

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-01>

Клинические варианты поражения нервной системы при АНЦА-ассоциированных васкулитах

В.В. Оганов¹,
С.А. Мамыкина¹,
О.Е. Зиновьева¹, доктор медицинских наук, профессор,
Л.А. Стрижаков^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,
П.И. Новиков¹, кандидат медицинских наук,
С.В. Моисеев^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор
¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва
E-mail: strizhakov76@mail.ru

Системные васкулиты (СВ) – группа заболеваний, объединенная наличием воспаления сосудистой стенки. Неврологические проявления могут возникать в дебюте СВ или на стадии полиорганного поражения. Диагностика поражений центральной и периферической нервной системы при АНЦА-ассоциированных васкулитах основана на данных неврологического осмотра и результатах лабораторных и инструментальных методов исследования.

Ключевые слова: неврология, ревматология, системные васкулиты, АНЦА-ассоциированные васкулиты, гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, множественная мононейропатия, дистальная симметричная полинейропатия.

Для цитирования: Оганов В.В., Мамыкина С.А., Зиновьева О.Е. и др. Клинические варианты поражения нервной системы при АНЦА-ассоциированных васкулитах. *Врач.* 2022; 33 (4): 5–9. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-01>

Системные васкулиты (СВ) представляют собой группу гетерогенных заболеваний, главным морфологическим субстратом которых является повреждение эндотелия сосудов, а спектр клинических проявлений зависит от типа, размера, локализации пораженных сосудов и тяжести сопутствующих воспалительных нарушений. На сегодняшний день накоплен большой опыт по изучению васкулитов, включая диагностику и лечение разных нозологических форм [1].

Ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) васкулиты (ААВ) – группа достаточно редких аутоиммунных системных заболеваний, для которых характерно преимущественное поражение легких, почек, дыхательной системы и периферических нервов [2]. Среди всех СВ заболевания данной группы являются наиболее распространенными. К патоморфологическим характеристикам ААВ относятся

воспаления и повреждения кровеносных сосудов малого и среднего калибра, связанные с циркулирующими в плазме крови АНЦА, которые направлены против специфических белков в гранулах цитоплазмы нейтрофилов и лизосомальных белков в моноцитах. Метод непрямого иммунофлуоресцентного анализа в настоящее время используется в большинстве лабораторий в качестве скринингового теста на ААВ.

В соответствии с модифицированной классификацией СВ (2012) в группу ААВ входят:

- гранулематоз с полиангиитом (ГПА);
- микроскопический полиангиит (МПА);
- эозинофильный ГПА (ЭГПА) [3].

Уровень заболеваемости ГПА, МПА и ЭГПА в Европе составляет 2,1–14,4; 2,4–10,1 и 0,5–3,7 случая на 1 млн населения соответственно, а распространенность ААВ – 46–184 случая на 1 млн населения. В России, как и в странах Европы, ГПА встречается значительно чаще, чем МПА и ЭГПА, в то время как в Японии, наоборот, выше распространенность МПА. Спектр клинических проявлений ААВ достаточно широк и variabelен – от кожной сыпи до генерализованного полиорганного поражения [1].

СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫХ ВАСКУЛИТОВ

У пациентов с ААВ часто наблюдается развитие дисфункции вегетативной (автономной) нервной системы, регулирующей уровень функциональной активности организма. Для оценки степени выраженности автономной дисфункции используются комбинированная шкала вегетативных симптомов (The composite autonomic symptom scale 31 – COMPASS-31) и Бирмингемская шкала активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score – BVASv3). По результатам исследования Р. Моог и соавт., у пациентов с ААВ в 3,5 раза чаще развивались вазомоторные и тазовые автономные нарушения по сравнению с контрольной группой, однако не выявлена разница в частоте развития кардиоваскулярных, гастроинтестинальных, папилломоторных и судомоторных симптомов. Кроме того отсутствовала корреляция между выраженностью автономной нейропатии и длительностью заболевания, а также числом вовлеченных в патологический процесс систем организма. Частота возникновения автономных нарушений одинакова у пациентов с активным ААВ и у больных, находящихся в ремиссии, с признаками поражения нервной системы и без таковых [2, 4].

ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИТОМ (ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА)

ГПА (гранулематоз Вегенера) – системное воспалительное заболевание, затрагивающее верхние и нижние дыхательные пути, а также почки. Для данного СВ характерно некротическое гранулематозное поражение сосудов малого калибра [5]. В Европе распространен-

ность ГПА в популяции составляет 5 случаев на 100 тыс. населения [6].

