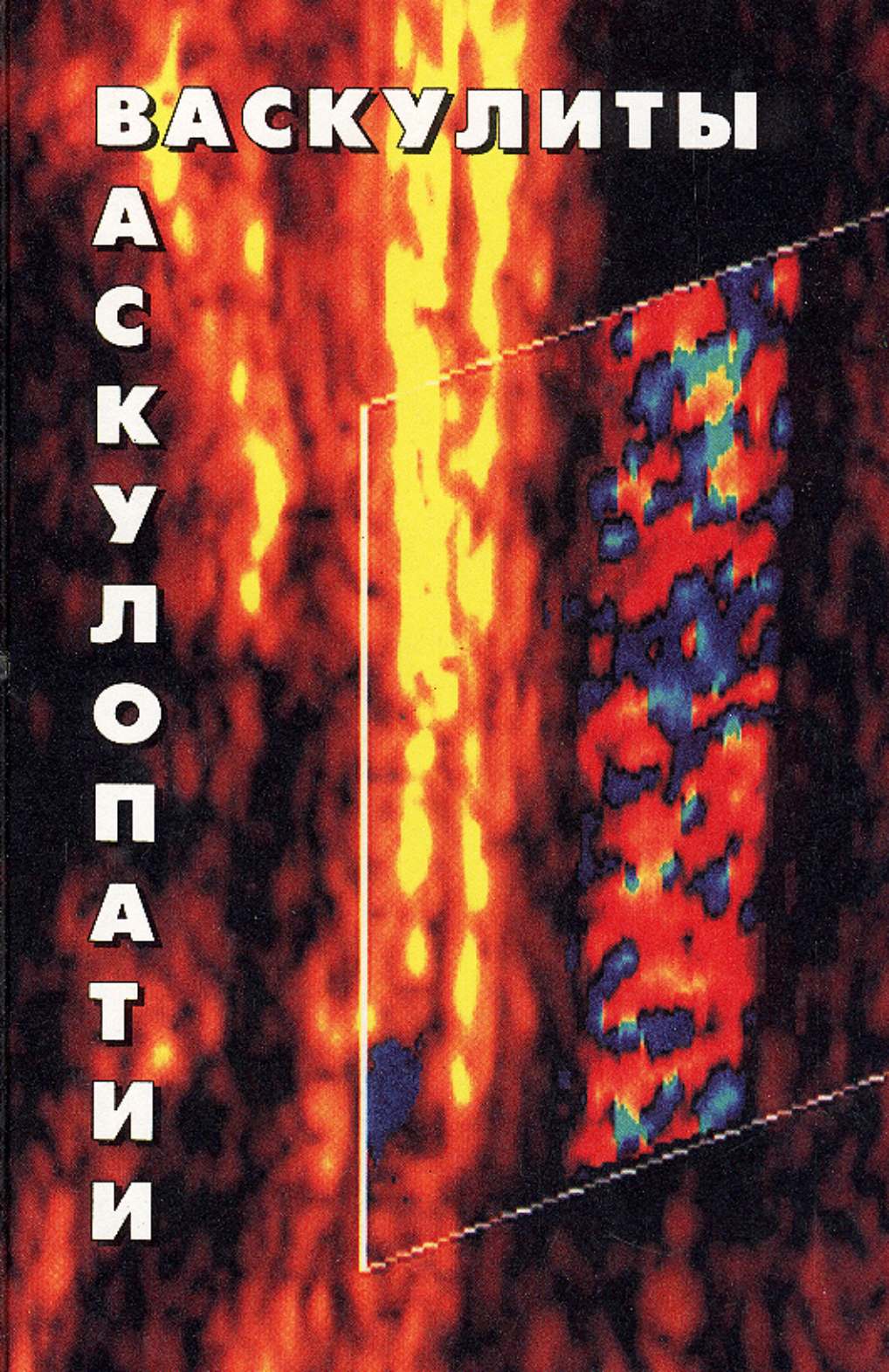
ВАСКУЛИТЫ

АСКУЛОПАТИИ



Е.Л. Насонов
А.А. Баранов
Н.П. Шилкина

ВАСКУЛИТЫ

а также:

З.С. Алекберова
Е.Н. Александрова
Т.В. Бекетова
О.Л. Иванов
Л.А. Калашникова
Ю.А. Карпов
Н.Г. Клюквина
В.А. Насонова
Т.В. Попкова
К.В. Саложин
М.Ю. Самсонов
А.Б. Сугралиев
О.А. Фомичева

И ВАСКУЛОПАТИИ

Ярославль
«Верхняя Волга»
1999

ББК 54.102
Н 31

Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П.
Васкулиты и васкулопатии. — Ярославль: Верхняя Волга, 1999. — 616 стр.

ISBN 5-7415-0570-8

В монографии изложены современные представления о классификации, номенклатуре и клинических проявлениях системных васкулитов и васкулопатий. Подробно обсуждаются основные звенья их патогенеза. Особое внимание уделяется вопросам диагностики и лечения этих заболеваний. Рассматриваются взаимоотношения васкулитов с другими формами сосудистой патологии человека — атеросклерозом, антифосфолипидным синдромом и др.
Книга предназначена для врачей широкого профиля, а также ревматологов, кардиологов, невропатологов, дерматологов, ангиохирургов и клинических иммунологов.

Н 31 $\frac{4101000000}{\text{М } 139 - (03) - 99}$ 99

ISBN 5-7415-0570-8

© Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П., 1999

ОГЛАВЛЕНИЕ

7 Список принятых сокращений

9 Предисловие

Часть I

15 Глава 1. История вопроса. Распространенность, терминология и классификация системных васкулитов *(Н.П.Шилкина, А.А.Баранов)*

43 Глава 2. Общие представления о системе иммунитета и воспалении *(Е.Л.Насонов)*

79 Глава 3. Этиология и патогенез системных васкулитов *(Е.Л.Насонов, А.А.Баранов, М.Ю.Самсонов)*

137 Глава 4. Оценка активности воспаления и степени повреждения органов при системных васкулитах *(А.А.Баранов, Н.П.Шилкина)*

173 Глава 5. Лабораторная диагностика системных васкулитов *(Е.Л.Насонов, А.А.Баранов, К.В.Саложин, Т.В.Бекетова, М.Ю.Самсонов, Е.Н.Александрова)*

246 Глава 6. Общие принципы терапии системных васкулитов *(Е.Л.Насонов, А.А.Баранов, Н.П.Шилкина)*

Часть II

302 Глава 7. Узелковый полиартериит *(Е.Л.Насонов, Т.В.Бекетова, А.А.Баранов)*

321 Глава 8. Гранулематоз Вегенера *(Е.Л.Насонов, Т.В.Бекетова)*

340 Глава 9. Микроскопический полиангиит *(Е.Л.Насонов, Т.В.Бекетова)*

348 Глава 10. Синдром Чарга—Стросса *(Е.Л.Насонов, А.А.Баранов)*

356 Глава 11. Геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна—Геноха) *(Е.Л.Насонов, А.А.Баранов, Н.П.Шилкина)*

368 Глава 12. Гигантоклеточный артериит *(Е.Л.Насонов)*

388 Глава 13. Артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит) *(А.А.Баранов, Е.Л.Насонов, А.Б.Сугралиев)*

420 Глава 14. Болезнь Кавасаки *(Е.Л.Насонов, А.А.Баранов)*

431 Глава 15. Болезнь Бехчета *(Е.Л.Насонов, З.С.Алекберова)*

447 Глава 16. Эссенциальный криоглобулинемический васкулит *(Е.Л.Насонов)*

459 Глава 17. Облитерирующий тромбангиит (болезнь Винивартера—Бюргера) *(А.А.Баранов, Н.П.Шилкина)*

479 Глава 18. Кожные ангииты (васкулиты) *(О.Л.Иванов)*

515 Глава 19. Васкулиты при ревматических заболеваниях *(В.А.Насонова, Е.Л.Насонов)*

540 Глава 20. Антифосфолипидный синдром (синдром Hughes) *(Е.Л.Насонов, З.С.Алекберова, Л.А.Калашникова, Н.Г.Клюквина)*

574 Глава 21. Поражение сосудов при ревматических заболеваниях: связь с атеросклерозом *(Е.Л.Насонов, З.С.Алекберова, Ю.А.Карпов, Т.В.Попкова, О.А.Фомичева)*

593 Глава 22. Заболевания сосудов, напоминающие васкулиты (васкулопатии) *(А.А.Баранов, Е.Л.Насонов)*

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

аКЛ — антитела к кардиолипину

АКР — Американская коллегия ревматологов

а-МПО — антитела к миелопероксидазе

а-нДНК — антитела к нативной ДНК

АНФ — антинуклеарный фактор

АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела

АПК — антигенпредставляющие клетки

а-ПР-3 — антитела к протеиназе-3

аФЛ — антитела, реагирующие с фосфолипидами

АФС — антифосфолипидный синдром

АЭКА — антитела к эндотелиальным клеткам

ВА — волчаночный антикоагулянт

ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин

ГК — глюкокортикоиды

ГКА — гигантоклеточный артериит

ГКГ — главный комплекс гистосовместимости

ГУС — гемолитико-уремический синдром

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ЕК — естественные киллеры

ИК — иммунные комплексы

ИКАВ — индекс клинической активности васкулита

ИЛ — интерлейкины

ИЛ-1Р — рецепторы для интерлейкина-1

ИЛ-2Р — рецепторы для интерлейкина-2

ИФ — интерферон

ИФМ — иммуноферментный метод

КСФ — колониестимулирующий фактор

ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности

ЛПНП — липопротеины низкой плотности

ЛПС — липополисахариды

МПА — микроскопический полиангиит

МТ — метотрексат

НРИФ — реакция непрямой иммунофлюоресценции

ОТА — облитерирующий тромбангиит

$ПГЕ_2$ — простагландин E_2

ПР-3 — протеиназа-3

РА — ревматоидный артрит

рИЛ-2Р — растворимые рецепторы интерлейкина-2

РМП — ревматическая полимиалгия

РФ — ревматоидный фактор

рФНО-Р — растворимые рецепторы фактора некроза опухоли

СКВ — системная красная волчанка

СРБ — С-реактивный белок

ССД — системная склеродермия

ТКР — рецепторы Т-клеток

ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ТФР-β — трансформирующий фактор роста

УП — узелковый полиартериит

ФВ — фактор фон Виллебранда

ФВ:Аг — антиген фактора фон Виллебранда

ФНО — фактор некроза опухоли

ФС — фосфатидилсерин

ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы

ЦсА — циклоспорин А

ЦФ — циклофосфан

ПРЕДИСЛОВИЕ

Системные васкулиты — гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а спектр клинических проявлений зависит от типа, размера и локализации пораженных сосудов и тяжести сопутствующих воспалительных нарушений. Они относятся к числу наиболее тяжелых форм хронической патологии человека.

Одно из первых клинических и морфологических описаний системного васкулита, проявляющегося воспалением и утолщением артериальной стенки с образованием узлов и аневризм и названного узелковым периартериитом, принадлежит A.Kussmaul и R.Maier (1866).

К середине XX века были описаны практически все нозологические формы васкулитов, при которых клинико-морфологические нарушения отличались от узелкового периартериита: облитерирующий тромбангиит, гранулематоз Вегенера, синдром Чарга — Стросса; васкулиты, поражающие главным образом артерии крупного калибра (гигантоклеточный артериит и артериит Такаясу), и васкулиты мелких сосудов — геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна — Геноха), кожный васкулит гиперчувствительности, а также болезнь Бехчета и болезнь Кавасаки. В это же время стало очевидным, что васкулит является характерным вторичным проявлением других

заболеваний, в первую очередь ревматических, таких, как системная красная волчанка и ревматоидный артрит, и др.

Этиология большинства первичных васкулитов неизвестна. Предполагается, что многие микроорганизмы могут инициировать развитие воспаления сосудов различного калибра, но только некоторые формы васкулитов (и у отдельных больных) удается четко связать с определенными причинными и/или триггерными факторами, такими, как лекарственная гиперчувствительность (васкулит гиперчувствительности), инфекция вирусом гепатита В (классический узелковый полиартериит) и гепатита С (эссенциальный криоглобулинемический васкулит).

В нашей стране с момента выхода в свет основных монографий, посвященных системным васкулитам (*Ярыгин Н.Е., Насонова В.А., Потехина Р.Н.* Системные аллергические васкулиты. М., 1980; *Семенкова Е.Н.* Системные васкулиты. М., 1988), прошло уже более 10 лет. За это время претерпели значительные изменения наши представления о терминологии, классификации, патогенезе и лечении системных васкулитов. Так, получил право на существование в качестве отдельной нозологической формы микроскопический полиангиит, описанный еще в конце прошлого века A.Kussmaul и R.Maier (1866) в рамках узелкового периартериита, а позднее выделенный из его группы J.Davson и соавт. (1948). Окончательно сформировалась нозологическая самостоятельность синдрома Чарга — Стросса.

В 1990 году Американская коллегия ревматологов предложила классификационные критерии системных васкулитов, использование которых позволяет проводить эпидемиологические исследования распространенности этих заболеваний. В 1993 году на Международной согласительной конференции в Chapel Hill (Северная Каролина, США) были разработаны определения и номенклатура наиболее часто встречающихся форм системных васкулитов.

В России вопросы, касающиеся номенклатуры, классификации, критериев диагностики и активности, а также патогенеза и лечения

системных васкулитов, обсуждались на симпозиуме в Ярославле (1993) и конференциях Института ревматологии РАМН в Москве (1994, 1997).

По данным эпидемиологических исследований, наметилась четкая тенденция к увеличению встречаемости системных васкулитов. Так, в Великобритании общая заболеваемость васкулитами (за исключением гигантоклеточного артериита) в 1988 — 1994 годах возросла в 4 раза по сравнению с 1980 — 1986 годами и составила 4,2 новых случая на 100 тыс. населения в год. В последнее время классический узелковый полиартериит диагностируется редко, а основную группу больных некротизирующими васкулитами составляют пациенты с микроскопическим полиангиитом.

Полагают, что в развитии системных васкулитов одновременно участвует несколько иммунных, а возможно и неиммунных, патологических процессов. Большое внимание уделяется антинейтрофильным цитоплазматическим антителам — гетерогенной популяции аутоантител, реагирующих с различными ферментами цитоплазмы нейтрофилов, в первую очередь протеиназой-3 и миелопероксидазой, реже — лактоферрином, катепсином G и др. Особое значение придают антителам к протеиназе-3 и миелопероксидазе, являющимся серологическими маркерами гранулематоза Вегенера и микроскопического полиангиита и играющим важную роль в их патогенезе.

Наряду с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, важное значение в патогенезе системных васкулитов имеют антитела, реагирующие с эндотелием — повреждающие (комплементзависимый цитолиз или антителозависимая клеточная цитотоксичность) или модулирующие его функциональную активность.

Обсуждается роль антител к фосфолипидам, которые могут быть как маркерами так и участниками эндотелиального повреждения.

Иммунные комплексы также играют важную роль в развитии некоторых форм васкулитов, в

первую очередь при заболеваниях, связанных с лекарственной гиперчувствительностью или инфекциями, а также при вторичных васкулитах на фоне системных ревматических заболеваний.

Большое значение в патогенезе системных васкулитов, особенно при васкулитах с гранулематозной реакцией, имеют клеточные иммунные реакции, характеризующиеся преобладанием Th1-типа иммунного ответа (гиперпродукция интерлейкина-2, интерферона-γ).

Изменилась и тактика ведения больных системными васкулитами. В некоторых случаях она напоминает активную полихимиотерапию гематологических заболеваний. Расширился и спектр препаратов, применяемых для лечения васкулитов.

