

Имитаторы васкулита. Часть 2. Имитация васкулита крупных и средних сосудов: генетические васкулопатии. Имитация васкулита мелких сосудов

Тарасова Г.М.¹, Егорова О.Н.^{1,2}, Решетняк Т.М.^{1,3}, Исаева Б.Г.⁴,
Дильманова Д.С.⁴, Марипхан Н.М.⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБОУ ДПО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁴НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴Республика Казахстан, 050012, Алматы, ул. Толе би, 94

Генетические васкулопатии могут имитировать васкулит крупных и средних сосудов, а окклюзионные не васкулитные васкулопатии и инфекции часто становятся имитаторами васкулита мелких и средних сосудов. Большинство этих состояний являются не менее тяжелыми заболеваниями, чем системные васкулиты, но требуют принципиально другой, часто неотложной терапии.

Ключевые слова: имитаторы первичного системного васкулита; генетические васкулопатии; инфекции; окклюзионные васкулопатии.

Контакты: Галина Михайловна Тарасова; verizubgm@gmail.com

Для ссылки: Тарасова ГМ, Егорова ОН, Решетняк ТМ, Исаева БГ, Дильманова ДС, Марипхан НМ. Имитаторы васкулита. Часть 2. Имитация васкулита крупных и средних сосудов: генетические васкулопатии. Имитация васкулита мелких сосудов. Современная ревматология. 2025;19(3):19–26. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-19-26

Vasculitis mimics. Part 2. Large and medium vessel vasculitis mimickers: genetic vasculopathies. Mimickers of small vessel vasculitis

**Tarasova G.M.¹, Egorova O.N.^{1,2}, Reshetnyak T.M.^{1,3}, Issayeva B.G.⁴, Dilmanova D.S.⁴,
Maripkhan N.M.⁴**

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²M.V. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty

¹34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia; ²61/2, Schepkina Street, 129110 Moscow, Russia; ³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, 125993 Moscow, Russia; ⁴94, Tole Bi Street, Almaty 720040, Kazakhstan

Genetic vasculopathies can mimic large and medium vessel vasculitis, while occlusive non-vasculitic vasculopathies and infections are often mimickers of small and medium vessel vasculitis. Most of these conditions are as severe as systemic vasculitides but require fundamentally different, and often urgent treatment approaches.

Keywords: primary systemic vasculitis mimickers; genetic vasculopathies; infections; occlusive vasculopathies.

Contact: Galina Mikhailovna Tarasova; verizubgm@gmail.com

For reference: Tarasova GM, Egorova ON, Reshetnyak TM, Issayeva BG, Dilmanova DS, Maripkhan NM. Vasculitis mimics. Part 2. Large and medium vessel vasculitis mimickers: genetic vasculopathies. Mimickers of small vessel vasculitis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(3):19–26. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-19-26

Некоторые заболевания со сходной клинической картиной могут имитировать первичные системные васкулиты (СВ), тем самым усложняя и замедляя процесс диагностики. Многие из этих состояний являются не менее тяжелыми заболеваниями, чем СВ, но требуют принципиально иной, часто неотложной терапии.

Имитация васкулита крупных и средних сосудов: генетические васкулопатии

Несколько генетических причин, которые влияют в основном на матрикс соединительной ткани, могут вызывать

невоспалительные сосудистые аномалии и в ряде случаев имитировать васкулит крупных сосудов (ВКС) и васкулит средних сосудов (ВСС; см. таблицу).

Синдром Марфана (СМ) — аутосомно-доминантное заболевание, распространенность которого достигает 1 на 5–10 тыс., обусловленное мутациями в гене *FBN1* (кодирует белок фибриллин 1, основной структурный компонент внеклеточного матрикса) [1]. Главными критериями СМ считаются расширение или расслоение корня аорты (60–80%), которое в основном определяет прогноз заболевания, а также мутации в гене *FBN1* и смещение хрусталика. Другие

критерии отражают типичные черты марфаноидного фенотипа: кифосколиоз, высокое небо, воронкообразная грудная клетка, арахнодактилия и др. В 15–44% случаев развивается аортальная недостаточность, в ряде случаев – дилатация восходящего отдела и дуги аорты [1, 2]. Вовлечение грудной и брюшной аорты встречается относительно редко, однако именно оно при недиагностированном СМ может имитировать ВКС – гигантоклеточный артериит (ГКА) и артериит Такаясу (АТ). Это подтверждается и тем, что мутации *FBN1* были описаны у пациентов с аневризмами и расслоением грудной аорты без типичного марфаноидного габитуса [3].

Синдром Элерса–Данло (СЭД) – гетерогенная группа наследственных заболеваний, среди 13 подтипов которых выделяется сосудистый синдром Элерса–Данло (сСЭД), ауто-сомно-доминантное заболевание, связанное с мутациями в гене проколлагена III типа (*COL3A1*), поражающее приблизительно 1 из 50–250 тыс. человек [4, 5]. Основные проявления сСЭД: гипермобильность мелких суставов, косолапость, гиперрастяжимость кожи, легко возникающие кровоподтеки, аномальный вид рубца, каротидно-кавернозный свищ. Васкулопатия при сСЭД характеризуется поражением грудной и брюшной аорты, почечных, мезентериальных, подвздошных и бедренных артерий с развитием аневризм, расслоений, разрывов; описаны диссекции позвоночных и сонных артерий. Течение и прогноз неблагоприятные. У 80% пациентов к 40 годам развивается серьезное сосудистое событие или разрыв внутреннего органа. Основной причиной смерти является расслоение или разрыв артерии.