У 1/3 пациентов с ГПА развивается поражение периферической нервной системы (ПНС), которое проявляется как множественной мононейропатией, так и сенсорно-моторной полинейропатией.

Частота поражений центральной нервной системы (ЦНС) при ГПА, по данным разных авторов, варьирует от 6 до 54% случаев [1, 7]. К наиболее частым проявлениям относятся острые нарушения мозгового кровообращения, пахименингит и пангипопитуитаризм [8].

Как правило, у пациентов с ГПА в поражение ЦНС вовлекаются следующие структуры: гипофиз, мозговые оболочки и сосудистая сеть головного мозга. Клинически поражение может проявляться головной болью, менингеальным синдромом, эпилептическими приступами, церебральным артериальным или венозным тромбозом, поражением спинного мозга с развитием поперечного миелита [8].

Поражение гипофиза при ГПА – редкое явление, которое отмечается у 1,3% пациентов [9]. Поражаются как передний, так и задний гипофиз, что в некоторых случаях приводит к развитию пангипопитуитаризма с последующим развитием клинической картины гипотиреоза, гипокортицизма и гипогонадизма различной степени выраженности, вплоть до коматозного состояния. Гипофизит, связанный с ГПА, может привести к частичной или тотальной дисфункции гипофиза. Пациенты изначально жалуются на неспецифические симптомы (головная боль, общая слабость и утомляемость) [6]. При более выраженном поражении гипофиза развиваются специфические эндокринопатии, самой частой из которых является несахарный диабет [7]. Патогенетический механизм данного процесса предполагает гранулематозное поражение гипофиза [10].

МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ ПОЛИАНГИИТ

В 1923 г. немецкий патолог Фридрих Вовиль описал двух пациентов с атипичным вариантом васкулита, характеризующегося наличием гломерулонефрита и негранулематозного воспаления сосудов малого калибра. Впоследствии данный вариант узелкового периартериита был признан новой формой заболевания и назван МПА [11]. МПА чаще диагностируется у пациентов старшего возраста и проявляется более тяжелыми формами поражения почек, чем при ГПА [12]. Поражение ПНС при МПА встречается чаще, чем поражение ЦНС (в 20–58% и 17–30% случаев соответственно) [11, 13]. Васкулит-ассоциированное поражение ПНС сопровождается вовлечением как моторных, так и сенсорных волокон нервов конечностей и в большинстве случаев проявляется множественной мононейропатией и дистальной симметричной полинейропатией, реже ипсилатеральной и билатеральной плексопатией, краниальной нейропатией. Варианты поражения ЦНС включают инфаркты головного мозга, пахименингит [14]. Морфологической

особенностью МПА является отсутствие гранулематозного воспаления, которое часто встречается при ГПА и ЭГПА [12].

Поражения периферических нервов при ААВ необходимо дифференцировать с наследственными и приобретенными метаболическими нейропатиями, развивающимися у пациентов с системным амилоидозом и гипотиреозом.

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ (СИНДРОМ ЧЕРДЖА–СТРОСС)

ЭГПА (ранее – синдром Черджа–Стресс [СЧС]) представляет собой мультисистемный процесс, сочетающий длительное течение бронхиальной астмы, дебютирующей во взрослом возрасте, поражение верхних дыхательных путей и эозинофилию в периферической крови [5]. Впервые заболевание описано в 1951 г. американскими патологоанатомами Джейкобом Черджем и Лотте Стресс, которые отметили, что оно является формой диссеминированного некротического васкулита с внесосудистыми гранулемами, встречающимися исключительно у пациентов с бронхиальной астмой и тканевой эозинофилией. В 2012 г. Американское общество ревматологов приняло новую номенклатуру в классификации васкулитов, в которой для обозначения СЧС использовали термин ЭГПА [8, 15]. Заболеваемость ЭГПА составляет от 0,5 до 6,8 случая на 1 млн взрослого населения в год. ЭГПА чаще встречается у лиц в возрасте от 40 до 60 лет [15, 16].