В настоящей монографии обобщены современные представления о классификации, этиологии, патогенезе, диагностике и лечении системных васкулитов. В отдельной части конкретизированы сведения по основным их нозологическим формам. Кроме того, много внимания уделяется описанию поражения сосудов при ревматических, инфекционных и опухолевых заболеваниях. Рассматриваются взаимоотношения васкулитов с другими формами сосудистой патологии человека — атеросклерозом, антифосфолипидным синдромом и др. Впервые приводятся сведения о васкулопатиях — заболеваниях, напоминающих васкулиты, но не являющихся таковыми.

Мы надеемся, что книга окажется полезной терапевтам и ревматологам, а также врачам других специальностей — кардиологам, невропатологам, дерматологам, ангиохирургам, отоларингологам и окулистам, которые в своей практической деятельности нередко сталкиваются с больными системными васкулитами.

Выражаем огромную признательность фармацевтическому заводу «Jelfa» АО (Польша) за оказанную поддержку в издании книги.

Авторы

Часть I

Глава 1. История вопроса. Распространенность, терминология и классификация системных васкулитов

Глава 2. Общие представления о системе иммунитета и воспалении

Глава 3. Этиология и патогенез системных васкулитов

Глава 4. Оценка активности воспаления и степени повреждения органов при системных васкулитах

Глава 5. Лабораторная диагностика системных васкулитов

Глава 6. Общие принципы терапии системных васкулитов

ИСТОРИЯ ВОПРОСА. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ТЕРМИНОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ

Васкулит—патологический процесс, характеризующийся воспалением и некрозом сосудистой стенки, приводящий к ишемическим изменениям органов и тканей, кровоснабжающихся соответствующими сосудами [Е.Н.Семенкова,1988; A.S.Fauci,1978; J.T.Lie, 1988].

Первые данные о воспалительных изменениях в сосудах касались сифилитических аневризм и были опубликованы профессором A. Saporta из Montpellier в 1554 году, когда «сифилис шагал по Европе». Сифилитический аортит упоминается в труде J.Hodgson, изданном в Лондоне в 1815 году. Он предшествовал сообщению J.-F.Lobstein (1833), посвященному характеристике атеросклероза.

История изучения васкулитов насчитывает немногим более 150 лет. В течение первой половины XIX века в медицинской литературе появляются единичные сведения о клинико-морфологических работах, посвященных описанию отдельных форм ангиитов [J.L.Schonlein,1837; W.S.Savory, 1856].

Классическим прототипом системного некротизирующего васкулита считают описание, которое представили немецкий клиницист A.Kussmaul и немецкий патолог R.Maier. В 1866 году они опубликовали статью о неизвестном ранее «заболевании артерий—periarteriitis nodosa, протекающем с брайтовой болезнью почек и быстро прогрессирующем общим мышечным параличом». У одного из двух больных, наблюдае-

мых авторами, двадцатисемилетнего ученика портного, отмечались лихорадка, миалгии, кашель, диарея, чувствительная, а затем и двигательная полинейропатия, протеинурия и гематурия. Его состояние прогрессивно ухудшалось: у него развились кахексия, мышечный паралич, деменция, и через месяц от начала болезни он умер. При патолого-анатомическом исследовании было обращено внимание на «необычные узловатые утолщения в большинстве артерий», кровоснабжающих подкожно-жировую клетчатку груди и живота, сердце, печень, почки, селезенку и брыжейку. Изменения в основном локализовались в местах разветвлений артерий мышечного типа, а в почках наблюдались явления гломерулонефрита.

Вполне возможно, что ранее о случаях узелкового периартериита сообщалось в работах A.Martani (1775), Ph.J.Pelletan (1810), K. von Rokinansky (1852) и R.Virchow (1863). Однако исследователей интересовали в основном анатомические, а не морфологические изменения в венечных и брыжеечных артериях, и в большинстве случаев их причиной считали сифилитическую инфекцию. На самом деле о возможности формирования аневризм крупных сосудов при сифилисе было известно еще в середине XVI века [A.Saporta,1554], и к началу XIX столетия он считался преимущественно сосудистой болезнью.

По всей вероятности, отдельные клинические проявления васкулитов были известны врачам задолго до их описания в литературе. Н.В.Бунчук (1992), ссылаясь на ряд авторов, не исключает, что утолщение и отек височных артерий, встречающиеся у персонажей картин художников средневековья, а также на барельефе «слепого арфиста» на каменной тумбе Pa-Aton-Em-Heb (Египет, 1350 г. до н.э.), являются проявлениями гигантоклеточного артериита. Нельзя не согласиться и с мнением P.A.Bacon (1996), полагающего, что в древности большинство кожных васкулитов расценивалось врачами как одно из проявлений лепры.

Однако основополагающим в учении о системных некротизирующих васкулитах считается 35-страничный труд немецких исследователей, вышедший в 1866 году. Несомненная заслуга F.Kussmaul и R.Maier заключается не только в подробном анализе клинических и патолого-анатомических проявлений неизвестной ранее болезни, но и в выделении ее в отдельную нозологическую форму, отличную от сифилитического поражения сосудистой системы. По современным представлениям, A.Kussmaul и R.Maier описали как классический УП (лихорадка, кахексия, миалгии, периферический неврит, боли в животе, распространенные сегментарные воспалительные изменения в

средних мышечных артериях с формированием узелков), так и МПА (продуктивный кашель, протеинурия, некротизирующий гломерулонефрит), который впоследствии был выделен J.Davson и соавт. (1948) в отдельную форму системного васкулита.

К концу прошлого столетия было известно о существовании большинства, из ставших в дальнейшем общепризнанными, клинических форм васкулитов, таких, как пурпура Шенлейна—Геноха [J.L.Schonlein,1837; E.N.Henoch, 1874], артериит Такаясу [W.S.Savory, 1856], ОТА [F. von Winivarter,1879], ГКА [J.Hutchinson,1890] и ревматоидный васкулит [G.A.Bannatayne, 1898] (табл. 1.1).

Таблица 1.1

Первые случаи описания основных нозологических форм васкулитов

Нозологическая форма	За рубежом	В России
Пурпура Шенлейна — Геноха	R.Willan (1808) J.L.Schonlein (1837) E.N.Henoch (1874)	Д.Войт (1861) А.И.Щастный (1885)
Артериит Такаясу	W.S.Savory (1856) M.Takayasu (1908)	С.С.Яковлев (1884) А.Ф.Гегерштедт и М.Г.Немзер (1896) Н.В.Антелава (1955)
Узелковый полиартериит	A.Martani (1776) Ph.J.Pelletan (1810) K. Rokitansky (1852) R.Virchow (1863) A.Kussmaul & R.Maier (1866)	А.П.Ланговой (1883) С.С.Абрамов (1899) Е.М.Тареев (1926)
Облитерирующий тромбангиит	F.von Winivarter (1879) L.Buerger (1908)	А.А. Веденский (1890) С.П. Федоров (1894)
Гигантоклеточный (височный) артериит	J.Hutchinson (1890) M.Schmidt (1930) B.T.Horton, T.B.Magath, G.E.Brown (1932)	З.С.Лурье и соавт. (1957)
Гранулематоз Вегенера	H.Klinger (1931) R.Rossaie (1933) F. Wegener (1936; 1939)	А.И.Струков и В.В.Бадмаева (1957) А.П.Авцын и соавт.(1959)
Микроскопический полиангиит	A.Kussmaul & R.Maier (1866) J.Davson et al. (1948) J.Wainwright & J.Davson (1950)	Е.Н.Семенкова и соавт. (1995)
Синдром Чарга — Стросса	J.Churg & L.Strauss (1951)	?
Болезнь Кавасаки	T.Kawasaki (1967)	Э.Д.Бегак (1959) (?)
Болезнь Бехчета	H.Behcet (1937)	Н.А.Иванов и Г.П.Егоров (1955)

В это время этиологическими факторами васкулитов считали неустановленные токсические и инфекционные агенты, высказывали мысль о роли в их патогенезе артериальной гипертонии и врожденной слабости сосудистой стенки.

В начале XX века (1900—1925) были предприняты попытки, довольно безуспешные, доказать бактериальную, токсическую или вирусную этиологию УП. Обсуждалась роль стрептококковой, туберкулезной и других инфекций.

С момента начала изучения сывороточной болезни человека васкулит пытались воспроизвести в эксперименте путем введения животным чужеродной сыворотки. Отражением существовавших тогда научных взглядов стало учение о васкулитах как о болезнях гиперсенсибилизации организма [М.Д.Зотиков,1934; Б.И.Мигунов, 1934; G.B.Gruber,1923]. Предполагалось, что причиной воспалительных изменений в сосудах, в частности при УП, служит не специфический агент, а общая системная гиперергическая реакция организма на различные инфекционные и токсические факторы.

К середине XX века спектр заболеваний, относящихся к системным васкулитам, существенно расширился. В 1931 году H.Klinger наблюдал больного с деструктивным синуситом, нефритом и диссеминированным васкулитом, трактуя этот случай как пограничный с УП. В настоящее время это наблюдение рассматривается как первое описание гранулематоза Вегенера, хотя F.Wegener опубликовал собственные случаи «генерализованной септической васкулярной болезни» и «риногенной гранулемы» в 1936 и 1939 годах. Но F.Wegener (1936) выделил группу риногенных гранулематозов.

Другой тип васкулита был изучен B.Horton и соавт. в 1934 году — височный артериит с формированием многоядерных гигантских клеток и некрозов.

Наступление эры массового применения сульфаниламидов ознаменовалось увеличением публикаций о васкулитах [M.L.Gelfand & S.Aronoff, 1949]. В подтверждение роли сенсибилизации организма в развитии ангиитов появляются наблюдения их возникновения после инъекций больным чужеродных сывороток и на фоне приема сульфаниламидов [С.И. Вульфович, 1953; A.R.Rich, 1942]. В 1943 году A.R.Rich и J.E.Gregory в эксперименте на кроликах при внутривенном введении лошадиной сыворотки и сульфадимезина воспроизвели заболевание, подобное сывороточной болезни человека с типичной клинической картиной УП.

Начиная с 50—60-х годов XX века наметилась устойчивая тенденция к увеличению заболеваемости системными васкули-

тами. По-видимому, это было связано как с истинным увеличением общего числа больных васкулитами, так и с улучшением клинической диагностики.

В 1951 году J.Churg и L.Strauss сообщили об аллергическом гранулематозе, клиническими проявлениями которого были тяжелая астма, повышение температуры, эозинофилия, а морфологически определялся диссеминированный некротизирующий артериит с милиарными узелками по ходу артерий и в окружающих их тканях, состоящими в основном из эозинофилов с многоядерными гигантскими клетками. В 1952 году P.M.Zeek ввела в широкую практику термины «некротизирующй васкулит» и «васкулит гиперчувствительности». Классические работы A.R.Rich (1958), W.T.Knicer и C.G.Cochrane (1965) по исследованию роли циркулирующих иммунных комплексов в формировании сосудистой патологии открыли новую эру в истории учения о васкулитах.

Применение для лечения васкулитов ГК [A.H.Baggenstoss et al.,1950], а позднее и ЦФ [S.N.Novack & C.M.Pearson, 1971] изменило представление врачей о некротизирующих васкулитах как о заболеваниях с неблагоприятным прогнозом.

В 70—80-х годах интенсивно изучаются иммунологические и наследственные механизмы развития васкулитов. Открытие в 1982 году антинейтрофильных цитоплазматических антител явилось существенным этапом в развитии учения о васкулитах [D.Davies et al.,1982]. Были выделены АНЦА-ассоциированные васкулиты—гранулематоз Вегенера и МПА.

Возникновение эпидемических вспышек васкулитов у детей после бактериальной инфекции [T.Kawasaki,1967], открытие взаимосвязи между инфекцией вирусом гепатита В и УП и выделение его формы, связанной с носительством HBsAg, явились непосредственным толчком к дальнейшему изучению роли инфекции при ангиитах. Использование для диагностики инфекций современных диагностических подходов (иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция, иммуноблотинг) позволило возвратиться к обсуждению инфекционной природы васкулитов [R.Mader & C.Keystone, 1992; T.Somer & S.Finegold, 1995].

Детальное изучение патогенеза, морфологических проявлений васкулитов, описание поражения сосудов при других состояниях, в частности при антифосфолипидном синдроме, привели к вычленению из группы ангиитов васкулопатий.

В России изучение васкулитов, по-видимому, началось в середине XIX века. Полагают, что в работе Д.Войт (1861) содержится первое упоминание о геморрагическом васкулите. По

мнению Н.А.Ратнер и С.П.Абугова (1968), в России артериит Такаясу описал в 1884 году С.С.Яковлев. А.В.Покровский (1979) считает, что А.Ф.Гегерштедт и М.Г.Немзер (1896) также наблюдали это заболевание. Одним из первых описаний УП может служить наблюдение С.С.Абрамова (1899), который, однако, не исключал возможной роли сифилиса в формировании выявленных изменений. В 1890 году А.А.Веденский сообщил о случае ОТА.

В отечественной литературе начала XX столетия отмечается увеличение случаев описания различных клинических проявлений УП [П.И.Забиякина,1913; С.Н.Шуенинов,1913; К.Н.Бронникова,1916], ОТА [С.С.Гирголав,1912]. Приводятся описания прижизненной диагностики УП по данным биопсии кожно-мышечного лоскута [Е.М.Тареев,1926].

В 30—40-х годах изучаются патогенез, клинико-морфологические проявления при воспалительных изменениях сосудов, выходят первые монографии, посвященные васкулитам [М.Д.Злотников, 1934; И.Т.Теплов, 1941].

Позднее приводятся наблюдения артериита Такаясу [Н.В.Антелава, 1955], болезни Бехчета [Н.А.Иванов и Г.П.Егоров,1955] и гранулематоза Вегенера [А.И.Струков и В.В.Бадмаева,1957]. В этот период публикуется ряд фундаментальных работ. Так, в 1959 году выходит в свет монография В.А.Насоновой, посвященная геморрагическому васкулиту. Через год издается работа Р.В.Волевича (1960) по УП. Васкулитам посвящены книги Н.А.Куршакова (1962), В.Я. Арутюнова и П.И.Голембы (1964). В монографиях Н.Е.Ярыгина и соавт.(1964;1970) подробно описывается клинико-морфологические проявления гранулематоза Вегенера и других форм васкулитов.

Васкулитам посвящены и отдельные главы в руководствах по коллагеновым болезням [А.И.Струков и А.Г.Бегларян,1963; Е.М.Тареев, 1965; А.И.Нестеров и Я.А.Сигидин, 1966]. В классическом издании «Коллагенозы», вышедшем в 1965 году, Е.М.Тареев и О.М.Виноградова блестяще описывают клинику УП, его диагностику и лечение. А.И.Нестеров и Я.А.Сигидин (1966) в «Клинике коллагеновых болезней» столь же подробно характеризуют и другие формы васкулитов.

И.В.Воробьев и В.Е.Любомудров (1973) в монографии «Узелковый периартериит» проводят углубленный анализ этиологии, патогенеза и клиники этой болезни.

В этот период предлагается ряд классификаций и обсуждается терминология васкулитов [Е.М.Тареев,1960; Н.А.Куршаков,1962; В.Я.Арутюнов и П.И.Големба,1966; М.И.Теодори и соавт.,1968; Н.Е.Ярыгин и соавт.,1975]. Формируется несколько

центров по изучению васкулитов: в Москве—в 1-м ММИ им. И.М.Сеченова на базе кафедры терапии и профессиональных заболеваний (зав.акад. Е.М.Тареев; акад. Н.А.Мухин) и кафедры детских болезней (зав. акад. Л.А.Исаева), в Институте ревматологии (директор акад. В.А.Насонова); в Ярославском медицинском институте на кафедрах пропедевтики внутренних болезней (зав.проф. Р.Н.Потехина; проф. Н.П.Шилкина), патологической анатомии (зав. проф. Н.Е.Ярыгин) и микробиологии (зав. проф. В.А.Романов); в Свердловском медицинском институте на кафедре пропедевтики внутренних болезней (зав.проф. А.В.Иванова). Отдельные формы васкулитов (ОТА, болезнь Такаясу) интенсивно изучаются хирургами (А.В.Покровский) и кардиологами (Г.Г.Арабидзе).