Синдром Лойса–Дитца (СЛД) – редкое ауто-сомно-доминантное заболевание, связанное с мутациями в генах, кодирующих компоненты сигнального пути трансформирующего фактора роста β , что приводит к нарушению структуры и функции соединительной ткани многих органов. Типичными чертами являются гипертелоризм, краниосиностоз, расщепление язычка и/или расщелина неба, генерализованная извитость артерий, особенно шеи и головы, аневризмы восходящей аорты; скелетные аномалии (75%) включают искривление позвоночника, деформацию грудной клетки, косолапость [6]. Сердечно-сосудистые осложнения при СЛД более агрессивны, чем у пациентов с СМ или сСЭД, имеется высокий риск расслоения и разрыва аорты даже при нормальных или минимально увеличенных ее размерах и в более молодом возрасте. Аневризмы и расслоения развиваются во всех частях аорты и ее ветвей, в том числе в артериях головы и шеи, нижних конечностей, миокарда [7]. Распространенный характер поражения у молодых пациентов может имитировать АТ.

Диагностика СМ, сСЭД, СЭД основывается на подробном сборе анамнеза, комплексном обследовании и генетическом скрининге. Для этих заболеваний, в отличие от ВКС, нехарактерно развитие стенозов и окклюзий; у таких пациентов отсутствует воспалительная активность. При гистологическом исследовании артериальной стенки выявляется диффузная дегенерация меди, а при сСЭД – и прогрессирующая фрагментация интимы с сохранением адвентиции [8], что позволяет четко разграничить сСЭД и гранулематозное воспаление, характерное для первичных ВКС.

Нейрофиброматоз типа 1 (НФ1) – относительно распространенное, встречающееся у 1 из 2500–3500 новорожденных ауто-сомно-доминантное заболевание, обусловленное гетерозиготными мутациями в гене *NF1* и, как следствие,

нарушением синтеза цитоплазматического белка нейрофибромина, дефицит которого приводит к усилению клеточной пролиферации [9]. Лица с НФ1 имеют предрасположенность к развитию доброкачественных и злокачественных опухолей, а к кардинальным признакам НФ1 относятся нейрофибромы, множественные пятна на коже цвета «кофе с молоком», гамартомы радужной оболочки, подмышечные или паховые веснушки. Васкулопатия НФ1, обусловленная аномальной пролиферацией гладкомышечных клеток стенок сосудов, проявляется стенозом, аневризмами и артериовенозными фистулами, особенно в аортальном, почечном, каротидном/позвоночном и мезентериальном сосудистом русле. Возможно развитие синдрома моя-моя – стено-окклюзионного поражения внутричерепных артерий с образованием коллатеральных сосудов («клуб дыма» на ангиограмме) [10]. Частое вовлечение почечной артерии со стенозом в области устья и реноваскулярной гипертензией может имитировать поражение при АТ. Окклюзионное повреждение артерий глаза с острой потерей зрения встречается редко, в основном у молодых людей, и способно имитировать СВ с поражением ветвей внутренней сонной артерии. Такие случаи крайне сложны для дифференциальной диагностики, особенно если диагноз НФ1 ранее не был установлен [11]. Васкулопатия, как правило, прогрессирует и является одной из ведущих причин смерти. Диагноз подтверждается характерными клиническими данными и генетическим исследованием. Воспалительная активность, в отличие от СВ, отсутствует.

Всем пациентам с генетическими васкулопатиями необходимо регулярное наблюдение за состоянием сосудистого русла, в том числе для определения времени хирургического вмешательства [12].

Имитация васкулита мелких и средних сосудов: окклюзионные невазкулитные васкулопатии

Согласно номенклатуре СВ, обновленной на второй Международной согласительной конференции в Чепел-Хилле (2012), к васкулитам с поражением мелких сосудов (ВМС) относят СВ, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) и иммунокомплексные (ИК) васкулиты, а к ВСС – узелковый полиартериит (УП) и болезнь Кавасаки.

Окклюзионные невазкулитные васкулопатии – многочисленная группа заболеваний, которые, как правило, протекают с тяжелым поражением кожи, часто с вовлечением почек. К ним относятся различные гиперкоагуляционные состояния, в том числе тромботические микроангиопатии и системные коагулопатии, эмболические синдромы, кальцифилаксия, инфекции, новообразования (см. таблицу).

Тромботические и гиперкоагуляционные состояния могут имитировать ВСС и ВМС через общие кожные проявления (пурпура, ливедо, изъязвления) или полиорганное поражение, напоминающее таковое при диссеминированном внутрисосудистом свертывании, тромботической тромбоцитопенической пурпуре и антифосфолипидном синдроме. Представителями этой группы заболеваний являются также приобретенная гиперкоагуляция (в результате применения антикоагулянтов) и ливедоидная васкулопатия (ЛВ).

Индукцированный варфарином некроз кожи (ВИНК) – потенциально катастрофическое, хотя и редкое, осложнение (0,01–0,1%), которое обычно возникает в течение 3–5 дней

после начала терапии варфарином или другим антагонистом витамина К (АВК). В небольшом числе случаев возможна поздняя манифестация — через несколько месяцев и даже лет лечения. Сначала появляются эритема и сильная боль в пораженной области, затем — петехии, экхимозы и геморрагические буллы и в итоге — некроз кожи и подкожной жировой клетчатки (ПЖК) [13]. Чаще вовлекаются грудь, ягодицы, живот, бедра и конечности.