Отличительной особенностью ЭГПА от иных ААВ является стадийность течения:

- 1-я стадия – продромальная – продолжается в среднем 28 мес, но в некоторых случаях может длиться годами. Для этой стадии характерны аллергические проявления: ринит, полипоз, бронхиальная астма, рецидивирующая лихорадка;
- 2-я стадия может персистировать или рецидивировать в течение нескольких лет. В этой стадии отмечается эозинофилия периферической крови и тканей. К особенностям данного периода относятся возможность регресса бронхиальной астмы [1, 13];
- 3-я стадия наблюдается в среднем через 3 года после начала 1-й стадии и представляет собой развернутый этап заболевания, во время которого происходит развитие жизнеугрожающего генерализованного васкулита, а также полинейропатии.

Варианты поражения ПНС при ЭГПА представлены множественной мононейропатией, либо асимметричной дистальной полинейропатией. В исследовании R. André и соавт. у пациентов с ЭГПА (n=88) выявлены следующие поражения: лицевого нерва – у 38%, глазодвигательного – у 17%, тройничного – у 10%, преддверно-улиткового – у 3%, языкоглоточного – у 3%, блуждающего – у 3%. Проявления миелита отмечены у 1% обследованных [17].

Поражение ПНС при СВ может быть одним из многих симптомов или стать первым признаком заболевания. В целом варианты поражения ПНС при ААВ многообразны и представлены сенсорной, моторной или смешанной полинейропатией. Повреждение периферических нервов наблюдается при всех ААВ, при этом чаще у пациентов с ЭГПА (в 60–70% случаев), несколько реже при МПА (в 20–50%) и ГПА (в 15–50%) [18].

В настоящее время поражение ПНС при ААВ рассматривается как следствие аутоиммунной реакции на образование антител к цитоплазме нейтрофилов и последующей ишемии *vasa nervorum* с дегенерацией аксонов, клинически проявляющейся множественной мононейропатией и асимметричной полинейропатией. Чаще поражаются малоберцовые, большеберцовые, локтевые и срединные нервы, то есть длинные нервы конечностей [19].

К типичным клиническим проявлениям поражения ПНС относится острое начало с ощущением жжения, покалывания и (или) болезненных парестезий, онемения, слабости в конечностях, развитием «свисающей» стопы или запястья. На ранних стадиях заболевания преимущественно страдают «тонкие» слабомиелинизированные волокна нервов конечностей, проводящие болевую и температурную чувствительность, с последующим вовлечением более толстых миелинизированных двигательных волокон, а также волокон, проводящих глубокую чувствительность. Распространение сенсорных нарушений, как правило, имеет картину множественной мононейропатии, однако в некоторых случаях отмечается дистальная симметричная полинейропатия, которая при прогрессировании и отсутствии терапии проявляется нейропатической болью. В случае множественной мононейропатии по мере прогрессирования заболевания картина приобретает черты сенсорно-моторной полинейропатии. В данном случае для дифференциальной диагностики информативна стимуляционная электромиография. Диагноз поражения ПНС при ААВ основывается на клинической оценке и может быть подтвержден нейрофизиологическими методами, которые позволяют объективизировать первично аксональный характер поражения с вторичным вовлечением миелиновой оболочки, а также выявлять субклиническую стадию периферической нейропатии [20].

В отличие от ПНС поражение ЦНС при ААВ встречается намного реже (у 5–15% пациентов) и относится к прогностически неблагоприятным симптомам [21]. Рассматриваются следующие механизмы повреждения ЦНС при ААВ:

- воспаление и (или) повышение проницаемости сосудов головного мозга малого и среднего калибра из-за развития СВ;
- гранулематозная инфильтрация или компрессия со стороны смежных структур;
- гранулематозные поражения, развивающиеся *de novo* в ЦНС.

Патогенетические механизмы различаются в зависимости от конкретных структур ЦНС. Например, поражения твердой мозговой оболочки или гипофиза в основном связаны с гранулематозным воспалением, при этом патология паренхимы головного и спинного мозга опосредована васкулитом и нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера. Также в зависимости от развития локального или диффузного воспалительного процесса возможны ишемические, геморрагические или гранулематозные повреждения вещества головного и (или) спинного мозга, в том числе с имитацией клинической картины объемного образования [6, 22]. Поражения ЦНС при системных ААВ развиваются, как правило, на поздних сроках заболевания [15].