Важной вехой в развитии учения о васкулитах явилось написание в 1980 году Н.Е.Ярыгиным, В.А.Насоновой и Р.Н.Потехиной монографии «Системные аллергические васкулиты», в которой был суммирован как отечественный, так и зарубежный опыт изучения этих заболеваний.

В 1984 году Л.А.Исаева и Г.А.Лыскина издали монографию «Узелковый периартериит у детей». В 1988 году вышла в свет монография Е.Н.Семенковой—«Системные васкулиты». Н.В.Бунчук в 1992 году опубликовал книгу—«Гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия». Большое внимание клинике, диагностике и лечению васкулитов уделяется в монографиях Е.Л.Насонова «Клиника и иммунопатология ревматических болезней» (1994) и «Противовоспалительная терапия ревматических болезней» (1996).

С 1986 года в России началось изучение АФС и с тех пор интенсивно разрабатывается большой группой ученых в нескольких медицинских центрах нашей страны: Институте ревматологии РАМН (Е.Л.Насонов, З.С.Алекберова, М.М.Иванова), НЦАГиП, Институте неврологии РКНПК Минздрава РФ (Л.А.Калашникова), Ярославской государственной медицинской академии (А.А.Баранов, Н.П.Шилкина), Институте медицинской радиологии РАМН (А.М.Поверенный), Алтайском медицинском университете (З.С.Баркаган, А.Е.Дорохов). Основные клинические и гистологические особенности поражения сосудов при АФС, а также их взаимоотношения с системными васкулитами изложены в монографии «Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме» [Е.Л.Насонов, А.А.Баранов, Н.П.Шилкина, З.С.Алекберова, 1995].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Данные о распространенности системных васкулитов в общей популяции немногочисленны. Это связано как с отсутствием общепринятой классификации этих заболеваний, недостаточной расшифровкой их этиологических факторов и патогенетических механизмов, так и частым развитием перекрестных синдромов между отдельными формами васкулитов [C.Michet, 1990]. В 1984 году в США ежегодная заболеваемость УП, гранулематозом Вегенера и артериитом Такаясу была соответственно 0,94; 0,4 и 0,26 новых случая на 100 тыс. населения (табл. 1.2).

В 1970 году в Великобритании частота УП составила 0,46, гранулематоза Вегенера—0,05 и системного ревматоидного васкулита 0,6 случая на 100 тыс. населения в год, а общая ежегодная заболеваемость системными васкулитами приближалась к одному случаю на 100 тыс. в год.

Таблица 1.2

Распространенность системных васкулитов
(по данным эпидемиологических исследований)

Нозологическая форма	Частота обнаружения (на 100 тыс.населения)	Регионы мира, в которых наиболее часто встречается заболевание
Узелковый полиартериит	0,46—7,7	По всему миру
Микроскопический полиангиит	?	По всему миру
Гранулематоз Вегенера	0,4—0,85	По всему миру
Синдром Чарга—Стросса	0,47	?
Ревматоидный васкулит	0,12	По всему миру
Пурпура Шенлейна—Геноха	13,5	По всему миру
Артериит Такаясу	0,26	Япония, Индия, Корея, Мексика, Россия
Гигантоклеточный артериит	0,5—22	Северные регионы Европы (Скандинавия, Франция, Англия), США, Россия (?)
Облитерирующий тромбангиит	12,6*	Страны Ближнего Востока, Япония, Индия, Россия
Синдром Кавасаки	0,5—19	Япония, США

*Примечание. *—на 100 тыс. больных, поступивших в клинику Мейо (Рочестер, Миннесота, США).*

В недавних исследованиях была обнаружена четкая тенденция к увеличению распространенности системных васкулитов в популяции. Ежегодная заболеваемость гранулематозом Вегенера и МПА в начале 80-х годов составляла 0,15, а в 1987—1989—0,6 случая на 100 тыс. населения. Частично это связывают с широким внедрением для диагностики васкулитов определения АНЦА [M.Andrews et al.,1990]. Эта тенденция особенно очевидна в последние годы. В Великобритании общая ежегодная заболеваемость системными васкулитами (за исключением ГКА) в 1988—1994 годах возросла в 4 раза по сравнению с 1980—1986 годами и составила 4,2 новых случая на 100 тыс. населения в год. При этом на долю гранулематоза Вегенера приходится 0,85, а на системный ревматоидный васкулит—1,25 новых случая заболевания [D.G.I.Scott & R.A.Watts,1994; D.Carruthers et al.,1996].

Несколько по-другому обстоит дело с ОТА. По данным клиники Мейо (Рочестер, Миннесота, США), частота этого заболевания с конца 50-х до середины 80-х годов неуклонно снижалась и в 1986 году находилась на уровне 12,6 на 100 тыс. больных, обратившихся за медицинской помощью в это лечебное учреждение [J.T.Lie, 1989]. Полагают, что ОТА встречается в 2,6—6,7% случаев среди больных, имеющих патологию сосудов нижних конечностей [J.A.Mills et al.,1987]. В последние два десятилетия отмечается тенденция к увеличению заболеваемости ОТА у женщин. Так, если в 60—70-х годах среди них болезнь встречалась в 1,5—2,5% случаев, то в настоящее время эта цифра доходит до 11—14,5% [N.Dehaine-Bamberger et al.,1993; Y.Yorukoglu et al.,1993].

Расширение представлений об иммунопатологии васкулитов оказало определенное влияние на эпидемиологические данные по всем формам системных васкулитов. Например, имеются сведения о том, что классический УП встречается очень редко и основную группу больных некротизирующими васкулитами составляют пациенты с МПА [J.C.Jennette et al.,1994].

В России эпидемиологических исследований при системных васкулитах не проводилось.

ТЕРМИНОЛОГИЯ

В течение длительного времени термин «узелковый периартериит» служил собирательным понятием для всех форм васкулитов, что позволило P.Zeek (1952) заметить, что он играет роль «корзины» для них. В 1952 году она предложила термин

«некротизирующий васкулит» для обозначения поражений как артерий, так и вен, которые представлены фибриноидным некрозом и воспалительными изменениями с вовлечением всех трех слоев стенки сосудов.

Общее название рубрики в настоящее время — системные васкулиты, тогда как ранее использовали термины «системные аллергические васкулиты», «аллергические ангииты». Учитывая, что в процесс вовлекаются не только артерии, но и другие отделы сосудистого русла, термин «васкулит» следует считать предпочтительным.

В настоящее время известно, что в развитии васкулитов участвуют разные факторы. Так, в зависимости от возможного преобладания среди них отдельных патогенетических механизмов классификации J.T.Lie (1991) и B.Haynes (1992) включают иммунокомплексные васкулиты, васкулиты гиперчувствительности, васкулиты с клеточно-опосредованным механизмом и смешанным или неизвестным механизмом развития. В связи с этим термин «аллергический» в названии системных васкулитов был изъят, так же как и «гиперергический ангиит».

Предложенные в последние годы термины и номенклатура васкулитов основаны на морфологических, иммунологических и иммуноморфологических данных. Так, за прошедшее десятилетие появились новые данные о патогенезе васкулитов, в частности уточнена роль АНЦА в развитии так называемых АНЦА-ассоциированных васкулитов: гранулематоза Вегенера и выделенного из группы УП микроскопического полиартериита.

Возникает вопрос: правомочно ли использование названия «васкулопатия»? Считают, что изменение сосудов при антифосфолипидном синдроме, при некоторых формах гранулематоза Вегенера не всегда следует рассматривать как васкулит. Для характеристики этого процесса за рубежом иногда употребляют термин «псевдоваскулит», но, вероятно, предпочтительнее называть его «васкулопатия». В классификации J.T.Lie (1991; 1994) васкулопатии отнесены к самостоятельной рубрике.

В 1990 году АКР опубликовала классификационные критерии семи форм системных васкулитов: УП, синдрома Чарга — Стросса, гранулематоза Вегенера, пурпуры Шенлейна—Геноха, васкулита гиперчувствительности, артериита Такаясу и гигантоклеточного (височного) артериита [D.A.Bloch et al.,1990].

Узелковый полиартериит — снижение массы тела более чем на 4 кг, livedo reticularis, боль и чувствительность в яичках, миалгии, слабость или гиперчувствительность ног, моно- или полинейропатия, диастолическое давление > 90 мм рт.ст., повышение уровня мочевины или креатинина в крови, наличие ви-

руса гепатита В, артериографические изменения и данные биопсии, свидетельствующие о наличии некротизирующего васкулита.

Синдром Чарга—Стросса — астма, эозинофилия, аллергия в анамнезе, моно- или полинейропатия, непостоянные инфильтраты в легких, изменения в околоносовых пазухах.

Гранулематоз Вегенера — воспаление полости носа или рта, изменения при рентгенологическом исследовании грудной клетки, осадок мочи, гранулематозное воспаление при биопсии.

Пурпура Шенлейна—Геноха — пальпируемая пурпура, возраст пациента в начале болезни < 20 лет, приступы болей в животе (angina abdominalis), гранулоциты в стенке сосуда при биопсии.

Васкулит гиперчувствительности — возраст пациента > 16 лет, употребление лекарств в начале болезни, пальпируемая пурпура, макулопапулезная сыпь, данные биопсии.

Артериит Такаясу — возраст пациента в начале болезни < 40 лет, перемежающаяся хромота, снижение пульса на плечевой артерии, разница давления на плечевых артериях > 10 мм рт.ст., шум на подключичных артериях и аорте, изменения на артериограмме.

Гигантоклеточный (височный) артериит — поражение височной артерии, возраст пациента в начале болезни > 50 лет, повышение СОЭ, изменения при биопсии.

Задачей этого исследования было создание классификационных (пока еще не диагностических) критериев, а не разработка номенклатуры системных васкулитов.

В 1993 году представители шести стран участвовали в разработке номенклатуры системных васкулитов на Международной согласительной конференции (International Consensus Conference) в Chapel Hill (Северная Каролина, США) [J.C.Jennette et al.,1994]. В состав комитета входили интернисты, ревматологи, невропатологи, иммунологи и патологи. Целью конференции было достижение общей терминологии для обозначения наиболее частых форм первичных системных васкулитов.

Согласительная конференция опубликовала определения некоторых форм васкулитов, которые приведены ниже. Так, по мнению участников конференции, каждая форма согласно стандартизованной системе должна иметь номенклатурную категорию, название болезни, часто совпадающее с диагнозом.

Гигантоклеточный артериит (синонимы: височный артериит, болезнь Хортона) — это гранулематозное воспаление аорты и ее крупных ветвей с поражением экстракраниальных ветвей сонной артерии, преимущественно височной, обычно развивает-

ся у больных старше 50 лет и часто сочетается с ревматической полимиалгией.

Как уже отмечалось, при гигантоклеточном артериите в процесс часто вовлекается височная артерия, тогда как при других васкулитах, типа гранулематоза Вегенера или микроскопического полиартериита, это встречается редко. Возраст считается наиболее приемлемым дифференциально-диагностическим признаком, позволяющим различить гигантоклеточный (височный) артериит и артериит Такаясу.

Артериит Такаясу (синонимы: неспецифический аортоартериит, синдром дуги аорты, болезнь отсутствия пульса) — гранулематозное воспаление аорты и ее основных ветвей, обычно начинающееся в возрасте до 50 лет.

Узелковый полиартериит (синонимы: болезнь Куссмауля—Майера, узелковый периартериит, узелковый полиангиит) — некротизирующее воспаление средних и мелких артерий без гломерулонефрита или васкулита артериол, капилляров и венул. Сейчас уже достигнуто согласие о замене старого, хотя и общепринятого и наиболее употребляемого, названия «узелковый периартериит», не совсем четко отражающего сущность процесса, ибо поражается сама сосудистая стенка, а не окружающие ткани, — на «узелковый полиартериит».

Приведенное выше определение характерно для классического представления об УП. В настоящее время из этой нозологической формы выделен микроскопический полиангиит, который относится к васкулитам мелких сосудов.

Микроскопический полиангиит (микроскопический полиартериит) — это некротизирующий васкулит с небольшим количеством или отсутствием иммунных депозитов, поражающий преимущественно мелкие сосуды (капилляры, венулы или артериолы), редко артерии малого и среднего калибра, в клинической картине которого доминируют явления некротизирующего гломерулонефрита и легочные капилляриты.

При УП отсутствуют, а при МПА наблюдаются васкулиты артериол, венул и капилляров. Вовлечение «микроскопических» сосудов характерно для МПА, хотя оно распространяется также на мелкие и средние артерии. УП не поражает «микроскопические» сосуды, как правило, нет и вовлечения гломерулярных капилляров. Таким образом, эти формы отличаются прежде всего вовлечением мелких сосудов, тогда как поражение артерий среднего калибра может присутствовать при обеих. Полагают, что термин «микроскопический полиангиит» более предпочтителен, чем «микроскопический полиартериит», ибо он относится к больным, которые не имеют васкулитов артерий, но у которых встре-

чаются некротизирующие васкулиты мелких сосудов типа артериол, венул и капилляров. По мнению участников конференции, УП — более редкая болезнь, чем МПА. Другие виды васкулитов мелких сосудов характеризуются депозитами иммунных комплексов, особенно пурпура Шенлейна—Геноха и криоглобулинемические васкулиты, а также другие формы иммунокомплексных васкулитов мелких сосудов типа сывороточной болезни и васкулитов при системной красной волчанке (СКВ). При МПА иммунных комплексов мало или они вообще отсутствуют. Иммунный маркер МПА — обнаружение АНЦА.

В нашей стране диагностика МПА (именно так это название звучит в предложенной в 1994 году классификации Е.Н.Семенковой) началась с работ Е.Н.Семенковой (1994;1995), Е.Л.Насонова (1994) и Т.В. Бекетовой и соавт.(1995).

В рубрике УП рассматривается и такая форма, которая отсутствует в наших классификациях, как болезнь Кавасаки (слизисто-кожный лимфонодулярный синдром). Болезнь Кавасаки — артериит, обычно встречающийся у детей, поражающий крупные, средние и мелкие артерии, преимущественно коронарные, иногда и вены, и часто сочетающийся со слизисто-кожным лимфонодулярным синдромом.

Гранулематоз Вегенера (синонимы: некротизирующий респираторный гранулематоз, аллергический гранулематозный ангиит, некротизирующий ангиит с гранулематозом) — гранулематозное воспаление с вовлечением респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды (капилляры, венулы, артериолы и артерии), с развитием некротизирующего гломерулонефрита. Данная характеристика исключает васкулиты дыхательного тракта с негранулематозным воспалением, которые встречаются, например, при МПА с легочными капиллярита́ми или при кожном лейкоцитокластическом васкулите. Наличие АНЦА с антигенной специфичностью к протеиназе-3 является чувствительным серологическим маркером гранулематоза Вегенера.

Конференция в Chapel Hill не выделила ограниченные формы гранулематоза Вегенера, например — ограниченные поражения легких. Определение гранулематоза Вегенера, согласно данной номенклатуре, требует наличия васкулита, однако допускается, что при этом заболевании может наблюдаться воспалительный процесс без явного васкулита.

Синдром Чарга — Стросса (синонимы: гиперэозинофильная астма с васкулитом, полиартериит с поражением легких, аллергический гранулематозный ангиит) — гранулематозное воспаление, вовлекающее дыхательный тракт, связанное с аст-

мой и эозинофилией, и некротизируюший васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды. По определению, синдром Чарга—Стросса включает астму и эозинофилию. Выраженная эозинофилия в воспалительном инфильтрате не является отличительным признаком этого заболевания, ибо она может встречаться при васкулитах других типов, включая гранулематоз Вегенера и МПА. Синдром Чарга—Стросса ассоциируется с а-МРО АНЦА. До настоящего времени в России этот диагноз не получил широкого распространения.