АВК ингибируют факторы свертывания крови II, VII, IX и X (период полужизни — 24–72 ч), что приводит к антикоагулянтному эффекту. Вместе с тем АВК также ингибируют антикоагулянтные белки C и S, период полужизни которых составляет 5–8 ч, поэтому их концентрация в плазме снижается быстрее, что приводит к временной гиперкоагуляции в течение первых нескольких дней терапии и, как следствие, к развитию тромботической окклюзии микроциркуляторного русла и некрозу кожи [14]. ВИНК чаще возникает у пациентов с тромбофилией или после введения больших нагрузочных доз варфарина, особенно без одновременного первоначального применения гепарина. Факторами риска являются: наследственный дефицит протеинов C и S, антитромбина III, женский пол, ожирение, перименопауза, вирусные инфекции, заболевания печени, некоторые лекарственные взаимодействия, а также аутоиммунные заболевания [15].

Диагноз в основном основывается на клинических признаках, однако в случаях, когда причинно-следственная связь неясна, ВИНК может имитировать ВМС (ангиит кожи, АНЦА-СВ или ИК- васкулит). Биопсия кожи подтверждает диагноз: в капиллярах и венах дермы и ПЖК выявляются множественные микротромбы с повреждением эндотелиальных клеток и экстравазацией эритроцитов, субэпидермальные кровоизлияния в результате разрыва капилляров [16].

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) — опасное для жизни осложнение, которое может возникнуть при использовании нефракционированного гепарина, реже — низкомолекулярного гепарина и редко — фондапаринукса. ГИТ представляет собой иммуноопосредованную реакцию, которая развивается у 1–5% пациентов, получающих гепарин, как правило, в первые 4–15 сут, проявляется резким падением уровня тромбоцитов (ТР) $<100 \cdot 10^9/\text{л}$, или на 50% по сравнению с исходным уровнем, и возникновением парадоксальных тромбозов; чаще наблюдается у женщин и пациентов старше 60 лет [17]. Патогенез ГИТ связан с образованием IgG-антител к комплексу тромбоцитарного фактора 4 (PF4) и гепарина (PF4/гепарин), что приводит к активации, агрегации и разрушению ТР с последующей инициацией каскада коагуляции и тромбозам [18]. Клинические проявления включают тромбоцитопению (95%), венозную тромбоэмболию, артериальный тромбоз, в том числе периферических артерий, с ишемическим некрозом конечностей, мезентериальную ишемию, инсульт и редко инфаркт миокарда [18]. Нечасто отмечаются ливедо и некроз кожи, аналогичные варфаринному поражению.

Именно такие проявления, как ливедо, некроз, мезентериальная ишемия, особенно в отсутствие тромбоцитопении, могут имитировать ВМС и ВСС. Диагноз устанавливается на основании клинических данных и данных анамнеза, снижения количества ТР и тестирования на IgG-антитела к комплексу гепарин/PF4. В биоптатах кожи выявляются фибриновые тромбы в дермальных сосудах [19, 20].

ЛВ — гиалинизирующее заболевание сосудов с тромбозами и изъязвлениями на нижних конечностях неизвестной этиологии. ЛВ была выделена в отдельную нозологию, которая обычно не сочетается с другими первичными заболеваниями. ЛВ встречается преимущественно у женщин (71%) с частотой 1 на 100 тыс., возраст начала заболевания — в среднем 45 лет (от 10 до 85 лет). В ряде случаев выявляются сопутствующие факторы тромбоза: мутация фактора V (гетерозиготный вариант Leiden) — у 22,2% больных, мутация гена протромбина (*G20210A*) — у 8,3%, снижение активности протеина C — у 13,3%, протромбина — у 13,3%, наличие волчаночного антикоагулянта — у 17,9%, антител к кардиолипину — у 28,6% и повышение уровня гомоцистеина — у 14,3% [21, 22]. Типичные проявления включают древовидное/сетчатое ливедо, рецидивирующие, небольшие, как правило, поверхностные болезненные язвы кожи, покрывающиеся коркой, локализованные в области лодыжек и стоп, заживающие с образованием участков атрофии — белых звездчатых рубцов (*Atrophie blanche*), окруженных телеангиэктазиями; язвы с плохим заживлением и повышенным риском инфицирования [23]. Возможно развитие «ишемической формы» периферической невропатии, включая множественный мононеврит, сенсорную полиневропатию и невропатию малых волокон [24].

ЛВ, особенно при наличии невропатии, может имитировать УП, кожный УП (КУП), а также ИК- васкулит и ангиит кожи. В отличие от ЛВ, для УП и КУП характерно наличие болезненных гиперемированных подкожных узелков, располагающихся по ходу сосудов; язвы кожи, как правило, большего размера и воспалительные, периферическая ишемия может проявляться некрозами (например, пальцев стоп) [25]. Для УП и ИК- васкулитов типично наличие органных поражений, системного воспаления, иммунологических маркеров (не всегда), что не наблюдается при ЛВ.

При гистологическом исследовании обнаруживаются внутрисосудистый тромбоз (в 97,8% случаев), отложение фибрина в стенках и фибриновые тромбы в просвете мелких сосудов, эндотелиальная пролиферация, экстравазация эритроцитов, гиалиноз сосудов, небольшой лимфоцитарный периваскулярный инфильтрат [26]. Отсутствие избыточной инфильтрации нейтрофилами, лейкоцитоклазии и фибриноидного некроза стенки исключает васкулит. При прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) наблюдается отложение компонента (С3), фибрина и IgM, реже — IgA и IgG в кровеносных сосудах на поверхности, в средней части, а также в глубине дермы, при этом результаты ПИФ считаются неспецифическими и недиагностическими [26, 27].

