

И.Ю. Головач¹
Е.Д. Егудина²

¹Клиническая
больница «Феофания»
Государственного
управления делами, Киев

²ГУ «Днепропетровская
медицинская академия»
МЗ Украины, Днепр

ВАСКУЛИТНАЯ НЕЙРОПАТИЯ: ПРОБЛЕМЫ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ ПРИ СИСТЕМНЫХ И НЕСИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ

Ключевые слова:

васкулитная нейропатия,
поражение периферических
нервов, системный васкулит,
несистемная васкулитная
нейропатия, клиника,
диагностика, биопсия нервов.

Поражение периферических нервов может возникать при системных васкулитах средних и/или мелких сосудов или несистемного васкулита, ограниченного периферической нервной системы. Как правило, васкулитные нейропатии имеют тенденцию к преимущественной локализации патологии в нервах нижних конечностей и вызывают дистальные симптомы и признаки, которые включают боль, слабость и нарушения чувствительности в месте иннервации с последующим постепенным вовлечением дополнительных нервов в течение недель или месяцев. Диагностическая оценка должна быть сфокусирована на признаках и симптомах, указывающих на основное заболевание — системный васкулит, однако, если нейропатия является манифестирующим проявлением васкулита при отсутствии других его диагностических признаков, существует необходимость в проведении биопсии нерва. Быстрое распознавание этих клинических и патологических особенностей важно для более эффективного лечения пациентов с васкулитами периферических нервов. В обзорной статье приведены критерии диагностики васкулитной нейропатии, а также перечень диагностических и лабораторных мероприятий, необходимых для дифференциального диагноза. Существующая гетерогенность этиопатогенеза, клинических проявлений васкулитных нейропатий требует тесного сотрудничества между врачами общей практики, неврологами, ревматологами для своевременной диагностики указанной нозологии и выбора адекватной тактики лечения.

Васкулиты представляют собой клинически разнообразную группу заболеваний с гистопатологическими признаками воспаления и поражения кровеносных сосудов, приводящими к ишемическому повреждению тканей [4, 25, 34]. Васкулитная нейропатия развивается вследствие поражения периферических нервов. Она может быть признаком системного заболевания, которое также вовлекает кожу, легкие, почки и другие органы, и бывает ограничена только периферическими нервами. В последнем случае заболевание называется несистемной васкулитной нейропатией (НСВН), или изолированным васкулитом периферической нервной системы (ПНС) [10, 26].

В табл. 1 представлена классификация васкулитов, ассоциированных с периферической нейропатией, в соответствии с рекомендациями II Международной консенсусной конференции (Чапел-Хилл, 2012), модифицированная рабочей группой сообщества по периферическим нервам (Peripheral Nerve Society) [15, 17, 34]. Классификация основывается на учете калибра пораженных сосудов [40], вовлеченности в патологический

процесс органов, а также в некоторых случаях — профиля антител.

Системные васкулиты подразделяются на две группы нозологий: 1) первичные васкулиты, не имеющие явных причин, и вызываемые вирусами, различными лекарственными препаратами, заболеваниями соединительной ткани, саркоидозом, злокачественными новообразованиями; 2) вторичные васкулиты, сопровождающиеся воспалением сосудистой стенки [46]. При васкулитах ключевую роль играют повышенная экспрессия молекул адгезии с сопутствующей активацией лейкоцитов и эндотелиальных клеток, депонирование циркулирующих иммунных комплексов в стенку сосудов, выработка антител к эндотелиальным клеткам, базальным мембранам капилляров, а также накопление вторичных продуктов гликолиза при НСВН у больных сахарным диабетом [2, 8, 40].

При системных васкулитных нейропатиях патологические изменения регистрируют в эпи- и периневральных сосудах диаметром 75–200 мкм. У больных с нейропатическими нарушениями, развивающимися в случае возникновения несистем-

ных васкулитов, в том числе при диабетической радикуллоплексопатии, повреждению подвергаются сосуды микроциркуляторного русла диаметром менее 100 мкм. Депозиты из иммунных комплексов выявляют в стенке сосудов при любых видах васкулитов.

Таблица 1

Классификация васкулитов, ассоциированных с периферической нейропатией

Первичные системные васкулиты
<i>Васкулиты с преимущественным поражением сосудов мелкого калибра</i>
· Микроскопический полиангиит*
· Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ГПА) (болезнь Черджа – Стросс)*
· ГПА (гранулематоз Вегенера)*
· Эссенциальная смешанная криоглобулинемия (не ВГС**)
· IgA-васкулит (пурпура Шенлейна – Геноха)
· Гипокомплементный уртикарный васкулит
<i>Васкулиты с преимущественным поражением сосудов среднего калибра</i>
Узелковый полиартериит (УПА)
<i>Васкулиты с преимущественным поражением сосудов крупного калибра</i>
· Гигантоклеточный артериит
<i>Васкулиты с поражением сосудов различного калибра</i>
· Болезнь Бехчета
Васкулиты, связанные с системными заболеваниями
<i>Системные заболевания соединительной ткани</i>
· Ревматоидный артрит (РА)
· Системная красная волчанка (СКВ)
· Синдром (болезнь) Шегрена (БШ)
· Системная склеродермия (ССД)
· Смешанное заболевание соединительной ткани
· Дерматомиозит
· Саркоидоз
· Болезнь Бехчета
· Воспалительные заболевания кишечника
Васкулиты с установленной этиологией
· Васкулит, ассоциированный с инфекцией (ВИЧ, цитомегаловирус, проказа, болезнь Лайма, человеческий Т-лимфоцитарный вирус 1, парвовирус В19)
· Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с HCV-инфекцией
· Васкулит, ассоциированный с HBV-инфекцией
· Лекарственно-индуцированный васкулит
· Васкулит, ассоциированный со злокачественными новообразованиями
Васкулиты с поражением одного органа – ПНС
· НСВН
· Мигрирующая сенсорная нейропатия Вартеберга
· Послеоперационная воспалительная нейропатия
· Невралгическая амиотрофия (вероятно)
· Диабетическая радикуллоплексопатия
· Несистемный кожно-нервный васкулит
· Кожный УПА
· Другой

*Обычно АНЦА (антинейтрофильные цитоплазматические антитела) ассоциированные васкулиты; **ВГС – вирусный гепатит С.

Таким образом, в патогенезе развития васкулитной нейропатии обсуждается два основных механизма [46]:

- Отложение иммунных комплексов в сосудистой стенке, способствующее активации моноцитов с высвобождением провоспалительных цитокинов, в том числе тех, которые стимулируют миграцию нейтрофилов в участок повреждения.
- Клеточно-опосредованный иммунитет, который имеет место в том случае, когда эндотелиальные клетки выполняют функцию антиген-презентирующих клеток по отношению к циркулирующим цитотоксическим Т-клеткам.