Пурпура Геноха — Шенлейна (синонимы: капилляротоксикоз, геморрагический васкулит, анафилактоидная пурпура) — это васкулит с преимущественными IgA-депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы), для которого типично вовлечение кожи, кишечника и клубочков почек; нередко сочетается с артралгиями или артритом.

Отдельно выделяется эссенциальный криоглобулинемический васкулит (криоглобулинемическая пурпура) — васкулит с криоглобулиниммунными депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы и артериолы) преимущественно кожи и клубочков почек и ассоциированный с криоглобулинами в сыворотке.

Пурпура Геноха — Шенлейна и криоглобулинемический васкулит относятся к васкулитам мелких сосудов и отличаются от МПА наличием в сосудах преимущественно IgA-иммунокомплексных депозитов при пурпуре Геноха — Шенлейна и депозитов криоглобулинов при криоглобулинемическом васкулите. Возможны и другие типы иммунокомплексных васкулитов мелких сосудов, в частности при сывороточной болезни и СКВ.

Выделен *кожный лейкоцитокластический васкулит* (ангиит) — изолированный кожный лейкоцитокластический ангиит без системного васкулита или гломерулонефрита, т.е. без вовлечения сосудов других органов. Это некротизирующий васкулит с фибриноидной деструкцией, нейтрофильной инфильтрацией сосудистой стенки и фрагментацией ядер этих клеток (лейкоцитоклазия — кариорексис лейкоцитов).

Прогноз у больных кожным лейкоцитокластическим ангиитом с преимущественным поражением кожи лучше, чем у больных с системным васкулитом. При постановке данного диагноза следует исключить системный васкулит с кожными проявлениями. Например, пациенты с гранулематозом Вегенера, МПА, синдромом Чарга — Стросса, пурпурой Геноха—Шенлейна или эссенциальным криоглобулинемическим васкулитом могут иметь лейкоцитокластический васкулит кожи наряду с васкулитами в других областях.

У больных лейкоцитокластическим васкулитом кожи с отложениями депозитов иммунных комплексов в стенке сосудов выше риск развития иммунокомплексно-опосредованных васкулитов типа пурпуры Геноха — Шенлейна или криоглобулинемического васкулита. Больные с АНЦА имеют риск развития АНЦА-опосредованных системных васкулитов типа гранулематоза Вегенера, МПА или синдрома Чарга — Стросса.

У ряда больных первоначально диагностированный лейкоцитокластический васкулит в дальнейшем трансформируется в другую форму системного васкулита мелких сосудов. В этих случаях диагноз может меняться.

Термин «васкулит гиперчувствительности», который часто используется в литературе и входит в состав семи форм васкулитов, для которых разработаны классификационные критерии АКР, не применяется в номенклатуре конференции в Chapel Hill. Полагают, что такие названия, как «микроскопический полиангиит» и «кожный лейкоцитокластический васкулит», лучше отражают сущность процесса, чем «васкулит гиперчувствительности».

Не совсем ясно, почему ни АКР, ни согласительная конференция не включили в разработку ОТА (болезнь Винивартера — Бюргера); вероятно, они отнесли его к облитерирующему эндартериту, хотя по классификации J.T.Lie (1991;1994) ОТА принадлежит к васкулитам с поражением сосудов среднего и мелкого калибра с неизвестным механизмом развития. С другой стороны, возможно, что в странах Европы и Северной Америки в настоящее время это заболевание встречается гораздо реже, чем другие васкулиты.

Можно дать следующее определение *облитерирующему тромбангииту* — хроническое воспалительное заболевание артерий среднего и мелкого калибра, вен с преимущественным вовлечением дистальных отделов сосудов верхних и нижних конечностей, редко церебральных и висцеральных, и последующим распространением патологического процесса на проксимальные зоны сосудистого русла.

Критерии ОТА, по M.Mozes и соавт.(1970), A.K.Horsch и соавт.(1985), с нашими модификациями [Н.П.Шилкина и соавт.,1995], включают: начало заболевания в возрасте < 45 лет, курение, снижение пульсации на тыльной артерии стопы, перемежающуюся хромоту, трофические язвы, венозные тромбозы, деструктивно-продуктивные васкулиты при биопсии, допплерографические изменения.

В связи с введением в практическую деятельность компьютерной и магнитно- резонансной томографии встает вопрос о

первичных ангиитах ЦНС и выделении их в самостоятельную форму.

Требует обсуждения выделение полиангиитного перекрестного (overlap) синдрома. В ряде отечественных и зарубежных классификаций он включен в смешанные, недифференцированные формы васкулитов [Н.А.Куршаков,1962; В.Я.Арутюнов и П.И.Големба,1966; М.И.Теодори и соавт.,1968; Н.Е.Ярыгин и К.А.-Горнак, 1970; Н.Е.Ярыгин, 1975; Н.Е.Ярыгин и соавт.(1980); R.T.McCluskey & R.Fienderg,1983], хотя Е.Н.Семенкова (1988;1994) исключила его из своей классификации. Создается впечатление, что формы, аналогичные синдрому Шарпа при диффузных заболеваниях соединительной ткани, существуют и при системных васкулитах. Этот васкулит в виде полиангиита или перекрестного синдрома внесен в классификацию ВОЗ десятого пересмотра (Женева, 1995).

В 1997 году в Канаде I.N.Bruce и A.L.Bell обследовали 24 пациентов с системными васкулитами, не включая в разработку больных с васкулитами крупных сосудов типа артериита Такаясу и ГКА и используя 2 системы: критерии АКР (1990) и определения конференции в Chapel Hill (1994). Диагноз совпал лишь у 5 больных гранулематозом Вегенера. В связи с тем, что классификационные критерии АРА не включают МПА, имела место гипердиагностика гранулематоза Вегенера. Не совпали данные и по неклассифицируемым формам васкулитов (3 и 9 случаев соответственно).

В целом можно согласиться с исключением из названий васкулитов таких терминов, как «системный аллергический васкулит», «токсико-аллергический васкулит», «гиперергический васкулит», «гиперсенситивный васкулит», «васкулит гиперчувствительности», «астматический и тромбангиитический вариант узелкового периартериита», «узелковый периартериит», «гипокомплементарный (уртикарный) васкулит».

КЛАССИФИКАЦИЯ

Первые попытки создания классификации ангиитов были предприняты в 20—30-х годах нашего столетия. Вначале васкулиты включались в классификационные схемы сосудистых заболеваний совместно с дегенеративными или опухолевыми сосудистыми процессами. Некоторые заболевания, в частности геморрагический васкулит, относили к геморрагическим диатезам. К началу 50-х годов нашего столетия был накоплен огромный клинико-морфологический материал практически по всем

формам системных ангиитов, однако в широкой клинической практике термин «узелковый периартериит» служил собирательным понятием для большинства форм васкулитов. В 1952 году P.M. Zeek предприняла попытку создания единой классификации системных васкулитов, которая явилась не только отражением существующих в то время теорий патогенеза ангиитов, но и во многом оказала влияние на последующее их изучение. Был введен общий термин «некротизирующий васкулит», под которым подразумевалось возникновение патологических изменений как в артериях, так и венах, в развернутую стадию которых наблюдались воспалительная реакция и фибриноидный некроз во всех трех оболочках сосудов. Согласно классификации P.M.Zeek (1952) выделялись 5 типов васкулитов: васкулит гиперчувствительности, аллергический гранулематозный ангиит, ревматический артериит, УП и височный артериит (табл. 1.3).

Пытаясь выделить некротизирующий васкулит мелких сосудов, развивающийся после реакций гиперчувствительности, в отдельную нозологическую группу, отличную от классического УП, P.M.Zeek предложила термин «васкулит гиперчувствительности». В эту рубрику были включены васкулиты с преимущественным поражением мелких по калибру сосудов (артериол, венул, капилляров, мелких артерий). Автор отмечала, что у таких больных может наблюдаться системный сосудистый процесс часто с вовлечением, помимо кожных покровов, сосудов почек, легких и сердца. В настоящее время этот термин принят для тех форм васкулитов, когда поражение ограничивается сосудами кожи без вовлечения внутренних органов [J.C.Jennette et al.,1994].

В 1964 году R.K.Winkelmann и W.B.Ditto выделили следующие формы васкулитов: 1) некротические, или аллергические, ангииты, названные авторами лейкоцитокластическими, ибо их основным гистологическим признаком являлась лейкоцитоклазия—инфильтрация тканей полиморфно-ядерными лейкоцитами с фрагментированными ядрами; 2) лимфоцитарные ангииты; 3) livedo-ангииты—гиалиновые невоспалительные некрозы сосудов кожи с синдромом ливедо; 4) вторичные ангииты.

Классификация, предложенная D.Alarcon-Segovia и A.L.Brown в 1964 году, принципиально не отличалась от разработанной P.M.Zeek. Вместо терминов «васкулит гиперчувствительности» и «ревматический васкулит», использовавшихся ранее, авторы предложили названия «аллергический васкулит» и «артериит при коллагеновых болезнях» с более подробной расшифровкой этих состояний. Впервые в классификацию васкулитов в качестве возможных синдромов были внесены гранулематоз Веге-

Таблица 1.3

Классификация некротизирующих васкулитов
(P.M. Zeek, 1952)

Тип поражения	Клиническое состояние	Продолжительность болезни	Калибр пораженных сосудов	Локализация процесса	Специфика поражений	Другие изменения	Исход
Васкулит гиперчувствительности	Повышенная чувствительность к сывороткам, сульфаниламидам и другим лекарствам	Несколько дней или недель, обычно не более 1 месяца	Артериолы, венулы, капилляры, мелкие артерии	Артериолы, венулы, капилляры, мелкие артерии	Одинаковая по давности экссудативная реакция	Интерстициальное воспаление, некротизирующий гломерулонефрит	Возможно выздоровление
Ревматический васкулит	Скоротечная ревматическая лихорадка	Маскируется ревмокардитом	Мелкие артерии и реже вены	Сердце и легкие, реже поджелудочная железа и ЖКТ	Гранулема Ашофа; иногда похож на васкулит гиперчувствительности	Ревмокардит, пневмонит, аортит	Неспецифические рубцы
Аллергический гранулематозный васкулит	Астма и другие аллергические состояния с лихорадкой и эозинофилией	От нескольких месяцев до нескольких лет	Сосуды любого калибра, особенно мелкие артерии и вены	Сердце, легкие, фолликулярные артериолы селезенки	Различная давность поражений: некроз, эозинофильный экссудат, многоядерные гигантские клетки, гранулема	Гранулемы во внесосудистой соединительной ткани и серозных оболочках, пневмония, обструкция сосудов	Неспецифические рубцы
Узелковый периартериит	Лихорадка, полиневрит и многочисленные системные проявления заболевания	От нескольких месяцев до года и более	Мелкие и средние артерии мышечного типа внутренних органов, мышц и периферических нервов	ЖКТ, поджелудочная железа, почки, разветвление бронхов, реже легочные сосуды и фолликулярные артериолы селезенки	В зависимости от давности: пролиферация предшествует экссудации в адвентиции, образование грануляционной ткани, аневризмы	Последствия сверхчувствительности и закупорки сосудов	Выраженное растяжение сосудов, аневризмы, рубцевание
Височный артериит	Боль вокруг вовлеченных сосудов, болезненность, лихорадка	Длительно	Височные артерии и артерии мозга	Височные артерии	Многоядерные гигантские клетки	Абсцесс прилегающих тканей	Самопроизвольный регресс или неспецифическое рубцевание

нера и локальные формы УП. R.D. de Shazo (1975) объединил в понятие «лейкоцитокластический васкулит» васкулит гиперчувствительности, пурпуру Шенлейна—Геноха и васкулиты при ревматических заболеваниях. В классификацию в качестве отдельной формы включен гранулематоз Вегенера. В 1976 году J.N.Gilliam и J.D.Smiley выделили классическую форму УП, кожную и связанную с инфекцией вируса гепатита В. В 1978 году A.S.Fauci и соавт. под термином «васкулит гиперчувствительности» рассматривали только кожные васкулиты. Классификации васкулитов, предлагаемые впоследствии различными авторами, существенно не отличались от предыдущих и между собой [D.Alacon-Segovia,1980; R.T. McCluskey & R. Fienderg,1983; J.T.Lie,1988; D.G.I.Scott,1989].

В России важный вклад в разработку классификаций васкулитов внесли Е.М.Тареев (1960), Н.А.Куршаков (1962), В.А.Арутюнов и П.И.Големба (1966), М.И.Теодори и соавт. (1968), Н.Е.Ярыгин и соавт.(1980), В.В.Серов и Е.А.Коган (1982), Е.Н.Семенкова (1988;1993), Н.П.Шилкина (1988) и Г.А.Лыскина (1994). Они, как и зарубежные ученые, выделяли первичные и вторичные васкулиты, предлагали разграничение заболеваний по ка-

Таблица 1.4

Гистологические типы васкулита в зависимости от калибра пораженных сосудов
(J. Lie, 1991)

Гистологические данные	Прототип	Калибр пораженных сосудов			
		Крупные артерии	Средние артерии	Мелкие артерии и артериолы	Вены и венулы
Гранулематозный ангиит	Височный артериит, артериит Такаясу	+++	+++	+	+
Облитерирующий тромбангиит	Болезнь Бюргера	+	+++	+++	+++
Некротизирующие васкулиты	Узелковый периартериит	–	+++	+++	+
Эозинофильный ангиит	Синдром Чарга—Стросса	+	++	+++	++
Лейкоцитокластический васкулит	Уртикарный васкулит	–	–	+++	+++
Лимфоцитарный васкулит	Узловатая эритема	–	++	+++	++

либру пораженных сосудов и патогенетическим принципам. Но до настоящего времени, несмотря на наличие классификационных критериев системных васкулитов, их классификация представляет большую трудность.

Известно, что основные классификации терапевтических заболеваний построены по этиопатогенетическому принципу. В последнее время накапливается все больше данных об инфекционной природе васкулитов [T.Somer & S.M.Finegold, 1995]. Однако конкретные этиологические факторы большинства этих заболеваний до сих пор неизвестны.

Классификации, основанные исключительно на морфологических данных, тоже не получили широкого распространения. Описано несколько основных гистологических типов васкулитов, чаще поражающих сосуды соответствующего калибра (табл. 1.4). Однако отрицательные результаты морфологического исследования биоптатов тканей не исключают наличия васкулита. На их основании также не всегда возможно точно установить и тип васкулита, что объясняется существованием локальных сосудистых поражений. Кроме того, характер воспалительного инфильтрата не является определяющим для калибра пораженного сосуда, и во многих случаях выявляются смешанно-клеточные инфильтраты.

Таблица 1.5

Основные иммунные механизмы развития системных васкулитов
(B.Haynes, 1992)

1. Васкулиты, ассоциирующиеся с иммунными комплексами:	Пурпура Шенлейна—Геноха Васкулит при СКВ и РА Инфекционные васкулиты Болезнь Бехчета Криоглобулинемический васкулит Сывороточная болезнь Паранеопластический васкулит
2. Васкулиты, ассоциирующиеся с органоспецифическими антителами	Синдром Гудпасчера (антитела к базальной мембране клубочков почек) Болезнь Кавасаки (антитела к эндотелию)
3. Васкулиты, ассоциирующиеся с АНЦА	Гранулематоз Вегенера Микроскопический полиартериит Синдром Чарга—Стросса Классический узелковый полиартериит (редко) Гранулематоз Вегенера Некоторые лекарственные васкулиты
4. Клеточно-опосредованные	Болезнь Хортона Болезнь Такаясу Гранулематоз Вегенера

Неоднократно предпринимались попытки положить в основу классификации васкулитов патогенетический принцип [D.Alarcon-Segovia & A.L.Brown, 1964; 1977; Н.Е.Ярыгин и соавт.,1980].

В связи с открытием АНЦА появились предпосылки для создания новой классификации системных васкулитов, основанной на клинико-патогенетических и иммунных типах сосудистой патологии. B.Haynes (1992) различает васкулиты в зависимости от преобладания при них того или иного пути патогенеза (табл. 1.5). Но, известно, что в развитии этих заболеваний участвуют несколько патогенетических механизмов.