Кальцификация (КФ), кальцифицирующая уремическая артериолопатия — редкая, опасная для жизни окклюзионная васкулопатия, которая возникает в результате отложения кальция с сопутствующим тромбозом в артериолярном микрососудистом русле глубокой дермы и ПЖК и характеризуется ишемией и некрозом [28]. Наиболее часто КФ отмечается у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), хотя иногда развивается и у больных с острой почечной недостаточностью, нормальной функцией почек или более ранними стадиями ХБП (неуремическая КФ). Основные звенья патогенеза: развитие вторичного гиперпаратиреоза, повышение уровня сывороточного кальция и фосфора, состояние гиперкоагуляции. Большое значение придается дефициту витамина К, который является активатором матриксного белка ингибитора кальцификации. К факторам

риска КФ также относятся: ожирение, сахарный диабет, женский пол, первичный гиперпаратиреоз, прием варфарина, глюкокортикоидов, дефицит витаминов К и D, гипоальбуминемия, дефицит протеинов С и S, болезнь Крона, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования [28, 29]. Среди проявлений КФ — сетчатое и древовидное ливедо, бляшки, узелки и болезненные язвы с преимущественной локализацией в области жировых отложений (бедро, живот, реж — грудь, дистальные отделы нижних конечностей, половой член) и частым инфицированием. Сообщалось о случаях висцеральной КФ с вовлечением мезентериальных, ободочных и церебральных артерий [30]. КФ — крайне фатальное состояние с годовой смертностью более 50%, чаще из-за развития сепсиса на фоне инфицированных ран [31].

Диагностика КФ может быть сложной, особенно при отсутствии ХБП. С учетом сходства клинических проявлений неуремической КФ может имитировать ВМС и ВСС (УП, КУП). Биопсия обычно не рекомендуется из-за плохого заживления ран, но может быть полезна в неясных случаях, предпочтительна пункционная биопсия с использованием техники двойного трепана. При гистологическом исследовании выявляется кальцификация артериол без воспалительных инфильтратов, что исключает васкулит. Визуализация: при рентгенографии определяются кальцификация мелких сосудов и сетчатый рисунок поражений; при УЗИ — линейные гиперэхогенные полосы, параллельные стенкам сосудов; при остеосцинтиграфии — кальцификация в дерме и ПЖК. Полученные результаты исключают СВ, для которого нехарактерна кальцификация сосудистой стенки [32].

Эмболия кристаллами холестерина (ЭКХ) — системное заболевание, вызванное проникновением кристаллов холестерина (КХ) из атеросклеротических бляшек аорты и ее основных ветвей в дистальный круг кровообращения, что приводит к ишемическому и воспалительному повреждению органов; частота заболевания — от 1,1 до 4,5%. ЭКХ следует отличать от более частой артериальной тромбоэмболии, которая вызывает острую ишемию и инфаркт дистального органа; ЭКХ характеризуется эмболизацией более мелких КХ, что вызывает более медленное развитие повреждения органов-мишеней [33]. Кожа и почки поражаются наиболее часто; могут вовлекаться желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), глаза, мышцы, центральная нервная система (ЦНС), конечности [34]. Эмболии обычно являются ятрогенными и часто связаны с хирургическим лечением аорты, артериальной инвазивной процедурой, но могут быть и спонтанными [35]. ЭКХ — редкое осложнение антикоагулянтной и тромболитической терапии. Ее патогенез обусловлен не только механической обструкцией сосуда с последующей ишемией и некрозом, но и развитием местной воспалительной реакции вокруг артериол.

Проявления ЭКХ могут напоминать ВСС и ВМС с вовлечением кожи (ливедо, пурпура, узелки, синий палец ноги/ишемия), почек (острое повреждение почек, ХБП, неконтролируемая гипертензия), ЖКТ (мезентериальная ишемия), ЦНС (инсульт) и глаз (поражение сосудов сетчатки). Возможны конституциональные симптомы, повышение уровня маркеров воспаления, анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз (эозинофилия), фибриногенемия, гипокплементемия, азотемия, протеинурия, эозинофиурия — все это позволяет считать ЭКХ одним из «великих имитаторов» [36, 37]. Для диагностики ЭКХ требуется биопсия

пораженных тканей (кожи, почек, мышц), при гистологическом исследовании выявляются двояковыпуклые и игольчатые «призраки» КХ или «холестериновые щели» в артериолах. Прогноз обычно неблагоприятный, совокупная смертность составляет 63% [36].

Новообразования — многие виды рака могут вызывать паранеопластический васкулит, другие, например некоторые виды лимфомы, миелопролиферативные заболевания, миксома сердца, способны имитировать ВМС и ВСС.

