

**БИБЛИОТЕКА ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА**

**ВАЖНЕЙШИЕ ВОПРОСЫ ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ**

**Е. Н. СЕМЕНКОВА**

# **СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ**



**МОСКВА, «МЕДИЦИНА», 1988**

#### Список наиболее часто встречающихся сокращений

АД	— артериальное давление
АНФ	— антинуклеарный фактор
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИК	— иммунный комплекс
КФ	— клубочковая фильтрация
НСПП	— нестероидные противовоспалительные препараты
HBsAg	— поверхностный антиген вируса гепатита В
РФ	— ревматоидный фактор
СВ	— системные васкулиты
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ЦИК	— циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	— центральная нервная система

## ВВЕДЕНИЕ

Системные васкулиты (СВ) — группа болезней со сходным патогенезом, в основе которых лежит генерализованное поражение сосудов (артерий и вен различного калибра) с вторичным вовлечением в патологический процесс органов и тканей. СВ стали особенно активно изучать в последние 20—30 лет, чему способствовали углубленное исследование этиологии (в том числе уточнение этиологической роли вирусов), развитие учения об иммунокомплексном механизме заболеваний, разработка новых методов лечения.

Васкулиты сопутствуют многим заболеваниям, поскольку сосудистые структуры и особенно эндотелий повреждаются при различных воздействиях. При СВ находят изменения всех слоев сосудистой стенки, часто некротизирующего характера с окклюзией и вторичной ишемией органов и тканей вплоть до инфарктов и некрозов. В результате иммунопатологического воспаления стенки сосуда нарушается микроциркуляция, изменяются реологические свойства крови, что ведет к гиперкоагуляции. В развитии васкулитов имеет значение и генетически детерминированная иммунная реактивность.

Изучение этиологии СВ чрезвычайно важно для профилактики и лечения. Причины развития СВ изучены недостаточно, однако следует отметить роль лекарственной и пищевой аллергии, хронической вирусной инфекции, курения в возникновении некоторых форм васкулитов. Необходимо учитывать и более редкие болезни, приводящие к системному поражению сосудов (например, опухоли, паразитарные, грибковые заболевания).

Несомненным достижением последних лет следует считать использование цитостатиков при СВ, что существенно повлияло на прогноз некоторых нозологических форм.

Большой вклад в изучение СВ внесли отечественные ученые, являющиеся сторонниками клинического подхода к вопросам диагностики и ведения больных с системными заболеваниями. Особая заслуга в этом принадлежит Е.М. Тарееву и его школе. Изучение СВ должно основываться на широком понимании патологических явлений, клиническом мышлении и индивидуальном подходе к больному.

Наиболее распространенные формы СВ: узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна—Геноха), височный артериит, неспецифический аортоартериит, облитерирующий тромбангиит Бюргера. Каждая из этих болезней имеет характерную клиническую симптоматику, особенности течения и прогноза и должна рассматриваться как самостоятельная нозологическая форма.

Длительное наблюдение большой группы больных СВ позволило изучить клиническую симптоматику, варианты течения, разработать принципы ведения и дифференцированное лечение больных СВ. В настоящей работе наряду с использованием данных мировой литературы по изучаемой проблеме представлены результаты наблюдения около 300 больных СВ (132 с узелковым периартериитом, 40 с гранулематозом Вегенера, 40 с геморрагическим васкулитом, 15 с височным артериитом, 25 с неспецифическим аортоартериитом, 18 с облитерирующим тромбангиитом, 24 с эозинофильным васкулитом). Все больные наблюдались в клинике терапии и профессиональных болезней I Московского медицинского института им. И.М. Сеченова, которую в течение многих лет возглавлял академик АМН СССР Е.М. Тареев.

# Глава 1. ТЕРМИНОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ

Термин «системные васкулиты» появился сравнительно недавно. Отдельные болезни этой группы — узелковый периартериит, височный артериит, геморрагический васкулит, тромбангиит Бюргера описаны в конце прошлого — начале нынешнего века и рассматривались в рамках болезней сердечно-сосудистой системы или системных заболеваний соединительной ткани.

В 1952 г. P. Zeek предложила термин «гиперергический васкулит», объединяющий несколько заболеваний, в том числе узелковый периартериит, височный артериит, аллергический гранулематозный ангиит и «гиперчувствительный лекарственный ангиит», который противопоставлен классическому узелковому периартерииту.

В более поздних классификациях (Alarcon-Segovia D.G., 1977; Cupps T.R., Fauci A.S., 1981] в СВ включены лимфоматоидный гранулематоз, болезнь Бехчета, васкулит ЦНС, васкулиты при опухолях и других системных и аллергических болезнях соединительной ткани.

В классификациях, предложенных отечественными авторами [Теодори М.И. и др., 1968; Ярыгин Н.Е. и др., 1980], различают первичные и вторичные васкулиты<sup>1</sup>.

Под первичным васкулитом подразумевают генерализованное поражение сосудов иммунного генеза как самостоятельное заболевание. Вторичные васкулиты имеют локальный характер и развиваются как реакция на инфекцию, инвазию гельминтами, при воздействии химических факторов, радиации, при опухолях. К вторичным относят также васкулиты при других системных заболеваниях — лекарственной болезни, склеродермии, ревматоидном артрите, хроническом активном гепатите.

Разделение на первичные (системные) и вторичные васкулиты целесообразно с точки зрения дифференцированного подхода к лечению и возможного уточнения причины болезни.

Клинико-морфологическую основу СВ составляют воспаление и некроз стенки сосудов.

Васкулит различают в зависимости от калибра пораженных сосудов (крупные, средние или мелкие), локализации поражения (дуга аорты, легочные, абдоминальные, почечные или кожные сосуды), типа сосудов (артерии мышечного типа, артериолы, вены, капилляры и т.д.), характера клеточного инфильтрата (полиморфно-клеточные лейкоциты, гигантские клетки) и локализации поражения сосудистой стенки (интима, медиа, эластичная мембрана или панваскулит).

В Международной классификации болезней Девятого пересмотра (1975) васкулиты отнесены к рубрике «Болезни артерий, артериол и капилляров»:

443	Другие болезни периферических сосудов
443.1	Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера)
443	Узелковый периартериит и сходные состояния
446.0	Узелковый периартериит. Диссеминированный некротизирующий периартериит. Полиартериит узелковый. Панартериит
446.1	Синдром (поражение) лимфатических узлов со слизисто-кожными изменениями
446.2	Аллергический ангиит Синдром Гудпасчера
446.3	Смертельная срединная гранулема
446.4	Гранулематоз Вегенера
446.5	Гигантоклеточный артериит. Артериит височных артерий. Болезнь Хортон
446.6	Тромботическая микроангиопатия. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.
446.7	Болезнь Такаецу. Болезнь отсутствия пульса. Артериит дуги аорты.

Наряду с болезнями, традиционно относимыми всеми авторами к СВ, в рубрику «Узелковый периартериит и сходные состояния» включен синдром Гудпасчера (аллергический ангиит). Для синдрома Гудпасчера характерны быстро прогрессирующий нефрит в сочетании с легочными геморрагиями и обязательное обнаружение антигломерулярных антител. Морфологически имеется преимущественное поражение микроциркуляторного русла в виде капилляритов с развитием альвеолита и нефрита. При синдроме Гудпасчера отсутствуют признаки системного васкулита и поражение других органов, кроме легких и почек.

Геморрагический васкулит Шенлейна — Геноха включен в раздел «Болезни крови и кроветворных органов» (рубрика 287.0. Аллергическая пурпура), что вряд ли соответствует современному представлению об этом заболевании.

<sup>1</sup> Классификация системных васкулитов, предложенная автором, приведена в заключении.

Такая патология, как «синдром (поражение) лимфатических узлов со слизисто-кожными изменениями», представляет интерес преимущественно для педиатров, так как развивается исключительно у детей. Срединная смертельная гранулема ограничивается поражением мягких тканей лица и слизистых оболочек носоглотки, в связи с чем рассматривается оториноларингологами и стоматологами.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (тромботическая микроангиопатия) характеризуется распространенным изменением мелких сосудов, протекающим с гемолитической анемией, внутрисосудистой коагуляцией и тромбоцитопенией в сочетании с поражением почек и острой почечной недостаточностью.

В свою работу мы считаем необходимым внести раздел «Эозинофилии крови с васкулитом и эндокардитом», хотя нозологическая самостоятельность этих состояний в настоящее время не является бесспорной. Нередкая частота эозинофилий, необходимость дифференциального диагноза с другими васкулитами и эозинофилиями при паразитарных заболеваниях, лейкозах и т.д., а также знание тактики ведения и лечения подобных больных позволили нам включить этот раздел в книгу для практических врачей.

В рабочей классификации и номенклатуре ревматических болезней, рекомендованной III Всесоюзным съездом ревматологов (Вильнюс, 1985) системные васкулиты объединены в одну рубрику:

#### **Системные васкулиты (ангииты, артерииты)**

1. Узелковый периартериит
2. Гранулематозные артерииты
  - 2.1. Гранулематоз Вегенера
  - 2.2. Эозинофильный гранулематозный васкулит
  - 2.3. Гигантоклеточный височный (темпоральный) артериит (болезнь Хортона)
  - 2.4. Неспецифический аортоартериит (болезнь Такааясу)
3. Гиперергические ангииты
  - 3.1. Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна-Геноха)
  - 3.2. Синдром Гудпасчера
  - 3.3. Смешанная криоглобулинемия (криоглобулинемическая пурпура)
4. Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера)
5. Синдром Бехчета
6. Синдром Кавасаки (слизисто-кожно-железистый синдром)

## **Глава 2. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА**

СВ относятся к полиэтиологическим заболеваниям. Некоторые причины васкулитов (воздействие лекарств, сывороток) известны давно. Роль вирусной инфекции и генетическая детерминированность как этиологические факторы в развитии васкулитов стали обсуждаться лишь в последние годы.

**Этиология.** Роль лекарств в развитии СВ и в первую очередь узелкового периартериита и геморрагического васкулита не вызывает сомнения. Еще в 1943 г. в классическом эксперименте А. Rich и J.E. Gregory получили у кроликов СВ путем внутривенного введения лошадиной сыворотки и введения per os сульфаниламидов. Значительное повышение заболеваемости узелковым периартериитом в послевоенные годы, по мнению большинства исследователей, обусловлено широким применением сульфаниламидов и пенициллина. После введения в практику вакцинации появились сообщения о росте заболеваемости геморрагическим васкулитом, особенно у детей. Связь СВ с приемом лекарств подтверждается гиперергическим характером сосудистых поражений и клиническими особенностями, свидетельствующими о роли лекарств в развитии болезни. Е.М. Тареев показал роль лекарственной аллергии в формировании васкулита и возможность перехода лекарственной реакции в тяжелое системное заболевание. Возникновению СВ могут способствовать полипрагмазия, широкое использование белковых препаратов и инвазивных методов исследования.

Признаки системного заболевания могут возникнуть непосредственно после реакции на лекарства или явиться результатом трансформации хронической лекарственной болезни. Лекарственный СВ развивается чаще у лиц, имеющих аллергический анамнез. При установлении диагноза лекарственного СВ следует учитывать следующие факторы: 1) непереносимость лекарств (сывороток) в анамнезе; 2) повышенную чувствительность к пищевым, бытовым, профессиональным воздействиям, а также к охлаждению и солнечным лучам; 3) предшествующие заболевания (бронхиальная астма, крапивница, рецидивирующий отек Квинке, полипозная риносинусопатия); 4) указание в анамнезе на артралгии, миалгии, эпизоды лихорадки; 5) наличие в семье или у родственников аллергических или системных (иммунных) заболеваний (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.).

Многочисленные клинические наблюдения подтверждают возможность развития системного заболевания при использовании медикаментов, известно около 100 препаратов, прием которых приводит к появлению васкулита. Наиболее часто аллергические реакции возникают при применении сульфаниламидов, антибиотиков, препаратов йода, в том числе рентгеноконтрастных, витаминов группы В, фурагиновых производных, анальгетиков, туберкулостатиков (изониазид). Известны случаи некротического ангиита после применения аллопуринола, колхицина, индоцида, спиронолактона, препаратов золота, метилдопы и многих других.

Лекарственная болезнь и СВ тесно связаны патогенетически и клинически. По современным представлениям, в основе лекарственной болезни лежит приобретенная сенсibilизация организма к лекарственным препаратам [Северова Е.Я., 1969]. Повышенная чувствительность к лекарствам возникает в процессе повторного приема одного и того же препарата и может сохраняться длительно. При отмене препарата, вызвавшего сенсibilизацию организма, характерно полное обратное развитие всех симптомов болезни. Повторный или длительный прием лекарства-антигена приводит к рецидиву лекарственной болезни или появлению системного заболевания. Могут возникнуть определенные трудности при дифференциации лекарственной болезни и системного заболевания. Возможность трансформации лекарственной болезни в СВ может обсуждаться, если после отмены всех лекарств остаются высокая лихорадка, кожные высыпания (геморрагические или язвенно-некротические), нарастают артралгии (артриты) или миалгии; появляются новые симптомы (поражение почек, боль в животе, периферические невриты, инфильтраты в легких); имеется тенденция к увеличению СОЭ, числа лейкоцитов, эозинофилов, снижение уровня гемоглобина..

Помимо аллергического, иммунного механизма развития лекарственного васкулита имеются сообщения о возникновении узелкового периартериита у лиц, имеющих пристрастие к фенамину. Таким образом, обсуждается токсическое влияние препарата на стенку сосуда; не исключаются и более сложные воздействия, результатом которых является СВ.

Определенное значение в этиологии СВ имеют пищевая или холодовая аллергия, поллинозы. Описаны случаи узелкового периартериита, развившегося после гипосенсibilизации по поводу атопического респираторного заболевания.

Роль вирусов в этиологии СВ стала обсуждаться сравнительно недавно. Предпосылкой к этому послужили работы D.J. Gocke (1975), описавшего случаи узелкового периартериита после перенесенного HBs-положительного гепатита с персистенцией антигенемии в крови, а иногда обнаружением иммунных комплексов (ИК), содержащих поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) в стенке пораженных артерий, ткани мышцы. Еще в 1977 г. появилось сообщение о развитии узелкового периартериита у 4 больных после перенесенного острого гепатита. По сводным данным С.Г. Тгеро и соавт. (1974), в 30—40% случаев наблюдается персистенция HBsAg. Отдельные авторы называют более высокий процент (70—100). Роль вируса гепатита В как причины васкулитов подтверждается обнаружением в сыворотке крови больных HBsAg и результатами исследования биоптатов печени, с помощью которых получена картина острого вирусного гепатита, хронического активного гепатита или цирроза печени [Duffy J.L., et al., 1976]. В 1958 г. Е.М. Тареевым выдвинуто положение о возможности тканевого повреждения вне печени при вирусном циррозе. В последние годы подобные доказательства получены в отношении вируса гепатита В. Имеются сообщения о наличии у больных васкулитом, помимо персистенции HBsAg, и антител к нему. Этот тип иммунного ответа считают ответственным за внепеченочные проявления, он встречается у больных гломерулонефритом, артритом, криоглобулинемией и ревматической полимиалгией, которую отождествляют с височным артериитом. Имеются сообщения об обнаружении HBsAg в сыворотке крови больных височным артериитом и ИК, содержащих HBsAg, в стенке височных артерий. У некоторых больных узелковым периартериитом наряду с HBsAg в сыворотке крови обнаружен антиген е (HBe) и ядерный антиген (HBc), что свидетельствует о репликации вируса гепатита в организме.

С целью уточнения вирусной этиологии СВ при изучении анамнеза больных следует обращать внимание (как и у больных хроническим активным гепатитом) на перенесенный острый желтушный гепатит, контакт с больным вирусным гепатитом, переливание крови, профессиональные факторы (медицинские работники).

Известна роль других вирусов в этиологии васкулитов: herpes simplex при узелковом периартериите, цитомегаловируса при узелковом периартериите и гранулематозе Вегенера. Доказательством этиологической роли цитомегаловируса при гранулематозе Вегенера считают выделение его у нелеченых больных [Ronco P: et al., 1983].

Не исключаются и другие патогенные воздействия вирусной инфекции, в том числе повреждение интерфероном сосудов и базальной мембраны, доказанные в эксперименте. Этот факт связывают с персистирующей интерферонемией, обнаруженной при узелковом периартериите, и рассматривают ее как один из возможных патогенетических механизмов васкулита.

Продолжает обсуждаться роль инфекции в возникновении СВ, в том числе возможность развития узелкового периартериита после острого отита и геморрагического васкулита после респираторного заболевания. Отмечена связь между гранулематозом Вегенера и предшествующей гнойной или туберкулезной инфекцией, а также связь интеркуррентной инфекции с рецидивами основного заболевания. Указывая на частоту гнойной инфекции (хронический отит, синусит, бронхоэктазы) у больных гранулематозом Вегенера, А.А. Pinching и соавт. (1983) подчеркивают, что антибактериальная терапия оказывается неэффективной. Таким образом, роль

инфекции сводится к выработке неспецифических медиаторов воспаления с дальнейшим развитием иммунных реакций. Нельзя исключить, что предшествующие отит или синусит могут быть начальными проявлениями основного (гранулематозного) процесса, осложнившегося инфекцией. Так называемые легочные формы гранулематоза Вегенера нередко ошибочно расцениваются как туберкулез.

Таким образом, роль инфекции в развитии СВ должна рассматриваться осторожно. В ряде случаев васкулит является результатом непереносимости лекарств, а не предшествующей инфекции. Развитие экспериментального постинфекционного васкулита связывают с прямым цитопатическим действием возбудителя или рассматривают как местную реакцию сосудистой стенки, описанную при сыпном тифе И.В. Давыдовским.

Генетическая предрасположенность имеет определенную роль в развитии СВ, что выражается дефектом иммунного ответа и измененной реактивностью стенки сосудов. Наличие антигенов тканевой совместимости (HLA-human leucocyte antigen) определенного типа трактуется в настоящее время как генетически детерминированная особенность иммунитета. У значительной группы больных гранулематозом Вегенера выявлены HLA-B8, HLA-B7, HLA-DR2.

Предлагается считать обнаружение HLA-B7/B8 и HLA-DR2 иммунологическим маркером гранулематоза Вегенера подобно HLA-B27 при болезни Бехтерева.

Аналогичные результаты с обнаружением HLA-B5 описаны при аортоартериите. Однако одних особенностей в системе генов тканевой совместимости недостаточно для объяснения причины заболеваний. Современная наука должна рассматривать СВ как полиэтиологическую болезнь, обусловленную сочетанием нескольких факторов, в том числе врожденной неполноценностью иммунной системы.

**Патогенез.** Выделяют различные механизмы повреждения сосудистой стенки:

1. Прямое воздействие химической субстанции или микроорганизма без участия иммунопатологических реакций. Подтверждением являются экспериментальные васкулиты.

2. Клеточный или гуморальный иммунный ответ на аутоантиген или чужеродный антиген — вирусный, токсический и др. Примерами могут служить синдром Гудпасчера, при котором образуются аутоантитела против базальной мембраны клубочка и сосудов легкого; выработка антител против эластичной мембраны при височном артериите, облитерирующем тромбангиите.

3. Образование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) антиген — антитело с фиксацией их в стенке сосуда. Этот механизм признается в настоящее время ведущим в развитии большинства СВ.

Механизм иммунокомплексного повреждения сосудов при СВ представляется следующим образом: антиген (вирусный или лекарственный гаптен) образует с антителами ИК. Полагают, что повреждающее действие оказывают малые по размеру и растворимые ИК, к которым относят комплекс HBsAg и антитела к нему. Для образования ИК имеют значение персистенция антигена в организме, избыток антигена и недостаточное содержание антител или их дефект. Способствует образованию ИК также снижение функциональной активности мононуклеарных фагоцитирующих клеток.

При реакции антиген — антитело происходит активация комплемента, который в свою очередь путем хемотаксиса действует на полиморфноядерные лейкоциты. Полиморфноядерные лейкоциты проникают в просвет сосуда, нарушая проницаемость сосудистой стенки, и выделяют лизосомальные ферменты (коллагеназа, эластаза), что приводит к некрозу стенки сосуда и окклюзии просвета. Повреждающее действие ИК связано с системой комплемента и фагоцитозом.

В развитии гранулематозных васкулитов определенную роль могут играть ИК и классическая клеточная гиперсенсibilизация, т. е. гиперчувствительность замедленного типа, при которой ведущая роль в иммунной реакции отводится лимфоидным клеткам и макрофагам. В иммунной реакции замедленного типа принимают участие тимусзависимые лимфоциты (Т-лимфоциты). В результате взаимодействия с антигеном сенсibilизированные лимфоциты выделяют лимфокины. Лимфокины угнетают миграцию макрофагов и концентрируют их в местах скопления антигена. Макрофаги, высвобождающие лизосомальные ферменты, повреждают сосудистую стенку и образуют гранулемы и гигантские клетки. Макрофаги при определенных условиях могут фагоцитировать ИК, продуцирующие лизосомальные ферменты. Независимо от характера иммунного воспаления (гуморального или клеточного) оно поддерживается неспецифическими медиаторами воспаления, образующимися в очагах повреждения. Среди них важную роль играют простагландины. В патогенезе СВ имеют значение и другие факторы — генетически детерминированная иммунная реактивность и нарушение клиренса селезенки. Последний факт может указывать на дефектную функцию ретикулоэндотелиальной системы, врожденную или приобретенную в результате микрососудистого поражения селезенки [Ronco P. et al., 1983]. Иммунное поражение сосудистой стенки вплоть до развития некроза сопровождается нарушением микроциркуляции, изменением реологических свойств крови. Это проявляется агрегацией эритроцитов и тромбоцитов, гиперкоагуляцией с развитием тромбозов и синдрома ДВС.

Доказательством иммунокомплексного СВ являются: 1) морфологические признаки (отложение иммуноглобулинов и комплемента в сосудах, тканях и на базальной мембране клу-

бочка почки); 2) обнаружение ЦИК и фиксирование ИК с НВsAg — антителом при узелковом периартериите, височном артериите; 3) клинические симптомы (лихорадка, поражение почек, кожи, суставов, легких), персистенция НВsAg в сыворотке крови больных и признаки поражения печени; 4) лабораторные исследования (анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, криоглобулинемия, гипергаммаглобулинемия, обнаружение ревматоидного фактора, гипокомплементемия).

## Глава 3. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

Своевременная диагностика СВ необходима для выбора оптимального лечения. При обследовании больных наряду с общеклиническими методами используют лабораторную диагностику, некоторые инструментальные (ангиография) и гистологические исследования. Большое значение имеют правильная оценка того или иного метода и сопоставление его с клиническими симптомами. В связи с отсутствием специфических лабораторных тестов основное место в диагностике должно быть уделено клиническим симптомам болезни.

### ОБЩЕКЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Определенное значение имеют пол и возраст, так как узелковым периартериитом, например, болеют преимущественно мужчины среднего возраста, аортоартериитом — молодые девушки, тромбангиитом Бюргера — мужчины. Жалобы больных СВ разнообразны и зависят от локализации сосудистого поражения, фазы болезни и степени функциональных нарушений органов. Для всех больных характерны в начале болезни повышение температуры тела, артралгии, миалгии. Лихорадка при СВ имеет постоянный характер и не уступает действию антибактериальных препаратов. При геморрагическом васкулите, узелковом периартериите и гранулематозе Вегенера могут быть кожные высыпания в виде геморрагий, язв, узелков. Характерны при височном артериите головная боль, при тромбангиите — синдром перемежающейся хромоты и флебиты. Прогрессирующее похудание свойственно больным узелковым периартериитом.

С развитием органной патологии жалобы становятся разнообразнее. Появляются характерные для артериальной гипертонии жалобы на головную боль, головокружение при узелковом периартериите, неспецифическом аортоартериите; выраженные абдоминалгии и диспепсические явления при узелковом периартериите и геморрагическом васкулите; типичная невритическая боль в конечностях при узелковом периартериите, церебральные расстройства при височном артериите, неспецифическом аортоартериите, узелковом периартериите. Жалобы на одышку, приступы удушья, кашель предъявляют больные узелковым периартериитом и гранулематозом Вегенера. Для больных гранулематозом Вегенера типичны жалобы на гнойный насморк, носовые кровотечения.

Правильно и тщательно собранный анамнез болезни имеет большое значение в установлении диагноза СВ. Связь заболевания с аллергией на лекарства, вакцину или пищу, наличие в анамнезе бронхиальной астмы, аллергической риносинусопатии, крапивницы, острого вирусного гепатита, переливания крови — важные факторы при определении этиологии васкулита.

Особое значение имеют последовательность и время появления симптомов болезни. Как правило, СВ имеют острое и подострое начало с первоначальными общими признаками воспаления и последующим развитием (через несколько недель или месяцев) органной патологии.

Важны анализ особенностей течения заболевания, влияния лекарств на те или иные проявления. Отсутствие эффекта от лечения антибиотиками и клиническое улучшение при назначении кортикостероидных препаратов и цитостатиков указывают на иммунный характер воспаления.

Осмотр в разгар болезни позволяет определить тяжесть состояния больных. Обращают на себя внимание резкое истощение больных узелковым периартериитом, выраженная атрофия мышц конечностей, периферические невриты. При гранулематозе Вегенера осмотр носа и глотки позволяет выявить деформацию носа и изъязвление слизистых оболочек; в отдельных случаях имеются экзофтальм (односторонний), конъюнктивит.

Обследование периферических сосудов начинается с пальпации височных, теменных, затылочных артерий, определения их плотности, болезненности, пульсации. Изменения артерий головы отмечаются в основном при височном артериите. Затем исследуют все периферические сосуды, определяют пульсацию сонных и подключичных артерий. Отсутствует пульсация на крупных артериях при неспецифическом аортоартериите, тромбангиите. Имеют значение асимметрия пульса и разница АД на нижних и верхних конечностях. Обязательна аускультация всех периферических и почечных артерий. Систолический шум на периферических сосудах

дах и над пупочной областью в сочетании с асимметрией пульса и АД — признак сужения сосудов при аортоартериите..

Важно методическое и последовательное обследование всех органов и систем с учетом системного характера поражения при васкулитах.

## ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У большинства больных СВ определяется лейкоцитоз, который является признаком основного заболевания, за исключением гнойных осложнений (синусит, абсцесс легкого) при гранулематозе Вегенера. Эозинофилия характерна для астматического варианта узелкового периартериита.

Анемия (обычно нормохромная) развивается при височном артериите и у половины больных гранулематозом Вегенера. Возможна вторичная анемия при желудочно-кишечном кровотечении и хронической почечной недостаточности (ХПН).

Увеличение СОЭ — один из ведущих лабораторных признаков СВ, определяющий остроту болезни. Значительное повышение СОЭ встречается при височном артериите и гранулематозе Вегенера. Нормальные величины СОЭ даже в острую фазу болезни могут быть при геморрагическом васкулите и облитерирующем тромбангиите.

Повышение уровня иммуноглобулинов — частый симптом при васкулитах. Уровень IgA повышается при геморрагическом васкулите, гранулематозе Вегенера, узелковом периартериите IgE — при всех васкулитах, особенно при астматическом варианте узелкового периартериита, гранулематозе Вегенера.

Ревматоидный фактор (РФ), по данным литературы, отмечают у 50% больных гранулематозом Вегенера и узелковым периартериитом. У больных ревматоидным артритом с высоким титром РФ чаще встречаются васкулиты.

Иммунные комплексы. ЦИК обнаруживают при ревматических, инфекционных, опухолевых заболеваниях. Патолофизиологическую роль приобретают ИК с HBsAg, фиксированные в стенке сосуда или мышце при узелковом периартериите.

Криоглобулины обнаруживают при ряде заболеваний. Для васкулитов характерна смешанная (тип II) криоглобулинемия IgG — IgA, при которой развивается поражение кожи, почек, идентичное узелковому периартерииту.

Отмечено снижение комплемента (фракции C3, C4) в сыворотке крови у больных геморрагическим васкулитом, узелковым периартериитом, гранулематозом Вегенера. Гипокомплементемия — признак иммунокомплексного патогенеза васкулита — более выражена она у HBs-положительных больных.

Поверхностный антиген гепатита В находят в сыворотке, используя методику Оухтерлони и встречного иммуноэлектрофореза со стандартными антисыворотками с помощью преципитации в геле, у 40— 50% больных узелковым периартериитом и у отдельных больных височным артериитом. Предпочтение следует отдавать более чувствительным методикам определения HBsAg—радиоиммунной и иммуноферментной.

Исследование мочи важно для выявления патологии почек. Протеинурию, гематурию отмечают обычно у больных узелковым периартериитом, гранулематозом Вегенера, геморрагическим васкулитом. Функция почек определяется путем исследования клубочковой фильтрации (КФ), относительной плотности мочи, креатинина крови, почечного плазмотока. Быстро прогрессирующая почечная недостаточность встречается при гранулематозе Вегенера, узелковом периартериите.

Ангиография имеет определенное диагностическое значение при узелковом периартериите, помогая выявить патологию сосудистого русла в виде аневризм, окклюзии сосудов. Ангиография необходима в большинстве случаев аортоартериита для определения локализации и распространенности поражения артерий при подготовке к оперативному вмешательству.

Биопсия тканей довольно широко используется в диагностике СВ. Показанием к биопсии служат неясность диагноза, признаки поражения органа или ткани. При узелковом периартериите используется биопсия мышцы, кожи, при геморрагическом васкулите, гранулематозе Вегенера, узелковом периартериите исследуют ткань почки. В ряде случаев проводят биопсию легкого, слизистой оболочки толстой кишки. Диагностическое значение придают изучению биоптатов слизистой оболочки верхних дыхательных путей при гранулематозе Вегенера и стенки артерий при височном артериите.

Полиморфизм клинических симптомов и отсутствие специфических лабораторных тестов представляют значительные трудности при распознавании СВ. При установлении диагноза руководствуются в первую очередь клиническими проявлениями болезни, из которых придают значение многосистемности поражения, лихорадке, поражению почек, мононевритам, ишемическому синдрому (особенно у молодых женщин), возрасту и полу.

Вспомогательное значение имеют лабораторные тесты, биопсия мышцы, кожи, слизистых оболочек, почки, легкого, ангиографическое исследование.

## Глава 4. ОСОБЕННОСТИ ЧАСТНЫХ ФОРМ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ

Клиническая симптоматика СВ многообразна, чем и объясняются трудности диагностики. Для всех васкулитов характерна системность поражения в сочетании с повышением температуры тела, похуданием и неспецифическими лабораторными тестами воспаления. Множественные поражения внутренних органов сопровождаются изменением кожи, опорно-двигательного аппарата, нервной системы.

Наиболее часто при СВ поражаются респираторный тракт (носовые кровотечения, насморк с гнойным выделением, инфильтраты в легких, бронхиальная астма), сердечно-сосудистая система (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, поражение клапана аорты, перемежающаяся хромота), желудочно-кишечный тракт (боль в животе, кишечное кровотечение), органы мочевого выделения (мочевой синдром, часто с преобладанием гематурии, артериальная гипертония, быстро прогрессирующая почечная недостаточность), нервная система (множественные мононевриты, цереброваскулярные нарушения), опорно-двигательный аппарат (артриты, артралгии, миалгии), кожа (высыпания геморрагические, узелковые, язвенно-некротические; венозный стаз).

Предположить СВ можно на основании сочетания таких характерных для этой болезни синдромов, как высокая артериальная гипертония и множественные мононевриты; гломерулонефрит и абдоминалгии; упорный насморк, инфильтраты в легких и мочевой синдром.

Для гигантоклеточных васкулитов типично появление у молодой девушки боли в плечевом поясе, нарушения коронарного кровообращения или цереброваскулярных расстройств, у пожилого человека — головной боли, слепоты, сопровождающихся высокой температурой тела.

Почти при всех формах СВ имеются лабораторные признаки неспецифического воспаления — повышение СОЭ, поликлоновая гипергаммаглобулинемия.

Каждое заболевание из группы СВ имеет клинические особенности. Своеобразие клинических проявлений зависит от причины болезни, морфологии пораженных сосудов и локализации сосудистых повреждений. Основные клинико-морфологические признаки ряда СВ представлены в табл. 1.

### УЗЕЛКОВЫЙ ПЕРИАРТЕРИИТ

Узелковый периартериит (УП) — системный некротизирующий васкулит — заболевание артерий среднего и мелкого калибра с образованием аневризм и вторичным поражением органов и систем. УП — классический представитель СВ.

Болезнь имеет несколько названий — полиартериит панартериит. Термин «панартериит» более соответствует сути болезни, при которой поражаются все слои сосудистой стенки, а не только адвентиция. Прилагательное «узелковый» отражает появление узелков — аневризм сосудов, далеко не обязательных, но патогномичных для данного заболевания. Несмотря на некоторую неточность, в нашей стране принят термин «узелковый периартериит».

УП впервые описали в 1866 г. А. Kussmaul и R. Maier. История учения об УП имеет 3 периода: вначале изучалась преимущественно патоморфология УП, прижизненная диагностика заболевания была редка. С 40—50-х годов накапливается клинический опыт и появляются работы, обобщающие органопатологию и особенности течения УП, обсуждается аллергическая (лекарственная) этиология болезни. В послевоенные годы отмечается значительный рост заболеваемости УП, улучшается диагностика. С 70-х годов активно изучается этиология УП, в том числе роль вируса гепатита В в происхождении болезни; иммунокомплексный патогенез и лечение иммунодепрессантами.

Таблица 1. Основные клинико-морфологические признаки отдельных нозологических форм системных васкулитов

Нозологическая форма	Этиология	Поражение сосудов (калибр, клеточный инфильтрат)	Основные клинические синдромы
Узелковый периартериит (классический)	HBsAg, Лекарства	Артерии среднего и мелкого калибра. Панартериит, аневризмы артерий, полиморфно-клеточные инфильтраты	Поражение почек, артериальная гипертония Полиневрит Абдоминальный синдром

Нозологическая форма	Этиология	Поражение сосудов (калибр, клеточный инфильтрат)	Основные клинические синдромы
Астматический узелковый периартериит	Лекарства	То же	Коронарит Пневмонит Гиперэозинофильная астма Полиневрит Абдоминальный синдром Поражение сердца Поражение почек, артериальная гипертония
Гранулематоз Вегенера	Инфекция? (в том числе вирусная) HLA-B7/B8, HLA-DR2	Артерии среднего и мелкого калибра, мелкие вены. Пан- васкулит, полиморфно-клеточные инфильтраты, лимфоидные, гигантские клетки типа Пирогова—Лангханса	Язвенно-некротическое поражение верхних дыхательных путей Поражение легких (инфильтраты с распадом) Поражение почек
Геморрагический васкулит	Лекарства, сыворотки; инфекция	Артериолы, капилляры, вены. Полиморфно-клеточные инфильтраты, лимфоциты	Поражение кожи, суставов Абдоминальный синдром Поражение почек
Височный артериит	HLA-B14/B8, HLA-A10 Вирус гепатита В	Крупные артерии (краниальные). Полиморфно-клеточные инфильтраты, гигантские клетки	Симптомы поражения артерий головы (височных, теменных и др.) Поражение глаз
Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаюсу)	HLA-B5, HLA-A10, HLA-DHO, инфекция	Крупные артерии, отходящие от аорты. Полиморфно-клеточные инфильтраты	Ишемический синдром в зависимости от локализации поражения Реноваскулярная гипертония Поражение ЦНС Недостаточность клапана аорты
Облитерирующий тромбангиит Бюргера	Курение, вирусы (?). HLA-B8	Средние артерии и вены (эндovasкулит, тромбангиит). Полиморфно-клеточные инфильтраты	Периферические сосуды с развитием гангрены Мигрирующий флебит Коронарит Поражение ЦНС Абдоминальный синдром

Таблица 2. Клинические варианты узелкового периартериита

Признаки	Варианты			
	Классический	астматический	кожно-тромбангитический	моноорганный
Общие	Лихорадка, миалгии, артралгии, похудание	Лихорадка, похудание, миалгии, артралгии	Лихорадка, миалгии, похудание	Лихорадка, миалгии, артралгии, похудание
Поражение органов и систем	Почки, артериальная гипертония. Полиневрит. Абдоминальный синдром. Коронарит. Пневмонит	Гиперэозинофильная бронхиальная астма. Пневмонит. Абдоминальный синдром. Полиневрит. Почки, артериальная гипертония. Коронарит	Кожа (узелки, ливедо). Периферические сосуды (некрозы тканей, гангрена конечностей)	Почки, артериальная гипертония. Кожа
Особые	Преобладание мужчин. Частое обнаружение HBsAg в сыворотке крови	Преобладание женщин. Аллергия к лекарствам	Преобладание детей	Частое обнаружение HBsAg в сыворотке крови

Большой вклад в изучение УП внесли отечественные ученые Е. М. Тареев (1926, 1965, 1974), Р. В. Волевич (1960), М. И. Теодори (1967), И. В. Воробьев, В. Е. Любомудров (1973), Н. Е. Ярыгин, В. А. Насонова, Р. Н. Потехина (1980), Л. Д. Исаева, Г. А. Лыскина (1984) и др.

Этиология, патогенез, патоморфология. Из этиологических факторов важнейшими являются непереносимость лекарств и персистенция HBsAg в сыворотке крови. В настоящее время признается иммунокомплексный патогенез УП. Патогенетические механизмы развития УП подробно изложены в главе 2. Обнаружение HBsAg в сыворотке крови больных УП и ИК с IgM, комплементом и HBsAg в стенке поврежденных сосудов подтверждает гипотезу об иммунокомплексном патогенезе болезни.

Активация системы комплемента играет решающую роль в развитии васкулита. ЦИК при УП содержат IgG, IgA и IgM. Иммуноглобулины в составе ИК вызывают активацию комплемента как классическим, так и альтернативным путем.

При УП поражаются преимущественно артерии мышечного типа. Изменения артерий при УП часто имеют сегментарный характер и возникают в местах разветвления. В наиболее тяжелых случаях болезни образуются аневризмы. Последствиями тяжелого панваскулита могут быть инфаркты, кровоизлияния, рубцы. Васкулит развивается волнообразно, что находит отражение в клиническом обострении болезни и морфологических изменениях в виде различных фаз воспаления. Поражение сосудистой стенки проходит определенные стадии: фибриноидного некроза, полиморфно-клеточной инфильтрации с характерным сегментарным некрозом меди, отеком всей сосудистой стенки и периваскулярной клеточной инфильтрацией. При выздоровлении наступает пролиферация с рубцеванием и нередко запустеванием сосуда.

Классификация. Общепринятой классификации УП нет. Для практических целей может быть использовано разделение УП на клинические варианты в зависимости от особенностей течения, преимущественной локализации повреждения и тактики лечения. Различают следующие варианты УП: классический, астматический, кожно-тромбангитический, моноорганный (табл. 2).

### Классический узелковый периартериит

Встречается преимущественно у мужчин. По И. В. Воробьеву и В. Е. Любомудрову (1973), соотношение между мужчинами и женщинами при классическом УП 2:1, по сводным данным Т. R. Cupps и А. S. Fauci (1981) — 2, 5:1. Среди наблюдавшихся нами 100 больных классическим УП было 85 мужчин и 15 женщин (5, 6:1), средний возраст заболевших колеблется от 38 до 45 лет. УП могут болеть дети, в том числе грудного возраста [Исаева Л. А., Лыскина Г. А., 1984] и лица пожилого возраста.

Болезни предшествуют обычно острые респираторные заболевания, охлаждение, инсоляция. Ряд больных связывают начало болезни с длительными эмоциональными нагрузками (защита диплома или диссертации) или неприятностями в семье и на работе. Иногда болезнь начинается после родов, вакцинации. Связь болезни с приемом лекарств отмечена у 10—15% больных. При классическом УП в 10 раз чаще, чем при других вариантах болезни, выявляют персистенцию HBsAg в сыворотке крови. В наших наблюдениях из 46 обследованных больных HBsAg выявлен у 20 (43%), причем при классическом варианте болезни он встречается в 63%, а при астматическом — в 6,2% случаев (табл. 3). Из 20 больных с антигенемией 5 перенесли желтушную форму вирусного гепатита. УП развился у них в различные сроки: у одного сразу после исчезновения желтухи, у 2 — в сроки от 5 до 7 мес, у 2 — через 6 и 17 лет после острого вирусного гепатита. У 8 больных выявлены факторы риска заражения острым вирусным гепатитом в анамнезе (донорство, гемотрансфузии, профессиональные факторы — медицинские работники).

**Таблица 3. Частота развития лекарственной непереносимости и персистенция HBsAg в сыворотке крови при различных клинических вариантах узелкового периартериита**

Предполагаемый этиологический фактор	Лекарственная непереносимость		Персистенция HBsAg в сыворотке крови	
	число больных	%	число больных	%
Клинический вариант болезни				
Классический	11/100	11	19/30	63
Астматический	24/32	75	1/16	6,2

Числитель — число больных, у которых выявлен фактор; знаменатель общее число обследованных больных.

**К л и н и ч е с к и е с и м п т о м ы.** Болезнь обычно развивается постепенно, острое начало отмечается чаще у больных лекарственным УП. Первыми симптомами классического УП являются лихорадка, боль в мышцах и суставах, кожные высыпания, похудание.

Лихорадка наблюдается у 71—88% больных. Нормальная температура возможна при ограниченных формах УП — кожных или периферических. Для генерализованного УП характерна постоянная фебрильная лихорадка, не уступающая действию антибиотиков. Продолжительность лихорадки от нескольких недель до 3—4 мес. Температура тела понижается самостоятельно при появлении системных признаков болезни или при назначении глюкокортикостероидов, цитостатиков или нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПП).

Миалгии — очень характерный для УП симптом, встречается в 31—58% случаев. Боли в мышцах обусловлены их ишемией на почве васкулита. Наиболее типична боль в икроножных мышцах, хотя не исключается поражение других мышечных групп. Интенсивность мышечной боли в отдельных случаях настолько велика, что приводит больных к обездвиженности, а врачи ошибочно предполагают трихинеллез или дерматомиозит. Выраженный миалгический синдром обычно предшествует развитию невритов.

Суставной синдром наблюдается более чем у половины больных УП и часто сочетается с миалгиями. Типично поражение крупных суставов нижних конечностей, реже находят изменения в суставах верхних конечностей и мелких суставах кистей и стоп. Суставные проявления варьируют от преходящих артралгий (у Л больных) до артрита. В 3—4% случаев УП дебютирует как ревматоидный артрит с типичным изменением конфигурации суставов и атрофией мышц. Признаки СВ развиваются обычно после длительного лечения глюко-

кортикостероидами по поводу ревматоидного артрита, в связи с чем некоторые авторы склонны рассматривать развившийся УП как стероидный васкулит. Как правило, не удается отметить зависимости между тяжестью суставного синдрома и обнаружением РФ в сыворотке крови.

Похудание, прогрессирующая кахексия, «хлоротический маразм» (по терминологии А. Kussmaul и R. Maier) — классические признаки УП. Значительное, иногда катастрофическое похудание наблюдается у 54—68% больных. У половины больных потеря массы тела составляет 20—30 кг за несколько месяцев и отмечается преимущественно в период генерализации или быстрого прогрессирования заболевания как проявление глубоких обменно-трофических нарушений, свойственных УП. Выраженное похудание за сравнительно короткий срок имеет не только диагностическое значение, но и свидетельствует об активности заболевания.

**Х а р а к т е р и с т и к а о с н о в н ы х к л и н и ч е с к и х с и н д р о м о в.** Частота основных клинических синдромов, по данным литературы и результатам собственных наблюдений, представлена в табл. 4.

**Поражение почек** — самый частый и прогностически серьезный симптом, встречается у 70—80% больных УП. Патогенез поражения почек изучен недостаточно. Имеются доказательства иммунокомплексного патогенеза поражения почек в связи с обнаружением в клубочках и сосудах почек IgG и комплемента [Michalak T., 1978]. Преимущественно почечная локализация иммунокомплексного процесса объясняется наличием на эпителиальных и мезанхимальных клетках клубочков почек рецепторов одного из компонентов комплемента (C3), входящего в состав ИК. Обсуждаются и другие патогенетические механизмы повреждения почек при УП. R. Ropco и совт. (1983) исследуя биоптаты почек при УП, обнаружили минимальное количество депозитов в клубочках и повышенное отложение фибрина. Авторы предполагают, что почечные депозиты ЦИК являются транзиторными, а малочисленность их объясняется быстрым поглощением фагоцитирующими клетками (макрофагами). Выдвигается гипотеза, что сосудистые и гломерулярные повреждения вызваны цитопатическим действием инфекций (вирусной) на эндотелий сосудов, как при экспериментальном васкулите.

Таблица 4. Основные клинические синдромы и их частота у больных классическим узелковым периартериитом

Клинический синдром	Сводные данные 10 авторов (507 больных)		Собственные наблюдения (100 больных)	
	Число больных	%	число больных	%
Лихорадка	460	71	88	88
Похудание	405	54	68	68
Артриты (артралгии)	301	53	53	53
Миалгии	238	31	58	58
Поражение кожи	476	43	41	41
Поражение почек	375	70	77	77
Артериальная гипертония	356	54	74	74
Периферические невриты	495	51	61	61
Поражение желудочно-кишечного тракта	507	44	36	36
Поражение сердца	413	36	58	58
Поражение легких	—	—	15	15
Поражение ЦНС	184	23	16	16

При морфологическом исследовании в почках находят распространенное поражение артерий различного калибра с образованием аневризм и изменением паренхимы органа в виде инфарктов, очагов клиновидной атрофии (рис. 1). Поражение клубочков по типу хронического гломерулонефрита (пролиферативного, мембранозного, фибропластического) имеет неспецифический характер.

Клинические симптомы поражения почек при УП появляются через 3—6 мес от начала заболевания в виде мочевого синдрома и артериальной гипертонии. Они свидетельствуют о далеко зашедших морфологических изменениях.

Мочевой синдром характеризуется протеинурией, не превышающей 3 г/сут. Высокая протеинурия является доказательством активности процесса.

Микрогематурия (реже макрогематурия) встречается в 3/4 случаев УП с поражением почек и свидетельствует об активности васкулита или наличии инфарктов почек. Инфаркты почек часто бывают безболевыми. У ряда больных возможна лейкоцитурия, не связанная с инфекцией.

Артериальная гипертония встречается в 54—80% случаев. Развитие ее на ранних этапах болезни, тенденция к прогрессированию вплоть до злокачественных форм наблюдаются при тяжелом почечном васкулите, осложненном инфарктами. Поздняя гипертония, возникшая вслед за изменениями в моче, — признак преимущественного поражения клубочков и умеренного артериита. У некоторых больных артериальная гипертония не сопровождается мочевым синдромом. Артериальная гипертония при УП всегда вторичная, чаще почечно-

паренхиматозная, в случае поражения крупных артериальных стволов — реноваскулярная. Патогенез повышения АД связан с ишемией коркового вещества почек и гиперпродукцией ренина. При гистологическом исследовании доказаны гиперплазия, гипергрануляция и гипертрофия эпителиоидных клеток юкстагломерулярного аппарата у больных УП. Артериальная гипертензия является ангиотензинзависимой, что подтверждается эффективностью применения антагониста ангиотензина — каптоприла.



**Рис. 1.** Ангиорентгенограмма почек. Сосуды неравномерного калибра, четкообразной формы. Видны множественные очаги клиновидной или неправильной формы с резким обеднением сосудистого рисунка.

Артериальная гипертензия при УП стойкая и не исчезает в периоды ремиссий. Лишь у 5—7% больных регистрируется нормальный уровень АД после проведенного лечения.

Другие почечные симптомы — отеки, дизурические явления — встречаются значительно реже.

Для УП характерны следующие клинические варианты поражения почек: 1) изолированный мочево́й синдром; 2) мочево́й синдром с нестойкой артериальной гипертензией; 3) стойкая артериальная гипертензия; 4) злокачественная артериальная гипертензия; 5) нефротический синдром; 6) редкие формы поражения почек.

Изолированный мочево́й синдром наблюдается у 4—5% больных УП, проявляется умеренной протеинурией до 1 г/сут, микрогематурией. Протекает всегда благоприятно, функция почек не страдает.

Нестойкое повышение АД относится также к благоприятным вариантам поражения почек. Однако при прогрессировании болезни возможна стабилизация АД.

Стойкая артериальная гипертензия наблюдается у большинства больных УП. Иногда она не сопровождается изменениями в моче, хотя почечный генез ее не вызывает сомнения. Мочево́й синдром характеризуется протеинурией (от следов до 3 г/сут), микрогематурией, цилиндрурией. Наблюдаются типичные для артериальной гипертензии изменения глазного дна, гипертрофия левых отделов сердца.

У 10—25% больных УП формируется злокачественная артериальная гипертензия. АД достигает предельных величин, особенно высоки цифры диастолического давления (300/180—280/170 мм рт. ст.), развиваются ангиоретинопатия сетчатки, отек диска зрительного нерва с резким снижением остроты зрения вплоть до слепоты, гипертоническая энцефалопатия (возможен отек мозга), эпилептиформные приступы, острая левожелудочковая недостаточность. При злокачественной артериальной гипертензии, как правило, отмечается высокая протеинурия (до 6—8 г/сут), рано снижается функциональная способность почек. Примером тяжелого поражения почек может служить следующая история болезни.

Больной Д., 29 лет. С октября 1975 г. появилась боль в икроножных мышцах, к врачам не обращался. С декабря повысилась температура тела до 39° С, усилились миалгии. Лечение НСПП давало временный эффект; назначение пенициллина не улучшило состояние больного. В январе 1976 г. развился асимметричный полиневрит с парезом стоп и кистей. В феврале впервые зарегистрированы высокие цифры АД. Артериальная гипертензия вскоре приобрела злокачественное течение (АД 260/170 мм рт. ст.), резко ухудшилось зрение и через месяц больной полностью ослеп. Попытка лечения больного высокими дозами кортикостероидов оказалось безрезультатной — повышалось АД, отмечались признаки левожелудочковой недостаточности. За 3 мес похудел на 30 кг.

В клинику поступил в марте 1976 г. через 5 мес от начала заболевания. Состояние средней тяжести, резко истощен. Выраженная атрофия мышц, особенно конечностей. По ходу плечевых артерий пальпируются мелкие узелки. Обездвижен, не может обслуживать себя из-за пареза кистей и стоп. Температура тела 38,3°С. Пульс 120 в 1 мин, ритмичный. Сердце расширено влево на 2 см, систолический шум над верхушкой. АД 250/150—260/180 мм рт. ст. Размеры печени по Курлову 10—9—8 см. Селезенка не пальпируется. В крови: Нб 125 г/л,

лейкоциты  $16,5 \cdot 10^9/\text{л}$ — $19 \cdot 10^9/\text{л}$ , СОЭ 42—56 мм/ч. Обнаружен HBsAg в титре 1:64 (повторно); АсАТ 165 ЕД, АлАТ 185 ЕД. В моче: относительная плотность 1,010—1,014, белок 0,05—0,12 г/л, КФ 85 мл/мин. На ЭКГ: гипертрофия левого желудочка, изменения миокарда очагового характера в переднесепталной области.

Консультация окулиста: vis OD и OS—движение руки у лица; острая гипертензивная ангионейроретинопатия в стадии дегенеративных необратимых изменений.

При морфологическом исследовании биоптата печени обнаружен хронический персистирующий гепатит.

В клинике больному проводилось лечение азатиоприном (150 мг/сут), лейкераном (5 мг/сут), преднизолоном (10 мг/сут).

На фоне проводимой терапии исчезла лихорадка, улучшились лабораторные показатели, увеличился объем движений в конечностях. Однако нарушения зрения остались необратимыми; АД понизилось до 180/100—150/90 мм рт. ст.

Нефротический синдром при УП редок. Развитие его свидетельствует о тяжелой нефропатии; характерно сочетание нефротического синдрома со злокачественной артериальной гипертонией. Появление нефротического синдрома может быть обусловлено не только УП, но и присоединившимся осложнением — тромбозом почечных вен, инфекцией, амилоидозом. Для нефротического синдрома при УП характерны умеренная лихорадка, резко выраженный отечный синдром, быстрое снижение функции почек.

К редким формам поражения почек при УП относятся сосудистые катастрофы — разрыв аневризма почечной артерии с образованием околопочечной гематомы. Описаны случаи острого тромбоза почечных сосудов с некрозом коркового вещества и острой почечной недостаточностью.

Возможно изолированное поражение почек, в таком случае принято говорить о моноорганном узелковом периартериите (см. ниже).

Функциональная способность почек у больных УП с тяжелой нефропатией может снижаться уже в первые месяцы заболевания и проявляется уменьшением плотности мочи, снижением КФ (по эндогенному креатинину) и почечного плазмотока. Нарушение азотовыделительной функции почек в первый год заболевания находят у больных со злокачественной артериальной гипертонией или нефротическим синдромом.

Вспомогательными методами исследования при преимущественном поражении почек могут служить радионуклидная ренография, выявляющая асимметрию поражения при реноваскулярной гипертонии или множественных инфарктах почек. С помощью артериографии находят внутривисцеральные аневризмы, инфаркты и окклюзию сосудов почки. Показания к биопсии почек при УП ограничены в связи с высокой артериальной гипертонией и частотой внутривисцеральных аневризм, которые могут осложниться образованием артериовенозного шунта или кровотечением. Диагностическая значимость почечной биопсии не всегда велика (если не получены типичные для УП изменения сосудов).

**Абдоминальный синдром** — второй диагностически важный и прогностически серьезный признак УП. Частота его 36—44%; по наблюдениям отдельных авторов, встречается более чем у половины больных. Абдоминальный синдром свидетельствует о генерализации болезни; реже он предшествует системным проявлениям васкулита. Патогенез абдоминального синдрома обусловлен сосудистыми расстройствами и ишемией органов брюшной полости с развитием инфарктов, сосудистых язв желудочно-кишечного тракта, вторичным тромбозом артериальных стволов. Наиболее часто при УП поражается тонкая кишка, реже толстая кишка и желудок. Диагностика множественных эрозий и язв желудка возможна при гастроскопии. При поражении селезеночной артерии развиваются инфаркты селезенки, реже находят васкулит поджелудочной железы и желчного пузыря. Основные проявления васкулита желудочно-кишечного тракта: болевой синдром, диарея, тошнота, рвота, анорексия, перфорация язв, кровотечения.

Боль в животе постоянная, разлитая, иногда очень интенсивная, требующая назначения обезболивающих средств. Боль локализуется преимущественно в мезогастррии. Длительность болевого синдрома от нескольких часов до нескольких дней и недель. Болевому синдрому сопутствуют диспептические жалобы (тошнота, рвота, отсутствие аппетита). Нередко отмечается жидкий стул до 10 раз в сутки, иногда с примесью крови.

Описаны случаи синдрома нарушенного всасывания. В связи с высокой лихорадкой, абдоминалгией и поносом больных иногда ошибочно госпитализируют в инфекционное или хирургическое отделение. В 10—13% случаев при абдоминальном синдроме развиваются инфаркты брыжейки или кишечника, перфорация язв, перитонит. В 6—7% случаев отмечены желудочно-кишечные кровотечения. Иногда боль в животе обусловлена васкулитом поджелудочной железы, желчного пузыря или инфарктом селезенки, что не всегда распознается клинически. По данным крупных статистик, при УП морфологические изменения желудочно-кишечного тракта обнаруживают чаще, чем они диагностируются при жизни.



Рис. 2. Асимметричный полиневрит при узелковом периартериите. Атрофия мышц, парез левой стопы.

Еще в 1954 г. F. Mowrey указал на частоту поражения печени с возможным развитием хронического гепатита или цирроза. Изменение печени при УП может быть результатом артериита с инфарктом органа или разрывом аневризмы. Хронический гепатит и цирроз возникают при персистенции HBsAg. При гистологическом исследовании печени у 9 из 17 наблюдавшихся нами больных УП с антигенемией выявлен хронический активный гепатит, у 5 персистирующий гепатит, у одного неактивный цирроз печени, у 2 фиброз печени. — Как правило, поражение печени не определяет прогноза болезни в целом.

Аневризмы сосудов кишечника, брыжейки, печени выявляют с помощью селективной ангиографии. При колоноскопии находят язвы и геморрагии слизистой оболочки кишечника, гистологическое исследование которых подтверждает диагноз васкулита. Имеются сообщения о развитии острого язвенного энтерита и ишемического колита при УП. Ультразвуковое исследование и компьютерная томография позволяют выявить изменения поджелудочной железы и очаговое поражение печени.

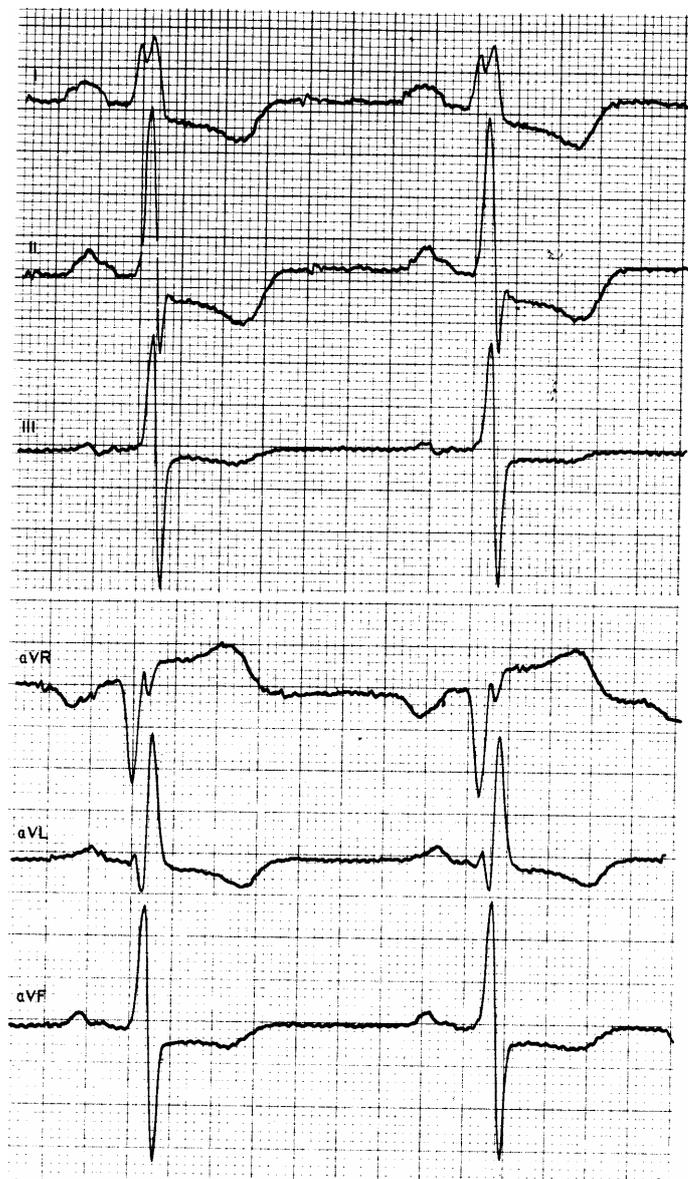
Лабораторные методы исследования (повышение уровня аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, амилазы) уточняют топическую диагностику и могут свидетельствовать о тяжести поражения печени и поджелудочной железы.