Большинство современных классификаций системных васкулитов ограничивается перечислением их нозологических форм, соблюдая, однако, принцип их разделения на первичные и вторичные ангииты и по калибру пораженных сосудов [Е.Н.Семенкова,1988;1993; Н.П.Шилкина,1988; J.T.Lie,1988;1991; 1994;1996; J.C.Jannette et al.,1994; P.A.Bacon,1996] (табл.1.6;1.7). Кроме того, в ряде классификаций отдельно выделяются васкулопатии.

По международной классификации ВОЗ десятого пересмотра (Женева, 1995) системные поражения соединительной ткани составляют группу XII с M30 по M36. Васкулиты отнесены к подгруппам M30 и M31, хотя пурпура Шенлейна—Геноха имеет шифр D69.0, эссенциальная криоглобулинемия — D89.1, а болезнь Бехчета — M35.2.

В нашей стране используется классификация системных васкулитов, принятая Всесоюзным научным обществом ревматологов в 1985 году. За прошедшее десятилетие были получены но-

Таблица. 1.6

Классификация системных васкулитов
(J.C.Jannette et al.,1994)

Васкулиты крупных сосудов	Васкулиты сосудов среднего калибра	Васкулиты сосудов мелкого калибра
1. Гигантоклеточный (височный) артериит 2. Артериит Такаясу	1. Узелковый полиартериит (классический) 2. Болезнь Кавасаки	1. Гранулематоз Вегенера 2. Синдром Чарга—Стросса 3. Микроскопический полиангиит (полиартериит) 4. Пурпура Геноха—Шенлейна 5. Эссенциальный криоглобулинемический васкулит 6. Кожный лейкоцитокластический васкулит

вые данные о патогенезе васкулитов, выделены и предложены новые нозологические формы и термины, которые не всегда применяются в отечественной ревматологии.

В 1993 году вопросы, касающиеся критериев диагностики и активности, а также патогенеза и лечения системных васкулитов, были обсуждены на симпозиуме в Ярославле и в 1994 году на конференции Института ревматологии РАМН в Москве.

В декабре 1997 года в Москве состоялась ежегодная конференция Института ревматологии РАМН, посвященная васкулитам и васкулопатиям при ревматических заболеваниях. На ней в докладах по терминологии и номенклатуре были представлены современные зарубежные и отечественные классификации васкулитов, поставлены спорные вопросы по их номенклатуре [Н.П.Шилкина и А.А.Баранов,1998].

После докладов под председательством академика РАМН В.А.Насоновой состоялась дискуссия, в которой приняли участие Е.Н.Семенкова, Г.А.Лыскина, Е.Л.Насонов, С.Г.Раденска-

Таблица 1.7

Классификация системных васкулитов
(J.T.Lie, 1994)

Первичные васкулиты	Вторичные васкулиты	Васкулопатии (псевдоваскулиты)
I. Васкулиты с преимущественным поражением сосудов крупного, среднего и мелкого калибра 1. Артериит Такаясу 2. Гигантоклеточный (височный) артериит 3. Изолированный ангиит центральной нервной системы II. Васкулиты с преимущественным поражением сосудов среднего и мелкого калибра 1. Узелковый полиартериит 2. Синдром Чарга—Стросса 3. Гранулематоз Вегенера III. Васкулиты с преимущественным поражением сосудов мелкого калибра 1. Микроскопический полиангиит 2. Пурпура Шенлейна—Геноха 3. Кожный лейкоцитокластический васкулит IV. Смешанные состояния 1. Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера) 2. Синдром Когана 3. Болезнь Кавасаки	1. Инфекционные ангииты 2. Васкулиты при ревматических болезнях 3. Лекарственный васкулит 4. Васкулиты при смешанной криоглобулинемии 5. Васкулит, ассоциирующийся с опухолями 6. Гипокомплементемический уртикарный васкулит 7. Васкулиты при пересадке органов	1. Поражение сосудов при миксоме 2. Поражение сосудов при эндокардите 3. Синдром Снеддона

Лоповок, М.М.Иванова, Р.М.Балабанова, О.М.Фоломеева, Н.П.Шилкина и А.А.Баранов. Было принято решение об адаптации используемых терминов, номенклатуры и отечественной классификации системных васкулитов к международной для осуществления регистрации этих нозологических форм в рамках ревматических болезней. Решено ставить диагноз васкулита в соответствии с международными стандартами. В случаях перекрестного (overlap) синдрома следует стремиться к определению нозологической формы. Вместе с тем внесение пурпуры Шенлейна—Геноха и эссенциальной криоглобулинемии в рубрики других заболеваний (шифры D69.0 и D89.1) неудобно для практикующего врача. Отмечена необоснованность включения в рубрику М31 («другие некротизирующие васкулопатии»), в подрубрики М31.0 («гиперчувствительный ангиит»), М31.1 («тромботическая микроангиопатия») соответственно таких заболеваний, как синдром Гудпасчера и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. По современным представлениям, они и «смертельная срединная гранулема» (М31.2) не являются васкулитами, как таковыми.

В целом была предложена следующая классификация системных васкулитов и их шифры.

Системные васкулиты (М30 — М31)

М30 Узелковый полиартериит и родственные состояния

М30.0 Узелковый полиартериит

М30.1 Полиартериит с поражением легких (синдром Чарга — Стросса)
Аллергический гранулематозный ангиит

М30.2 Ювенильный полиартериит

М30.3 Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром (Кавасаки)

М30.8 Другие состояния, связанные с узелковым полиартериитом: микроскопический полиангиит (полиартериит)

М31 Другие некротизирующие васкулиты

М31.3 Гранулематоз Вегенера, некротизирующий респираторный гранулематоз

М31.4 Артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит, синдром дуги аорты)

М31.5 Гигантоклеточный артериит с ревматической полимиалгией

М31.6 Другие гигантоклеточные артерииты

M31.8 Другие уточненные некротизирующие васкулиты:
геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна — Геноха)
эссенциальная криоглобулинемическая пурпура
облитерирующий тромбангиит
болезнь Бехчета

M31.9 Некротизирующие васкулиты неуточненные:
полиангиитный перекрестный (overlap) синдром
кожный лейкоцитокластический васкулит

Литература*

Абрамов С. Uber die veranderungen der blutgefasse bei syphilis // Beitr.z.allg.Pathol. — 1899. — Bd.26. — S.207.

Арутюнов В.Я., Големба П.И. Аллергические васкулиты кожи. М.,1966.

Бекетова Т.В., Семенкова Е.Н., Насонов Е.Л. и др. Клиническое значение обнаружения антител к антигенам цитоплазмы нейтрофилов при гранулематозе Вегенера // Тер.арх. — 1995. — N.10. — С.24 — 27.

Бронникова К.Н. Случай редкого заболевания артерий (нодозный периартериит), осложненного смертельным кровотечением // Харьковский мед.журнал.—1916. — N.9. — С.74.

Бунчук Н.В. Гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия. М.: Эрус,1992.

Волевич Р.В. Узелковый периартериит. М.,1960.

Воробьев И.В., Любомудров В.Е. Узелковый периартериит. М., 1973.

Забиякина П.И. Periarteritis nodosa с точки зрения этиологии и патогенеза // Труды общества патологов в С.-Петербурге за 1911 — 1912 гг. Спб., 1913. С.29.

Злотников М.Д. Узелковый периартериит — periarteriitis nodosa (болезнь Куссмауля — Майера) как аллергическое заболевание. М.;Л.,1934.

Иванов Н.А., Егоров Г.П. Описание больного, страдающего синдромом Бехчета // Труды Военно-мед.акад.—1955.—Т.49.—С.121.

Исаева Л.А., Лыскина Г.А. Узелковый периартериит у детей. М.,1984.

Куршаков Н.А. Аллергические заболевания периферических сосудов. М.: Медгиз, 1962.

Лыскина Г.А. Системные васкулиты у детей: клиника, диагностика, лечение (узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, болезнь Бехчета, неспецифический аортоартериит): Автореф.дис. ... д-ра мед.наук. М.,1994.

Насонов Е.Л. Клиника и иммунопатология ревматических болезней. М., 1994.

Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П., Алекберова З.С. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме. Москва; Ярославль, 1995.

Насонова В.А. Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна — Геноха). М.: Медгиз, 1959.

Нестеров А.И., Сигидин Я.А. Клиника коллагеновых болезней. М., 1966.

Покровский А.В. Заболевания аорты и ее ветвей. М.,1979.

Ратнер Н.А., Абугова С.П. Вопросы патогенеза, клиники и лечения панартериита аорты и ее ветвей // Клин.мед.—1968.—N.3.—С.75—82.

* Библиография дана по алфавиту авторов, а внутри их — по хронологии. — *Ред.*

Семенкова Е.Н. Системные васкулиты. М., 1988.

Семенкова Е.Н. Клинические варианты и лечение системных некротизирующих васкулитов (узелкового периартериита и гранулематоза Вегенера): Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. М., 1994.

Семенкова Е.Н., Бекетова Т.В., Коган Е.А. и др. Современные представления о микроскопическом полиартериите // Тер.арх.—1995. — N.5. — С.39 — 41.

Серов В.В., Коган Е.А. Васкулиты // Руководство по кардиологии. М., 1982. Т.1. С.628—656.

Струков А.И., Бадмаева В.В. Отчет о 70 общеинститутских клинико-анатомических конференциях патолого-анатомического отделения I Московского ордена Ленина медицинского института им. И.М.Сеченова за 1948 — 1955 гг. // Арх.пат.—1957. — N5. — С.77 — 93.

Струков А.И., Бегларян А.Г. Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней. М., 1963.

Тареев Е.М. К клинике узелкового периартериита // Русская клиника.—1926. — Т. 6. — С.157 — 168.

Тареев Е.М. Проблема коллагенозов в терапевтической клинике // Труды I Всерос.съезда терапевтов. М.: Медгиз, 1960.— С.225 — 234.

Тареев Е.М., Виноградова О.М., Насонова В.А., Гусева Н.Г. Коллагенозы. М., 1965.

Теодори М.И., Алексеев Г.К., Шныренкова О.В. О классификации системных васкулитов // Тер.арх.—1968.—N.8.— С.22—29.

Теплов И.Т. Клиника болезни Куссмауля—Майера (узелковый периартериит). Л., 1941.

Шилкина Н.П. О классификации системных васкулитов и оформлении клинического диагноза // Ревматология.— 1988. — N.1. — С.67 — 72.

Шилкина Н.П., Баранов А.А. О терминологии системных васкулитов // Тер. арх.—1998.—N.11.—С.45—49.

Шуенинов С.Н. Сообщение о случае узелкового периартериита // Труды общества патологов в С.-Петербурге за 1911 — 1912 гг. Спб., 1913. С.54.

Щастный А.И. Peliosis rheumatica & purpura rheumatica // Русская мед.— 1885.—N.45.—С.835—836.

Ярыгин Н.Е. Некоторые вопросы морфологии и классификации аллергических васкулитов // Арх.патол.—1975.—N.1.— С.45—52.

Ярыгин Н.Е., Горнак К.А. Узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, сочетанные формы системных васкулитов. М., 1970.

Ярыгин Н.Е., Насонова В.А., Потехина Р.Н. Системные аллергические васкулиты. М., 1980.

Ярыгин Н.Е., Потехина Р.Н., Голикова Т.М. Гранулематоз Вегенера. Ярославль, 1964.

Alarcon-Segovia D. The necrotizing vasculitides. A new pathogenic classification // Med.Clin.N.Amer.—1977. — Vol.61. — P.241 — 260.

Alarcon-Segovia D. Classification of the necrotizing vasculitides in man // Clin.Rheum.Dis. — 1980. — Vol.6. — N.2. — P.223 — 231.

Alarcon-Segovia D., Brown A.L. Classification and etiologic aspects of necrotizing angiitides: an analytic approach to a confused subject with a critical review of the evidence for hypersensitivity on polyarteritis nodosa // Mayo.Clin.Proc.—1964. — Vol.39. — P.205 — 222.

Bacon P.A. Vasculitis — then and now. In book. The vasculitis. B.M.Ansel, P.A.Bacon, J.T.Lie, H.Yazici (eds.), London 1996. — P.1 — 20.

Baggenstoss A.H., Shick R.M., Polley H.F. The effect of cortisone on the lesion of periarteritis nodosa // Amer.J.Path.— 1950.—Vol.27.—P.537—539.

Buerger L. Thrombo-angiitis obliterans: a study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene // Amer.J.Med.Sci.—1908. — Vol.136. — P.567 — 580.

Carruthers D.M., Watts R.A., Symmons D.P.M., Scott D.G.I. Wegener's granulomatosis — increased incidence or increased recognition // Brit.J.Rheumatol.— 1996.—Vol.35—P.142—145.

Chakravarty K., Scott D.G.I. Systemic vasculitis // Rheumatol.Rev.—1992. — Vol.1. — P.81 — 99.

Churg J., Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa // Amer.J.Pathol.—1951.—Vol.27—P.277—301.

Cupps T.R., Fauci A.S. The Vasculitides. In: Major Problems in Internal Medicine.

Smith L.H. (ed). Philadelphia, WB Saunders 1982. — Vol.21. — P.1 — 211.

Davies D.J., Moran J.E., Niall J.F. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibodies: possible arbovirus aetiology? // Brit.Med.J.—1982.—Vol.286.—P.606.

Davson J., Ball J., Platt R. The kidney in periarteritis nodosa. // Q.J.Med. — 1948. — Vol.17. — P.175 — 202.

Dehaine-Bamberger N., Amar.R., Touboul C. et al. Maladie de Buerger, aspects cliniques et pronostiques 83 observations // Presse. Med. — 1993. — Vol.22. — P.945 — 948.

DeShazo R.D. The spectrum of systemic vasculitides: a classification to aid diagnosis // Postgrad.Med. — 1975.. — Vol.58. — P.78 — 84.

Fauci A.S., Haynes B.F., Katz P. The spectrum of vasculitis: clinical, pathogenic, immunologic, and therapeutic considerations // Ann.Intern.Med.—1978.—Vol.89.—P.660—676.

Gruber G.B. Zur pathologischen anatomie der periarteritis nodosa // Virchow's Arch.Path.Anat. — 1923. — Bd.245. — S.123.

Haynes B.F. Pathogenic mechanisms of vessel damage. In. Inflammation: Basic principes and clinical correlation. J.I.Gallin, I.M.Goldstein, R.Snyderman (Ed.). New York Reven Press. — 1992. — P.479 — 482.

Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference // Arthr.Rheum.—1994. — Vol.37. — P.187 — 192.

Kawasaki T. Febrile oculo-oro-cutaneo-acrodesquamatous syndrome with or without acute non-supportive: clinical observations of 50 cases // Jpn.—1967.—Vol.16.—P.178—222.

Klinger H. Grenzformen der periarteriitis nodosa // Frankf.Z.Pathol.—1931.—Vol.42—P.455 — 480.

Knicer W.T. Cochrane C.G. Pathogenic factors in vascular lesion of experimental serum sickness // J.Exp.Med. — 1965. — Vol.122. — P.83 — 98.

Kussmaul A., Maier R. Ueber eine bisher nicht beschriebene eigenthumliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightu und rapid fortschreitender allgemeiner Muskelllahmung eihergeht // Dtsch.Arch.Klin.Med. — 1866. — Bd.1. — S.484 — 518.

Lie J.T. Classification and immunodiagnosis of vasculitis: A new solution or promises unfulfilled? // J.Rheumatol. — 1988. — Vol.15. — P.728 — 732.

Lie J.T. The rise and fall of resurgence of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) // Acta.Pathol.Jpn.1989. — Vol.39. — P.153.

Lie J.T. Vasculitis, 1815 to 1991. Classification and diagnostic specificity // J.Rheumatol.—1991. — Vol.19. — P.83 — 89.