Внутрисосудистая В-крупноклеточная неходжкинская лимфома (ВСКЛ) — чрезвычайно редкий вариант диффузной В-крупноклеточной лимфомы с заболеваемостью <0,5 случая на 1 млн, характеризующаяся пролиферацией клеток лимфомы в просвете мелких кровеносных сосудов с последующей их окклюзией [38]. ВСКЛ сопровождается множеством неспецифических симптомов, таких как лихорадка, поражение кожи и ЦНС, иногда полиорганной недостаточностью, что в итоге может имитировать ВМС и ВСС [38]. Поражение кожи (40%) гетерогенно: пальпируемые красные пятна, фиолетовые бляшки, «апельсиновая корка», болезненные синекрасные узелки, в том числе изъязвленные, язвы слизистой носа. Могут выявляться АНЦА, специфичные как к миелопероксидазе (МПО-АНЦА), так и к протеиназе 3 (ПР3-АНЦА) [39, 40]. Несмотря на активную репликацию неопластических лимфоцитов внутри сосудов, клетки ВСКЛ в мазках периферической крови в 90–95% случаев не обнаруживаются. С учетом отсутствия патогномичных симптомов диагностика вызывает большие затруднения, окончательный диагноз и исключение СВ должны быть подтверждены гистологическим исследованием, например биоптатов кожи и костного мозга [41].

Миксома сердца могут вызывать сосудистые проявления — от артериальных аномалий, выявляемых при визуализации (стенозы и аневризмы крупных и средних сосудов), перемежающейся хромоты конечностей и инсульта, имитирующих ВКС и ВСС, до кожных проявлений (пурпура, некроз кожи), синдрома Рейно, ишемии пальцев и развития мононеврита, имитирующих ВМС [41, 42]. Часто наблюдаются конституциональные симптомы, такие как лихорадка, потеря веса, боль в суставах и мышцах, а также повышение показателей активности воспаления, реж — образование АНЦА, что может приводить к первоначальному диагнозу СВ [42]. В основе поражений лежит эмболический синдром с участием миксоматозного материала; в основе системных симптомов — повышение концентрации интерлейкина 6 в сыворотке крови, который продуцируется миксомой [43]. Диагноз основывается на данных эхокардиографии (ЭхоКГ).

Инфекции как имитаторы ВМС и ВСС

Системные бактериальные и тяжелые вирусные инфекции могут иметь сходную с СВ клиническую картину и тем самым выступать имитаторами васкулита. К общим признакам можно отнести конституциональные симптомы, тромботические и гиперкоагуляционные осложнения, полиорганное поражение, иммунопатологические проявления (нефрит, миокардит, артрит, кожный васкулит), повышение показателей активности воспаления, образование АНЦА и других аутоантител. Крайне важно распознать инфекцию как имитацию СВ, так как неправильный диагноз и необоснованное назначение иммунодепрессантов может привести к катастрофическим последствиям.

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – редкое заболевание с ежегодной заболеваемостью 3–10 на 100 тыс. и смертностью 25–30% в течение первого года болезни [44]. Диагностика может быть затруднена, поскольку клинические симптомы сильно варьируются, имеются сосудистые и иммунологические проявления, тромбоэмболический синдром, а при лабораторном обследовании могут выявляться разнообразные аутоантитела (АНЦА, ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор и др.) [45]. При слабо выраженных признаках поражения сердца, особенно при негативной гемокультуре, симптоматика может указывать скорее на аутоиммунное, а не инфекционное заболевание, в первую очередь на АНЦА-СВ.

По данным нескольких исследований, АНЦА значительно чаще выявляются у пациентов с ИЭ, вызванным *Bartonella* (до 60%), чем грамположительной флорой (18–24%) [45].

В целом АНЦА регистрируются у 18–43% пациентов с ИЭ, чаще при подостром течении (73%) и нарушении функции почек (72%). Преимущественно (79%) выявляются МПО-АНЦА или PR3-АНЦА, в 8% случаев наблюдается двойная позитивность [46, 47]. При биопсии почки у 59% таких больных обнаруживаются отложения иммунных комплексов, у 37% – малоиммунный гломерулонефрит (ГН) [46]. В 40% случаев уровень АНЦА при ИЭ ниже 4-кратного верхнего предела нормы, что описано в нескольких исследованиях как разумная точка отсечения, позволяющая отличить АНЦА-СВ от других заболеваний, при этом до 84% больных АНЦА-СВ имеют уровень АНЦА выше этого порогового значения [46, 48].

При АНЦА-позитивном ИЭ чаще, чем при АНЦА-СВ, наблюдались поражение кожи, почек, спленомегалия, гипокплементемия, двойная позитивность по АНЦА (высокий