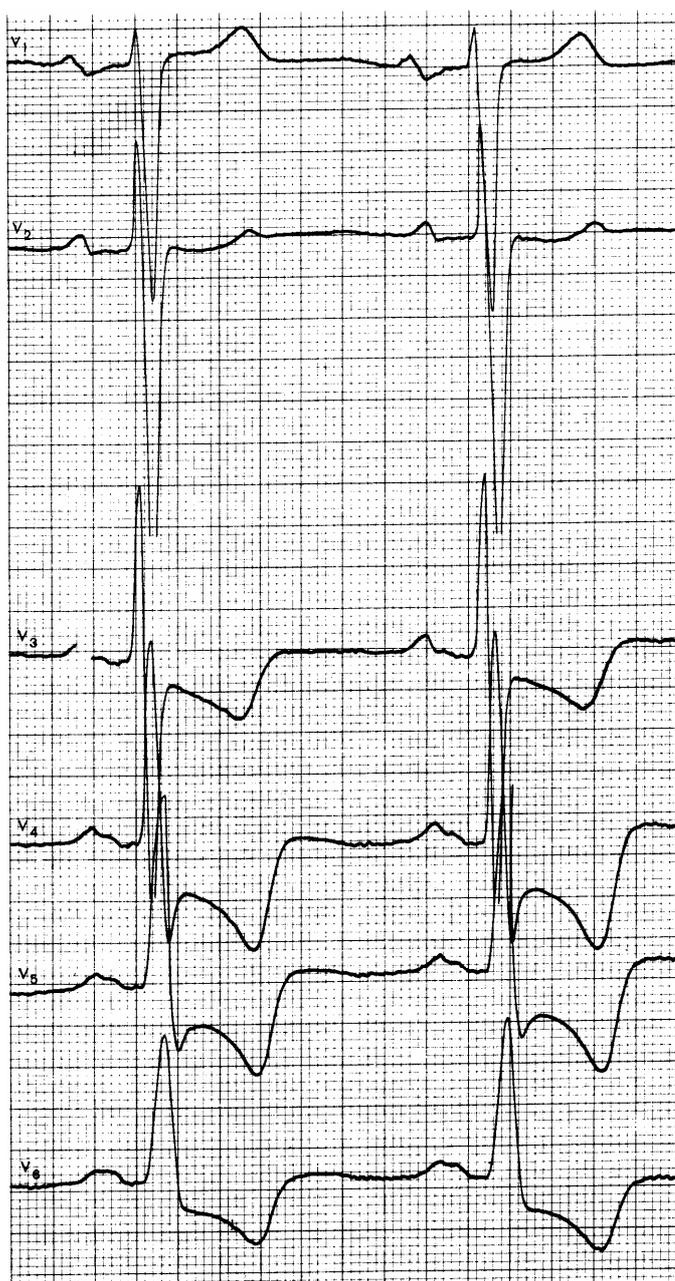
Рис. 3. Асимметричный полиневрит при узелковом периартериите, парез кисти.

**Поражение периферической нервной системы** — третий классический признак УП — встречается в 50—60% случаев. Периферические невриты — симптом сравнительно ранний, возникающий в первые месяцы болезни. Развитие невритов связано с изменением vasa vasorum в результате васкулита. Типичные изменения сосудов находят в нервных корешках и ганглиях. Обычно невриту предшествуют выраженные миалгии, чаще нижних конечностей. Затем боль становится нестерпимой, появляются парестезии, нарушение болевой чувст-

вительности с развитием гипо- и анестезий, а также гиперестезии. Вскоре присоединяются двигательные нарушения. Чаще при УП поражается малоберцовый нерв, лучевой, реже локтевой и срединный нервы. Для УП типично последовательное поражение отдельных нервных стволов, в связи с чем закономерна асимметрия в виде множественных невритов. Характерны выраженная атрофия мышц конечностей, парезы кистей и стоп, резкое снижение сухожильных рефлексов (рис. 2, 3). Неврологические нарушения различны: от мононеврита до тяжелого энцефалополимиелорадикулоневрита с тетрапарезом. Иногда в патологический процесс вовлекаются черепные нервы, чаще лицевой. При рано начатой терапии возможно обратное развитие невритов.



**Рис. 4.** ЭКГ больной Б., 20 лет. Узелковый периартериит (коронарит, высокая артериальная гипертензия). Значительная гипертрофия левого желудочка с выраженными изменениями миокарда и недостаточностью кровоснабжения.



**Поражение сердца** отмечается в 36—58% случаев УП. Уточнить патологию сердца не всегда просто в связи с частотой артериальной гипертензии, сопутствующим поражением легких, возможными электролитными нарушениями, атеросклерозом и т. д. Прижизненно поражения сердца распознают реже, чем при патологоанатомическом исследовании. Так, по сводной статистике Т. R. Cupps и А. Fauci (1981), поражение сердца отмечено в 36% (из 416 больных), а при морфологическом исследовании—в 76% случаев (из 176 умерших).

Основной клинический синдром при поражении сердца — коронарная недостаточность, обусловленная артериитом венечных сосудов. Коронарит при УП чаще безболевого или сопровождается нетипичными для стенокардии болевыми ощущениями. Диагноз коронарита может быть установлен при динамическом электрокардиографическом наблюдении, выявляющем изменение интервала *ST—T* (рис. 4).

Инфаркт миокарда, преимущественно мелкоочаговый, встречается в 6—12% случаев и протекает, как правило, латентно, без ангинозного статуса. Редкость крупноочагового инфаркта и безболевого течения коронарита объясняются морфологическими особенностями поражения венечных артерий с последовательным вовлечением в процесс различных ветвей, вследствие чего успевает развиться коллатеральное кровообращение [Ярыгин Н. Е., Горнак К. А., 1970]. При остром УП у лица молодого возраста вероятность ангинозного приступа возрастает. Диагностика коронарита затруднена при сопутствующей артериальной гипертензии. Установлению правильного диагноза способствует динамическое клиническое и электрокардиографическое наблюдение, позволяющее выявить несоответствие тяжести артериальной гипертензии изменениям ЭКГ. Положительная дина-

мика ЭКГ при лечении кортикостероидами и цитостатиками свидетельствует в пользу васкулита венечных артерий.

При артериите мелких ветвей развивается диффузное поражение мышцы сердца с различными нарушениями ритма и проводимости и быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью. Подобное поражение сердца типично для больных с острым течением болезни. При обследовании удается выявить увеличение размеров сердца, глухость тонов, тахикардию, ритм галопа. Возможны различные нарушения ритма и проводимости в виде экстрасистолии, пароксизмов мерцательной аритмии, атриовентрикулярной блокады, узлового ритма, пароксизмальной тахикардии (рис. 5). Аритмии при УП имеют нестойкий характер, один вид нарушения сменяется другим, нередко отмечается полная обратимость. Однако иногда появление аритмии служит грозным прогностическим признаком. Стойкость изменений и отсутствие эффекта от проводимой терапии свидетельствует о прогрессировании склеротических процессов в миокарде. Сердечная недостаточность наблюдается у 12—15% больных УП и может быть обусловлена коронаритом, артериальной гипертонией, почечной недостаточностью, электролитными нарушениями. При дифференциальном диагнозе следует руководствоваться особенностью клинических проявлений, активностью процесса, динамикой ЭКГ, тяжестью артериальной гипертензии, эффективностью терапии.

Перикардит при УП редок, у половины больных он связан с уремией, иногда причиной перикардита бывает перенесенный инфаркт миокарда. Возможно поражение сердечной сорочки как проявление полисерозита. Поражение эндокарда в виде умеренного диффузного склероза клапанов является, как правило, патологоанатомической находкой. Подобные изменения объясняются гемодинамическими расстройствами, обусловленными артериальной гипертонией с расширением полостей сердца.

**Поражение легких** при классическом УП встречается примерно у 15% больных. В клинике легочного синдрома при УП Е. М. Тареев и В. А. Насонова (1957) предлагают различать два типа изменений: легочный васкулит (сосудистая пневмония) и интерстициальную пневмонию с развитием прогрессирующего фиброза. Современная классификация основана на тех же принципах [Meier-Sydow J. et al., 1977]. Помимо сосудистой пневмонии возможны инфаркт легкого, плеврит. Легочный васкулит может быть первым признаком УП или развивается в разгар болезни. Клинически он проявляется лихорадкой, кашлем со скудным количеством мокроты, иногда кровохарканьем, одышкой. Важный дифференциально-диагностический признак — малая эффективность антибиотиков. При рентгенологическом исследовании отмечают резкое усиление сосудистого рисунка, напоминающее застойное легкое, а также инфильтрацию легочной ткани в основном в нижних отделах (рис. 6, 7).

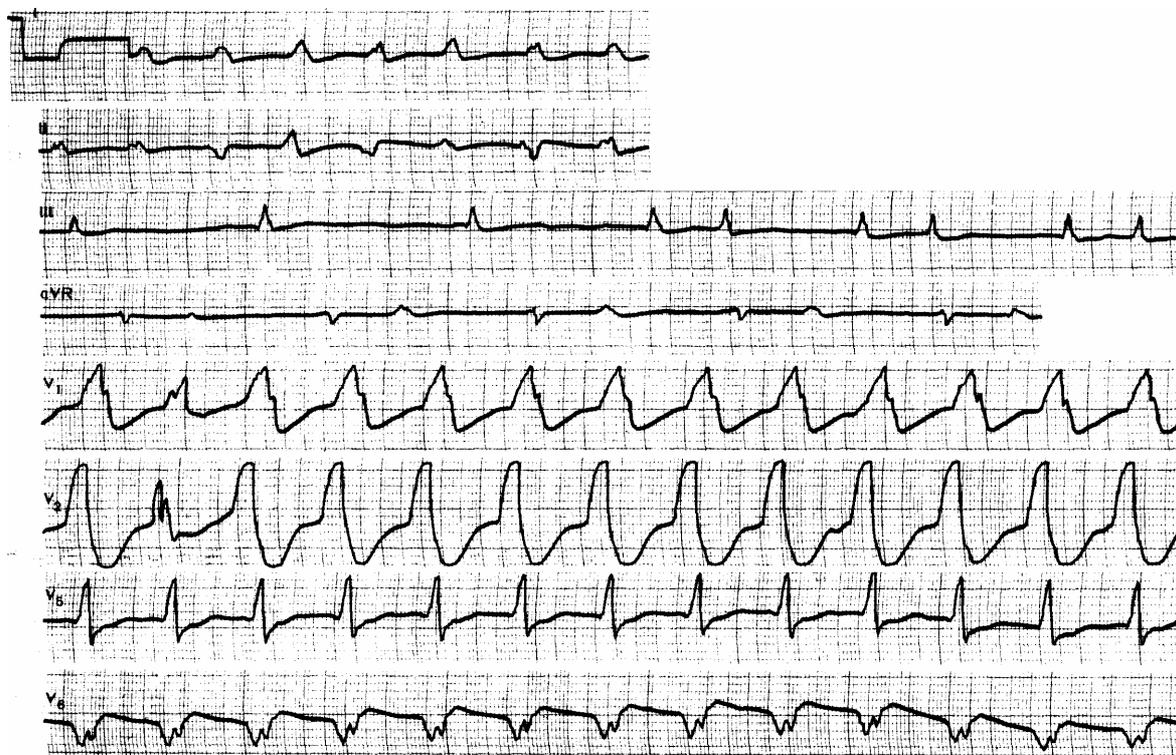


Рис. 5. ЭКГ больного С., 28 лет. Узелковый периартериит острого течения с тяжелым поражением сердца. Сложные нарушения ритма и проводимости (пароксизмальная тахикардия, полная атриовентрикулярная блокада, желудочковая экстрасистолия).

Интерстициальная пневмония с легочным фиброзом встречается при УП как исключение. Основным клиническим синдромом служит прогрессирующая дыхательная недостаточность по рестриктивному типу. В редких случаях наблюдается острый интерстициальный фиброз с альвеолярно-капиллярным блоком.

Инфаркты легкого в результате васкулита возникают у 3—4% больных. Описаны случаи разрыва аневризмы легочного сосуда, осложнившегося смертельным кровотечением.

Для легочного васкулита при УП характерна быстрая динамика с обратным развитием патологических изменений под влиянием глюкокортикостероидной или цитостатической терапии. Помимо клинического обследования используют рентгенографию легких и исследование функции внешнего дыхания. В связи с быстрой динамикой легочных проявлений и тяжелым состоянием больных биопсия легкого нецелесообразна.

*Поражение ЦНС* встречается у 10—20% больных УП. Клиническая симптоматика изменений ЦНС разнообразна и зависит от локализации и распространенности васкулита. Признаки поражения ЦНС появляются на фоне развившейся болезни в виде васкулярных нарушений; эпилептических приступов; психических расстройств. Сосудистые очаговые поражения характеризуются гемипарезом, стволовыми нарушениями, мозжечковым синдромом. Наряду с очаговым поражением мозга отмечаются симптомы, свидетельствующие о множественных фокусах ишемического или геморрагического происхождения, или снижение остроты зрения в виде внезапно возникшей амблиопии.

Эпилептические приступы возникают у больных с высокой артериальной гипертонией, однако иногда регистрируются при поражении ЦНС вне этой связи.

Возможны психозы со спутанностью сознания, дезориентацией, иногда с галлюцинациями и прогрессирующим снижением интеллекта. Менингеальный синдром развивается редко. Поражение спинного мозга для УП не характерно.

Для диагностики церебральных нарушений при УП используют ангиографию, с помощью которой выявляют сужение артерий, множественные артериальные дистальные окклюзии, в редких случаях — аневризмы. Однако тяжесть состояния больного и сложность процедуры не всегда позволяют прибегнуть к ангиографии.



**Рис. 6.** Рентгенограмма легких больного узелковым периартериитом. Выраженные интерстициальные изменения в прикорневых зонах по типу пневмонита.

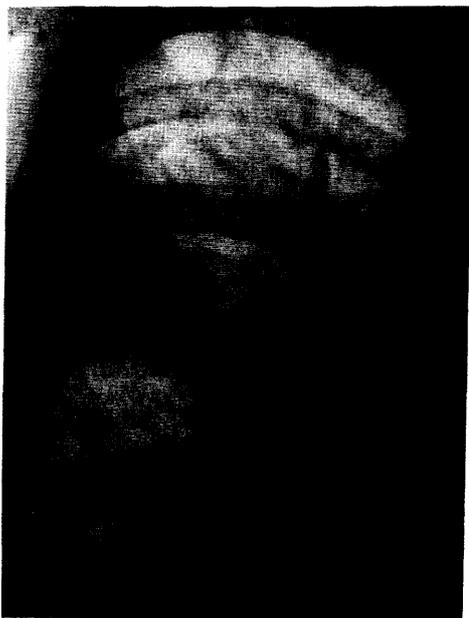


Рис. 7. Рентгенограмма больного узелковым периартериитом. Выпотной плеврит справа.

**Поражение эндокринной системы** при УП встречается сравнительно редко. Артериит гипофиза проявляется симптомами несахарного диабета. Более типично для УП развитие орхита и эпидидимита. Поражение щитовидной железы может быть следствием васкулита или иммунных нарушений по типу тиреоидита Хашимото у больных с персистированием HBsAg. У одного наблюдавшегося нами больного генерализованным УП с признаками гипотиреоза при гистологическом исследовании ткани щитовидной железы обнаружена ее лимфоцитарная инфильтрация по типу тиреоидита Хашимото.

**Поражение глаз** (сосудов сетчатки) имеет обычно вторичный характер и соответствует тяжести артериальной гипертонии. Возможно развитие васкулита с окклюзией центральной артерии сетчатки, аневризматическими изменениями сосудов. Васкулит хореидальных и цилиарных сосудов может протекать латентно; крайне редко развитие эписклерита, увеита и кератита, а также корнеальных язв.

### Кожно-тромбангитический вариант узелкового периартериита.

Поражение кожи и периферических сосудов наблюдается при генерализованных формах УП. Особым вариантом является кожный УП, при котором отсутствуют висцериты, а морфологические изменения кожи соответствуют классическому УП. Частота поражения кожи при УП составляет 41—43%. Кожные проявления могут быть одним из первых клинических симптомов заболевания. Наиболее часты следующие изменения кожи: узелки, ливедо, геморрагическая пурпура.

Узелки представляют собой аневризматически измененные артерии, определяемые при пальпации. Кожные или подкожные узелки располагаются чаще по ходу сосудистого пучка на конечностях, но встречаются и в других областях. Величина их различна: от горошины до множественных плотных образований, сливающихся в конгломераты неправильной формы или образующих своеобразные сосудистые муфты. Кожа над ними гиперемирована, резко болезненна при пальпации. Кожные проявления держатся в течение 4—6 нед, затем исчезают; пигментированные участки кожи остаются более длительное время. Узелковые высыпания имеются у 15—30% больных УП и часто рецидивируют.



Рис. 8. Узелковый периартериит (тромбангитический вариант), изменение кожи по типу древовидного ливедо, ампутация пальцев.

Ливедо (синдром стаза) встречается преимущественно у детей. По данным Л. А. Исаевой и Г. А. Лыскиной (1984), у 72% детей УП имелись изменения кожи по типу ливедо. У взрослых ливедо наблюдается в 4—6% случаев. Участки пораженной кожи имеют багрово-цианотическую окраску, напоминающую по форме сеть или ветви дерева (*livedo ramosa, reticularis*). Ливедо локализуется чаще на конечностях, однако встречается на ягодицах, животе, груди. Иногда узелки сочетаются с ливедо, склонными к развитию некрозов и язв.

Для кожного варианта УП типично отсутствие висцеритов наряду с имеющимися поражением кожи в виде подкожных узелков или ливедо. Характерны повышение температуры тела, миалгии, слабость, потливость, похудание. Отмечается лейкоцитоз, увеличение СОЭ, диспротеинемия, иногда анемия. Диагноз подтверждается при биопсии пораженного участка кожи.

Кожный васкулит взрослых часто сочетается с поражением периферических сосудов и развитием дистальной гангрены. Е.М. Тареев (1926) впервые описал случай УП с поражением артерий конечностей и типичными морфологическими изменениями сосудов. В дальнейшем этот вариант УП получил название кожно-тромбангитического. Для него характерны узелки и ливедо, нарушение периферического кровообращения с развитием гангрены пальцев и конечностей (рис. 8, 9). У детей дистальная гангрена при УП встречается в 34% случаев. Мы наблюдали 9 больных с поражением периферических сосудов и гангреной. В 3 случаях была генерализованная (классическая) форма УП с васкулитом периферических сосудов, в 6 болезнь протекала без поражения внутренних органов. Иллюстрацией этого варианта УП служит следующая история болезни.



**Рис. 9.** Узелковый периартериит (классический вариант) с поражением периферических сосудов, сухая гангрена I фаланг пальцев.

Больной Ж. Наблюдается нами 17 лет, инвалид I группы (в прошлом шофер). Заболел в возрасте 30 лет, после повторного охлаждения появились узелковые высыпания в области лопатки, вскоре отметил боль в мышцах и суставах, лихорадку, быстрое похудание. Наблюдалась анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ. Состояние больного улучшилось при назначении преднизолона. В первые годы болезнь протекала по типу периодических обострений; поражений внутренних органов выявлено не было. В 1967 г. развился мононеврит малоберцового нерва слева, который претерпел обратное развитие в течение 1—2 лет. При гистологическом исследовании подкожного узелка выявлена типичная картина деструктивно-продуктивного панваскулита артерии среднего калибра. Таким образом, диагноз УП был подтвержден гистологически. Обострения болезни удавалось ликвидировать назначением бутадиона и только эпизодически, короткими курсами больной получал глюкокортикостероиды. Новый рецидив болезни развился в 1969 г. и вначале не отличался от предыдущих. Больной в это время находился в районной больнице по месту жительства. Постепенно появилась и стала нарастать боль в правой ноге, которая затем стала нестерпимой. Развилась гангрена, ампутировано правое бедро в верхней трети. В дальнейшем на протяжении 6 лет наблюдалась стойкая ремиссия и больной чувствовал себя практически здоровым. Изредка беспокоила боль в мышцах и появлялись единичные подкожные узелки, в связи с чем больной самостоятельно принимал бутадион. Новый рецидив в конце 1975 г. характеризовался обильными узелковыми высыпаниями, ливедо, миалгиями, лихорадкой; через несколько недель в местах наиболее обильных высыпаний появились участки некроза тканей и гангрена I пальца правой кисти. Вновь были назначены глюкокортикостероиды, проведена некрэктомия. В течение нескольких месяцев продолжал прием полькортолона, бутадиона, на фоне приема которых состояние постепенно улучшилось, полностью исчезли узелки, ливедо, нормализовались гематологические показатели. В течение последних лет препаратов не принимает, вызван в клинику для катамнестического наблюдения.

При обследовании больного в клинике патологии со стороны внутренних органов не обнаружено; кожа имеет обычный рисунок, узелки не пальпируются. Состояние после высокой ампутации бедра и I пальца правой кисти, обширные рубцовые изменения в области мягких тканей спины и ягодицы с частично не зажившей раневой поверхностью. Снижение пульсации в области лучевой артерии справа. АД 120/80 мм рт. ст., сердце не расширено, тоны громкие. При осциллографии: снижение индекса на всех уровнях; понижение кожной температуры на пальцах левой стопы, при капилляроскопии выявлен капиллярспазм. При исследовании крови, мочи, биохимическом и иммунологическом обследовании отклонений от нормы не выявлено.

Клинический диагноз: УП, тромбангитический вариант с поражением периферических сосудов (дистальная гангрена и некроз мягких тканей), кожи (подкожные узелки, ливедо), леченный короткими курсами кортикостероидов, бутадионом.

Помимо образования кожных узелков и ливедо, при УП наблюдается геморрагическая пурпура. Ее возникновение нередко связано с лекарственной аллергией и встречается преимущественно при астматическом варианте болезни. Типичны геморрагические высыпания (мелкоточечные или сливные) с локализацией на нижних конечностях. При значительном распространении возникают язвы.

### Астматический вариант узелкового периартериита.

Впервые легочный вариант УП с предшествующей бронхиальной астмой или пневмонитом описали G. A. Rose и H. Spencer в 1957 г. J. Churg и L. Strauss (1951) обобщили результаты наблюдений 23 больных, у которых тяжелая бронхиальная астма сочеталась с гиперэозинофилией и поражением других органов. Тяжелое течение болезни и неблагоприятный прогноз позволили авторам трактовать эту патологию как злокачественный гиперсенсивный ангиит. В современных классификациях [Alar-con-Segovia D. G., 1977; Curps T. R., Fauci A. S., 1981] синдром, описанный J. Churg и L. Strauss, рассматривается в группе УП (некротического васкулита) под названием аллергического ангиита и гранулематоза. В нашей стране эта форма заболевания известна как астматический вариант УП [Тареев Е. М., Семенкова Е. Н., 1969]. Как и при классическом УП, для астматического варианта характерно генерализованное поражение сосудов в виде панваскулита. Чаще развивается васкулит мелких артериол и венул с образованием интра- и экстрасосудистых гранулем и эозинофильных инфильтратов в органах, возможно формирование артериальных аневризм.

В противоположность классическому УП астматическим вариантом в 2 раза чаще болеют женщины в возрасте 20—40 лет (средний возраст 33,5 лет) (табл. 5).

В 75% случаев астматическому варианту УП предшествует непереносимость лекарств, у 2/3 больных в анамнезе имеются аллергическая риносинусопатия, крапивница, отек Квинке, поллиноз, пищевая аллергия.

Клинические симптомы. Начинается болезнь обычно с бронхита или «простудного» заболевания, по поводу которых назначается антибактериальная терапия. Иногда промывание пазух раствором пенициллина или другими антисептиками способствует ухудшению состояния. Введение вакцин и сывороток отмечено в анамнезе больных УП перед началом болезни в 5—10% случаев. Применение физиотерапевтического лечения и особенно процедур, связанных с аппликациями медикаментов, внутривенное введение плазмы, антистафилококкового иммуноглобулина могут быть одной из причин, способствующих развитию болезни. Такие неспецифические факторы, как охлаждение, инсоляция, иногда беременность и роды на фоне существующей лекарственной аллергии имеют разрешающее значение.

**Таблица 5. Пол и возраст больных классическим и астматическим вариантом узелкового периартериита**

Клинический вариант УП	Средний возраст, годы	Мужчины		Женщины	
		число больных	%	число больных	%
Классический (100 больных)	38	85	85	15	15
Астматический (32 больных)	33,5	11	35	21	65

Болезнь начинается всегда с типичных приступов бронхиальной астмы. Астма как дебют УП отличается особым упорством течения и тяжестью приступов, часто осложняется астматическим статусом. В начале болезни имеется умеренная эозинофилия—до 10—15% в периферической крови. В течение нескольких лет поражения других органов, кроме легких, отсутствуют. Астма предшествует другим васкулитам в среднем 2—3 года. Генерализация болезни, так же как и начало болезни, развивается чаще в результате лекарственной аллергии. Помимо приступов бронхиальной астмы, у больных появляются лихорадка, миалгии, боль в суставах. Возможно поражение кожи в виде геморрагической пурпуры или эритематозных высыпаний; узелки и ливедо встречаются реже, чем при классическом УП. В этот период отмечается высокая эозинофилия (от 35 до 85% эозинофилов в периферической крови). Помимо астмы у половины больных (по данным некоторых авторов, до 93%) поражается легочная паренхима в виде инфильтратов или пневмонита.

Больные жалуются на кашель, одышку, иногда кровохарканье. Рентгенологически определяется два типа изменений: 1) легочные инфильтраты (один или несколько), имеющие округлую форму и локализующиеся в средних или нижних легочных полях; в редких случаях наблюдается распад инфильтрата; 2) пневмонит, рентгенологически напоминающий очаговую или сливную пневмонию, для которой характерно отсутствие эффекта при назначении антибиотиков и положительное влияние глюкокортикостероидов. В случаях развития выпотного плеврита в экссудате определяют большое содержание эозинофилов. Поражение плевры связано с ее инфильтрацией эозинофилами.

Вслед за легочным синдромом появляются типичные поражения внутренних органов и нервной системы. У большинства больных при генерализации болезни прекращаются приступы бронхиальной астмы и нормализуется число эозинофилов в периферической крови. Частота поражения внутренних органов при астматическом варианте УП представлена в табл. 6. При сравнении с классическим УП обращает на себя внимание меньшая частота поражения почек и артериальной гипертонии. У 2/3 больных развиваются периферические невриты, тяжесть и распространенность которых варьируют от мононеврита до полирадикулоневрита с парезом кистей и стоп. Более чем у половины больных имеются абдоминалгии, диспептические явления, в тяжелых случаях осложняющиеся перфорацией кишечника и кровотечением. Поражение сердца характеризуется диффузными изменениями с нарушением ритма и проводимости, хотя возможны коронариты и инфаркт миокарда.

Приводим наблюдение больной с астматическим вариантом болезни.

**Таблица 6. Сравнительная клиническая характеристика 132 больных при классическом и астматическом вариантах узелкового периартериита**

Клинический синдром	Классический узелковый периартериит (100 больных)		Астматический узелковый периартериит (32 больных)	
	число больных	%	число больных	%
Лихорадка	88	88	30	94
Похудание	68	68	30	94
Артриты (атралгии)	53	53	14	44
Миалгии	58	58	21	65
Поражение кожи	41	41	11	34
узелки	28	28	3	9
ливедо	6	6	1	3
пурпура	7	7	7	21
Поражение почек	77	77	18	56
Артериальная гипертония	74	74	16	50
Поражение легких	15	15	32	100
бронхиальная астма	—	—	32	100
пневмонит	15	15	14	44
Периферические невриты	61	61	24	75
Поражение сердца	58	58	15	45
Поражение желудочно-кишечного тракта	36	36	20	62
Поражение ЦНС	16	16	5	15

Больная Е., 30 лет. В анамнезе с 24 лет вазомоторный ринит, с 27 лет приступы бронхиальной астмы, повторные пневмонии с эозинофилией в крови (до 35%). Лечение бронхолитиками и короткими курсами глюкокортикостероидов приводило к улучшению состояния. В возрасте 29 лет роды (январь 1969 г.); беременность перенесла хорошо, приступов удушья не было. Через месяц после родов возобновились приступы удушья, повысилась температура тела до 39°C. Кратковременный эффект достигнут при назначении глюкокортикостероидов. В марте 1969 г. появились резчайшая боль в животе, рвота, понос, похудание (за 3 мес на 34 кг). В крови: лейкоциты  $44 \cdot 10^9/\text{л}$ , эозинофилы 70%, СОЭ 40 мм/ч. Лечилась в инфекционном отделении антибактериальными препаратами без эффекта. Предполагали брюшной тиф, амебиаз. Через месяц появилась жгучая боль в конечностях и развился неврит большеберцового нерва слева; в этот период впервые отмечено повышение АД до 150/100 мм рт. ст. и найдены изменения в моче (белок 0,6 г/л, микрогематурия).

В августе 1969 г. в связи с истощением больной назначено внутривенное введение альбумина, после чего появилась боль за грудиной, отрицательная динамика ЭКГ ( $T_{V3-6}$  отрицательный). Терапия глюкокортикостероидами (60 мг/сут) лишь временно улучшила состояние больной — понизилась температура тела, уменьшились артралгии, однако выявилась тенденция к повышению АД до 230/130 мм рт. ст., увеличилась протеинурия (до 3 г/сут), появились признаки сердечной недостаточности. При попытке снижения дозы глюкокортикостероидов развилась картина острого живота и в октябре 1969 г. больная оперирована по поводу перфоративной язвы тонкой кишки. В дальнейшем продолжала нарастать сердечная недостаточность, отмечена мерцательная аритмия, сохранились артериальная гипертензия, абдоминальный синдром. С момента присоединения системных проявлений исчезли приступы бронхиальной астмы и уменьшилась эозинофилия до 4%. Смерть наступила через год от начала генерализации процесса (в феврале 1970 г.).

На вскрытии обнаружены аневризмы мелких ветвей коронарных сосудов, артерий надпочечников и яичников, множественные инфаркты почек, селезенки, печени, язвы тонких кишок с перфорацией одной из них и развитием фибринозного перитонита; тяжелые изменения миокарда в виде диффузного и очагового кардиосклероза.

При микроскопическом исследовании — картина классического некротизирующего панваскулита сосудов сердца, легких, печени, селезенки, кишечника, почек, надпочечников, яичников.

Таким образом, у женщины 30 лет, имеющей в анамнезе бронхиальную астму и повторные эозинофильные пневмонии, генерализация болезни произошла через месяц после родов и проявлялась вначале астматическим статусом с гиперэозинофилией и лихорадкой. В дальнейшем развился УП, закончившийся смертью через год при нарастающей сердечной недостаточности, повторной перфорации язвы тонкой кишки и поражении почек с высоким АД.

## Моноорганный узелковый периартериит.

Возможность моноорганного УП продолжает дискутироваться в течение ряда лет. Обычно под этими формами подразумевают

изменения сосудов, типичные для УП, найденные при патологоанатомическом исследовании или при жизненном изучении удаленного при операции или биопсии органа. Если при этом отсутствуют типичные для УП признаки (лихорадка, миалгии, диспротеинемия и др.), найденные изменения следует трактовать как вторичный васкулит. Описаны поражения сосудов типа УП в червеобразном отростке, желчном пузыре, легком. Последующие наблюдения за больными с ограниченным васкулитом свидетельствуют об отсутствии у них каких-либо отклонений от нормы в течение длительного времени. Исключение составляет нефропатия, которая может не сопровождаться другими системными проявлениями, свойственными УП. При УП с поражением почек или мочевого пузыря обязательны общие признаки болезни: лихорадка, миалгии, похудание, лейкоцитоз, диспротеинемия, часто персистирование HBsAg; помимо мочевого синдрома характерна артериальная гипертензия. В связи со сложностью диагностики почечного синдрома, подозрительного на УП, для подтверждения последнего необходимо дополнительное исследование (биопсия ткани почки, ангиография, цистоскопия, биопсия слизистой оболочки мочевого пузыря).

Следующее клиническое наблюдение иллюстрирует изолированное поражение почек у больного УП.

Больной С., 49 лет. С 38-летнего возраста отмечал артралгии, крапивницу, которые исчезали при назначении антигистаминных препаратов. В 1978 г. (в возрасте 43 лет) появилась боль в правой половине живота, повысилась температура тела, усилились артралгии. При лапаротомии, которая сделана в связи с подозрением на желчнокаменную болезнь, патологии не выявлено. В дальнейшем боль распространилась на поясничную область справа, появилась головная боль, зарегистрированы высокие цифры АД (230/130 мм рт. ст.). При обследовании в урологическом отделении обнаружена нефункционирующая правая почка; произведена нефрэктомия. Выявлены множественные инфаркты правой почки. При гистологическом исследовании — некротизирующий панваскулит (УП). После оперативного лечения отмечено снижение АД до 120/80 мм рт. ст., однако оставались лихорадка, лейкоцитоз, увеличение СОЭ (45 мм/ч). В моче: белок 0,15 г/л, эритроциты 15—20 в поле зрения. Назначены глюкокортикостероиды, цитостатики (азатиоприн). Состояние больного улучшилось, нормализовалась температура тела, исчезли изменения в моче, СОЭ понизилась до 10 мм/ч.

В последующие годы состояние больного удовлетворительное, АД 120/80 мм рт. ст., жалоб не предъявляет, выполняет ответственную работу. Постоянно (в течение 6 лет) принимает поддерживающие дозы преднизолона (15 мг/сут) и азатиоприна (50 мг/сут). В крови и моче патологии нет. При попытке отменить препараты возобновляются артралгии, кожный зуд, изменения в моче (белок 0,03 г/л, эритроциты), СОЭ повышается до 54 мм/ч.

## Течение узелкового периартериита.

УП представляет собой прогрессирующее заболевание с различными вариантами течения — от медленно развивающихся до острых молниеносных форм. Прогноз нелеченого УП неблагоприятен, 5-летняя выживаемость не превышает 4—13%. Применение современных методов лечения улучшило прогноз в целом и увеличило продолжительность жизни больных. В настоящее время выделяют следующие варианты течения УП:

- 1) благоприятное (доброкачественное);
- 2) медленно прогрессирующее (без артериальной гипертонии и с артериальной гипертонией);
- 3) рецидивирующее;
- 4) быстро прогрессирующее;
- 5) острое или молниеносное.

Доброкачественное течение наблюдается у всех больных кожным УП без поражения внутренних органов. Возможны рецидивы кожного васкулита с ремиссиями до 3—5 лет. Больные кожным УП полностью соматически и социально сохранены.

Медленно прогрессирующее течение без артериальной гипертонии наблюдается у половины больных астматическим вариантом и при тромбангитическом УП. В течение ряда лет в клинической картине преобладают бронхиальная астма, остаточные явления периферических невритов и нарушение кровообращения в конечностях. В связи с необходимостью постоянного приема кортикостероидов при бронхиальной астме возможны различные осложнения медикаментозной терапии, усугубляющие тяжесть основной болезни. При неосложненном течении длительность болезни 10 лет и более. При умеренной или стойкой артериальной гипертонии течение и клиническая симптоматика определяются выраженностью артериальной гипертонии, а у ряда больных — периферическими невритами. Правильная медикаментозная коррекция позволяет поддерживать удовлетворительное состояние больных в течение нескольких лет, часть больных трудоспособны.

Рецидивирующее течение возможно при различных вариантах болезни. Обострения возникают при отмене глюкокортикостероидов и цитостатиков или снижении дозы, при интеркуррентной инфекции, лекарственной аллергии, охлаждении. Появление новых органических поражений ухудшает прогноз болезни.

Быстро прогрессирующее течение наблюдается при тяжелом поражении почек со злокачественной артериальной гипертонией. Прогноз болезни определяется сосудистыми осложнениями, быстротой развития почечной недостаточности, сердечной недостаточностью. Рано начатое лечение может предотвратить фульминантное течение этих форм УП. Длительность болезни при злокачественной артериальной гипертонии обычно не превышает 2—5 лет, в отдельных случаях наблюдается большая продолжительность жизни. Хуже прогноз при сочетании артериальной гипертонии с персистенцией HBsAg в сыворотке крови. Сравнительная 5-летняя выживаемость больных УП с антигенемией и аналогичный показатель у больных без антигенемии, P. Godeau и соавт. (1981) показали, что среди лиц с персистенцией HBsAg в конце 5-го года остались живы 2%, а без антигенемии — 37,5%. Такие же результаты получили и мы [Семенкова Е. Н., Лопаткина Т. Н., 1985].

Острые или молниеносные формы УП с продолжительностью жизни 5—12 мес в настоящее время наблюдаются относительно редко, что связано с улучшением диагностики и ранней терапией больных. При остром течении характерно множественное поражение внутренних органов с тяжелой нефропатией, коронаритом, быстро прогрессирующей сердечной и почечной недостаточностью, тяжелым абдоминальным синдромом, кахексией.

Причиной смерти более чем у половины больных УП является поражение почек с развитием ХПН или артериальной гипертонии. Церебральные расстройства как результат васкулита головного мозга приводят к смерти в 10—12% случаев; сердечная недостаточность вследствие коронарита и артериальной гипертонии — в 13—15%. Поражение желудочно-кишечного тракта (перфорация язв кишечника с перитонитом и кровотечением) является причиной смерти у 12—15% больных УП. В ряде случаев смерть наступает от лекарственных осложнений, инфекций, в том числе туберкулеза, сепсиса.

Оценка активности УП необходима для выбора лечения, чтобы предупредить прогрессирование болезни. Множественность поражения внутренних органов, свойственная УП, и необходимость длительной иммунодепрессивной терапии служат причиной ряда осложнений (инфекционных, сосудистых, лекарственных), которые не всегда просто дифференцировать от симптомов основной болезни. В связи с этим для определения активности болезни необходимо уточнить связь между появлением новых симптомов и приемом медикаментов (в том числе глюкокортикостероидов и цитостатиков), влияние снижения дозы препаратов или их отмены на течение болезни. Необходимо выяснить все предшествующие факторы, которые могли привести к обострению болезни или ее осложнениям (инфекционные болезни, стрессовые ситуации, оперативное вмешательство, прием лекарств и т. д.). Оценка активности УП проводится, таким образом, на основании анализа сведений, полу-

ченных от больного или из медицинских документов, и имеющих признаки болезни с учетом своеобразия клиники УП.

Следует иметь в виду, что лихорадка и мышечно-суставной синдром более характерны для начала болезни, и редко рецидивируют при появлении висцеритов. Пневмонит (легочные инфильтраты), типичный абдоминальный синдром (сочетание абдоминалгий с диареей и похуданием) являются бесспорными признаками обострения. Коронарит, выявленный при динамическом исследовании ЭКГ и сопровождающийся сердечной недостаточностью, свидетельствует об активности заболевания. Сложнее оценить активность почечного процесса. Клиническими признаками обострения могут служить увеличение протеинурии, гематурии, быстрое снижение функциональной способности почек.

Для полиневрита при УП характерно периодическое усиление боли и парестезий в конечностях, поэтому судить об остроте болезни на основании этого признака вряд ли правильно, в подобных случаях необходимо наблюдение невропатологом.

Трактовка синдрома бронхиальной астмы сложна и не всегда однозначна. Возобновление приступов астмы скорее свидетельствует о затухании активности васкулита, так как в большинстве случаев УП при появлении висцеритов приступы астмы исчезают или облегчаются их течение.

Из лабораторных признаков активности придают значение увеличению СОЭ, появлению эозинофилии, нарастанию лейкоцитоза. Учитывают признаки иммунного воспаления — повышение уровня  $\alpha$ -глобулинов, IgA и IgG, показателей клеточного иммунитета. Однако ведущее значение имеет клиническое обследование больного.

### Лабораторные данные.

Специфических лабораторных тестов для диагностики УП не существует, однако имеются изменения, характерные для болезни и отражающие остроту процесса.

Увеличение СОЭ — наиболее частый лабораторный признак, наблюдающийся практически у всех больных в острую фазу болезни. СОЭ не превышает обычно 40—50 мм/ч, в отдельных случаях — 60 мм/ч.

Лейкоцитоз — один из основных показателей, имеющих дифференциально-диагностическое значение в начале болезни. Число лейкоцитов при классическом УП увеличивается до  $12 \cdot 10^9/\text{л}$  —  $15 \cdot 10^9/\text{л}$ , при астматическом варианте УП до  $17 \cdot 10^9/\text{л}$ , в отдельных наблюдениях до  $50 \cdot 10^9/\text{л}$  —  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Эозинофилия высокой степени — признак астматического варианта УП. Эозинофилия от 35 до 85% в периферической крови встречается у всех больных с астматическим вариантом. В отдельных наблюдениях эозинофилия достигает 96%. При исследовании костного мозга обнаруживают зрелые клетки.

Анемия редка при УП, она встречается при уремии, желудочно-кишечных кровотечениях. Умеренная нормохромная анемия выявляется у отдельных больных в активную фазу болезни, отражая, по-видимому, как и при других СВ, иммунные нарушения.

РФ обнаруживают более чем у половины больных, у 20% в высоком титре. Четкой зависимости наличия РФ от степени тяжести суставных проявлений и активности процесса выявить не удается. Диспротеинемия с гипергаммаглобулинемией наблюдаются у большинства больных УП в активную фазу болезни. Гипергаммаглобулинемия при УП обусловлена повышением содержания трех фракций глобулинов (А, М и G) с преимущественным увеличением уровня IgA и IgG. Имеются сообщения о моноклональной гаммапатии при УП с наличием пара-протеинов.

Антиядерный фактор (АНФ) к целым ядрам обнаруживают чаще, чем к отдельным ядрам ДНК. Обычно АНФ определяется в низком титре и лишь в отдельных случаях встречается высокий титр антиядерных реакций. Имеется определенный параллелизм между активностью патологического процесса и наличием АНФ. У единичных больных УП обнаруживают LE-клетки.

Уровень комплемента понижается более чем у половины больных УП и часто коррелирует с активностью заболевания.

ЦИК найдены у большинства больных в активную фазу болезни. HBsAg обнаруживают почти у половины больных, преимущественно с классическим вариантом болезни. При повторном обследовании выявлено персистирование HBsAg на протяжении ряда лет, в том числе и при ремиссии болезни.

## Диагноз

УП при генерализованных формах болезни и типичной клинической картине несложен. Трудности диагностики возникают на ранних этапах болезни до развития органических поражений, при преобладании какого-либо одного синдрома (почечного, сердечного), а также у больных, получавших лечение. Среди многообразных клинических проявлений УП можно выделить несколько наиболее важных для диагноза симптомов и синдромов. К основным диагностическим признакам в начале болезни относят лихорадку, истощение, миалгии. Типична лихорадка, появляющаяся у мужчины в возрасте 30—50 лет, не уступающая действию антибактериальных препаратов и сопровождающаяся прогрессирующим похуданием. Присоединение резко выраженных миалгии, особенно в икроножных мышцах, лишаящих больных сна и возможности передвигаться, позволяет заподозрить УП. Определенное диагностическое значение на этом этапе болезни имеют повышение СОЭ, лейкоцитоз обнаружение НВsAg.

Основные висцеральные проявления УП, имеющие диагностическое значение: поражение почек, абдоминальный синдром, периферические невриты.

Поражение почек со стойкой, иногда злокачественной артериальной гипертонией — основной клинический синдром болезни. Артериальная гипертония появляется через 2—5 мес после первых признаков болезни (лихорадка, миалгии) и не всегда сочетается с мочевым синдромом. Типично быстрое прогрессирование артериальной гипертонии, особенно при попытке лечения больных большими дозами глюкокортикостероидов.

Множественные мононевриты с последовательным вовлечением в процесс различных нервных стволов, парез стоп и кистей, асимметрия поражения — патогномоничный для УП синдром.

Абдоминальный синдром в виде типичных абдоминалгий с диареей, анорексией и похуданием — третий классический синдром УП.

При кожном УП основной диагностический признак — поражение кожи в виде узелков и ливедо.

Другие клинические признаки играют важную, но преимущественно вспомогательную роль в диагностике болезни. Так, артралгии и артриты — нередкий и ранний признак УП, однако диагностическая значимость их невелика в связи с частотой развития при ряде болезней.

Коронарит с сердечной недостаточностью — довольно частый симптом УП. Однако его клиническая трактовка сложна, что связано с сопутствующей артериальной гипертонией, возможными электролитными нарушениями. Из-за отсутствия четких диагностических критериев коронарита его следует рассматривать только в комплексе с другими симптомами болезни — полиневритом, артериальной гипертонией.

Пневмонит имеет достаточно яркие клиничко-рентгенологические симптомы, но может развиваться и при других болезнях, поэтому поражение легких нельзя считать основным диагностическим признаком при УП.

Гиперэозинофильная бронхиальная астма отмечается при ряде аллергических, гельминтных и грибковых заболеваний, в связи с чем имеет диагностическое значение лишь в сочетании с другими признаками УП.

Неспецифический для УП (хотя и нередкий) признак — увеличение печени и селезенки, развившееся вследствие инфаркта органа или хронического вирусного гепатита.

Поражение ЦНС при УП не играет большой диагностической роли, так как может быть вторичным или имеет неспецифический характер.

Основные синдромы и вспомогательные диагностические признаки УП приведены в табл. 7.

**Таблица 7. Основные синдромы и вспомогательные диагностические признаки узелкового периартериита в зависимости от стадии болезни**

	Ранняя стадия	Развернутая стадия
Основные синдромы	Лихорадка	<b>Поражение почек</b> Артериальная гипертония Множественные мононевриты Абдоминальный синдром
	Истощение	
	Миалгии	
	Лейкоцитоз	
	Увеличение СОЭ	
	Артралгии (артриты)	
Вспомогательные признаки	Эозинофилия	<b>Коронарит</b> <b>Пневмонит</b> Бронхиальная астма
	Анемия	
	Диспротеинемия	
	НВsAg	
	Ревматоидный фактор	

Диагноз УП базируется на совокупности ряда проявлений. При УП имеется несколько типичных синдромов:

1. Почечно-полиневритический—сочетание нефропатии, проявляющейся стойкой или злокачественной артериальной гипертонией, с множественными мононевритами.
2. Полиорганный (висцеральный) — протекает с поражением многих органов и систем (почек, периферической нервной системы, желудочно-кишечного тракта, сердца, легких).
3. Легочно-полиневритический — в виде гиперэозинофильной бронхиальной астмы с легочными инфильтратами и множественными мононевритами.
4. Легочно-висцеральный — классический полиорганный УП с предшествующей гиперэозинофильной бронхиальной астмой.
5. Кожно-тромбангитический — с поражением кожи в виде типичных узелков или ливедо, некрозами мягких тканей, периферической гангреной.

Для всех синдромов УП характерны сопутствующая лихорадка, миалгии, похудание. При диагностике УП следует учитывать преимущественное заболевание мужчин при классическом УП и женщин при астматическом варианте болезни, нередкую связь с приемом лекарств, персистенция в сыворотке крови НВsAg.

Лабораторные тесты играют лишь вспомогательную роль в диагностике УП и уточняют активность процесса.

Имеют значение лейкоцитоз, увеличение СОЭ, диспротеинемия, наличие ревматоидного фактора.

Из других вспомогательных методов исследования используют биопсию и ангиографию. Исследованию биоптата кожи и мышцы при УП иногда придают ведущее значение в диагностике. В связи с очаговым характером поражения сосудов при УП и лечением иммунодепрессантами результаты биопсии кожи и мышцы в 65% случаев оказываются отрицательными, что не должно противоречить клиническому диагнозу. Биопсия кожно-мышечного лоскута показана: а) у нелеченых больных; б) при поражении кожи в виде узелков, ливедо (для исследования берут свежие элементы); в) при миалгиях (исследуют биоптат икроножной мышцы, где изменения сосудов наиболее выражены). При трактовке морфологических изменений исходят из того, что для УП характерен некротизирующий панваскулит. Наличие продуктивного васкулита не служит подтверждением УП, а является признаком излеченного васкулита или следствием других заболеваний. Биопсия органов проводится при УП только в исключительных случаях.

Перед биопсией почки следует учитывать противопоказания к ее проведению — высокую артериальную гипертензию, аневризмы артерий из-за опасности кровотечения и возможности образования артериовенозного шунта. Диагностическую ценность имеет биопсия почки у больных с изолированным поражением органа. Гистологическая картина сегментарного некротизирующего гломерулита характерна для УП.

Биопсия слизистой оболочки желудка и кишечника используется при преимущественном поражении желудочно-кишечного тракта. Подтверждает диагноз УП картина васкулита и эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки.

Ангиографическое исследование проводят для обнаружения сосудистых аневризм или окклюзии артерий среднего калибра. В больших сериях исследований при УП удавалось выявить аневризмы сосудов печени, мезентериальных сосудов, внутривисцеральных аневризм почечных артерий. Диагностическая значимость подобных исследований также относительна, так как аневризматические изменения сосудов обнаружены при ряде других заболеваний — системной красной волчанке, бактериальном эндокардите, лекарственной болезни.

Ангиографическое исследование, как и биопсия органов, должно использоваться лишь в диагностически трудных случаях или при моноорганным поражении.

Диагностика клинических масок у леченых больных УП. В связи с широким использованием иммунодепрессантов в лечении больных УП появились случаи длительно прослеженной болезни со своеобразной симптоматикой леченого УП, для которого характерно поражение одной — двух систем и отсутствие лабораторных признаков воспаления. Болезнь может ошибочно трактоваться как хронический гломерулонефрит, артериальная гипертензия, бронхиальная астма, периферический неврит. Правильный диагноз на этом этапе болезни имеет значение для выбора метода лечения и оценки прогноза. Распознавание длительно леченого УП возможно лишь при изучении медицинской документации или при тщательно собранном анамнезе болезни, где имеются указания на островоспалительный процесс в прошлом. Из системных признаков васкулита сохраняются обычно артериальная гипертензия, остаточные явления периферического неврита и бронхоспастический синдром.

Поражение почек только в редких случаях подвергается обратному развитию. Обычно у больных в течение ряда лет фиксируется стабильная артериальная гипертензия без сопутствующих изменений в моче или с умеренной протеинурией. Функция почек длительное время может оставаться удовлетворительной.

Периферические невриты иногда заканчиваются полным восстановлением движений и чувствительности в конечностях. Однако при тяжелых полирадикулоневритах с парезом кистей и стоп более характерны остаточные чувствительные или двигательные нарушения с переходящей болью в конечностях, атрофией отдельных мышечных групп, снижением или отсутствием сухожильных рефлексов.

Бронхоспастический синдром, развившийся в начале болезни, трансформируется в кортикозависимую бронхиальную астму.

Пневмонит, абдоминальный синдром при леченом (т. е. неактивном) УП не встречаются.

При формулировке диагноза УП следует отразить: 1) этиологию болезни, если ее удалось уточнить, отметить непереносимость лекарств или сывороток, персистирование НВsAg; 2) клинический вариант (классический, астматический, кожно-тромбангитический); 3) клинические синдромы; 4) течение (благоприятное, быстро прогрессирующее, рецидивирующее и т.д.); 5) функциональную способность органов.

**П р и м е р ы ф о р м у л и р о в к и д и а г н о з а:**

1. УП, классический вариант, быстро прогрессирующее течение с поражением почек (синдром злокачественной артериальной гипертензии с ретинопатией, снижением концентрационной и азотовыделительной функции почек), периферической нервной системы (неврит большеберцового нерва справа); абдоминальный болевой синдром. Персистирование НВsAg, хронический персистирующий гепатит (морфологически).

2. Лекарственный УП, астматический вариант, рецидивирующее течение с поражением периферической нервной системы (полимиелорадикулоневрит), сердца (коронарит), почек (мочевой синдром). Лекарственная непереносимость пенициллина, тетрациклина, витаминов группы В, анальгина. Полипозная риносинусопатия.

## Дифференциальный диагноз.

Клиническая симптоматика генерализованного УП довольно типична и болезнь на этом этапе распознается правильно. Трудности возникают в начале болезни и при диагностике клинических масок УП. Большой проблемой становится гипердиагностика УП, когда пытаются трактовать некоторые системные заболевания, а также маски туберкулеза, опухоли, как атипичный, «современный» УП. Следствием гипердиагностики являются позднее распознавание основного заболевания и неправильное лечение. В дебюте УП дифференцируют от инфекционных болезней, сепсиса, ревматизма, ревматоидного артрита, острой хирургической патологии, заболеваний, протекающих с высокой эозинофилией.

Подозрение на инфекцию возникает в связи с высокой лихорадкой, болью в животе, поносом. Отвергнуть инфекцию помогают динамическое наблюдение за больным, отрицательные результаты бактериологического и серологического исследования, типичные для УП мышечно-суставной синдром, похудание.

Сепсис нередко предполагают у больных УП в связи с высокой лихорадкой, лейкоцитозом, глобулиновыми сдвигами, иногда увеличением печени. Следует обращать внимание на гектический характер температурной реакции с ознобами при септическом состоянии, увеличение селезенки и раннюю анемию, не характерную для большинства больных УП. При сепсисе редки артриты и выраженные миалгии с атрофией мышц. Решающее значение имеют повторные посевы крови.

Ревматизм, ревматоидный артрит и другие заболевания, протекающие с поражением суставов, иногда ошибочно диагностируются у больных УП. Ревматизм у взрослых в настоящее время редко протекает с высокой лихорадкой и выраженной диспротеинемией. Для УП характерно поражение сердца в виде коронарита, изменения клапанов не наблюдается. При ревматоидном артрите только отдельные формы заболевания сопровождаются высокой лихорадкой; отмечают быстрое изменение суставов, лимфаденопатию, спленомегалию. При УП поражаются преимущественно крупные суставы, стойкой деформации не наблюдается, более типичны миалгии. Ревматизмом и ревматоидным артритом болеют преимущественно женщины.

Болевой абдоминальный синдром может быть поводом для ошибочной диагностики острого живота.

Абдоминальный синдром при УП развивается в период генерализации болезни, когда имеются другие системные проявления.

При гиперэозинофильной бронхиальной астме дифференциальный диагноз следует проводить в первую очередь с гельминтными и паразитарными заболеваниями — аскаридозом, описторхозом, трихинеллезом, парагонимозом. Имеют значение эпидемиологический анамнез, исследование кала и желчи на гельминты. Высокую эозинофилию в крови и легочные инфильтраты необходимо дифференцировать от грибковых заболеваний легких и в первую очередь от аспергиллеза. Для исключения последнего повторно исследуют мокроту на грибы и ставят реакцию со специфическим антигеном.

Аллергические эозинофильные пневмонии и инфильтраты в легких могут развиваться у больных с лекарственной болезнью. Дифференциальный диагноз УП в этих случаях не всегда прост, однако отмена препарата-аллергена при лекарственной непереносимости приводит обычно к обратному развитию симптомов болезни.

Системный эозинофильный васкулит (типа Леффлера II) может протекать с бронхиальной астмой и высокой эозинофилией. В отличие от УП при эозинофильном васкулите в клинической симптоматике преобладают пристеночный эндокардит и быстро прогрессирующая сердечная недостаточность; периферические невриты и артериальная гипертензия встречаются редко.

Дифференциальный диагноз леченого УП проводят с хроническим гломеруло- или пиелонефритом. Следует обращать внимание на наличие в анамнезе больных УП длительного периода лихорадки, миалгий, кожных высыпаний в сочетании с лейкоцитозом, повышением СОЭ, похуданием. Иногда имеются остаточные явления невритов.

Причины гипердиагностики и ошибочного диагноза УП: 1) недостаточное знание клинической симптоматики УП; 2) неполное представление о многообразии клинических форм и проявлений при других заболеваниях; 3) преувеличение роли лабораторных исследований и результатов биопсии при УП; 4) трудности диагностики.

Клиническая симптоматика и особенности течения УП подробно изложены выше.

Как неоднократно указывал Е. М. Тареев, большинство внутренних болезней протекает с поражением нескольких органов и систем. Укоренившееся представление о моноорганности болезней является источником диагностических ошибок. Помимо внутренней патологии, интернист в своей деятельности неизбежно сталкивается с онкологическими, гематологическими и инфекционными болезнями. Развитие так называемых параспецифических иммунных реакций при опухолях, туберкулезе, лимфопролиферативных заболеваниях маскирует эти болезни под ревматические и системные заболевания соединительной ткани. Многообразие, «хамелеоноводность» клинических признаков при УП хорошо известны. Не удивительно, что этой патологией пытаются иногда объяснить полиморфизм клинических проявлений и атипичные формы ряда заболеваний.

УП ошибочно диагностируют при длительной лихорадке и видимом отсутствии органных поражений, не выявленных традиционными методами исследования. Длительный, изолированный лихорадочный синдром не характерен для УП, ему обязательно сопутствует поражение мышц, периферической нервной системы, а позднее — внутренних органов. При длительной лихорадке необходимо исключать опухоли паренхимы почки, поджелудочной железы, кишечника; лимфопролиферативные заболевания; туберкулез (первичный); бактериальный эндокардит.