Lie J.T. Nomenclature and classification of vasculitis: plus ca change, plus c'est la meme chose // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.37. — P.181 — 186.

Mader R., Keystone C. Infection that cause vasculitis // Curr.Opin.Rheum. — 1992. — Vol.4. — P.35 — 38.

Matani A. De aneurysmatis praecordium morbis. Frankfort—Leipzig.,1776.

Michet C.J. Epidemiology of vasculitis // Rheum.Dis.Clin.North.Amer.—1990. — Vol.16. — P.261 — 268.

Mills J.A., Taylor L.M., Porter J.M. Buerger's disease in the modern era // Amer.J. Surg.—1987.—Vol.154.—P.123—129.

Mozes M., Cahansky G., Deutsch V., Adar R. The association of arteriosclerosis and Buerger's disease: a clinical and radiological study // J.Cardiovasc.Surg.—1970.—Vol.11.— P.52—57.

Novack S.N., Pearson C.M. Cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis // N.Engl.J.Med. — 1971. — Vol.284. — P.938 — 942.

Rich A.R. Studies in hypersensitivity // Canad.Med.Asssoc.J.—1958.—Vol.78.—P.163—170.

Rich A.R. The role of hypersensitivity in periarteritis nodosa: as indicated by 7 cases developing during serum sickness and sulfonamide therapy // Bull.Johns Hopk.Hosp.—1942. — Vol.71. — P.123.

Rich A.R., Gregory J.E. The experimental demonstration that periarteritis nodosa is a manifestation of hypersensitivity. Bull.Johns Hopk.Hosp. 1943. — Vol.72. — P.65 — 88.

Scott D.G.I. Vasculitis // Topical. Reviews.—1989.—N.12.

Scott D.G.I., Watts R.A. Classification and epidemiology of systemic vasculitis // Brit.J. Rheumatol.—1994. — Vol.33. — P.897— 900.

Somer T., Finegold S.M. Vasculitis associated with infections, immunization, and antimicrobial drugs // Clin.Inf.Dis.—1995. — Vol.20. — P.1010 — 1036.

Wegener F. Uber generalisierte, septische efaberkrankungen // Verh.Dtsch.Pathol. Ges.—1936. – Bd.29. – S.202 – 210.
Wegener F. Uber eine eigenartige rhinogene granulomatose mit esonderer beteiligung des arterien systems und der nieren // Beitr. Pathol.Anat.Allg.Pathol.—1939. – Bd.102.— S.36 – 68.
Winiwarter F. Uber eine eigentumliche form von endarteriitis und endophlebitis mit gangran des fubes // Arch.Klin.Chir.—1879. – Vol. 23. – P.202–226.
Yorukoglu Y., Ilgit E., Zengin M. et al. Thromoboangiitis obliterans (Buerger's disease) in women (a reevaluation) // Angiology. – 1993. – Vol.44. – P.527 – 532.
Zeek P.M. Periarteritis nodosa: a critical review // Amer.J.Clin.Pathol.—1952. – Vol.22. – P.777 – 790.

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИСТЕМЕ ИММУНИТЕТА И ВОСПАЛЕНИИ

Е. Л. Насонов

Иммунный ответ включает в себя три основные фазы: 1) фазу распознавания, во время которой макрофаги и лимфоциты реагируют с чужеродным антигеном (или аутоантигеном); 2) фазу активации, заключающуюся в клональной пролиферации и дифференцировке лимфоцитов, распознающих соответствующие антигены; 3) эффекторную фазу, которая приводит к элиминации чужеродного агента из организма.

Нормальный иммунный ответ и формирование генетически детерминированной предрасположенности к развитию воспалительных ревматических болезней определяются генами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ).

ГКГ состоит из нескольких сотен индивидуальных генов, которые кодируют экспрессию антигенов систем HLA человека (Human Leukocyte Antigen). Гены ГКГ занимают около 1% короткого плеча шестой хромосомы человека, включая 3000 kд ДНК. Система HLA и её продукты в соответствии со структурными и функциональными свойствами разделяются на классы. К классу I относятся HLA A-, B- и C-локусы и их серологически определяемые антигены. В локусе A установлено 24, в локусе B—52 и в локусе C—11 специфичностей. Класс II включает специфичности, кодируемые HLA DR-, DQ-, DP-, DN- и DO-генами. К классу III относятся гены, кодирующие белки системы комплемента Bf, C2, C4, гены цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1 α/β, антагонист ИЛ-1Р), стрессорных белков (HSP70). В центро-

мерной части В-локуса обнаружено 5 добавочных генов, которые получили название «В-ассоциированные транскрипты». Предполагается, что они составляют семейство класса IV ГКГ [J.Bodmer et al.,1990].

Антигены классов I и II ГКГ являются гликопротеинами и имеют доменную структуру. Антигены класса I присутствуют на мембранах всех ядросодержащих клеток и тромбоцитов. Они состоят из субъединиц «тяжелых» цепей, соединяющихся с клеткой посредством трансмембранного гидрофобного «хвоста», и внеклеточных гидрофильных участков, составляющих 3 домена (α1,-2,-3). Тяжелые цепи нековалентно связаны с β2-микроглобулином — неполиморфным белком, гены которого находятся вне пределов ГКГ. Домены α1 и α2 весьма полиморфны и имеют детерминанты, специфичные для каждого индивидуума. Антигены класса II состоят из двух нековалентно связанных цепей, образующих α/β-гетеродимер. Антигены класса II в норме экспрессируются только на так называемых антигенпрезентирующих клетках (АПК), функцию которых выполняют макрофаги, моноциты, дендритные клетки, В-лимфоциты, клетки Лангерганса, купферовские клетки, активированные Т-лимфоциты и, вероятно, ЭК. Аминотерминальные домены α/β-цепей обладают выраженной гипервариабельностью, которая определяет полиморфизм молекул класса II ГКГ.

Важной функцией молекул ГКГ класса I и II является связывание и представление (презентирование) процессированных пептидных фрагментов чужеродных молекул для распознавания Т-лимфоцитами. При этом только клетки, имеющие одинаковый тип молекул ГКГ, могут реагировать друг с другом; этот феномен получил название «ограничение» (рестрикция) по ГКГ. Установлено, что процессированные пептидные фрагменты находятся как бы в «полости», образованной полиморфными аминокислотными остатками, составляющими гипервариабельные участки молекул ГКГ, и лишь в такой форме они связываются с клонотипическими антигенными рецепторами Т-лимфоцитов (ТКР). Таким образом, в отличие от иммуноглобулиновых молекул В-лимфоцитов, которые непосредственно реагируют с антигенными, особенностью Т-клеточного иммунного ответа является необходимость образования тримолекулярного комплекса, состоящего из молекулы ГКГ, процессированного антигенного пептидного фрагмента и ТКР. Кроме того, имеются различия в стабильности связывания пептидов с тяжелой цепью молекулы класса I или гетеродимером класса II ГКГ [K.Dormair et al.,1991]. Молекулы класса I образуют комплекс с цитозольными и ядерными пептидами, состоящими примерно из 9 ами-

нокислотных остатков, который распознается специфическими рецепторами CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов. Молекулы класса II ГКГ связывают пептиды мембранных белков (в том числе других молекул ГКГ), которые состоят из 10 — 34 аминокислотных остатков [T.Elliott et al.,1990] и распознаются CD4+ хелперными Т-лимфоцитами.

Существование аллельных форм HLA оказывает выраженное влияние на характер иммунного ответа. Во-первых, различия аминокислотной последовательности молекул HLA могут определять селективное связывание процессированных антигенных фрагментов только с определенными аллелями ГКГ. Этот процесс получил название «селекции детерминанты». Во-вторых, молекулы ГКГ оказывают влияние на «репертуар» ТКР в период созревания иммунной системы. Полагают, что они принимают участие в селекции Т-клеточных клонов, имеющих определенный тип ТКР. Этот процесс позитивной и негативной селекции, с одной стороны, определяет направленность иммунного ответа к собственным молекулам ГКГ, а с другой — формирование толерантности к собственным антигенам. Его развитие связывают с предоставлением аутологичных антигенных фрагментов собственными молекулами ГКГ в период раннего онтогенеза.

Итак, в процессе Т-зависимого иммунного ответа антигенные пептиды, ассоциированные с молекулами класса II ГКГ, экспрессирующимися на мембране АПК, реагируют с ТКР CD4+Т-лимфоцитов, обладающими свойствами Т-хелперов. ТКР состоят из 2 пептидных α/β (с молекулярной массой примерно 45 kd), которые имеют вариабильные и константные участки и образуют комплекс с другим мембранным белком, определяемым как CD3.

Небольшая популяция Т-лимфоцитов экспрессирует другой тип ТКР, состоящих из полиморфных цепей γ/σ- типа. Полагают, что Т-лимфоциты, экспрессирующие γ/σ ТКР, играют важную роль в защите слизистой оболочки кишечника и мочеполовой системы, а также патогенезе некоторых заболеваний. Например, γ/σ Т-клетки распознают стрессорные белки бактерий в отсутствие молекул ГКГ, некоторые из них могут реагировать с аутоантигенами поврежденных или подвергнутых стрессу клеток.

Активация Т-клеток, опосредуемая взаимодействием ТКР с процессированными АПК антигенными фрагментами, усиливается добавочными молекулами, такими, как CD4, CD8 и LFA-1. Важное значение имеют и так называемые костимуляторные молекулы, к которым относятся CD2, связывающийся с LFA-3,

и CD28, взаимодействующий с B7 белком, специфичным для В-лимфоцитов. Начальная активация Т-клеток происходит за счет перекрестного связывания ТКР, что в присутствии костимулирующих сигналов обеспечивает активацию фосфатидилинозитольного пути. Ключевую роль в этом процессе играет тирозинкиназа, активация которой опосредуется цитоплазматическим компонентом молекулы CD3. Активированные Т-клетки экспрессируют ИЛ-2Р и ИЛ-4Р, связывание которых с соответствующими цитокинами обеспечивает аутокринную стимуляцию пролиферации Т- и В-лимфоцитов. Кроме того, АПК начинают синтезировать цитокины, в частности ИЛ-1, который, связываясь с ИЛ-1Р на АПК, вызывает дополнительную активацию последних, стимулирует Т-лимфоциты и индуцирует разнообразные системные реакции (острофазовый ответ), выходящие за рамки иммунной системы.

Большинство антигенов инициируют развитие как клеточного, так и гуморального типов иммунного ответа, требующего кооперации CD4+Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов. Цитокины, синтезируемые Т-клетками, обеспечивают антиген-неспецифическую стимуляцию В-лимфоцитов. Т-лимфоциты, экспрессирующие на мембране молекулы CD8, связывают антигенные пептиды, ассоциированные с молекулами класса I ГКГ, и обладают цитотоксической активностью. Эти клетки играют важную роль в защите организма от вирусных инфекций и других внутриклеточных микроорганизмов. Кроме того, CD8 антиген экспрессируется на Т-супрессорных лимфоцитах. Предполагается, что в реализации активности этих клеток принимает участие ТФР-β.

В-лимфоциты происходят из костно-мозговых предшественников и, в отличие от Т-клеток, не подвергаются дифференцировке в тимусе. В-лимфоциты обнаруживаются во всех лимфоидных органах, особенно в большом количестве в миндалинах, зародышевых центрах лимфатических узлов и селезенки. Основной их функцией является синтез антител. В-клетки принимают также участие в «презентировании» антигенов Т-лимфоцитам.

В-клеточный ответ на так называемые Т-зависимые антигены предполагает их взаимодействие с CD4+Т-лимфоцитами. Это взаимодействие опосредуется CD40 и другими мембранными молекулами В-лимфоцитов, обладающими костимуляторной активностью. Добавочный сигнал, необходимый для В-клеточной активации, предоставляется самим антигеном, особенно если он способен вызывать перекрестное связывание рецепторов В-клеток. Это позволяет объяснить способность молекул с множе-

ственными антигенными детерминантами (бактериальный липополисахарид, вирус Эпштейна — Барра и др.) вызывать антиген-неспецифическую или «поликлональную В-клеточную активацию», для индукции которой не нужны Т-хелперы (CD4+Т-лимфоциты).

С помощью современных генетических методов изучены аминокислотные последовательности гипервариабильных участков молекул ГКГ и получены доказательства их роли в развитии аутоиммунных болезней и продукции аутоантител с определенной специфичностью. За исключением анкилозирующего спондилита и близких серонегативных спондилоартропатий, связанных с носительством HLA-B27, другие аутоиммунные заболевания, как правило, ассоциируются с определенными гаплотипами HLA класса II или молекулами ГКГ класса III [T.Dalton & J.Bennett, 1992]. Установлено, что гипервариабильная область β1 домена, который, как предполагается, непосредственно контактирует с процессированным антигеном, обладает выраженным полиморфизмом.

С4 нулевой аллель (С4*QO) обнаруживается у 50 — 80% больных СКВ и дает относительный риск 3. Гомозиготный дефицит С4А (С4А*QO,*QO) выявляется у 10—15% больных СКВ и у 2 — 3% в контроле (относительный риск 17). Практически все больные с полным дефицитом С4 страдают СКВ или близкими аутоиммунными заболеваниями. Кроме того, частичный дефицит С4А и/или С4В ассоциируется с другими аутоиммунными заболеваниями (хронический активный гепатит, диффузный токсический зоб, синдром Шегрена, инсулинзависимый сахарный диабет) и системными васкулитами (геморрагический васкулит), а также IgA-нефропатией. Приблизительно 75% лиц с гомозиготным С2 дефицитом имеют волчаночно-подобный синдром или другие аутоиммунные заболевания, включая и системные васкулиты. Предполагается, что повышенный риск аутоиммунной патологии у больных с дефицитом компонентов комплемента связан с нарушением клиренса иммунных комплексов.

Обсуждается значение генетического полиморфизма цитокинов в развитии аутоиммунных болезней. Имеются данные о том, что особенности полиморфизма длины рестрикционных фрагментов ДНК гена ФНО-α у NZBxNZWF1 мышей коррелируют с синтезом ФНО-α и развитием нефрита [C.D.Jacob & H.O.McDevitt, 1988]. Полиморфные замены в промоторном участке гена ФНО-α ассоциируются с «аутоиммунным гаплотипом» HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR3 [L.Abracham et al.,1993], носительство которого отмечено при нескольких аутоиммунных заболе-

ваниях. Некоторые аллели ФНО-α и полиморфизм промоторных участков гена ФНО-α ассоциируются с развитием СКВ [M.Bettinotti et al.,1993]. Другим важным генетическим элементом является группа генов, кодирующих синтез ИЛ-1 α/β и антагониста ИЛ-1Р, которые локализованы на длинном плече 2-й хромосомы. Отмечена связь между полиморфизмом ИЛ-1 генов и развитием СКВ [A.Blakemora et al.,1993].

Наряду с ГКГ важную роль в предрасположенности к аутоиммунным болезням играют гены Т-клеточных рецепторов, кодирующие синтез иммуноглобулинов, и гены, связанные с половыми гормонами

ВОСПАЛЕНИЕ

Воспаление является физиологической защитной реакцией организма в ответ на тканевое повреждение. Его основу составляет каскад биохимических и иммунологических процессов, направленных на элиминацию повреждающего фактора, заживление пораженных тканей и восстановление нарушенной функции органов или тканей. Воспаление, как и иммунный ответ, играет важнейшую роль в защите организма от патогенных возбудителей, способствует репарации тканей после физического или химического повреждения. Воспаление может быть острым или хроническим, однако в процессе своего развития оно, как правило, имеет признаки обеих этих форм. Начальный этап воспалительных реакций чаще всего протекает остро, с сосудистым ответом, участием нейтрофилов и тучных клеток. Хроническая фаза обычно сопровождается инфильтрацией тканей мононуклеарами (макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки) и фибробластами. Присутствие последних отражает пролиферацию соединительной ткани.

Хроническое воспаление, как правило, следует за острым, но иногда воспалительный процесс с самого начала имеет черты хронического.