Клиническая картина поражения ЦНС также проявляется психоэмоциональными и нейрокогнитивными нарушениями, эпилептическими приступами, парезами и нарушениями сознания, которые могут иметь как транзиторный, так и персистирующий характер [23]. Распространенность когнитивных расстройств у пациентов с ААВ достигает 30%. В случаях ААВ характер когнитивных нарушений в основном затрагивает абстрактное мышление, внимание, невербальную память и свидетельствует о нейродинамическом характере когнитивных расстройств [24].

Развитие ишемического инсульта у пациентов с ААВ обычно обусловлено поражением белого вещества головного мозга вследствие вовлечения глубоких перфорирующих сосудов. При нейровизуализации (магнитно-резонансная томография [МРТ] головы) на T2-взвешенных изображениях гиперинтенсивные очаги поражения отмечаются в перивентрикулярных, подкорковых областях, среднем мозге и варолиевом мосту.

Ишемические инсульты, вызванные ААВ, обычно устойчивы к антитромбоцитарной терапии и склонны к рецидивам без лечения основного заболевания [3, 25]. Лечение первичного васкулита ЦНС в случае ААВ нестандартизировано, что связано с малым числом проспективных и рандомизированных исследований. Тактика ведения пациентов основана на экспертных заключениях, опирающихся на клинические рекомендации по лечению СВ. Согласно данным R. André и соавт., геморрагический инсульт при ААВ развивается реже чем ишемический, что характерно для популяции в целом [17].

Патология эндотелия является характерной особенностью ААВ и, вероятно, вызвана взаимодействием активированных АНЦА-нейтрофилов и эндотелиальных клеток с последующим развитием гиперкоагуляции и тромботических осложнений.

В 2021 г. опубликованы результаты метаанализа, в котором проанализированы базы данных Ovid MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library с момента их создания по май 2020 г., которые свидетельству-

ют об увеличении риска развития венозных тромбозов (63,4%) и тромбоэмболий (26,3%) у пациентов с ААВ [25].

Согласно результатам, полученным Р. Hansgiviĵiti и соавт., у больных ААВ отмечено значительное увеличение риска развития таких сердечно-сосудистых осложнений, как острый коронарный синдром, стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей [25]. По данным исследования по изучению поражения сердечно-сосудистой системы у больных СВ в Клинике им. Е.М. Тареева (Москва), частота атеросклероза у пациентов с ААВ составила 54–57%, частота сердечно-сосудистых осложнений – 14,5–22,3% [26].

Поражения спинного мозга при ААВ достаточно редки. Существуют три возможных механизма, лежащих в основе поражения вещества спинного мозга:

- некротическое воспаление сосудов;
- сдавление мозговыми оболочками, утолщенными вследствие воспаления;
- образование первичных гранулем.

Клинические синдромы поражения спинного мозга включают гипертрофический пахименингит и компрессионную миелопатию. При клинических проявлениях очагового поражения вещества головного или спинного мозга во всех случаях показано проведение МРТ с целью уточнения локализации, распространенности и характера патологического процесса.

Диагностика поражения ЦНС при ААВ основана на данных неврологического осмотра и результатах лабораторных и инструментальных методов исследования. Проведение люмбальной пункции с последующим исследованием цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) показано всем пациентам с подозрением на ААВ с целью исключения инфекционной или паранеопластической природы заболевания. У большинства пациентов с ААВ в ЦСЖ выявляется легкий плеоцитоз с преобладанием лимфоцитов, повышение уровня белка и нормальный уровень глюкозы.

Морфологическое, иммуногистохимическое исследование – «золотой стандарт» диагностики васкулита мелких сосудов. Образцы тканей могут быть получены путем биопсии из пораженных органов, чаще всего почки или кожи. Биопсия легких и слизистой полости носа выполняется редко в связи с большим количеством ложноотрицательных результатов. Возможно проведение биопсии твердой мозговой оболочки, паренхимы головного мозга. По результатам исследования биопсийного материала описаны 2 типа патологических изменений:

- некротический васкулит с поражением сосудов малого и среднего калибра;
- гранулематоз с воспалительной клеточной инфильтрацией (моноциты, плазматические клетки, эозинофилы и полиморфноядерные лейкоциты).

Однако отрицательный результат патоморфологического исследования биоптата ткани не исключает диагноз ААВ из-за возможного локального или сегментарного характера поражения [27].