При заболеваниях с системными проявлениями наиболее часто допускаются ошибки при распознавании бактериального эндокардита (тромбоэмболического варианта) с минимальным поражением сердца. Поводом к ошибочной диагностике УП служат высокая лихорадка, поражение почек, сосудистые осложнения. В подобных случаях не учитывается отсутствие артериальной гипертензии, невритов, сопутствующая спленомегалия и изменение концевых фаланг пальцев в вид «барабанных палочек». Для подтверждения бактериального эндокардита используют посев крови.

Иллюстрацией сказанного служит следующее наше наблюдение.

Больная Н., 28 лет, направлена в клинику с диагнозом УП. В анамнезе-суставная «атака» в детстве, однако в связи с отсутствием порока сердца диагноз ревматизма в последующем отвергнут. В возрасте 23 лет нормальные срочные роды. Заболела 2 года назад, когда стала повышаться температура тела до 39°C с ознобом. Лечение антибиотиками в обычных дозах оказалось малоуспешным. Через 6 мес развилось динамическое нарушение мозгового кровообращения, возникла резкая боль в поясничной области, сопровождающаяся макрогематурией. В крови: СОЭ постоянно 60 мм/ч, лейкоциты  $4 \cdot 10^9$ /л, Нб 75 г/л. В моче: умеренная протеинурия, микрогематурия. Диагностирован УП, назначены глюкокортикоиды. В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии направлена в клинику.

При обследовании в клинике обращали на себя внимание бледность кожных покровов, лихорадка ремиттирующего типа с ознобами, ногти в форме «часовых стекол». Размеры сердца не увеличены, тоны громкие, выслушивается непостоянный систолический шум на верхушке. АД 120/80 мм рт. ст. Размеры печени по Курлову 10—9—8 см, край мягкий. При рентгенологическом, электрокардиографическом и фонокардиографическом исследовании убедительных данных за порок сердца не выявлено. На 7-й день пребывания в клинике развилось повторное нарушение мозгового кровообращения по типу ишемического инсульта и больная умерла. На вскрытии обнаружены бородавчатый эндокардит митрального клапана, умеренно выраженная недостаточность митрального клапана, тромбоэмболия сосудов мозга, инфаркты почек.

Причиной ошибочного диагноза УП послужили отсутствие явных признаков порока сердца и тромбоэмболический синдром. Не были учтены ревматический анамнез, характер лихорадки (с ознобами), анемия, лейкопения, отсутствие артериальной гипертензии.

Источником ошибок при алкогольной болезни служит нередкое поражение периферической нервной системы, панкреатит, нефрит. Не принимают во внимание характер невритов (симметричные, чувствительные, с поражением только нижних конечностей), гематурический вариант нефрита с повышением уровня IgA в сыворотке крови и относительная редкость артериальной гипертензии. Особое значение следует придавать распросу больных и родственников, а также «малым» признакам алкогольной болезни (вегетативная неустойчивость, тремор пальцев, контрактуры Дюпюитрена, инъекция склер). Важным дифференциально-

диагностическим признаком может служить биопсия печени, с помощью которой обнаруживают прямые или косвенные признаки алкогольной болезни.

Примером может служить следующее наблюдение.

Больной Д., 47 лет, в течение 5 лет наблюдался различными медицинскими учреждениями с диагнозом УП. В анамнезе злоупотребление алкоголем; последние годы стал отмечать боль в ногах при ходьбе, похудание, нестойкое повышение АД. При обследовании в стационаре обнаружены полиневрит, изменения в моче в виде преходящей протеинурии, микрогематурии. Лечился глюкокортикостероидами, НСПП, имел инвалидность в связи с системным сосудистым заболеванием. В течение последних 3 лет — дважды эпизоды желтухи, с этого времени отмечено значительное увеличение печени и селезенки.

При обследовании в клинике обнаружены остаточные явления симметричного чувствительного неврита нижних конечностей, токсическая энцефалопатия. Печень увеличена, плотная. При лапароскопии и биопсии печени выявлены портальный цирроз печени, перихолецистит, перигепатит правой доли. На основании анамнеза заболевания, признаков поражения периферической нервной системы и характерных изменений ЦНС, поражения почек по типу гематурического нефрита с нестойкой артериальной гипертензией, эпизодов желтухи (острый алкогольный гепатит), отсутствия HBsAg и имеющейся типичной картины портального цирроза печени диагностирована алкогольная болезнь с поражением печени, нервной системы, почек. Диагноз УП был ошибочным, поставлен без учета анамнеза и особенностей поражения органов.

При хроническом активном гепатите (ХАГ) с системными проявлениями нередко ошибочно ставят диагноз УП. Поскольку при УП возможно персистирование HBsAg и поражение печени, дифференциальный диагноз этих заболеваний не всегда прост. Необходимо учитывать следующее: УП болеют преимущественно мужчины, при персистировании HBsAg развивается почти исключительно классический вариант болезни с высокой (злокачественной) артериальной гипертензией и асимметричным полиневритом. При УП отсутствуют признаки тяжелого поражения печени (как клинические, так и морфологические). Такие частые системные проявления ХАГ, как сухой синдром, фиброзирующий альвеолит, иммунные цитопении, при УП не наблюдаются.

Ревматоидный артрит, протекающий с васкулитом, висцеритами и полинейропатией, иногда ошибочно трактуют как УП. В отличие от УП полинейропатия при ревматоидном артрите симметричная, чаще по типу чувствительных расстройств, возможны точечные некрозы в области ногтевого ложа — дигитальный артериит. Поражения почек редки и проявляются мочевым синдромом, в легких характерны изменения по типу фиброзирующего альвеолита. Основной дифференциально-диагностический признак — поражение суставов со стойкой деформацией и типичной для ревматоидного артрита атрофией мышц.

Амилоидоз (особенно первичный) в связи с множественным поражением органов, в том числе периферической нервной системы, почек, сердца, мышц, нередко трактуется как системное сосудистое заболевание. В отличие от УП поражение почек при амилоидозе протекает с мочевым или нефротическим синдромом, без повышения АД; характерны кардиомегалия с быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью, рефрактерной к гликозидам; симметричные чувствительные невриты и миопатический синдром.

Неспецифический язвенный колит с аллергическими и иммунными проявлениями расценивается иногда ошибочно как УП. Ведущий клинический синдром при язвенном колите — многократный жидкий стул с примесью крови без каловых масс и умеренная боль в животе; возможны артралгии, поражение кожи по типу крапивницы или язвенно-некротического васкулита, иммунная анемия. Артериальная гипертензия и полиневрит отсутствуют. Решающее значение для диагноза имеют колоноскопия и биопсия слизистой оболочки кишечника.

Саркоидоз с поражением ЦНС, кожи, глаз ошибочно диагностируют как УП. При болезни Бека в противоположность УП преимущественно поражаются оболочки мозга, возможно развитие тяжелого кератоконъюнктивита и узловой эритемы. Важным дифференциально-диагностическим признаком является поражение легких (интерстициальный фиброз) наряду с увеличением бронхопульмональных лимфатических узлов, трансбронхиальная биопсия которых позволяет подтвердить диагноз.

Ошибочный диагноз УП возможен при сочетании нескольких заболеваний у одного больного, что имитирует картину СВ. Наиболее часты следующие сочетания: хронический гломеруло- или пиелонефрит и бронхиальная астма; гипертоническая болезнь и полинейропатия; кардиопатия и хронический холецистит и др. Чтобы избежать ошибки, в подобных случаях следует обращать внимание на отсутствие острого лихорадочного периода, потери массы тела, нормальные лабораторные показатели (СОЭ, лейкоциты, эозинофилы в крови), а также последовательность появления отдельных симптомов и время их возникновения (иногда отделенные годами и даже десятилетиями).

Следует обратить внимание на опасность диагностических ошибок и гипердиагностики УП при поражении одного органа. Подобные ошибки обычно возникают при диссеминированных процессах в легких или патологии ЦНС, не объяснимой первичными сосудистыми изменениями или опухолью. Изолированное поражение легких или ЦНС при УП не встречается. Единичные случаи изолированного поражения органов при УП (почек, желчного пузыря), должны быть подтверждены гистологически.

Преувеличение роли лабораторных исследований и биопсии — нередкая причина ошибочного диагноза УП. В разделе «Диагноз» мы уже отметили значение вспомогательных методов исследования в диагностике УП и возможности развития вторичных васкулитов при ряде внутренних болезней. Клиническая симптоматика

всегда занимает ведущее место в диагностике, лабораторные показатели отражают лишь активность процесса, а биопсия играет вспомогательную роль при условии правильной интерпретации полученных изменений.

Трудности диагностики могут возникнуть при дифференциации УП с некоторыми системными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка) или лекарственной болезнью. Однако подобные ситуации наблюдаются относительно редко.

## ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА

Гранулематоз Вегенера (ГВ) — гранулематозно-некротизирующий васкулит, поражающий мелкие сосуды верхних дыхательных путей, легких и почек.

ГВ впервые описал F. Wegener в 1936 г. До 1958 г. было опубликовано всего 56 случаев ГВ [Walton E. W., 1958], однако в дальнейшем число наблюдений значительно увеличивается. В нашей стране первое упоминание о ГВ имеется в отчетах клинико-анатомической конференции I ММИ им. И. М. Сеченова за 1957 г. [Струков А. И., Бадмаева В. В.]. Длительное время существовала точка зрения, что ГВ представляет собой вариант узелкового периартериита. Однако изучение патогенеза и клинический опыт показывают, что ГВ является самостоятельной нозологической формой, существенно отличающейся от узелкового периартериита. Рядом исследователей накоплен большой клинический опыт, позволивший выделить клинические варианты болезни и обобщить результаты лечения [Потехина Р. Н., 1976; Семенкова Е. Н., 1984; Carrington C. B., Liebow A. A., 1966; Fauci A. S., Wolff S. M., 1973].

ГВ болеют одинаково часто мужчины и женщины, некоторые авторы отмечают более частые заболевания среди мужчин (1,4:1). Средний возраст заболевших 38—40 лет, описано развитие ГВ у 3-месячного ребенка и мужчины 75 лет.

**Этиология** ГВ изучена недостаточно, однако, учитывая начало болезни с поражения верхних дыхательных путей, предполагается попадание антигена (вирусного?) через респираторный тракт. Некоторые авторы [Pinching A. J. et al., 1983] отмечают связь между ГВ, предшествующей гнойной инфекцией или туберкулезом респираторного тракта. Авторы не исключают роль инфекции в рецидивах болезни, что приводит, по их мнению, к нарастанию медиаторов воспаления. Подчеркивая, что при лечении инфекции, провоцирующей рецидив, не развивается ремиссии болезни, высказывается мнение о нарушенной ответной реакции организма. R. A. De Remee и соавт. (1985) предполагают, что микробная инфекция может быть причиной ГВ у некоторых больных с нарушенным иммунным ответом.

**В патогенезе** ГВ несомненны иммунные нарушения. Характерно повышение содержания IgG и IgA при некотором снижении уровня IgM; у большинства больных ГВ повышается содержание IgE. Обсуждаются различные предположения для объяснения высокого уровня IgE. Возможны связь этого феномена с инфекционным агентом, играющим роль в происхождении ГВ, и аномалия супрессорной функции Т-лимфоцитов в отношении В-лимфоцитов, продуцирующих IgE. РФ обнаруживают в большинстве случаев. Роль ЦИК в развитии органических поражений не совсем ясна. Обсуждаются другие патогенетические механизмы развития ГВ, в частности, нарушение полиморфно-нуклеарной функции лейкоцитов. Обнаружение IgG аутоантител к внеядерным компонентам полиморфно-ядерных гранулоцитов считают специфичным для активной фазы ГВ [Woude F. J., 1985]. Подобных изменений не находят у больных с другими васкулитами и в контрольной группе. Полученные факты дали основание авторам говорить о патогенетической роли IgG аутоантител в развитии ГВ.

**Патоморфология.** При морфологическом исследовании в легких находят деструктивно-продуктивные и продуктивные васкулиты, полиморфно-клеточные гранулемы с многоядерными гигантскими клетками. Некротизирующие гранулемы образуются в органах, сообщающихся с внешней средой (верхние дыхательные пути, легкие), чем объясняется их склонность к распаду. Особенно тяжелые сосудистые гранулематозные процессы развиваются в стенке бронхов и перибронхиальной клетчатке.

К морфологическим особенностям нефропатий при ГВ относятся некротизирующий васкулит мелких и средних артерий, фибриноидный некроз с деструкцией гломерулярных капилляров в сочетании с полиморфно-клеточными инфильтратами и гигантскими клетками. При электронной микроскопии и иммунофлюоресцентном исследовании обнаруживают депозиты иммуноглобулинов субэпителиально в виде мелкогранулярного материала или линейного свечения, что сближает ГВ с синдромом Гудпасчера. С различной частотой выявляют отложение IgA, IgG и компонентов комплемента на базальной мембране и в мезангиуме. При биопсии почек находят картину гломерулонефрита.

Некоторые авторы предполагают, что ведущим патогенетическим механизмом поражения почек при ГВ является нарушение клеточного иммунитета в виде реакции замедленного типа.

**Клинические симптомы.** Болезнь обычно начинается постепенно. У 1/2—2/3 больных ГВ дебютирует ринитом, рецидивирующим насморком, синуситом. Поражение легких как первый симптом встречается в 15—20% случаев, болезнь начинается надсадным кашлем, лихорадкой, иногда кровохарканьем. Первым признаком болезни может быть гнойный отит, сопровождающийся плохим самочувствием, лихорадкой, артралгиями. Реже ГВ начинается с поражения глаз, кожи или суставов. У большинства больных в начале болезни наблюдаются плохое самочувствие, похудание, анорексия, лихорадка.

Течение ГВ принято разделять на 3 периода: 1) начальные проявления с локальными изменениями верхних дыхательных путей, среднего уха или глаз; 2) период генерализации с поражением внутренних органов (в первую очередь легких и почек) и 3) терминальный — с развитием почечной или легочно-сердечной недостаточности. Современная терапия значительно улучшила прогноз болезни, изменив течение преимущественно второго и третьего периодов.

Частота поражения органов и систем при ГВ, по результатам собственных наблюдений и сводным данным, представлена в табл. 8.

Для ГВ характерна классическая триада — поражение верхних дыхательных путей, легких и почек наряду с общими признаками болезни и более редкими симптомами.

К общим признакам относится *лихорадка*, которая свойственна всем больным ГВ. Повышение температуры тела может регистрироваться при локальном поражении верхних дыхательных путей или в генерализованную фазу болезни. Наблюдается, как правило, постоянная высокая лихорадка, иногда по типу ремиттирующей; отмечено отсутствие эффекта от применения антибактериальных препаратов.

**Таблица 8. Частота клинических проявлений гранулематоза Вегенера**

Клинический синдром	Собственные данные		Сводные данные (по P. Imbach, 1977)	
	число больных (40)	%	число больных (100)	%
Поражение верхних дыхательных путей	40	100	100	100
Поражение легких	35	83	78	56
Поражение почек	35	83	78	86
Артериальная гипертония	9	22	—	—
Поражение суставов	26	63	69	42
Поражение кожи	21	52	47	41
Поражение глаз	17	42	43	36
Поражение органа слуха	13	32	—	—
Поражение сердца	10	25	—	—
Поражение периферической нервной системы	9	22	43	36
Поражение ЦНС	3	7,5		

*Поражение суставов* наблюдается более чем у половины больных ГВ, чаще в начале болезни или при обострении процесса. Более характерны боли в крупных и мелких суставах. Однако возможны артриты крупных суставов с симметричным поражением (чаще коленных и голеностопных) без развития стойкой деформации. При исследовании синовиальной жидкости выявляют признаки неспецифического воспаления.

*Поражение кожи и мышц* при ГВ отмечают нередко. Наблюдаются полиморфная экзантема, буллезные, геморрагические и папулезные высыпания. Наиболее типичны геморрагические высыпания, язвы и некротические узелки. Степень поражения кожи может быть различной — от единичных элементов до тотального язвенно-некротического процесса. Геморрагические высыпания и язвы чаще располагаются в области крупных суставов (коленные, локтевые), на ягодицах, бедрах (рис. 10).

Гистологические изменения кожи представляют собой острый некротический васкулит. Реже встречаются подкожные узлы различной величины, при гистологическом исследовании которых обнаруживают гранулемы или некротический васкулит.



Рис. 10. Гранулематоз Вегенера острого течения. Геморрагические высыпания в области локтевого сустава.

Возможно поражение мышц в виде миалгий с развитием атрофий; описаны единичные случаи миопатии.

*Поражение верхних дыхательных путей* наблюдается у всех больных ГВ, у большинства из них это первый признак болезни. Длительность первого периода от нескольких недель до 1—2 лет. Болезнь начинается с ринита и синусита. Больные жалуются на насморк с гнойно-кровянистыми выделениями из носа, заложенность носа, сухие корки, носовые кровотечения, отсутствие обоняния.

Беспокоит головная боль, возможны локальные отеки в области спинки носа или одной половины лица. При дальнейшем прогрессировании процесса развиваются язвенно-некротические изменения слизистых оболочек с вовлечением глотки, гортани, трахеи. Появляются боль в горле, охриплость голоса, стридорозное дыхание. Нередко им сопутствует язвенный стоматит, глоссит, хейлит; в тяжелых случаях — пародонтоз с выпадением зубов. Помимо поражения слизистых оболочек возможно разрушение хряща и костной ткани носовой перегородки, верхнечелюстной пазухи и орбиты. При риноскопии выявляют истонченную слизистую оболочку, покрытую, трудно снимающимся налетом, множественные эрозии, язвы и перфорацию носовой перегородки. У 10—20% больных имеется седловидный нос (рис. 11). Иногда в области раковин можно обнаружить бугристую гранулематозную ткань. Распространение гранулематозного процесса на гортань может привести к стенозу и необходимости трахеостомии.

Возможно некротическое поражение миндалин с клинической симптоматикой ангины. Первоначальные изменения в глотке, гортани и слизистой полости рта редки [Дайняк Л. Б., Минчин Р. А., 1984]. Обычно выявляют синусит. Чаще, поражаются верхнечелюстные пазухи, реже лобные и решетчатые, возможен пансинусит. Несмотря на выраженную клиническую симптоматику, гнойного содержимого при пункции пазух обычно не находят. При рентгенографии обнаруживают утолщенную, иногда бугристую слизистую оболочку, разрушение стенок верхнечелюстной пазухи. Гнойный синусит может развиваться при присоединении вторичной инфекции.

*Поражение органа слуха* встречается у 1/3 больных ГВ. Отит может быть первым признаком болезни. Средний отит имеет вторичный характер и возникает вследствие поражения слуховых труб, иногда он осложняется парезом лицевого нерва. Возможно гранулематозное разрушение височных костей, в том числе сосцевидного отростка, с развитием тугоухости. Причиной ухудшения слуха может быть облитерирующий и оссифицирующий лабиринтит.

*Орган зрения* поражается приблизительно у половины больных ГВ и также имеет вторичный характер. По результатам наблюдений клиники Мейо за 16 лет, из 140 больных ГВ поражение глаз наблюдалось у 40%, из них в 45% случаев имелось поражение орбиты с односторонним (реже двусторонним) экзофтальмом; в 38% наблюдался склерит, в 28% — поражение радужной оболочки, в 15% — конъюнктивит. Гранулематоз орбиты (псевдотумор) проявляется экзофтальмом (рис. 12), ограничением подвижности глазного яблока, кератитом, хемозом (отек конъюнктивы глазного яблока) и отеком диска зрительного нерва, заканчиваясь его атрофией и слепотой. Конъюнктивит чаще всего сочетается с поражением кожи и слизистых оболочек, диффузный склерит может привести к хроническим язвам склеры и роговой оболочки. Тяжелые поражения орбиты и некротирующий склерит могут служить показанием к энуклеации глаза.



Рис. 11. Гранулематоз Вегенера. Седловидная деформация носа.

*Поражение легких* — второй по частоте вслед за поражением верхних дыхательных путей и диагностической значимости признак ГВ. Встречается у 56—100% больных и может быть первым симптомом болезни у 1/4 заболевших.

У 40% больных с поражением легких имеются отчетливые клинические симптомы: кашель, иногда надсадный, боль в грудной клетке, кровохарканье, одышка; у некоторых больных выражены только рентгенологические симптомы. У больных выслушивают сухие и влажные хрипы, крепитацию, при наличии выпота в плевральной полости — ослабленное везикулярное дыхание. Однако, как правило, имеется диссоциация между скудной аускультативной картиной и выраженностью рентгенологических изменений. При рентгенотомографическом исследовании легких обнаруживают единичные или множественные округлые инфильтраты, преимущественно в средних и нижних легочных полях (рис. 13, 14). В некоторых случаях очаговые изменения в легких могут оставаться в течение нескольких месяцев, хотя обычно отмечается быстрая положительная динамика на фоне лечения иммунодепрессантами. Для ГВ типичен быстрый распад инфильтратов с образованием тонкостенных полостей, возможно появление уровня жидкости (рис. 15).



Рис. 12. Гранулематоз Вегенера. Поражение орбиты с односторонним экзофтальмом.

Множественные инфильтраты располагаются симметрично, им сопутствует дыхательная недостаточность, иногда острое легочное сердце.

У отдельных больных наблюдаются инфаркты легкого. Поражение плевры с выпотом в плевральную полость может осложнить инфаркт легкого или развиваться самостоятельно как реакция на гранулематозное поражение серозных оболочек.

Часто при ГВ поражаются трахея, крупные бронхи, бронхиолы, что сопровождается их стенозом или типичным стридорозным дыханием. Поражение бронхиол приводит к нарушению бронхиальной проходимости и вторичной бронхиальной астме. Бронхиальная обструкция крупных стволов может быть причиной ателектаза сегмента или доли легкого. При бронхологическом исследовании обнаруживают диффузный эрозивный бронхит с сужением и рубцовой деформацией бронхов. При исследовании функции внешнего дыхания у половины больных ГВ определяют обструктивный тип дыхательной недостаточности.

Частые осложнения легочного процесса при ГВ — присоединение вторичной инфекции с абсцедированием полостей и эмпиемой плевры, легочные кровотечения, спонтанный пневмоторакс.

*Поражения почек* — третий классический признак ГВ. Клинические симптомы нефропатии появляются через несколько месяцев от начала болезни. Реже они бывают первым симптомом болезни с развитием анурии и острой почечной недостаточности. Нефропатия при ГВ сочетается с другими характерными признаками ГВ, однако при быстро прогрессирующих поражениях почек изменения верхних дыхательных путей и легких, как правило, незначительны.

Поражение почек при ГВ характеризуется мочевым синдромом и прогрессирующей почечной недостаточностью.

Протеинурия достигает 3 г/сут и более, у отдельных больных развивается нефротический синдром. Микрогематурия — постоянный признак при ГВ, она обусловлена васкулитом почечных сосудов и свидетельствует об активности процесса; макрогематурия редка. Почти в 50% случаев поражение почек при ГВ заканчивается почечной недостаточностью, в 10—20% наблюдается фульминантное течение.

Артериальная гипертензия не характерна для ГВ, что объясняется развитием некротизирующего васкулита с редкой трансформацией в продуктивный процесс [Ярыгин Н. Е., Горнак К. А., 1970]. При современном течении болезни, когда продолжительность жизни больных значительно увеличилась, в 1/5 случаев регистрируется повышение АД. Артериальная гипертензия (не тяжелая) развивается вслед за мочевым синдромом, обычно к концу первого года заболевания.

Тяжелые формы поражения почек приводят к ХПН через 24—36 мес. Типичное течение ГВ иллюстрирует следующая история болезни.

Больная С., 31 года. Заболела в сентябре 1975 г., когда после охлаждения появились головная боль, насморк, сухие корки в носу. С января 1976 г. присоединился кашель, повысилась температура тела до 38,5°C. По поводу предполагаемой пневмонии проводилось лечение антибиотиками без эффекта. Состояние больной прогрессивно ухудшалось — появились одышка, кровохарканье. При осмотре в отделении состояние тяжелое: бледна, одышка в покое (число дыханий до 40 в 1 мин), в легких влажные хрипы. В крови: Нб 47 г/л, лейкоциты  $8,7 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 65 мм/ч. В моче: белок 0,8 г/л, эритроциты покрывают все поле зрения. При рентгенографии легких в области правой и левой верхушек определяются инфильтраты с распадом в центре. Отоларингологом диагностирован атрофический ринит; при рентгенографии обнаружено диффузное затемнение левой верхнечелюстной пазухи.

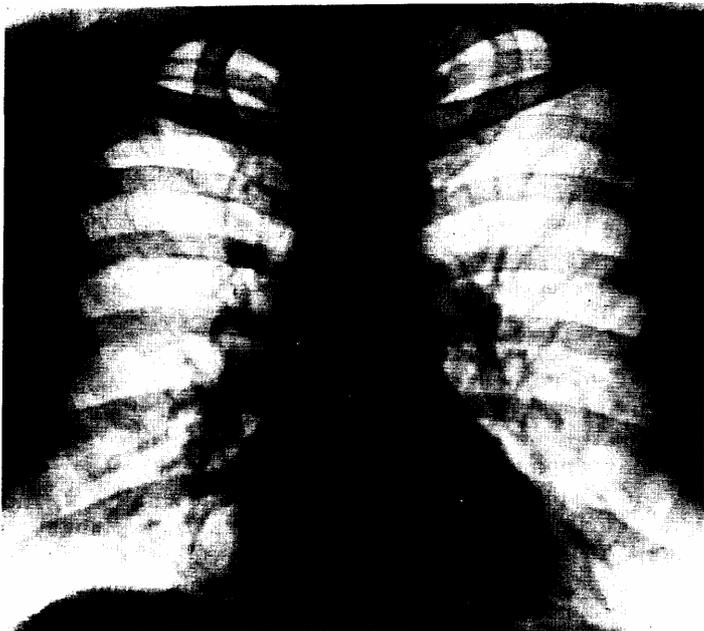
Клинические симптомы позволили поставить диагноз ГВ. Начато лечение преднизолоном (30 мг/сут) и азатиоприном (200 мг/сут). Состояние больной улучшилось — нормализовались температура тела, показатели крови, исчезли инфильтративные изменения в легких.

Больная продолжала принимать поддерживающие дозы преднизолона (15 мг/сут) и азатиоприна (150 мг/сут), вела активный образ жизни, работала. Однако неоднократно при попытке снизить дозу препаратов или после интеркуррентной инфекции возникали обострения в виде язвенно-некротического ринита, ларингита, инфильтратов в легких. Увеличение дозы препаратов приводило к быстрой клинико-лабораторной ремиссии. На фоне приема иммунодепрессантов развились осложнения — медикаментозный синдром Иценко—Кушинга, сахарный диабет, руброфития, фурункулез, стероидная катаракта. Через 2 года отмечено повышение АД; в дальнейшем развилась стойкая артериальная гипертензия, однако функция почек оставалась нормальной. С лета 1982 г. (через 7 лет от начала заболевания) усилилась головная боль, повысилось АД до 220/130 мм рт. ст., отмечена отрицательная динамика на ЭКГ. В связи с артериальной гипертензией и резким ухудшением зрения (стероидная катаракта) доза преднизолона уменьшена до 5 мг/сут. Состояние больной резко ухудшается — бурно прогрессирует патология почек с признаками нарастающей почечной недостаточности и анурией. В моче: относительная плотность 1,010, белок 1,55 г/л, лейкоциты 35—40 в поле зрения, эритроциты 20—25 в поле зрения, КФ 6,8 мл/мин. Содержание креатинина в крови 0,624—1,249 ммоль/л (7,1—14,2 мг%). Через месяц больная умерла.

На вскрытии диагноз ГВ подтвержден. В почках обнаружены мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит с фибропластической трансформацией, некротизирующий артериит с пристеночными тромбами вплоть до облитерации просвета сосудов.



**Рис. 13.** Гранулематоз Вегенера. Множественные инфильтраты в средних и нижних отделах обоих легких.



**Рис. 14.** Рентгенограмма того же больного через месяц: положительная динамика, исчезновение инфильтратов на фоне лечения.



Рис. 15. Гранулематоз Вегенера. Большая полость распада с уровнем жидкости слева.

К более редким симптомам ГВ относится *поражение сердца*. Оно встречается в 15—25% случаев и является исходом васкулита и гранулематоза. При гистологическом исследовании наблюдается 2 типа изменений: васкулит мелких артериол и венул с поражением оболочек сердца и ангиит коронарных артерий. При вовлечении в процесс сосудов небольшого калибра развиваются миокардит, перикардит и эндокардит. Из оболочек сердца в 50% случаев поражается перикард в виде диффузного, реже фокального перикардита. В миокарде образуются гранулемы, развиваются периваскулярное воспаление и некротизирующий васкулит. Клинически отмечают увеличение размеров сердца с дилатацией полостей, глухость тонов, прогрессирующую сердечную недостаточность. В результате фибриноидного некроза и гранулематоза эндокарда и клапанов сердца в редких случаях возможно формирование порока митрального или трехстворчатого клапана.

У 50% больных ГВ с кардиальной патологией развивается коронарит в виде типичного болевого или безболевого инфаркта миокарда. В ряде случаев формируется гранулема в проводящей системе сердца или развивается артериит сосуда, питающего синусовый или атриовентрикулярный узел, что приводит к нарушению ритма сердца (полная атриовентрикулярная блокада, пароксизмальная тахикардия, мерцание предсердий, суправентрикулярная тахиаритмия).

*Желудочно-кишечный тракт* поражается при ГВ в 5—10% случаев. Отмечают боль в животе, понос, анорексию. Изменения касаются преимущественно тонкой кишки с образованием язв; возможны желудочно-кишечные кровотечения. Образование гранулемы в слизистой оболочке желудка может имитировать опухоль. Поражение поджелудочной железы проявляется острым или хроническим панкреатитом. Довольно часто в остром периоде ГВ увеличивается печень, что обусловлено васкулитом. Возможны инфаркты печени, селезенки.

Изменение *периферической нервной системы* находят у 22% больных ГВ в виде периферических невритов, напоминающих таковые при узелковом периаитерии. Однако невриты при ГВ протекают легче, чем при узелковом периаитерии, и ограничиваются часто поражением одного нервного ствола. В связи с возможностью распространения гранулематозного процесса из носоглотки и среднего уха на основание черепа наблюдается поражение черепных нервов (прежде всего I, III, IV, VI, VII, VIII пар) и мозговых оболочек.

ЦНС поражается редко, отмечены тромбоз сосудов головного мозга, интрацеребральное или субарахноидальное кровоизлияние у больных ГВ.

В редких случаях при ГВ поражаются серозные оболочки с развитием плеврита и асцита; щитовидная железа (аутоиммунный зоб Хашимото), надпочечники, слюнные железы.

### Клинические варианты.

Подразделение ГВ на клинические варианты условно, поскольку нельзя отметить существенной разницы в течении и прогнозе при наблюдении отдельных групп больных, а преимущественное поражение того или иного органа или системы может представлять лишь этап болезни. Тем не менее с диагностических позиций целесообразность подобного деления очевидна.

Выделяют раннюю и развернутую стадии ГВ. К ранним проявлениям ГВ относится поражение слизистых оболочек верхних дыхательных путей, иногда суставов, кожи, глаз. Лихорадка, увеличение СОЭ и дис-

протеинемия характерны для ГВ уже в начале болезни. Поражение легких может быть первым признаком болезни у некоторых больных; нефропатия, как правило, развивается в период генерализации.

Принято различать локальный, ограниченный и генерализованный варианты ГВ.

При *локальном ГВ* патологические изменения ограничиваются верхними дыхательными путями. Болезнь начинается с длительного гнойного насморка, носовых кровотечений. В первое время температура тела остается нормальной. Больные лечатся у отоларинголога по поводу хронического гайморита, им проводят повторные пункции или радикальные операции на верхнечелюстной пазухе. Обычно и консервативное, и хирургическое лечение оказывается безрезультатным; разрушается носовая перегородка, деформируется нос. В период деструктивных изменений отмечается повышение температуры тела, нарастают слабость, похудание; из лабораторных признаков активности — увеличение СОЭ, лейкоцитоз, диспротеинемия, анемия. При быстром прогрессировании и отсутствии правильного лечения процесс переходит на соседние ткани — глотку, гортань, орбиту, слизистую оболочку ротовой полости, развиваются язвенно-некротический ларингит, стоматит, псевдотумор орбиты. Тяжесть состояния больных определяется выраженностью: 1) некротических изменений и связанными с ними осложнениями—присоединением вторичной инфекции, кровотечения; 2) экзофтальма с вторичным невритом зрительного нерва и слепотой; 3) стеноза гортани. Сопутствующий пародонтоз приводит к выпадению зубов.

Помимо лихорадки, у больных с локальным ГВ возможны миалгии, артралгии, кожные высыпания.

*Ограниченный ГВ* описан в 1966 г. С. В. Carrington и А. А. Liebow. Болезнь начинается так же, как локальный ГВ, — с поражения слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Изменения в легких могут возникнуть через 1—2 мес (иногда через год) после появления первых симптомов. Характерны общие признаки — высокая лихорадка, слабость, артралгии, геморрагические высыпания на коже, поражение глаз. Изменения в легких находят при случайном рентгеновском исследовании или в связи с жалобами больных на кашель, боль в грудной клетке, кровохарканье. Легочные инфильтраты при ГВ отличаются быстрым прогрессированием с появлением новых фокусов (обычно двусторонних) в течение короткого времени. В дальнейшем происходит слияние отдельных инфильтратов и быстрый распад с образованием полостей. Поражение почек при ограниченном ГВ не развивается. Течение и исходы этого варианта болезни зависят от своевременной диагностики, адекватности терапии и присоединения осложнений.

При раннем лечении возможно обратное развитие легочных инфильтратов в течение нескольких недель. При хроническом и рецидивирующем течении изменения в легких остаются до 1—1,5 лет. Инфильтраты могут постепенно уменьшаться в размерах и даже исчезать, появляясь вновь в различных участках легких при рецидивах болезни.

Более тяжелое течение легочного процесса отмечается у больных с длительно существующими полостями распада и сопутствующим поражением бронхов. Эти изменения приводят к вторичной инфекции и бронхообструктивному синдрому, что ограничивает проведение иммунодепрессивной терапии.

*Генерализованный ГВ* протекает с поражением верхних дыхательных путей, легких и почек, однако начало болезни может быть различным.

В типичных случаях болезнь начинается с поражения верхних дыхательных путей с дальнейшим присоединением легочного и почечного синдромов. Период от начальных проявлений до генерализации болезни может колебаться от нескольких месяцев до года.

В более редких случаях болезнь начинается с поражения легких и проявляется кашлем, одышкой, кровохарканьем, лихорадкой. Больных госпитализируют в пульмонологическое или фтизиопульмонологическое отделение с диагнозом пневмонии или туберкулеза. Сопутствующее поражение кожи, суставов и слизистых оболочек рассматривается обычно как осложнение медикаментозной терапии. Характерны быстрое прогрессирование легочных изменений, нарастание дыхательной недостаточности, отсутствие терапевтического эффекта при назначении антибиотиков. Ретроспективный анализ развития болезни и осмотр ЛОР-специалистом позволяют выявить сопутствующее поражение верхних дыхательных путей (сухие корки в носу, атрофия слизистой оболочки, перфорация носовой перегородки), которое не причиняло особого беспокойства больному.

Иногда в начале болезни ведущими симптомами становятся поражения суставов, кожи, глаз, органа слуха. Тяжесть состояния больных определяется высокой лихорадкой, артритом, геморрагическим или язвенно-некротическим васкулитом кожи, поражением глаз (склерит, кератит, увеит). Возможно развитие отита, невритов слухового нерва, периферических невритов. Диагноз болезни в подобных случаях сложен, предполагают ревматизм, ревматоидный артрит, геморрагический васкулит. Однако тяжесть состояния больных, быстрое прогрессирование болезни, анемия, увеличение СОЭ, поражение слизистой оболочки носа и околоносовых пазух позволяют заподозрить ГВ. Типичные изменения легких и почек появляются лишь через несколько месяцев.

У больных ГВ с преимущественным поражением почек первичный этап болезни (т. е. гранулематоз верхних дыхательных путей и легких) обычно короткий и протекает относительно благоприятно под видом респираторного заболевания или очаговой пневмонии. В клинической симптоматике превалирует нефропатия с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью. От появления первых признаков поражения почек (протеинурия, гематурия) до развития почечной недостаточности проходит несколько недель. Характерны высокая

лихорадка, общее тяжелое состояние больных, выраженная анемия, не соответствующая степени почечной недостаточности; увеличение СОЭ, диспротеинемия. Заподозрить ГВ помогают другие системные признаки — артралгии, кожные высыпания, поражение глаз.

## Течение

ГВ существенно отличается от такового при других СВ. ГВ характеризуется активностью процесса, быстрым прогрессированием и тяжестью течения, особенно в первый год. После наступления ремиссии ГВ протекает, как правило, латентно, т. е. при хорошем самочувствии больных и отсутствии клинико-лабораторных признаков активности. Однако попытка снизить дозу иммунодепрессантов неизбежно приводит к обострению признаков болезни. Подобные ложные ремиссии свойственны только ГВ. В связи с этим определение активности болезни, как правило, затруднительно. По характеру течения ГВ можно разделить на острый, рецидивирующий и хронический.

Для острого ГВ характерны короткий период начальных проявлений болезни (не более 1—2 мес), бурное прогрессирование с образованием множественных инфильтратов в легких и дыхательная недостаточность; развитие почечной недостаточности через несколько месяцев от первых признаков нефропатии. При отсутствии адекватного лечения больные умирают через 5—6 мес. Острый фульминантный ГВ развивается почти исключительно у мужчин.

Рецидивирующее течение наблюдается у большинства больных ГВ. Особенности его: более длительный начальный этап болезни (иногда до года и более), поражение легких чаще в виде отдельных, а не множественных инфильтратов, более медленное развитие почечного процесса. При правильном лечении и отсутствии осложнений больные живут 7—10 лет. Для этой группы больных характерны рецидивы, возникающие обычно при снижении дозы иммунодепрессантов, при сопутствующей инфекции, травме и т. д. Причины смерти: обострение основного заболевания, инфекция (особенно гнойная), туберкулез, легочные кровотечения как проявление основного заболевания, ХПН.

Хроническое течение встречается значительно реже. Для него характерно отсутствие рецидивов на протяжении многих лет. Подобное течение свойственно локальным формам болезни, при которых возможна отмена иммунодепрессантов.

## Диагноз

Диагноз ГВ не всегда прост. Распознавание болезни несложно при классической триаде — язвенно-некротическом поражении верхних дыхательных путей с деформацией спинки носа, типичных изменений легких и почек. Особенно важна ранняя диагностика ГВ. При поражении верхних дыхательных путей необходимо помнить о характерных для ГВ признаках: 1) изменения всегда начинаются со слизистой оболочки носа с дальнейшим распространением на глотку, гортань, слизистые оболочки полости рта и т. д.; 2) типичны жалобы на сухость в носу, затруднение носового дыхания, носовые кровотечения; 3) при отсутствии язвенно-некротических изменений слизистых оболочек следует обращать внимание на выраженную атрофию слизистых оболочек верхних дыхательных путей; 4) при неосложненных синуситах гнойное содержимое при пункции пазухи не получают.

При легочном дебюте болезни повышается трудность диагностики. Подозрительны на ГВ выявляемые при рентгеноскопическом исследовании округлые тени в легких; инфильтраты склонны к быстрому распаду. Для обнаружения последнего необходимо томографическое исследование. В более тяжелых случаях возникают множественные сливные инфильтраты преимущественно в средних и нижних отделах легких, которые быстро прогрессируют и не уступают действию антибиотиков. Обычно более подробный расспрос больного о начале болезни и риноскопия позволяют уточнить диагноз. Определенное диагностическое значение имеет указание на длительный гнойный насморк, отит или конъюнктивит.

Сочетание легочных инфильтратов с выраженным суставным синдромом, геморрагическими высыпаниями и анемией также может способствовать установлению правильного диагноза. Необходимо обращать внимание на патологию почек, хотя она появляется в развернутый период болезни. К начальным почечным симптомам относятся умеренная протеинурия и микрогематурия.

Наиболее сложен диагноз при атипичном начале болезни. В любом случае удастся установить системность поражения с участием слизистых оболочек верхних дыхательных путей, органа слуха или глаз. Как правило, болезнь проявляется высокой лихорадкой, выраженной диспротеинемией и анемией. Отит в начале болезни не бывает изолированным, а сочетается с поражением слизистой оболочки носа, суставным синдромом, общей слабостью, похуданием.

Прогрессирующий двусторонний кератоконъюнктивит, склерит, увеит, протекающие с лихорадкой, мышечно-суставными болями, невритом, диспротеинемией, подозрительны на ГВ. При одностороннем пора-

жении глаз с развитием экзофтальма и псевдотумором орбиты больной должен быть обследован отоларингологом для изучения состояния слизистой оболочки носа и исключения ГВ. Необходимы томограмма глазницы и рентгенограмма околоносовых пазух.

Если болезнь начинается с поражения суставов и геморрагического васкулита кожи, заподозрить ГВ позволяет риноскопия, с помощью которой обнаруживают типичные изменения слизистой оболочки или ее выраженную атрофию и перфорацию носовой перегородки.

Диагностический алгоритм при различных вариантах болезни представлен в табл. 9.

Специфических **лабораторных тестов** при ГВ не существует. Изменения отдельных показателей встречаются довольно закономерно и отражают преимущественно активность процесса. Увеличение СОЭ в острую фазу болезни определяется у всех больных и достигает 70—80 мм/ч. Лейкоцитоз свыше  $10 \cdot 10^9/\text{л}$ , чаще  $12 \cdot 10^9/\text{л}$  —  $15 \cdot 10^9/\text{л}$  наблюдается у 1/3—1/2 больных ГВ. У 10% больных возникает эозинофилия, иногда значительная — до 40—60%.

Для активной фазы болезни в 50—60% случаев характерна нормохромная анемия, не связанная с лечением цитостатиками. В дальнейшем анемия может быть результатом легочного кровотечения или уремии. Большинство авторов считают типичным для ГВ тромбоцитоз свыше  $400 \cdot 10^9/\text{л}$ , который способствует реологическим расстройствам и последующей гиперкоагуляции. Почти постоянна для ГВ диспротеинемия с гипоальбуминемией и повышением уровня глобулинов. Взаимосвязь между увеличением содержания фракции иммуноглобулинов и острой фазой процесса наблюдается не всегда. Возможно увеличение содержания IgA наряду с повышением и нормальным значением IgM, нередко находят повышение уровня IgE. РФ обнаруживают у подавляющего большинства больных, причем удается выявить зависимость титра РФ от остроты заболевания.

Таблица 9. Диагностический алгоритм при различных клинических вариантах гранулематоза Вегенера

Основной синдром	Другие клинические признаки, имеющие диагностическое значение	Подтверждение диагноза
Язвенно-некротический ринит, синусит		Биопсия слизистой оболочки носа, околоносовых пазух
Инфильтраты в легких с распадом	Хронический гнойный насморк, синусит, отит, артралгии, мочевого синдром	Риноскопия, биопсия слизистой оболочки носа; биопсия легкого (?), слизистой оболочки бронха
Отит	Поражение слизистой оболочки носа, суставной синдром, геморрагические высыпания, периферические невриты	Риноскопия, биопсия слизистой оболочки носа
Склерит, конъюнктивит, увеит	То же	То же
Экзофтальм (чаще односторонний), псевдотумор орбиты	Хронический ринит, синусит, отит	Риноскопия, томография орбиты, биопсия клетчатки
Артрит (артралгии), геморрагический васкулит кожи	Хронический ринит, отит, «очаговая пневмония», мочевого синдром	Риноскопия, биопсия слизистой оболочки носа; биопсия легкого, почки
Быстро прогрессирующий нефрит	Хронический ринит, отит, «пневмония»	Риноскопия, биопсия слизистых оболочек, ткани почки

У 50% больных РФ определяется в титре 1:160, в отдельных наблюдениях до 1:1280. Обнаружение противоядерных антител (АНФ), а также LE-клеток для ГВ не типично. В противоположность узелковому периартерииту HBsAg при ГВ не находят.

Несмотря на отсутствие специфических лабораторных тестов, сочетание типичных клинических признаков, наличие диспротеинемии, повышенной СОЭ, анемии и тромбоцитоза помогают в установлении правильного диагноза. Выявление РФ, особенно в острую фазу болезни, служит ценным подспорьем в диагностике.

В связи со сложностью клинического диагноза ГВ в некоторых случаях необходима **биопсия**. Используют биопсию слизистых оболочек носа и околоносовых пазух. Показанием к биопсии служит язвенно-некротический и гранулематозный процесс с локализацией в полости носа, глотки, околоносовых пазухах, ротовой полости.

Гистологическая картина характеризуется распространенным васкулитом с образованием полиморфно-клеточных гранулем. Часто в очагах некроза обнаруживают гигантские клетки и скопления из лимфоцитов, плазматических клеток и фибробластов. Далеко не во всех случаях достоверного ГВ результаты биопсии положительны. Это зависит от стадии болезни, предшествующей терапии и частого присоединения инфекции. При типичной симптоматике ГВ отрицательные результаты гистологического исследования не опровергают клинического диагноза.

Биопсия легкого в случае изолированного поражения при отсутствии типичных изменений верхних дыхательных путей может способствовать установлению правильного диагноза. Однако результаты биопсии легкого далеко не всегда диагностически значимы, а тяжесть состояния больных может не позволить провести торакотомию; более показана трансбронхиальная биопсия с исследованием слизистой оболочки бронхов при их поражении.

Быстро прогрессирующий нефрит является показанием к проведению биопсии почки. Однако при ГВ обычно наблюдается некротизирующий гломерулит или гломерулонефрит, мало информативные для установления диагноза. Используя послойные срезы, некоторые авторы [Ronco P. et al., 1983] получили специфическую для ГВ картину некротизирующего васкулита с гранулемами. Предлагается использовать также биопсию почки для контроля проводимой терапии.

Биопсия может быть проведена и при других локализациях поражения.

## Дифференциальный диагноз.

При язвенно-некротическом поражении верхних дыхательных путей болезнь необходимо дифференцировать от срединной гранулемы лица, при которой некротический процесс распространяется на мягкие ткани лица и твердое небо с его перфорацией.

Опухоль, туберкулез, актиномикоз, сифилис носоглотки отвергаются при гистологическом и серологическом исследованиях.

Саркоидоз в редких случаях протекает с язвенно-некротическими изменениями слизистой оболочки носоглотки. В отличие от ГВ течение болезни более доброкачественное, отмечается увеличение бронхоплевральных лимфатических узлов и изменение легких по интерстициальному типу.

Язвенно-некротическое изменение слизистых оболочек при лекарственной болезни в ряде случаев приходится дифференцировать от ГВ. При лекарственной болезни имеется связь заболевания с приемом лекарств, преимущественное поражение слизистой оболочки ротовой полости, глотки и реже полости носа и околоносовых пазух; отсутствуют типичные для ГВ изменения слизистых оболочек.

При поражении легких дифференциальный диагноз в первую очередь проводят с пневмонией (стафилококковой). Диагноз сложен, если пневмония протекает с распадом, резистентностью к антибактериальным препаратам и сопровождается изменениями в моче. При установлении диагноза следует учитывать возраст больных (более тяжело протекает пневмония у лиц старческого возраста, ослабленных больных, детей); эпидемиологическую обстановку (грипп). При рентгенологическом исследовании стафилококковая пневмония характеризуется инфильтрацией легочной ткани и деструктивными изменениями в виде разнообразных тонкостенных полостей. Важный дифференциально-диагностический признак — образование булл даже в непораженных сегментах легкого. У 1/3 больных стафилококковой пневмонией поражается плевра с развитием пневмоторакса. Бактериологические и серологические исследования, исследование крови на реакцию связывания комплемента со стафилококком подтверждают диагноз пневмонии.

Для абсцесса легкого (II стадия) характерно большое количество зловонной мокроты, при рентгенологическом исследовании полость окружена зоной инфильтрации.

Туберкулез легких (инфильтративно-пневмоническая форма) нередко протекает без выраженных клинических симптомов. Рентгенологически типичны признаки зажившего туберкулеза (петрификаты), более выраженная интенсивность теней и медленная динамика. Основное значение имеет повторное обнаружение в мокроте микобактерий туберкулеза.

ГВ необходимо дифференцировать от опухолей легких, особенно при единичных инфильтратах с четкими контурами, напоминающих метастазы. Основные критерии дифференциального диагноза: системность поражения, свойственная ГВ, результаты бронхологического, цитологического и гистологического исследования. При полостной форме рака с помощью рентгенологического исследования выявляют округлую полость с толстыми неровными внутренними стенками.

Эозинофильные инфильтраты при лекарственной болезни, гельминтозах, микозах, астматическом варианте узелкового периартериита иногда дифференцируют от ГВ. К отличительным признакам относятся высокая эозинофилия крови, часто сопутствующая бронхиальная астма, относительно удовлетворительное состояние больных. Имеют значение результаты дополнительного исследования для исключения аспергиллеза, паразитарных заболеваний.

Лимфоматоидный гранулематоз, описанный впервые в 1972 г. А. А. Liebow и G. B. Carrington, характеризуется образованием гранул из лимфоцитов и плазматических клеток вокруг сосудов и в стенке с разрушением последней. При лимфоматоидном гранулематозе в процесс вовлекаются в первую очередь легкие с образованием множественных узелков в средних и нижних отделах. В отличие от ГВ часто поражаются ЦНС, кожа; изменение верхних дыхательных путей не типично. Облегчает диагностику биопсия кожи или легкого.

При генерализованной форме болезни дифференциальный диагноз проводят с сепсисом. Для последнего характерны наличие гнойного очага, бактериемия, ремиттирующий характер лихорадки, значительное увеличение печени и селезенки; в крови — лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг.

ГВ следует дифференцировать от синдрома Гудпасчера, который представляет собой некротизирующий гломерулонефрит с легочным кровотечением. Характерна быстро прогрессирующая почечная недостаточность. В отличие от ГВ при синдроме Гудпасчера отсутствуют признаки системности поражения (за исключением легких и почек); анемия при синдроме Гудпасчера более выражена. В биоптате почки при иммунофлюоресцентном исследовании обнаруживают антитела к базальной мембране клубочка и линейный характер иммунных депозитов (IgG), что считается патогномичным признаком для синдрома Гудпасчера и отличает его от сходных по клинической картине заболеваний, в том числе от ГВ. Важным отличием является положительный ответ на иммунодепрессивную терапию при ГВ, что не всегда наблюдается при синдроме Гудпасчера.

В отличие от ГВ при геморрагическом васкулите редко поражаются легкие, слизистые оболочки верхних дыхательных путей остаются интактными; анемия развивается исключительно редко.

При преимущественном поражении почек дифференциальный диагноз проводят с подострым экстракапиллярным гломерулонефритом и быстро развивающейся почечной недостаточностью. Для подострого гломерулонефрита характерно сочетание нефротического синдрома и злокачественной артериальной гипертензии. В некоторых случаях установлению диагноза способствует морфологическое исследование почечного пунктата с обнаружением пролиферативного гломерулита с фиброзно-эпителиальными полулуниями.

## **НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ АОРТОАРТЕРИИТ (БОЛЕЗНЬ ТАКАЯСУ)**

Неспецифический аортоартериит (НАА) — хроническое воспалительное заболевание крупных артерий, преимущественно аорты и ее ветвей, реже ветвей легочной артерии. НАА в литературе описывается под различными названиями: болезнь отсутствия пульса, болезнь Такаюсу, артериит молодых женщин и др. Болезнь встречается почти исключительно у молодых женщин.

Болезнь впервые описана в 1856 г. W. Savory и A. Kussmaer. В 1908 г. японский офтальмолог М. Такаюсу отметил изменение центральной артерии сетчатки и отсутствие пульса на лучевой артерии у женщины 21 года. В 1948 г. K. Shimizu и K. Sano детально описали клиническую картину заболевания, которое с 1954 г. было названо артериитом Такаюсу.

Болезнь встречается во всех странах мира, чаще наблюдается в странах Азии.

В Советском Союзе первое сообщение об аортоартериите сделал Н. В. Антелава в 1955 г. Изучению этой болезни посвящены работы С. П. Абуговой (1963, 1978), А. В. Покровского (1979).

Частота НАА составляет 2,6 случая на 1 млн населения в год и не отличается от частоты гранулематоза Вегенера и узелкового периартериита. Болеют НАА преимущественно молодые женщины и девочки. Соотношение заболевших женщин и мужчин колеблется, по данным различных исследований, от 8,5:1 до 3:1. Среди наблюдавшихся нами больных было 23 женщины и 2 мужчин. Возраст больных в основном от 11 до 30 лет. В 77% случаев болезнь развивается в возрасте до 20 лет [Lupi-Herrera E., 1977].

**Этиология, патогенез.** Среди возможных причин, вызывающих НАА, длительное время обсуждалась роль туберкулеза, однако исследования последних лет [Hall S. et. al., 1985] не подтверждают более частого инфицирования туберкулезом лиц с НАА.

Сочетание НАА с болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом, болезнью Стилла позволяет авторам предполагать иммунокомплексный патогенез НАА. Это подтверждается обнаружением ЦИК в острую фазу болезни и антиаортальных антител, найденных в сыворотке крови и в стенке сосудов. Большое значение в последние годы придается генетическим факторам, в том числе обнаружению HLA-B5, HLA-A10, HLA-DH0. Описаны случаи НАА у монозиготных близнецов. В связи с преобладанием среди больных женщин выдвигается гипотеза эндокринных нарушений; отдельные исследователи обнаружили повышенное содержание эстрогенов в моче больных НАА.

**Патоморфология.** Вначале считали, что при НАА процесс локализуется в дуге аорты и ее ветвях. Более поздние клинические и морфологические исследования показали, что артериит не ограничивается этими областями. Принято разделять НАА на 4 типа (рис. 16).

При I типе поражение ограничивается дугой аорты и ее ветвями, эти изменения находят у 8% больных; при II типе поражается нисходящая часть аорты (грудной и брюшной отделы)—11% больных; III тип (смешанный) включает поражение дуги аорты и ее нисходящего отдела и встречается чаще всего — у 65% больных.

При IV типе возможны поражения, характерные для первых трех вариантов, в сочетании с артериитом ветвей легочной артерии (45% больных) [Lupi-Herrera E. et. al., 1977].

При морфологическом исследовании выявляют гранулематозный или склерозирующий артериит.

Гранулематозный артериит характерен для активной фазы болезни. Воспалительный процесс распространяется преимущественно на среднюю и наружную оболочки сосуда. Клеточный инфильтрат состоит из лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов, а также гигантских клеток. Склеротический процесс завершает воспаление и свидетельствует о хронической стадии заболевания. При склеротическом артериите имеются умеренная фиброзная гиперплазия интимы, дегенерация, фиброз и кальциноз средней и наружной оболочек сосуда с разрушением эластичного слоя. Поражение имеет чаще сегментарный характер, ограничиваясь устьем артерий и их проксимальным сегментом. Внутриорганные артерии при НАА не поражаются. В связи с медленным развитием болезни и сегментарным типом поражения обычно формируется хорошая коллатеральная сеть.

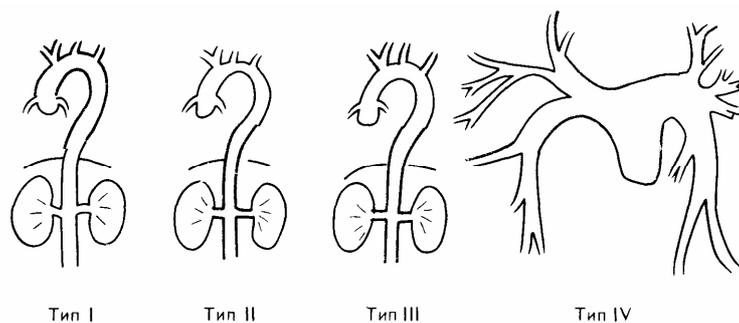


Рис. 16. Клиническая классификация неспецифического аортоартериита (по E. Lupi-Herrera et al., 1977).

**Клинические симптомы.** У лиц в возрасте до 20 лет болезнь обычно начинается остро и характеризуется лихорадкой, астенией, похуданием, поражением мышц, суставов, кожи, иногда аритмией сердца. В более зрелом возрасте болезнь развивается чаще постепенно в виде ишемического синдрома. В отдельных случаях артериальная гипертония или церебральные расстройства предшествуют типичным проявлениям НАА за несколько лет. Клиническая симптоматика НАА многообразна.

**Характеристика основных клинических синдромов.** С. П. Абугова (1963) выделяет 4 клинических синдрома: 1) ишемический; 2) обусловленный коллатеральным кровообращением; 3) синдром каротидного синуса; 4) гипертонический.

А. В. Покровский (1979) считает характерными для НАА 10 клинических синдромов: 1) общевоспалительные реакции; 2) поражение ветвей дуги аорты; 3) коарктационный синдром; 4) вазоренальная гипертония; 5) абдоминальная ишемия; 6) поражение бифуркации аорты; 7) коронарный синдром; 8) аортальная недостаточность; 9) поражение легочной артерии; 10) аневризма аорты.

*Лихорадка* неправильного типа (субфебрильная или фебрильная) отмечается в острую фазу у 18—44% больных.

*Похудание* более чем на 4 кг наблюдается у 14—28% больных.

*Поражение суставов* встречается более чем у половины больных НАА [Hall S. et al., 1985]; чаще имеются артралгии крупных суставов, включая тазобедренные. Возможны артриты и синовиты. При рентгенологическом исследовании костных изменений не обнаруживают. В отдельных случаях наблюдается симметричное поражение крупных и мелких суставов, напоминающее ревматоидный артрит. Может определяться РФ в низком титре. Обычно не существует корреляции между наличием артрита и положительным РФ.