кулирующим цитотоксическим Т-клеткам. Это взаимодействие приводит к образованию провоспалительных цитокинов и клеточных адгезионных молекул, которые способствуют фиксации лимфоцитов и разрушают эндотелиальные клетки.

Следует отметить, что реализация одного механизма не препятствует другому. Например, смешанная криоглобулинемия, ассоциированная с инфекцией ВГС, представляет собой заболевание, при котором основной причиной васкулита являются иммунные комплексы, однако при ней также отмечается значительное повышение экспрессии матричной РНК различных Т-клеточных воспалительных медиаторов: интерферона- γ , фактора некроза опухоли- α , а также хемокинов: например макрофагального воспалительного белка-1 α .

Васкулитная нейропатия является важным и частым симптомом системных васкулитов. Она возникает преимущественно при первичных васкулитах, включающих УПА и АНЦА-ассоциированные васкулиты. Лидером по частоте поражений ПНС является УПА: у 65–85% пациентов с данным васкулитом регистрируют васкулитную нейропатию [10]. Среди АНЦА-ассоциированных васкулитов периферическая нейропатия является широко распространенным и характерным клиническим проявлением. При эозинофильном ГПА системную васкулитную нейропатию выявляют у 60–80% пациентов, при микроскопическом полиангиите — у 40–50% и при ГПА — у 20–25% [12, 15, 16, 19, 32, 33].

Поражение ПНС может быть первой системой органов, вовлеченной в патологический процесс и манифестным клиническим проявлением, дающим первые диагностически значимые признаки при данных заболеваниях [28, 32, 41].

Васкулитная нейропатия также может быть диагностирована при криоглобулинемическом васкулите, ассоциированном с хроническим ВГС (до 60% пациентов) [28]. Напротив, несмотря на преимущественное поражение мелких сосудов при IgA-васкулите (пурпура Шенлейна — Геноха) и гиперсенситивном васкулите, поражение ПНС для этих заболеваний мало характерно, как и для болезни Бехчета [11, 28]. Среди васкулитов с поражением крупных сосудов вовлечение ПНС отмечается редко (гигантоклеточный артериит) или не происходит вообще (артериит Такаясу) [18]. Кроме системных васкулитов, васкулитная нейропатия может быть проявлением системных аутоиммунных заболеваний, таких как РА, СКВ, первичный синдром Шегрена и ССД [2, 28]. Среди системных заболеваний соединительной ткани поражение ПНС наиболее часто отмечается при БШ (до 45%) [3].

ПНС может быть первой системой органов, вовлеченных в патологический процесс при системных васкулитах, особенно в случаях УПА, эозинофильного ГПА и микроскопическим полиангиитом с развитием типичных вариантов васкулитной нейропатии.

Классическими проявлениями васкулитной нейропатии являются острая/подострая боль, часто пациенты описывают ее как «пульсирующую и ноющую», слабость, парестезии, потеря чувствительности в месте иннервации определенным нервом (мононеврит) с последующим постепенным вовлечением дополнительных нервов в течение недель или месяцев (мультифокальная нейропатия или множественный мононеврит) [28, 40].

При васкулитной нейропатии типичная локализация симптомов преобладает в нижних конечностях, обуславливая дистальные симптомы. Наиболее часто поражаемым периферическим нервом является глубокий малоберцовый нерв, приводящий к симптому «свисающей стопы» [25]. При вовлечении верхних конечностей чаще поражается локтевой нерв, чем лучевой и срединный; возможно появления симптома «свисающей кисти», обусловленной собственно ишемией лучевого нерва. Среди всех вариантов васкулитной нейропатии множественный мононеврит обладает наибольшей специфичностью для диагностики данного состояния. По мере прогрессирования вовлекается большее число нервов, и множественный мононеврит может прогрессировать в симметричную или сливающуюся полинейропатию.

Асимметрия является отличительной чертой мультифокальной нейропатии при поражении ПНС, обусловленной системными васкулитами. Однако иногда быстрое прогрессирование мультифокальной нейропатии или почти одновременное поражение нескольких нервов может привести к генерализованной сенсомоторной нейропатии, что требует тщательного неврологического исследования пациента для выявления характерной асимметрии [26, 32].

Прогрессирование процесса и вовлечения смежных дистальных нервов одной конечности может имитировать плексопатию или полирадикулопатию [18]. К редким клиническим проявлениям поражения ПНС при васкулитной нейропатии относят сенсорные нейропатии (гипестезия/гипалгезия в виде «перчаток» и «носков») и чисто моторные формы нейропатии [18]. В случаях системного васкулита поражение ПНС почти всегда происходит в контексте предшествующих конституциональных симптомов: потеря массы тела, усталость, недомогание, субфебрильная/фебрильная лихорадка в течение недель или месяцев [28]. При НСВН конституциональные симптомы, как правило, отсутствуют, заболевание медленно прогрессирует, что нередко осложняет диагностический процесс [15, 16].

Течение нейропатий при васкулитах характеризуется клинической неоднородностью и может быть как прогрессирующим хроническим, так и рецидивирующим с длительными периодами ремиссии [15]. Очень важно дифференцировать НСВН от поражения нервных волокон у больных системными васкулитами, поскольку в последних случаях отсутствие адекватного лечения может быть фатальным.

Сопутствующая васкулитным нейропатиям клиническая симптоматика включает миалгии, артралгии, потерю массы тела, респираторные нарушения, гематурию, абдоминальную боль, сыпь, ночную потливость, в редких случаях указанные клинические проявления протекают abortивно.

Оценка состояния пациента с возможным васкулитом ПНС начинается с тщательного сбора анамнеза, физического обследования и проведения диагностических мероприятий, фокусируясь на признаках и симптомах, указывающих на возможный системный васкулит. Наличие признаков васкулита в других тканях (например признаки артериита на висцеральной ангиографии в случаях УПА) часто достаточно для установления диагноза васкулитной нейропатии [32].

Электродиагностическое исследование при васкулитной нейропатии характеризуется аксональным поражением, асимметрично вовлекающим множественные отдельные нервные волокна. Также возможно более проксимальное вовлечение на уровне спинномозговых корешков или шейных и поясничных нервных сплетений. При васкулитной нейропатии обычно отмечают следующие электродиагностические признаки:

- исследование нервной проводимости — низкоамплитудные потенциалы действия чувствительных нервов, низкоамплитудный компонент потенциалов действия мышц, нормальные или немного сниженные показатели скорости проводимости по нервам;
- электромиографическое исследование — в пораженных мышцах могут определяться диффузные признаки денервации с фибрилляциями и положительными остроконечными волнами.