При ревматических заболеваниях нормальный воспалительный процесс не приводит к элиминации этиологических повреждающих агентов, которые в большинстве случаев неизвестны. Более того, персистенция повреждающего фактора, часто сочетающаяся с нарушением нормальных механизмов, ограничивающих выраженность воспалительных реакций, приводит к усилению и хронизации воспаления, а следовательно, к прогрессирующему повреждению тканей и нарушению функции различных органов и систем организма.

В развитии воспаления принимают участие различные клетки — нейтрофилы, моноциты/макрофаги, тромбоциты, лимфоциты, а также эндотелий сосудов. Регуляция сосудистых и клеточных воспалительных реакций осуществляется большим числом биологически активных веществ.

Цитокины

Основу воспаления составляет каскад биохимических и иммунологических реакций, регуляция которых осуществляется очень большим числом биологических медиаторов. Среди них особое место занимают цитокины — низкомолекулярные белковые молекулы, обеспечивающие процессы межклеточных коммуникаций. В настоящее время идентифицировано большое число молекул, которые классифицируются как цитокины. К ним относятся колониестимулирующие факторы, факторы роста, интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли (ФНО) и интерфероны (ИФ) [K.Apail et al., 1990]. Все цитокины имеют общие свойства:

1) низкую молекулярную массу (менее 80 кд);
2) аутокринный и паракринный способ клеточной регуляции;
3) участие в развитии иммунного ответа и воспаления;
4) связывание с высокоафинными рецепторами, специфичными для каждого цитокина или групп цитокинов;
5) участие в регуляции синтеза ДНК, РНК и белка в клетках;
6) плеотропную биологическую активность;
7) взаимодействие друг с другом и иными медиаторами.

Каждый цитокин обладает перекрещивающейся, синергической или ингибирующей активностью по отношению к другим цитокинам. Это свойство цитокинов обеспечивает оптимальное развитие иммунных реакций, в рамках так называемой «цитокиновой сети» (cytokine network). Последняя рассматривается как саморегулирующаяся система, в функционировании которой, наряду с самими цитокинами, принимают участие другие молекулы, в том числе антагонисты цитокиновых рецепторов, растворимые рецепторы цитокинов, антитела к цитокинам, ингибиторные белки и др. [J.-M.Dayer & H.Fenner,1992]. По функциональной активности цитокины можно условно подразделить на 5 основных групп:

1) «провоспалительные»: ИЛ-1, ФНО, ИФ-γ, хемокины;
2) участвующие в клеточной деструкции: ФНО, ИЛ-2, ИЛ-15, ИФ-γ;
3) способствующие синтезу антител: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13;
4) участвующие в аллергических реакциях: ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13;
5) «антивоспалительные»: ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста (ТФР-β).

Поскольку именно патологическая активация «цитокиновой сети» лежит в основе патогенеза воспалительных заболеваний человека, для их лечения применяют фармакологические препараты, ингибирующие синтез провоспалительных цитокинов, а в последние годы и биологические агенты, например моноклональные антитела, блокирующие активность соответствующих цитокинов, а также методы так называемой генной терапии, позволяющие восполнить недостаток синтеза некоторых иммунорегуляторных (главным образом антивоспалительных) цитокинов. Кроме того, некоторые цитокины, полученные методами генной инженерии (эритропоэтин, КСФ, ИФ, ИЛ-2 и др.), используются в клинической практике для стимуляции гемопоэза, противовирусного и противоопухолевого иммунитета.

Колониестимулирующие факторы (КСФ)

КСФ обладают активностью факторов роста гемопоэза и принимают участие в созревании лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов [D.Metcalf,1991].

Гранулоцитарно-макрофагальный (ГМ) КСФ и ИЛ-3 потенцируют рост костно-мозговых клеток — предшественников нескольких типов. Их активность усиливается в присутствии ИЛ-1 и ИЛ-6. Кроме того, ГМ КСФ оказывает влияние на функцию зрелых моноцитов и гранулоцитов. Он увеличивает чувствительность нейтрофилов, эозинофилов и базофилов к воздействию факторов, стимулирующих хемотаксис, продукцию кислородных радикалов и фагоцитоз. ГМ КСФ усиливает цитотоксичность эозинофилов и стимулирует высвобождение базофилами гистамина. Все эти свойства определяют его важную роль в развитии острого воспаления при ревматических болезнях. Кроме того, он увеличивает способность моноцитов и макрофагов презентировать антиген (увеличение экспрессии мембранной

формы ИЛ-1 и класса ГКС), а следовательно, принимает участие в развитии иммунного ответа. С другой стороны, ГМ КСФ индуцирует синтез антагониста ИЛ-1 рецептора.

При иммунном ответе Т-лимфоциты синтезируют ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-10, которые в свою очередь регулируют его интенсивность. Некоторые из них (ИЛ-4, ИЛ-10 и ИФ-γ) влияют на функциональную активность моноцитов и макрофагов.

Взаимодействие АПК с CD4+Т-лимфоцитами стимулирует выработку последними ИЛ-2. Связывание этого цитокина со специфическими ИЛ-2 рецепторами (ИЛ-2Р), присутствующими на различных клетках иммунной системы, вызывает клональную экспансию CD4+Т-лимфоцитов, усиливает рост В-клеток и функциональную активность ЕК-клеток, приводит к активации макрофагов.

ИЛ-2Р состоят из 3 цепей: α-цепи (p55 Tac), которая связывается с ИЛ-2 с низкой афинностью (kд=10-8М); β-цепи (p70-55), связывающей ИЛ-2 с промежуточной афинностью (kд=10-9М), и γ-цепи. Наличие трех цепей приводит к увеличению плотности гетеродимерного ИЛ-2Р на клеточной мембране, который приобретает способность связывать ИЛ-2 с высокой афинностью (kд=10-12М) и опосредует его физиологические эффекты [T.Takeshita et al.,1992]. При этом молекулы β-цепи с массой в 75 kd постоянно присутствуют на мембранах клеток, в то время как Tac-белок появляется на них только в процессе клеточной активации и высвобождается в кровоток в растворимой форме (рИЛ-2Р) [K.Smith,1984]. Установлено, что уровень последнего прямо пропорционален количеству молекул, экспрессирующихся на мембране клеток [D.Campen et al.,1988].

Активированные Т и В-лимфоциты, макрофаги являются основными источниками рИЛ-2Р в кровяном русле. Определение рИЛ-2Р в сыворотке крови широко используется в клинической практике и рассматривается как один из наиболее адекватных лабораторных методов оценки активации клеточного иммунитета при ревматических заболеваниях [L.Rubin, 1990].

ИЛ-4 влияет на функциональную активность В-клеток (усиливает синтез IgG1 и IgE) и тучных клеток, стимулирует экспрессию молекул II класса ГКГ. Он является также фактором роста Т-лимфоцитов и индуцирует их цитотоксическую активность. Его важной особенностью является как стимулирующее, так и ингибирующее действие на систему мононуклеарных фагоцитов. Он увеличивает экспрессию молекул класса II ГКГ на мембране макрофагов и таким образом усиливает антигенпрезентирующую способность этих клеток. С другой стороны ИЛ-4

на уровне транскрипции соответствующих генов подавляет выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α) [P.Hart et al.,1991; Briolay et al.,1992; R.Essner et al.,1992; P.Miossec et al.,1992; P.Hart et al.,1993] и продукцию $ПГЕ_2$ [P.Hart et al., 1991; M.Corcoran et al.,1992], а также усиливает синтез ИЛ-1ра [P.Hurt et al., 1989; M.Shingy et al.,1995]. Кроме того, он препятствует появлению молекул адгезии на мембране ЭК, что приводит к подавлению прилипания к ним нейтрофилов, но усиливает миграцию лимфоцитов в ткани.

ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-9 и ИЛ-11 функционируют преимущественно как факторы роста и дифференцировки. Кроме того, ИЛ-5 является самым мощным «эозинофильным» цитокином. Он индуцирует хемотаксис, рост и синтез супероксидных радикалов, принимает участие в дифференцировке и пролиферации эозинофилов и В-лимфоцитов и изотипическом переключении синтеза IgA. ИЛ-11, наряду с ИЛ-1 и ИЛ-6, стимулирует продукцию острофазовых белков в печени и усиливает антиген-специфический ответ В-лимфоцитов.

ИЛ-10 синтезируется моноцитами, Т- и В-лимфоцитами. Он ингибирует продукцию нескольких Т-клеточных цитокинов (ИФ-γ, ГМ КСФ, ИЛ-4 и ИЛ-5) и ФНО-α, подавляет антиген-специфическую Т-клеточную пролиферацию, экспрессию антигенов класса II ГКГ на мембранах моноцитов [J.F.Fiorentino et al.,1991; R. De Waal Malefyt et al.,1991; 1993; M.Howard et al.,1992]. Другая важная биологическая роль ИЛ-10 заключается в активации В-лимфоцитов, стимуляции выработки ими иммуноглобулинов и увеличении продолжительности жизни этих клеток [F.Rousset et al.,1992]. Последний эффект связывают со способностью ИЛ-10 индуцировать синтез bcl-2, предохраняющий клетки от апоптоза [Y.Levi & J.-C.Broet, 1994]. Предполагается, что этот цитокин играет важную роль в механизмах, определяющих доминирование гуморальных (синтез антител и аутоантител) или клеточных (гиперчувствительность замедленного типа) иммунных реакций. Нарушение его синтеза может иметь важное значение в патогенезе ревматических заболеваний.

ИФ-γ продуцируется антигенстимулированными Т-лимфоцитами, вместе с ИЛ-2. Предполагается, что он играет важную роль в развитии аутоиммунных ревматических заболеваний. Основные его эффекты связаны со стимуляцией экспрессии молекул II класса ГКГ на макрофагах, ЭК, фибробластах и других клетках. Это приводит к усилению презентации антигенов CD4+Т-лимфоцитам и тем самым индуцирует развитие аутоиммунных реакций [G.Bottazzo et al.,1993]. Кроме того, ИФ-γ является мощным активатором функциональной активности мак-

рофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов и ЕК-клеток, увеличивает синтез антител В-лимфоцитами. ИФ-γ подавляет также миграцию макрофагов, способствует дифференцировке супрессорных Т-лимфоцитов и естественных супрессорных клеток [S.Wahl et al.,1991].

К группе «провоспалительных» цитокинов, которым придают особенно важное значение в патогенезе воспалительных ревматических заболеваний, принадлежат ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8.

ФНО-α по структуре напоминает трансмембранные молекулы и синтезируется моноцитами, макрофагами и лимфоцитами под влиянием эндотоксинов, вирусов и других цитокинов. На клетках-мишенях присутствуют 2 типа рецепторов для него. Существует и растворимая форма рецептора, которая принимает участие в реализации биологических эффектов этого цитокина.

ФНО-α — важный провоспалительный цитокин, участвующий также в развитии кахексии при злокачественных новообразованиях. Выраженное увеличение концентрации ФНО-α обнаруживается у больных с сепсисом и коррелирует с неблагоприятным прогнозом.

Семейство ИЛ-1 состоит из 3 типов молекул: ИЛ-1α, ИЛ-1β и антагониста ИЛ-1 рецепторов (ИЛ-1ра) [C.Dinarello,1989; C.Dinarello et al.,1991]. ИЛ-1α и ИЛ-1β вырабатываются макрофагами и моноцитами, а также ЭК, эпителиальными клетками, фибробластами, активированными Т-лимфоцитами и др. [I.Chikanza et al.,1992]. ИЛ-1β может находиться во внеклеточном пространстве, а ИЛ-1α существует преимущественно в мембраносвязанной форме. Описано 2 типа ИЛ-1Р. Первый тип присутствует на Т-клетках, ЭК и фибробластах. Второй экспрессируется на В-клетках, моноцитах и нейтрофилах [S.K.Dower & J.E.Smith,1990]. Появление ИЛ-1Р подавляется ТФР-β, что в определенной степени определяет иммуносупрессивную активность последнего.

ИЛ-1 имеет широкий спектр локальных и системных эффектов. К ним относятся: активация Т- и В-лимфоцитов, индукция синтеза ИЛ-8 и белков острофазового ответа, увеличение экспрессии молекул адгезии на ЭК и многие другие [Е.Л.Насонов,1987; C.Dinarello,1989].

Описано несколько ингибиторов ИЛ-1. Наиболее изученным из них является ИЛ-1ра (гликозилированный белок с молекулярной массой 23 — 25 кд), который синтезируется моноцитами, макрофагами и нейтрофилами [W.Arend et al.,1985]. Он имеет структурное сходство с ИЛ-1, но не вызывает развития биологических эффектов, характерных для последнего [C.Dinarello,1991; W.Arend,1991].

ИЛ-1ра специфически ингибирует активность ИЛ-1, препятствуя его связыванию с ИЛ-1Р рецепторами I и II типов [C.Dinarello & R.Thompson,1991]. Предполагается, что антивоспалительная активность ИЛ-1ра обусловлена подавлением синтеза ИЛ-8, индуцированного ИЛ-1. Примечательно, что выработка ИЛ-1ра усиливается ИЛ-4, который, как уже отмечалось выше, подавляет продукцию самого ИЛ-1 [E.Vannier et al.,1992]. Полагают, что образование ИЛ-1ра составляет основу отрицательной обратной регуляции острофазового ответа [W.Arend,1991].

ИЛ-6 синтезируется многими клетками (макрофаги, моноциты, Т- и В-лимфоциты, клетки синовиальной оболочки сустава). Его продукцию стимулируют ИЛ-1 и ФНО-α. ИЛ-6 участвует в дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины, а также в регуляции острофазового ответа [T.Hirano et al.,1990].

Увеличение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови наблюдается при многих воспалительных заболеваниях и коррелирует с лабораторными маркерами активности воспаления (СОЭ и особенно концентрацией СРБ). Высокий уровень этого цитокина обнаружен при системном варианте ювенильного ревматоидного артрита, РА, СКВ и др.

ИЛ-6 играет важную роль в развитии гипергаммаглобулинемии и продукции аутоантител при предсердной миксоме, имеет значение в локальном синтезе РФ при РА и выработке аутоантител при СКВ. Предполагают, что РА и миелома относятся к так называемым ИЛ-6-зависимым заболеваниям человека. ИЛ-6 ускоряет прогрессирование воспаления у мышей линии NZB/NZW F1 [B.K.Finch et al.,1994]. Введение моноклональных антител к этому цитокину подавляет активность процесса при РА [D.Wendling et al.,1993] и прогрессирование болезни у NZB/NZW F1 мышей [B.K.Finch et al.,1994].

ИЛ-8 (4q12-q21 моноцитарный фактор) является членом семейства 8 kd пептидов, участвующих в специфическом хемотаксисе, регуляции воспаления и клеточного роста [M.Baggiolini et al.,1989]. Он вызывает активацию Т-лимфоцитов и нейтрофилов, усиливает функциональную активность и хемотаксис последних. В то же время ИЛ-8 подавляет прилипание нейтрофилов к ЭК, активированным цитокинами, и тем самым ослабляет их повреждающий эффект на сосудистый эндотелий. ФНО-α и ИЛ-1 стимулируют синтез ИЛ-8 моноцитами, макрофагами, ЭК, фибробластами и другими клетками.

Хемокины — семейство структурно связанных белков, обладающих способностью индуцировать хемотаксис (миграцию) лейкоцитов [T.J.Schall & K.Bacon, 1994]. Эти цитокины играют

исключительно важную роль в развитии клеточных иммунных реакций. Наряду с хемотаксической активностью, они принимают участие в активации лейкоцитов, ангиогенезе, обладают антимикробной и противовирусной активностью.

Обычно секреция хемокинов индуцируется провоспалительными цитокинами, такими, как ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО-α, ИФ-γ, а также липополисахаридами [M.Baggiolini et al., 1994]. Напротив, ТФР-β, ИЛ-4 и ИЛ-10 ингибируют их синтез. В процессе хронического воспаления происходит нейтрализация эффектов хемокинов в результате синтеза высокоаффинных антител к ним. Действие хемокинов опосредуется через связывание со специфическими рецепторами, относящимися к суперсемейству родопсинов [A.Benbaruch et al.,1995].