В одном из наших наблюдений у девушки 16 лет, лечившейся с 8-летнего возраста по поводу ювенильного анкилозирующего спондилоартрита (болезнь Бехтерева), длительное время наблюдались боли в области тазобедренных суставов, эпизоды лихорадки, увеличение СОЭ до 60 мм/ч. В 16 лет развилась артериальная гипертония с острой левожелудочковой недостаточностью; при выслушивании определялся систолический шум слева от пупка; при аортографии — окклюзия ветвей почечной артерии. На основании анамнеза заболевания, возраста больной, результатов клинического обследования поставлен диагноз НАА. Больная успешно оперирована, диагноз заболевания подтвержден.

Миалгии встречаются довольно часто, имеют неопределенный характер с локализацией в верхнем плечевом поясе.

*Поражение кожи* в виде узловой эритемы или панникулита описаны у больных НАА, в том числе в сочетании с болезнью Крона. Возможны уртикарные изменения с ангионевротическим отеком Квинке. При биопсии кожи в отдельных случаях находят депозиты иммуноглобулинов, напоминающие таковые при системной красной волчанке.

*Ишемический синдром* — основное проявление НАА; клиническая симптоматика его зависит от локализации и распространенности процесса. Наиболее часто (в 80%) поражаются ветви дуги аорты; типичны множественные двусторонние окклюзии артерий.

**Частота поражения сосудов при НАА представлена ниже [Cupps T. R., Fauci A. S., 1981]:**

	%	абс.
Отсутствие пульса артерий:	98	217
лучевой	100	110
локтевой	76	20
сонной	52	130
подмышечной	15	20
бедренной	5	20
Синдром каротидного синуса	87	110

Симптомы болезни обусловлены ишемией сосудов головного мозга и верхних конечностей.

Больные жалуются на похолодание, онемение и слабость в руках с постепенным развитием гипотрофии мышц плечевого пояса. В связи с окклюзией сонных артерий и сосудов вертебробазиллярной области появляются жалобы на головокружение и обмороки, особенно при переходе из горизонтального положения в вертикальное. Больные могут жаловаться на снижение остроты зрения при физическом усилии, перемене положения тела, при разгибании шейного отдела позвоночника, в связи с чем они принимают вынужденное положение, наклоняя голову к груди. Возможны головная боль, тошнота, рвота церебрального происхождения.

При осмотре обращает на себя внимание гипотрофия мышц плечевого пояса, иногда патологическая пульсация сосудов на шее и в яремной ямке.

Основное значение имеет определение характера пульсации периферических сосудов — ослабление или исчезновение пульса на одной или обеих руках, типична асимметрия поражения. Важно оценить характер пульсации на лучевых, плечевых и сонных артериях. АД следует измерять на обеих руках и ногах. Характерна асимметрия АД на руках (более 30 мм), АД можно не определить на одной или двух конечностях.

Аускультация при подозрении на НАА должна проводиться не только в стандартных точках выслушивания клапанов сердца, но и на всех крупных сосудах: сонных артериях (позади угла нижней челюсти), подключичных (кзади от кивательной мышцы у ключицы), позвоночных (над ключицей).

При сужении сосудов и аорты выслушивается грубый систолический шум, который можно зарегистрировать на ФКГ (рис. 17).

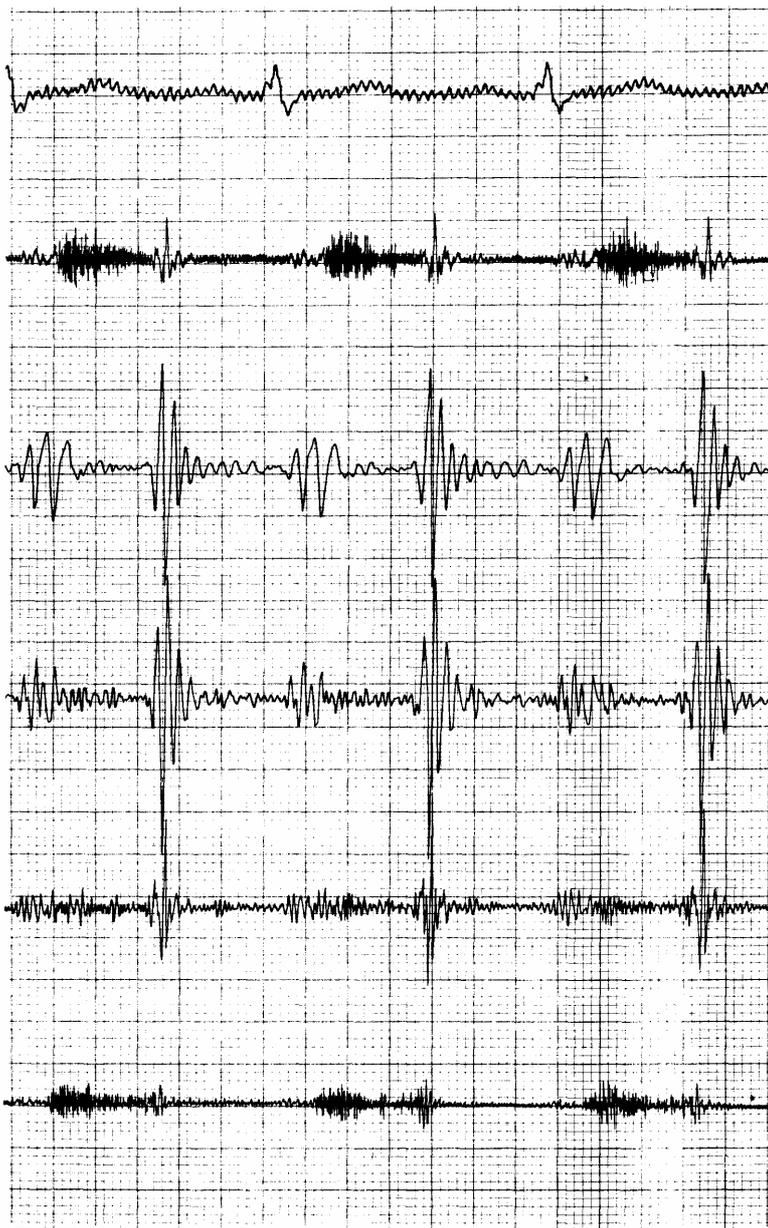


Рис. 17. ФКТ больной неспецифическим аортоартериитом. Систолический шум над сонной артерией справа.

При сужении (коарктации) нисходящего грудного отдела аорты основным симптомом — различный уровень систолического АД, отмечаемый в верхней и нижней половинах тела.

Жалобы больных обусловлены повышением АД и снижением кровоснабжения нижних конечностей. Систолическое АД на ногах ниже, чем на руках, или не определяется вовсе. При аускультации выслушивается систолический шум в эпигастральной области и сзади по паравертебральной линии на уровне X—XII грудного позвонка.

Возможно развитие аневризмы грудного и брюшного отделов аорты со всеми типичными симптомами этой патологии (пульсирующая «опухоль», систолический шум над областью расширения аорты, рентгенологические признаки).

При поражении бифуркации аорты преобладают жалобы на боль в нижних конечностях, их похолодание, отмечаются симптом перемежающейся хромоты, ослабление или отсутствие пульса на сосудах нижних конечностей, снижение АД. У одной наблюдавшейся нами больной имелось нарушение функции тазовых органов. Наряду с этим могут быть признаки сужения почечных сосудов и вазоренальная гипертензия. Поражение бифуркации аорты может сочетаться с артериитом дуги аорты и общими признаками НАА. Важный диагностический симптом — выслушивание систолического шума над пупочной областью и в месте проекции подвздошных артерий.

*Поражение сердца* встречается у 50—75% больных НАА. Кардиальные симптомы возникают в фазу окклюзии и проявляются инфарктом миокарда, недостаточностью клапана аорты, сердечной недостаточностью. В редких случаях стенокардия или инфаркт миокарда у молодых людей может быть первым симптомом НАА. Ишемические нарушения возникают в связи со стенозом устья венечной артерии за счет утолщения интимы аорты или при поражении проксимального отрезка сосуда. Иногда наблюдается стенокардия, однако более типична безболевая форма инфаркта миокарда, обусловленная медленно прогрессирующей окклюзией коронарных артерий. Для НАА характерно развитие крупноочагового инфаркта миокарда, нередко рецидивирующего течения с формированием аневризмы сердца. Для подтверждения обструктивного поражения коронарных артерий проводят коронарографию, с помощью которой можно выявить два типа изменений: 1) окклюзию ветви коронарной артерии, не отличимую от атеросклеротического поражения; 2) типичные для НАА стенозирование устья венечного сосуда и проходимый проксимальный отрезок.

Как и при узелковом периартериите, большое значение для диагностики коронарита имеет изменение ЭКГ (инверсия зубца *T* и смещение интервала *S—T*). Положительная динамика ЭКГ на фоне проведения противовоспалительной терапии свидетельствует о воспалительном характере болезни.

*Недостаточность клапана аорты* развивается в связи с поражением аорты, последующим расширением аортального кольца и формированием относительной недостаточности клапана. При обследовании больных определяется типичная картина недостаточности клапана, протекающая с артериитом легочных сосудов и реноваскулярной гипертензией.

Для таких больных характерны кардиомегалия с гипертрофией мышцы сердца, различные нарушения ритма и проводимости, прогрессирующая недостаточность кровообращения. Поражение сердца сочетается с другими симптомами НАА.

Приводим наше наблюдение.

Больная Т., машинистка. Заболела в возрасте 36 лет — появились боль в крупных суставах, субфебрильная температура тела, увеличение СОЭ до 38 мм/ч. Лечилась с диагнозом «ревматизм» пенициллином. Через 6 мес отметила слабость, головокружение, тошноту, головную боль, резкое снижение остроты зрения. При исследовании окулистом выявлены изменения сосудов глазного дна. В стационаре обнаружено ослабление пульса на левой лучевой артерии, повышение АД.

При поступлении (март 1979 г.) состояние относительно удовлетворительное. Суставы не изменены. Левая граница сердца по среднеключичной линии, выслушивается систолический шум на всех точках сердца, сосудах шеи, брюшной аорте. Резко ослаблена пульсация на лучевой артерии слева. АД на правой руке 230/130 мм рт. ст., на левой — 150/180 мм рт. ст., на ногах — 220/110 мм рт. ст.

В крови: *Hb* 14 г/л, СОЭ 32 мм/ч. В моче—относительная плотность 1,014, белок 0,37 г/л, единичные эритроциты.

Консультация окулиста: глазное дно — диски зрительных нервов серовато-розового цвета с расплывчатыми контурами (отек дисков и перипапиллярных отделов сетчатки). Артерии сетчатки резко и неравномерно сужены, местами с прерывистым просветом, стенки их утолщены. Вены извиты. В области макул сетчатка утолщена, неравномерно пигментирована. Отдельные мелкие атрофические очажки на месте рассосавшихся кровоизлияний.

Комплексное аортографическое исследование: определяется окклюзия левой подключичной артерии в месте отхождения от дуги аорты.

Контрастированная культя имеет конусообразную форму и прослеживается на протяжении 1 см, левая и правая общие сонные артерии без особенностей. В области правой (устья) позвоночной артерии определяется стеноз, достигающий 50% просвета артерии. Контрастируются правая и левая внутренние грудные артерии. Контрастирование левой грудной артерии происходит через систему коллатералей. Брюшная аорта на уровне I—II поясничных позвонков аневризматически расширена, контуры ее неровные. Выявлен стеноз устья обеих почечных артерий. Желудочно-двенадцатиперстная артерия резко расширена. Контрастирование верхней брыжеечной артерии происходит медленно. Нижняя брыжеечная артерия отходит на уровне III поясничного позвонка. Ее магистральный ствол и внутригрудные ветви резко расширены. Заключение: окклюзия левой подключичной артерии. Стеноз устья правой вертебральной артерии. Стеноз устья обеих почечных артерий. Косвенные признаки стеноза устья верхней брыжеечной артерии.

ЭКГ: ритм синусовый, удлинение систолы желудочков, изменения миокарда диффузного характера с признаками гипокалиемии.

Радионуклидная ренография: секреторно-экскреторная функция правой почки значительно снижена, функция левой почки нормальная. Суммарный эффективный почечный плазматок незначительно уменьшен.

Поставлен диагноз НАА (IV типа) и в июне 1979 г. произведена реимплантация левой почечной артерии. В последующие годы состояние больной оставалось относительно удовлетворительным, принимала НСПП, работала. Через 5 лет (июнь 1984 г.) появилась одышка, сердцебиение, отеки на ногах, асцит. Лечение сердечными гликозидами и кортикостероидами эффекта не дало.

Поступила в клинику в декабре 1984 г. в состоянии средней тяжести — число дыханий 24 в 1 мин, цианоз слизистых оболочек, отеки голеней, асцит, размеры печени 17/8—16—10 см. ЧСС 150 в 1 мин, ритм правильный; сердце значительно увеличено (влево по передней аксиллярной линии). АД на левой руке 130/80 мм рт. ст., на правой 120/90 мм рт. ст., на ногах 225/110 мм рт. ст.

ЭКГ: правильная форма трепетания предсердий с частотой 300 в 1 мин, частота сокращения желудочков— 150 в 1 мин (рис. 18).

Эхокардиография: симметричная концентрическая гипертрофия миокарда с начальной степенью сужения выходного тракта левого желудочка; фиброзные изменения створок митрального клапана без нарушения его функции.

В связи с неэффективностью лечения сердечными гликозидами проведена чреспищеводная электрокардиостимуляция, восстановлен нормальный ритм. Продолжено лечение дигоксином, мочегонными средствами, кортикостероидами с постепенным снижением дозы.

Больная выписана из клиники с некоторым улучшением.

Данное наблюдение иллюстрирует типичное течение НАА IV типа с распространенным поражением артерий (сетчатки, почечных, брыжеечных, легких, дуги аорты). Через 5 лет развилась кардиомегалия по типу гипертрофической кардиопатии с нарушением ритма (трепетание предсердий) и прогрессирующей сердечной недостаточностью.

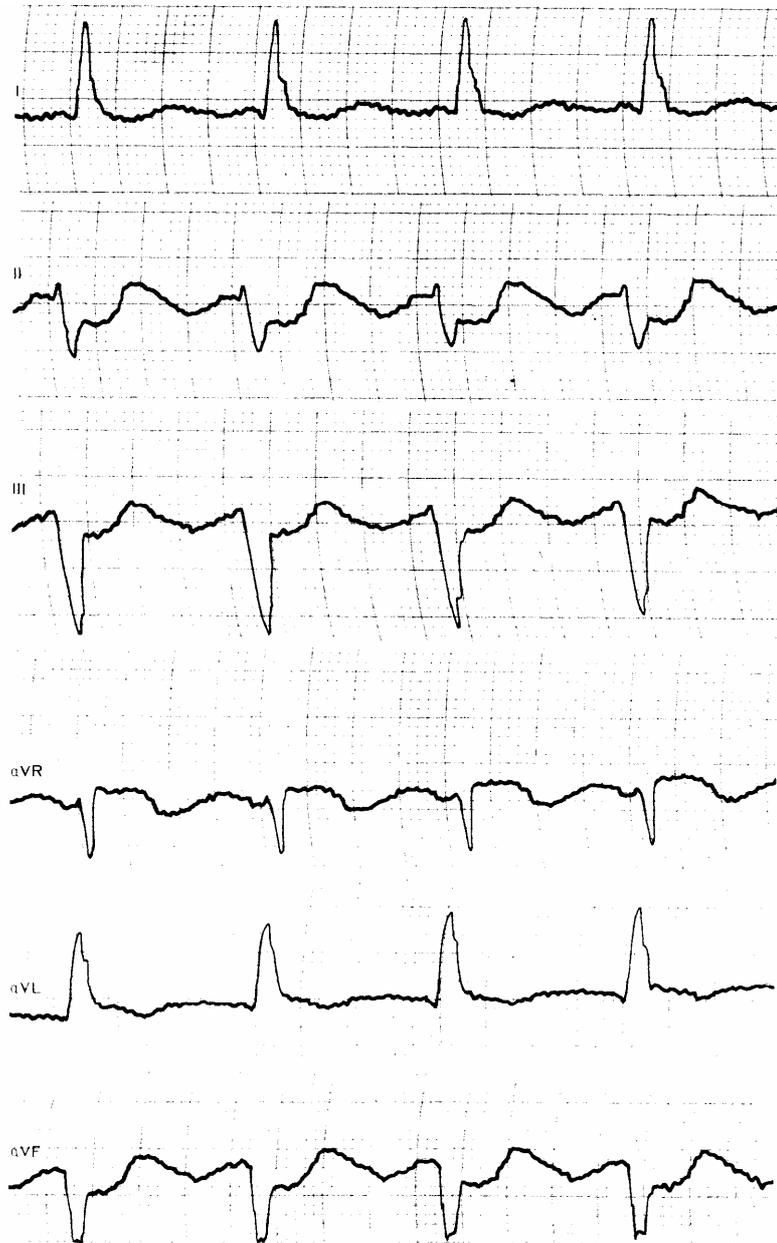
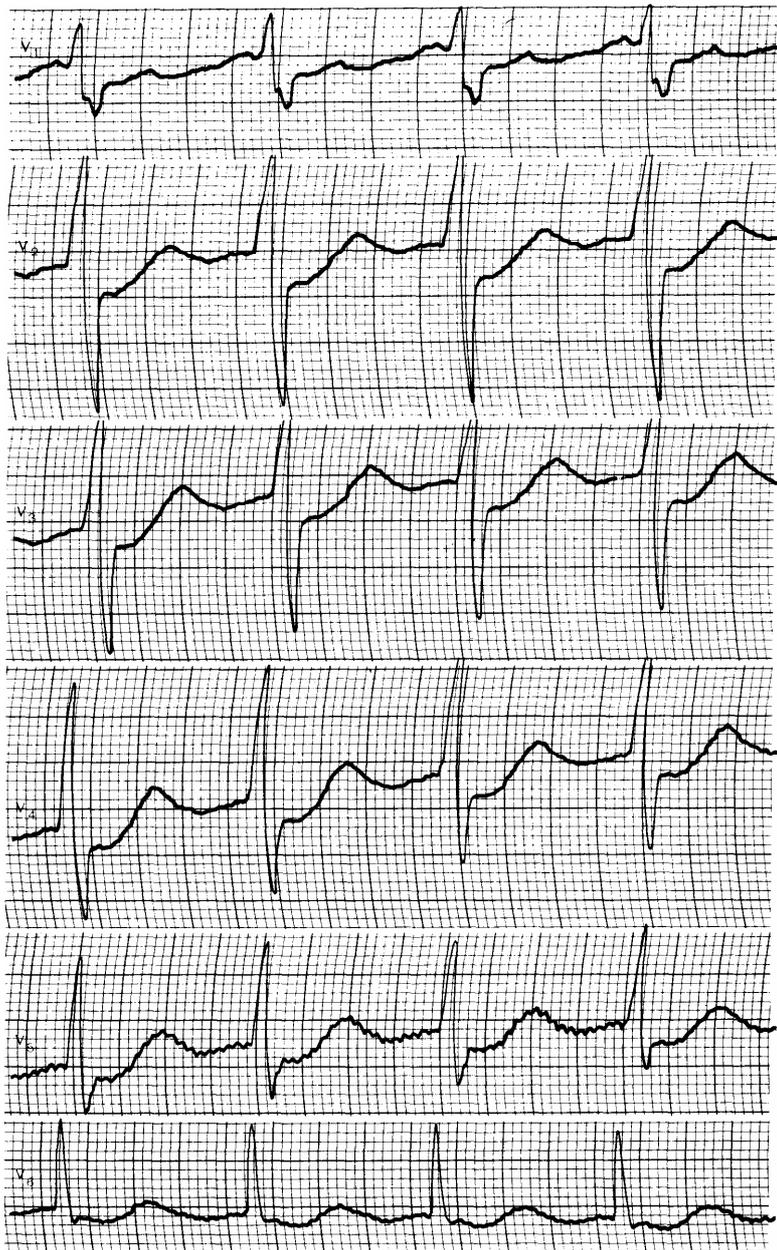


Рис. 18. ЭКГ больной Т., 41 года. Неспецифический аортоартериит с поражением сердца. Трепетание предсердий.



У 2/3 больных НАА имеются изменения ЭКГ: признаки гипертрофии левого желудочка в связи с артериальной гипертонией, реже — правого желудочка при артериите малого круга. При диффузных изменениях миокарда развиваются мерцание и трепетание предсердий, нарушение внутрижелудочковой проводимости. При окклюзии венечных сосудов появляются электрокардиографические признаки ишемии миокарда.

*Артериальная гипертония* регистрируется у 50—70% больных НАА. Существует несколько причин повышения АД у больных НАА. Основное значение имеет окклюзия почечных артерий с последующей реноваскулярной гипертонией. Особенностью НАА являются стенозирование устья почечной артерии и более редкое развитие окклюзии сосуда на протяжении. С одинаковой частотой наблюдается одностороннее и двустороннее сужение почечных артерий, сочетающееся с изменением брюшного отдела аорты.

В 15—20% случаев (в Японии до 40%) НАА расценивается как причина реноваскулярной гипертонии.

Реноваскулярная гипертония при НАА существенно не отличается от артериальной гипертонии при сужении почечных сосудов другой этиологии (атеросклероз, фиброзно-мышечная дисплазия) и объясняется ишемией почечной паренхимы с последующим повышением секреции ренина и альдостерона. Реноваскулярная гипертония является ангиотензинзависимой.

Важный клинический признак реноваскулярной гипертонии—систолический шум, выслушиваемый в эпигастральной области и в месте проекции почечных артерий. Имеет значение асимметрия АД на конечностях.

При исследовании почек обнаруживают умеренную протеинурию (до 1 г/л) у половины больных, снижение КФ и почечного плазмотока.

В связи с гиперрениемией и вторичным альдостеронизмом у некоторых больных развивается умеренная гипокалиемия при нормальном содержании ионов натрия.

Экскреторная урография при реноваскулярной гипертензии позволяет выявить характерные изменения: уменьшение размера почки на пораженной стороне, запоздалое появление контраста; на более поздних снимках (через 15 и 30 мин) повышение контрастности пораженной почки в связи с повышенной реабсорбцией воды и натрия.

С помощью радионуклидной ренографии подтверждается стеноз почечной артерии в 80% случаев. Однако этот метод менее надежен, чем экскреторная урография, так как чаще дает ложноположительные результаты.

Ангиография почек — более точный метод диагностики стеноза почечной артерии, позволяющий выявить локализацию, характер поражения и его распространенность. Успешно используется радионуклидная ангиография.

К дополнительным методам диагностики относится определение активности ренина в плазме крови, которое не всегда оказывается информативным. У 40% больных этот показатель остается нормальным. Для выявления ренинзависимой артериальной гипертензии более показательным является определение ренина в крови, полученной при катетеризации почечных вен.

Для уточнения диагноза реноваскулярной гипертензии используют фармакологические пробы с саралазином и каптоприлом — антагонистами ангиотензина.

Причинами артериальной гипертензии при НАА могут быть дисфункция каротидного синуса, изменение барорецепторной функции дуги аорты, ишемия мозговых центров, участвующих в регуляции АД.

Кальциноз аорты и снижение эластичности ее стенок приводят к развитию систолической артериальной гипертензии с низким пульсовым давлением.

У отдельных больных НАА коарктация аорты является причиной повышения АД. Артериальная гипертензия при коарктации обусловлена препятствием кровотоку и уменьшением эластического объема аорты. При этом повышается АД в верхней половине туловища и снижается на ногах.

Недостаточность клапана аорты приводит к повышению систолического давления на фоне низкого диастолического АД в результате увеличения и ускорения систолического выброса крови в аорту.

Часто в развитии артериальной гипертензии при НАА принимают участие несколько ишемических факторов. Повышение АД при НАА может иметь нестойкий, транзиторный характер, однако чаще наблюдается стойкая или злокачественная артериальная гипертензия. По данным Г. Г. Арабидзе и соавт. (1980), более чем у 30% больных реноваскулярной артериальной гипертензией отмечается злокачественное течение, в то время как при поражении аортокаротидной зоны подобное течение зарегистрировано только в 2,6% случаев.

*Поражение ЦНС* обнаруживают у половины больных НАА. Неврологические симптомы разнообразны и являются результатом постоянной или преходящей ишемии каротидной или вертебробазилярной области. Наиболее часто возникают головная боль, головокружение, обмороки, диплопия, глазодвигательные нарушения, расстройство координации, снижение слуха, судорожные приступы. Появление неврологических знаков может быть обусловлено: 1) прогрессированием артериита с развитием тромбоза или тромбоэмболии интракраниальных сосудов; 2) гемодинамическими нарушениями с транзиторной ишемией головного мозга при сужении сонных и позвоночных артерий; 3) дисфункцией каротидного синуса; 4) осложнениями артериальной гипертензии в виде геморрагического инсульта или гипертензивной энцефалопатии.

Чтобы установить характер поражения мозговых сосудов, используют ангиографию, ультразвуковое исследование (доплерография) или реовазографию.

*Нарушения зрения* могут быть односторонними или двусторонними в виде быстро проходящей слепоты или снижения остроты зрения. При НАА развивается так называемая зрительная хромата — снижение остроты зрения при физическом усилии, перемене положения тела или при разгибании шейного отдела позвоночника. В случае тяжелого поражения супрааортальных стволов может наступить слепота. При исследовании глазного дна находят симптомы хронической ишемии сетчатки, которая имеет 4 стадии: I — дилатация артериол; II — развитие микроаневризм; III — появление артериовенозных анастомозов; IV — формирование катаракты, заканчивающейся слепотой.

При артериальной гипертензии развивается типичная картина гипертензивной ангиопатии сетчатки.

*Сосуды желудочно-кишечного тракта* поражаются у 10—25% больных НАА. Характерно вовлечение в процесс нескольких ветвей брюшной аорты наряду с изменением самой аорты.

Выделяют 3 основных симптома [Покровский А. В., 1979]: 1) боль в животе; 2) дисфункция кишечника; 3) прогрессирующее похудание.

Боль в животе возникает в связи с хронической абдоминальной ишемией, вызванной артериитом и сужением сосудов. Чаще боль локализуется в эпигастриальной области или в мезогастрии. Абдоминалгия появляется через 20—25 мин после приема пищи, продолжается 2—2,5 ч и стихает самостоятельно.

Дисфункция кишечника протекает с нарушением моторной, секреторной и абсорбционной функций. Типичны жалобы на неустойчивый стул, вздутие живота, понос. Может развиваться синдром нарушенного всасывания (обильный «жирный» стул, анемия, гипопротеинемия, прогрессирующее похудание). При поражении верхней брыжеечной и чревной артерий страдает функция поджелудочной железы и печени, возможна ферментемия.

Для диагностики абдоминального ишемического синдрома важна аускультация живота (обнаружение систолического шума в эпигастральной области является доказательством патологии сосудов).

Окончательно подтверждает диагноз аортография, с помощью которой находят окклюзию и стеноз брюшных артерий.

*Поражение сосудов легких* наблюдается в 10—30% случаев. Возможен артериит легочной артерии, ее главных или сегментарных ветвей. Имеется мнение, что сосуды малого круга кровообращения поражаются позднее, чем ветви аорты.

Клиническая симптоматика зависит от локализации и распространенности поражения.

Больные жалуются на боль в грудной клетке, одышку, кашель, иногда кровохарканье.

При артериите крупных легочных стволов быстро развивается легочное сердце с признаками правожелудочковой недостаточности. Артериит сегментарных ветвей может сопровождаться клинической картиной хронического бронхита, повторных пневмоний с эпизодами кровохарканья. При исследовании функции внешнего дыхания отмечают уменьшение дыхательных объемов, признаки дыхательной недостаточности по obstructivному типу. При рентгенологическом исследовании повышена прозрачность пораженных сегментов легких, при сканировании уменьшена васкуляризация. В случаях распространенного процесса находят повышение давления в системе легочных артерий.

**Течение.** При остром течении болезнь начинается с высокой лихорадки, выраженного суставного синдрома, анемии, резкого увеличения СОЭ. Ишемические расстройства возникают в течение первого года заболевания и быстро прогрессируют. Консервативная терапия малоэффективна.

Для подострого течения также типичны общие признаки болезни, однако сосудистые симптомы развиваются более медленно, годами. Для таких больных типичны субфебрильная температура, умеренная диспротеинемия. Возможны рецидивы болезни в виде ухудшения самочувствия, увеличения СОЭ, гипергаммаглобулинемии, анемии.

Хроническое течение свойственно больным старше 30 лет. Болезнь начинается исподволь, незаметно, в виде ишемического синдрома по типу вертебробазилярной недостаточности, расстройств зрения, артериальной гипертонии. Суставной синдром и повышение температуры тела наблюдается реже, диспротеинемия выражена умеренно.

К. Ishikava и соавт. (1981) подразделяют течение НАА в зависимости от осложнений. В I группу авторы включают больных с минимальным поражением сосудов (в том числе артерий малого круга кровообращения) без осложнений. Прогноз болезни в этой группе благоприятный. К II группе относят больных, имеющих одно осложнение в виде ретинопатии, артериальной гипертонии или аорто-артериальных аневризм. Наиболее неблагоприятный прогноз у больных III группы, имеющих множественные осложнения (злокачественная артериальная гипертония, цереброваскулярные расстройства с тромбозом или тромбоэмболией сосудов головного мозга, сердечная недостаточность).

Причинами смерти при НАА являются сердечная недостаточность, церебральные нарушения, инфаркт миокарда.

При хирургическом лечении летальность в послеоперационном периоде составляет 4—35% [Покровский А. В., 1979].

Активность болезни оценивается на основании клинических и лабораторных изменений. Клинические признаки активности процесса — лихорадка, похудание, суставной синдром, поражение кожи; лабораторные — увеличение СОЭ, лейкоцитоз, анемия, гипергаммаглобулинемия.

Протеинурия, микрогематурия свидетельствуют об активности почечного ангиита.

**Лабораторные данные.** Специфических лабораторных тестов для диагностики НАА не существует. При исследовании крови в активную фазу болезни отмечают увеличение СОЭ, анемию, глобулиновые сдвиги, значительно реже — иммунные нарушения. Несмотря на тяжелое поражение сосудистого русла, уровень липидов в крови, как правило, не изменен. НВsAg в сыворотке крови, по нашим наблюдениям, не обнаружен ни у одного больного.

В моче — протеинурия обычно до 1 г/л, реже более высокая. В двух наших наблюдениях НАА развился нефротический синдром, в одном из них при биопсии почки найдено отложение амилоида. Гематурия редка. Функция почек при НАА, как правило, остается сохранной.

**Диагноз** НАА ставят на основании типичных клинических симптомов болезни, подтверждая его лабораторными и инструментальными методами исследования.

Имеют значение пол и возраст заболевших (преобладание девочек и молодых женщин до 30 лет).

Основные клинические признаки НАА: асимметрия и-ли исчезновение пульса, сосудистые шумы над проекцией крупных сосудов и артериальная гипертензия у молодых женщин, предъявляющих характерные жалобы.

Выделяют несколько характерных для НАА ишемических синдромов.

I. При развитии церебральных (сосудистых) расстройств, тромбоза интракраниальных сосудов у лиц молодого возраста имеют значение: предшествующий анамнез с указанием на неспецифический воспалительный процесс; определение асимметрии пульса и АД; систолический шум на сосудах шеи; нарушение зрения, типичные изменения сосудов сетчатки.

Инструментальные методы диагностики применяют для оценки пульсации магистральных артерий, снабжающих кровью головной мозг и конечности. В подобных случаях используют реовазографию и сфигмографию, помогающие выявить асимметрию кровоснабжения.

Ультразвуковые методы исследования кровотока (доплерография) уточняют степень окклюзии сосуда.

Наиболее важный диагностический метод — контрастная ангиография, помогающая выявить топику поражения брахиоцеребральных сосудов. Для НАА типична окклюзия общих сонных артерий наряду с небольшими изменениями внутренней сонной артерии. Подключичные артерии поражаются на большом протяжении с вовлечением устья позвоночных сосудов.

II. Артериальная гипертензия у большинства больных является реноваскулярной. Имеют значение анамнез заболевания, признаки неспецифического воспаления, симптомы поражения дуги аорты.

При изолированном поражении брюшной аорты и почечных сосудов преобладают жалобы, связанные с артериальной гипертензией (головная боль, боль в области сердца). Вследствие тяжести артериальной гипертензии возможно снижение остроты зрения, обусловленное ретинопатией. Изменения мочи, как правило, минимальны. Важный диагностический признак — выслушивание систолического шума над почечными артериями. Используют экскреторную урографию, исследуют сыворотку крови, определяя содержание ренина. Важное диагностическое значение имеет аортография, при помощи которой выявляют одновременное поражение аорты и ее ветвей. Контур аорты неровные, почечные артерии сужены в области устья и в проксимальном отделе; хорошо развиты коллатерали.

III. Коронарит при НАА у лиц молодого возраста может проявляться инфарктом миокарда или стенокардией. Для НАА характерно сопутствующее поражение аорты и ее ветвей. Диагноз значительно осложняется, если коронарный синдром развивается в дебюте заболевания. Мысль о НАА может возникнуть, если инфаркт миокарда диагностируется у молодой женщины без факторов риска с артралгиями и диспротеинемией. Вспомогательным методом диагностики является коронарография, позволяющая обнаружить стеноз устья коронарной артерии. Подобная локализация типична для НАА.

IV. Недостаточность клапана аорты при НАА сочетается с изменением восходящей дуги аорты и другими симптомами артериита. Для уточнения характера поражения клапана проводят эхокардиографию, с помощью которой устанавливают расширение аорты и аортального кольца при незначительном изменении клапана.

V. Поражение сосудов брюшной полости часто сочетается с реноваскулярной гипертензией. Важны для диагноза боль, появляющаяся на высоте пищеварения, неустойчивый стул, выслушивание систолического шума в эпигастральной области. Диагноз подтверждается при проведении аортографии, выявляющей сужение устья брыжеечных или чревной артерий наряду с широкой сетью коллатералей.

VI. Артериит легочных сосудов при НАА можно заподозрить при появлении жалоб на кашель, кровохарканье, одышку. При электрокардиографическом и рентгенологическом исследовании сердца обнаруживают признаки гипертрофии правого желудочка, *P pulmonale* на ЭКГ, выбухание легочного конуса. При ангиопульмографии выявляют стеноз и деформацию ветвей легочной артерии.

**Основные клинические симптомы, синдромы и методы диагностики НАА приведены ниже.**

Симптом, синдром	Локализация поражения	Методы диагностики
Лихорадка, суставной синдром, похудание, головокружение, боль в плечевом поясе, снижение остроты зрения.	Артерии дуги аорты — подключичная, сонная, позвоночная	Пальпация и аускультация сосудов, измерение АД Реовазография Ангиография
Обмороки. Асимметрия пульса и АД на руках; систолический шум на сосудах шеи		
Нарушение мозгового кровообращения. Асимметрия пульса и АД на руках; систолический шум на сосудах шеи	Артерии дуги аорты, интракраниальные артерии	Пальпация и аускультация сосудов, измерение АД Реовазография Реоэнцефалография Ангиография Сфигмография Допплерография

Симптом, синдром	Локализация поражения	Методы диагностики
Артериальная гипертония. Асимметрия пульса и АД на руках; систолический шум на сосудах шеи, в эпигастральной области и над почечными артериями	Артерии дуги аорты и/или окклюзия почечных артерий	Пальпация и аускультация сосудов, измерение АД Ангиография
Инфаркт миокарда, стенокардия. Асимметрия пульса и АД на руках; систолический шум на сосудах шеи	Венечные артерии, артерии дуги аорты	Пальпация и аускультация сосудов, измерение АД Электрокардиография Коронарография
Недостаточность клапана аорты. Асимметрия пульса и АД на руках; систолический шум на сосудах шеи	Аорта, артерии дуги аорты	Пальпация и аускультация сосудов, измерение АД Эхокардиография
Боль в животе, неустойчивый стул.	Брюшная аорта, сосуды брюшной полости	Аускультация сосудов в эпигастральной области
Систолический шум в эпигастральной области	Система легочной артерии	Рентгенография легких Сцинтиграфия легких
Боль в грудной клетке, одышка, кашель, кровохарканье		Измерение АД в системе легочной артерии Ангиография

**Дифференциальный диагноз** при НАА проводят с рядом заболеваний-. До настоящего времени НАА распознают поздно. S. Hall и соавт. (1985) подчеркивают, что между первыми признаками болезни и установлением диагноза проходит от 1 мес до 16 лет (в среднем 18 мес). Ошибочный диагноз НАА, по данным этих авторов, составляет 94%. Г. Г. Арабидзе и соавт. (1980) указывают на снижение ошибочных диагнозов до 15%, что связано с лучшей диагностикой. У больных, направленных в нашу клинику, чаще других отмечался диагноз ревматизма, ревматоидного артрита, нефрита, бактериального эндокардита, узелкового периартерита, болезни Бюргера. Ошибочный диагноз ревматизма устанавливали в связи с артралгиями крупных суставов, лихорадкой, диспротеинемией и молодым возрастом заболевших,

Против диагноза ревматизма свидетельствуют обычно отсутствие кардита, длительно (месяцами) сохраняющийся суставной синдром и появление жалоб, связанных с ишемией (боль в плечевом поясе, похолодание рук, головокружение, обмороки).

Ювенильный ревматоидный артрит не всегда просто отличить от НАА. Обоим заболеваниям свойственны лихорадка, суставной синдром, поражение глаз, боль в шейном отделе позвоночника (спине). В отличие от ювенильного ревматоидного артрита при НАА отсутствуют лимфаденопатия, спленомегалия, стойкое изменение суставов.

Бактериальный эндокардит нередко ошибочно диагностируют у больных НАА в связи с высокой лихорадкой, наличием аортального порока сердца, тромбозами, в том числе периферических сосудов.

В отличие от бактериального эндокардита недостаточность клапана аорты при НАА является относительной, не сопровождается разрушением и деформацией клапана, что может быть подтверждено эхокардиографией. На стадии формирования аортальной недостаточности при НАА имеются другие характерные симптомы болезни — асимметрия пульса и АД, систолический шум на сосудах. Тромбозомия при бактериальном эндокардите возникает остро, сопровождается резкой болью в конечностях и нарушением кровоснабжения. Поражение почек при бактериальном эндокардите характеризуется мочевым синдромом без артериальной гипертонии.

Артриты различного происхождения, в том числе при болезни Бехтерева и синдроме Рейтера, необходимо дифференцировать от НАА. Артриты при этих болезнях сопровождаются аневризмой восходящей и нисходящей дуги аорты с изолированной недостаточностью клапана аорты. Болеют анкилозирующим спондилоартритом преимущественно мужчины. Для болезни Бехтерева характерны рентгенологические признаки двустороннего сакроилеита, а для синдрома Рейтера — классическая триада: уретрит, конъюнктивит, артрит.

Артериальная гипертония при НАА нередко трактуется как симптом хронического гломеруло- или пиелонефрита. Важно установить, что имеющаяся при НАА артериальная гипертония является реноваскулярной, что подтверждается асимметрией поражения почек, устанавливаемой при экскреторной урографии, радионуклидной ренографии с гиппураном, меченным  $^{131}\text{I}$ , и выслушиванием систолического шума над почечной артерией. Следует придавать значение анамнезу с указанием на предшествующий мочевого синдром и последующее развитие артериальной гипертонии при паренхиматозных заболеваниях почек. Диагноз пиелонефрита подтверждается наличием бактериурии и деформацией чашечно-лоханочной системы при экскреторной урографии. Информативна биопсия почки.

Реноваскулярную гипертонию при атеросклерозе, фиброзно-мышечной дисплазии почечных сосудов необходимо дифференцировать от НАА.

Атеросклероз сосудов почек более характерен для людей старше 40 лет, преимущественно мужчин, поражаются брюшной отдел аорты и сосуды нижних конечностей, отсутствуют клинико-лабораторные признаки воспаления, как правило, имеются факторы риска и гиперлипидемия.

Фиброзно-мышечная дисплазия почечных артерий развивается у молодых женщин, чаще после беременности и родов. В отличие от НАА отсутствуют общевоспалительные признаки (артралгии, лихорадка, диспротеинемия); поражение артерий не имеет такого распространенного характера, как при НАА; не наблюдается изменений дуги аорты и ее ветвей.

Для дифференциального диагноза этих заболеваний большое значение имеет ангиография. Атеросклероз характеризуется наличием дефектов (атеросклеротические бляшки); коллатерали развиты скудно. При фиброзно-мышечной дисплазии поражаются средние и дистальные отделы почечной артерии, которые приобретают «чашкообразный» вид, возможно изменение внутрпочечных ветвей, чего никогда не наблюдается при НАА.

Необходимо отличать НАА от синдрома отсутствия пульса при тромбозе артерий, сдавлении, врожденных аномалиях сосудов. Как и при НАА, для этих состояний характерны отсутствие пульса и АД на одной из конечностей, систолический шум над пораженным сосудом.

Важные дифференциально-диагностические признаки НАА — распространенность поражения артерий, чаще нескольких областей (брахиоцефальных, почечных и т.д.); сопутствующий аортит, клинико-лабораторные признаки неспецифического воспаления. Следует обращать внимание на пол и возраст заболевших.

Дифференциальный диагноз с другими гигантоклеточными артериитами приведен в следующей главе.

## ВИСОЧНЫЙ АРТЕРИИТ И РЕВМАТИЧЕСКАЯ ПОЛИМИАЛГИЯ

Височный (гранулематозный гигантоклеточный) артериит — заболевание преимущественно экстра- и интракраниальных артерий, возникающее у лиц старше 50 лет. Болезнь имеет несколько названий. Более распространены термины «височный» или «краниальный артериит» (по частоте локализации), хотя хорошо известно изменение крупных артериальных стволов и сосудов сердца. Термин «гигантоклеточный артериит» соответствует морфологической сути болезни, но подвергается критике, так как не всегда в стенке артерий обнаруживают гигантские клетки. У нас в стране принято обозначать болезнь как височный артериит или болезнь Хортона (по имени автора, подробно ее описавшего).

Первое сообщение о заболевании сделал в 1880 г. J. Hutchinson, наблюдавший больного с головной болью и резким набуханием височных артерий.

В 1932 г. В. Horton подробно описал клиническую картину болезни, характеризующуюся лихорадкой, похуданием в сочетании с болью в теменной области и изменением сосудов сетчатки. Им же дано морфологическое описание гигантоклеточного гранулематозного артериита.

А. Hulmor в 1941 г. обратил внимание на поражение аорты и ее ветвей при височном артериите (ВА); ему принадлежит термин «гигантоклеточный артериит».

В 1957 г. Н. S. Varber впервые ввел в медицинскую практику термин «ревматическая» полимиалгия, в дальнейшем было высказано предположение о связи между ВА и полимиалгией ревматической (ПМР).

Частота заболевания выше, чем при других васкулитах. По данным К. А. Huston и G. Q. Hunder (1980), ВА заболевают 17,4 на 100000 населения, в настоящее время уже 24 на 100000, причем в возрасте 80 лет и старше заболевают до 843 человек на 100000. Имеется мнение о более частом распространении ВА в Скандинавских странах и Северной Америке.

ВА болеют лица старше 50 лет, средний возраст заболевших 69 лет, в 65% случаев заболевают женщины.

**Этиология, патогенез.** Среди возможных причин, вызывающих ВА, предполагают инфекционные факторы, в том числе вирусы гриппа и гепатита В. В. Е. Malmwall и В. А. Bengtsson (1978) у 1/3 больных ВА в сыворотке крови обнаружили HBsAg и антитела к нему; имеются сведения о выявлении HBsAg и в стенке пораженных артерий. Высказывается предположение о генетической предрасположенности в случаях заболевания ВА в одной семье; отмечено носительство HLA-B14, HLA-B8 и HLA-A10.

Как и при других СВ, ведущим патогенетическим механизмом при ВА считают иммунологические нарушения. Доказательством служит выявление антител к IgG, IgA, IgM и C3-фракции комплемента. Депозиты иммуноглобулинов и C3 обнаруживают в области внутреннего эластичного слоя артерии и в цитоплазме макрофагов. Роль ЦИК в патогенезе ВА требует дальнейших доказательств. Высказываются предположения, что депозиты представляют собой ЦИК, оседающие из крови на внутренней стенке сосуда и проникающие в эластичный слой благодаря особым свойствам антигена. Показана роль РФ в повреждении сосудистой стенки при ВА. Имеются сообщения о сочетании ВА с тиреоидитом, что подтверждает иммунологическую концепцию болезни.

**Патоморфология.** Характерный гистологический признак ВА — инфильтрация всех слоев сосудистой стенки мононуклеарными клетками с разрушением внутреннего эластичного слоя и появлением в нем гигантских клеток. Возможно поражение интимы и развитие тромбоза сосуда. Обнаружение в стенке сосуда при биопсии только пролиферации интимы и фрагментации внутреннего эластичного слоя расценивают как признак леченого ВА.

Поражаются артерии мышечно-эластичного и мышечного типа головы, иногда — внутренних органов.

При ВА в процесс вовлекаются следующие артериальные бассейны: поверхностная височная, позвоночная, глазная, задняя ресничная артерии в 75—100% случаев; проксимальный сегмент центральной артерии сетчатки, наружная сонная и сегменты внутренней сонной артерии в 35—60%.

**Клинические симптомы.** Болезнь начинается остро или подостро. У 1/4 больных респираторная инфекция предшествует болезни за месяц и более. Первые признаки болезни почти у половины больных — боль в мышцах и головная боль, часто лихорадка. В 19% случаев болезнь начинается с недомогания, анорексии, нарастающей слабости. Отдельные больные предъявляют жалобы на боль при жевании, появление «узелков» на голове, нарушение зрения, боль в плечевом поясе; отмечаются психические расстройства.

Начальные симптомы ВА следующие: головная боль (44%), похудание (20%), боль в челюсти (12%), боль в конечностях (12%), лихорадка (8%), артралгии (8%), узелки на волосистой части головы (8%).

Клинические симптомы при ВА разделяются на общие, сосудистые и поражение органа зрения. К общим симптомам относят головную боль, лихорадку, ПМР, анорексию, слабость, боль при жевании, депрессию.

Сосудистые осложнения: боль при пальпации и уплотнение артерий (височных, теменных), отсутствие пульсации артерий, узелки на волосистой части головы, синдром дуги аорты.

Поражение органа зрения: снижение остроты зрения, слепота, диплопия.

Лихорадка наблюдается почти у всех больных. Характерна фебрильная лихорадка, иногда с разницей в 1—2°C в течение суток, особенно мучительная ночью. Снижение температуры тела сопровождается проливным потом. Почти все больные отмечают резкую слабость, похудание, анорексию.

Головная боль возникает у 90% больных. Чаще она локализуется в височной области, но может распространиться на затылочную или теменную область. Боль имеет жгучий, иногда пульсирующий характер, усиливается ночью. Головная боль нередко сопровождается гиперестезией кожи головы, в связи с чем больной не может причесаться, носить головной убор.

Одновременно появляется боль в нижней челюсти, языке, усиливающаяся при жевании и разговоре. Эти ощущения В. Нортон (1932) считал патогномоничными для ВА. Их возникновение связано с поражением лицевых артерий. Описаны глоссит, гангрена языка, снижение чувства вкуса и обоняния при ВА.

Боль в мышцах — ПМР — имеется у половины больных в острую фазу болезни. Характерны миалгии в области плечевого и тазового пояса, скованность проксимальных отделов конечностей. Мышечная слабость обычно отсутствует.

Боль в дистальных отделах конечностей или синдром перемежающейся хромоты, возникающий при поражении крупных артериальных стволов, встречается реже.

При обследовании больного в ранний период болезни пальпируются плотные и резко болезненные височные, теменные, лицевые артерии. Кожа над ними ярко гиперемирована, при пальпации определяются небольшие узелки (тромбоз мелких артериальных веток); пульсация артерий отсутствует. Описаны некрозы кожи с обширными язвенными поверхностями над областью пораженных сосудов головы и лица.

При пальпации мышц определяется умеренная болезненность, некоторое ограничение движений в области плечевых и тазобедренных суставов. Мышечная атрофия и миастения не развиваются. Изредка можно отметить синовиты крупных суставов, однако стойких артритов и амиотрофии при ВА не отмечено.

Орган зрения поражается у 25—50% больных, первые симптомы появляются обычно через 2—4 нед от начала заболевания. Больные жалуются на ухудшение зрения, боль в глазном яблоке, диплопию. Возможны конъюнктивит, периорбитальный отек, ирит.

Зрительные расстройства обусловлены артериитом задней цилиарной артерии и ветвей глазных сосудов с последующей острой ишемией зрительного нерва. При исследовании глазного дна обнаруживают отек диска зрительного нерва, окруженного мелкими кровоизлияниями и экссудатами. Окклюзия центральной артерии сетчатки более редка, она проявляется бледностью сетчатки, на фоне которой выделяется макула; изменения напоминают застойный диск зрительного нерва. При ишемии ретробульбарной части зрительного нерва имеется несоответствие между картиной глазного дна и степенью зрительных нарушений. Изучение подобных случаев показало, что патологические изменения в виде ишемического инфаркта зрительного нерва ограничиваются областью lamina cribrosa, чем и объясняется нормальная картина глазного дна.

Среди наблюдавшихся нами больных поражение органа зрения со слепотой на один глаз отмечено у четырех. У одного больного болезнь началась с резкой головной боли и потери зрения на правый глаз и только через несколько месяцев присоединились лихорадка и типичные признаки поражения височных артерий. У

второго больного — мужчины 60 лет — поражение органа зрения развилось во время обострения, через год от начала болезни. В третьем случае у женщины 82 лет болезнь началась с повышения температуры тела до 38°C, резкой головной боли, повышения СОЭ до 60 мм/ч, через 5 нед ухудшилось зрение на правый глаз.

Приводим наше наблюдение.

Больная Ш., 48 лет, поступила в клинику с жалобами на резкую боль в правой половине головы, онемение кожи, резкое снижение зрения на правый глаз, повышение температуры тела, боль в мышцах плечевого пояса, слабость, потливость.

Больна в течение 4 лет, когда стала отмечать головную боль, больше справа. Боль исчезала после приема анальгетиков. Лечилась у отоларинголога с диагнозом «гайморит», однако при пункции верхнечелюстной пазухи гноя не получено. Через 2 года головная боль стала постоянной; при обследовании отмечено увеличение СОЭ до 40 мм/ч. Затем у больной присоединились боль в мышцах, преимущественно плечевого пояса, субфебрильная температура тела. Повторно госпитализирована в различные стационары для уточнения диагноза, предполагался ревматизм, остеохондроз с корешковыми явлениями, вегетососудистая дистония. Симптоматическая терапия не приносила облегчения. После короткого курса кортикостероидной терапии наступило значительное улучшение — головная боль исчезла, СОЭ понизилась с 53 до 12 мм/ч.

Состояние значительно ухудшилось после прекращения приема преднизолона — возобновилась мучительная головная боль, требовавшая применения большого количества анальгетиков. Помимо головной боли, появились парестезии и онемение правой половины лица, снижение зрения на правый глаз. Заподозрена опухоль головного мозга, в связи с чем проведена доплерография, при которой выявлен стеноз левой внутренней сонной артерии на 50—60% и правой внутренней сонной на 20—40%, резкое сужение глазной артерии справа. За 6 мес потеряла 8 кг массы тела. Направлена в клинику для лечения.

При обследовании состояние относительно удовлетворительное, нормостенического телосложения. Страдальческое выражение лица, постоянно фиксирует рукой правую половину лица. Правая височная артерия плотная на ощупь, пульсация снижена. Над левой сонной артерией выслушивается небольшой систолический шум. АД 120/80 мм рт. ст. По другим органам патологии не выявлено.

Анализ крови: Нб 110 г/л, лейкоциты  $10 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 47 мм/ч.

С-реактивный белок (++) реакция Ваалера—Розе 1:320.

Консультация окулиста: выпадение центрального поля зрения правым глазом. Глазное дно: OD — диск с четкими контурами, височная половина деколорирована, OS — без особенностей. Заключение:

частичная атрофия зрительного нерва справа (папуломакулярного пучка) вследствие нарушения кровообращения в стволе зрительного нерва.

На основании клинической картины болезни — упорной головной боли, сочетающейся с атрофией зрительного нерва, изменением височных артерий, сужением сонных артерий, выявленным при доплерографии, стойкого повышения СОЭ, миалгий — установлен диагноз ВА. Назначен преднизолон в дозе 20 мг/сут, на фоне лечения которым быстро исчезла головная боль, СОЭ понизилась до 22 мм/ч, содержание гемоглобина повысилось до 125 г/л.

Больная продолжает принимать преднизолон по 10 мг. Головная боль исчезла, восстановилась чувствительность правой половины лица, улучшилось зрение, работает по специальности (врач-лаборант). Особенностью случая является относительно молодой возраст заболевшей.

Быстрое распознавание ВА и адекватное лечение приводят к обратному развитию симптомов при преобладающих нарушениях зрения. В случае наступления слепоты изменения необратимы.

Параличи черепных нервов имеют транзиторный характер и исчезают полностью, однако они могут быть предвестниками слепоты. Глазодвигательные параличи встречаются в 15% случаев. Наиболее часто поражается III пара в виде одно- или двустороннего птоза, с которым сочетаются нарушения других мышц, иннервируемых III парой. Возможен паралич VI пары черепных нервов.

Поражение крупных артерий при ВА наблюдается у 10% больных. Результаты обследования больших контингентов (248 больных) [Klein R. G. et al., 1975] подтверждают указанную частоту.

Поражение аорты и крупных артерий при ВА сходны с таковыми при болезни Такаясу. Больные предъявляют жалобы на боль в конечностях, похолодание и парестезии. Характерен симптом перемежающейся хромоты. При обследовании находят асимметрию или отсутствие пульса на одной или двух конечностях, над пораженными сосудами выслушивается систолический шум. Эти симптомы могут развиваться в дебюте болезни или в разгаре ВА при попытке снижения дозы глюкокортикостероидов. Поражение крупных сосудов реже сопровождается нарушением зрения и полимиалгией. Недомогание, слабость, потливость, лихорадка и похудание имеются у всех больных. Поражение сосудов верхних и нижних конечностей встречается одинаково часто.

Процесс может распространиться на аорту и ее ветви. В тяжелых случаях формируется аневризма аорты, которая может осложниться расслаиванием или разрывом; иногда образуется относительная недостаточность клапана аорты.

Гангрена конечностей, ишемическая нейропатия и синдром Рейно при ВА крайне редки. В хронической стадии болезни не исключается аневризматическое расширение сонной артерии или других крупных стволов.

Мы наблюдали больную 68 лет, у которой аневризма сонной артерии обнаружена в стадии стойкой ремиссии ВА.

Инфаркт миокарда как результат гранулематозного артериита венечных артерий развивается у 3—4% больных. Описаны случаи типичного ангинозного инфаркта миокарда, стенокардии и безболевого формы нарушения коронарного кровообращения.

Иногда коронарит осложняется сердечной недостаточностью.

Поражение почек — редкое осложнение ВА, развивающееся вследствие артериита почечных сосудов. Изменения в моче ограничиваются микрогематурией и цилиндрурией в острую фазу болезни, протеинурия редка. В отличие от болезни Такаясу реноваскулярная гипертония при ВА развивается крайне редко. Описаны единичные случаи ХПН при ВА.

Поражение сосудов брыжейки может быть причиной абдоминалгии по типу «брюшной жабы». Сообщают о дуоденальных язвах, гангрене кишечника. Вовлечение в процесс печени проявляется ферментемией с повышением содержания аминотрансфераз и щелочной фосфатазы. При биопсии находят мононуклеарную инфильтрацию портальных трактов или эпителиоидно-клеточные гранулемы.

Поражение ЦНС обусловлено артериитом интракраниальных или брахиоцефальных сосудов. Частота сосудистых церебральных катастроф колеблется, по данным разных авторов, от 2,5 до 25% [Goodwin J. A., 1980]; они касаются кровоснабжения сонных и вертебробазилярных областей и не имеют никаких специфических черт. Возможно поражение ствола мозга и мозжечка, отмечается инфаркт в области каротидного бассейна. Оклюзия внутричерепной артерии может быть результатом эмболии из шейных сосудов. Мозговые расстройства изредка приводят к нарушению слуха и глухоте.

У 25—30% больных ВА наблюдаются психические нарушения (депрессия, спутанность сознания, бредовые состояния вплоть до деменции).

Течение ВА, как правило, благоприятное. Обострения наблюдаются редко. Подозрение на рецидив болезни может возникнуть при появлении головной боли, ухудшении зрения и увеличении СОЭ. По мнению большинства исследователей, ВА не влияет на продолжительность жизни. К серьезным осложнениям относят слепоту.

При поражении крупных артериальных стволов и аорты возможны инфаркт миокарда, расслаивающая аневризма аорты.

**Клинические варианты височного артериита.** В. Е. Malvall и соавт. (1978) выделяют 4 варианта ВА: 1) локализованный (19%); 2) ПМР (49%); 3) сочетание ВА и полимиалгии (25%); 4) лихорадка без признаков поражения краниальных сосудов и мышц.

Симптоматика ВА изложена выше.

Диагностические критерии полимиалгии: 1) боль и скованность мышц плечевого и тазового пояса; 2) отсутствие мышечной слабости; 3) утренняя скованность; 4) отсутствие признаков полиартрита; 5) возраст старше 60 лет; 6) увеличение СОЭ более 50 мм/ч; 7) эффективность кортикостероидной терапии.

Среди заболевших преобладают женщины (1,7:1). Мышцы поражаются симметрично, однако на ранних стадиях возможно преобладание миалгий на одной стороне. Сопутствующие синовиты крупных суставов не приводят к деформации и эрозивному артриту. Наряду с увеличением СОЭ характерны лихорадка, нормохромная анемия. Ограничение движений связано с выраженными миалгиями, атрофия мышц не развивается.

При электромиографии, биопсии мышц и синовиальной оболочки суставов находят отек и неспецифическое воспаление мышечных волокон.