Имитаторы васкулита
Vasculitis mimickers

Заболевания/состояния	Преобладающий размер сосудов	Проявления, имитирующие васкулит	Исследования для оценки потенциальных имитаторов
Генетические васкулопатии			
СМ	Крупные	Дилатация корня аорты с аортальной регургитацией, расслоением аорты	
СЭД	Крупные и средние	Расслоение/разрыв аорты и ее ветвей, каротидно-кавернозный свищ	Реагенты острой фазы, исследование спинномозговой жидкости, визуализация аорты и ее ветвей, генетическое тестирование, исследование хирургического материала, если доступно
СЛД	Крупные и средние	Аневризмы и расслоение аорты и ее ветвей, извитость артерий	
НФ1	Крупные и средние	Стеноз, ишемия органа, аневризмы артерий, артериовенозные мальформации аорты и ее ветвей	
Окклюзионные не васкулитные васкулопатии			
Тромботические и гиперкоагуляционные состояния, в том числе ВИНК, ГИТ, ЛВ	Средние и мелкие	Пурпура, ливедо, кожные узелки, изъязвления, кожные инфаркты/некрозы, тромбоз артерий, почечная недостаточность, поражение ЦНС	Общий анализ крови, анализ мочи, креатинин, гаптоглобин, ЛДГ, протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время, фибриноген, волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и к β_2 -гликопротеину, D-димер, ADAMTS13, посев кала на кишечные бактерии, биопсия кожи и ПЖК
КФ	Средние и мелкие	Язвы кожи, некроз кожи и ПЖК	Креатинин, кальций, фосфор, паратиреоидный гормон, история болезни, биопсия обычно не показана из-за риска плохого заживления раны
ЭКХ	Средние и мелкие	Конституциональные симптомы, кожные проявления (узелки, дигитальная ишемия, ливедо), ХБП, острая почечная недостаточность, мезентериальная ишемия, инсульт, ТИА, повышение маркеров воспаления, гипокплементемия	Липиды, HbA1c, реагенты острой фазы, общий анализ крови, C3-, C4- компоненты комплемента, анализ мочи с оценкой эозинофилюрии, офтальмологическое обследование, биопсия
Новообразования	Любой размер	Конституциональные симптомы, кожные проявления, инсульт, стеноз артерий, тромбозы, эмболия, аневризмы, повышение острофазовых показателей, АНЦА	ЭхоКГ, биопсия пораженных тканей, кожи, костного мозга, позитронно-эмиссионная томография
Инфекции			
Бактерии	Любой размер	Полиорганная недостаточность, системные проявления, кожные проявления, почечные проявления, включая малоиммунный ГН,	Бактериальные и грибковые культуры крови, иммунологическое исследование и полимеразная

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

Заболевания/ состояния	Преобладающий размер сосудов	Проявления, имитирующие васкулит	Исследование для оценки потенциальных имитаторов
Вирусы (ВИЧ, COVID-19 и др.)	Любой размер	Инсульт, ишемия конечностей, артериальные аневризмы, тромбоз, окклюзии, псевдоаневризмы, поражение легких, перниоподобные симптомы, синдром Кавасаки, микротромбы, АНЦА	цепная реакция для выявления <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Bartonella</i> , тестирование на ВИЧ, вирус гепатита В и С, туберкулез, сифилис, COVID-19, визуализация крупных сосудов, биопсия ткани (кожи, почки), гистологическое исследование хирургического материала, если доступно
Грибы	Любой размер	Системные проявления, кожный нодулез, легочные проявления, микотические аневризмы, АНЦА	

Примечание. ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) – фермент, участвующий в расщеплении мультимеров фактора фон Виллибранда (диагностика тромботической тромбоцитопенической пурпуры); ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

уровень ПР3-АНЦА / низкий МРО-АНЦА), повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов и/или отложение иммунных комплексов в гистологическом образце, другие аутоантитела (отличные от АНЦА), криоглобулины и положительная гемокультура. При АНЦА-СВ, помимо кожных и почечных проявлений, чаще имелись легочные и неврологические нарушения, а спленомегалия встречалась редко [46, 47, 49]. При ИЭ, несмотря на преимущественное наличие ПР3-АНЦА и частое развитие ГН, как правило, не выявляются заболевания верхних дыхательных путей и гранулемы при биопсии [50].

Врачи должны учитывать возможность наличия фоновой инфекции у пациента с подозрением на АНЦА-СВ (даже если их успокаивает положительный результат теста на АНЦА), особенно когда клиническое состояние и/или функция почек продолжают ухудшаться, несмотря на высокодозную иммуносупрессивную терапию. Крайне важно, чтобы эмпирическое лечение антибиотиками оставалось краеугольным камнем терапии у пациентов с ИЭ, положительных по АНЦА, в то время как в отношении иммуносупрессии рекомендуется выжидательный подход [46].

Другие инфекции, при которых отмечено образование АНЦА, – туберкулез, вирусные гепатиты В и С, инфекция, вызванная парвовирусом В19, вирусами Эпштейна–Барр, SARS-CoV-2, кандидозная и герпес-вирусная инфекции (реже) [51–53].

Часто инфекции при выявлении АНЦА могут соответствовать критериям АНЦА-СВ, при этом важно помнить, что критерии АНЦА-СВ ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2022 г. включают два необходимых условия: 1) доказательство наличия ВМС или ВСС и 2) исключение других заболеваний, имитирующих АНЦА-СВ (злокачественные новообразования, серьезные инфекции и прочие аутоиммунные заболевания).