В литературе представлены описания гипертрофического пахименингита с интракраниальными и спинальными проявлениями в дебюте ААВ, подтвержденного при МРТ, исследовании биоптата мозговых оболочек и (или) вещества головного и спинного мозга [10]. Данные о поражениях ЦНС и показатели смертности при ААВ не предполагают прямой корреляции, однако не вызывает сомнений, что вовлечение ЦНС в патологический процесс является неблагоприятным прогностическим признаком при долгосрочном наблюдении пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неврологические симптомы могут развиваться как в дебюте СВ, так и на стадии полиорганного поражения. Не существует специфического лечения неврологических проявлений ААВ, патогенетическая терапия должна быть направлена на снижение активности основного заболевания [11, 22]. Важен междисциплинарный подход с участием врачей различных специальностей на протяжении всего процесса наблюдения пациентов. Появление неврологической симптоматики наряду с поражением других органов позволяет констатировать системный характер процесса, провести дополнительную инструментальную, серологическую диагностику васкулита и после подтверждения диагноза начать патогенетическую терапию.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература

1. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol.* 2016; 3 (3): 122–33. DOI: 10.5152/eurjrheum.2015.0043
2. Nataraja A., Mukhtyar C., Hellmich B. et al. Outpatient assessment of systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007; 21 (4): 713–32. DOI: 10.1016/j.berh.2007.01.004
3. Новиков П.И., Моисеев С.В. Рекомендации Британского ревматологического общества / Британской ассоциации ревматологов по лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов у взрослых. *Клиническая фармакология и терапия.* 2014; 23 (5): 97–104.
4. Moog P., Eren O., Witt M. et al. Assessment of autonomic function in a cohort of patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin Auton Res.* 2016; 26 (4): 279–85. DOI: 10.1007/s10286-016-0364-8
5. Greco A., De Virgilio A., Rizzo M.I. et al. Microscopic polyangiitis: Advances in diagnostic and therapeutic approaches. *Autoimmun Rev.* 2015; 14 (9): 837–44. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.05.005
6. Choi H.A., Lee M.J., Chung C.S. Characteristics of hypertrophic pachymeningitis in patients with granulomatosis with polyangiitis. *J Neurol.* 2017; 264 (4): 724–32. DOI: 10.1007/s00415-017-8416-0
7. Grygiel-Górniak B., Limphaibool N., Perkowski K. et al. Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis: key considerations and major features. *Postgrad Med.* 2018; 130 (7): 581–96. DOI: 10.1080/00325481.2018.1503920
8. Fragoulis G.E., Lionaki S., Venetsanopoulou A. et al. Central nervous system involvement in patients with granulomatosis with polyangiitis: a single-center retrospective study. *Clin Rheumatol.* 2018; 37 (3): 737–47. DOI: 10.1007/s10067-017-3835-y
9. Lutalo P.M., D’Cruz D.P. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener’s granulomatosis). *J Autoimmun.* 2014; 48–49 :94–8. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.028

10. Morozumi S., Koike H., Tomita M. et al. Spatial distribution of nerve fiber pathology and vasculitis in microscopic polyangiitis-associated neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2011; 70 (5): 340–8. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3182172290

11. Chung S.A., Seo P. Microscopic polyangiitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010; 36 (3): 545–58. DOI: 10.1016/j.rdc.2010.04.003

12. Karras A. Microscopic Polyangiitis: New Insights into Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018; 39 (4): 459–64. DOI: 10.1055/s-0038-1673387

13. Nakamoto K., Saraya T., Ogawa Y. et al. Comparison of findings on thoracic computed tomography with the severity and duration of bronchial asthma in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Respir Med.* 2018; 139: 101–5. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.05.003

14. Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. *Клиническая фармакология и терапия.* 2013; 33 (1): 70–4.

15. Smith R.M., Jones R.B., Jayne D.R. Progress in treatment of ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14 (2): 210. DOI: 10.1186/ar3797

16. Vaglio A., Buzio C., Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy.* 2013; 68 (3): 261–73. DOI: 10.1111/all.12088

17. André R., Cottin V., Saraux J.L. et al. French Vasculitis Study Group (FVSG). Central nervous system involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Report of 26 patients and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2017; 16 (9): 963–9. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.07.007

18. Lepse N., Abdulahad W.H., Kallenberg C.G. et al. Immune regulatory mechanisms in ANCA-associated vasculitides. *Autoimmun Rev.* 2011; 11 (2): 77–83. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.08.002