Продолжительность болезни от 6 мес до 14 лет, чаще 1—3 года. В пользу иммунокомплексного патогенеза ПМР свидетельствуют обнаружение НВsAg в крови и отложение иммунных комплексов с НВsAg в мышцах.

Развитие ПМР тесным образом связывают с ВА. Этот факт подтверждается клиническими и морфологическими исследованиями. В половине случаев ВА сочетается с ПМР, в то время как при гистологическом исследовании височных артерий более чем у половины больных ПМР имеется типичная картина гигантоклеточного артериита. Течение ВА, сочетающегося с ПМР, мягче, в том числе более редки сосудистые осложнения и потеря зрения.

С современных позиций ВА и ПМР рассматривают как варианты одного заболевания.

Наиболее сложны для диагностики случаи, когда болезнь развивается без поражения краниальных артерий и мышц. Основными симптомами являются лихорадка, обильное потоотделение ночью, повышение СОЭ, слабость, похудание. Некоторые авторы с диагностической целью в подобных ситуациях у лиц старше 60 лет рекомендуют биопсию височной артерии.

Помимо перечисленных 4 вариантов ВА, J. Cherry и J. Pease (1980) предлагают выделять еще необычные варианты болезни, которые протекают с психическими расстройствами; без головной боли; с нормальной СОЭ. У пожилых людей депрессия, атаксия, галлюцинации могут быть первыми и ведущими симптомами ВА. У подобных больных необходимо обращать внимание на повышение температуры тела, увеличение СОЭ, анемию. Иногда ведущей жалобой становится головная боль, мышечная боль и скованность редки.

Отсутствие головной боли отмечается у больных с ПМР и не исключает диагноза ВА.

**Лабораторные данные.** СОЭ повышается до 50—70 мм/ч практически у всех больных. Этот признак настолько типичен, что является одним из основных диагностических критериев ВА.

Анемия (нормохромная или гипохромная) имеется у большинства больных.

Лейкоцитоз встречается у 40% больных.

Диспротеинемия с гипоальбуминемией и повышением уровня  $\alpha_2$ -глобулинов типична для острой фазы болезни, реже отмечается гипергаммаглобулинемия.

Тромбоцитоз определяется у 1/3 больных. Значительно реже встречается эозинофилия. В отдельных случаях обнаруживают РФ или антитела к ДНК в низком титре.

При поражении печени повышается уровень аминотрансфераз и щелочной фосфатазы.

Основные критерии активности процесса при ВА: лихорадка, увеличение СОЭ, Диспротеинемия с  $\alpha_2$ -глобулинами.

**Диагноз.** В типичных случаях диагноз ВА прост. Прежде всего он основывается на клинических симптомах болезни, основными из которых следует считать:

1. Развитие болезни у лиц старше 50 лет (преимущественно у женщин).
2. Повышение температуры, обильное потоотделение ночью, анорексия, похудание, возникающие после перенесенной респираторной инфекции.
3. Типична головная боль, преимущественно ночью, в области висков, темени с усилением при жевании, разговоре.
4. Уплотнение, гиперемия и резкая болезненность при пальпации височных, теменных, затылочных или лицевых артерий; отсутствие пульсации в области височных артерий с одной или двух сторон. Гиперестезия кожи, болезненные плотные узелки, определяемые при пальпации волосистой части головы.
5. Снижение зрения вплоть до слепоты через 2—4 нед после появления первых признаков болезни.
6. Боль в мышцах и скованность в области плечевого и тазового пояса.
7. Повышение СОЭ более 50 мм/ч. В редких случаях СОЭ при ВА не увеличивается, однако имеются другие типичные признаки болезни (головная боль, боль при жевании, поражение височных артерий, нарушение зрения). При наличии типичных клинических симптомов и нормальной СОЭ диагноз ВА исключить нельзя.
8. Хорошие результаты лечения кортикостероидами.

К более редким признакам болезни относятся:

1. Поражение крупных артерий, аорты и отходящих от нее ветвей (асимметрия пульса и АД, симптом перемежающейся хромоты, систолический шум над сосудами, аневризма аорты, инфаркт миокарда, недостаточность клапана аорты, поражение почек, «брюшная жаба»).
2. Нервно-психические расстройства с развитием депрессии, галлюцинаций, деменции; нарушение мозгового кровообращения.

Некоторые авторы предлагают свои критерии диагностики ВА. Так, В. Е. Malmvall (1978) считает, что при отсутствии гистологического подтверждения диагноза ВА достоверен в том случае, если: 1) имеются лихорадка и боль в проксимальных мышцах более 2 нед без артрита; 2) увеличена СОЭ, повышен уровень  $\alpha_2$ -глобулинов и (или) фибриногена; 3) отсутствуют клинические, рентгенологические и лабораторные признаки инфекции, злокачественного новообразования или другого системного заболевания; 4) получены хорошие результаты при назначении кортикостероидов.

J. Cherry и соавт. (1980) полагают, что основополагающими моментами в диагностике ВА являются положительный результат биопсии или классические признаки ВА (увеличение СОЭ, интенсивная головная боль, ПМР, воспаление сосудов, нарушение зрения или слепота), включая ответ на стероидную терапию.

Из дополнительных методов диагностики ВА основное значение имеют биопсия височной артерии и ангиография.

Биопсия височной артерии предложена В. Horton в 1932 г. В случае преобладания системных проявлений биопсия височной артерии имеет меньший смысл. Биопсия других краниальных артерий используется реже. Процедура проста, проводится под местной анестезией и практически не дает осложнений. Типичная картина гранулематозного ангиита с гигантскими клетками при гистологическом исследовании подтверждает клинический диагноз. Однако в связи с сегментарным характером поражения только у половины больных ВА результаты исследования оказываются положительными. Большинство авторов полагают, что отрицательные результаты биопсии при типичной клинической симптоматике не противоречат диагнозу ВА.

Некоторые авторы предлагают при отрицательном результате биопсии делать более глубокий разрез или биопсию противоположной артерии. Подобные предложения вряд ли следует считать целесообразными, поскольку ведущей в диагностике является клиническая симптоматика.

Диагностическую помощь оказывает сфигмография височных и сонных артерий, окклюзия которых приводит к снижению и деформации волн кривой сфигмограммы.

Термография лица в инфракрасном спектре позволяет выявить снижение температуры и термоасимметрию. Метод прост и безвреден.

Реовазография сонных, позвоночных и височных артерий помогает установить асимметрию и нарушение кровотока по артериям.

Допплерография позволяет определить пульсацию артерий, направление и скорость кровотока, уровень АД на верхних конечностях, кровотоков по сонным, височным, позвоночным и глазничным артериям.

Ангиография с учетом сложности и небезопасности метода используется лишь в диагностически трудных случаях и у больных с поражениями крупных артерий и аорты. При ангиографии определяют чередование участков стеноза и нормального калибра артерий, часто находят расширение нисходящей дуги аорты. Сужение и окклюзия наружной сонной артерии и ее ветвей при ангиографии имеют диагностическую ценность при дифференциации с атеросклерозом, так как эти сосуды при нем не поражаются.

**Дифференциальный диагноз** проводят с инфекционными болезнями; опухолями; неспецифическим аортоартериитом; экстра- и интракраниальными заболеваниями, сопровождающимися головной болью, нарушением зрения различной этиологии.

Типичные клинические признаки ВА — лихорадка, похудание, повышение СОЭ, анемия у лиц пожилого возраста требуют дифференциации в первую очередь с опухолями и инфекцией.

Для исключения злокачественной опухоли (чаще рака паренхимы почки, толстой кишки, поджелудочной железы), протекающей с лихорадочным синдромом, необходимо клиническое обследование, которое должно включать: 1) повторные исследования кала и осадка мочи для выявления скрытого кишечного кровотечения и микрогематурии; 2) рентгенологическое исследование грудной клетки, желудка и толстой кишки; 3) экскреторную урографию; 4) повторное исследование мазков крови и костномозгового пунктата; 5) ультразвуковое исследование и компьютерную томографию органов брюшной полости.

При подозрении на инфекцию (тифо-паратифозная группа, менингит) проводят бактериологическое и серологическое исследование.

В связи с нередким при ВА поражением крупных артерий, аорты и ее ветвей, а также идентичной гистологической картины должен проводиться дифференциальный диагноз с болезнью Такаюсу. Обращают внимание на возраст больных (молодые девушки при неспецифическом аортоартериите), значительно более частое развитие реноваскулярной гипертонии и более распространенное поражение артерий при неспецифическом аортоартериите по сравнению с ВА. Дифференциальный диагноз этих болезней представлен в табл. 10.

Дифференцировать ВА следует от заболеваний, основным симптомом которых является головная боль. Из внечерепных процессов это прежде всего невралгии, заболевания околоносовых пазух, поражение шейного отдела позвоночника.

**Таблица 10. Дифференциальный диагноз гигантоклеточных артериитов (по А. S. Fauci, В. F. Haynes, P. Katz, 1978)**

Показатель	Височный артериит	Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаюсу)
Возраст, пол	Старше 50 лет, преимущественно женщины	Девочки и молодые женщины (чаще в странах Азии и Южной Америки)
Локализация поражения сосудов	Ветви сонной артерии (височные), системный артериит средних и крупных артерий	Крупные и средние артерии, преимущественно дуги аорты и ее ветвей, легочные артерии
Гистологическая характеристика	Панартериит, инфильтраты из мононуклеарных клеток, гигантские клетки; фрагментация внутренней эластичной мембраны, пролиферация интимы	Панартериит, инфильтраты из мононуклеарных клеток, пролиферация и фиброз интимы, рубцевание средней оболочки; фрагментация и дегенерация эластичной мембраны
Клинические проявления	Классический симптомокомплекс: лихорадка, анемия, увеличение СОЭ, головная боль, частое сочетание с ревматической полимиалгией	Генерализованное системное заболевание; местные признаки в зависимости от локализации поражения
Осложнения	Слепота	Сердечная недостаточность, цереброваскулярные нарушения и др. в зависимости от локализации поражения
Подтверждение диагноза	Биопсия височной артерии, ангиография	Ангиография, биопсия сосуда (в случае операции)

Невралгия тройничного нерва развивается у лиц пожилого возраста, для нее характерна дергающая, стреляющая боль, чаще односторонняя. Боль усиливается при разговоре, жевании, причесывании; повышение температуры тела и увеличение СОЭ не типичны. В отличие от ВА боль имеет приступообразный характер; височные, теменные сосуды не изменены, пульсация их не снижена.

При воспалении околоносовых пазух помимо головной боли больные жалуются на слизисто-гнойные выделения из носа, преимущественно с одной стороны; температура тела чаще бывает субфебрильной,

СОЭ повышена незначительно. Диагноз облегчается при проведении рентгенографии околоносовых пазух; пункции пазух.

Остеохондроз шейного отдела позвоночника встречается у лиц старше 45 лет, характеризуется головной болью в области затылка, преимущественно утром. Отсутствуют признаки воспаления, болезнь развивается постепенно, сосуды головы и лица не изменены.

К внутричерепным процессам, протекающим с головной болью и требующим дифференциации с ВА, относятся, прежде всего опухоли головного мозга. Головная боль появляется при быстро растущих опухолях и обусловлена сдавлением и отеком мозга.

В связи с повышением внутричерепного давления изменяется глазное дно в виде застойного диска зрительного нерва. При опухолях мозга отмечают нарушения зрения, слуха, психики. Перечисленные выше симптомы наблюдаются при ВА и требуют проведения дифференциального диагноза.

С целью дифференциального диагноза застойного диска и изменения зрительного нерва, связанного с ишемией при ВА, исследуют остроту зрения, которая при застойном диске может оставаться длительное время ненарушенной и ухудшается только при хронических формах с переходом в атрофию. При ВА зрение ухудшается очень быстро и слепота может развиваться в течение 5—7 дней. Несомненно, важное значение следует придавать клиническим особенностям ВА. Для исключения опухоли мозга необходимо тщательное неврологическое обследование.

Глаукома может развиваться остро, проявляется сильнейшей болью в глазу и головной болью, ослаблением зрения. В отличие от ВА отсутствуют общие симптомы и признаки поражения сосудов. Основное значение в дифференциальной диагностике имеют офтальмологическое исследование и измерение внутриглазного давления.

Из более редких состояний, с которыми следует дифференцировать ВА, нужно отметить вазомоторную головную боль, обусловленную нарушением баланса гистамина, — так называемую гистаминовую головную боль. Страдают преимущественно мужчины старше 50 лет, у которых появляется ночная головная боль, локализующаяся в области виска с одной стороны. Ветви височной артерии чувствительны при пальпации, иногда набухшие, глаз на соответствующей стороне

## **ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ ТРОМБАНГИИТ**

Тромбангиит облитерирующий (ТАО) — обструктивный васкулит средних и мелких артерий и вен конечностей. Болеют им преимущественно курящие мужчины.

F. Winiwarter в 1879 г. впервые опубликовал работу о морфологических изменениях сосудов при спонтанной гангрене. Подробное клиническое описание болезни дано L. Vuerger в 1908 г. Поскольку автор считал первичным тромбоз сосуда с последующей реакцией сосудистой стенки, болезнь получила название облитерирующего ангиита. В литературе известны и другие названия ее — облитерирующий эндартериит, болезнь Бюргера, болезнь Винивартера — Бюргера.

Ни одно заболевание из группы СВ не подвергалось столь длительному обсуждению в плане возможности выделения его как нозологической формы. Долго существовала точка зрения, что болезнь Бюргера нельзя рассматривать как самостоятельную болезнь, поскольку невозможно отличить ишемические изменения у молодых людей от атеросклероза. Из-за отсутствия доказанных этиологических, клинических и патоморфологических различий между ТАО, атеросклерозом, тромбозом артерий отдельные авторы отвергали нозологическую самостоятельность тромбангиита [Wessler S., 1960]. В последующие годы исследования по иммунологии и иммуноморфологии сосудистых повреждений позволили четко отграничить ТАО от атеросклероза и отнести его к СВ.

**Этиология.** Среди причин, приводящих к развитию ТАО, в первую очередь выделяют курение табака. Предполагается аллергическое действие некоторых углеродных продуктов курения на сосудистую стенку, а также влияние табака на свертывающую систему крови. К другим возможным причинам относят вирусную, грибковую инфекцию и пищевой дисбаланс. Развитию болезни могут способствовать охлаждение, отморожение, травма.

ТАО — болезнь относительно редкая, частота ее 1:10 000, тогда как при облитерирующем эндартериите — 3,6:1000.

Болеют ТАО преимущественно мужчины, соотношение мужчин и женщин, заболевших ТАО, составляет 9:1, некоторые авторы отмечают еще более низкую заболеваемость женщин—1,1% (на 4161 обследованных) [Cutler E. L. et al., 1959].

Первые признаки болезни появляются обычно в возрасте 20—40 лет.

**Патогенез и патоморфология.** В последние годы обсуждается два возможных патогенетических механизма ТАО. В первом случае предполагается аутоиммунный характер поражения сосудов. Предпосылкой к этому служит обнаружение антител к эластичному слою сосудов, выявленных методом пассивной гемагглютинации у больных ТАО, и отсутствие таковых при атеросклерозе, тромбозе и воспалительных заболеваниях сосудов другого генеза [Gulati S. M., 1982].

Иммунопатологический генез болезни подтверждается также увеличением содержания иммуноглобулинов в сыворотке (особенно IgA) у 50% обследованных. Органоспецифические аутоантитела получены и в пораженных сосудах; неорганоспецифические антитела (антиядерные) обнаружены в сыворотке крови больных.

Другой возможный путь поражения сосудов — воздействие экзогенного антигена (продукты курения, инфекция) как аллергена с последующим образованием биологически активных иммунных комплексов с С3, IgG и IgM и фиксация их субэндотелиально. Экзогенный антиген (или индуцированный никотином антиген) способствует образованию антител к иммунным комплексам, что приводит к активации системы комплемента и развитию местного воспаления. Известное значение в патогенезе сосудистых повреждений при ТАО имеет нарушение гемокоагуляции с наклонностью к тромбообразованию.

Рассматриваются и генетические факторы, предрасполагающие к развитию ТАО, о чем свидетельствует преимущественное заболевание в странах Азии; более частое обнаружение HLA-A9, HLA-B5 и HLA-B12 при сравнении с контрольной группой.

Морфологические изменения касаются средних и мелких артерий и вен с последующей окклюзией сосуда. Наблюдается два типа морфологических изменений: продуктивный эндovasкулит и деструктивно-продуктивный тромбоваскулит, протекающий более злокачественно.

Артерииты внутренних органов и нервной системы наблюдаются преимущественно в экстраорганных артериях мышечно-эластического типа в виде эндартериита и тромбоартериита.

**Клинические симптомы.** Болезнь начинается чаще постепенно, в 40% случаев — с поражения нижних конечностей в виде похолодания, боли, язв или инфицирования пальцев ноги. У 25% больных первым симптомом служит мигрирующий флебит, у 5% — ишемия верхних конечностей. Иногда болезнь дебютирует стенокардией или инфарктом миокарда.

Лихорадка, похудание, миалгии и артралгии обычно отсутствуют.

*Поражение периферических артерий.* Чаще поражаются артерии нижних конечностей — проксимальные и дистальные отделы подколенной артерии.

Больные жалуются на похолодание ног и боль в конечностях. Ведущий симптом — перемежающаяся хромота, т. е. появление боли при ходьбе с исчезновением через 1—2 мин при стоянии. У 75% больных при поражении периферических сосудов перемежающаяся хромота — первый симптом болезни. Характерна боль в икроножных мышцах, реже в области лодыжек и бедер. Иногда больные жалуются на ощущение утомления в голених. Боль особенно интенсивна в начале ходьбы, иногда усиливается в холодную погоду. В далеко зашедших случаях боль возникает не только при физической нагрузке, но и в покое, чаще в горизонтальном положении. При подъеме на лестницу или в гору боль возникает значительно быстрее.

На поздних стадиях присоединяются изъязвление и гангрена. Боль становится продолжительнее и только изредка имеет пароксизмальный характер, усиливается от тепла.

Цвет кожи на начальных стадиях не изменен. При высоко поднятой конечности появляется бледность, которая длительно сохраняется при переводе ноги в горизонтальное положение. При опускании ноги появляется цианоз. Смена бледности, цианоза и покраснения при различном положении конечности помогает исключить воспаление, при котором кожа не меняет окраски в зависимости от положения.

Изъязвления при ишемии конечности обычно глубокие, с сопутствующим воспалением на дне и в окружности язвы. Отеки в области лодыжек появляются чаще в связи с поражением вен или при воспалительных процессах.

Гангрена развивается медленно. Боль в ногах настолько интенсивна, что не дает покоя больным ни днем, ни ночью. Спонтанная ампутация происходит редко. В отличие от атеросклероза частота развития гангрены при ТАО ниже: если симптомы ишемии имеются у 80%, гангрена развивается лишь у 10—37% больных.

Необходимо обращать внимание на пульсацию артерий, которую обычно исследуют на тыльной поверхности стопы ниже внутреннего мыщелка (задняя берцовая артерия); в подколенной ямке (подколенная артерия) и в паховой области над паупартовой связкой (бедренная артерия).

Имеет значение асимметрия пульса на конечностях. Осциллографическое исследование подтверждает ишемию конечностей.

Реовазография, плетизмография помогают зарегистрировать снижение магистрального кровотока на нижних конечностях. Проба с нитроглицерином позволяет оценить функциональное состояние дистального русла.

С помощью ультразвуковых методов исследования определяют проходимость артерий, АД и скорость кровотока.

Измерение кожной температуры выявляет различия при преимущественно одностороннем поражении. Эти исследования помогают судить лишь о степени нарушения кровоснабжения, но не имеют значения для диагноза.

При ТАО поражение не ограничивается одной артерией, а захватывает всю артериальную систему. Приблизительно у трети больных поражаются сосуды верхних конечностей. Типичны боль в руках, похолодание, цианоз, кожные эрозии и язвы. Часто ослаблена и исчезает пульсация на лучевой и локтевой артериях. Иногда изменения ограничиваются сосудами верхних конечностей без поражения артерий ног.

Гангрена верхних конечностей развивается реже, чем нижних (у 12—15% заболевших).

ТАО с поражением периферических сосудов протекает медленно, с длительными ремиссиями и имеет, как правило, благоприятный прогноз.

*Синдром Рейно* наблюдается у 34—57% больных ТАО, чаще — у женщин. Характерны приступообразные спазмы сосудов верхних конечностей, сопровождающиеся побелением и похолоданием пальцев. В промежутках между приступами кисти цианотичны. Типичен гипергидроз ладоней как признак нарушения симпатической регуляции. Появление синдрома Рейно сближает ТАО с такими болезнями, как склеродермия и системная красная волчанка.

*Мигрирующий флебит* (обычно рецидивирующий) встречается у 60% больных. Поражаются преимущественно мелкие поверхностные вены на руках и ногах. Больные жалуются чаще на локальную боль. Кожа над пораженным участком гиперемирована, в выраженных случаях развиваются рожистоподобные изменения. Вены при пальпации довольно плотны, чувствительны к давлению.

Для ТАО обычны мигрирующие флебиты с эпизодами окклюзии поверхностных вен. Флебит может быть первым признаком болезни.

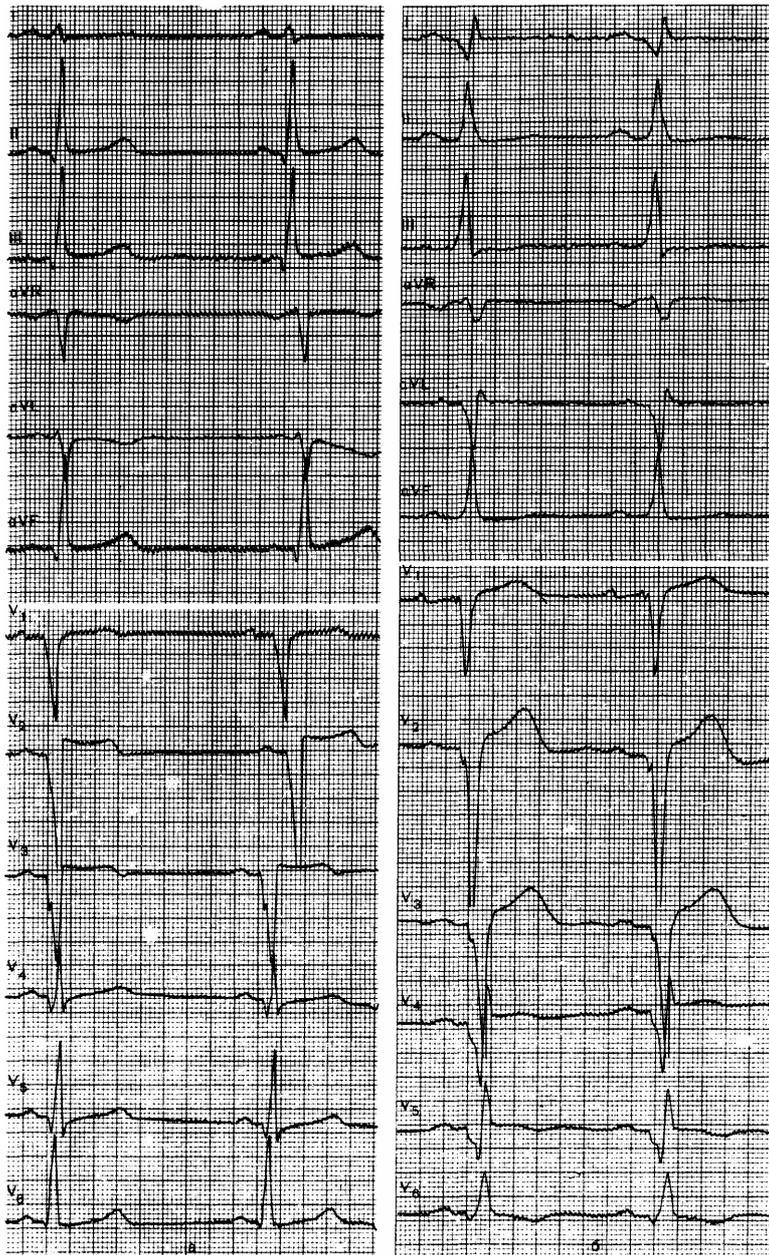
Артериальные тромбозы с внезапной резкой болью в конечностях, бледностью, похолоданием при ТАО редки, они более характерны для атеросклероза.

*Поражение сосудов сердца* — нередкое осложнение ТАО. Оно является результатом продуктивного или деструктивно-продуктивного артериита венечных сосудов с вторичным тромбообразованием. Клиническая картина зависит от остроты, темпов развития васкулита и возникших осложнений. При преобладании продуктивных явлений симптоматика напоминает стенозирующий атеросклероз коронарных сосудов. Основным клиническим признаком становится стенокардия, рефрактерная к нитратам. На ЭКГ — проходящие изменения в виде инверсии зубца *T* и снижения сегмента *ST*.

При изолированном поражении коронарных артерий диагноз сложен. Инфаркт миокарда в молодом возрасте (20—30 лет) требует проведения дифференциального диагноза с ТАО.

При медленном прогрессировании коронарита наблюдается безболевого инфаркт миокарда; однако обычно отмечаются предшествующие приступы стенокардии. В связи с плохим развитием коллатералей в молодом возрасте чаще возникают обширные некрозы миокарда. При трансмуральном инфаркте нередко формируется аневризма сердца, которая может осложниться недостаточностью кровообращения, тромбоэмболиями и тромбозами в различные органы. На рис. 19 и 20 приведены ЭКГ и реовазограмма больного 22 лет, страдающего тромбангиитом Бюргера с поражением сердца и периферических сосудов.

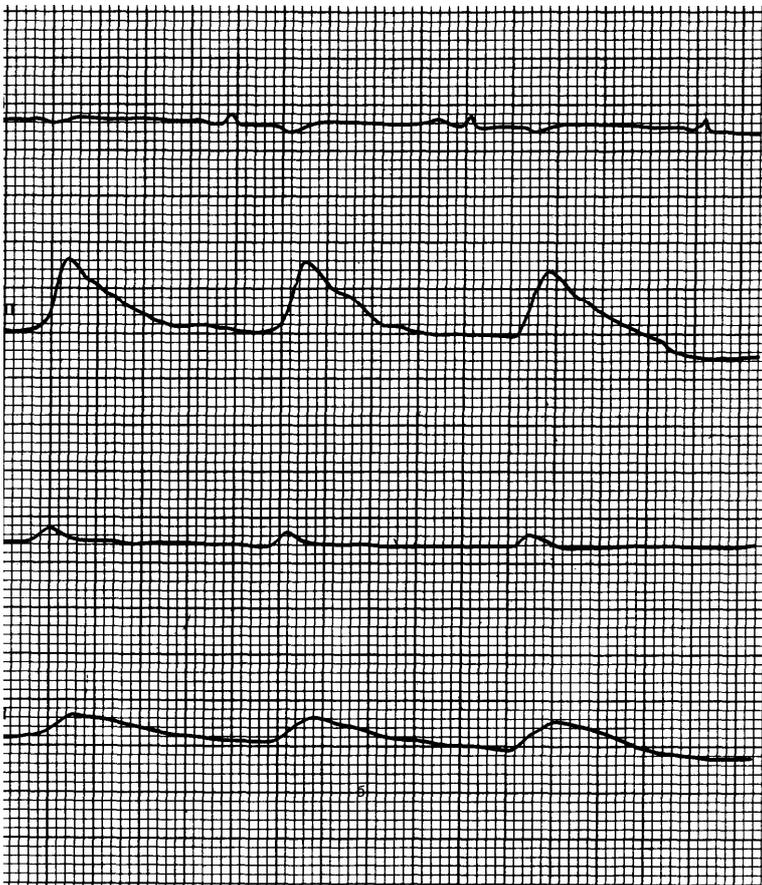
Из 18 наблюдаемых нами больных ТАО (все мужчины) у 10 были признаки поражения венечных артерий. Средний возраст больных — 24 года.



**Рис. 19.** ЭКГ больного К., 22 лет. Тромбангит Бюргера. Крупноочаговые рубцовые изменения в переднесепальной области (а) с отрицательной динамикой и образованием аневризмы сердца через 14 мес (б).



Рис. 20. Реовазография того же больного. Снижение пульсового кровенаполнения в области голени (а) и стоп (б), больше справа.



Несмотря на молодой возраст, у отдельных больных отмечена умеренная липидемия, что объясняется ранним присоединением атеросклеротических изменений; повышения АД не отмечено ни у одного больного.

Следующее наблюдение иллюстрирует тяжелое поражение сердца при ТАО.

Больной С., 28 лет, геолог. Считает себя больным около года, когда появилась боль в икроножных мышцах при ходьбе. Немного позже стал отмечать боль сжимающего характера за грудиной, одышку. При обследовании на ЭКГ обнаружены рубцовые изменения миокарда, признаки недостаточности кровообращения. Поскольку в этот период у больного была повышена температура тела, отмечалось увеличение СОЭ, признаки поражения сердца расценили как коронарит. Больному назначили глюкокортикостероиды, однако состояние его не улучшилось.

При обследовании в клинике состояние средней тяжести, ослаблена пульсация на тыльных артериях стопы и подколенной, больше справа. Сердце расширено влево на 3 см, тоны приглушены, выслушивается систолический шум на всех точках. АД 80/40 мм рт. ст. Печень увеличена, размеры ее 14/5—11—8 см. Голени и стопы пастозны. На ЭКГ отклонение электрической оси сердца влево, очаговые изменения в области передней и боковой стенок левого желудочка с образованием аневризмы, резко выраженные изменения миокарда.

Несмотря на проводимую терапию, состояние больного продолжало ухудшаться: нарастали признаки сердечной недостаточности, осложнившиеся тромбозом легкого в виде повторных инфарктов легких, почек, селезенки. Смерть наступила через 15 мес от начала заболевания от легочного кровотечения в связи с нагноившимся инфарктом легкого.

На вскрытии — хроническая аневризма левого желудочка в области передней стенки, рубец в заднебоковой стенке, занимающий нижние Уз до верхушки; тромб в полости левого желудочка. При гистологическом исследовании коронарных сосудов — эндо- и периваскулит *vasa vasorum* в области устья левой коронарной артерии; при окраске на эластин — неравномерное распределение эластических волокон, очаги эластолиза, разрушение эластической мембраны.

Таким образом, клиническая картина болезни с избирательным поражением периферических сосудов и коронарных артерий у молодого мужчины не исключала тромбангиита Бюргера. Тяжесть болезни была обусловлена поражением сердца с развитием постинфарктной хронической аневризмы, тромбозом эндокардита, осложнившегося тромбозом легкого. Гистологические изменения подтвердили диагноз ТАО.

*Поражение желудочно-кишечного тракта* обусловлено васкулитом сосудов брыжейки и вторичной ишемией органов брюшной полости. Основным симптомом — боль, достигающая большей интенсивности при тромбозе сосудов брыжейки. В зависимости от локализации боль может быть в верхнем или среднем отделе живота, но чаще имеет разлитой характер. Вначале живот хотя и напряжен, но доступен пальпации, без выраженных симптомов раздражения брюшины. Позднее в клинической картине преобладают признаки гангрены кишечника, сопровождающиеся лейкоцитозом, повышением температуры тела, раздражением брюшины, атонией кишечника.

Могут наблюдаться симптомы, обусловленные длительной ишемией, — упорная боль в животе, возникающая на высоте пищеварения, не снимающаяся спазмолитиками; иногда диарея, потеря аппетита, тошнота.

В связи с длительным болевым синдромом больные выглядят измученными, резко истощенными; кратковременное облегчение им приносят лишь инъекции наркотиков.

Реже развивается тромбоз мезентериальных вен, при котором боль нарастает более постепенно, чем при артериальном тромбозе. Симптомы некроза кишечника выступают на первый план спустя несколько дней.

Сосуды желудка, поджелудочной железы и печени поражаются редко. Отмечаются симптомы гастрита, острой язвы желудка, панкреатита.

*Поражение ЦНС* — следствие васкулита средних и мелких артерий и вен. Частота церебральных расстройств колеблется от 2 до 30%. Клинические признаки церебрального васкулита разнообразны и зависят от распространенности и локализации сосудистых повреждений. Возникают головокружение, парестезии, интермиттирующие гемиплегии, афазия, нарушение зрения.

При тромботических осложнениях развиваются психические расстройства вплоть до деменции.

У 40% больных с васкулитом ЦНС наблюдаются симптомы поражения черепных нервов, моно- или гемиплегия, спастические нарушения. В типичных случаях чередуются очаговые и диффузные поражения ЦНС.

Изменения других органов и систем при ТАО отмечаются значительно реже.

Иногда поражаются *сосуды сетчатки* или других оболочек органа зрения, что приводит к выпадению полей зрения или снижению его остроты.

**Клинические варианты болезни.** Различают 3 клинические формы ТАО: периферическую, висцеральную и смешанную.

Для *периферической формы* ТАО характерно поражение периферических артерий рук и ног с симптомом перемежающейся хромоты, некрозом дистальных отделов конечностей вплоть до развития гангрены паль-

цев; типичен мигрирующий флебит. Болезнь течет длительно с многолетними ремиссиями, но с тенденцией к прогрессированию. Прогноз для жизни благоприятный.

*Висцеральная форма* встречается в 25% случаев, протекает с васкулитом венечных, абдоминальных и церебральных сосудов. Может быть изолированное поражение одного органа или системы или их сочетание. Изменения периферических сосудов не выражены, больные не предъявляют жалоб на боль в конечностях, однако при более тщательном обследовании, в том числе инструментальном, удается определить асимметрию пульса на руках или ногах, найти указание на перенесенный флебит. Из висцеральных поражений на первом месте стоит коронарит с развитием тяжелых форм инфаркта миокарда, который и определяет в большинстве случаев прогноз болезни в целом.

*Смешанная форма* наблюдается у большинства больных ТАО. Для нее типично сочетанное поражение периферических и коронарных, абдоминальных и церебральных сосудов. Характер течения и прогноз зависят от тяжести органных и церебральных нарушений.

У женщин ТАО редок. Обычно заболевают курящие женщины. Клинические симптомы ТАО не отличаются от таковых у мужчин, однако отмечено более мягкое течение, позволяющее избежать ампутации и ограничиться симпатэктомией у большинства заболевших. Отличительным признаком является также более частое (до 50%) развитие синдрома Рейно у женщин.

**Лабораторные тесты** воспаления для ТАО мало характерны. Только у отдельных больных с висцеральными формами болезни наблюдают повышение СОЭ, лейкоцитоз, диспротеинемию.

**Диагноз** ТАО устанавливают на основании клинических, ангиографических и гистологических данных.

С помощью артериографии обнаруживают сегментарное поражение мелких и средних артерий ног и рук. Наиболее изменены артерии стопы. Локтевая и особенно лучевая артерии извиты, сужены, иногда отмечается реканализация тромба. Дистальные сосуды имеют «обрубленный» вид, развиваются множественные мелкие коллатерали, напоминающие корень растения. Характерно резкое симметричное сужение сосудов. Интима сосуда гладкая, просвет сужен равномерно. Изменения никогда не распространяются на аорту и бедренную артерию.

При гистологическом исследовании сосудов, полученных путем некрэктомии, различают ранние (начальные) и поздние изменения. Для ранних изменений характерна картина васкулита с фибриноидным некрозом, инфильтрацией интимы клеточными элементами и тромбозом; содружественное поражение вен подтверждает диагноз. Выявление органоспецифических антител в стенке поврежденных сосудов при иммунофлюоресцентном исследовании способствует диагностике ТАО. В поздних стадиях присоединяются атеросклеротические изменения, в связи с чем гистологическое исследование становится мало информативным.

Биопсия мышцы при ТАО нецелесообразна, так как она отражает лишь степень ишемии, а не характер сосудистых изменений.

При висцеральных формах болезни выделяют коронарный синдром у лиц молодого возраста. Установление диагноза коронарита имеет определенное значение для лечения и прогноза болезни. Важно у всех больных в возрасте до 30 лет с тяжелой стенокардией или трансмуральным инфарктом миокарда выявить возможные нарушения периферического кровообращения.

Для этого, помимо уточнения анамнеза (боль в икроножных мышцах при ходьбе, мигрирующий флебит), следует определить пульсацию всех периферических сосудов, а при обнаружении патологии провести инструментальное исследование. Необходимо принимать во внимание наличие в анамнезе артрита (или артралгии), повышение температуры тела, СОЭ, сопутствующие лейкоцитоз, диспротеинемию.

Абдоминальный синдром, как правило, сочетается с поражением периферических и венечных сосудов, церебральными расстройствами.

Для поражения ЦНС при ТАО характерно сочетание транзиторных неврологических нарушений в виде моно-или гемиплегии, расстройств зрения, психики, афазии с сосудистыми окклюзиями в течение длительного периода у мужчины молодого возраста.

**Дифференциальный диагноз.** ТАО дифференцируют от сосудистых поражений (артериальных и венозных) при других заболеваниях.

Мигрирующий флебит, встречающийся более чем у 50% больных ТАО, необходимо дифференцировать от подобных изменений вен при опухолях. Описанный более 100 лет назад А. Trousseau как неспецифический синдром при опухолях, мигрирующий флебит встречается в 1/3 случаев рака тела и хвоста поджелудочной железы;

при раке желудка, легкого, желчного пузыря, предстательной железы. И при ТАО, и при опухоли мигрирующий флебит предшествует клиническим симптомам основного заболевания. Флебиты развиваются у 2—3% больных с опухолями. Осложнением флебита могут быть повторные инфаркты легкого.

Рецидивирующий флебит поверхностных вен, особенно у лиц среднего и пожилого возраста, требует тщательного обследования больного, прежде всего с целью исключения опухоли.

Мы наблюдали 5 больных мигрирующим флебитом, направленных с диагнозом ТАО. При целенаправленном обследовании у 2 больных диагностирован рак поджелудочной железы, у 2 — рак легкого и у одного — рак желудка.

Представляет клинический интерес наблюдение 19-летнего юноши с рецидивирующим тромбозом и повторными инфарктами легких, которому были назначены высокие дозы глюкокортикостероидов по поводу предполагавшегося системного васкулита. Высказанное предположение об опухоли легкого было подтверждено при патологоанатомическом исследовании.

Больным мигрирующим флебитом необходимо проводить рентгенологическое исследование легких и желудочно-кишечного тракта; ультразвуковое исследование и компьютерную томографию органов брюшной полости.

Ишемии конечностей с гангреной следует дифференцировать от атеросклероза, других васкулитов (узелковый периартериит), ревматоидного артрита; тромбозов осложненных.

Атеросклероз периферических сосудов развивается преимущественно у лиц старше 45 лет, особенно часто у больных с сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Как и при тромбангите, типична перемежающаяся хромота; в отличие от ТАО сосуды верхних конечностей при атеросклерозе не поражаются. При обследовании больных атеросклерозом следует обращать внимание на локализацию поражения и ослабление пульсации не только на артериях стопы и в подколенной ямке, но и на бедренной артерии. Систолический шум может выслушиваться в месте проекции брюшной аорты и над подвздошными артериями. При рентгенологическом исследовании отмечают признаки атеросклероза аорты (уплотнение и удлинение), а также кальциноз крупных артерий. Исследование сыворотки крови у большинства больных указывает на гиперлипидемию.

При атеросклерозе гангрена развивается чаще, чем при ТАО. Для атеросклероза характерна гангрена конечности, некрозы пальцев редки.

При ангиографии обнаруживают преимущественное поражение крупных артериальных стволов нижних конечностей. Характер поражения сосудов диффузный, а не сегментарный, как при ТАО. Артерии имеют «изъеденные» контуры в связи с атеросклеротическими бляшками; коллатерали развиты слабо.

Дифференциация ТАО от атеросклероза представлена в табл. 11.

**Таблица 11. Дифференциальный диагноз между облитерирующим тромбангитом и атеросклерозом**

Признак	Облитерирующий тромбангит	Атеросклероз
Возраст заболевшего	До 45 лет	Старше 45 лет
Пол	Мужчины	Чаще мужчины
Способствующие факторы	Курение	Сахарный диабет, артериальная гипертензия
Калибр пораженных сосудов	Мелкие и средние артерии	Крупные и средние артерии
Сопутствующий тромбоз	Часто	Не встречается
Локализация поражения	Нижние и верхние конечности	Нижние конечности
Характер поражения	Ишемия и гангрена пальцев	Ишемия и гангрена нижних конечностей
Ангиографические признаки:		
Окклюзия	Сегментарная, симметричная	Диффузная, асимметричная
Локализация	Подколенные артерии, артерии стопы, кисти, лучевые артерии	Подвздошные, бедренные артерии
Атеросклеротические бляшки	Отсутствуют	Имеются
Коллатерали	Мелкие, «древовидные» в местах резкого сужения	Слабо выражены

Узелковый периартериит (тромбангитический вариант) протекает с нарушением периферического кровоснабжения и гангреной. Характерны для него узелки, ливедо, некрозы мягких тканей и слизистых оболочек, лихорадка, лейкоцитоз, выраженная диспротеинемия. В равной степени поражаются артерии верхних и нижних конечностей. Гангрена пальцев или конечности может развиваться при классическом узелковом периартериите с НВs-антигенемией, когда сосудистые повреждения обусловлены иммунокомплексной патологией. У подобных больных имеются другие характерные симптомы: высокая артериальная гипертензия, полиневрит.

Височный артериит иногда сопровождается поражением крупных артериальных стволов с ишемией конечности. Возраст больных, сопутствующие артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца сближают заболевание с ТАО. В дифференциальной диагностике имеют значение характерные для височного артериита симптомы: лихорадка, головная боль, повышение СОЭ, поражение глаз.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить и с тромбоемболическими осложнениями сосудов конечностей. Источником артериальных эмболий большого круга кровообращения чаще всего является сердце, поэтому необходимо исключить заболевание сердца с мерцанием предсердий, бактериальный эндокардит, стойкую сердечную недостаточность. Тромбоемболии отличаются внезапно возникшей сильной болью в области закупорки сосуда, бледностью и похолоданием конечности с последующим цианозом.

## ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ

Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна — Геноха, синдром Ослера, анафилактическая пурпура, капилляротоксикоз, атромбоцитопеническая пурпура, острая сосудистая пурпура и др.) — болезнь из группы гиперчувствительных васкулитов, протекающая с поражением микроциркуляторного русла и типичными изменениями кожи, суставов, желудочно-кишечного тракта и почек.

Длительно существовавший термин «капилляротоксикоз» не отражал патогенетической и морфологической сути болезни и по предложению Е. М. Тареева и В. А. Насоновой (1959) заменен на «геморрагический васкулит». J. L. Schonlein в 1837 г. описал заболевание, протекающее с геморрагическими высыпаниями на коже и поражением суставов. E. Henoch в 1868 г. дополнил клиническую картину характеристикой абдоминального синдрома в виде кишечной колики с кровотечением и нефритом. W. Osier (1914) рассматривал болезнь в рамках «экссудативной эритемы», предполагая тесную патогенетическую связь между сывороточной болезнью и геморрагическим васкулитом.

В нашей стране подробное изучение геморрагического васкулита начато с 50-х годов.

Геморрагический васкулит по частоте занимает первое место среди СВ. Болеют преимущественно молодые люди до 20 лет и дети, реже взрослые (одинаково часто мужчины и женщины).

Ведущий клинический синдром — кожные геморрагии — послужил основанием к включению болезни в группу геморрагических диатезов, представляющих собой заболевания, различные по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, особенностям коагуляционного, микроциркуляторного и тромбоцитарного гемостаза.

**Этиология.** Геморрагический васкулит — полиэтиологическое заболевание. Несомненна связь его с лекарственной аллергией и развитие после применения пенициллина, тетрациклина, сульфаниламидов. Отдельные авторы считают убедительным доказательством лекарственно-аллергической этиологии геморрагического васкулита рецидивы высыпаний после повторного приема лекарств (например, тиазидов, хинина, ацетилсалициловой кислоты).

Связь геморрагического васкулита с применением сывороток и вакцин подтверждается значительным увеличением заболеваний после введения массовой вакцинации, особенно в детском возрасте.

Описано развитие геморрагического васкулита на почве пищевой идиосинкразии к молоку, яйцам, фруктам, куриному мясу, землянике, злакам.

Укусы насекомых, холодовая аллергия также могут быть причиной геморрагического васкулита.

Травма (физическая, психическая), охлаждение, инсоляция рассматриваются как неспецифические воздействия, способствующие возникновению болезни.

Частое развитие геморрагического васкулита после стрептококковой инфекции, острых респираторных заболеваний позволяет некоторым авторам предполагать инфекционную этиологию болезни, однако отсутствие повышения титра противострептококковых антител, спонтанные рецидивы болезни, неэффективность антибактериальной терапии позволяют расценивать предшествующую инфекцию как разрешающий, а не причинный фактор геморрагического васкулита.

**Патогенез и патоморфология.** Основной патогенетический механизм геморрагического васкулита — образование ЦИК и отложение их в коже и внутренних органах.

Иммунные комплексы, часто обладающие криопреципитирующими свойствами, обнаруживают в сосудистой стенке, различных органах и тканях, в сыворотке крови у 50—60% больных, в сосудистых петлях и мезангии почечных клубочков у 96% больных. При этом в иммунных комплексах чаще всего выявляют IgA. Свойственную болезни Шенлейна — Геноха гиперпродукцию полимерного IgA с его накоплением в сыворотке крови и в ЦИК объясняют наличием аутоантител к IgA. С повышением уровня IgA в сыворотке крови связывают характерную для геморрагического васкулита активацию системы комплемента по альтернирующему пути. Хотя антиген, входящий в иммунные комплексы, не идентифицирован, а данные о прямой зависимости между уровнем ЦИК и клинической активностью геморрагического васкулита приводятся лишь в отдельных сообщениях, иммунокомплексный генез болезни не вызывает сомнения.

В патогенезе геморрагического васкулита, особенно его тяжелых форм, определенное место занимают нарушения микроциркуляции, связанные с внутрисосудистой гиперкоагуляцией. В иммунных комплексах часто выявляют фибриноген.

Сосудистая стенка при геморрагическом васкулите поражается в связи с воздействием иммунных комплексов и комплемента и отложением депозитов субэндотелиально и вокруг сосудов.

Известны три механизма, при которых иммунные комплексы или криоглобулины приводят к развитию васкулита: 1) продукция антител, направленных против эндотелия; 2) продукция неспецифических антител или комплексов, повреждающих стенку сосуда; 3) появление продуктов деградации антител или комплексов, повреждающих периваскулярные структуры и эндотелий, что приводит к усилению сосудистой проницаемости [Городецкий В. М., Рыжко В. В., 1984].

Наиболее тяжелые морфологические изменения возникают в артериолах, капиллярах и венах с развитием деструктивных и деструктивно-продуктивных микроваскулитов.

Микроваскулиты сопровождаются множественными микротромбозами, повышением сосудистой и тканевой проницаемости и выходом из крови плазменных белков и эритроцитов.

Микротромбозы при геморрагическом васкулите напоминают нарушение гемостаза при ДВС-синдроме. В отличие от последнего при васкулите происходит пристеночное микротромбирование, характерны очаговость поражения и пролонгированная фаза гиперкоагуляции.

Иногда при геморрагическом васкулите поражаются артерии мелкого и среднего калибра.

**Клинические симптомы.** Сравнительная частота клинических симптомов геморрагического васкулита у взрослых и детей приведена в табл. 12.

Начало болезни чаще острое, внезапное. Больной может назвать иногда не только день, но и час заболевания. Болезнь может развиваться постепенно, при хорошем, самочувствии больного, который случайно обнаруживает кожные изменения.

**Таблица 12. Сравнительная частота клинических симптомов геморрагического васкулита у взрослых и детей (по Т. R. Curps, A. S. Fauci, 1981)**

Симптом	Взрослые		Дети	
	число больных	%	число больных	%
Лихорадка	14	50	131	75
Поражение кожи	91	100	218	100
пурипура	91	100	218	100
язвы	77	16	75	4
Артрит (артралгии)	78	73	218	71
Поражение почек	64	61	218	45
Артериальная гипертония	14	22	206	13
Абдоминалгии	64	41	64	57
Желудочно-кишечное кровотечение	64	19	218	35
Диарея	64	19	—	—
Инвагинация	—	—	131	3
Поражение легких	64	6	—	—

В 75% случаев болезнь начинается с типичных кожных высыпаний и суставного синдрома. Иногда отмечается острый артрит, сопровождающийся высокой температурой, геморрагическими высыпаниями и абдоминалгиями. Болезнь может начинаться с острой, схваткообразной боли в животе, сочетающейся с меленой, рвотой. Вскоре развивается типичное поражение кожи и суставов; возможна гематурия.

*Геморрагические высыпания* на коже наблюдаются у всех больных. Их отождествляют с лейкоцитокластическим ангиитом, встречающимся при целом ряде заболеваний. Кожные высыпания представляют собой геморрагические точки или пятна размером 2—5 мм, легко определяемые не только визуально, но и при пальпации, что имеет дифференциально-диагностическое значение при разграничении геморрагического васкулита со сходными изменениями кожи. Вначале элементы выглядят как мелкие воспалительные пятна, напоминающие волдыри, появление их сопровождается кожным зудом, через несколько часов они трансформируются в геморрагическую сыпь с склонностью к слиянию. Патогномоничен ортостатизм: высыпания возобновляются при ходьбе и даже пребывании в вертикальном положении в течение 1—2 мин. Через несколько дней высыпания бледнеют, приобретают бурый оттенок и нередко оставляют на коже пигментированные пятна (отложение гемосидерина). В связи с склонностью к рецидивированию на коже часто имеются как старые, так и свежие элементы, и она приобретает пестрый вид. Высыпания на коже, как правило, симметричны.

Сливная пурпура и экхимозы могут привести к образованию геморрагических пузырей, после вскрытия которых остаются глубокие эрозии или язвы. Язвенно-некротические поражения чаще наблюдаются у взрослых. У большинства больных кожные изменения имеют рецидивирующий характер.

Массивные кожные высыпания приводят к образованию местных отеков, склонных к ортостатизму. Возможны отеки лица, кистей, волосистой части головы. У 2/3 детей в отечной жидкости обнаруживают высокое содержание белка.

В 95% случаев высыпания расположены на разгибательной поверхности нижних и верхних конечностей. Высыпания на туловище редки, слизистые оболочки при геморрагическом васкулите практически не поражаются.

По мнению Е. М. Тареева (1974), преимущественная локализация поражений на голенях и стопах определяется повышенной чувствительностью баро- и волюморцепторов к распределению крови в ортостазе с местным накоплением кининов.

*Поражение суставов* — второй характерный признак геморрагического васкулита, встречающийся у 2/3 больных. Степень поражения суставов может варьировать от артралгий до артритов. Боль чаще умеренная, ноющая, усиливающаяся при движении и пальпации. Характерна летучесть боли. Поражаются преимущественно крупные суставы, особенно коленные и голеностопные, иногда лучезапястные, мелкие суставы кистей, изредка челюстные. Развивается периартикулярный отек, костных изменений и стойкой деформации суставов при геморрагическом васкулите не наблюдается.

Кожно-суставные симптомы нередко сопровождаются повышением температуры тела.

В 0,8% случаев суставные проявления предшествуют кожным высыпаниям.

*Абдоминальный синдром* наблюдается почти у 70% детей и у 50% взрослых. Обычно абдоминальный синдром развивается одновременно с поражением кожи и суставов, однако иногда может им предшествовать. Желудочно-кишечный тракт в дебюте заболевания поражается чаще у детей.

Абдоминальный синдром возникает в связи с отеком и геморрагиями в стенку кишки, брыжейку или брюшину, в тяжелых случаях — геморрагическим пропитыванием толщи кишки или брыжейки. Реже развивается выраженный васкулит с некрозами и возможной перфорацией стенки кишки. Чаще поражается тонкая кишка (начальные и конечные отделы); изредка геморрагические и язвенно-некротические изменения находят в толстой кишке, желудке, пищеводе.

Наряду с геморрагическими осложнениями возможны функциональные нарушения кишечника в виде выраженного спазма и дискинезии, которые являются одной из причин болевого синдрома.

Поражение желудочно-кишечного тракта характеризуется болевым синдромом, диспептическими жалобами, поносом, кишечными кровотечениями, хирургическими осложнениями. Самый частый признак — боль в животе. Она возникает внезапно по типу кишечной колики и локализуется в мезогастррии. Боль имеет схваткообразный характер. Болевые приступы могут повторяться многократно в течение суток и продолжаться до 10 дней и более. В некоторых случаях боль в животе имеет тупой характер без четкой локализации, усиливается при пальпации живота; иногда наблюдаются симптомы раздражения брюшины.

Тошнота и рвота отмечаются у 50% детей и у 12—15% взрослых; нередко кровавая рвота. Понос (иногда с кровью) бывает у 35—50% больных детей и у 20% взрослых.

При исследовании кала почти у всех больных с абдоминальным синдромом находят скрытую кровь.

Для абдоминального синдрома характерны лихорадка неправильного типа и лейкоцитоз.

Следующее наблюдение иллюстрирует развитие острого геморрагического васкулита с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта.

Больной М., 18 лет. Анамнез без особенностей. В декабре 1977 г. перенес острое респираторное заболевание, по поводу которого принимал тетрациклин и норсульфазол. На фоне приема лекарств отметил боль в коленных суставах с припуханием, геморрагические высыпания на коже голеней. После отмены лекарств и приема антигистаминных препаратов боль в суставах и высыпания исчезли.

Через 2 нед в связи с насморком и субфебрильной температурой тела самостоятельно возобновил прием тетрациклина, после чего состояние больного резко ухудшилось — повысилась температура тела до 38,5°C, появились геморрагические сливные высыпания на голенях, которые распространились на бедра и ягодицы, резко усилилась головная боль. Госпитализирован с подозрением на менингит. Через 2 дня присоединились резкая схваткообразная боль в животе, повторная рвота и понос с кровью.

При осмотре состояние больного крайне тяжелое, температура тела 38°C. Бледен, истощен, черты лица заострены. Лежит на боку, прижав согнутые ноги к животу. На коже разгибательных поверхностей голеней и стоп множественные сливные геморрагические высыпания. Коленные и голеностопные суставы увеличены в объеме, движения в них резко болезненны. Острая, схваткообразная боль в животе появляется каждые 3—5 мин, во время приступа больной мечется, кричит. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот втянут, при поверхностной пальпации резко болезненный, имеются симптомы раздражения брюшины. Стул до 30 раз в сутки с примесью крови, почти без каловых масс; повторная рвота цвета «кофейной гущи». Анализ крови: в 80 г/л, лейкоциты  $27,6 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные 17%, СОЭ 54 мм/ч. Анализ мочи: относительная плотность 1,015, белок 0,9 г/л, эритроцитов 50—60 в поле зрения, креатинин сыворотки крови 0,105 ммоль/л (1,2 мг%). Проводимая терапия кортикостероидами (до 300 мг внутривенно), гепарином оказалась безуспешной. Больной умер через 2 нед от начала заболевания.

У 25% больных развивается кишечное кровотечение с появлением типичного дегтеобразного стула, причем кровотечение может не сопровождаться болевым синдромом, диспептическими жалобами.

Хирургические осложнения геморрагического васкулита чаще встречаются у детей в виде инвагинации, кишечной непроходимости и перфорации кишечника с развитием перитонита. Инвагинация связана с геморрагическим пропитыванием слизистой оболочки кишечника, что является причиной его пареза, и внедрением перистальтирующей петли в нижележащий отрезок. Кишечная непроходимость обусловлена динамическим нарушением в результате гемодинамических расстройств, кровоизлияний в брыжейку или стенку кишки, отека слизистой оболочки кишечника. Некрозы кишечника приводят к тяжелому язвенному колиту или перфорации язвы с развитием перитонита.

Вопрос об оперативном лечении при абдоминальном синдроме всегда сложен, особенно при отсутствии кожно-суставных проявлений. В подобных случаях диагностируют острый аппендицит, прободную язву кишечника и другую хирургическую патологию. Резкая боль, обусловленная парезом кишечника, не требует оперативного вмешательства. Чрезмерная активность в этих случаях влечет за собой атонию кишечника в послеоперационном периоде и возможность сосудистых осложнений.

Существует опасность перитонита при некрозах кишечника и перфоративных язвах, поэтому только тщательное клиническое наблюдение больного в динамике на фоне проводимой консервативной терапии позволит ответить на вопрос о необходимости оперативного лечения.

*Поражение почек* — третий характерный синдром геморрагического васкулита; развивается у 60% больных и имеет худший прогноз у более старших детей и взрослых. Чаще наблюдается у больных с абдоминалгиями.

К характерным морфологическим особенностям гломерулонефрита при геморрагическом васкулите относится очаговая пролиферация мезангиальных, эпителиальных клеток с отложением в мезангии (реже на базальной мембране клубочка) иммунных комплексов, содержащих IgA в сочетании с С3-фракцией комплемента, фибриноген, реже — другие иммуноглобулины. Очаговая пролиферация эпителиальных клеток нередко приводит к образованию синехий с капсулой клубочка и формированию фиброэпителиальных полулуний в отдельных клубочках. Одновременно в почечной ткани нередко обнаруживают продуктивные васкулиты. Помимо описанного выше наиболее часто встречающегося при геморрагическом васкулите фокального мезангио-пролиферативного гломерулонефрита наблюдаются более тяжелые морфологические варианты — диффузный мезангиальный, диффузно-фокальный пролиферативный (с полулуниями более чем в 50% клубочков), мезангиокапиллярный гломерулонефрит. При этих вариантах в составе гломерулярных иммунных комплексов часто обнаруживают не IgA, а IgM, IgG.

Течение гломерулонефрита при геморрагическом васкулите не зависит от выраженности внепочечных проявлений.

Наоборот, по мере прогрессирования гломерулонефрита частота и тяжесть внепочечных симптомов, как правило, уменьшаются. Гломерулонефрит нередко сочетается не с характерной триадой, а с одним — двумя внепочечными симптомами. Гломерулонефрит обычно присоединяется в первые 4—6 нед заболевания, у 20% больных — более чем через год после дебюта геморрагического васкулита, в период одного из рецидивов или после исчезновения внепочечных симптомов. Крайне редко наблюдается нефротический дебют с последующим присоединением кожных высыпаний, суставного синдрома.