При сложности в диагностике возможной причины, лежащей в основе нейропатии, следует провести различные лабораторные анализы, включающие плановое тестирование у всех пациентов с нейропатией пока неизвестной причины, и при подозрении воспалительной или васкулитной нейропатии — более подробное лабораторное исследование (табл. 2) [10].

В случае если нейропатия является дебютным проявлением васкулита и нет четких диагностических критериев для установления достоверного диагноза системного васкулита, необходимо проведение биопсии нерва с последующим патогистологическим исследованием [26]. Электродиагностическое исследование может помочь в определении, какой именно нерв необходимо исследовать при биопсии, кроме того, этот метод исследования существенно помогает выявить мультифокальную нейропатию. Если диагноз остается неясным, обычной практикой является биопсия икроножных или поверхностного малоберцового нервов для верификации васкулитной нейропатии [52]. Диагностическая значимость биопсии нервов существенно возрастает при наличии электромиографических призна-

ков поражения нервных волокон [50]. Некоторыми исследователями рекомендуется проведение одновременной биопсии мышечной и нервной ткани [52] (например поверхностного малоберцового нерва и ипсилатеральной короткой малоберцовой мышцы) как валидный метод диагностики васкулитных нейропатий.

Таблица 2

**Лабораторная диагностика
при предполагаемой васкулитной нейропатии**

Базовый скрининг нейропатии	Подозрение на васкулит
Общий анализ крови	Антиядерные антитела (ANA)
Скорость оседания эритроцитов	АНЦА
С-реактивный протеин	Антитела к экзотрагируемому ядерному антигену (ENA-скрининг)
Глюкоза натощак, гликированный гемоглобин	Ревматоидный фактор
Электролиты	Антитела к циклическому цитруллин-связанному пептиду (анти-CCP)
Показатели функции печени и почек	Криоглобулины
Креатинфосфокиназа и ее фракции	HIV-серология
Иммунофиксация белков в сыворотке крови	Анализ мочи (микроальбуминурия)
Серология ВГС и вирусного гепатита В	Анализ цереброспинальной жидкости
Определение функции щитовидной железы	Ангиотензинконвертирующий фермент Растворимый рецептор интерлейкина-2 Антинейронные антитела Комплекмент сыворотки крови C3, C4

Гистологические находки пораженных сосудов при биопсии нерва описывают типичные для васкулита изменения, включая трансмуральное воспаление с инфильтрацией мононуклеарными клетками и нейтрофилами; лейкоцитоклазию; очаговый фибриноидный некроз; разрушение внутренней эластической пластинки артерий и более крупных артериол; периваскулярные геморрагии; люминальную окклюзию и реканализацию [15, 28]. Основными патогистологическими признаками васкулитной нейропатии являются повреждение и инфильтрация интрамуральных стенок *vasa nervorum* [15].

Васкулит при биопсии нервной ткани часто бывает сегментарным, с сегментами, вовлеченными в патологический процесс длиной до 50 мм, кроме того, в образце биопсии может быть выявлена только небольшая доля пораженных сосудов [37]. При УПА, АНЦА-васкулитах и ВГС-ассоциированном криоглобулинемическом васкулите в основном поражаются крупные артериолы (диаметром 75–300 мкм) в эпиневррии и периневррии [25, 28, 40]. При НСВН чаще поражаются эндоневральные мелкие сосуды, но также может быть вовлечение эпиневральных и периневральных артериол [17]. При всех формах васкулитной нейропатии истинный инфаркт нервов не является характерной находкой при биопсии. Однако, как правило, имеются гистологические свидетельства ишемической нейропатии в виде дегенерации ак-

сонов, которая преимущественно находится в центральных областях пучков, распределенная асимметрично между пучками [25, 28, 37].

Фактическая чувствительность биопсии нервной ткани колеблется в пределах от 45 до 70%. Следовательно, отсутствие признаков васкулита при биопсии нерва не должно быть основанием для исключения васкулитной нейропатии. Одновременное патогистологическое исследование тканей икроножной мышцы (с биопсией суральных нервов) или короткой малоберцовой мышцы (с биопсией поверхностного малоберцового нерва) может повысить чувствительность биопсии на 15% [26]. Сообщество по периферическим нервам опубликовало диагностические критерии определенной, вероятной или возможной васкулитной нейропатии [15, 29], которые представлены в табл. 3.

Таблица 3

Диагностические критерии васкулитной нейропатии

Определенная васкулитная нейропатия

Биопсия периферического нерва соответствует гистопатологическим критериям определенного васкулита + клинические и лабораторные данные, ассоциированные с определенной васкулитной нейропатией*

Вероятная васкулитная нейропатия

Клинические признаки, характерные для вероятной васкулитной нейропатии**, + гистопатологические признаки вероятного васкулита; или диагноз системного васкулита, подтвержденный биопсией (биопсия кожи или мышц соответствует критериям гистопатологически определенного системного васкулита) без клинических признаков

Возможная васкулитная нейропатия

Биопсия периферического нерва или мышцы не выполнена или не соответствует критериям для определенного или вероятного васкулита; клинические особенности свидетельствуют о васкулитной нейропатии*, но биопсию выполнить затруднительно

*Электродиагностические признаки мультифокальной или асимметричной нейропатии, клинически определенная мультифокальная или асимметричная нейропатия, быстро прогрессирующая нейропатия, боль, повышенная скорость оседания эритроцитов, повышенные уровни С-реактивного белка, ревматоидного фактора, миелопероксидазы-rANCS, β -2-микроглобулина и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

**Электродиагностика, или объективное исследование, или клинические проявления, типичные для васкулитной нейропатии мультифокальной или асимметричной, с вовлечением сенсорных или сенсорно-двигательных нервов, с преобладающим вовлечением нижних конечностей, характерные болевые приступы.

ПЕРВИЧНЫЕ СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

УПА

УПА — системный некротический артериит, при котором в патологический процесс вовлекаются мышечные артерии среднего калибра; артериолы, капилляры и венулы в большинстве случаев не поражаются [30]. УПА — это иммунокомплексный васкулит, который в 1/3 случаев ассоциирован с вирусом гепатита В [27, 30]. Отметим, что другие хронические инфекции, такие как парвовирус В19, вирусный гепатит С, ВИЧ или стрептококк, также могут участвовать в патогенетических механизмах развития УПА.

Наблюдаемое снижение заболеваемости УПА в настоящее время может быть связано с широко распространенной вакцинацией против гепа-

тата В. В отличие от васкулитов, ассоциированных с АНЦА, для УПА нет типичных аутоантител. Клинические симптомы включают потерю массы тела, сетчатое ливедо, боль в яичках, миалгию, поражение почек и аневризмы висцеральных артерий [5, 20]. За исключением легких, в патологический процесс при УПА может вовлекаться практически любой висцеральный орган, но степень поражения органов варьирует в широких пределах.