19. Nishi R., Koike H., Ohyama K. et al. Differential clinicopathologic features of EGPA-associated neuropathy with and without ANCA. *Neurology.* 2020; 94 (16): 1726–37. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009309

20. Koike H., Sobue G. Clinicopathological features of neuropathy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol.* 2013; 17 (5): 683–5. DOI: 10.1007/s10157-012-0767-3

21. Geetha D., Jefferson J.A. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020; 75 (1): 124–37. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031

22. Takeuchi H., Kawasaki T., Shigematsu K. et al. Neutrophil extracellular traps in neuropathy with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis. *Clin Rheumatol.* 2017; 36 (4): 913–7. DOI: 10.1007/s10067-017-3546-4

23. Graf J. Central Nervous System Disease in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-Associated Vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017; 43 (4): 573–8. DOI: 10.1016/j.rdc.2017.06.006

24. Radice A., Bianchi L., Sinico R.A. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: methodological aspects and clinical significance in systemic vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2013; 12 (4): 487–95. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.08.008

25. Hansrivijit P., Trongtorsak A., Gadhya K.P. et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis: a metaanalysis and metaregression. *Clin Rheumatol.* 2021; 40 (7): 2843–53. DOI: 10.1007/s10067-021-05589-8

26. Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Коган Е. А. и др. Поражение сердца при системных васкулитах: патогенетические механизмы, значение факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и диагностика. *Тер арх.* 2014; 86 (12): 35–42.

27. Моисеев С.В., Новиков П.И., Мешков А.Д. и др. АНЦА-ассоциированные васкулиты: спорные вопросы классификации, диагностики и оценки активности и современные подходы к лечению. *Клиническая фармакология и терапия.* 2014; 23 (1): 44–50.

References

1. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol.* 2016; 3 (3): 122–33. DOI: 10.5152/eurjrheum.2015.0043

2. Nataraja A., Mukhtyar C., Hellmich B. et al. Outpatient assessment of systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007; 21 (4): 713–32. DOI: 10.1016/j.berh.2007.01.004

3. Novikov P.I., Moiseev S.V. British Rheumatological Society/British Association of Rheumatology guidelines for the treatment of ANCA-associated vasculitis in adults. *Clinical pharmacology and therapy.* 2014; 23 (5): 97–104 (in Russ.).

4. Moog P., Eren O., Witt M. et al. Assessment of autonomic function in a cohort of patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin Auton Res.* 2016; 26 (4): 279–85. DOI: 10.1007/s10286-016-0364-8

5. Greco A., De Virgilio A., Rizzo M.I. et al. Microscopic polyangiitis: Advances in diagnostic and therapeutic approaches. *Autoimmun Rev.* 2015; 14 (9): 837–44. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.05.005

6. Choi H.A., Lee M.J., Chung C.S. Characteristics of hypertrophic pachymeningitis in patients with granulomatosis with polyangiitis. *J Neurol.* 2017; 264 (4): 724–32. DOI: 10.1007/s00415-017-8416-0

7. Grygiel-Górniak B., Limphaibool N., Perkowska K. et al. Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis: key considerations and major features. *Postgrad Med.* 2018; 130 (7): 581–96. DOI: 10.1080/00325481.2018.1503920

8. Fragoulis G.E., Lionaki S., Venetsanopoulou A. et al. Central nervous system involvement in patients with granulomatosis with polyangiitis: a single-center retrospective study. *Clin Rheumatol.* 2018; 37 (3): 737–47. DOI: 10.1007/s10067-017-3835-y

9. Lutalo P.M., D’Cruz D.P. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener’s granulomatosis). *J Autoimmun.* 2014; 48–49 :94–8. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.028

10. Morozumi S., Koike H., Tomita M. et al. Spatial distribution of nerve fiber pathology and vasculitis in microscopic polyangiitis-associated neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2011; 70 (5): 340–8. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3182172290

11. Chung S.A., Seo P. Microscopic polyangiitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010; 36 (3): 545–58. DOI: 10.1016/j.rdc.2010.04.003

12. Karras A. Microscopic Polyangiitis: New Insights into Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018; 39 (4): 459–64. DOI: 10.1055/s-0038-1673387

13. Nakamoto K., Saraya T., Ogawa Y. et al. Comparison of findings on thoracic computed tomography with the severity and duration of bronchial asthma in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Respir Med.* 2018; 139: 101–5. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.05.003

14. Novikov P.I., Semenova E.N., Moiseev S.V. Modern nomenclature of systemic vasculitis. *Clinical pharmacology and therapy.* 2013; 33 (1): 70–4 (in Russ.).