При типичном клиническом варианте гломерулонефрита ведущий симптом — микрогематурия, сочетающаяся с умеренной (менее 1 г/л) протеинурией. Рецидивирующая макрогематурия наблюдается у 30—40% больных, чаще у детей старшего возраста и у взрослых. Стойкая артериальная гипертония не характерна. Однако в период обострения у 20—30% больных рецидивирует остроснефритический синдром. Поражение почек может иметь рецидивирующее течение с преходящей гематурией и протеинурией и полным исчезновением мочевых признаков по мере стихания болезни. В части случаев развивается хронический нефрит, который склонен к прогрессированию как при рецидивах кожных высыпаний, суставного или абдоминального синдрома, так и после исчезновения всех симптомов васкулита.

В. И. Ленчик (1966) выделяет следующие клинические варианты поражения почек при геморрагическом васкулите:

1. Минимальные, когда у больных имеется рецидивирующий мочевого синдром в виде умеренной протеинурии и микрогематурии, связанный с обострением основного заболевания. Функциональная способность почек у больных этой группы не нарушается. У половины больных наступает выздоровление.

2. Поражение почек по типу острого гломерулонефрита с развитием нефротического синдрома или артериальной гипертонии. У половины больных этой группы наступает выздоровление, в остальных случаях развивается хронический нефрит с тенденцией к прогрессированию.

3. Хронический нефрит нефротического или гипертонического типа; смешанный или латентный нефрит. Возможно поражение почек по типу подострого экстракапиллярного нефрита. Течение почечного процесса в данной группе определяется характером морфологических изменений и частотой рецидивов.

В 20—30% случаев гломерулонефрит имеет исход в ХПН. Течение более благоприятно при типичном клиническом варианте гломерулонефрита. Критерии неблагоприятного прогноза гломерулонефрита: более старший возраст больных; высокая протеинурия, нефротический синдром, рецидивирующий остонефритический синдром, тяжелые морфологические варианты нефрита. По данным нашей клиники [Щербин А. А., 1986], самыми частыми клиническими проявлениями гломерулонефрита при геморрагическом васкулите были микрогематурия (90%), нефротический синдром (52%), артериальная гипертония (31%). При биопсии почки из 23 больных геморрагическим васкулитом у 15 обнаружен мезангиопролиферативный гломерулонефрит и значительно реже другие морфологические варианты нефрита.

*Легочный синдром* встречается у 6% больных. Обусловлен он капилляритом межальвеолярных перегородок с кровоизлияниями внутрь альвеол. При иммунофлюоресцентном исследовании обнаруживают IgA-депозиты в альвеолярной стенке, реже наблюдают васкулиты в стенке бронхов, трахеи, надгортаннике.

Кашель со скудным количеством мокроты, кровохарканье, одышка появляются в период разгара болезни на фоне геморрагических высыпаний, артрита, абдоминалгий и гломерулонефрита. Признаки дыхательной недостаточности быстро прогрессируют. У больного выслушивают влажные хрипы, крепитацию. Следует отметить несоответствие довольно скудной аускультативной картины со степенью рентгенологических изменений. При рентгенологическом исследовании обнаруживают сосудистую пневмонию или множественные инфильтраты преимущественно в средних и нижних отделах. Патологические изменения в легких могут сочетаться с острым отеком гортани, трахеи. Описаны случаи геморрагического плеврита.

Поражение легких сопутствует обычно острому геморрагическому васкулиту, протекающему с другими висцеритами. В связи с этим прогноз этих форм геморрагического васкулита серьезный.

*Изменения сердца* при геморрагическом васкулите крайне редки. Описаны геморрагический перикардит, кровоизлияния в эндокард. В редких случаях возникают некрозы миокарда с электрокардиографической симптоматикой инфаркта миокарда. Как правило, эти изменения обратимы и исчезают одновременно с остальными симптомами болезни.

*Поражение ЦНС* отмечено у 1—8% больных. Неврологические изменения обусловлены капилляритом или васкулитом более крупных сосудов головного мозга и мозговых оболочек с присущими этой болезни трансудативно-геморрагическими проявлениями. У некоторых больных геморрагическим васкулитом с поражением почек и высокой артериальной гипертонией возможно развитие гипертонической энцефалопатии или сосудистых осложнений.

Основные клинические симптомы поражения ЦНС сочетаются с другими характерными признаками болезни — кожными геморрагиями, абдоминальными и почечными признаками. Мозговые явления имеют волнообразное течение, свойственное данной болезни.

Больные предъявляют жалобы на приступообразную головную боль, головокружение, возможны невротические расстройства (плаксивость, раздражительность, быстрая смена настроения).

Отмечены и более тяжелые изменения нервной системы, обусловленные отеком мозговых оболочек и вещества мозга, с развитием менингеальных симптомов и эпилептиформных припадков. Поражение вещества головного мозга приводит к появлению хореоподобного синдрома или очаговой симптоматики.

В редких случаях наблюдается изменение психики в виде спутанного сознания, церебральной комы и галлюцинаций.

*Периферические невриты* при геморрагическом васкулите редки и имеют вторичный характер. Описаны неврит большеберцового, бедренного и лицевого нервов, а также полинейропатический синдром Гийена — Барре. Мононеврит связывают с ишемией нервного ствола в результате сдавления его отеочной жидкостью.

*Повышение температуры тела* наблюдается у половины больных- геморрагическим васкулитом, обычно оно кратковременное и сопровождается кожно-суставными симптомами. Более высокая и длительная лихорадочная реакция наблюдается у детей и при абдоминальном синдроме.

**Течение.** По течению различают следующие формы геморрагического васкулита: молниеносную; острую; затяжную или постоянно рецидивирующую; рецидивирующую с длительными ремиссиями.

Молниеносная форма характеризуется бурным началом в виде острого артрита, множественных сливных геморрагий на коже, высокой лихорадкой, резкой болью в животе с признаками кишечного кровотечения или острого живота. Смерть больного может наступить в течение нескольких дней от кишечного кровотечения или инсульта.

Острые формы длятся от нескольких недель до нескольких месяцев. Характерны резкая боль в суставах, лихорадка, кожные геморрагии, кишечная колика, кровавая рвота, понос с кровью. Часто развивается отек Квинке, локализующийся на лице или конечностях. Возможны церебральные нарушения с менингеальными

симптомами или отеком мозга. Иногда болезнь начинается с высокой температуры и локальных отеков, а кожно-суставные признаки появляются позже.

Острые формы геморрагического васкулита заканчиваются выздоровлением или приобретают рецидивирующее течение.

При рецидивирующем течении отмечают многократные обострения кожных, кожно-суставных, абдоминальных, лихорадочных проявлений болезни с циклически протекающим нефротическим или гематурическим синдромом. Такие рецидивы могут возникать с различной частотой — через несколько месяцев, полгода. Со временем они могут стать реже и исчезнуть на 1—2 года и более.

Геморрагический васкулит с длительной ремиссией имеет типичное начало в виде кожного и суставного синдрома, абдоминалгий, которые могут рецидивировать. В дальнейшем наступает полная ремиссия, продолжающаяся много лет, а затем болезнь вновь проявляется в виде хронического нефрита с мочевым или нефротическим синдромом. Иногда «внезапно» развивается почечная недостаточность, которая напоминает о перенесенном ранее эпизоде кожных высыпаний или абдоминалгий.

**Лабораторные данные** не специфичны. Кожная форма болезни часто протекает без заметных изменений СОЭ и лейкоцитарной формулы.

Лейкоцитоз характерен для тяжелых форм васкулита с абдоминалгиями и суставным синдромом. Отмечено колебание числа лейкоцитов в зависимости от обострения желудочно-кишечных проявлений; у этих же больных, как правило, наблюдаются палочкоядерный сдвиг и увеличение СОЭ.

Обострение тяжелых форм гломерулонефрита также сопровождается повышением СОЭ.

Иногда наблюдается умеренная эозинофилия (до 10-15%).

Анемия не характерна, она возникает лишь при кишечном кровотечении, почечной недостаточности.

Число тромбоцитов в норме. В тяжелых случаях наблюдается вторичный ДВС-синдром, для которого характерна пролонгированная гиперкоагуляция с гиперфибринемией. В отличие от первичного ДВС-синдрома при геморрагическом васкулите не развивается II фаза гипокоагуляции со снижением уровня фибриногена и тромбоцитопенией.

В острый период болезни отмечается диспротеинемия с повышением уровня  $\alpha_2$ -глобулинов. Диагностическое значение имеет повышение содержания IgA, обнаруживаемое у половины больных геморрагическим васкулитом.

**Диагноз** геморрагического васкулита не сложен в типичных случаях при наличии классической триады — кожно-суставного синдрома, абдоминалгий и поражения почек.

Более сложен диагноз, когда абдоминальный синдром превалирует в клинической картине и опережает кожно-суставные проявления. В подобных случаях необходимо обращать внимание на характер боли (схваткообразная, рецидивирующая) в сочетании с поносом и кишечными кровотечениями. При рентгенологическом исследовании определяют множественные дефекты наполнения слизистой оболочки кишечника и сужение просвета тонкой кишки.

В диагностически сложных случаях необходимо использовать лапароскопию, с помощью которой можно обнаружить геморрагические высыпания или некрозы стенки кишки и брюшины.

В установлении диагноза геморрагического васкулита важную роль играет биопсия кожи и ткани почки. Для биопсии берут участок измененной кожи со свежими элементами. Изменения локализируются в сосочковом слое дермы, проявляются микроваскулитами мелких сосудов (капилляров, венул, артериол) с инфильтрацией мононуклеарными клетками (лимфоцитами, макрофагами, плазмócитами). Диагноз подтверждается обнаружением иммунных комплексов, содержащих IgA, в сосудах. При геморрагическом васкулите практически не имеется противопоказаний к пункционной биопсии почки. При гистологическом исследовании выделяют два типа клубочковых поражений: очаговый сегментарный и диффузный пролиферативный гломерулонефрит. Основную роль в диагностике отводят иммуногистохимическим исследованиям, при которых обнаруживают интенсивное отложение IgA и C3-фракции комплемента в мезангиуме и вдоль базальной мембраны.

**Дифференциальный диагноз.** При абдоминальном синдроме дифференциальный диагноз проводят с острым аппендицитом, непроходимостью кишечника, прободной язвой желудка.

Иногда следует дифференцировать геморрагический васкулит от инфекционных заболеваний, в первую очередь от дизентерии.

При выраженных церебральных нарушениях необходимо наблюдение невропатологом и исследование ликвора для исключения *менингита*.

Почечные формы болезни необходимо отличать от других IgA-нефропатий — в первую очередь от болезни Берже, при которой, так же как при геморрагическом васкулите, развивается гематурический гломерулонефрит, повышается содержание IgA в сыворотке крови и наблюдаются аналогичные морфологические изменения почечной ткани (мезангиальный нефрит с IgA-депозитами). Болезнь Берже нередко сопровождается системными проявлениями — склеритом, «сухим синдромом», абдоминалгиями и люмбалгиями. Течение гло-

мерулонефрита при геморрагическом васкулите более тяжелое, возможны другие морфологические варианты поражения почек.

Наиболее сложен дифференциальный диагноз при кожных формах болезни, поскольку геморрагическая пурпура свойственна многим патологическим состояниям, включая инфекции, опухоли, лимфопролиферативные, системные заболевания соединительной ткани и др. При геморрагических высыпаниях на коже дифференциальная диагностика не менее трудна, чем при лихорадке неясного генеза.

Необходимо подробно изучить анамнез заболевания, обратив внимание на характер высыпаний, время их появления и сопутствующие симптомы; выявить признаки поражения внутренних органов (сердце, почки, печень, селезенка), увеличение лимфатических узлов.

Чтобы исключить опухоль, проводят рентгенологическое, эндоскопическое и ультразвуковое исследование. Иммунологическое исследование предусматривает определение криоглобулинов, РФ, АНФ, комплемента, HBsAg. Эти исследования позволяют подтвердить или отвергнуть то или иное заболевание, одним из симптомов которого являются геморрагические кожные высыпания (или лейкоцитокластический ангиит). Схема дифференциации геморрагического васкулита кожи приведена ниже.

Геморрагический васкулит кожи	
Сопутствующие симптомы	Предполагаемый диагноз
Артрит крупных суставов, абдоминальный синдром, гломерулонефрит	Геморрагический васкулит
Артрит, гломерулонефрит, криоглобулинемия	Васкулит со смешанной криоглобулинемией
Рентгенологические и эндоскопические признаки опухоли	Рак
Увеличение лимфатических узлов, селезенки	Лимфома, лимфогранулематоз
Высокий уровень парапротеинов в сыворотке крови, выраженный плазмцитоз костного мозга	Миелома, макроглобулинемия Вальденстрема
HBsAg в сыворотке крови, ферментемия, острый вирусный гепатит в анамнезе	Хронический активный гепатит
Порок сердца, лихорадка, увеличение селезенки, бактериемия	Бактериальный эндокардит
Предшествующий прием лекарств	Лекарственная болезнь
Стойкая деформация суставов, наличие ревматоидного фактора	Ревматоидный артрит
Артралгии, серозит, гломерулонефрит, LE-клеточный феномен	Системная красная волчанка

Васкулиты со смешанной криоглобулинемией встречаются при заболеваниях вирусной, инфекционной, опухолевой этиологии.

Криоглобулинемия связана с появлением в периферической крови преципитирующих при 37°C иммуноглобулинов. При простой криоглобулинемии (I тип), осложняющей парапротеинемические гемобласты, обнаруживают моноклоновый иммуноглобулин.

При смешанной криоглобулинемии (II тип) моноклоновый иммуноглобулин соединяется с поликлоновым иммуноглобулином другого класса (IgM—IgG; IgM—IgA IgG и др.). Смешанные криоглобулины могут выступать в роли иммунных комплексов, вызывая васкулит и гломерулонефрит. Различают первичную смешанную криоглобулинемию и вторичную, осложняющую системные васкулиты, ревматоидный артрит, хронический активный гепатит, инфекционные и паразитарные болезни, злокачественные лимфомы.

Васкулит при смешанной криоглобулинемии характеризуется поражением мелких сосудов кожи и обнаружением иммунных криопреципитирующих комплексов II типа в сыворотке крови. При иммунофлюоресцентном исследовании биоптата кожи и почки обнаруживают васкулит с отложением в ткани IgM, IgG или C3-фракции комплемента. На коже нижних конечностей у 90—100% больных появляются геморрагические высыпания. У 1/3 больных развивается язвенно-геморрагический васкулит. Удаётся отметить четкую связь высыпаний с охлаждением. Поражение кожи рецидивирует в течение нескольких недель или персистирует более длительно.

Суставы поражаются у большинства больных, однако артриты редки.

Хронический пролиферативный гломерулонефрит находят у половины больных, у большинства с сопутствующей артериальной гипертонией.

В отличие от геморрагического васкулита при смешанной криоглобулинемии более выражены системные проявления (синдром Рейно и Шегрена, тиреодит, поражение печени). У некоторых больных развивается типичная картина системного васкулита. Для отграничения от геморрагического васкулита имеет значение обнаружение смешанной моноклоновой (с IgM) или поликлоновой (с IgM—IgG) криоглобулинемии сыворотки крови. Это выявляется иммунохимическим методом при использовании радиальной иммунодиффузии и иммуноэлектрофореза с моноспецифическими антисыворотками к тяжелым и легким цепям иммуноглобулина.

Из других лабораторных исследований типичны гипергаммаглобулинемия, увеличение СОЭ, положительный латекс-тест, снижение уровня комплемента сыворотки (С3), которые наблюдаются практически у всех больных криоглобулинемией.

Геморрагический васкулит кожи наблюдается при опухолях. Патологические механизмы развития васкулита у онкологических больных сводятся к образованию ЦИК из опухолевого антигена и антител, повреждающих ткани и сосуды. ЦИК определяются у 1/3 — 1/2 больных солидными опухолями и лимфопролиферативными заболеваниями. Существенно, что кожный васкулит может предшествовать клиническим проявлениям опухоли от нескольких недель до нескольких лет.

Таким образом, при появлении геморрагических высыпаний у лиц старше 40 лет, не имеющих других классических признаков болезни (абдоминальный синдром, нефропатия), в сочетании с увеличением СОЭ, анемией или субфебрильной температурой тела необходимо исключить опухоль.

Следующие два наших наблюдения иллюстрируют сказанное.

Больная К., 62 лет, направлена в клинику с диагнозом геморрагического васкулита. Полгода назад впервые после укусов комаров появились геморрагические высыпания на голенях, которые в дальнейшем рецидивировали. При госпитализации патологии внутренних органов не выявлено. В крови: Нб 112 г/л, лейкоциты  $6,2 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 35 мм/ч. Проведено тщательное клиническое обследование, включая рентгенологическое и эндоскопическое исследование. С помощью повторной колоноскопии обнаружен полип толстой кишки, при гистологическом исследовании которого установлено злокачественное перерождение.

Больной Х., 48 лет, направлен в клинику с диагнозом геморрагического васкулита. Последние 6 мес отмечает «летучую боль» в крупных суставах, которая временно исчезает после приема НСПП. В течение последних 3 мес выявлена анемия (Нб 100—75 г/л), СОЭ повышена до 47 мм/ч. В связи с возобновлением артралгий лечился грязевыми аппликациями, после чего отмечено ухудшение состояния. У больного появились геморрагические высыпания на голенях, протеинурия (0,33 г/л), микрогематурия (50—60 эритроцитов в поле зрения), повысилась температура тела. Получен временный эффект при лечении кортикостероидами.

При поступлении состояние относительно удовлетворительное. Единичные петехиальные высыпания на коже голеней и бедер. ЧСС 120 в 1 мин, АД 120/80 мм рт. ст. Тоны сердца чистые. Печень, селезенка не пальпируются.

В крови: Нб 95 г/л эритроциты  $3,3 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоциты  $400 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты  $11,5 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 40 мм/ч.

В моче: относительная плотность 1,013, белок 3,6 г/л, эритроциты 25—40 в поле зрения, лейкоциты 4—8 в поле зрения. КФ 58,5 мл/мин, креатинин сыворотки крови 0,167 ммоль/л (1,9 мг%), холестерин 4,42 ммоль/л (170 мг%), общий белок 57 (5,7 мг%).

При экскреторной урографии и ангиографии обнаружена опухоль правой почки.

Таким образом, опухоль паренхимы почки у больного 48 лет сопровождалась выраженными паранеопластическими реакциями в виде геморрагического васкулита кожи, рецидивирующего артрита и нефропатии с формированием нефротического синдрома.

Ошибочный диагноз геморрагического васкулита был установлен без учета клинических особенностей — анемии, увеличения СОЭ, появления геморрагических высыпаний вслед за артралгиями и возраста больного.

Лимфопролиферативные заболевания и лимфомы сопровождаются иногда поражением кожи по типу геморрагического васкулита. В отличие от геморрагического васкулита отмечают повышение температуры тела, увеличение периферических, бронхопультмональных и забрюшинных лимфатических узлов, спленомегалию. Подтверждением диагноза служит гистологическое исследование лимфатического узла.

В одном из наших наблюдений у женщины 22 лет через 4 мес после родов появились слабость, боль в грудной клетке, геморрагические высыпания на голенях, субфебрильная температура тела. Направлена в клинику с диагнозом геморрагического васкулита. При обследовании, помимо рецидивирующей геморрагической пурпуры на голенях, обращало на себя внимание увеличение надключичных и шейных лимфатических узлов в виде конгломератов плотноэластической консистенции. В крови: Нб 100 г/л, СОЭ 36 мм/ч. При рентгенографии грудной клетки найдено увеличение бронхопультмональных лимфатических узлов. С помощью гистологического исследования установлен диагноз лимфогранулематоза.

Макроглобулинемия Вальденстрема, реже миеломная болезнь могут протекать с выраженным геморрагическим синдромом и поражением кожи, которые нередко являются первым и ведущим признаком болезни. В патогенезе геморрагического васкулита кожи, помимо иммунных нарушений, большое значение придается гиперпротеинемии с повышением вязкости крови, развитием тромбоза мелких сосудов.

Для дифференциации с геморрагическим васкулитом имеют значение выявление моноклоновой гипермакроглобулинемии типа IgM и морфологическое доказательство лимфопролиферативного процесса.

Для миеломной болезни характерны высокая парапротеинемия (М-компонент в зоне  $\square$ -глобулинов), плазмцитоз костного мозга.

З. Г. Апросина (1981) выявила поражение кожи у 43,2% больных хроническим активным гепатитом, причем более чем в половине случаев отмечена рецидивирующая пурпура с типичной локализацией на симметричных участках нижних конечностей и ортостатизмом.

Среди причин, приводящих к появлению геморрагических высыпаний при хроническом активном гепатите, обсуждается связь с гипергаммаглобулинемией и макроглобулинемией Вальденстрема, а также наличие

криоглобулинемии. При гистологическом исследовании кожи подтверждено, что ведущую роль играет обычно иммунокомплексный процесс с развитием капилляритов и васкулитов.

Для дифференциального диагноза между геморрагическим васкулитом и хроническим активным гепатитом имеют значение анамнез (перенесенный острый вирусный гепатит, переливание крови), ферментемия, обнаружение HBsAg в сыворотке крови и результаты пункционной биопсии печени, выявляющие изменения, типичные для хронического активного гепатита.

Инфекции, в том числе бактериальный эндокардит, могут сопровождаться поражением кожи в виде геморрагической пурпуры. Одним из основных патогенетических механизмов является развитие кожного васкулита как результат иммунокомплексного повреждения сосудов. В состав ИК входит бактериальный антиген. В отличие от геморрагического васкулита в клинической картине преобладают высокая лихорадка, спленомегалия, признаки поражения клапанов сердца, тромбоэмболический синдром.

Геморрагический васкулит кожи — один из наиболее частых синдромов лекарственной и сывороточной болезни, которая может трансформироваться в болезнь Шенлейна — Геноха.

Васкулит кожи может развиваться у больных системными заболеваниями соединительной ткани, особенно часто при ревматоидном артрите и системной красной волчанке.

У больных ревматоидным артритом и васкулитом наблюдают тяжелое поражение суставов, гипоклемпемию, определяют криоглобулины. В пораженной коже находят лейкоцитокластический венулит. При системной красной волчанке и васкулите в сосудах кожи и других органах обнаруживают депозиты иммуноглобулинов и С3-фракции комплемента.

Отличием от геморрагического васкулита служат стойкая деформация суставов при ревматоидном артрите и системность поражения при системной красной волчанке (полисерозит, миокардит, поражение ЦНС и т.д.).

## **ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЙ ВАСКУЛИТ**

Эозинофильный гранулематозный васкулит (идиопатический гиперэозинофильный синдром, эозинофилия крови с васкулитом и эндокардитом) — группа заболеваний (или синдромов), иногда вторичного характера, объединенных по принципу высокой эозинофилии крови и морфологических изменений с развитием васкулита, эозинофильных инфильтратов в органах и пристеночного эндокардита.

В последние годы стали изучаться функции эозинофилов и патогенетические механизмы, связанные с высокой эозинофилией [Гриншпун Л. Д., Виноградова Ю. Е., 1983; Абрамычев А. Н. и др., 1984; Mahmoud A. T., Austen K. F., 1980; Fauci A. S. et al., 1982]. В связи с этим васкулит и фибропластический эндокардит Леффлера предлагается считать не самостоятельной нозологической формой, а синдромом, развивающимся при повреждающем действии эозинофилов у больных с длительной высокой эозинофилией. Предложенная концепция имеет теоретическое и клиническое обоснование, однако не объясняет возникновение тяжелого васкулита с классической морфологической картиной узелкового периартериита и бронхиальной астмой без длительной предшествующей эозинофилии.

Высокой эозинофилией могут сопровождаться аллергические заболевания (бронхиальная астма, аллергический ринит, лекарственная болезнь); паразитарные заболевания (аскаридоз, стронгилоидоз, трихинеллез); опухоли (лимфома, миелолейкоз, острый лимфобластный лейкоз, солидные опухоли); иммунодефицитные состояния; системные заболевания соединительной ткани (астматический вариант узелкового периартериита, эозинофильный фасциит, ревматоидный артрит).

В тех случаях, когда причина эозинофилии не установлена, предлагается термин «идиопатический гиперэозинофильный синдром» [Schooley R. T. et al., 1980; Fauci A. S. et al., 1982], под которым подразумевают наличие эозинофилии в периферической крови более  $1,5 \cdot 10^3$  в 1 мкл в течение 6 мес и более.

**Патогенез** эозинофильного васкулита связан с участием эозинофилов в реакции гиперчувствительности немедленного типа.

Эозинофилам свойственна функция ингибитора и регулятора гиперчувствительности немедленного типа. В реакции принимают участие IgE, IgG, антитела, которые, адсорбируясь на поверхности тучных клеток, вызывают их дегрануляцию и выделение в кровь биологически активных веществ. Роль эозинофилов в этой реакции сводится к активному подавлению медиаторов тучных клеток и фагоцитозу гранул тучных клеток. В гранулах зрелых эозинофилов содержится протеин, способный повреждать слизистые оболочки, эндотелий сосудов, эндокард. В сыворотке крови определяется повышенное содержание IgE.

**Патоморфология.** При эозинофильных реакциях поражаются преимущественно мелкие сосуды с образованием инфильтратов из мононуклеарных клеток. Помимо васкулита, в тканях и органах находят многочисленные эозинофильные инфильтраты, которые завершаются фиброзом ткани и гиалинозом сосудов.

**Клиническая симптоматика** эозинофильных васкулитов варьирует от легких, обратимых форм при лекарственной болезни до прогностически тяжелого пристеночного эндокардита Леффлера и генерализованного узелкового периартериита.

*Лекарственная болезнь с гиперэозинофилией* развивается у лиц обоего пола (чаще у женщин) в любом возрасте после применения антибиотиков (особенно пенициллина), сульфаниламидных препаратов, фурадонина, витаминов группы В, ацетилсалициловой кислоты, препаратов золота, □-глобулина и др.

В анамнезе обычно имеются указания на аллергию, повышенную чувствительность к солнечным лучам или холоду, поллиноз, непереносимость лекарств; отек Квинке. Следует обращать внимание на семейный анамнез — аллергические заболевания в семье и у родственников. Значительно реже лекарственная болезнь развивается у лиц, не имеющих склонности к аллергическим реакциям.

Из общих клинических симптомов при лекарственной болезни с гиперэозинофилией обычно отмечается субфебрильная температура тела или длительная высокая лихорадка до 40°C неправильного типа. Отличительная особенность лихорадки — отсутствие эффекта и даже ухудшение состояния при применении антибактериальных препаратов.

Артралгии — очень частый симптом при лекарственной болезни. Поражаются преимущественно крупные суставы. Артрит развивается реже.

Миалгии, как правило, сопутствуют поражению суставов. Наблюдается боль во всех группах мышц, преимущественно плечевого и тазового пояса; мышечной слабости и атрофии мышц не наступает.

Слабость, понижение аппетита, похудание наблюдаются у всех больных.

Дерматиты могут предшествовать клиническим проявлениям лекарственной болезни или возникнуть на фоне других поражений. Чаще всего встречается крапивница; однако возможны эритематозные и геморрагические высыпания.

Высокая эозинофилия не характерна для сывороточной болезни, хронических уртикарных высыпаний, отека Квинке.

У больных поражаются все отделы респираторного тракта — трахея, бронхи, легочная ткань, плевра. У большинства развивается гиперэозинофильная бронхиальная астма. Болезнь редко начинается с приступа астмы, обычно прогрессирование бронхоспастического синдрома и высокая эозинофилия крови связаны с активным лечением больных антибиотиками, витаминами и другими медикаментами. В подобных случаях астма приобретает особенно упорное течение, сопровождается астматическим статусом, лихорадкой, мышечно-суставным синдромом. У большинства больных развиваются различные изменения легких. Наиболее часто возникают легочные инфильтраты. Они имеют округлую форму, четкие контуры и разнообразную локализацию (рис. 21, 22). Эозинофильные инфильтраты отличаются «летучим» характером, быстрой обратимостью.

Помимо типичных инфильтратов, может развиваться эозинофильная пневмония, неотличимая клинически и рентгенологически от очаговой бактериальной пневмонии. Важные дифференциально-диагностические признаки — нарастание эозинофилии крови, появление эозинофилов в мокроте, и отрицательный результат антибактериальной терапии.

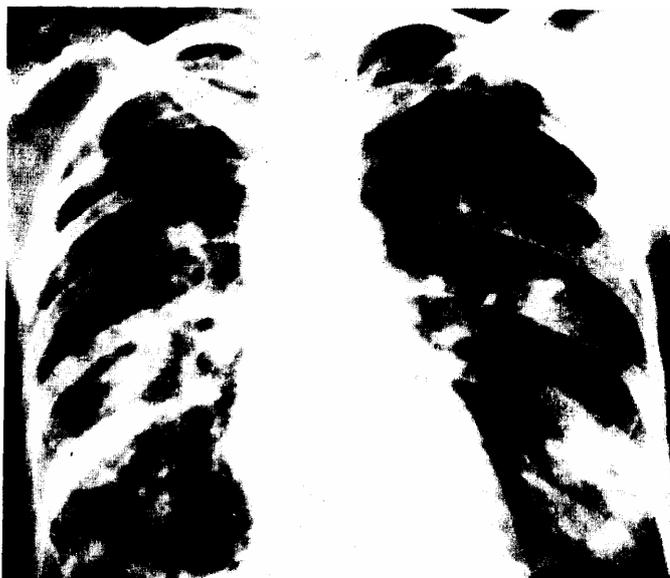


Рис. 21. Эозинофильный васкулит. Множественные инфильтраты в легких.

Выпотной эозинофильный плеврит характеризуется высоким содержанием эозинофилов в экссудате.

Нередко развивается аллергический миокардит. Типичны жалобы на тупую боль в сердце, сердцебиение, одышку. При обследовании больного отмечают увеличение размеров сердца, глухие тоны, тахикардию, на ЭКГ инверсию зубца *T*. Редко наблюдается сердечная недостаточность. Иногда миокардит сочетается с серозитом (перикардитом).

При поражении желудочно-кишечного тракта характерны жалобы на боль в животе, понижение аппетита, тошноту, понос. При исследовании кала находят эозинофилы и кристаллы Шарко — Лейдена. Для лекарственного панкреатита типичны боль в верхней половине живота, ферментемия. Умеренное увеличение печени отмечают почти у всех больных лекарственной болезнью с гиперэозинофилией.

Умеренная протеинурия и микрогематурия развиваются у отдельных больных, возможен быстро прогрессирующий гломерулонефрит с почечной недостаточностью.

Иногда поражается периферическая нервная система в виде мононеврита или чувствительного симметричного полиневрита.



Рис. 22. Рентгенограмма той же больной через месяц: положительная динамика, исчезновение инфильтратов на фоне лечения.

Лабораторные исследования. Помимо высокой эозинофилии (30—85%), характерны лейкоцитоз ( $10 \cdot 10^9/\text{л}$ — $35 \cdot 10^9/\text{л}$ ), повышение СОЭ, диспротеинемия с гипер- $\alpha_2$ -глобулинемией. Увеличивается содержание IgE.

Диагноз лекарственной болезни с гиперэозинофилией ставят на основании анамнеза заболевания (связь начала болезни с приемом лекарств) и предшествующего аллергического анамнеза. Типично сочетание лихорадки, мышечно-суставного синдрома и гиперэозинофильной астмы с легочными инфильтратами. Отрицательные результаты антибактериальной терапии и эффективность кортикостероидов подтверждают диагноз. Другие системные проявления лекарственной болезни (миокардит, поражение желудочно-кишечного тракта, почек, нервной системы) наблюдаются обычно позже, при возобновлении приема лекарств. Дополняют диагностику лейкоцитоз, диспротеинемия, увеличение СОЭ и особенно повышение уровня IgE в сыворотке крови.

Клиническая симптоматика *астматического варианта узелкового периартериита* изложена в соответствующей главе.

*Эозинофильный васкулит с пристеночным эндокардитом* описал еще в 1936 г. W. Löffler. Это заболевание описывалось под разными названиями: «фибропластический париетальный эндокардит с эозинофилией», «диссеминированная эозинофильная болезнь», «эозинофильный коллагеноз», «гиперэозинофильный синдром». В связи с повреждающим действием эозинофилов на эндокард и эндотелий сосудов предлагается рассматривать фибропластический эндокардит Леффлера не как самостоятельную нозологическую форму, а как синдром при длительных эозинофилиях (лимфобластном лейкозе, паразитарных заболеваниях).

Однако причина эозинофилии обычно остается не уточненной, в связи с чем эозинофильный васкулит с пристеночным эндокардитом должен расцениваться как самостоятельная клиническая форма, требующая конкретных лечебных мероприятий.

Наиболее часто при эозинофильном васкулите поражается сердечно-сосудистая система — у 54—90% больных. В результате инфильтрации эндокарда и миокарда эозинофилами развивается фиброз эндокарда с рестриктивной кардиомиопатией. Поражение папиллярных мышц и хорд приводит к недостаточности митрального, а иногда и трехстворчатого клапана. Эндокардит осложняется образованием пристеночных тромбов с последующей тромбоэмболией. Исходом пристеночного эндокардита служит сердечная недостаточность. Клинически у больных определяют увеличение размеров сердца, тахикардию, глухость тонов; у отдельных больных отмечают систолический шум, нарушение ритма (пароксизмальная тахикардия, мерцательная аритмия, ритм галопа) и проводимости. У 2 больных мы непостоянно выслушивали «хордальный писк», связанный с изменением хордальных нитей.

Изменения ЭКГ неспецифичны, наблюдают опущение интервала ST или инверсию зубца T.

При эхокардиографическом исследовании лишь на поздних стадиях болезни выявляют расширение полостей сердца, утолщение пристеночного эндокарда, наличие тромбов. В терминальной стадии у всех больных развивается сердечная недостаточность, которая является наиболее частой причиной смерти. В редких случаях эозинофильный васкулит осложняется бактериальным эндокардитом.

У 40% больных поражаются легкие. Наблюдаются инфильтраты, бронхиальная астма, эмболии ветвей легочной артерии. Плевральный выпот может развиваться в результате инфильтрации плевры эозинофилами или имеет вторичный характер при недостаточности кровообращения или инфаркте легкого.

Неврологические нарушения обнаруживают у 30—60% больных эозинофильным васкулитом. Возможны очаговые и диффузные изменения ЦНС с развитием гемипареза, атаксии, нарушением речи, психическими расстройствами. Периферические невриты осложняют течение болезни у 20% больных.

У половины больных эозинофильным васкулитом можно встретить кожные изменения (зуд, уртикарные, эритематозные, геморрагические высыпания).

Печень увеличивается у 1/3 больных, редко отмечается ферментемия и повышение уровня щелочной фосфатазы. При биопсии печени обычно находят эозинофильные инфильтраты. Возможно развитие гепатита и цирроза печени.

Желудочно-кишечные расстройства проявляются диареей, тошнотой, болью в животе. У большинства больных обнаруживают кристаллы Шарко — Лейдена в кале. Мы наблюдали больного в возрасте 41 года, у которого заболевание в течение года протекало в виде упорной бронхиальной астмы с эозинофилией до 45%. В последующем развилась картина острого живота и больного трижды в течение месяца оперировали в связи с некрозом стенки кишки, ему резецировали практически весь тонкий кишечник. Смерть наступила от перитонита, на вскрытии обнаружены эозинофильные инфильтраты и васкулиты мелких сосудов кишечника, печени, легких, миокарда, почек и очень умеренное утолщение пристеночного эндокарда.

У половины больных эозинофильным васкулитом обнаруживают спленомегалию, иногда с явлениями гиперспленизма; лимфаденопатию.

Изредка наблюдается умеренный мочево́й синдром. При морфологическом исследовании можно обнаружить пролиферативный гломерулонефрит и васкулит мелких сосудов.

Лабораторные данные неспецифичны и отражают скорее остроту процесса (повышение СОЭ, гаммаглобулинемия). У всех больных отмечается эозинофилия от 30 до 85%. При исследовании костномозгового пунктата находят большое число зрелых эозинофилов. Закономерна гипериммуноглобулинемия Е, М, G или А.

Диагноз эозинофильного васкулита ставят на основании высокой и длительной эозинофилии в периферической крови в сочетании с системными проявлениями и в первую очередь с поражением сердца. Диагноз более убедителен, когда поражение сердца сочетается с другими системными проявлениями (легочные инфильтраты, бронхиальная астма, увеличение печени без признаков диффузного поражения, спленомегалия). Нередки очаговое или диффузное поражение ЦНС, кожные изменения.

**Дифференциальный диагноз** проводят с заболеваниями и состояниями, протекающими с высокой эозинофилией.

Весьма целесообразна, на наш взгляд, схема обследования больного с гиперэозинофилией, предложенная А. Н. Абрамычевым и соавт. (1984), которая включает следующие пункты:

1. Целенаправленный расспрос больного, уточняющий аллергический анамнез, прием лекарств и эпидемиологический анамнез (для исключения гельминтозов).
2. Паразитологическое исследование (анализы кала, дуоденального содержимого, серологическое исследование).
3. Исключение опухоли.
4. Исключение иммунодефицитного состояния — исследование белковых фракций крови.
5. Исследование уровня IgE, серотонина, гистамина.
6. Исключение или подтверждение СВ и пристеночного эндокардита.

Дифференциальный диагноз эозинофильного васкулита, астматического варианта узелкового периартериита, лекарственной болезни не всегда прост, в подобных случаях следует ориентироваться на анамнез, течение болезни, особенности органических поражений. В табл. 13 отражены основные дифференциально-диагностические признаки узелкового периартериита, эозинофильного васкулита и лекарственной болезни.

**Таблица 13. Дифференциальный диагноз узелкового периартериита, эозинофильного васкулита, лекарственной болезни**

Признак	Узелковый периартериит (астматический вариант)	Эозинофильный васкулит	Лекарственная болезнь
Пол	Преимущественно женщины	Преимущественно мужчины	Женщины
Предшествующие факторы	У 50 % аллергия на медикаменты	Длительная эозинофилия	Прием лекарств
Эозинофилия в крови	Всегда	Всегда	У 10—15%
Предшествующая бронхиальная астма	»	Редко	Часто
Поражение сердца	Коронарит	Пристеночный эндокардит, сердечная недостаточность	Миокардит
Артериальная гипертония	Часто	Не встречается	Не встречается
Абдоминальный синдром	Очень часто	Редко	Редко
Периферические невриты	Очень характерны	»	»

## Глава 5. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ

### ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ

Лечение СВ — одна из наиболее трудных задач практической медицины, что обусловлено невозможностью устранения причинного фактора в развитии большинства болезней и предотвращения их прогрессирования.

Прекращение контакта с аллергеном (лекарственным, пищевым и т. д.) может избавить больного узелковым периартериитом или геморрагическим васкулитом от прогрессирования болезни, однако не способно остановить патогенетический механизм и предотвратить обострение болезни.

Теория вирусной этиологии некоторых васкулитов (узелковый периартериит, височный артериит) является поводом к изучению противовирусных препаратов и методов воздействия на иммунную систему, позволяющих элиминировать вирус из организма человека. Предпосылкой служат данные об эффективности противовирусных препаратов (интерферон) у некоторых больных хроническим активным гепатитом при персистенции маркеров вируса гепатита В. Однако эти вопросы находятся в стадии начальной разработки и противовирусные препараты в настоящее время не могут быть рекомендованы для лечения больных васкулитами.

Терапия при СВ строится с учетом основных звеньев патогенеза болезни и направлена на иммунопатологические механизмы воспаления. В лечении больных СВ достигнуты определенные успехи благодаря внедрению в клиническую практику иммунодепрессантов (кортикостероидных и цитостатических препаратов). Лечение иммунодепрессантами позволило значительно улучшить прогноз и увеличить продолжительность жизни многих больных СВ. Вместе с тем следует отметить неэффективность иммунодепрессантов у ряда больных и возможные осложнения. Наряду с воздействием на иммунопатологические механизмы воспаления для успешного лечения больных необходимо применять средства, восстанавливающие микроциркуляцию и влияющие на реологические свойства крови, а также симптоматическую терапию, т. е. показано комплексное лечение.

Непосредственное лечение первичного сосудистого воспаления, по мнению Т. R. Cupps и А. S. Fauci (1981), основывается на следующих принципах:

1. Предупреждение отложения ЦИК в сосудистую стенку, что достигается их удалением путем плазмафереза.
2. Подавление воспаления, вызванного отложением иммунных комплексов, чему способствует применение НСПП, простагландинов и колхицина.
3. Модулирование иммунного механизма, лежащего в основе развития васкулита. С этой целью оправдано применение глюкокортикостероидов (ГКС) и цитостатиков (ЦТ); реже используют антилимфоцитарную сыворотку и лимфаферез.
4. Эмпирическая терапия основана на применении препаратов, механизм действия которых при СВ не совсем ясен. К таким препаратам относятся диафенилсульфон—противолепрозный препарат (дапсон), левамизол и йодид калия.

Клинико-патогенетический подход к лечению больных СВ позволил выделить следующие основные положения:

1. Раннее и своевременное лечение является общетерапевтическим принципом, однако оно особенно необходимо при СВ, когда прогноз болезни определяется тяжестью вторичных, сосудистых изменений.
2. Комплексность лечения с учетом сложных патогенетических механизмов СВ.
3. Индивидуальный подбор препаратов, доз и сроков лечения в зависимости от остроты процесса, преобладающих клинических синдромов, переносимости препаратов и возможных осложнений.
4. Длительное многолетнее лечение с учетом прогрессирующего характера и возможности рецидивов болезни.
5. Контроль эффективности лечения и профилактика возможных осложнений.

## **ФАРМАКОТЕРАПИЯ**

ГКС оказывают противовоспалительное и иммунодепрессивное действие, что служит предпосылкой к их использованию при лечении больных СВ.

Учитывая быстрый терапевтический эффект, ГКС применяют преимущественно для подавления острых воспалительных реакций и при васкулитах с преобладанием экссудативного компонента. Целесообразность использования ГКС при выраженных органных поражениях снижается, в этих случаях их применяют в сочетании с ЦТ для уменьшения побочных реакций последних.

Противовоспалительное действие ГКС связано с их влиянием на повышенную проницаемость капилляров. Угнетение миграции нейтрофилов является основным механизмом, предотвращающим воспаление в очаге. Предполагают, что способность нейтрофилов к фагоцитозу при лечении ГКС снижается, хотя число лейкоцитов повышено за счет стимуляции их выхода из костного мозга.

ГКС вызывают моноцитопению путем влияния на подвижность моноцитов, их хемотаксис и бактерицидную активность.

ГКС вмешиваются в метаболизм простагландинов [Насонова В. А., Сигидин Я. А., угнетая фермент фосфолипазу, что приводит к освобождению арахидоновой кислоты. Уменьшение арахидоновой кислоты способствует снижению уровня простагландинов и ограничению воспаления.

Иммуносупрессивное действие ГКС объясняется несколькими механизмами. Прежде всего это воздействие на клеточный иммунитет путем тормозящего влияния на Т-лимфоциты и снижение числа моноцитов. Терапевтические дозы ГКС приводят к лимфопении и монопении вследствие уменьшения количества клеток в циркулирующем русле и подавления их функции. ГКС оказывают влияние на В-лимфоциты, что приводит к снижению гуморального иммунитета — нарушению синтеза IgM, IgG и антител.

## Основные глюкокортикостероидные препараты

Синтетические аналоги кортизона и гидрокортизона — преднизолон, метилпреднизолон (урбазон), триамцинолон (палькортолон), дексаметазон—обладают более сильным противовоспалительным действием и меньшей способностью задерживать натрий, чем природные ГКС.

Преднизолон быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, метаболизируется в печени и выводится с мочой. Время выведения из плазмы составляет около 3 ч, однако метаболические эффекты в тканях сохраняются до 36 ч.

Противовоспалительная активность метилпреднизолона несколько выше, а способность к задержке натрия ниже, чем у преднизолона. По некоторым данным, метилпреднизолон меньше влияет на слизистую оболочку желудка, чем преднизолон, в связи с чем может использоваться у больных язвенной болезнью.

Триамцинолон обладает меньшей, чем преднизолон, способностью задерживать натрий и воду, однако приводит в ряде случаев к атрофии мышц, похуданию и более частому развитию гастродуоденальных язв.

Дексаметазон в 6 раз превышает противовоспалительное действие преднизолона. Период полувыведения дексаметазона в 1,5 раза выше, чем у преднизолона. Учитывая пролонгированное действие дексаметазона, его не рекомендуют для лечения интермиттирующими курсами. Дексаметазон сильнее подавляет функцию надпочечников и может приводить к значительной задержке жидкости.

Действие ГКС на организм может быть физиологическим или фармакологическим, что зависит от дозы препарата. ГКС влияют на углеводный, белковый и липидный обмен, электролитный баланс натрия и кальция, сердечно-сосудистую систему и ЦНС.

ГКС способствуют усиленному распаду белка и выделению азотистых продуктов, накоплению гликогена в печени, повышению содержания сахара в крови. ГКС стимулируют мобилизацию жирных кислот и увеличение липолиза. Воздействие ГКС на минеральный обмен реализуется повышением натрия в дистальных канальцах почек, снижением абсорбции кальция и избыточным выделением его почками.

ГКС препятствуют поступлению воды в клетки путем поддержания достаточного количества ее в экстрацеллюлярном пространстве.

ГКС стимулируют ЦНС и приводят к значительным эмоциональным расстройствам.

**С п о с о б ы в в е д е н и я.** ГКС при васкулитах применяют преимущественно перорально. В физиологических условиях концентрация АКТГ и кортизола в плазме крови более высока в утренние часы. Ряд авторов рекомендуют принимать ГКС в виде одной дозы в утренние часы или через день (также рано утром).

При некротизирующих васкулитах (узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера) предлагается начинать ежедневное лечение высокими дозами ГКС. При клиническом улучшении следует перейти на интермиттирующую схему приема препарата. Эффект ГКС терапии при применении дробных доз выше, чем при однократном приеме препарата. Поэтому терапевтическое действие 40 мг преднизолона, принимаемых ежедневно, выше, чем 80 мг, назначаемых через день.

Продолжительность лечения и поддерживающая доза ГКС имеют значение и в формировании осложнений — длительный прием больших доз ГКС неизбежно приводит к подавлению функции надпочечников и развитию вторичной инфекции.

Для приема через день применяют преднизолон (метилпреднизолон) ; прием дексаметазона через день не рекомендуется, так как он обладает пролонгированным свойством и не позволяет избежать подавляющего действия на надпочечники. Однократный утренний прием дексаметазона не должен превышать 12 мг. При невозможности однократного приема ГКС поддерживающая доза должна быть минимальной, дающей эффект. Большие дозы ГКС лучше использовать короткими курсами.

Парентеральное (внутримышечное или внутривенное) применение ГКС при васкулитах нежелательно, так как при этом способе введения метаболизм препаратов усиливается, а эффект от применения становится

кратковременным и недостаточным. В связи с этим дозы ГКС для парентерального введения должны быть выше в 3—5 раз по сравнению с принимаемыми внутрь.

Метод кратковременного введения сверхвысоких доз ГКС внутривенно (пульс-терапия) нашел применение при волчаночном нефрите, подостром экстракапиллярном гломерулонефрите, синдроме Гудпасчера. Введение ударных доз (800—1500 мг/сут) преднизолона или метилпреднизолона (1000 мг/сут) в течение 3 дней оказалось эффективным по сравнению с проводимым лечением обычными дозами препаратов. Возможность применения пульс-терапии при СВ изучается, но пока не рекомендуется для практических целей. Пролонгированные ГКС для внутримышечного введения (кеналог) назначают как поддерживающую терапию при лечении больных преимущественно с бронхоспастическим синдромом.

**П о б о ч н ы е р е а к ц и и.** При длительной ГКС терапии нередко развиваются осложнения: гастродуоденальные язвы, желудочное кровотечение, возможна перфорация язв кишечника. Отмечается стероидный панкреатит вплоть до панкреонекроза. Нарушение катаболизма белка приводит к остеопорозу (особенно часто тел позвонков), который осложняется компрессионным переломом и асептическим некрозом головок костей.

Под влиянием ГКС снижается сопротивляемость инфекциям, в том числе туберкулезу, сепсису, грибковым, паразитарным и вирусным болезням.

Метаболические нарушения, возникающие при приеме ГКС, приводят к развитию стероидного сахарного диабета, ухудшают течение сахарного диабета, который может осложниться кетоацидозом или гиперосмолярной комой. К побочным эффектам ГКС терапии относятся гиперлипидемия и ожирение.

Подавление гипоталамо-надпочечниковой системы приводит к вторичным эндокринным нарушениям (аменорея у женщин, прекращение роста у детей и др.).

В редких случаях при лечении синтетическими ГКС возможны психозы, задержка натрия и воды, периферические отеки. Чаще наблюдается вторичная артериальная гипертония. Длительный прием ГКС может привести к снижению остроты зрения в результате катаракты и глаукомы, а также к атрофии подкожной клетчатки, истончению и повышенной ранимости кожи.

## Цитостатические иммунодепрессанты

Предпосылкой к использованию ЦТ при васкулитах являются воздействие на иммунопатологические механизмы воспаления и активная коррекция нарушенного иммунного статуса. ЦТ получили широкое распространение благодаря выраженным иммуносупрессивным свойствам.

Из ЦТ при лечении больных СВ используют циклофосфан (циклофосфамид), азатиоприн (имуран), реже хлорбутин (лейкеран), метотрексат.

Азатиоприн относится к группе антиметаболитов, близок по строению к 6-меркаптопурину, однако оказывает более сильное иммунодепрессивное действие. Препарат легко всасывается в желудочно-кишечном тракте и накапливается в плазме максимально через 2 ч. Механизм действия сводится к торможению синтеза ДНК и РНК. Азатиоприн влияет в основном на клеточный иммунитет, подавляя синтез Т-лимфоцитов; не оказывает действия на продукцию антител и макрофаги.

Циклофосфан является алкилирующим цитостатическим препаратом и основным средством при лечении больных СВ. При внутривенном введении препарата пик действия наступает через 2—3 ч; 62% препарата выводится с мочой в виде метаболитов в течение 2 сут, период полувыведения — 4/4 ч.

Метаболизм циклофосфана наиболее активен в печени и осуществляется ферментами микросом. Механизм действия циклофосфана на клеточном уровне не совсем ясен. Предполагают, что метаболиты циклофосфана связываются с нуклеиновыми кислотами, нарушая активность клеток. В отличие от других ЦТ метаболизм циклофосфана осуществляется путем фосфорилирования, т. е. препарат проникает внутрь клеток.

Основное действие циклофосфана — иммунодепрессивное со слабо выраженным противовоспалительным эффектом.

При длительном применении циклофосфан вызывает моно- и лимфопению, снижение уровня Т- и В-лимфоцитов. Особенно чувствительны к циклофосфану В-лимфоциты. В эксперименте доказаны селективное истощение активных антигенов под действием циклофосфана и повышенная чувствительность В-лимфоцитов к метаболитам циклофосфана.

Наиболее широко циклофосфан применяют при лечении больных гранулематозом Вегенера и классическим узелковым периартериитом.

Хлорбутин относится к алкилирующим агентам, по механизму действия близок к циклофосфану. Используется при СВ как препарат второго ряда в случае развития побочных реакций при назначении циклофосфана.

Метотрексат — антагонист фолиевой кислоты. Для лечения больных СВ применяется редко, в сочетании с другими ЦТ.

Способы введения. ЦТ (азатиоприн, циклофосфан) в основном принимают внутрь в дозе 2 мг/кг. В критических ситуациях циклофосфан назначают внутривенно в дозе 3—4 мг/кг в течение нескольких дней с дальнейшим переходом на пероральный прием. Применение более высоких доз не целесообразно в связи с развитием гранулоцитопении.

При СВ проводят сочетанное лечение ГКС и ЦТ, используя быстрый противовоспалительный эффект ГКС. Иммуносупрессивное действие ЦТ проявляется через 2 нед от начала их применения. Основное побочное действие ЦТ — подавление гранулопоэза — уменьшается при приеме ГКС. При эксперименте на животных применение ГКС ослабляет реакцию предшественников гранулоцитов. Таким образом, ГКС защищают гранулопоэз от супрессорного действия ЦТ.

Прием ГКС через день ослабляет их защитную функцию и повышает вероятность осложнения со стороны костномозгового кроветворения.

Побочные реакции. Помимо лейкопении, при лечении ЦТ возможны тромбоцитопения, анемия, агранулоцитоз.

Развитие лейкопении и нейтропении увеличивает риск инфекционных осложнений, особенно вирусных (опоясывающий лишай, ветряная оспа, цитомегаловирусная инфекция). Возможны пневмонии, вызванные *Pneumocystis carini* (возбудитель из группы простейших). Применение ЦТ может способствовать обострению туберкулеза и грибковой инфекции.

Одно из серьезных осложнений ЦТ терапии — геморрагический цистит и фиброз мочевого пузыря — развивается в результате воздействия метаболитов циклофосфана на слизистую оболочку пузыря.

Гонадотропное действие ЦТ при длительном применении хорошо известно. Частота овариальной недостаточности увеличивается с возрастом, длительный прием циклофосфана у мужчин приводит к азооспермии.

Более частое развитие опухолей при лечении ЦТ вызывает сомнение, хотя известны случаи лейкоза у больных гранулематозом Вегенера, длительно получавших ЦТ.

Применение ЦТ может осложниться язвенным стоматитом, гастритом, энтеритом и поражением волосяных фолликулов с развитием алопеции (последняя обратима при отмене или снижении дозы препаратов).

Длительное лечение ЦТ может привести к развитию фиброзирующего альвеолита.

Побочные эффекты иммунодепрессантов обобщены в табл. 14.

Таблица 14. Побочные эффекты при назначении иммунодепрессантов (по В. Pirofsky, 1977)

Мишень поражения и осложнения	Хлорбутин	Циклофосфан	Азатиоприн	Метотрексат	Преднизолон
Костный мозг	+++	+++	++	+++	0
Инфекция	++	++	++	++	++++
Токсическая печень	+	++	++	+++	0
Желудочно-кишечный тракт	0	++	++	++	++++
Язвы ротовой полости	0	0	0	++++	o
Алопеция	0	++++	+	++	o
Азооспермия	0	++++	o	0	o
Ановуляция	0	++++	o	o	o
Геморрагический цистит	0	++++	o	o	o
Онкогенез	?	?	?	?	?

Условные обозначения: 0—отсутствуют; (+)—редкие; (++)—возможны; (+++)—частые; (++++)—очень частые; (?)—неизвестны.

## Нестероидные противовоспалительные препараты

НСП используют при аортоартериите, геморрагическом васкулите, узелковом периартериите (кожный вариант) в связи с противовоспалительными, болеутоляющими и дезагрегационными свойствами препаратов этой группы.

К наиболее выраженным механизмам противовоспалительного действия НСПП относятся [Насонова В. А., Сигидин Я. А., 1985]: 1) уменьшение проницаемости капилляров, ограничивающее воспаление; 2) стабилизация лизосомальных мембран; 3) уменьшение выработки АТФ, что приводит к угнетению процесса воспаления; 4) торможение синтеза или инактивация медиаторов воспаления (простагландинов, гистамина, серотонина и др.); 5) цитотоксическое действие, приводящее к торможению пролиферативной фазы воспаления.

Важным свойством НСПП является их положительное влияние на нарушенную микроциркуляцию при СВ.

Ацетилсалициловая кислота имеет относительно ограниченное применение при СВ. Препарат рекомендуется при периферических формах болезни Бюргера.

При геморрагическом васкулите следует избегать назначения ацетилсалициловой кислоты в связи с опасностью увеличения высыпаний и кровоточивости.

Из пиразолоновых производных используют бутадиион при кожных формах узелкового периартериита, иногда при облитерирующем тромбангиите. Терапевтическое действие бутадииона при СВ связано, очевидно, с его отчетливым противовоспалительным эффектом, обусловленным торможением синтеза простагландинов и протеолитических ферментов, а также слабым антикоагулянтным влиянием.

Из побочных реакций следует отметить язвы желудка и задержку жидкости.

Производные индола, к которым относится индометацин (метиндол), обладают сочетанным болеутоляющим, жаропонижающим и противовоспалительным свойством. Кроме того, индометацин оказывает выраженное антипротеинурическое действие. Сочетание этих свойств позволило использовать индометацин при геморрагическом васкулите с поражением почек.

Помимо диспепсических жалоб, головокружения, лейкопении, индометацин вызывает осложнения, связанные с его локальным почечным действием. К ним относятся снижение функции почек, уменьшение диуреза, гиперкалиемия.

Производные пропионовой кислоты — бруфен, напроксен (напросин) — могут быть использованы при хроническом течении аортоартериита, облитерирующего тромбангиита. Препараты хорошо переносятся и рекомендуются для длительного применения.

Вольтарен, относящийся к производным уксусной кислоты, обладает выраженной противовоспалительной активностью и хорошо переносится. Основное фармакологическое действие вольтарена связано с угнетением синтеза простагландинов и подавлением агрегации тромбоцитов.

Применяют при аортоартериите, облитерирующем тромбангиите, кожной форме узелкового периартериита.

## Антикоагулянты и антиагреганты

Антикоагулянты и антиагреганты нашли широкое применение при СВ в связи со способностью влиять на микроциркуляцию, нарушение которой является одним из патогенетических механизмов в развитии васкулита.

Применяют их при венозных тромбозах у больных облитерирующим тромбангиитом; тромбогеморрагическом синдроме, наиболее часто встречающемся при геморрагическом васкулите; венозном стазе (ливедо) при узелковом периартериите и ишемическом синдроме при аортоартериите.

Гепарин относится к антикоагулянтам прямого действия, препятствуя образованию тромба и улучшая микроциркуляцию, препарат влияет на плазменные и сосудистые факторы тромбообразования. Помимо антикоагулянтного действия, гепарин снижает АД, обладает антикомплементарным свойством и способствует увеличению диуреза, что обосновывает его применение при почечных вариантах некоторых васкулитов.