Поражение периферических нервов при УПА — это наиболее частое клиническое проявление васкулита, что привело к включению нейропатии в критерии диагностики. Васкулитная нейропатия при УПА наиболее часто проявляется в виде мононеврита или мультифокальной нейропатии (множественный мононеврит). Поражение ПНС (множественный асимметричный неврит с преобладанием моторных нарушений) возникает у большинства пациентов (75–80%). Быстрое вовлечение множественных нервов может привести к появлению генерализованной нейропатии. Реже УПА вызывает дистальные сенсорные полинейропатии, полирадикулопатии, плексопатии или чисто моторные нейропатии [32]. Очень часто поражение ПНС при УПА вызывает сильную боль (иногда требующую применения наркотических анальгетиков), различные двигательные нарушения и трофические поражения мышц и кожи. Наиболее типично вовлечение в процесс *n. radialis*, *n. medianus*, *n. ulnaris*, *n. peroneus profundus*, *n. peroneus superficialis* и *n. tibialis*.

Важнейшее клиническое значение имеет асимметричный характер поражения, что позволяет отличить множественный неврит, обусловленный системным васкулитом, от симметричной периферической нейропатии по типу «носок» и «перчаток», часто развивающейся у больных сахарным диабетом или алкоголизмом.

Гистологические особенности включают инфильтрацию стенок сосудов полиморфноядерными нейтрофилами, преимущественно в местах разветвления сосудов. При активном процессе часто наблюдается фибриноидный некроз.

На **рис. 1** представлена типичная патогистологическая картина биопсии нерва при УПА.

У более чем 90% пациентов с УПА имеются лабораторные свидетельства системного воспаления в виде повышения скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка в сыворотке крови или количества тромбоцитов. Уровни сывороточного комплемента могут быть как нормальными, так и низкими. У пациентов с УПА, ассоциированным с гепатитом В, всегда определяют уровни поверхностного антигена гепатита В в сыворотке крови [32]. При поражении органов брюшной полости обычная ангиография может выявлять мешковидные или веретенообразные микроаневризмы и стеноз в сосудах среднего размера почечных, печеночных и брыжеечных артерий, которые в надлежащем клиническом осмотре являются важным диагностическим критерием УПА [20].

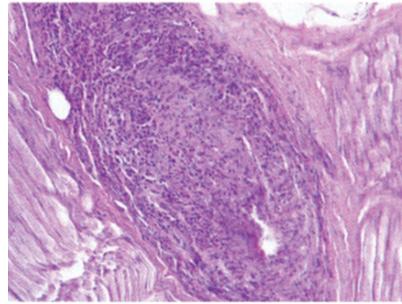


Рис. 1. УПА. Биопсия поверхностного малоберцового нерва. Трансмуральная инфильтрация воспалительными клетками с почти полной облитерацией просвета сосуда. Парафиновый срез, окрашенный гематоксилином и эозином. Фотография заимствована из [13]

АНЦА-ассоциированные васкулиты

АНЦА-ассоциированные васкулиты в основном поражают артерии малого калибра: артериолы, капилляры и вены в ряде тканей-мишеней [38]. Предшествующие или сопутствующие системные симптомы — лихорадка, ночная потливость, повышенная усталость, потеря массы тела — являются общими для всех васкулитов [5]. Каждый из этих васкулитов имеет ряд специфических симптомов.

Так, для пациентов с эозинофильным ГПА характерно наличие длительного анамнеза астмы и прием антагонистов лейкотриеновых рецепторов. После многих лет продромального периода (астмы, ринита) у большинства больных развивается перемежающаяся фаза эозинофилии и эозинофильных мигрирующих инфильтратов (в основном легочных), затем — васкулитные симптомы с кожными, желудочно-кишечными проявлениями, синуситом, артралгией и нейропатией [38]. ГПА представляет собой гранулематозное поражение верхних и/или нижних дыхательных путей (локализованное), часто связанное с быстро прогрессирующим гломерулонефритом и последующим развитием системной васкулитной болезни. Первыми клиническими проявлениями ГПА могут быть такие поражения верхних дыхательных путей, как длительный анамнез хронического воспаления придаточных пазух носа (синуситов) [12]. Склерит, серозный средний отит и полости в легочной паренхиме — также характерные диагностические признаки ГПА. Микроскопический полиангиит является некротизирующим васкулитом, поражающим, главным образом, капилляры легких и почек. Клинически у пациентов наблюдается быстро прогрессирующий гломерулонефрит, поражение легких и кожная пурпура.

Периферическая нейропатия является характерной и частой клинической особенностью АНЦА-ассоциированных васкулитов; васкулитная нейропатия является наиболее распространенным клиническим проявлением эозинофильного ГПА [1]. Неврологические осложнения васкулита в виде поражения ПНС отмечают в 60–85% случаев эозинофильного ГПА. Основные проявления: остро или подостро развивающиеся, прогрессирующие

монойропатии, множественные монойропатии и полинейропатия (как правило, асимметричная).

О поражении ПНС сообщалось у 30–55% пациентов с ГПА. Наиболее частое проявление — периферическая нейропатия, возникающая у 16% пациентов с ГПА. Васкулитная нейропатия часто сопровождается мононевритом с поражением черепных нервов. Нейропатии черепных нервов выявляли у 11,7% пациентов с ГПА, чаще всего поражался глазной нерв. Другими часто поражаемыми черепными нервами являются отводящий и лицевой нервы. Гранулематозные поражения могут также вызвать одиночный или множественный черепной паралич. У пациентов с микроскопическим полиангиитом наиболее частым клиническим проявлением поражения ПНС является множественный мононеврит [48]. Данные патогистологического исследования нерва при АНЦА-ассоциированных васкулитах показаны на рис. 2.

ВТОРИЧНЫЕ СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Вторичные системные васкулиты — это гетерогенная группа заболеваний, включающая васкулиты, связанные с инфекционными заболеваниями, заболеваниями соединительной ткани или злокачественными новообразованиями, а также вызванные лекарственными средствами. Наиболее частые причины развития периферической нейропатии рассмотрены ниже.

Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С

Хотя у большинства пациентов с гепатитом С развивается криоглобулинемия, только у 15% из них наблюдаются клинические признаки системного васкулита. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с хронической HCV-инфекцией, представляет собой иммунокомплексный воспалительный артериит сосудов малого и среднего калибра [45]. Клиническая картина отражает воспаление мелких артерий, артериол и капиллярно-русла с преимущественным поражением кожи, *vasa nervorum* и почек. Отмечается частое вовлечение ПНС при ВГС-ассоциированном криоглобулинемическом васкулите (до 70%), основными клиническими проявлениями, которого являются множественный мононеврит или симметричная сенсомоторная нейропатия [9]. Клинически

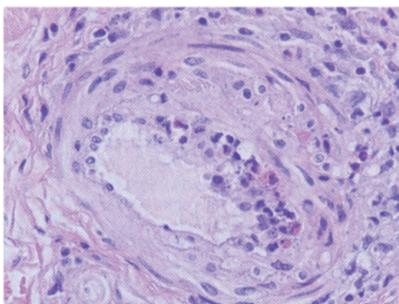


Рис. 2. Эозинофильный ГПА. Биопсия нерва с трансмуральной инфильтрацией стенки сосуда эозинофилами, с полной облитерацией просвета. Парафиновый срез, окрашенный гематоксилином и эозином. Фотография заимствована из [13]

ее выявляют у 5–45% пациентов, а при использовании электромиографического исследования и определения скорости проведения возбуждения по нерву — у 70–80% больных. Как правило, наблюдается симметричность поражения, что является важным дифференциальным симптомом. Более редкие проявления поражения ПНС — смешанная полинейропатия или мультифокальная нейропатия с сенсорно-моторным дефицитом, сходным с таковым при УПА и АНЦА-ассоциированном васкулите [49].

ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

СКВ

Неврологическое поражение при СКВ представлено церебральным васкулитом, поперечным миелином и периферической нейропатией. Последняя может быть выявлена у 20% пациентов с СКВ и представлена классическим дистально-симметричным или множественным мононевритом [14]. Нейрофизиологические исследования демонстрируют аксонный тип нейропатии в 70–80% случаев и демиелинизирующий — у 20% [22]. У 1/3 пациентов отмечают вовлечение в патологический процесс вегетативной нервной системы [44].

ССД

Полинейропатию при ССД диагностируют чаще, чем предполагалось первоначально. Около 30% пациентов имеют клинические признаки нейропатии, в основном характерны сенсорные симптомы и дисфункция малых волокон [15]. Примечательно, что нарушение моторики кишечника у этих пациентов вызвано именно вегетативной нейропатией желудочно-кишечного тракта [21]. Дистальная симметричная, преимущественно сенсорная, полинейропатия осложняет 5–67% случаев. Также могут развиваться монойропатии черепных нервов, чаще всего тройничного, что приводит к онемению и дизестезии на лице [7]. Множественные монойропатии были описаны у небольшой доли (1–2%) пациентов с CREST-синдромом. При проведении электрофизиологических и гистологических исследований при ССД определяется, прежде всего, аксональная сенсорная, а не моторная полинейропатия [43].

Синдром (болезнь) Шегрена

Вовлечение периферических нервов при БШ отмечается у 25–32% пациентов. Превалирующий тип нейропатий при БШ — сенсорные и сенсорно-моторные формы [3]. Нейропатические симптомы предшествуют клиническим проявлениям БШ в 40% случаев. Описаны больные с нейропатиями и минимально выраженными непрогрессирующими проявлениями БШ без экстраглангулярной манифестации (при явных патоморфологических признаках БШ в малых слюнных железах) [31]. Результаты некоторых исследований свидетельствуют, что БШ манифестирует одновременно с периферическими нейропатиями, в других работах авторы сообщают о поздних проявлениях поражения

ПНС [42]. Существуют различные формы периферических нейропатий, ассоциированных с БШ, включая сенсорную атаксическую нейропатию, болевую сенсорную нейропатию без чувствительной атаксии, нейропатию тройничного нерва, множественные мононейропатии, множественные черепные нейропатии, радикулонейропатии и вегетативную нейропатию с ангидрозом [23].

При БШ в нервных волокнах пациента с васкулитной нейропатией выявляют картину хронического воспалительного повреждения *vasa nervorum*: инфильтрация мононуклеарными клетками, фибриноидный некроз стенки сосуда, деструкция множества нервных волокон. Наличие такого разнообразного набора нейропатических нарушений указывает на мультифакториальную эпипатогенетическую природу поражения ПНС, вызванную БШ. Более того, различная терапевтическая эффективность кортикостероидной терапии, иммуноглобулинов и иммунодепрессантов определяется разным патогенезом повреждения ПНС [36]. Данные патогистологического исследования нерва представлены на рис. 3.

Сенсорные нейропатии являются преобладающим типом поражения нервных волокон при БШ. Возможны повреждения различных нервных волокон, в результате чего возникают различные клинические фенотипы нейропатий: повреждения тонких и толстых нервных окончаний приводят к сенсорной полинейропатии, поражения дорзальных ганглиев заднего корешка — к чувствительной атаксии, вовлечение немиелинизированных тонких волокон — к болевым формам нейропатий [42].

Пациенты с аксональной сенсорно-моторной полинейропатией могут сначала жаловаться на дистальные парестезии, отмечают чувствительные нарушения, подобные таковым при сенсорной нейропатии. Сенсорные симптомы, однако, сопровождаются постепенно нарастающей негрубой мышечной слабостью в дистальных отделах конечностей (в сгибателях и/или разгибателях стоп). Системные проявления БШ у этой категории больных более частые и тяжелые по сравнению с пациентами с сенсорной полинейропатией, а также часто наблюдается комбинация с пальпируемой пурпурой, васкулитом, криоглобулинемией, высоким риском развития лимфомы [47]. Исследования проводимости нервов обычно указывают на аксональную полинейропатию, затрагивающую двигательные и сенсорные волокна. Биопсию нервов проводить нецелесообразно, если только не подозревается наличие васкулита.

РА

Некротизирующий артериит является серьезным, но в настоящее время очень редким осложнением длительного эрозивного серопозитивного РА [24]. Артериит имеет общие клинические и гистологические особенности с УПА и может поражать *vasa nervorum*, приводя к мононевриту, мультифокальной нейропатии, сенсомоторной нейропатии и другим проявлениям ишемической нейропатии [51]. Кроме того, нейропатии могут

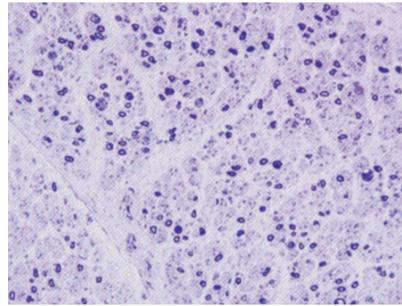


Рис. 3. Синдром Шегрена (БШ). Биопсия икроножного нерва демонстрирует умеренное уменьшение миелиновых нервных волокон и свидетельствует о дегенерации аксонов. Окраска толуидином. Фотография заимствована из [15]