Таким образом, для исключения имитации васкулита обязательными являются подробный анамнез, тщательное клиническое и лабораторное обследование, которые определяют алгоритм дифференциальной диагностики, выбор метода визуализации и необходимость биопсии. Часто для правильной диагностики имитатора васкулита требуется мультидисциплинарный подход.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Milewicz DM, Braverman AC, De Backer J, et al. Marfan syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Sep 2;7(1):64. doi: 10.1038/s41572-021-00298-7.
- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010 Jul;47(7):476–85. doi: 10.1136/jmg.2009.072785.
- de Beaufort HWL, Trimarchi S, Korach A, et al. Aortic dissection in patients with Marfan syndrome based on the IRAD data. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017 Nov;6(6):633–641. doi: 10.21037/acs.2017.10.03.
- Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017 Mar;175(1):8–26. doi: 10.1002/ajmg.c.31552.
- Blinc A, Maver A, Rudolf G, et al. Clinical Exome Sequencing as a Novel Tool for Diagnosing Loeys–Dietz Syndrome Type 3. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015 Dec;50(6):816–21. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.08.003.
- MacCarrick G, Black JH 3rd, Bowdin S, et al. Loeys–Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med*. 2014 Aug;16(8):576–87. doi: 10.1038/gim.2014.11.
- Casey K, Zayed M, Greenberg JI, et al. Endovascular repair of bilateral iliac artery aneurysms in a patient with Loeys–Dietz syndrome. *Ann Vasc Surg*. 2012 Jan;26(1):107. e5–10. doi: 10.1016/j.avsg.2011.06.005.
- Asta L, D'Angelo GA, Marinelli D, et al. Basis, New Diagnostic Approaches, and Updated Therapeutic Strategies of the Syndromic Aortic Diseases: Marfan, Loeys–Dietz, and Vascular Ehlers–Danlos Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Aug 20;20(16):6615. doi: 10.3390/ijerph20166615.
- Anderson JL, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:75–86. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00004-4.
- Brosius SN, Vossough A, Fisher MJ, et al. Characteristics of Moyamoya Syndrome in Pediatric Patients With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatr Neurol*. 2022 Sep;134:85–92. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.05.013.
- Lecleire-Collet A, Cohen SY, Vignal C, et al. Retinal ischaemia in type 1 neurofibromatosis. *Br J Ophthalmol*. 2006 Jan;90(1):117. doi: 10.1136/bjo.2005.077701.
- Byers PH, Belmont J, Black J, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers–Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017 Mar;175(1):40–47. doi: 10.1002/ajmg.c.31553.
- Sklar LR, Messman A. An Atypical Case of Warfarin-Induced Skin Necrosis. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2017 Oct 11;1(4):359–361.