Показания к назначению гепарина: выраженные признаки гиперкоагуляции (укорочение времени свертывания крови, повышение толерантности плазмы к гепарину). Абсолютные показания к лечению гепарином — развитие ДВС-синдрома с дефицитом антитромбина III.

Гепарин вводят внутривенно, внутримышечно и под кожу.

Внутримышечное введение менее желательно в связи с быстрой инактивацией препарата ферментами мышечной ткани. Более целесообразно при СВ подкожное введение гепарина в область передней брюшной стенки.

Назначение гепарина направлено на восстановление микроциркуляции и воздействие на почечную гемодинамику. Дозы гепарина варьируют в зависимости от клинической ситуации; курс лечения 1—1,5 мес.

Лечение гепарином может осложниться кровотечением (кожные геморрагии, гематурия, желудочно-кишечное кровотечение).

Лечение гепарином сочетают, как правило, с антикоагулянтами непрямого действия, антиагрегантами и никотиновой кислотой.

Антикоагулянты непрямого действия используют как вспомогательные средства после проведенного лечения гепарином, преимущественно у больных облитерирующим тромбангиитом.

Из антикоагулянтов непрямого действия при СВ наиболее часто применяют фенилин, который назначают обычно на длительный срок — на несколько месяцев и даже лет.

К побочному действию непрямым антикоагулянтов относятся диспептические явления, кожные высыпания, цитопения; значительно реже возникают агранулоцитоз, гепатит.

Антиагреганты препятствуют агрегации тромбоцитов путем влияния на уровень цАМФ, оказывают сосудорасширяющее действие, улучшают реологические свойства крови и микроциркуляцию. Антиагрегантными свойствами обладают дипиридамол (курантил), трентал (пентоксифиллин), ацетилсалициловая кислота, НСПП. Эти препараты используют при облитерирующем тромбангиите, аортоартериите, геморрагическом васкулите.

Курантил тормозит агрегацию тромбоцитов и препятствует образованию тромбов. Этот эффект связан со способностью препарата вмешиваться в процесс превращения арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов.

Трентал обладает выраженным сосудорасширяющим и дезагрегирующим свойством, уменьшая вязкость крови. Показанием к назначению трентала при СВ, помимо нарушения периферического кровоснабжения, служат церебральные расстройства при тромбангиите и аортоартериите; изменения сосудов глазного дна при аортоартериите.

## Другие препараты, используемые при системных васкулитах

Препараты никотиновой кислоты (никотиновая кислота, компламин, никошпан) применяют в сочетании с другими дезагрегантами при СВ, сопровождающихся нарушением периферического кровообращения (тромбангитический вариант узелкового периартериита, облитерирующий тромбангиит) и при нарушении мозгового кровообращения.

Низкомолекулярные декстраны (реополиглюкин) уменьшают агрегацию тромбоцитов, вязкость крови, оказывают дезинтоксикационное действие, улучшают микроциркуляцию. Клинический эффект реополиглюкина возрастает при сочетании его с гепарином; он рекомендуется при геморрагическом васкулите и гранулематозе Вегенера (в острую фазу) в сочетании с иммунодепрессантами и при подготовке к плазмаферезу.

Ангиопротекторы — продектин (ангинин) — используют преимущественно при поражении периферических сосудов при узелковом периартериите, тромбангиите Бюргера, аортоартериите и ангиопатиях сетчатки при васкулитах. Препарат применяют обычно в качестве поддерживающей терапии в период ремиссии.

Хинолиновые препараты (делагил, резохин, плаквенил) обладают слабым цитотоксическим и противовоспалительным свойством. При СВ применяют их ограниченно. Они используются в сочетании с другими средствами (кортикостероиды, НСПП) при хронических формах васкулитов или локальных (кожных) проявлениях узелкового периартериита.

Колхицин — препарат из группы противовоспалительных средств. Имеются наблюдения успешного длительного применения дробных доз препарата при кожных васкулитах.

## НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

При резистентности к иммунодепрессантам или противопоказаниях к их назначению используют экстракорпоральную иммуносорбцию. Метод относительно недавно стал применяться для лечения больных с иммунопатологическими заболеваниями. Обычно используют неспецифическую гемосорбцию и плазмаферез. Предполагают, что лечебное действие экстракорпоральных методов очищения крови обусловлено выведением из организма различных патологических продуктов.

Гемосорбция основана на перфузии крови через активированный уголь. Метод относительно прост и недорог по сравнению с другими очищающими операциями (гемодиализ, плазмаферез). Несмотря на несомненное положительное влияние перфузии крови через угольный сорбент, окончательные механизмы этого феномена еще не изучены. Предположение о сорбции иммуноглобулинов и иммунных комплексов оказалось несостоятельным, так как их содержание после перфузии существенно не меняется.

Более убедительна гипотеза об изменениях в форменных элементах крови, контактировавших с угольными гранулами [Лопухин Ю. М., Кулаев Д. В., 1985]. С помощью гемосорбции восстанавливается функциональная активность Т-лимфоцитов, повышается фагоцитарная способность моноцитов и нейтрофилов.

Плазмаферез — метод избирательного удаления плазмы из организма с последующей заменой ее свежзамороженной донорской плазмой или альбумином широко используется в медицине. При СВ проведение плазмафереза показано больным с острыми, плохо поддающимися иммунодепрессивной терапии формами васкулитов — гранулематозе Вегенера, узелковым периартериите, геморрагическом васкулите, криоглобулинемии.

Методика проведения плазмафереза при различных заболеваниях отработана еще недостаточно — дискутируются вопросы объема удаляемой плазмы, число процедур, сочетание с иммунодепрессивной терапией.

Тем не менее имеются публикации о положительном влиянии плазмафереза на течение узелкового периартериита и гранулематоза Вегенера, что выразилось в улучшении клинико-лабораторных показателей болезни и уменьшении признаков почечной недостаточности.

Наш опыт также свидетельствует о положительном влиянии гемосорбции и плазмафереза на течение некоторых форм СВ.

К возможным осложнениям при проведении плазмафереза относят снижение уровня альбумина и опасность инфекции, особенно при лечении больных иммунодепрессантами.

Проведение плазмафереза ведет к снижению уровня плазменных факторов свертывания и антитромбина III, что создает угрозу кровотечения или, наоборот, тромбообразования. Использование специальных иммуносорбентов позволяет удалить избирательный компонент, возвращая больному остальную плазму. Метод избирательного плазмафереза в значительной степени повышает его эффективность и безвредность.

Гипербарическая оксигенация (ГБО) успешно используется при заболеваниях, сопровождающихся гипоксией тканей. Л. А. Исаева и Г. А. Лыскина (1984) предложили метод ГБО для лечения детей тромбангитическим вариантом узелкового периартериита. ГБО, воздействуя на ишемические участки, способствует улучшению окислительно-восстановительных процессов, коллатерального кровообращения и трофики тканей, эпителизации язвенных поверхностей.

Применение метода ГБО у детей, больных узелковым периартериитом с угрожающей гангреной и некрозами тканей, показало его высокую эффективность и возможность предотвращения гангрены или ограничения очага некроза.

## **Глава 6. ТЕРАПИЯ ЧАСТНЫХ ФОРМ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ**

Эффективность лечения при СВ зависит от ряда факторов, которые могут облегчить или, наоборот, усложнить задачу врача.

Перед началом лечения необходимо уточнить следующее:

1. Не получает ли больной лекарств, которые могут вызвать аллергические реакции и поддерживать иммунопатологическое воспаление. Отменить необоснованно назначенные ранее антибиотики, сульфаниламиды, витамины и др.
2. Стадию болезни — обострение, ремиссия или нестойкая ремиссия.
3. Ведущий клинический синдром, который определяет тяжесть состояния больного в настоящий момент и может повлиять на отдаленный прогноз.
4. Степень функциональных нарушений органов (недостаточность кровообращения, ХПН и т. д.).
5. Переносимость препаратов (если лечение проводилось ранее) и сопутствующие заболевания, ограничивающие применение иммунодепрессантов (хронические инфекции, язвенная болезнь, гематологические заболевания).

### **УЗЕЛКОВЫЙ ПЕРИАРТЕРИИТ**

Терапия больных УП на современном этапе должна строиться с учетом основных звеньев патогенеза и клинических синдромов болезни. Прогноз нелеченного УП оценивается серьезно — продолжительность жизни больных, как правило, не превышает одного года.

## Иммунодепрессанты

Глюкокортикостероиды. Лечение больных УП кортикостероидами предпринято в начале 50-х годов и вначале оценивалось положительно. Однако дальнейшие наблюдения показали, что Глюкокортикостероиды благоприятно действуют на остроту процесса, но малоэффективны при поражении сосудов почек и желудочно-кишечного тракта.

Гормональная терапия может ухудшать состояние больных, усиливая артериальную гипертонию и, возможно, способствует развитию стероидного васкулита. Функциональная недостаточность жизненно важных органов. (почек, сердца) при лечении большими дозами глюкокортикостероидов объясняется также быстрым гистологическим «излечением».

По мнению ряда авторов, при УП следует проводить короткие курсы гормональной терапии с целью подавления остроты процесса с дальнейшим присоединением цитостатиков.

Цитостатики. Сочетанную терапию преднизолоном и азатиоприном при УП впервые успешно применили Н. Melan и соавт. в 1971 г., однако эффективность такого лечения по сравнению с результатами терапии одним преднизолоном оценивается авторами по-разному: одни отмечают улучшение течения УП и увеличение 5-летней выживаемости при использовании сочетанной терапии [Fauci A. S., Katz P., 1979; Leib E. S. et al., 1979], тогда как другие не выявили различий в группах больных, получавших Глюкокортикостероиды или сочетанную терапию [Cohen R. D., Conn D. L., 1980]. Однако сравнение результатов отдельных исследований показало, что эффект от монотерапии глюкокортикостероидами наблюдается в группах больных без тяжелого поражения почек и артериальной гипертонии.

Особый интерес представляет лечение больных УП с антигенемией, так как мнения об эффективности глюкокортикостероидов и цитостатиков при заболеваниях вирусной этиологии расходятся.

Большинство авторов отмечают значительную лабораторную динамику (снижение протеинурии, увеличение КФ) на фоне сочетанного лечения больных УП с антигенемией, имеющих поражение почек и печени. Сочетанная терапия иммунодепрессантами позволила существенно изменить прогноз у большинства больных УП.

Показания к лечению иммунодепрессантами. Назначение иммунодепрессантов должно основываться на тщательном изучении клинических, лабораторных признаков болезни с учетом возможных противопоказаний. Цитостатики применяют при остром и подостром УП, кроме случаев с изолированным поражением кожи. После ликвидации острых признаков болезни (лихорадка, выраженный мышечно-суставной синдром, пневмонит, нарастающая хакексия) тактика дальнейшего лечения зависит от ведущего клинического синдрома и скорости его развития.

Показания к назначению цитостатиков: 1) тяжелое поражение почек со стойкой (злокачественной) артериальной гипертонией; 2) генерализованный УП с поражением почек, желудочно-кишечного тракта, сердца, периферической нервной системы; 3) астматический вариант УП с прогрессирующим поражением периферической нервной системы или висцеритами; 4) быстро прогрессирующие формы тромбангитического варианта УП; 5) УП с персистенцией HBsAg; 6) случаи УП, когда предшествующее лечение глюкокортикостероидами не дало эффекта или вызвало ухудшение (повышение АД, прогрессирование нейроретинопатии, увеличение протеинурии, нарастание сердечной недостаточности, снижение функции почек); 7) противопоказания к лечению глюкокортикостероидами (язвенная болезнь желудка, высокая артериальная гипертония, остеопороз и др.).

Выбор препарата. Из глюкокортикостероидов обычно применяют преднизолон, у больных с абдоминальным синдромом предпочтение отдают метилпреднизолону.

При выборе цитостатика существуют различные точки зрения: А. S. Fauci (1983) считает более эффективным циклофосфан; R. D. Cohen и соавт. (1980), А. Serra и соавт. (1984) не видят особой разницы в результатах лечения при назначении циклофосфана или азатиоприна.

Мы в своей практике использовали оба препарата и считаем целесообразным назначать циклофосфан только больным с быстро прогрессирующим УП и злокачественной артериальной гипертонией. Во всех остальных случаях с успехом может быть применен азатиоприн, который хорошо переносится и дает мало побочных реакций.

Дозы препаратов и длительность лечения. Единой схемы лечения при УП не существует, в каждом случае подбор препарата, дозы и длительность лечения зависят от особенности течения болезни, ведущего и клинического синдрома и возникших осложнений.

В острую стадию болезни до развития органных поражений назначают преднизолон в дозе 30—40 мг/сут внутрь, а больным с астматическим вариантом болезни 40—60 мг/сут, сочетая пероральное введение с внутривенным. Применение более высоких доз преднизолона при классическом УП нецелесообразно в связи с опасностью быстрого развития артериальной гипертензии. Указанные дозы препарата (подавляющие) следует назначать до достижения клинического эффекта. При тенденции к повышению АД дозу преднизолона снижают, темп снижения зависит от тяжести гипертензии.

У больных без артериальной гипертензии лечение подавляющими дозами преднизолона продолжают в течение 1—2 мес, после чего их снижают до поддерживающих доз — 5—15 мг/сут. Скорость снижения зависит от дозы препарата — чем меньше доза, тем медленнее снижение.

Цитостатики присоединяют при появлении висцеритов или поражения периферической нервной системы.

Сложности возникают при лечении больных с абдоминальным синдромом. Если есть уверенность, что абдоминальный синдром обусловлен основным заболеванием, а не осложнением стероидной терапии, то лечение преднизолоном и цитостатиком должно быть продолжено в прежних подавляющих дозах. Временно, до уменьшения боли, пероральный прием преднизолона можно заменить внутримышечными инъекциями. Дозы при парентеральном введении в 3—4 раза выше по сравнению с таковыми при приеме внутрь. Одновременно следует увеличить дозу азатиоприна или заменить его циклофосфаном.

При УП без поражения внутренних органов (кожный вариант) в период обострения назначают преднизолон в дозе 20—30 мг/сут без последующего присоединения цитостатиков. Цитостатики (азатиоприн) применяют при всех формах УП, кроме кожной, в дозе 2—3 мг/кг, а при тяжелом поражении внутренних органов — 3—4 мг, т. е. 150—200 мг/сут. Клинический эффект наступает обычно через 3—4 нед. Лечение подавляющими дозами цитостатиков проводят в течение 1/2—2 мес, после чего при хорошей переносимости лекарств больных переводят на амбулаторное поддерживающее лечение, которое должно быть продолжено не менее 3—5 лет. При обострении болезни дозы препаратов увеличивают. Поддерживающие суточные дозы азатиоприна составляют 50—100 мг. Эффективность терапии связана с правильным подбором поддерживающей (минимальной) дозы иммунодепрессантов, при которой удастся сохранить клинико-лабораторную ремиссию и стабилизацию АД.

Результаты сочетанной терапии зависят от раннего назначения, подбора препаратов и дозы, адекватной активности процесса и выраженности органных патологий, а также от длительности и регулярности лечения.

Малая эффективность сочетанной терапии наблюдается при поздно начатом лечении, когда имеется тяжелое поражение почек со стабильной артериальной гипертензией.

Примерная схема сочетанного лечения глюкокортикостероидами и цитостатиками приведена в табл. 15.

Эффективность лечения иммунодепрессантами оценивают по результатам клинических и лабораторных исследований. Основными клиническими критериями эффективности проводимой терапии служат нормализация температуры тела, исчезновение миалгий и восстановление массы тела. При органных поражениях имеет значение снижение АД, положительная динамика со стороны сосудов глазного дна (ликвидация отека диска зрительного нерва, геморрагий), улучшение зрения, сердечной деятельности, уменьшение протеинурии и признаков почечной недостаточности; -исчезновение боли в животе, диспепсических жалоб, увеличение объема движений в конечностях, восстановление бронхиальной проходимости.

Из лабораторных признаков обращают внимание на снижение числа лейкоцитов, СОЭ и изменение некоторых иммунологических показателей (РФ, иммуноглобулинов). У больных с антигенемией отмечено персистирование HBsAg и в стадии ремиссии УП.

## Гемосорбция, плазмаферез

При отсутствии эффекта от иммунодепрессивной терапии используют гемосорбцию или плазмаферез. Экстракорпоральные методы очищения крови показаны в первую очередь при тяжелом поражении почек и быстро нарастающей почечной недостаточности.

Эти методы лечения эффективны лишь при обратимых изменениях почек. Некоторые авторы считают, что при почечном варианте УП оптимальным является назначение циклофосфана и плазмафереза [Hind С. К., Loockwood С. М., 1983], другие предлагают использовать плазмаферез в комплексе с преднизолоном и циклофосфаном при наиболее тяжелых формах болезни [Cupps Т. R., Fauci А. S., 1981]. Более эффективен плазмаферез в активную фазу болезни.

**Таблица 15. Сочетанное лечение больных узелковым периартериитом иммунодепрессантами в зависимости от ведущего клинического синдрома**

Ведущий синдром	Препарат		Симптоматическое лечение
	подавляющая доза	поддерживающая доза	
Лихорадка, мышечно-суставной синдром, похудание	ПЗ 30—40 мг	ПЗ 20 мг	
Поражение почек со стойкой (злокачественной) артериальной гипертензией	ПЗ 10—15 мг + ЦФ 100—150 мг или АЗ 150—200 мг	ПЗ 5—10 мг + ЦФ 50—100 мг или АЗ 100—150 мг	Гипотензивные средства, сердечные гликозиды, антиагреганты
Множественные висцериты (абдоминальный синдром, коронарит, пневмонит), умеренное повышение АД	ПЗ 20—30 мг или 90—120 мг внутримышечно + ЦФ 100—150 мг или АЗ 150—200 мг	ПЗ 5—10 мг + ЦФ 50—100 мг или АЗ 100—150 мг	Антациды, холинолитики; коронаролитики; сердечные гликозиды
Преимущественное поражение периферической нервной системы	ПЗ 30—40 мг + АЗ 100—150 мг	ПЗ 5—10 мг + АЗ 50—100 мг	ЛФК, массаж, аденил, антиагреганты
Гиперэозинофильная бронхиальная астма с полинейропатией и висцеритами без артериальной гипертензии	ПЗ 40—60 мг + АЗ 100—150 мг	ПЗ 5—10 мг (или кеналог внутримышечно) + АЗ 50—100 мг	Бронхолитики, симпатомиметики, антиагреганты
Нарушение периферического кровообращения (гангрена)	ПЗ 30—40 мг (иногда 50—60 мг) + АЗ 50—100 мг	ПЗ 5—10 мг + АЗ 50—100 мг	Антикоагулянты, антиагреганты, реополиглокин, гипербарическая оксигенация
Поражение кожи (узелки, ливедо) без висцеритов	ПЗ 20—30 мг + Бутадион 0,45—0,6 г	Бутадион 0,45 г (делагил 0,25 г.)	Антиагреганты

Условные обозначения: ПЗ — преднизолон, ЦФ — циклофосфан, АЗ — азатиоприн.

## Симптоматическая терапия

Тяжелые висцеральные поражения, возникающие при УП, требуют постоянного симптоматического лечения, поскольку прогноз болезни на современном этапе определяется степенью функциональной недостаточности органов и осложнениями артериальной гипертензии. Симптоматическую терапию проводят с учетом возможных побочных реакций, поэтому каждое назначение должно быть строго мотивировано. Больных УП следует оберегать от так называемого профилактического лечения витаминами, антибиотиками, которые могут послужить причиной обострения болезни. Гипотензивные препараты, сердечные гликозиды подбирают индивидуально, учитывая эффективность действия и переносимость их.

Коррекция артериальной гипертензии — первоначальная задача врача, поскольку она (гипертензия) чаще всего определяет прогноз болезни и затрудняет проведение патогенетической терапии. Показана комбинация гипотензивных средств в достаточно высоких дозах с включением салуретиков. Поскольку гипотиазид снижает КФ и почечный плазматок, при тяжелой гипертензии предпочтительнее назначать фуросемид или урегит. Применение верошпирона особенно целесообразно при вторичном гиперальдостеронизме, осложняющем иногда артериальную гипертензию у больных.

Дозы салуретиков должны быть высокими — фуросемида 200 мг/сут, верошпирона до 300—400 мг/сут.

Салуретики необходимо комбинировать с допегитом (до 2 г/сут) или клофелином [2—2,5 мг/сут).

Применять бета-блокаторы (обзидан, анаприлин) рекомендуется с салуретиками и периферическими вазодилататорами (апрессин, диазоксид). Введение в комплексную терапию злокачественной артериальной гипертензии вазодилататоров значительно повышает эффективность лечения. Однако следует помнить, что диазоксид задерживает натрий в организме и должен применяться вместе с салуретиками. Хороший гипотензивный эффект может быть достигнут при назначении изоптина в дозе 5 мг внутривенно струйно, а затем по 200 мг капельно, что объясняется его влиянием на периферическое сопротивление.

Каптоприл снижает АД за счет торможения системы ренин — ангиотензин — альдостерон. По клиническому действию каптоприл — периферический артериальный и венозный вазодилататор, увеличивает почечный кровоток. Использование каптоприла в качестве антигипертензивного средства облегчает лечение больных УП с высоким содержанием ренина в плазме [Leehardt A., Guillevin L., 1984]. Каптоприл назначают по 25 мг 2 раза в день, при отсутствии эффекта дозу увеличивают до 50 мг 2 раза в день и добавляют салуретики; максимальная суточная доза препарата может достигать 450 мг. Несмотря на имеющиеся в литературе сведения о возможности развития острой почечной недостаточности у этих больных, в наших наблюдениях подобных осложнений не наблюдалось. Наш опыт подтверждает эффективность каптоприла у больных УП со злокачественной артериальной гипертензией, не уступающей действию других гипотензивных средств.

При сердечной и коронарной недостаточности проводится обычная в подобных ситуациях терапия.

При почечной недостаточности может быть использовано лечение программным гемодиализом, опыт применения которого имеется в мировой практике. В наших наблюдениях только один больной УП лечился гемодиализом, на фоне проведения которого развился инфаркт миокарда, приведший к смерти.

Некоторые особенности имеет лечение больных полиневритическим синдромом, который наряду с артериальной гипертонией является одной из причин инвалидизации больных. Необходимо подчеркнуть, что рано начатая терапия иммунодепрессантами может привести к обратному развитию или значительному регрессу полиневрита.

В острую фазу болезни, когда имеется выраженный болевой синдром, показана анальгезирующая терапия. С этой целью применяют финлепсин (тегретол) по 0,1 г 2 раза в день, при необходимости повышая дозу до 0,6—0,8 г (в 3—4 приема). Лечение желательно сочетать с антиагрегантами — тренталом, комплаином. В этот период показаны легкий массаж и ЛФК. Очень важно настроить больного на активный двигательный режим с постепенным увеличением объема движений (самообслуживание, стояние, ходьба с костылями и т. д.). С первых дней, помимо занятий с инструктором ЛФК, больной постоянно должен работать кистями и стопами, используя небольшой мяч, резиновые кольца.

Через 1—2 мес назначают аденил (фосфаден) внутримышечно по 2 мл 2% раствора в течение 20 дней. Курсы лечения аденилом в сочетании с постоянным занятием ЛФК и массажем повторяют 2 раза в год в течение нескольких лет. У отдельных больных отмечены аллергические реакции на аденил (кожная сыпь, лихорадка), в подобных случаях дальнейшее лечение прекращают.

## Результаты лечения

Залог успешного лечения больных УП — длительное применение иммунодепрессантов, которое проводится на протяжении нескольких лет. Обострение УП может наступить не только при отмене, но и при снижении дозы препарата. Рецидивы возможны после проведенного лечения различной продолжительности (от одного года до 5 лет и более). В наших наблюдениях имеются больные, получающие сочетанное лечение преднизолоном и азатиоприном в течение 6—8 лет.

Результаты лечения иммунодепрессантами 67 больных УП в течение последних 10 лет представлены в табл. 16.

Сравнивались результаты лечения двух групп больных: леченных только преднизолоном (I группа) и больных, получавших сочетанную терапию цитостатиками и преднизолоном (II группа). Выздоровление без остаточных признаков болезни и поддерживающей терапии в сроки от 3 до 8 лет констатировано у 2 больных II и у одного больного I группы.

Таблица 16. Результаты лечения больных узелковым периартериитом иммунодепрессантами

Группа больных	Препарат	Всего больных	Результаты лечения			Число умерших	Судьба неизвестна
			выздоровление	ремиссия	рецидив		
I	Преднизолон	19	1	2	4	12	
II	Преднизолон + азатиоприн (циклофосфан)	48	2	22	6	15	3
Всего...		67	3	24	10	27	3

Ремиссию наблюдали при улучшении состояния, исчезновении большинства клинических симптомов (с возможными остаточными явлениями в виде артериальной гипертонии, протеинурии, полиневрита), нормализации или снижении лабораторных признаков активности, восстановлении трудоспособности. Положительные результаты достигнуты у половины больных, получавших цитостатики, и у 10% леченных преднизолоном. Продолжительность сочетанной терапии у 10 больных составила менее года, у 35 — от 2 до 5 лет, у 3 — более 5 лет. Длительность стероидной терапии у больных I группы составила от 2 до 10 лет. Большинство больных с астматическим вариантом УП без признаков активности васкулита в других органах продолжали принимать глюкокортикостероиды в связи с развитием стероидозависимой астмы. Иммунодепрессанты удалось отменить у 4 больных в сроки от 3 до 5 лет от начала лечения при стойком исчезновении всех признаков УП. У ряда больных сочетанная терапия не дала эффекта, что объяснялось крайне тяжелыми формами болезни с необратимыми изменениями внутренних органов, ранней отменой или недостаточной дозой препаратов (в период накопления опыта лечения цитостатиками); в отдельных случаях — отрицательным влиянием высоких доз глюко-

кортикостероидов на почечный синдром, что приводило к прогрессированию артериальной гипертонии и развитию почечной недостаточности.

Нами также проведен анализ эффективности сочетанной терапии преднизолоном и азатиоприном у 27 больных II группы в зависимости от наличия или отсутствия HBsAg в сыворотке крови. Лучшие результаты лечения с достижением стойкой ремиссии в 83,3% случаев получены у больных УП без HBsAg в сыворотке крови, в то время как в группе больных УП с антигенемией клинический эффект лечения отмечен лишь в 46,7% случаев при сохраняющейся антигенемии.

Таким образом, наши наблюдения подтверждают литературные данные о необходимости длительной и сочетанной терапии при УП.

Возможность выздоровления от УП при лечении цитостатиками демонстрирует следующая история болезни.

Больной А., 34 лет, заболел в ноябре 1969 г., когда отметил недомогание, боль в мышцах и суставах; с марта 1970 г. усилились миалгии, повысилась температура тела до 38°C, похудел. С апреля 1970 г. наряду с лихорадкой и болью в мышцах обнаружена протеинурия до 0,3 г/сут. В крови: лейкоциты  $15 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 51 мм/ч. Назначен преднизолон в дозе 45 мг/сут. На фоне лечения уменьшились миалгии, понизилась температура тела, однако появились боль в животе, головная боль, повышение АД до 240/140 мм рт. ст., снижение остроты зрения, боль сжимающего характера за грудиной.

При поступлении в клинику в январе 1971 г. состояние средней тяжести, пониженного питания (потеря массы тела за 10 мес 14 кг), выражена гипотрофия мышц; по ходу сосудов верхних конечностей пальпируются мелкие узелки. Сердце расширено влево на 2 см, тоны приглушены, систолический шум на верхушке, акцент II тона над аортой. АД 250/155—210/120 мм рт. ст., отмечено повышение до 250/200 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации болезненный в эпигастральной и околопупочной областях, размеры печени не увеличены.

Консультация окулиста: диск зрительного нерва отечен, границы смазаны, ретинальные артерии резко сужены, извиты. На периферии — обширные дегенеративные изменения сетчатки. Заключение: нейроангиоретинопатия.

ЭКГ: позиция горизонтальная, резко выраженные изменения миокарда с очагами нарушения коронарного кровоснабжения в задней, переднесептальной, верхушечной областях.

При биопсии кожи и мышцы выявлена картина продуктивного панваскулита.

В крови: Hb 130 г/л, лейкоциты  $10,5 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 27 мм/ч.

В моче: относительная плотность 1,010, белок 1,5 г/л, эритроциты 3—4 в поле зрения.

Больному начато постепенное снижение дозы преднизолона до полной отмены и назначены азатиоприн по 200 мг/сут, гипотензивные средства. Через 2 мес отмечено значительное улучшение в состоянии больного — понижение АД до 160/100—130/80 мм рт. ст., восстановление зрения, положительная динамика со стороны глазного дна и ЭКГ. В крови: лейкоциты  $4,2 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 7 мм/ч.

Больной продолжал принимать азатиоприн в поддерживающей дозе 100 мг; в связи с повышением АД до 210/100 мм рт. ст., увеличением протеинурии в ноябре 1972 г. временно доза увеличена вновь до 200 мг/сут. В последующем больной продолжал прием азатиоприна в дозе 100 мг/сут в течение 4 лет (до 1976 г). Постепенно исчезли все жалобы, нормализовались АД, анализы мочи, крови. Больной работает по специальности.

С мая 1979 г. стала беспокоить боль в левой ноге, усиливающаяся при ходьбе, вновь отмечено повышение АД до 150/90—170/100 мм рт. ст. В крови: лейкоциты  $6,8 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 7 мм/ч. В моче белка нет, КФ 90 мл/мин.

Окулистом выявлены изменения глазного дна с признаками артериолосклероза.

При аортографии обнаружена окклюзия наружной подвздошной артерии. В сентябре 1980 г. в ВНЦХ проведено аортобедренное протезирование. При гистологическом исследовании участка резецированной артерии найдены атеросклеротические изменения, тромбоз сосуда.

Таким образом, у больного классическим УП с тяжелым поражением почек, прослеженным на протяжении 10 лет, отмечено полное выздоровление на фоне лечения азатиоприном в течение 5 лет (исчезновение почечного, коронарного, мышечно-суставного синдромов, нормализация АД и показателей крови), что дало возможность полностью отменить препарат. В последующем сосудистые изменения (повышение АД, изменение сосудов сетчатки, окклюзия подвздошной артерии) обусловлены атеросклерозом, что подтверждено гистологическим исследованием сосуда.

## Профилактика осложнений при лечении иммунодепрессантами

В связи с длительным приемом иммунодепрессантов могут развиваться серьезные осложнения. Наиболее часто наблюдаются желудочно-кишечные осложнения, обусловленные обычно приемом глюкокортикостероидов. Профилактика подобных осложнений, в том числе стероидных язв желудка, заключается в постоянном приеме антацидных средств (алмагель, викалин), а при появлении болевого синдрома — холинолитиков. Несмотря на частоту абдоминального синдрома, при УП желудочно-кишечные осложнения наблюдаются не чаще, чем у больных другими заболеваниями, получавших глюкокортикостероиды.

Развитие бактериальных осложнений, в том числе туберкулеза, значительно осложняет лечебную тактику и создает предпосылки к обострению основного процесса в связи с плохой переносимостью больными УП

антибактериальных препаратов. В одном из наших наблюдений лечение туберкулостатиками у больной УП явилось причиной бурного обострения основной болезни, закончившегося смертью.

Присоединение вторичной инфекции требует очень гибкого и разумного сочетания патогенетической и симптоматической терапии. При плохой переносимости антибиотиков в некоторых случаях мы прибегали к старым методам лечения, например, внутривенному введению раствора этилового спирта.

Однако вторичная инфекция при УП развивается относительно редко. Учитывая риск обострения УП при лечении антибиотиками, мы не рекомендуем применять их с профилактической целью даже при лечении высокими дозами глюкокортикостероидов. Наш 20-летний опыт лечения больных УП подтверждает правильность этой концепции.

При длительном лечении глюкокортикостероидами нарушается электролитный баланс, могут развиваться остеопороз, переломы позвонков. При нарушении метаболизма калия возможна стероидная миопатия. В связи с этим больным показана заместительная терапия препаратами калия (или соответствующая диета), а при длительном лечении глюкокортикостероидами — назначение 1—2 раза в год кальцитрина по 1—3 ЕД через день внутримышечно в течение 2—3 мес в сочетании с препаратами кальция (глицерофосфат или глюконат кальция по 4—6 г/сут). Длительное лечение глюкокортикостероидами может сопровождаться кровоизлияниями (мелкоточечные или обширные) на коже и слизистых оболочках. Если невозможно уменьшить дозу препарата, назначают средства антибрадикининового действия (продектин, ангицин).

Сложную проблему представляет кортикозависимая форма бронхиальной астмы. Развитие ее связывают с несколькими механизмами: функциональной недостаточностью  $\beta$ -адренергических рецепторов у этих больных, снижением чувствительности к глюкокортикостероидам, обусловленной дефицитом глюкокортикоидных рецепторов и недостаточной активностью гипофизарно-надпочечниковой системы. С целью профилактики осложнений у больных кортикозависимой бронхиальной астмой при УП рекомендуется принимать всю дозу глюкокортикостероидов утром после завтрака.

Интермиттирующая схема приема глюкокортикостероидов (через день) является наиболее щадящей в отношении гипофизарно-надпочечниковой системы и иммунитета.

Применение пролонгированных глюкокортикостероидов—триамцинолона ацетонида (кеналог)—в виде внутримышечных инъекций однократно через 3—4 нед рекомендуется в качестве поддерживающей терапии при астматическом варианте УП. -

Поддерживающие дозы глюкокортикостероидов можно снижать при комбинировании перорального приема глюкокортикостероидов с ингаляционным введением аэрозольных стероидов — бекломета (беклометазона дипропионат) по 2—3 выхода (100 мкг) 3—4 раза в день и предварительной ингаляцией симпатомиметика.

Комбинированный метод лечения дает возможность снизить дозу принимаемого внутрь глюкокортикоидного стероида и способствовать уменьшению риска осложнений.

При назначении цитостатиков (азатиоприн) возможны преходящие диспепсические жалобы, лейкопения и тромбоцитопения. При развитии этих осложнений снижают дозу или отменяют препарат. В наших наблюдениях мы не встретили серьезных осложнений при терапии азатиоприном.

У 4 больных УП выявлена непереносимость азатиоприна в виде лихорадки, кожных высыпаний, отека Квинке, ухудшения мочевого синдрома (увеличение гематурии, протеинурии). Эти осложнения требуют отмены препарата.

В связи с тем что циклофосфан применяется чаще и в больших дозах при гранулематозе Вегенера, профилактика осложнений при лечении этим препаратом изложена в соответствующем разделе.

## Выживаемость, причины смерти и прогноз

Несмотря на значительный прогресс в лечении больных УП, прогноз болезни по-прежнему остается достаточно серьезным. Однако если до применения иммунодепрессантов продолжительность жизни больных УП не превышала одного года, то теперь она составляет в среднем 5—10 лет.

Если причинами смерти ранее был острый генерализованный васкулит, то в настоящее время большинство авторов основной причиной смертельного исхода при УП называют артериальную гипертонию и связанные с ней осложнения. Реже определяют прогноз УП желудочно-кишечные катастрофы и ХПН.

R. D. Cohen и соавт. (1980) из клиники Мейо, наблюдавшие 53 больных УП минимум 2 года, установили, что средняя 5-летняя выживаемость больных составляет 55%. Из 53 больных умерли 22, из них у 10 причиной смерти был острый васкулит с развитием почечной недостаточности или множественные висцериты. Продолжительность жизни больных с активным васкулитом не превышала 8 мес. У остальных наблюдаемых без признаков активного васкулита причиной смерти были сосудистые осложнения (инфаркт миокарда и церебральные нарушения); средняя продолжительность болезни составила 29 мес. У 18 больных достигнута ремиссия.

сия на фоне иммунодепрессивной терапии. Авторы установили, что продолжительность жизни меньше у больных с поражением почек и желудочно-кишечного тракта.

Е. S. Leib и соавт. (1979), анализируя результаты наблюдения 64 больных УП, считают, что продолжительность жизни зависит от проводимой терапии: 5-летняя выживаемость больных, получавших неспецифическую терапию, составила 12%, в группе, получавшей глюкокортикостероиды, — 53%, а при лечении цитостатиками и глюкокортикостероидами — 80%.

Средняя выживаемость нелеченных больных составила 3 мес; леченных глюкокортикостероидами — 63 мес, а получавших сочетанную терапию глюкокортикостероидами и цитостатиками — 149 мес.

А. Serra и соавт. (1984) сообщают о течение УП у 53 больных с поражением почек и считают прогноз наиболее тяжелым именно в этой группе заболевших: 35 больных умерли, из них 20 в ранние сроки болезни; 5-летняя выживаемость больных составила 38%.

Авторы полагают также, что прогноз лучше у больных с неактивным васкулитом, чем при «тлеющем процессе». Прогноз болезни определяется и характером почечных поражений — более неблагоприятное течение у больных с сегментарным некротизирующим гломерулитом.

Тяжелая артериальная гипертония часто трактуется как плохой прогностический признак УП, хотя отмечено, что она не влияет на течение болезни в первые 6 лет [Leehardt A. et al., 1984]. Ряд исследователей связывают тяжесть артериальной гипертонии и прогноз болезни с персистенцией HBsAg [Michalak T., 1978; Godeau P. et al., 1981] и считают, что продолжительность жизни больных без антигенемии больше, чем у носителей HBsAg.

При анализе наших наблюдений до 1970 г. причиной смерти у 8 из 10 умерших был генерализованный васкулит с поражением многих органов и ЦНС. Из 67 больных, леченных в последние 10 лет иммунодепрессантами, умерли 27 (40,2%), из них только у 4 причиной смерти был генерализованный васкулит; 5 человек скончались от перитонита, возникшего в результате перфорации сосудистых язв кишечника. Причиной смерти 14 больных была тяжелая артериальная гипертония, осложнившаяся нарушением мозгового кровообращения у 5 и сердечной недостаточностью у 5; 4 больных умерли от почечной недостаточности. При сравнении двух равноценных по составу групп больных УП с персистенцией HBsAg и без антигенемии лучшие результаты лечения иммунодепрессантами (ремиссия в 83%) получены у больных II группы. У больных УП с антигенемией клинический эффект отмечен лишь в 46,7% случаев; 1/3 больных этой группы умерли.

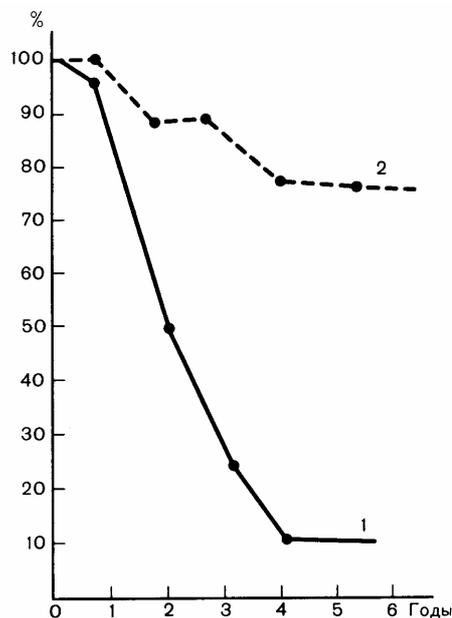


Рис. 23. Выживаемость больных узелковым периартериитом при лечении глюкокортикостероидами (1) и сочетанной терапии с цитостатиками (2).

Наши наблюдения свидетельствуют о значительно большей эффективности и лучшем прогнозе при сочетанной терапии: 5-летняя выживаемость больных УП составила 75% при сочетанном лечении иммунодепрессантами и 11% — при лечении одним преднизолоном (рис. 23).

Таким образом, прогноз УП определяют: 1) рано начатая терапия цитостатиком и глюкокортикоидами; 2) тяжесть поражения почек и артериальная гипертония; 3) желудочно-кишечные осложнения (перфорация сосудов, язв, кровотечения); 4) персистенция НВsAg в сыворотке крови.

## ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА

Методы лечения ГВ претерпевали изменения в связи с эволюцией взглядов на этиологию и патогенез болезни. Прогноз нелеченого ГВ крайне неблагоприятен — продолжительность жизни больных не превышает 5 мес. При применении глюкокортикостероидов продолжительность жизни больных увеличилась до 12 мес [Hollander D., Manning R. T., 1967].

В 1954 г. J. L. Faley и соавт. впервые применили для лечения больных ГВ цитостатики. В дальнейшем появились работы, положительно оценивающие лечение больных ГВ цитостатиками.

### Иммунодепрессанты

Глюкокортикостероиды без комбинации с цитостатиками при ГВ использовались лишь в 50—70-е годы. Эффект от лечения был частичным и временным: заболевание обычно прогрессировало, особенно поражение почек и легких. В настоящее время терапия только глюкокортикостероидами при ГВ не рекомендуется.

Цитостатики. Ранние сообщения о применении различных цитостатических препаратов (метотрексат, 6-меркаптопурин, азатиоприн, хлорамбуцил) при ГВ были обнадеживающими, однако наиболее перспективным оказался циклофосфан.

При ГВ длительно проводимое лечение циклофосфаном в достаточных дозах наряду с альтернирующими схемами приема преднизолона приводит к длительной и стойкой ремиссии у подавляющего большинства больных. В настоящее время препаратом выбора при ГВ является циклофосфан. Фактически не имеется сообщения о рецидивах болезни при назначении циклофосфана в дозе 2,5 мг/(кг·сут). Имеются сведения об успешном лечении циклофосфаном в случаях, резистентных к другим цитостатикам. В настоящее время существует два вопроса, которые требуют дальнейшей разработки: какой продолжительности должен быть курс лечения циклофосфаном для достижения стойкой ремиссии? Что является более предпочтительным — комбинация циклофосфана с глюкокортикостероидами или другими методами, такими, например, как плазмаферез?

Лечение иммунодепрессантами показано всем больным активным ГВ, за исключением больных, имеющих абсолютные противопоказания (агранулоцитоз, непереносимость препаратов, сепсис).

Дозы препаратов и длительность лечения. Используют различные методики сочетанного лечения при ГВ. M. I. Reza и соавт. (1975) в случаях острого течения ГВ предлагают внутривенное введение циклофосфана в дозе 3—4 мг/кг в течение 3—4 дней с переходом затем на пероральный прием из расчета 2—3 мг/кг. Продолжительность курса лечения составляет 6—39 мес. Кроме того, имеется ряд сообщений об успешном лечении цитостатиками больных генерализованными и ограниченными формами болезни. Продолжительность лечения составляет 5—66 мес. Авторы не видят разницы в способах лечения при различных вариантах ГВ.

Наибольшее число наблюдений (85 больных) в мировой литературе имеется у A. S. Fauci и соавт. (1983).

Предложенная ими схема лечения больных ГВ такова: в острую фазу назначают циклофосфан по 2 мг/кг и преднизолон из расчета 1 мг/кг, лечение продолжают в течение 2—4 нед. Затем переходят на интермиттирующую схему приема преднизолона (через день); дальнейший режим приема преднизолона зависит от индивидуальной реакции и продолжается 6—12 мес, у некоторых больных дольше. Дозу циклофосфана начинают снижать после достижения полной ремиссии, но не ранее чем через год. Дозу циклофосфана снижают на 25 мг каждые 2—3 мес. При быстро прогрессирующем течении авторы предлагают большие дозы препаратов — преднизолона 2 мг/кг, циклофосфана 4—5 мг/кг с последующим переходом на обычный режим.

В своей практике мы использовали две схемы лечения: по первой схеме больным в активную фазу болезни назначали преднизолон 40—60 мг/сут и азатиоприн 150—200 мг/сут. При достижении клинического эффекта (через 1—2 мес) дозу преднизолона постепенно снижали до поддерживающей—10—15 мг/сут. Темп снижения зависел от величины дозы (чем меньше доза, тем медленнее темп снижения) и от обострения болезни. Поддерживающей дозы обычно достигали к 12—18-му месяцу лечения.

В течение первого года болезни доза азатиоприна должна составлять 150—200 мг/сут. Первый год болезни наиболее сложен для подбора лечения. В последующем при отсутствии обострения больной продолжает прием 7,5—15 мг преднизолона и 100—150 мг азатиоприна в сутки. При обострении заболевания дозу препаратов увеличивают.

По второй схеме (которую мы используем преимущественно в последние годы) циклофосфан назначают в сочетании с преднизолоном. Доза циклофосфана и способ введения (внутривенный или пероральный) зависят от остроты заболевания. Обычно назначают 100—200 мг/сут.

При достижении клинического эффекта и отсутствии выраженных побочных реакций больного переводят на интермиттирующий прием циклофосфана (по 200 мг через 2—3 дня) и постепенно снижают преднизолон до поддерживающих доз. Если не развиваются побочные реакции, лечение продолжают в течение 1—1,5 лет, а в дальнейшем заменяют циклофосфан азатиоприном. При обострении болезни или резистентности к цитостатикам рекомендуется гемосорбция или плазмаферез.

Опыт показывает, что можно добиться неплохого результата при лечении азатиоприном, однако ремиссии нестойкие, а попытка снижения дозы иммунодепрессантов часто заканчивается обострением.

При лечении циклофосфаном ремиссии более стойкие, однако возможность серьезных лекарственных осложнений требует более тщательного врачебного контроля.

Примерные схемы лечения больных представлены в табл. 17. Длительность лечения должна быть не менее 5 лет, в наших наблюдениях больные продолжали прием иммунодепрессантов в течение 6—8 лет.

Таблица 17. Примерные схемы лечения больных гранулематозом Вегенера

	Препарат, мг/сут	Время, месяцы								
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7—12-й	13—18-й	19—24-й
Схема 1	Преднизолон	60	40	30	20	20	20	15	10	10
	Азатиоприн	200	200	200	200	200	150	150	150	150
Схема 2	Преднизолон	По схеме 1								
	Циклофосфан	200	150	100	100	100—75	100—75	100—75	Азатиоприн 150	150

## Гемосорбция, плазмаферез

Плазмаферез и гемосорбцию следует рекомендовать при острых формах ГВ, плохо поддающихся лечению иммунодепрессантами. Некоторые авторы [Pinching A. J. et al., 1983] отмечают лучший эффект при сочетании плазмаферезом и иммунодепрессантами, чем при лечении только лекарствами. Показанием к проведению плазмафереза являются быстро прогрессирующее поражение почек и непереносимость цитостатиков.

Из наблюдаемых нами больных ГВ трое лечились экстракорпоральной иммуносорбцией: двум больным проводили гемосорбцию в связи с продолжающейся высокой активностью основного заболевания на фоне лечения иммунодепрессантами; одному больному проведено 2 курса лечения плазмаферезом из-за быстро прогрессирующего поражения почек. Во всех 3 случаях достигнута стойкая ремиссия болезни.

## Антимикробные средства

В связи с предположением бактериальной и вирусной этиологии ГВ некоторыми авторами [De Remee R. A. et al., 1985] предпринята попытка лечения антимикробными средствами. С этой целью 12 больным ГВ преимущественно хронического течения или при отсутствии эффекта от лечения иммунодепрессантами назначали бисептол. Вначале больные принимали по 1 таблетке бисептола (400 мг сульфаметоксазола и 80 мг триметоприма) 2 раза в день, переходя в дальнейшем на поддерживающее лечение одной таблеткой. При обострении болезни дозу увеличивали; длительность лечения от нескольких месяцев до 2 лет.

Большая часть больных продолжала прием циклофосфана и преднизолона. У 11 из 12 больных отмечено клиническое улучшение. Эффективность лечения, по мнению авторов, предполагает возможность микробной инфекции в развитии ГВ, а также иммунодепрессивное действие бисептола.

## Осложнения при лечении цитостатиками и их предупреждение

Основные осложнения развиваются при лечении циклофосфаном. Непосредственно цитотоксическое свойство препарата проявляется в подавлении костномозгового кроветворения. Цитопения (лейкопения, нейтропения) возникает у всех больных, леченных циклофосфаном, в разные сроки. С целью определения толерантности к циклофосфану в начале лечения исследуют кровь больного через день для подсчета числа лейкоцитов и тромбоцитов. При достижении стабильного уровня лейкоцитов число исследований сокращают до одного раза в неделю. При снижении числа лейкоцитов до  $3,5 \cdot 10^9/\text{л}$  —  $3 \cdot 10^9/\text{л}$  и нейтрофилов до 1—1,5 в 1 мкл дозу циклофосфана уменьшают или препарат временно отменяют. Следует помнить, что циклофосфан обладает кумулятивным свойством и развитие лейкопении запаздывает, поэтому быстрое снижение числа лейкоцитов требует более ранней коррекции дозировки. При нарастании гранулоцитопении целесообразно увеличить дозу глюкокортикостероидов. Интермиттирующая схема приема глюкокортикостероидов создает большую угрозу цитопении. Риск токсических осложнений выше у больных с почечной недостаточностью, поэтому при КФ ниже 30 мл/мин дозу циклофосфана уменьшают вдвое.

Инфекция — грозное осложнение при лечении цитостатиками, затрудняющее тактику дальнейшего ведения больного. Опасность инфекции возрастает при обширных некротических изменениях респираторного тракта (верхних дыхательных путей и легких).

Появление местных гнойных осложнений (синусит, гнойный бронхит, абсцесс легкого) в ряде случаев позволяет продолжить патогенетическую терапию при условии подбора адекватных антибактериальных препаратов. В противоположность больным УП аллергические реакции на лекарства при ГВ возникают редко, в связи с чем противомикробные средства следует назначать при деструктивных изменениях не только с лечебной, но и с профилактической целью. Помимо антибиотиков, может быть использовано лечение бисептолом. Развитие сепсиса и туберкулеза у больных активным ГВ создает драматическую ситуацию и крайне осложняет проведение патогенетической терапии. В подобных случаях необходима гибкая тактика, умело сочетающая цитостатическую и антибактериальную терапию, хотя прогноз у таких больных, как правило, серьезен.

Геморрагический цистит — нередкое осложнение при лечении циклофосфаном. Перед началом лечения циклофосфаном необходимо убедиться в отсутствии болезней мочевого пузыря у больного в прошлом. Для предупреждения цистита рекомендуется обильное питье — не менее 3 л в день. Важно избегать концентрации утренней мочи, предлагая больному питье на ночь. При появлении дизурических расстройств и увеличении микрогематурии дозу циклофосфана следует снизить и провести цистоскопию. Показанием к отмене циклофосфана или замене его другим препаратом (хлорамбуцил) является результат цистоскопического исследования, при котором находят диффузные геморрагические изменения и множественные телеангиэктазии с начинающимся фиброзом мочевого пузыря. Опасность развития геморрагического цистита меньше при однократном приеме циклофосфана в сутки и увеличивается при дробном применении.

Желудочно-кишечные расстройства, особенно тошноту и рвоту, можно уменьшить при достаточной гидратации больного и временном переводе на внутривенное введение циклофосфана. Если подобные инфузии проводить в вечернее время, максимум действия препарата приходится на время сна, что позволяет избавить больного от мучительных ощущений. После уменьшения диспептических жалоб циклофосфан назначают внутрь.

Влияние на гонадотропную функцию чаще наблюдается у больных пожилого возраста, в молодом возрасте функции восстанавливаются после отмены препарата.

Азооспермия, развивается при длительном приеме циклофосфана.

Алоpecia уменьшается при снижении дозы или отмене препарата.

## Результаты лечения

Результаты лечения оценивают по основным клинико-лабораторным показателям. Под полной ремиссией понимают стойкое отсутствие признаков активности (исчезновение легочных инфильтратов, стабилизация функции почек, нормализация СОЭ).

Неполная ремиссия или рецидивирующее течение подразумевает четкое подавление прогрессирования болезни, стабилизацию функции почек, отсутствие отрицательной динамики со стороны легких и других органов;

СОЭ может быть повышена. Попытка снизить дозу цитостатиков или отменить их прием при неполной ремиссии приводит к рецидиву болезни.

При лечении азатиоприном рецидивы протекают тяжелее, труднее поддаются коррекции и могут закончиться летально.

Рецидивы ГВ при лечении циклофосфаном отличаются мягкостью течения и при увеличении дозы быстро исчезают.

Таблица 18. Результаты лечения больных гранулематозом Вегенера цитостатиками

Группа больных	Препараты	Всего больных	Результаты лечения			Число умерших	Судьба неизвестна
			стойкая ремиссия	неполная ремиссия	эффект отсутствует		
I	Азатиоприн + преднизолон	13	3	2	2	6	
II	Циклофосфан + преднизолон	12	4	7			1
Всего...		25	7	9	2	6	1

Результаты лечения цитостатиками (различными препаратами) ГВ представлены в табл. 18.

Продолжительность лечения азатиоприном составила от 6 мес до 9 лет (в среднем 4,9 года). Эффект лечения отсутствовал у больных, принимавших азатиоприн кратковременно (менее года). Лечение циклофосфаном проводилось от 1 года до 6 лет (у некоторых больных чередовалось с приемом азатиоприна); средняя продолжительность лечения 2,75 года. Из этой группы 11 больных продолжают прием препаратов.

Таким образом, наши наблюдения подтверждают необходимость длительного приема цитостатиков и свидетельствуют о лучших результатах (в 92% случаев ремиссия) при назначении циклофосфана. При лечении азатиоприном положительные результаты лечения составляют 46%.

Примером успешного лечения циклофосфаном и плазмаферезом больного ГВ с преимущественным поражением почек является следующая история болезни (рис. 24).

Больной К., 36 лет, считает себя больным с июня 1983 г., когда появились насморк, сухие корки в носу. Через 3 мес присоединилась лихорадка, сухой кашель. При рентгенологическом исследовании обнаружены инфильтраты в легких. Больной обследован для исключения опухоли, в связи с чем сделана открытая биопсия легкого. При гистологическом исследовании ткани легкого выявлен пневмосклероз. Отоларингологом диагностирован язвенно-некротический ринит. Ухудшение состояния с декабря 1983 г. (через 5 мес), когда отмечены изменения в моче и стала быстро нарастать почечная недостаточность, появились артралгии, конъюнктивит, кожные высыпания. Поступил в клинику в январе 1984 г. в тяжелом состоянии: резко бледен, истощен. На коже нижних конечностей геморрагические высыпания. При обследовании по органам существенной патологии не найдено. В крови: Hb 55 г/л, эритроциты  $2,0 \cdot 10^{12}/л$ , цветовой показатель 0,81, лейкоциты  $4,2 \cdot 10^9/л$ , СОЭ 65 мм/ч. В моче: относительная плотность 1,006—1,008, белок 1,25 г/л, лейкоциты 3—5 в поле зрения, эритроциты покрывают все поле зрения.

Креатинин в сыворотке крови 1,056 ммоль/л (12 мг%), КФ 23 мл/мин. Реакция Ваалера — Розе 1 : 1280, латекс-тест +++, положительная реакция Кумбса.

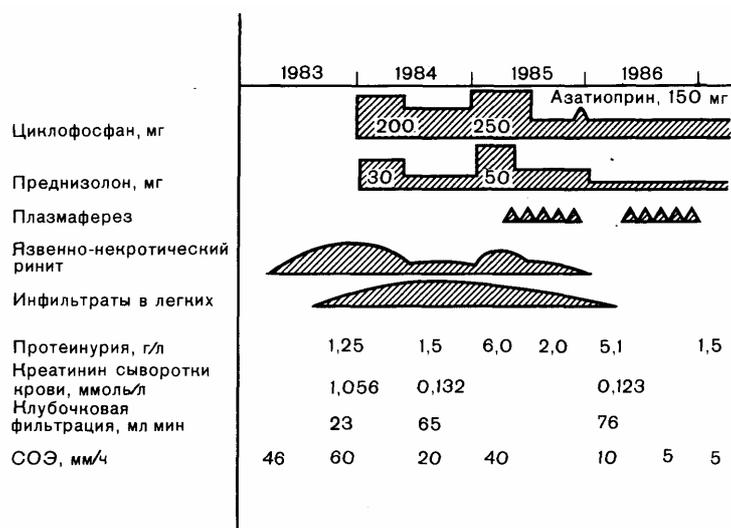


Рис. 24. Схема течения болезни больного К. Пример эффективного лечения при гранулематозе Вегенера иммунодепрессантами и плазмаферезом.

Поставлен диагноз ГВ, который подтвержден морфологическим исследованием слизистой оболочки носа. Назначена сочетанная терапия (циклофосфан 200 мг/сут, преднизолон 30 мг/сут), на фоне которой в течение последующих 2 мес отмечена положительная клинико-лабораторная динамика — нормализовалась функция почек [креатинин в сыворотке крови 0,132 ммоль/л (1,5 мг%), КФ 65 мл/мин.], СОЭ понизилась до 20 мм/ч, латекс-тест отрицательный, реакция Ваалера — Розе 1:10. После выписки чувствовал себя удовлетворительно, работал. При снижении дозы циклофосфана до 150 мг/сут отмечено обострение (повышение температуры тела до 39° С, СОЭ 60 мм/ч), что потребовало повторной госпитализации и увеличения дозы циклофосфана до 250 мг/сут, преднизолона до 50 мг/сут. Проведен курс лечения гепарином и антиагрегантами. При контрольном рентгенологическом исследовании в сентябре 1984 г. выявлена положительная динамика легочного процесса. В феврале 1985 г. на фоне приема поддерживающих доз циклофосфана (100 мг/сут) и преднизолона (20 мг/сут) повторное обострение: появление гнойных выделений из носа, формирование нефротического синдрома (белок в моче 6 г/л), СОЭ 40 мм/ч. Проведены 5 сеансов плазмафереза. У больного прекратились выделения из носа, кашель, протеинурия понизилась до 2 г/л. Продолжал прием преднизолона, циклофосфана, антиагрегантов, функция почек оставалась стабильной, отмечена дальнейшая положительная рентгенологическая динамика в легких. В ноябре 1985 г. циклофосфан заменен азатиоприном, на фоне лечения которым состояние оставалось удовлетворительным, в крови СОЭ 10 мм/ч, однако вновь отмечено нарастание протеинурии, в связи с чем больной повторно госпитализирован. По органам патологии нет. В моче: относительная плотность 1,025, белок 5,1 г/л, эритроциты 6—8 в поле зрения. Креатинин сыворотки крови 0,123 ммоль/л (1,4 мг%), КФ 76 мл/мин.