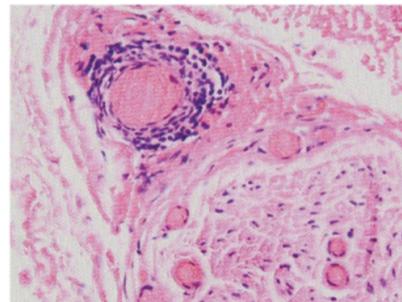


Рис. 4. РА. Биопсия слизистой оболочки нерва выявляет периваскулярное воспаление эпинеурального сосуда и рассеянные перинеуральные и эндоневральные расширенные капилляры с утолщенными стенками. Парафиновый срез, окрашенный гематоксилином и эозином. Фотография заимствована из [13]

быть обусловлены сдавлением нервов ревматоидными узелками, отеком синовиальной оболочки и/или апоневроза или костными экзостозами или васкулитом. У некоторых пациентов с РА развивается синдром запястного канала или другие легкие формы периферической нейропатии [6, 39]. Практически все пациенты с полинейропатией имеют положительный ревматоидный фактор и 50% имеют положительный тест на АНЦА с перинуклеарным типом иммунофлуоресцентного свечения [35]. Этот некротизирующий артериит не следует путать с распространенной и более доброкачественной формой ревматоидного васкулита, которая проявляется в виде инфарктов ногтевого ложа и кончиков пальцев и не затрагивает ПНС или другие системы органов. Данные патогистологического исследования нерва при РА показаны на рис. 4.

НСВН

НСВН — это изолированный васкулит ПНС с изолированным поражением *vasa nervorum*, клинически проявляющийся как органспецифический васкулит, ограниченный ПНС [16, 17]. На его долю приходится примерно 25% всех васкулитных нейропатий, что сопоставимо с совместным вкладом микроскопического полиангиита и УПА [18]. Средний возраст манифестации НСВН составляет 60 лет, для данного заболевания характерен половой диморфизм — преобладают женщины [16]. Конституциональные симптомы обычно отсутствуют. Иногда у пациентов с НСВН (30%) отмечают потерю массы тела, усталость, миалгии, артрал-

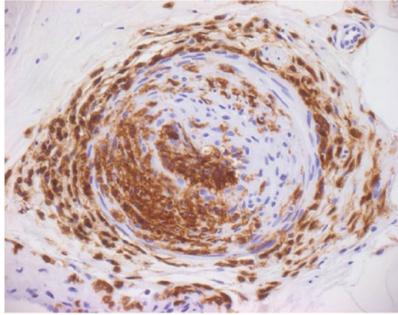


Рис. 5. Иммуногистохимия васкулитного поражения периферических нервов. Эпиневральный сосуд с обширной инфильтрацией лимфоцитами и субтотальным стенозом. Фотография заимствована из [10]

гии, у менее чем 15% пациентов с НСВН выявляют субфебрильную лихорадку [50]. Клинические проявления поражения ПНС при НСВН сходны с таковыми при системных васкулитах, но имеют менее выраженную симптоматику, медленно прогрессирующее течение, более длительный интервал между первым проявлением симптомов и полной клинической манифестацией — обычно ≥ 6 мес [18]. Наиболее распространенным симптомом являются боль в конечностях и нарушения походки [50]. У большинства пациентов диагностируют мультифокальную нейропатию или асимметричную полинейропатию, у 25% — дистальную симметричную полинейропатию и у 15% — сенсорную нейропатию [50]. НСВН следует подозревать, если аксональная нейропатия асимметрична, прогрессирует и сопровождается болью, а также связана с инвалидизирующим парезом. При нейрофизиологическом исследовании можно выявить аксональную моторную или сенсомоторную нейропатию. Данные лабораторных исследований диагностически незначимы; скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка в сыворотке крови обычно в пределах нормы, аутоиммунные маркеры системных васкулитов и системных заболеваний соединительной ткани также негативные. Для установления диагноза НСВН необходимо провести биопсию нерва. Основным гистопатологическим критерием является интрамуральная инфильтрация с повреждением сосудистой стенки (рис. 5). По данным биопсии можно выявить определенную или вероятную васкулитную нейропатию, согласно установленным критериям, а также исключить альтернативные причины отсутствием клинических, визуальных, лабораторных или патогистологических признаков системного васкулита, аутоиммунного состояния или специфических инфекций, ассоциированных с васкулитом.

Таким образом, поражение периферических нервов может возникнуть в контексте системного васкулита средних и/или мелких сосудов наряду с вовлечением многих органов или несистемного васкулита, ограниченного ПНС. Как правило, васкулитные нейропатии имеют тенденцию к преимущественной локализации патологии в нервах нижних конечностей и вызывают дистальные симпто-

мы и признаки, которые включают боль, слабость и нарушения чувствительности в месте иннервации с последующим постепенным вовлечением дополнительных нервов в течение недель или месяцев. Диагностическая оценка должна быть сфокусирована на признаках и симптомах, указывающих на основное заболевание — системный васкулит, однако, если нейропатия является манифестирующим проявлением васкулита при отсутствии других его диагностических признаков, существует необходимость в проведении биопсии нерва. Быстрое распознавание этих клинических и патологических особенностей важно для более эффективного лечения пациентов с васкулитами периферических нервов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Исайкин А.И., Черненко О.А., Пожидаев К.А. и др.** (2017) Поражение периферической и центральной нервной системы при синдроме Черджа – Стросс (эозинофильном гранулематозе с полиангиитом). *Невролог. журн.*, 5: 267–274.
2. **Саковец Т.Г.** (2016) Клинико-диагностическая характеристика полинейропатий при васкулитах. *Практич. медицина*, т. 2, 4(96): 96–99.
3. **Саковец Т.Г.** (2017) Клинические особенности поражения нервной системы у пациентов с болезнью Шегрена. *Практич. медицина*, 8(109): 122–125.
4. **Шостак Н.А., Клименко А.А.** (2015) Системные васкулиты: новое в классификации, диагностике и лечении. *Клиницист*, 2: 8–12.
5. **Яременко О.Б., Петелицька Л.Б.** (2016) Довготривала виживаність хворих із первинними системними некротизивними васкулітами. *Серце і судини*, 3: 77–83.
6. **Agarwal V., Singh R., Chauhan S. et al.** (2008) A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 27: 841–844.
7. **Allanore Y., Zuber M., Kahan A.** (2002) Brachial plexopathy associated with systemic sclerosis. *Clin. Rheumatol.*, 21: 401–402.
8. **Bekircan-Kurt C.E., Uceyler N., Sommer C.** (2014) Cutaneous activation of rage in nonsystemic vasculitic and diabetic neuropathy. *Muscle Nerve.*, 50(3): 377–383.
9. **Biasiotto A., Casato M., La Cesa S. et al.** (2014) Clinical, neurophysiological, and skin biopsy findings in peripheral neuropathy associated with hepatitis C virus-related cryoglobulinemia. *J. Neurol.*, 261: 725–731.
10. **Blaes F.** (2015) Diagnosis and therapeutic options for peripheral vasculitic neuropathy. *Ther. Adv. Musculoskelet Dis.*, 7(2): 45–55.
11. **Bouiller K., Audia S., Devilliers H. et al.** (2016) Etiologies and prognostic factors of leukocytoclastic vasculitis with skin involvement: a retrospective study in 112 patients. *Medicine (Baltimore)*, 95(28): e4238.
12. **Cattaneo L., Chierici E., Pavone L. et al.** (2007) Peripheral neuropathy in Wegener's granulomatosis, Churg–Strauss syndrome and microscopic polyangiitis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 78(10): 1119–1123.
13. **Cojocaru I.M., Cojocaru M., Silosi I., Vrabie C.D.** (2014) Peripheral Nervous System Manifestations in Systemic Autoimmune Diseases. *Maedica (Buchar)*, 9(3): 289–294.
14. **Collins M., Periquet M.** (2008) Isolated Vasculitis of the Peripheral Nervous System. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 26: 118–130.
15. **Collins M.P., Dyck P.J., Gronseth G.S. et al.** (2010) Peripheral Nerve Society Guideline on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of non-systemic vasculitic neuropathy: executive summary. *Peripher. Nerv. Syst.*, 15(3): 176.
16. **Collins M.P., Hadden R.D.** (2017) The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nat. Rev. Neurol.*, 13: 302–316.