- doi: 10.5811/cpcem.2017.3.33373.
14. Chan YC, Valenti D, Mansfield AO et al. Warfarin induced skin necrosis. *Br J Surg*. 2000 Mar;87(3):266-72. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01352.x.
15. Kakagia DD, Papanas N, Karadimas E, et al. Warfarin-induced skin necrosis. *Ann Dermatol*. 2014 Feb;26(1):96-8. doi: 10.5021/ad.2014.26.1.96.
16. Nazarian RM, Van Cott EM, Zembowicz A, et al. Warfarin-induced skin necrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Aug;61(2):325-32. doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.039.
17. Ivascu NS, Fitzgerald M, Ghadimi K, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a review for cardiac anesthesiologists and intensivists. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Feb;33(2):511-520. doi: 10.1053/j.jvca.2018.10.035. Epub 2018 Oct 26.
18. Warkentin TE. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, editors. *Heparin-Induced Thrombocytopenia*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc; 2001. P. 43–86.
19. Cosmi B. Current management of heparin-induced thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol*. 2015 Dec;8(6):837-49. doi: 10.1586/17474086.2015.1087845.
20. Васильев СА, Горгидзе ЛА, Моисеева ТН и др. Гепарининдуцированная тромбоцитопения (обзор). *Атеротромбоз*. 2019; (1):99-114. [Vasil'ev SA, Gorgidze LA, Moiseeva TN, et al. Heparin-induced thrombocytopenia (review). *Aterotromboz*. 2019;(1):99-114. (In Russ.)].
21. Di Giacomo TB, Hussein TP, Souza DG, et al. Frequency of thrombophilia determinant factors in patients with livedoid vasculopathy and treatment with anticoagulant drugs – a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Nov;24(11):1340-6. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03646.x.
22. Gao Y, Jin H. Plasminogen activator inhibitor-1: a potential etiological role in livedoid vasculopathy. *Int Wound J*. 2020 Dec; 17(6):1902-1908. doi: 10.1111/iwj.13480.
23. Vasudevan B, Neema S, Verma R. Livedoid vasculopathy: A review of pathogenesis and principles of management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016 Sep-Oct;82(5): 478-88. doi: 10.4103/0378-6323.183635.
24. Soulages A, Maisonobe T, Auzou P, et al. Peripheral neuropathy and livedoid vasculopathy. *J Neurol*. 2022 Jul;269(7):3779-3788. doi: 10.1007/s00415-022-11007-z.
25. Kelly RI, Wee E, Gan C. Re: Letter from the Editor: Management of cutaneous polyarteritis nodosa. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Jul;89(1):e63-e64. doi: 10.1016/j.jaad.2023.03.011.
26. Burg MR, Mitschang C, Goerge T, et al. Livedoid vasculopathy – A diagnostic and therapeutic challenge. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Oct 3;9:1012178. doi: 10.3389/fmed.2022.1012178.
27. Alavi A, Hafner J, Dutz JP, et al. Livedoid vasculopathy: an in-depth analysis using a modified Delphi approach. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Dec;69(6):1033-1042.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.019.
28. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med*. 2018 May 3;378(18):1704-1714. doi: 10.1056/NEJMra1505292.
29. Gabel CK, Nguyen ED, Chakrala T, et al. Assessment of outcomes of calciphylaxis. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Oct;85(4):1057-1064. doi: 10.1016/j.jaad.2020.10.067.
30. Chinnappan J, Aguirre J, Marcus H, et al. Fatal Case of Systemic Calciphylaxis in the Gastrointestinal Tract: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2023 Mar 24;15(3): e36641. doi: 10.7759/cureus.36641.
31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519020/>
32. Lajoie C, Ghanemi A, Bourbeau K, et al. Multimodality approach to treat calciphylaxis in end-stage kidney disease patients. *Ren Fail*. 2023;45(2):2256413. doi: 10.1080/0886022X.2023.2256413. Epub 2023 Sep 19.
33. Ozkok A. Cholesterol-embolization syndrome: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2019 Jul 8;15:209-220. doi: 10.2147/VHRM.S175150.
34. Scolari F, Ravani P. Atheroembolic renal disease. *Lancet*. 2010 May 8;375(9726): 1650-60. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62073-0. Epub 2010 Apr 8.
35. Mulay SR, Anders HJ. Crystallopathies. *N Engl J Med*. 2016 Jun 23;374(25):2465-76. doi: 10.1056/NEJMra1601611.
36. Agrawal A, Ziccardi MR, Witzke C, et al. Cholesterol embolization syndrome: An under-recognized entity in cardiovascular interventions. *J Interv Cardiol*. 2018 Jun;31(3): 407-415. doi: 10.1111/joic.12483.
37. Ghanem F, Vodnala D, Kalavakunta JK, et al. Cholesterol crystal embolization following plaque rupture: a systemic disease with unusual features. *J Biomed Res*. 2017 Jan 19; 31(2):82-94. doi: 10.7555/JBR.31.20160100.
38. Ponzoni M, Campo E, Nakamura S. Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleón with multiple faces and many masks. *Blood*. 2018 Oct 11;132(15):1561-1567. doi: 10.1182/blood-2017-04-737445.
39. Shinkawa Y, Hatachi S, Yagita M. Intravascular large B-cell lymphoma with a high titer of proteinase-3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody mimicking granulomatosis with polyangiitis. *Mod Rheumatol*. 2019 Jan;29(1):195-197. doi: 10.1080/14397595.2016.1205798.
40. Sugiyama A, Kobayashi M, Daizo A, et al. Diffuse Cerebral Vasoconstriction in a Intravascular Lymphoma Patient with a High Serum MPO-ANCA Level. *Intern Med*. 2017;56(13):1715-1718. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8051. Epub 2017 Jul 1.
41. Krishnan P, Rajaraman K, Chowdhury SR, et al. Multiple fusiform distal aneurysms in an operated case of atrial myxoma: case report and review of literature. *Neurol India*. 2013 Mar-Apr;61(2):184-5. doi: 10.4103/0028-3886.111149.
42. Moreno-Arico M, Ortiz-Santamaria V, Deudero Infante A, et al. A classic mimicker of systemic vasculitis. *Reumatol Clin*. 2016 Mar-Apr;12(2):103-6. doi: 10.1016/j.reuma.2015.03.006.
43. Jougasaki M, Takenoshita Y, Umebashi K, et al. Autocrine Regulation of Interleukin-6 via the Activation of STAT3 and Akt in Cardiac Myxoma Cells. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb 13;25(4):2232. doi: 10.3390/ijms25042232.
44. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016 Feb 27;387(10021): 882-93. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00067-7. Epub 2015 Sep 1.
45. Aslangul E. Antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in gram-positive and Bartonella-induced infective endocarditis: comment on the article by Mahr et al. *Arthritis Rheumatol*. 2015 May;67(5):1407-8. doi: 10.1002/art.39046.
46. Van Gool IC, Kers J, Bakker JA, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis: a case report and systematic review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2022 Oct;41(10):2949-2960. doi: 10.1007/s10067-022-06240-w.
47. Bonaci-Nikolic B, Andrejevic S, Pavlovic M, et al. Prolonged infections associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies specific to proteinase 3 and myeloperoxidase: diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Rheumatol*. 2010 Aug;29(8):893-904. doi: 10.1007/s10067-010-1424-4.
48. Houben E, Bax WA, van Dam B, et al. Diagnosing ANCA-associated vasculitis in ANCA positive patients: A retrospective analysis on the role of clinical symptoms and the ANCA titre. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Oct;95(40):e5096. doi: 10.1097/MD.0000000000005096.
49. Chalkia A, Thomas K, Giannou P, et al. Hypocomplementemia is associated with more severe renal disease and worse renal outcomes in patients with ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study. *Ren Fail*. 2020 Nov;42(11):845-852. doi: 10.1080/0886022X.2020.1803086.
50. Cervi A, Kelly D, Alexopoulou I, et al. ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis in a patient with bacterial endocarditis: a challenging clinical dilemma. *Clin Nephrol Case Stud*. 2017 Apr 26;5:32-37. doi: 10.5414/CNCS109076.
51. Hermann J, Demel U, Stünzner D, et al. Clinical interpretation of antineutrophil cytoplasmic antibodies: parvovirus B19 infection as a pitfall. *Ann Rheum Dis*. 2005 Apr;64(4): 641-3. doi: 10.1136/ard.2004.024877.
52. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020 Aug;77(2):198-209. doi: 10.1111/his.14134.
53. Choi H, Park YB, Song J, et al. Unclassifiable repeated antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positivity in diseases other than ANCA-associated vasculitis. *Z Rheumatol*. 2022 Oct;81(8):705-711. doi: 10.1007/s00393-021-00998-1. Epub 2021 Apr 27.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.04.2025/03.06.2025/05.06.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, государственное задание № РК 122040400024-7 и международного научного сотрудничества ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» и НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова».

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article was prepared within the framework of a research project under state assignment №РК 122040400024-7 and the international scientific collaboration between V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology and Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Тарасова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Исаева Б.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4630-3985>

Дильманова Д.С. <https://orcid.org/0000-0001-9482-1878>

Марипхан Н.М. <https://orcid.org/0000-0001-6358-075X>