Проведена пункционная биопсия почки, при гистологическом исследовании обнаружена картина очагового фибропластического гломерулонефрита.

В связи с сохраняющейся активностью почечного процесса на фоне общей стабилизации основных проявлений ГВ решено повторить лечение плазмаферезом. Повторно проведено 5 сеансов плазмафереза, осложнений лечения не наблюдалось. Протеинурия понизилась до 0,3—1,5 г/л. Больной продолжает прием азатиоприна в дозе 100 мг/сут и преднизолона 10 мг/сут., работает по специальности (1988 г.).

Таким образом, у больного ГВ острого течения с преимущественным поражением почек и быстро прогрессирующей почечной недостаточностью терапия дала клинический эффект, который можно расценивать как ремиссию.

Несмотря на лечение иммунодепрессантами, у части больных ГВ развивается почечная недостаточность, которая требует проведения гемодиализа или пересадки почки. Эти процедуры при ГВ используются редко. S. Kuross и соавт. (1981) обобщили результаты нескольких авторов, имевших опыт по пересадке почки и проведению диализа у больных ГВ. Из 9 наблюдавшихся 5 проводился гемодиализ или перитонеальный диализ в сочетании с иммунодепрессивной терапией в связи с острой почечной недостаточностью. Все больные лечились хроническим программным гемодиализом продолжительностью от 2 мес до 2 лет с последующей пересадкой почки. После пересадки почки больные продолжали прием иммунодепрессантов; обострение ГВ наблюдалось у 1 из 9; умерли 3 больных (от вторичной инфекции), живы 6 больных (сроки от 7 мес до 7 лет).

Среди наших больных ГВ лечение программным гемодиализом проведено одной больной в возрасте 18 лет с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью. Лечение гемодиализом начали через 3 мес от начала заболевания и продолжали в течение 12 мес. Попытка назначения цитостатиков оказалась безуспешной в связи с непереносимостью. Больная умерла через год от активного васкулита.

## Прогноз

Прогноз нелеченого ГВ плохой, средняя продолжительность жизни больных 5 мес, менее чем 20% живут год, 7% доживают до 2 лет. Терапия глюкокортикостероидами позволила продлить среднюю продолжительность жизни больных до года. Применение цитостатиков и плазмафереза существенно изменило прогноз ГВ. Однако результаты лечения у отдельных авторов заметно различаются. Так, H. Lehmann и соавт. (1980) сообщают о неблагоприятных исходах у 9 из 16 больных ГВ, наблюдавшихся в течение 2 лет; S. Brandwein и соавт. (1983), лечившие цитостатиками 13 больных, отметили выживание в течение 1 года 56%. A. J. Pinching и соавт. (1983) указывают на более тяжелый прогноз при поражении почек: 10 из 18 больных этой группы умерли (67%); 8 живут (сроки от 3 до 5 лет).

Контрастируют с указанными работами результаты, достигнутые A. S. Fauci и соавт. (1983). Используя лечение циклофосфаном у 85 больных ГВ, авторы добились стойкой ремиссии в 93% случаев со средней продолжительностью ремиссии 48 мес; 27 из 79 больных в связи с хорошими результатами не получают иммунодепрессивной терапии в среднем 35 мес.

Причинами смерти при ГВ являются активный васкулит (при поздно диагностированных случаях и неадекватной терапии); инфекция, ХПН.

По нашим данным, продолжительность жизни больных, леченных цитостатиками, составила 45,9 мес, а при назначении глюкокортикостероидов — 18,7 мес.

При лечении глюкокортикостероидами 5-летняя выживаемость больных ГВ составила 12%, а при сочетании терапии с цитостатиками — 61% (рис. 25). Умерли 18 из 40 наблюдаемых больных (45%), из них 4 человека не получали патогенетической терапии в связи с запоздалой диагностикой. Лечение глюкокортикостероидами проводилось больным в ранние сроки наблюдения (70-е годы), когда отсутствовал опыт лечения цитостатиками, или при непереносимости последних.

Летальность при лечении цитостатиками составила, по нашим наблюдениям, 32% (8 из 25 больных), из них у 2 причиной смерти были ятрогенные осложнения. Причина смерти при различных программах лечения и продолжительность жизни больных ГВ обобщены в табл. 19.

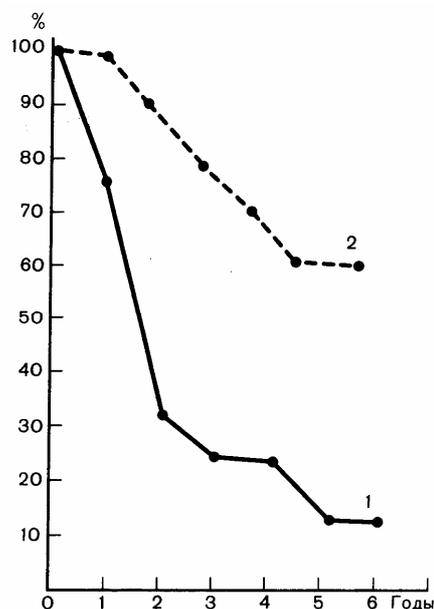


Рис. 25. Выживаемость больных гранулематозом Вегенера при лечении глюкокортикостероидами (1) и сочетанной терапии с цитостатиками (2).

Таким образом, по результатам наших наблюдений прогноз больных ГВ и выживаемость зависят от: 1) рано начатого лечения (в течение первых 2 мес); 2) выбора препаратов (предпочтение следует отдавать циклофосфану); 3) длительности проводимого лечения (не менее 5 лет); 4) переносимости препаратов и возникших осложнений (особенно инфекционных).

Таблица 19. Причины смерти при различных программах лечения и продолжительность жизни больных гранулематозом Вегенера

Лечение	Число умерших	Средняя продолжительность жизни, мес	Причины смерти
Не проводилось	4	5	Генерализованный васкулит
Преднизолон	6	18,7	Генерализованный васкулит
Преднизолон + азатиоприн	6	45,9	ХПН (2); легочно-сердечная недостаточность (1) легочное кровотечение (1) кровоизлияние в мозг (1) генерализованный васкулит (1)
Преднизолон + азатиоприн (циклофосфан)	2	10	Туберкулез (1); сепсис (1)

## НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ АОРТОДРТЕРИИТ

**Методы лечения.** При НАА проводят медикаментозное и хирургическое лечение. Хирургическое лечение направлено на восстановление сосудистой проходимости с целью уменьшения ишемии органов и ликвидации реноваскулярной гипертензии.

Медикаментозное лечение. Консервативное лечение имеет несколько задач: 1) влияние на активность иммунного процесса; 2) борьба с ишемическими осложнениями (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения); 3) медикаментозная коррекция артериальной гипертензии, сердечной недостаточности.

Медикаментозная терапия показана больным при подготовке к операции и в послеоперационном периоде. Тактика медикаментозной терапии различается в зависимости от клинических признаков активности процесса и стадии заболевания.

Большинство авторов для лечения больных НАА предлагают кортикостероиды. Используют различные методики лечения. С. П. Абугова (1978) в своей практике применяла короткие повторные курсы лечения преднизолоном в течение 1—1,5 мес; максимальная суточная доза не превышала 40 мг. Автор сочетала лечение глюкокортикостероидами с НСПП и гепарином.

К. Ishikava (1981) использовал длительные курсы лечения глюкокортикостероидами: начальная доза преднизолона составляла 30—50 мг/сут с последующим постепенным снижением до 10—20 мг/сут в течение нескольких лет. Критерием для снижения дозы преднизолона служили лабораторные признаки активности, в первую очередь уменьшение СОЭ.

В случае толерантности к глюкокортикостероидам отдельные авторы [Volkman D. J., Mann D. L., 1982] предлагают лечение цитостатиками, хотя и предполагают, что для подавления воспаления при НАА достаточно глюкокортикостероидов.

Мы в своей практике при выборе лечения НАА руководствуемся степенью активности, характером органических поражений, в том числе тяжестью НАА.

При остром течении НАА назначают преднизолон в дозе 30 мг/сут и азатиоприн по 100 мг/сут. При высокой артериальной гипертонии доза преднизолона не превышает 15 мг. Лечение подавляющими дозами препаратов проводят в течение 1—1,5 мес. Критерием улучшения служат клинико-лабораторные признаки: нормализация температуры тела, уменьшение артралгий, слабости, головокружения; нормализация СОЭ, глобулиновых сдвигов, повышение уровня гемоглобина.

Дозу преднизолона снижают постепенно, в среднем на 7,5—10 мг/мес до поддерживающей дозы 10 мг/сут. Лечение поддерживающими дозами проводят не менее 2 лет. Если больному предстоит операция, дозу препарата временно увеличивают на 5—10 мг. Азатиоприн больной получает не менее года в дозе 50—75 мг/сут. Сочетанное лечение цитостатиками мы использовали у 7 больных НАА с острым течением болезни, во всех случаях удалось достичь клинической ремиссии.

При подостром течении НАА глюкокортикостероиды назначают в дозе 15—20 мг/сут с последующим снижением до 5—7,5 мг/сут, лечение продолжают в течение года. В дальнейшем при стабилизации процесса могут быть использованы НСПП. При злокачественной артериальной гипертонии начальные дозы глюкокортикостероидов должны быть минимальными (7,5—10 мг) и назначаться в виде коротких курсов лечения при подготовке к операции.

При хроническом течении НАА показаны НСПП (бруфен, вольтарен, индометацин в средних терапевтических дозах) в сочетании с антикоагулянтами, антиагрегантами и сосудорасширяющими препаратами. Курсы лечения проводят обычно 2—3 раза в год продолжительностью 1—1,5 мес.

В дальнейшем больным рекомендуют поддерживающее лечение индометацином (50—75 мг/сут), вольтареном (50 мг/сут) или бруфеном (400 мг/сут). При обострении болезни можно сочетать лечение глюкокортикостероидами в небольших дозах с НСПП.

При быстром прогрессировании ишемических расстройств и присоединении осложнений (инфаркт миокарда, тромбоз церебральных и периферических сосудов, ретинопатия) лечение проводят гепарином, антиагрегантами и тромболитическими препаратами. Доза гепарина составляет 20 000—40 000 ЕД в виде подкожных инъекций 3—4 раза в сутки. При опасности тромбоза назначают гепарин (10000 ЕД на изотоническом растворе хлорида натрия) внутривенно капельно в сочетании с подкожными инъекциями.

Курс лечения гепарином 4—6 нед; отменяют препарат медленно, уменьшая разовую дозу без сокращения числа инъекций.

При назначении антикоагулянтов следует помнить, что глюкокортикостероиды являются антагонистами гепарина, а цитостатики, индометацин, бруфен потенцируют его антикоагулянтные свойства. Это обстоятельство следует учитывать при выборе дозы гепарина.

Наряду с антикоагулянтами назначают антиагреганты, чаще курантил в дозе 225—400 мг/сут с последующим снижением до 75—100 мг в течение нескольких месяцев. При развитии тромбозов препарат вводят внутривенно капельно по 2—4 мл 0,5% раствора.

При хронических формах болезни назначают ангиопротекторы (продектин по 0,75—1,5 г/сут) в течение 6—8 мес.

Используют также препараты никотиновой кислоты (компламин, никошпан). При церебральных нарушениях широко применяют стугерон в дозе 75—100 мг/сут в течение 6—12 мес.

Медикаментозное лечение при артериальной гипертонии проводят у неоперированных больных и в послеоперационном периоде в случае неэффективности хирургического лечения.

Учитывая реноваскулярный механизм артериальной гипертонии при НАА, целесообразно применение каптоприла. Этот препарат с успехом используют у больных НАА. [Grossman E., Morag W., 1984], хотя имеются сообщения о развитии острой почечной недостаточности, индуцированной каптоприлом у больных со стенозом почечных артерий.

Выбор препаратов и способа лечения больных с артериальной гипертонией при НАА не отличаются от таковых при других СВ, сопровождающихся тяжелой артериальной гипертонией.

Хирургическое лечение показано при артериальной гипертонии (реноваскулярной или коарктационной), ишемии головного мозга, конечностей и органов брюшной полости. Противопоказания: сердечная недостаточность, тяжелые изменения миокарда, коронарная недостаточность, далеко зашедшие изменения сосудов.

А. В. Покровский (1979) наиболее рациональным видом операции считает резекцию пораженного сегмента с протезированием; оперативное лечение проводят в нескольких сосудистых бассейнах одновременно или поэтапно. Автор отметил стойкую нормализацию гемодинамики у 83% оперированных больных, при этом у 75% исчезли основные симптомы болезни, понизилось или нормализовалось АД.

**Результаты лечения и прогноз** НАА зависят от выбора метода консервативной терапии (в том числе с использованием глюкокортикостероидов); эффективности реконструктивного хирургического лечения и контроля артериальной гипертонии.

Летальность при НАА несколько ниже, чем при других СВ; 5-летняя выживаемость при неосложненном НАА колеблется от 94% [Hall S. et al., 1985] до 100% [Ishikava K., 1981].

На продолжительность жизни при НАА существенно влияют осложнения (артериальная гипертония, недостаточность клапанов аорты, артериальные аневризмы, ретинопатия). Присоединение нескольких осложнений уменьшает продолжительность жизни почти вдвое.

По данным К. Ishikava, 10-летняя выживаемость в группе больных, не имевших осложнений, составила 97%, а при развитии осложнений — 58,6%.

Причины смерти при НАА: сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения.

Из наблюдаемых нами больных умерли 5: из них 3 от инфаркта миокарда, 1 от ишемического инсульта, причиной смерти еще одной больной была сердечная недостаточность.

## ВИСОЧНЫЙ АРТЕРИИТ

Наиболее эффективным методом лечения больных ВА является применение кортикостероидов. НСПП и салицилаты способны облегчить состояние больных с ревматической полимиалгией, но не предотвращают сосудистых катастроф и слепоты при ВА.

**Методы лечения.** Выбор подавляющей дозы глюкокортикостероидов при ВА зависит от поражения органа зрения или крупных артериальных стволов. При неосложненном ВА начальная доза преднизолона составляет 30—40 мг/сут. Меньшие дозы (10—20 мг/сут) отчетливо влияют на основные симптомы болезни (лихорадка, головная боль, миалгии) и приводят к значительному улучшению в течение 2—3 дней. Нарушения зрения развиваются, как правило, до начала стероидной терапии, однако у отдельных больных они возможны при попытке быстрого снижения дозы преднизолона до 5—20 мг. При нарушении зрения дозу преднизолона следует повысить до 40—60 мг/сут. При поражении крупных артериальных стволов прогноз хуже, чем при неосложненном ВА, поэтому подавляющие дозы глюкокортикостероидов и продолжительность лечения у больных должны быть большими. Подавляющая доза преднизолона в этих случаях не ниже 40 мг/сут. При ревматической полимиалгии начальная доза более низкая — 10—20 мг/сут.

Назначение глюкокортикостероидов у всех больных ВА дает быстрый терапевтический эффект. Через 2—3 нед нормализуются СОЭ, уровень глобулинов, повышается содержание гемоглобина. Часто восстанавливается периферическое кровообращение и через несколько недель после начала лечения начинает определяться пульсация сосудов. Дозу глюкокортикостероидов начинают снижать после достижения клинико-лабораторной ремиссии, т. е. через 4—6 нед. Предлагались различные схемы лечения глюкокортикостероидами: дробный прием преднизолона (в течение дня); однократный (утренний) прием препарата и интермиттирующие (через день) схемы лечения.

Опыт показал, что более эффективен дробный прием препарата в связи с меньшей опасностью рецидивов и сосудистых осложнений.

Исключительно важное значение имеет тактика снижения дозы преднизолона. Необходимо медленно снижать дозу—по 1,25 мг каждые 3 дня во избежание рецидива болезни. Обострение болезни может проявляться в виде возобновления миалгии, головной боли без повышения СОЭ и с увеличением СОЭ без клинических

признаков болезни. В подобных случаях прекращают снижать дозу преднизолона, если это не дает положительного результата, то дозу повышают.

Лечение поддерживающими дозами глюкокортикостероидов проводят не менее 2 лет. Через 2 года в случае отсутствия клинико-лабораторных признаков болезни преднизолон можно отменить при условии постоянного последующего контроля за больным не менее года.

Примерные схемы лечения больных ВА и ревматической полимиалгией представлены в табл. 20.

Другие методы лечения при ВА используются редко. При ревматической полимиалгии для снятия утренней скованности рекомендуется индометацин в дозе 75—100 мг/сут в таблетках или свечах.

Вазодилататоры и антикоагулянты при лечении больных ВА применяют редко, хотя есть мнение, что сочетание глюкокортикостероидов и антикоагулянтов при офтальмологических осложнениях может предотвратить развитие слепоты. При сосудистых осложнениях показана оксигенотерапия, чередующаяся с вдыханием 5% углекислоты.

Осложнения лечения. Несмотря на пожилой возраст, больные, как правило, хорошо переносят лечение глюкокортикостероидами. Однако в ряде случаев развиваются осложнения: сахарный диабет, остеопороз с компрессией позвонков, катаракта, миопатия. У отдельных больных отмечено прогрессирование атеросклероза и артериальной гипертензии.

Результаты лечения, как правило, благоприятные. У всех больных удается добиться стойкой ремиссии болезни и отменить глюкокортикостероиды в среднем через 2—3 года. При рецидивах болезни продолжительность лечения увеличивается.

Из 15 наблюдаемых нами больных худшие результаты лечения получены у лиц с офтальмологическими осложнениями. Трех больным неосложненным ВА глюкокортикостероиды были отменены через 2—3 года. Причиной смерти 2 больных были атеросклероз и ишемическая болезнь сердца.

Таблица 20. Примерные схемы лечения больных височным артериитом и ревматической полимиалгией преднизолоном, мг/сут

Клиническая форма	Время, мес								
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7—12-й	13—18-й	19—24-й
Височный артериит	30	20	15	15	10	10	10	7,5	7,5—5,0
Височный артериит с поражением глаз	40	35	30	25	20	15	15	10	7,5
Ревматическая полимиалгия	20	15	10	7,5	5	5	2,5	2,5	2,5

**Прогноз** ВА обычно благоприятный. Большинство авторов считают, что ВА не влияет на продолжительность жизни. Хуже прогноз при поражении крупных артерий и аорты. При назначении неадекватных доз и рецидивах болезни возможно развитие сосудистых осложнений, расслаивающей аневризмы аорты и инфаркта миокарда. Основным серьезным осложнением ВА остается слепота.

## ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ ТРОМБАНГИИТ

**Методы лечения.** При лечении больных ТАО, как и при других васкулитах, ставят перед собой несколько задач: 1) предотвращение прогрессирования болезни; 2) улучшение гемодинамики и уменьшение ишемии внутренних органов и конечностей; 3) лечение сосудистых язв и гангрены.

Патогенетическое лечение разработано еще недостаточно хорошо. Необходимо начинать лечение с полного запрета курения, поскольку тяжесть заболевания у многих больных и резистентность к проводимой терапии обусловлены продолжением курения [Jurgens J. L. et al., 1980].

Из противовоспалительных средств применяют салицилаты, НСПП и иммунодепрессанты.

Эффективность иммунодепрессантов при тромбангите, по мнению ряда авторов, сомнительна, в связи с чем предлагается ограничить лечение антикоагулянтами и вазодилататорами [Jurgens J. L. et al., 1980; Cupps T. R., Fauci A. S., 1981].

А. Bollinger и соавт. (1983) являются сторонниками более активного лечения и назначают при неэффективности салицилатов преднизолон и азатиоприн. Такую же тактику лечения применяли Н. Е. Ярыгин и соавт. (1980).

Мы в своей практике при назначении противовоспалительных средств исходим из следующих положений: а) при преимущественно периферических формах болезни используем антикоагулянты, антиагреганты, салицилаты (или НСПП); б) при быстро прогрессирующей висцеральной патологии (повторные инфаркты миокарда, абдоминалгии) и лабораторных признаках активности к проводимой терапии добавляем глюкокортикостероиды; при неэффективности стероидной терапии может обсуждаться вопрос о назначении цитостатиков.

Лечение глюкокортикостероидами проводят обычно в средних и малых дозах (30—15 мг/сут), постепенно снижая дозу препарата и присоединяя НСПП. Преднизолон назначают в период обострения, поэтому продолжительность лечения не превышает нескольких месяцев.

Начальная доза азатиоприна составляет 100 мг/сут. Лечение поддерживающими дозами (50—75 мг) продолжают в течение 6—8 мес.

Из других противовоспалительных средств предпочтение следует отдавать индометацину, который принимают по 100—150 мг/сут, иногда в начале лечения до 200 мг/сут. Бутадион (0,45 г/сут) или ацетилсалициловую кислоту (3 г/сут) назначают длительно, иногда до года, не забывая об ulcerогенном действии их.

Антикоагулянты и антиагреганты применяют при всех формах ТАО. Способ введения и дозы препаратов регулируют в зависимости от остроты процесса. При гангрене и опасности развития тромбозов назначают гепарин внутривенно и под кожу (см. *Неспецифический аортоартериит*). Целесообразно сочетание гепарина (под кожу) с тренталом, который вначале вводят внутривенно (200—300 мг) капельно. Курс лечения состоит из 10—15 инъекций, затем переходят на прием препарата внутрь до 600 мг/сут с последующим длительным (до 6 мес) приемом поддерживающей дозы препарата (200—300 мг/сут).

В тяжелых случаях терапию дополняют внутривенным введением реополиглобулина, который является антиагрегантом и обладает антитромботическим свойством.

Антиагрегантные свойства трентала потенцирует никотиновая кислота и препараты, содержащие ее (компламин). Так же как и трентал, никотиновую кислоту вводят вначале внутривенно, переходя затем на пероральный прием.

Лечение продектином (ангинином) целесообразно начинать в амбулаторных условиях и продолжить в течение нескольких месяцев.

При церебральных нарушениях к проводимой терапии добавляют стугерон (циннаризин).

При нарушениях периферического кровообращения может быть проведена симпатэктомия.

Гипербарическая оксигенация показана больным при угрозе развития гангрены, чтобы предотвратить или ограничить очаг некроза.

Для успешного лечения больного важно соблюдение режима (постоянное пребывание в теплом помещении, защита от мелких травм и инфицированных ран конечностей).

**Результаты лечения.** Длительной (многолетней) ремиссии болезни удается добиться у больных с периферическими формами ТАО.

При висцеральных поражениях результаты лечения хуже: нами только у 7 из 11 леченных глюкокортикостероидами больных удалось добиться временной стабилизации процесса; в 4 случаях эффекта от лечения не получено.

Хуже результаты лечения у более молодых людей (до 30 лет). Лечение цитостатиками не гарантирует успеха и в половине случаев не предотвращает дальнейшего прогрессирования болезни.

Наиболее сложны для лечения церебральные формы ТАО, при которых возможны только кратковременные ремиссии.

**Прогноз** при периферических формах ТАО благоприятный: 10-летняя выживаемость больных не отличается от таковой в общей популяции и составляет 93,6% (Jurgens J. L., 1980) в противоположность облитерирующему атеросклерозу, при котором она равняется 66%.

Значительно хуже прогноз при висцеральных формах болезни. Наиболее частые причины смерти: повторный инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, реже — абдоминальные катастрофы. Из 18 больных, наблюдаемых нами в течение последних 10 лет, умерли трое с хронической постинфарктной аневризмой сердца и недостаточностью кровообращения и 1 с тромбозом мезентериальных сосудов.

## ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ

**Методы лечения.** Лечение зависит от стадии болезни (обострение, ремиссия) и преобладания того или иного синдрома — кожного, абдоминального, почечного.

Все больные геморрагическим васкулитом в стадии обострения нуждаются в госпитализации. Им следует избегать охлаждения и длительной нагрузки на ноги (стояние, ходьба). Необходимо исключить все вероятные аллергические воздействия (медикаменты, пищевые аллергены, введение сывороток и вакцин).

Лечение хронических очагов инфекции (в том числе тонзиллита) требует дифференцированного подхода и не должно быть поводом к необоснованной терапии антибиотиками.

При кожно-суставном синдроме медикаментозную терапию следует назначать лишь после того, когда будет полная уверенность в неэффективности общих мероприятий. Глюкокортикостероиды при этой форме геморрагического васкулита не показаны в связи с отсутствием эффекта, благоприятным прогнозом и возможностью ятрогенных осложнений.

Больным назначают аскорбиновую кислоту, рутин, антигистаминные препараты. При упорных рецидивах рекомендуют внутривенное введение 0,25% раствора новокаина в постепенно возрастающих дозах (от 5 до 30 мл) в течение месяца и НСПП, в частности индометацин по 150—200 мг/сут в течение месяца с последующим переходом на поддерживающую дозу — 50—75 мг/сут. Одновременно назначают препараты 4-аминохинолинового ряда—делагил (плаквенил) в дозе 0,25—0,5 г/сут в течение 5—6 мес.

Рекомендуемые некоторыми авторами ингибиторы фибринолиза (аминокапроновая кислота) при геморрагическом васкулите противопоказаны [Баркаган Л. З., 1979].

Абдоминальный синдром значительно осложняет течение геморрагического васкулита и требует безотлагательных терапевтических мер. В последние годы широкое применение получила гепаринотерапия вследствие антикоагулянтного и отчасти антикомплементарного действия. Лечение гепарином у большинства больных дает положительные результаты и значительно уменьшает боль к концу первых суток. Успех лечения зависит от правильно подобранной дозы и лабораторного контроля. По данным Л. З. Баркагана и Б. Ф. Архипова (1980), при геморрагическом васкулите происходят значительная гиперкоагуляция и множественное тромбирование сосудов со снижением антитромбинового потенциала и фибринолитического резерва крови. В связи с этим очень важно согласовать антикоагулянтную терапию с исходным уровнем антитромбиновой активности и при нарушении последней своевременно корректировать содержание антитромбина III в крови больного. Авторы предлагают следующую тактику лечения: гепарин вводят под кожу 6 раз в сутки через равные промежутки в начальной суточной дозе 300 ЕД/кг; при сохранении гиперкоагуляции дозу ступенчато увеличивают на 100 ЕД/кг до достижения эффекта. При отсутствии положительных результатов назначают препараты, содержащие антитромбин III (свежая цитратная плазма). Лечение гепарином проводят в течение 1—1,5 мес и сочетают с приемом антиагрегантов.

У некоторых больных с абдоминальным синдромом оправдано применение больших доз глюкокортикостероидов. Преднизолон или метилпреднизолон вводят внутривенно капельно по 300—600 мг/сут с постепенным уменьшением дозы по мере стихания боли в животе. Дальнейшее ведение больных зависит от преобладания тех или иных симптомов — геморрагической пурпуры или развития гломерулонефрита.

Лечение при гломерулонефрите определяется клиническим вариантом и течением нефрита. По мнению большинства авторов, при геморрагическом васкулите с нефропатией применение глюкокортикостероидов неэффективно.

При латентном гломерулонефрите с умеренной протеинурией и гематурией показаны 4-аминохинолиновые препараты (делагил, плаквенил) на протяжении не менее 6 мес.

При массивной гематурии, сочетающейся с геморрагической пурпурой и суставным синдромом, эффективны НСПП (индометацин), антиагреганты (курантил 250—300 мг/сут с последующим снижением до 50—150 мг в течение нескольких месяцев); внутривенные введения новокаина (0,25% раствор).

Комплексное лечение иммунодепрессантами в сочетании с антикоагулянтами и антиагрегантами применяют при нефротическом или смешанном варианте гломерулонефрита. Цитостатики (азатиоприн или циклофосфан) назначают из расчета 1—2 мг/кг, т. е. 100—150 мг/сут, преднизолон по 30 мг/сут; лечение гепарином и курантилом проводят по приведенным выше схемам. Поддерживающая терапия включает преднизолон по 5—15 мг/сут, азатиоприн 50—75 мг/сут, курантил.

При быстро прогрессирующем гломерулонефрите оправдана попытка применения пульс-терапии (преднизолон внутривенно по 1000 мг/сут) в течение 3 дней с последующим сочетанным лечением иммунодепрессантами и антикоагулянтами. При отсутствии эффекта от проводимой терапии и выявлении высокого уровня ЦИК в плазме крови, а также криоглобулинемии показано проведение плазмафереза или гемосорбции.

Развитие терминальной почечной недостаточности при геморрагическом васкулите требует проведения гемодиализа.

При трансплантации почки, по сводным данным J. H. Weiss (1978), более чем у половины больных была отмечена хорошая функция трансплантата, однако в отдельных наблюдениях имелся рецидив гломерулонефрита с мезангиальными депозитами IgA.

**Прогноз** кожных форм геморрагического васкулита благоприятный. Развитие геморрагической пурпуры не влияет на продолжительность жизни за исключением случаев неоправданного назначения глюкокортикоидов и связанных с ним осложнений.

Абдоминальный синдром — серьезное осложнение, определяющее нередко прогноз болезни. Инвагинация заканчивается смертью в 13%, а у неоперированных больных — в 55% случаев. При перфорации кишечника умирает более 50% больных.

Плохой прогностический признак — присоединение церебральных нарушений.

Большинство больных с поражением почек при геморрагическом васкулите имеют неблагоприятный прогноз. По данным нашей клиники [Щербин А. А., 1986], 10-летняя выживаемость больных геморрагическим васкулитом с гломерулонефритом составила 51%, из них сохранная функция почек отмечена лишь у 37%. Прогноз болезни хуже у лиц старшей возрастной группы, у больных с нефротическим и гипертоническим синдромами, а также при тяжелых морфологических вариантах нефрита.

## ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЙ ВАСКУЛИТ

**Методы лечения.** Предпосылкой к проведению иммунодепрессивной терапии при эозинофильном васкулите является плохой прогноз нелеченой болезни. Анализ опубликованных в литературе случаев показал, что средняя продолжительность жизни больных составляет 12 мес и только 20% живут дольше 2 лет [Schooley R. T., Parillo J.E., 1980].

Лечение направлено на снижение гиперэозинофилии, поскольку основные изменения в органах обусловлены эозинофильной инфильтрацией. Лекарства либо «блокируют» появление эозинофилов, либо предотвращают развитие инфильтратов и пролонгированное присутствие эозинофилов в тканях. Для лечения используют в основном преднизолон и гидроксимочевину (цитостатик, выпускаемый за рубежом).

Лечение проводят лишь больным с органной патологией: при изолированной эозинофилии иммунодепрессивная терапия не показана. При поражении легких, желудочно-кишечного тракта, кожи, почек лечение начинают с назначения глюкокортикостероидов. Подавляющая доза преднизолона 60 мг/сут, через 1—2 нед переходят на интермиттирующую схему приема препарата с постоянным снижением дозы. Через 3 мес необходимо повторное обследование больного, при улучшении состояния дозу преднизолона продолжают снижать до поддерживающей и оставляют на длительный срок. При отсутствии эффекта от гормональной терапии и особенно в случае присоединения недостаточности кровообращения, нарушения проводимости, а также признаков диффузного поражения ЦНС назначают гидроксимочевину по 0,5—1 г/сут внутрь под контролем числа лейкоцитов в крови. При уменьшении числа лейкоцитов до  $10 \cdot 10^9/\text{л}$ — $6 \cdot 10^9/\text{л}$  переходят на прием препарата через 2 дня на 3-й или отменяют его на 2—3 мес. Возможные осложнения при лечении гидроксимочевиной: мегалобластическая анемия, тромбоцитопения. В подобных случаях лечение прекращают. Помимо гидроксимочевины при эозинофильном васкулите используют другие цитостатики — циклофосфан, метотрексат, а также винкристин. При кардиомиопатии назначают сердечные гликозиды, диуретики и периферические вазодилататоры (празозин).

Для профилактики тромбоэмболических осложнений используют антикоагулянты, антиагреганты, ацетилсалициловую кислоту.

Разрабатываются и начинают применяться методы хирургического лечения при эозинофильном васкулите, осложненном бактериальным эндокардитом.

**Прогноз.** При отсутствии лечения более половины больных умирают в первые годы от сердечной недостаточности, тромбоэмболических осложнений. Реже причиной смерти бывают почечная недостаточность, инфекция и перфорация кишечника. В единичных наблюдениях присоединение подострого бактериального эндокардита решает судьбу больного.

Применение химиопрепаратов у больных с эозинофильным васкулитом, по данным Национального института кардиологии (США), значительно улучшило прогноз болезни. В группе из 50 наблюдаемых больных 10-летняя выживаемость составила 75% [Fauci A. S., Harley J. B. 1982].

Из наблюдаемых нами в течение последних 10 лет 24 больных умерли трое — от сердечной недостаточности (в сроки от 1 года до 8 лет от начала заболевания) и 1 — больной от перитонита, развившегося после повторной перфорации сосудистых язв тонкой кишки на 2-м году болезни.

## Глава 7. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПРИ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ

Лечение больных и профилактика СВ — одна из сложных и актуальных проблем современной медицины. Накоплен значительный опыт отечественных и зарубежных авторов по длительному наблюдению больных СВ, считавшихся ранее неизлечимыми. Умелый подбор лекарственных средств и многолетнее лечение позволяют не только продлить жизнь больным, но и вернуть некоторых из них к активному труду.

Рациональная терапевтическая тактика при СВ включает:

1. Раннюю диагностику и адекватное, рано начатое лечение.
2. Индивидуальную оценку особенностей болезни (течение, реакция на медикаментозную терапию, осложнения).
3. Врачебно-психологические и деонтологические проблемы.
4. Этапность и преемственность лечения.
5. Настойчивость в проведении активного, патогенетического лечения.
6. Осторожность при назначении любых лекарственных средств и процедур.
7. Реабилитацию, трудоустройство и вторичную профилактику.

Залог успешного лечения больных СВ — ранняя диагностика. Достаточно сказать, что не диагностированный в первые месяцы гранулематоз Вегенера заканчивается летально у подавляющего большинства больных. Своевременное распознавание болезни и адекватная терапия могут привести к стойкой ремиссии и восстановлению трудоспособности. В связи с этим важно выявить ранние признаки болезни. Для этого врачи широкого профиля и так называемые узкие специалисты (отоларингологи, офтальмологи, невропатологи, дерматологи) должны быть ориентированы на раннюю диагностику болезни. Необходимо также знать группы больных, угрожаемых по заболеванию СВ — это прежде всего лица с аллергическими реакциями на лекарства, бронхиальной астмой с высокой эозинофилией; мужчины с персистенцией в сыворотке крови HBsAg. Немаловажное значение имеет и диспансеризация ближайших родственников больных, поскольку доказано участие генетических факторов в возникновении некоторых СВ.

При лечении больных СВ не может быть стандартов и схем. Только с учетом всех особенностей болезни у конкретного больного принимается решение о выборе метода лечения. При назначении иммунодепрессантов большую осторожность следует проявлять у больных с высокой артериальной гипертонией, отдавая предпочтение при обострениях болезни цитостатикам, а не кортикостероидным препаратам. При облитерирующем тромбангите, геморрагическом васкулите следует учитывать малую эффективность иммунодепрессантов. Наоборот, при гранулематозе Вегенера только сочетанная терапия глюкокортикостероидами и иммунодепрессантами в высоких дозах может быть успешной. Лечение должно быть последовательным и целеустремленным, поскольку только длительно проводимая терапия может дать желаемые результаты.

Не следует делать поспешных выводов о неэффективности выбранного метода и отменять препарат, заменяя его новым. Иногда индивидуально подобранная доза или удачное сочетание решают успех дела. Безусловно, проводимой терапии может рассматриваться как сигнал к пересмотру диагноза или поиску осложнений (инфекции, в том числе туберкулезной, бактериальной, грибковой).

При лечении больных СВ важную роль играют контакт врача с больным, полное взаимопонимание и вера больного в выздоровление. Последовательная и единая тактика лечения в значительной мере определяют его результат. Успех лечения зависит и от квалификации врача.

Четкое знание механизмов действия лекарств, предотвращение возможных осложнений и правильно подобранное сочетание препаратов — залог эффективности лечения.

Немаловажное значение имеет преемственность терапии на всех этапах диспансерного наблюдения. При подозрении на СВ больной должен быть госпитализирован (желательно в многопрофильную больницу). Подробное клиническое обследование и наблюдение за состоянием больного позволяют поставить окончательный диагноз, установить степень активности болезни, выбрать подавляющую дозу препаратов. В стационаре удастся добиться лишь снижения активности процесса, ликвидации общих симптомов болезни и некоторого регресса органических поражений. Длительность пребывания в стационаре обычно не менее 2 мес. После выписки больной должен находиться под постоянным наблюдением ревматолога. Интервалы между осмотрами устанавливаются индивидуально, однако в течение первого года болезни при узелковом периартериите, гранулематозе

Вегенера, височном артериите, геморрагическом васкулите больных обследуют не реже одного раза в месяц; в дальнейшем один раз в 2—3 мес. Больным некротизирующим васкулитом необходима повторная госпитализация (даже при удовлетворительном самочувствии) через 6—8 мес; в последующем — ежегодно.

Задачи поликлинического звена диспансерного наблюдения:

1. Продолжение поддерживающего активного патогенетического лечения, рекомендованного в стационаре; регулярный контроль за лабораторными показателями и динамикой основных клинических симптомов болезни; проведение симптоматической терапии.
2. Систематическое плановое обследование больных для выявления признаков активности и своевременной коррекции лечения, включая госпитализацию.
3. Раннее распознавание и предотвращение осложнений проводимой терапии, в том числе инфекций.
4. Реабилитация больных, восстановление трудоспособности.

Наблюдать больных СВ, помимо ревматолога, должны и смежные специалисты, хорошо знающие эту патологию.

Если в клинической симптоматике превалирует поражение органов и систем, выходящих за рамки компетенции терапевта, больной должен быть госпитализирован в специализированное отделение (отоларингологическое, офтальмологическое, неврологическое), а вопросы патогенетической терапии согласуются с ревматологом. Проблема СВ должна стать актуальной для врачей всех специальностей.

Помимо четкого соблюдения врачебных рекомендаций по приему лекарств, больному следует очень осторожно относиться к приему любых медикаментов (в том числе антибиотиков, витаминов), избегать введения сывороток и вакцин, воздействия холода и солнечных лучей, заниматься ЛФК по показаниям. Больным СВ противопоказаны тепловые и физиотерапевтические процедуры, активное курортное лечение. Необходима осторожность при рекомендациях оперативных вмешательств, в том числе тонзиллэктомии. Дополнительные сложности возникают при введении больных с персистированием HBsAg. Эти больные могут распространять вирус через кровь, мочу, кал. Персистирование HBsAg должно быть отражено в диагнозе. Больным выделяют отдельные шприцы. Уделяют внимание правилам личной гигиены.

Профилактика СВ сводится к предупреждению обострений и активному их лечению. Профилактика рецидивов включает рациональный режим больных, исключение повреждающих факторов (неоправданное назначение лекарств, интеркуррентная инфекция). Не следует резко ограничивать режим больных, предоставив им возможность заниматься любимым делом, если позволяет их состояние. Таких же рекомендаций следует придерживаться в отношении двигательной нагрузки (исключение составляют больные с кожными проявлениями геморрагического васкулита, которые усиливаются при ходьбе и длительном стоянии). Больных необходимо предупредить об отрицательном влиянии вредных привычек (курение) на сосудистый процесс.

В реабилитации больных выделяют медицинские, психологические, физические и профессиональные аспекты.

Ранняя диагностика, адекватная терапия, в том числе поддерживающая, профилактика обострений — составные медицинской реабилитации.

Психологически очень важны контакт врача и больного, полное доверие врачу и уверенность в правильности его действий для преодоления трудностей, возникающих в связи с болезнью, утратой трудоспособности.

Физическая реабилитация необходима для больных с поражением периферической и центральной нервной системы, нарушением периферического кровообращения. Она должна осуществляться с первых дней болезни, несмотря на выраженный болевой синдром. По мере улучшения состояния больного следует постепенно расширять двигательный режим, как можно раньше переводить больного на самообслуживание. Дома рекомендуются занятия ЛФК и расширение движений за счет выполнения посильной домашней нагрузки; показаны рукоделие, игра на музыкальном инструменте. Расширение двигательного режима имеет также большой психологический смысл.

Вопрос о трудоустройстве больных СВ решается индивидуально и основывается на принципе определения активности процесса и функционального состояния внутренних органов.

В период обострения больной нуждается в предоставлении листка временной нетрудоспособности. Стойкая утрата трудоспособности развивается у больных с органическими изменениями внутренних органов и нервной системы; частота ее различна при отдельных заболеваниях.

Стойкая утрата трудоспособности при узелковом периартериите связана с основными признаками болезни: 1) тяжестью поражения почек (артериальная гипертензия, сердечная и почечная недостаточность); 2) остаточными явлениями полиневритов; 3) бронхоспастическим синдромом.

При тяжелой нефропатии, злокачественной артериальной гипертензии и ХПН больные нетрудоспособны. При более легких формах поражения почек больные трудоспособны, желательно сохранить прежнюю про-

фессию, если она не связана с физическими нагрузками, ночными сменами и другими неблагоприятными воздействиями.

Степень утраты трудоспособности при полиневритах зависит от характера двигательных нарушений. Больные вполне интеллектуально сохранены и могут выполнять задания, не связанные с передвижением.

При астматическом варианте узелкового периартериита удается воздействовать на бронхоспазм приемом глюкокортикостероидов, потеря трудоспособности у этих больных связана с побочными реакциями на лечение или определяется характером других органных поражений.

Узелковый периартериит дает высокий процент инвалидности, однако при современном этапном лечении и диспансерном наблюдении у некоторых больных можно сохранить трудоспособность. При анализе 72 наших наблюдений 29,1% больных узелковым периартериитом продолжали трудиться. Это совпадает с результатами Н. П. Шилкиной (1985), отметившей сохранение трудоспособности у 23,2% больных васкулитами.

При гранулематозе Вегенера основная задача заключается в ликвидации активности болезни. Если врач успешно справляется с ней и добивается ремиссии, большинство больных продолжают трудиться. Степень утраты трудоспособности зависит от функциональной способности почек, характера остаточных изменений респираторного тракта (полости в легких, стриктура бронхов, трахеостома) и поражения глаз (экзофтальм с потерей зрения). Из 23 наблюдаемых нами больных, переживших активную фазу болезни (обычно в течение первого года), 14 (60,8%) продолжали работать по своей профессии.

Степень утраты трудоспособности при гигантоклеточных артериитах определяется имеющимися осложнениями. При неспецифическом аортоартериите с медленно прогрессирующим течением больные обычно сохраняют трудоспособность, хотя им необходимо предоставить более легкую работу, не связанную с длительным физическим и умственным перенапряжением. Осложнения (реноваскулярная гипертензия, церебральные расстройства, инфаркт миокарда) приводят к стойкой потере трудоспособности. Восстановление гемодинамических нарушений после успешно проведенной операции улучшает трудовой прогноз больных.

При височном артериите вопросы трудоустройства обычно не приходится решать в связи с пенсионным возрастом больных.

При висцерально-периферических формах облитерирующего тромбангиита больные обычно нетрудоспособны. Степень утраты трудоспособности определяется функциональным нарушением внутренних органов (сердца, желудочно-кишечного тракта) или ЦНС; реже — состоянием периферического кровообращения.

При кожных проявлениях геморрагического васкулита больные трудоспособны, ограничения возможны в случаях, когда работа связана с длительной ходьбой, стоянием или частым охлаждением.

Трудовые рекомендации больным с поражением почек основываются на изучении особенностей нефропатии (минимальный мочево́й синдром, отеки, артериальная гипертензия). Больные с латентным течением гломерулонефрита работоспособны и могут выполнять привычную работу, если она не связана с физическими нагрузками и охлаждением. Такой же подход возможен у больных с гипертоническим вариантом гломерулонефрита. Нефротический синдром и смешанный вариант гломерулонефрита резко ограничивают трудоспособность больных.

Степень утраты трудоспособности при эозинофильных васкулитах определяется стадией болезни и функциональным состоянием внутренних органов (особенно сердца).

Санаторно-курортное лечение больным СВ обычно не показано. Трудоспособным больным с ограниченными формами узелкового периартериита, геморрагического васкулита, гранулематозом Вегенера в стадии стойкой ремиссии, некоторым больным неспецифическим аортоартериитом могут быть рекомендованы местные санатории без применения физиотерапевтических и водных процедур. При лечении можно использовать ЛФК, массаж, двигательные процедуры, диетотерапию.

Рекомендуется продолжить медикаментозное лечение, назначенное лечащим врачом.

Можно надеяться, что правильное и своевременное лечение, этапное диспансерное наблюдение и трудоустройство улучшат прогноз СВ и позволят сохранить трудоспособность ряду больных.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Системные васкулиты остаются одной из сложных проблем внутренней медицины, требующей дальнейшего совершенствования методов ранней диагностики, профилактики и лечения. Актуальны разработка единой классификации васкулитов, поиски этиологических факторов и возможные пути их устранения. Важным этапом в этом направлении мы считаем четкое разграничение системных васкулитов (как нозологически самостоятельных форм) и васкулитов, встречающихся при ряде заболеваний (инфекции, опухоли, лекарствен-

ная болезнь, системные болезни соединительной ткани и др.). Предлагаемая нами классификация основывается на сохранении принципа разделения васкулитов на первичные и вторичные. В рубрике первичных (нозологически самостоятельных форм) выделены 6 групп, в каждой из которых объединены заболевания, близкие по механизму развития, морфологии и клиническим проявлениям. Практическое значение, на наш взгляд, имеет тот факт, что принципы лечения в каждой группе (кроме VI) совпадают.

## КЛАССИФИКАЦИЯ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ

### *Первичные (нозологически самостоятельные) системные васкулиты*

- I. Некротизирующие панваскулиты
  - Узелковый периартериит (классический, кожный, моноорганный)
  - Астматический узелковый периартериит (некротизирующий ангиит с гранулематозом — синдром Churg-Strauss)
- II. Гранулематозные васкулиты
  - Гранулематоз Вегенера
  - Срединная (гангренизирующая) гранулема лица
  - Лимфоидный гранулематоз
- III. Гиперсенсивные васкулиты
  - Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна — Геноха)
- IV. Гигантоклеточные васкулиты
  - Неспецифический аортоартериит (болезнь Такааясу)
  - Височный артериит (болезнь Хортрна)
  - Ревматическая полимиалгия
- V. Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера)
- VI. Другие формы васкулитов
  - Болезнь Бехчета
  - Болезнь Kawasaki (слизисто-лимфоэластозный синдром)
  - Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковича)

### *Вторичные васкулиты при:*

- I. Инфекции:
  - а) бактериальной (инфекционный эндокардит, сепсис и др.);
  - б) вирусной (хронический активный гепатит);
  - в) риккетсиозах.
- II. Лекарственной (сывороточной) болезни
- III. Опухолях (волосатоклеточный лейкоз, солидные опухоли, лимфомы)
- IV. Системных заболеваниях соединительной ткани, криоглобулинемии
- V. Паразитарных заболеваниях
- VI. Профессиональных заболеваниях

Вторичные васкулиты отличаются от системных более частым поражением кожи, меньшей системностью, возможной обратимостью при устранении причинного фактора. При вторичных васкулитах изменения могут ограничиться одним органом или системой, а в случае множественного поражения развивающийся симптомокомплекс не укладывается в рамки определенной нозологической формы. Поскольку вторичные васкулиты развиваются на фоне другого заболевания, им свойственны симптомы последнего.

Задачей ближайшего будущего является разработка критериев диагностики вторичных васкулитов; ускорены исследования по совершенствованию методов лечения (в том числе этиологического) системных васкулитов.

Предпосылкой этому являются работы, положительно оценивающие результаты лечения больных хроническим вирусным гепатитом и узелковым периартериитом с персистенцией HBsAg противовирусными препаратами (аденин-арабинозидом) с возможностью отмены иммунодепрессантов и выздоровлением от васкулита и гепатита. Эти сообщения перспективны в решении проблемы системных васкулитов.

Прогноз системных васкулитов до настоящего времени в значительной мере зависит от ранней диагностики и знания врачами всех специальностей особенностей клиники этих заболеваний. Поэтому интеграция медицины и повсеместная широкая подготовка врачей являются важным звеном в распознавании заболеваний, протекающих с множественным поражением органов и систем.

Важная и неотложная задача — правильная организация лечения больных системными васкулитами на всех этапах. Для этого требуется, помимо четкого выполнения всех принципов терапии больных системными васкулитами, еще и достаточное техническое оснащение поликлиник и стационаров, позволяющее обеспечить постоянный контроль лабораторных показателей, а при необходимости — проведение биопсии органов и тканей, квалифицированное рентгенологическое, эндоскопическое и ультразвуковое исследование.

В заключение следует сказать, что системные васкулиты — это не казуистика, а заболевания, недостаточно хорошо диагностируемые в связи с малой осведомленностью врачей, касающейся этой патологии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Абрамычев А. Н., Иванов В. Г., Алексеева М. И.* и др. Механизмы гиперэозинофильных реакций и повреждающее действие эозинофилов//Тер. арх. — 1984. — № 6. — С. 88—93.
- Апросина З. Г.* Хронический активный гепатит как системное заболевание. — М.: Медицина, 1981. — 248 с.
- Арабидзе Г. Г., Абугова С. П., Матвеева Л. С.* и др. Клинические аспекты болезни Такаюсу (215 наблюдений) //Тер. арх. — 1980. — № 5. — С. 124—129.
- Баркаган Л. З., Архипов Б. Ф.* Патогенез и корреляция нарушений гемостаза при геморрагическом васкулите Шенлейна—Геноха//Тер. арх. — 1980. — № 9. — С. 59—62.
- Воробьев И. В., Любомудров В. Е.* Узелковый периартериит. — М.: Медицина, 1973. — 200 с.
- Гриншпун Л. Д., Виноградова Ю. Е.* Эозинофилы и гиперэозинофилии//Тер. арх. — 1983. — № 10. — С. 147—153.
- Дайняк Л. Б., Минчан Р. А.* Современное состояние вопроса о гранулематозе Вегенера//Вести. оторинолар. — 1984. — № 2. — С. 45—52.
- Исаева Л. А., Лыскина Г. А.* Узелковый периартериит у детей. — М.: Медицина, 1984. — 207 с.
- Лопухин Ю. М., Кулаев Д. В.* Экстракорпоральная иммуносорбция// Тер. арх. — 1985. — № 10. — С. 65—71.
- Насонова В. А., Сигидин Я. А.* Патогенетическая терапия ревматических заболеваний. — М.: Медицина, 1985. — 288 с.
- Покровский А. В.* Заболевания аорты и ее ветвей. — М.: Медицина, 1979. — 326 с.
- Семенкова Е. Н.* Диагностика и клинические варианты гранулематоза Вегенера// Ревматология. — 1984. — № 3. — С. 24—28.
- Семенкова Е. Н., Корнев Б. М., Якунина Л. А.* Гиперэозинофильная бронхиальная астма//Клин. мед.—1985.—№ 6.—С. 48—52.
- Семенкова Е. Н., Лопаткина Т. Н.* Лечение узелкового периартериита иммунодепрессантами//Тер. арх. — 1985.—№ 8. — С. 17—20.
- Тареев Е. М.* Коллагенозы. — М.: Медицина, 1965. — 380 с.
- Тареев Е. М.* Системные васкулиты//Тер. арх. — 1974. — Т. 46, № 6. — С. 118—127.
- Теодори М. И., Алексеев Г. К., Шныренкова О. В.* О классификации системных васкулитов//Тер. арх. — 1968. — № 8. — С. 22—29.
- Шилкина Н. П.* Профилактика системных васкулитов//Ревматология, 1985. — № 3. — С. 28—31.
- Ярыгин Н. Е., Горнак К. А.* Узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, сочетанные формы системных васкулитов. — М.: Медицина, 1970. — 183 с.
- Ярыгин Н. Е., Насонова В. А., Потехина Р. Н.* Системные аллергические васкулиты.—М.: Медицина, 1980.—328 с.
- Alarcon-Segovia D. G.* The necrotizing vasculitides. A new pathogenetic classification//Med. Clin. N. Amer. — 1977. — Vol. 61, N 2.— P. 241—260.
- Bollinger A., Piquerez M. J.* Buerger disease: current diagnostic and therapeutic concepts//Ann. Med. Interne (Paris).—1983.— Vol. 134, N 5. — P. 436—440.
- Carrington C. B., Liebow A. A.* Limited forms of angiitis and granulomatosis of Wegener's type//Amer. J. Med.-1966.-Vol. 4.— P. 497.
- Churg I., Strauss L.* Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa//Amer. J. Path.-1951.-Vol. 27. — P. 277—281.
- Cohen R. D., Conn D. L., Ilstrup D. M.* Clinical features, prognosis and response to treatment in polyarteritis // Mayo Clin Proc. — 1980. — Vol. 55. — P. 146—155. *Cupps T. R., Fauci A. S.* The vasculitides. — Philadelphia: Saunders, 1981. — 211 p.
- De Remez R. A., McDonald T. J., Weiland L. H.* Wegener granulomatosis: Observations on treatment with antimicrobial agents//Mayo Clin. Proc. — 1985. — Vol. 60, N 1. — P. 27—32.
- Duffy J., Lidsky M. D., Sharp J. F.* Polyarthritits, polyarteritis and hepatitis//Medicine (Bait.). — 1976. — Vol. 55, N 1. — P. 19—37.
- Fauci A. S., Wolff S. M.* Wegener's granulomatosis: Studies in eighteen patients and a review of the literature//Medicine. (Bait.).— 1973. — Vol. 52. — P. 535—561.
- Fauci A. S., Haynes B. F., Kats P.* The spectrum of vasculitits//Anu Intern. Med.— 1978. — Vol. 89. — P. 660—666.

- Fauci A. S., Harley J. B., Roberts W. C.* et al. The idiopathic hypereosinophilic syndrome // *Ann. Intern. Med.* — 1982. — Vol. 97, N 1. — P. 78—92.
- Fauci A. S.* Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years//*Ann. intern. Med.* — 1983. — Vol. 98, N 1. — P. 76—85.
- Godeau P., Guillevin L., Blety O.* Periartrite noueuse et infection parle virus de l'hepatite B. — 42 observations // *Nouv. Presse Med.*, 1981.—Vol. 10, N 16.—P. 1289—1292.
- Goodwin J. A.* Polymyalgia rheumatica temporal arteritis // *Handbook of clinical Neurology.* — Amsterdam, 1980. — Vol. 39. — P. 327—338.
- Gulati S. M.* Autoantibodies in Thrombangiitis obliterans (Buerger's Disease). — *Angiology*, 1982.—Vol. 33, N 10. — P. 642—650.
- Hall S., Barr W., Lie J. T.* et al. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients//*Medicine.* — 1985. — Vol. 64, N 2.— P. 89—99.
- Huston K. A., Hunder G. G.* Giant cell (cranial) arteritis: a clinical review//*Amer. Heart. J.* — 1980. — Vol. 100, N 1.—P. 99—105.
- Ishikawa K.* Survival and morbidity after diagnosis of occlusive thromboaropathy (Takayasu's disease)//*Am. J. Cardiol.*—1981.— Vol. 47, N 5.— P. 1026—1032.
- Jurgens J. L., Spittel J. A., Fainbairn J. A.* Peripheral vascular diseases. — New York, 1980. — 491 p.
- Klein R. G., Hunder G. G., Stansson A. W.* Large artery involvement in Giant cell (temporal) arteritis // *Ann. Intern. Med.* — 1975. — Vol. 83, N 6. — P. 806—812.
- Kuross S., Davin T., Kjellstrand C. M.* Wegener's granulomatosis with severe renal failure: clinical course and results of dialysis and transplantation//*Clin. Nephrol.*-1981.-Vol. 16, N 4. — P. 172—180.
- Leib E. S., Restivo C., Paulus H. E.* Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa//*Amer. J. Med.*—1979.— Vol. 67, N 6.—P. 941—947.
- Lupi-Herrera E., Sanchez-Torres G.* Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases//*Amer. Heart J.* — 1977. — Vol. 93, N 1.—P. 94—103.
- Mahmoud A. T., Austen K. F.* The eosinophil in health and diseases. — New York, 1980. — 338 p.
- Malmvall B. E., Bengtsson B. A.* Giant cell arteritis. Clinical features and involvement of different organs//*Scand. Rheum.* — 1978. — vol. 7, N 3, P. 154—158.
- Meier-Sydow J., Amthor M., Mitrou P. S.* et al. Die pulmonalen Manifestationen der Kollagenosen und der necrotisierenden Angiitis // *Prax. Klin. Pneumol*— 1977. — Bd 31, H. 5. — S. 452—468.
- Michalak T.* Immune complexes of hepatitis B surface antigen in the pathogenesis of periarteritis nodosa. A study of seven necropsy cases//*Amer. J. Path.*-1978.-Vol. 90, N 3. — P. 619—632.
- Pinching A. I., Lockwood C. M., Pussell B. A.* et al. Wegener's granulomatosis: Observations on 18 patients with severe renal disease // *Quart. J. Med.* — 1983. — N 208. — P. 435—460.
- Ronco P., Verroust P., Mignon F.* et al. Immunopathological studies of periarteris nodosa and Wegener's granulomatosis // *Quart. J. Med.* — 1983. — Vol. 52, N 206. — P. 212—223.
- Rose G. A., Spencer H.* Polyarteritis nodosa//*Quart J Med* — 1957.-Vol.25.-P.43-8!
- Serra A., Cameron I. S., Turner D. R.* et al. Vasculitis affecting the kidney: presentation, histopathology and long-term outcome// *Quart. J. Med.* — 1984. — Vol. 53. — P. 181—207. *Trepo C. G., Zuckerman A. I., Brid R. C.* The role of circulating hepatitis B antigen (antibody immune complex in the pathogenesis of vascular and hepatic manifestation poliarteritis nodosa) // *J din Path* — 1974.-Vol. 27, N 11.-P. 863-868.