17. **Collins M.P., Periquet-Collins I.** (2009) Nonsystemic vasculitic neuropathy: update on diagnosis, classification, pathogenesis, and treatment. *Front. Neurol. Neurosci.*, 26: 26–66.

18. **Collins M.P.** (2012) The vasculitic neuropathies: an update. *Curr. Opin. Neurol.*, 25(5): 573–585.

19. **Cottin V., Bel E., Bottero P. et al.** (2017) Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): a study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). *Autoimmun. Rev.*, 16(1): 1–9.

20. **De Virgilio A., Greco A., Magliulo G. et al.** (2016) Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmun. Rev.*, 15(6): 564–570.

21. **Di Ciaula A., Covelli M., Berardino M. et al.** (2008) Gastrointestinal symptoms and motility disorders in patients with systemic scleroderma. *BMC Gastroenterol.*, 8: 7.

22. **Florica B., Aghdassi E., Su J. et al.** (2011) Peripheral neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum.*, 41: 203–211.

23. **Fox R.I.** (2005) Sjogren's syndrome. *Lancet*, 366: 321–324.

24. **Genta M.S., Genta R.M., Gabay C.** (2006) Systemic rheumatoid vasculitis: a review. *Semin. Arthritis Rheum.*, 36: 88–98.

25. **Gorson K.C.** (2007) Vasculitic neuropathies: an update. *Neurologist*, 13(1): 12–19.

26. **Graf J., Imboden J.** (2019) Vasculitis and peripheral neuropathy. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 31: 40–45.

27. **Greco A., De Virgilio A., Rizzo M.I. et al.** (2015) Microscopic polyangiitis: Advances in diagnostic and therapeutic approaches. *Autoimmun. Rev.*, 14(9): 837–844.

28. **Gwathmey K.G., Burns T.M., Collins M.P., Dyck P.J.** (2014) Vasculitic neuropathies. *Lancet Neurol.*, 13(1): 67–82.

29. **Hadden R.D., Collins M.P., Živković S.A. et al.** (2017) Vasculitic peripheral neuropathy: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*, 35(1): 1567–1578.

30. **Hernandez-Rodriguez J., Alba M., Prieto-Gonzalez S., Cid M.** (2014) Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. *J. Autoimmun.*, 48–49: 84–89.

31. **Hughes R.A., Donofrio P., Bril V. et al.** (2008) Intravenous immunoglobulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.*, 7: 136–144.

32. **Imboden J.B.** (2017) Involvement of the peripheral nervous system in polyarteritis nodosa and antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 43(4): 633–639.

33. **Iudici M., Pagnoux C., Quartier P. et al.** (2018) French Vasculitis Study Group. Childhood- versus adult-onset ANCA-associated vasculitides: a nested, matched case–control study from the French Vasculitis Study Group Registry. *Autoimmun. Rev.*, 17(2): 108–114.

34. **Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al.** (2013) 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.*, 65(1): 1–11.

35. **Locht H., Skogh T., Wiik A.** (2000) Characterisation of autoantibodies to neutrophil granule constituents among patients with reactive arthritis, rheumatoid arthritis, and ulcerative colitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 59: 898–903.

36. **Mori K., Iijima M., Koike H. et al.** (2003) Sjogren's syndrome associated painful sensory neuropathy without sensory ataxia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 74: 1320–1322.

37. **Morozumi S., Koike H., Tomita M. et al.** (2011) Spatial distribution of nerve fiber pathology and vasculitis in microscopic polyangiitis-associated neuropathy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 70(3): 340–348.

38. **Mouthon L., Dunogue B., Guillevin L.** (2014) Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg–Strauss syndrome). *J. Autoimmun.*, 48–49: 99–103.

39. **Muramatsu K., Tanaka H., Taguchi T.** (2008) Peripheral neuropathies of the forearm and hand in rheumatoid arthritis: diagnosis and options for treatment *Rheumatol. Int.*, 28: 951–957.

40. **Naddaf E., Dyck P.J.** (2015) Vasculitic neuropathies. *Curr. Treat. Options Neurol.*, 17(10): 374.

41. **Pagnoux C., Seror R., Henegar C. et al., French Vasculitis Study Group** (2010) Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum.*, 62(2): 616–626.

42. **Pavlakis P.P., Alexopoulos H., Kosmidis M.L. et al.** (2012) Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: A critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms. *J. Autoimmun.*, 39: 27–33.

43. **Poncelet A.N., Connolly M.K.** (2003) Peripheral neuropathy in scleroderma. *Muscle Nerve*, 28: 330–335.

44. **Rafai M., Fadel H., Boulaajaj F. et al.** (2007) Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus with epineural vasculitis and antiphospholipid antibodies. *Rev. Neurol.*, 163: 103–106.

45. **Ramos-Casals M., Stone J.H., Cid M.C., Bosch X.** (2012) The cryoglobulinaemias. *Lancet*, 379: 348–360.

46. **Sampaio L., Silva L.G., Terroso G. et al.** (2011) Vasculitic neuropathy. *Acta Reumatol. Port.*, 36(2): 102–109.

47. **Sene D., Jallouli M., Lefaucheur J.P. et al.** (2011) Peripheral neuropathies associated with primary Sjogren syndrome: immunologic profiles of nonataxic sensory neuropathy and sensorimotor neuropathy. *Medicine*, 90: 133–138.

48. **Suppiah R., Hadden R.D.M., Batra R. et al.** (2011) European Vasculitis Study Group. Peripheral neuropathy in ANCA-associated vasculitis: outcomes from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology*, 50: 2214–2222.