15. Smith R.M., Jones R.B., Jayne D.R. Progress in treatment of ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14 (2): 210. DOI: 10.1186/ar3797

16. Vaglio A., Buzio C., Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy.* 2013; 68 (3): 261–73. DOI: 10.1111/all.12088

17. André R., Cottin V., Saraux J.L. et al. French Vasculitis Study Group (FVSG). Central nervous system involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Report of 26 patients and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2017; 16 (9): 963–9. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.07.007

18. Lepse N., Abdulahad W.H., Kallenberg C.G. et al. Immune regulatory mechanisms in ANCA-associated vasculitides. *Autoimmun Rev.* 2011; 11 (2): 77–83. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.08.002

19. Nishi R., Koike H., Ohyama K. et al. Differential clinicopathologic features of EGPA-associated neuropathy with and without ANCA. *Neurology.* 2020; 94 (16): 1726–37. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009309

20. Koike H., Sobue G. Clinicopathological features of neuropathy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol.* 2013; 17 (5): 683–5. DOI: 10.1007/s10157-012-0767-3

21. Geetha D., Jefferson J.A. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020; 75 (1): 124–37. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031

22. Takeuchi H., Kawasaki T., Shigematsu K. et al. Neutrophil extracellular traps in neuropathy with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis. *Clin Rheumatol.* 2017; 36 (4): 913–7. DOI: 10.1007/s10067-017-3546-4

23. Graf J. Central Nervous System Disease in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-Associated Vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017; 43 (4): 573–8. DOI: 10.1016/j.rdc.2017.06.006

24. Radice A., Bianchi L., Sinico R.A. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: methodological aspects and clinical significance in systemic vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2013; 12 (4): 487–95. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.08.008

25. Hansrivijit P., Trongtorsak A., Gadhya K.P. et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis: a metaanalysis and metaregression. *Clin Rheumatol.* 2021; 40 (7): 2843–53. DOI: 10.1007/s10067-021-05589-8

26. Strizhakov L.A., Moiseev S.V., Kogan E.A. et al. Cardiac involvement in systemic vasculitides: Pathogenetic mechanisms, the importance of risk factors for cardiovascular events, and diagnosis. *Ter Arkh.* 2014; 86 (12): 35–42 (in Russ.).

27. Moiseev S.V., Novikov P.I., Meshkov A.D. et al. ANCA-associated vasculitides: classification, diagnosis, assessment of activity and treatment. *Clinical pharmacology and therapy.* 2014; 23 (1): 44–50 (in Russ.).

CLINICAL VARIANTS OF LESIONS OF THE NERVOUS SYSTEM IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS

V. Oganov¹, S. Mamykina¹, Professor O. Zinovyeva¹, MD; Professor L. Strizhakov^{1,2}, MD; P. Novikov¹, Candidate of Medical Sciences; Professor S. Moiseev^{1,2}, MD
¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Ministry of Health of the Russia
²M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow

Systemic vasculitis (SV) is a group of diseases united by the presence of inflammation of the vascular wall. Neurological manifestations may occur at the onset of SV or at the stage of multiple organ damage. Diagnosis of central and peripheral nervous system lesions in ANCA-associated vasculitis is based on neurological examination data and the results of laboratory and instrumental research methods.

Key words: *neurology, rheumatology, systemic vasculitis, ANCA-associated vasculitis, Wegener’s granulomatosis, microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis Churg–Strauss, multiple mononeuropathy, distal symmetrical polyneuropathy.*

For citation: *Oganov V., Mamykina S., Zinovyeva O. et al. Clinical variants of lesions of the nervous system in ANCA-associated vasculitis. Vrach. 2022; 33 (4): 5–9. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-01>*

Об авторах/About the authors: *Oganov V.V. ORCID: 0000-0003-1164-5667; Mamykina S.A. ORCID: 0000-0003-0461-964; Zinovyeva O.E. ORCID: 0000-0001-5937-9463; Strizhakov L.A. ORCID: 0000-0002-2291-6453; Novikov P.I. ORCID: 0000-0003-0148-5655; Moiseev S.V. ORCID: 0000-0002-7232-4640*