 577844. doi: 10.1016/j.jneuroim.2022.577844.

19. Salvarani C., R. Brown Jr R.D., Hunder G.G. Adult Primary Central Nervous System Vasculitis. *The Israel Medical Association Journal*. 2017; 19(7): 448-453.
20. Bernstein JE, Podkovik S, Kashyap S, et al. Primary Angiitis of the Central Nervous System Presenting as a Cerebral Mass Lesion: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2020; 12(6): e8511. doi: 10.7759/cureus.8511.
21. Sundaram S, Menon D, Khatri P et al. Primary angiitis of the central nervous system: Clinical profiles and outcomes of 45 patients. *Neurol India*. 2019; 67(1): 105-112. doi: 10.4103/0028-3886.253578.
22. Elbers J, Armstrong D, Yau I, et al. Vascular Imaging Outcomes of Childhood Primary Angiitis of the Central Nervous System. *Pediatr Neurol*. 2016; 63: 53-59. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.06.009.
23. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)*. 1988; 67(1): 20-39. doi: 10.1097/00005792-198801000-00002.
24. Sarti C, Picchioni A, Telese R, et al. "When should primary angiitis of the central nervous system (PACNS) be suspected?": literature review and proposal of a preliminary screening algorithm. *Neurol Sci*. 2020; 41(11): 3135-3148. doi: 10.1007/s10072-020-04583-3.
25. Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol*. 2009; 66(6): 704-9. doi: 10.1001/archneurol.2009.76.
26. Сорокин Ю.Н. Поражение центральной нервной системы при васкулитах. *Международный неврологический журнал*. 2020; 16(2): 80-91, doi: 10.22141/2224-0713.16.2.2020.200968. Sorokin Yu.N. Defeat of the central nervous system in vasculitis. *International Neurological Journal*. 2020; 16(2): 80-91. doi: 10.22141/2224-0713.16.2.2020.200968 [in Russian].
27. de Boysson H, Boulouis G, Aouba A, et al. Adult primary angiitis of the central nervous system: isolated small-vessel vasculitis represents distinct disease pattern. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(3): 439-444. doi: 10.1093/rheumatology/kew434.
28. Noh HJ, Choi JW, Kim JP, et al. Role of high-resolution magnetic resonance imaging in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. *J Clin Neurol*. 2014; 10(3): 267-71. doi: 10.3988/jcn.2014.10.3.267.
29. Beuker C, Schmidt A, Strunk D, et al. Primary angiitis of the central nervous system: diagnosis and treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018; 11: 1756286418785071. doi: 10.1177/1756286418785071.
30. Sundaram S, Kumar PN, Sharma DP, et al. High-Resolution Vessel Wall Imaging in Primary Angiitis of Central Nervous System. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021; 24(4): 524-530. doi: 10.4103/aian.AIAN\_106\_21.
31. Twilt M, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in adults and children. *Handb Clin Neurol*. 2016; 133: 283-300. doi: 10.1016/B978-0-444-63432-0.00016-5.
32. Diamanti S, Longoni M, Agostoni EC. Leading symptoms in cerebrovascular diseases: what about headache? *Neurol Sci*. 2019; 40(Suppl 1): 147-152. doi: 10.1007/s10072-019-03793-8.
33. Byram K, Hajj-Ali RA, Calabrese L. CNS Vasculitis: an Approach to Differential Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep*. 2018; 20(7): 37. doi: 10.1007/s11926-018-0747-z.
34. Molloy ES, Singhal AB, Calabrese LH. Tumour-like mass lesion: an under-recognised presentation of primary angiitis of the central nervous system. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(12): 1732-5. doi: 10.1136/ard.2008.096800.
35. Santos L, Azevedo E. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome — A narrative revision of the literature. *Porto Biomed J*. 2016; 1(2): 65-71. doi: 10.1016/j.pbj.2016.04.002.
36. Chwalisz BK. Cerebral amyloid angiopathy and related inflammatory disorders. *J Neurol Sci*. 2021; 424: 117425. doi: 10.1016/j.jns.2021.117425.
37. Salvarani C, Morris JM, Giannini C, et al. Imaging Findings of Cerebral Amyloid Angiopathy, A $\beta$ -Related Angiitis (ABRA), and Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation: A Single-Institution 25-Year Experience. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(20): e3613. doi: 10.1097/MD.00000000000003613.
38. Nouh A, Borys E, Gierut AK, et al. Amyloid-Beta related angiitis of the central nervous system: case report and topic review. *Front Neurol*. 2014; 5: 13. doi: 10.3389/fneur.2014.00013.
39. Limaye K, Samaniego EA, Adams HP Jr. Diagnosis and Treatment of Primary Central Nervous System Angiitis. *Curr Treat Options Neurol*. 2018; 20(9): 38. doi: 10.1007/s11940-018-0522-5.
40. Schuster S, Bachmann H, Thom V, et al. Subtypes of primary angiitis of the CNS identified by MRI patterns reflect the size of affected vessels. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88(9): 749-755. doi: 10.1136/jnnp-2017-315691.
41. Wang Q, Wang Z, Wang K, et al. Characteristics of mass lesion presentation of primary angiitis of the central nervous system: A single center 11-year retrospective case-series study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020; 199: 106297. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106297.
42. Karassa FB, Pelechas E, Zouzou G. The Immunogenetics of Vasculitis. *Adv Exp Med Biol*. 2022; 1367: 299-334. doi: 10.1007/978-3-030-92616-8\_11.
43. Lacolley P, Regnault V, Nicoletti A, et al. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. *Cardiovasc Res*. 2012; 95(2): 194-204. doi: 10.1093/cvr/cvs135.
44. Deng J, Ma-Krupa W, Gewirtz AT, et al. Toll-like receptors 4 and 5 induce distinct types of vasculitis. *Circ Res*. 2009; 104(4): 488-95. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.185777.
45. Ruland T, Wolbert J, Gottschalk MG, et al. Cerebrospinal Fluid Concentrations of Neuronal Proteins Are Reduced in Primary Angiitis of the Central Nervous System. *Front Neurol*. 2018; 9: 407. doi: 10.3389/fneur.2018.00407.
45. Strunk D, Schulte-Mecklenbeck A, Golombeck KS, et al. Immune cell profiling in the cerebrospinal fluid of patients with primary angiitis of the central nervous system reflects the heterogeneity of the disease. *J Neuroimmunol*. 2018; 321: 109-116. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.06.004.
46. Deb-Chatterji M, Schuster S, Haeussler V, et al. Primary Angiitis of the Central Nervous System: New Potential Imaging Techniques and Biomarkers in Blood and Cerebrospinal Fluid. *Frontiers in neurology*. 2019; 10: 568. doi: 10.3389/fneur.2019.00568.
47. Raghavan A, Wright JM, Huang Wright C, et al. Concordance of angiography and cerebral biopsy results for suspected primary central nervous system vasculitis: A multi-center retrospective review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019; 185: 105482. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105482.
48. Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2017; 140(7): 1829-1850. doi: 10.1093/brain/awx047.
48. Mlakar J, Zorman JV, Matičič M, et al. Central nervous system granulomatous phlebitis with limited extracranial involvement of the heart and lungs: An autopsy case. *Neuropathology*. 2016; 36(1): 88-92. doi: 10.1111/neup.12234.