49. **Trejo O., Ramos-Casals M., Garcia-Carrasco M. et al.** (2001) Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*, 80: 252–262.

50. **Uceyler N., Geng A., Reiners K. et al.** (2015) Nonsystemic vasculitic neuropathy: single-center follow-up of 60 patients. *J. Neurol.*, 262: 2092–2100.

51. **Voskuyl A.E., Hazes J.M., Zwinderman A.H. et al.** (2003) Diagnostic strategy for the assessment of rheumatoid vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 62: 407–413.

52. **Vrancken A.F., Gathier C.S., Cats E.A. et al.** (2011) The additional yield of combined nerve/muscle biopsy in vasculitic neuropathy. *Eur. J. Neurol.*, 18(1): 49–58.

ВАСКУЛІТНА НЕЙРОПАТІЯ: ПРОБЛЕМИ КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНОЇ ВЕРИФІКАЦІЇ ПРИ СИСТЕМНИХ І НЕСИСТЕМНИХ ВАСКУЛІТАХ

І.Ю. Головач, Є.Д. Єгудіна

Резюме. Ураження периферичних нервів може виникати при системних васкулітах середніх і/чи дрібних судин або несистемного васкуліту, обмеженого периферичною нервовою системою. Зазвичай васкулітні нейропатії мають тенденцію до переважної локалізації патології нервів в нижніх кінцівках і викликають дистальні симптоми й ознаки, які включають біль, слабкість і порушення чутливості в місці іннервації з подальшим поступовим залученням додаткових нервів протягом тижнів або місяців. Діагностична оцінка повинна бути сфокусована на ознаках та симптомах, які вказують на основне захворювання — системний васкуліт, однак, якщо нейропатія маніфестує проявом васкуліту за відсутності інших його діагностичних ознак, існує

необхідність у проведенні біопсії нерва. Швидке розпізнавання цих клінічних і патологічних особливостей важливе для ефективнішого лікування пацієнтів з васкулітами периферичних нервів. В оглядовій статті наведено критерії діагностики васкулітної нейропатії, а також перелік діагностичних і лабораторних заходів, необхідних для диференційного діагнозу. Існуюча гетерогенність етіопатогенезу, клінічних проявів васкулітних нейропатій потребує тісної співпраці між лікарями загальної практики, неврологами, ревматологами для своєчасної діагностики зазначеної нозології та вибору адекватної тактики лікування.

Ключові слова: васкулітна нейропатія, ураження периферичних нервів, системний васкуліт, несистемна васкулітна нейропатія, клініка, діагностика, біопсія нервів.

VASCULAR NEUROPATHY: PROBLEMS OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC VERIFICATION IN SYSTEM AND NONSYSTEM VASCULITIS

I. Yu. Golovach, Ye. D. Yehudina

Summary. Vasculitis of medium-sized and small vessels commonly affects peripheral nerves and can occur in context of a systemic vasculitis with multiorgan involvement or a non-systemic vasculitis limited to the peripheral nervous system. Typically, vasculitic neuropathies tend to be lower ex-

tremity predominant and to cause distal symptoms and signs that include pain, weakness, and sensory loss in the distribution of a named nerve followed by involvement of additional nerves in a stepwise fashion over weeks to months. Diagnostic evaluation should focus on signs and symptoms indicative of an underlying systemic vasculitis, although when neuropathy is the initial manifestation of the vasculitis and/or there is no definitive evidence of vasculitis elsewhere, then nerve biopsy is needed for diagnosis. Prompt recognition of these clinical and pathological features is important to better recognize and more effectively treat patients with peripheral nerve vasculitis. The review article provides criteria for the diagnosis of vasculitic neuropathy, as well as a list of diagnostic and laboratory measures necessary for differential diagnosis. The existing heterogeneity of etiopathogenesis, clinical manifestations of vasculitic neuropathies requires close cooperation between general practitioners, neurologists, and rheumatologists for the timely diagnosis of this nosology and the choice of adequate treatment tactics.

Key words: vasculitic neuropathy, peripheral nerve damage, systemic vasculitis, non-systemic vasculitic neuropathy, clinic, diagnosis, nerve biopsy.

Адрес для переписки:
Головач Ирина Юрьевна

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

«Битва за Humira» в США отложена до 2023 г., а в ЕС — в самом разгаре

Подготовлено по материалам

www.england.nhs.uk; www.fiercepharma.com;
www.vfa.de; www.wido.de; pharmaphorum.com;
www.reuters.com

В последние месяцы 2018 г. «AbbVie» заключала сделку за сделкой, договариваясь об отсроченных лончах. Больше всех преуспела и на американском, и на европейском рынках компания «Amgen». Так, она была первой из уладившей с «AbbVie» вопрос о генерической конкуренции и получившей самые выгодные условия: запуск биоаналогичного препарата 31 января 2023 г. Среди получивших разрешение на маркетинг в ЕС 8 биоаналогичных препаратов 5 разных производителей. «Amgen» с Amgevita — также впереди всех (дата авторизации — 21 марта 2017 г.). Однако европейский рынок принес «AbbVie» в 2017 г. только 4,4 млрд дол. США, тогда как американский — 12,36 млрд дол. (по данным IQVIA). Только «Boehringer Ingelheim» не сдается и собирается побороться с Humira за место под американским солнцем для своего биоаналогичного препарата Cyltezo. Решив даже не выводить одобренный Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) препарат на европейский рынок, «Boehringer Ingelheim» ищет пробелы

в американской юридической бронированности самого продаваемого препарата в мире.

Как у генерических компаний обстоят дела с проникновением на рынок? На первый взгляд, система медицинского страхования в лице своих представителей должна быть больше всех заинтересована в переходе на биоаналогичные препараты в целях экономии средств. Подходы на разных европейских рынках у компании-оригинатора дифференцированы, с предоставлением скидок от 10 до 80%, по сообщению «Reuters».

Национальная служба здравоохранения (NHS) Великобритании подсчитала выгоды от биоаналогичной замены. Так, NHS должна сэкономить 300 млн фунтов стерлингов (386 млн дол.) после заключения соглашений с несколькими производителями биоаналогичного адалимумаба («Amgen», «Biogen», «Mylan»/«Fujifilm Kyowa Kirin» и «Sandoz»). Перед заключением этого соглашения NHS Англии тратила в год на Humira (адалимумаб) больше, чем на любой другой препарат, и сделка, которая также включала предложение по сниженной цене от «AbbVie», представляет собой наибольшую экономию в истории за счет переговоров о лекарствах. Сэкономленная сумма позволит привлечь дополнительно 11 700 медицинских сестер или оплатить лечение 19 800 случаев рака молочной железы.