К числу наиболее важных биологических функций хемокинов относится их способность увеличивать миграцию лейкоцитов в очаг воспаления. Эти вещества вызывают активацию интегринов и способствуют миграции лейкоцитов через эндотелий и внеклеточный матрикс [D.Adams & S.Shaw, 1994]. Хемокины запускают процесс адгезии, индуцируя конформационные изменения молекулы интегрина.

Факторы роста и дифференцировки (факторы роста тромбоцитов, эритроцитов, фибробластов, ТФР-β и др.), свойствами которых обладают некоторые цитокины, играют важную роль в пролиферации фибробластов и ангиогенезе при хронических заболеваниях человека. Полагают также, что ТФР-β принимает участие в развитии острого воспаления.

Тромбоцитарный фактор роста синтезируется главным образом тромбоцитами, и в меньшей степени макрофагами, ЭК и другими клетками. Эритроцитарный фактор роста вырабатывается многими клетками и наряду с фактором роста фибробластов играет важную роль в ангиогенезе. Кроме того, оба эти вещества индуцируют пролиферацию и рост различных эпителиальных и мезенхимальных клеток.

ТФР-β — мультифункциональный пептид, который обладает как провоспалительной, так и антивоспалительной активностью [W.Border & N.Noble, 1994]. Он способствует аккумуляции моноцитов в тканях, регулирует функциональную активность лимфоцитов и макрофагов, участвует в развитии тканевого фиброза. Примечательно, что в зависимости от присутствия других цитокинов ТФР-β способен как подавлять, так и активировать рост и дифференцировку фибробластов. ТФР-β стимулирует синтез коллагена и фибронектина фибробластами, а ИФ-γ и ФНО-α оказывают противоположное действие. В присутствии факторов роста эритроцитов и фибробластов ТФР-β подавляет

синтез коллагеназы и других нейтральных протеаз и увеличивает продукцию ингибиторов этих ферментов. Предполагается его участие в развитии фиброза при ССД. Показано, что моноциты, инфильтрирующие кожу и ткани при ССД, содержат иРНК ТФР-β. Кроме того, он присутствует в зоне кожного фиброза недалеко от фибробластов. Важным свойством этого вещества является его способность модулировать некоторые функции моноцитов и лимфоцитов. Показано, что ТФР-β является самым мощным из известных в настоящее время хемотаксических агентов для этих клеток. Он вызывает усиление экспрессии FcIII рецепторов. В то же время ТФР-β подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов, индуцируемую ИЛ-1, рост В-лимфоцитов и синтез ими иммуноглобулинов. Он также ингибирует активность ЕК-клеток. С одной стороны, ТФР-β, вызывая аккумуляцию моноцитов, отек, покраснение и гиперплазию синовиальных фибробластов, инициирует развитие воспаления, а с другой — снижая экспрессию HLA-DR на моноцитах и тормозя синтез ими кислородных радикалов— проявляет антивоспалительное действие.

В настоящее время стало очевидным, что характер антигенспецифического иммунного ответа зависит от «селекции» или преимущественной активации определенных субпопуляций CD4+Т-лимфоцитов. Эти клетки синтезируют разные цитокины, что лежит в основе развития различных эффекторных механизмов иммунного ответа.

Таблица 2.1

Профиль цитокинов, синтезирующихся Th0-, Th1- и Th2-клетками
(G.Del Prete et al.,1994; T.Mosmann & S.Sad,1996)

Цитокины	Th1	Th2	Th0	В-клетки	Макрофаги
ИЛ-2	++		+		
ИФ-γ	++		+		
Лимфотоксин	+		+		
ИЛ-3	+	+	+		
ГМ-КСФ	+	+	+		
ФНО-α	+	+	+		++
Хемокин	+	+	+		++
ИЛ-1					++
ИЛ-4		++	+	+	
ИЛ-5		++	+		
ИЛ-6		++	+		
ИЛ-9		++	+		
ИЛ-10		++	+	+	
ИЛ-12					++
ИЛ-13		++			

Выделяют 3 субпопуляции CD4+Т-лимфоцитов, которые обозначаются как Th1-, Th2- и Th0-клетки [T.Mosman & R.L.Coffman,1989; G.Del Prete et al.,1994; T.Mosmann & S.Sad, 1996]. Профиль цитокинов, синтезирующихся этими клетками, представлен в таблице 2.1.

Th1-клетки у мышей продуцируют ИЛ-2, ИФ-γ, ФНО-β, а Th2 — ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13. У человека они синтезируют сходный профиль цитокинов, хотя выработка ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-13 не в такой степени связана с определенными популяциями клеток, как у животных. Другие цитокины, такие, как ФНО-α, ИЛ-3, ГМ КСФ и хемокины, секретируются обоими типами клеток.

Различие в профиле синтеза цитокинов определяет соответственно Th1- и Th2-типы иммунного ответа. Полагают, что Th2-клетки обеспечивают вспомогательный сигнал в отношении синтеза антител, в то время как Th1-клетки вовлечены в реакции гиперчувствительности замедленного типа, клеточной цитотоксичности и воспаления. Кроме того, в процессе своего развития CD4+Т-лимфоциты часто проходят популяции через Th0-ста-

Таблица 2.2

Типы иммунного ответа при некоторых аутоиммунных заболеваниях

Th1	Th2	Th1 и Th2
Острое отторжение трансплантата	Атопические заболевания	СКВ
Острая реакция трансплантата против хозяина	Криптогенный фиброзирующий альвеолит	ПМ/ДМ
Апластическая анемия	Идиопатический гиперзозинфильный синдром	Синдром Шегрена
	Системная склеродермия	Ювенильный хронический артрит
Болезнь Крона	Синдром Чарга — Стросса (?)	Остеопороз
Диффузный токсический зоб		
Тиреоидит Хашимото		
Инсулинзависимый диабет типа I		
Гепатит, связанный с вирусом С		
Лайм-артрит		
Рассеянный склероз		
Первичный склерозирующий холангит		
Саркоидоз		
Необъяснимый спонтанный аборт		
Реактивные артриты		
Ревматоидный артрит		
Гранулематоз Вегенера		
Гигантоклеточный артериит		

дию. Эти клетки синтезируют ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5 и, вероятно, другие типы цитокинов. Выделена еще одна клеточная популяция, активно вырабатывающая ТФР-β, которая получила название Th3. Особенностью действия цитокинов Th1- и Th2-клеток является ингибиция дифференцировки и эффекторных функций реципрокных фенотипов клеток. Например, ИФ-γ подавляет пролиферацию Th2-клеток, а ИЛ-10 — синтез цитокинов Th1-клетками.

При аутоиммунных заболеваниях человека, как правило, наблюдается продукция цитокинов как Th1-, так и Th2- типов. В различные фазы болезни может преобладать тот или иной из них. Тем не менее имеющиеся в настоящее время данные позволяют условно классифицировать аутоиммунные заболевания с учетом преобладающего профиля синтеза цитокинов (табл. 2.2).

Следует также иметь в виду, что профиль синтеза цитокинов может существенно меняться в различные фазы заболевания. Например, при РА в дебюте заболевания отмечается увеличение числа клеток, синтезирующих ИЛ-2 и ИФ-γ, а в хроническую стадию — клеток, синтезирующих ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО-α. При СКВ у больных с лимфаденопатией и нефротическим синдромом отмечается увеличение выработки ИЛ-6 и ИФ-γ, а уровень ФНО-α остается в пределах нормы. Напротив, при развитии тромбоцитопени концентрация ФНО-α повышается. Профиль синтеза цитокинов при аутоиммунных заболеваниях находится под строгим генетическим и гормональным контролем. Например, у больных СКВ обнаружен полиморфизм гена ИЛ-10, наличие которого коррелирует с увеличением синтеза ИЛ-10. При РА снижение уровня андрогенов сопровождается стимуляцией продукции ИЛ-12, который индуцирует секрецию ИФ-γ и способствует пролиферации Th1-клеток. Во время беременности отмечается увеличение синтеза цитокинов Th2-типа и снижение выработки цитокинов Th1-типа. Это позволяет объяснить причины нередко наблюдаемого обострения заболевания у беременных женщин, страдающих СКВ.

Молекулы адгезии

Сосудистый эндотелий является высокоспециализированным и метаболически активным монослоем клеток. Ранее он рассматривался только как пассивный, хотя и селективный барьер между кровью и тканями. Однако в настоящее время стало очевидным, что ЭК специфически реагируют на различные молекулярные сигналы, генерирующиеся как локально, так и дистантно. Они

выполняют многообразные функции, в том числе селективные транспортные и барьерные, участвуют в метаболизме внеклеточного матрикса, биосинтезе разнообразных цитокинов и ангиогенезе.

При воспалении эндотелий сосудов является одной из основных мишеней действия цитокинов, а сами ЭК активно участвуют в синтезе ряда провоспалительных цитокинов и таким образом принимают участие в поддержании воспалительных реакций. Показано, что эндотелий может выступать в роли антигенпрезентирующих клеток, инициируя тем самым иммунный ответ против компонентов сосудистой стенки.

ЭК регулируют процессы свертывания крови, адгезии и агрегации тромбоцитов, сосудистый тонус [К.В.Саложин и соавт.1992; J.Pober & R.Cotran, 1990; B.Cronstein & G.Weissman,1993].

Основу тромборезистентности сосудистого эндотелия составляют антитромбоцитарная и фибринолитическая его активности. В норме антикоагулянтный и прокоагулянтный эффекты уравновешены, однако при развитии воспаления этот баланс нарушается. Так, ИЛ-1 и ФНО-α обладают выраженной прокоагулянтной активностью. Она обусловлена способностью этих цитокинов усиливать на мембране эндотелия экспрессию тканевых факторов, снижать продукцию тромбомодулина ЭК, стимулировать выработку ими ингибитора тканевого активатора плазминогена.

ЭК участвуют во всех фазах острого и хронического воспаления, таких, как начальная вазодилатация, увеличение сосудистой проницаемости, прилипание, трансмиграция и активация лейкоцитов, ангиогенез и фиброплазия.

Рециркуляция и рекрутирование (накопление) лейкоцитов в зоне воспаления опосредуются специфическим взаимодействием лиганд — рецепторов. Оно происходит между молекулами адгезии ЭК и лейкоцитов, поверхностная экспрессия которых регулируется воспалительными медиаторами и цитокинами.

Клеточные молекулы адгезии являются белками, гликопротеинами или лектинами, обеспечивающими межклеточные контакты. В настоящее время описано более 30 клеточных поверхностных молекул, обладающих такими свойствами. На ЭК и клетках иммунной системы присутствуют 3 группы молекул адгезии: семейства селектинов, интегринов и суперсемейство иммуноглобулинов (табл. 2.3).

Селектины — гликопротеины, экспрессирующиеся на лейкоцитах, тромбоцитах и ЭК. Они обладают N-терминальным лектиноподобным Ca^{++}-зависимым доменом, за которым идет последовательность, подобная эпидермальному фактору роста, и

короткий повтор, напоминающий последовательность в белках, регулирующих активацию комплемента. Описано 3 типа селектинов, участвующих в связывании лейкоцитов с ЭК в зоне воспаления:

1. L-селектин (лейкоцитарная молекула адгезии) экспрессируется почти на всех лейкоцитах. Рассматривается как основной «homing» рецептор для миграции лейкоцитов. Эта молекула быстро сбрасывается с клеточной поверхности после активации Т-лимфоцитов и нейтрофилов.

2. Р-селектин (гранулярный мембранный белок 140) хранится в α-гранулах тромбоцитов и секреторных гранулах (тельца Weibel — Palade) ЭК. Его появление на мембранах клеток индуцируется гистамином и тромбином и имеет важное значение в связывании нейтрофилов и моноцитов с ЭК.

3. Е-селектин (эндотелиальная лейкоцитарная молекула адгезии 1 — ELAM-1) экспрессируется на поверхности ЭК в течение нескольких часов после их активации ИЛ-1α/β, ФНО-α, ИФ-γ, ЛПС, C1q-ИК и при взаимодействии CD40 — CD40L. Этот гликопротеин играет важную роль в начальном связывании лейкоцитов и ЭК в зоне воспаления.

Интегрины — семейство родственных молекул адгезии, опосредующих связывание клеток с матриксом и межклеточные взаимодействия. Они присутствуют на лимфоцитах, моноцитах, тромбоцитах, эпителиальных клетках и эндотелии. Интегрины состоят примерно из 15 α (120 — 180 kd) и β (90 — 110 kd) субъединиц, образующих около 20 гетеродимеров. В зависимости от структуры β-цепи они подразделяются на 3 суб-

Таблица 2.3

Молекулы адгезии, присутствующие на мембранах эндотелиальных клеток

Молекулы адгезии	Семейство	Лиганды	Индукторы
E-селектин	Селектины	Сиалил-CD15 и родственные углеводные структуры	ФНО, ИЛ-1, ЛПС
P-селектин	Селектины	Сиаловые гликопротеины	Тромбин, гистамин, форболовый эфир
VCAM-1	Иммуноглобулины	VLA-4	ИЛ-1, ФНО, ЛПС
ICAM-1	Иммуноглобулины	CD11a/CD18, CD11b/CD18	ИЛ-1, ФНО, ЛПС, кислородные радикалы
ICAM-2	Иммуноглобулины	CD11a/CD18	ИЛ-1, ФНО-β, ЛПС

класса, каждый из которых имеет общую β-цепь, нековалентно связанную с α-цепью. Описано 3 подсемейства интегринов (β1, β2, β3). β1-интегрины (CD29 или VLA белки) имеют общую β1-цепь (130 кд) и одну из 6 возможных α-цепей (150 — 200 кд). β1- и β3-интегрины являются рецепторами для фибронектина, ламинина, витронектина, гликопротеина II/IIIa тромбоцитов. Они участвуют в адгезии фактора Виллебранда. β2-интегрины (CD11a,b,c/CD18) обнаруживаются на мембране лейкоцитов, участвуют в их адгезии к эндотелию и миграции в ткани. Они также связываются с компонентами комплемента и факторами свертывания. β2-интегрины состоят из 3 различных α-цепей (CD11a,b,c) и общей β2-субъединицы (CD18). Большинство интегринов связывается аминокислотной последовательностью аргинин — глицин — аспарагин, присутствующей в составе различных белковых молекул.

Суперсемейство иммуноглобулинов экспрессируется на ЭК. Являясь лигандами для лейкоцитарных интегринов, эти субстанции играют важную роль в процессах взаимодействия ЭК и лейкоцитов. К ним относятся межклеточная молекула адгезии 1 (ICAM-1; CD54), межклеточная молекула адгезии 2, тромбоцитарно-эндотелиальная молекула адгезии 1 (PECAM-1; CD31), сосудистая молекула адгезии 1 (VCAM-1), а также молекулы ГКС I и II классов. Экспрессия VCAM-1 и ICAM-1 индуцируется ИЛ-1, ФНО-α и ИФ-γ.

Молекулы адгезии выполняют 3 основные функции: привлечение клеток в лимфоидную ткань, их миграцию в зону воспаления, костимуляцию при активации лимфоцитов.

Взаимодействие лейкоцитов и ЭК лежит в основе физиологической рециркуляции и направленной трансмиграции лейкоцитов в лимфоидные ткани и участки воспаления. Оно рассматривается как комплексный динамический процесс, регулирующийся каскадом молекулярных взаимодействий, напоминающих реакции, составляющие основу активации системы комплемента или свертывания крови.

В покое, в отсутствие воспаления, спонтанная адгезия лейкоцитов к эндотелию и их миграция через эндотелиальный барьер ограничены. Для перехода из кровяного русла в ткани лейкоциты должны вначале прилипнуть к сосудистому эндотелию. Прилипание и трансэндотелиальная миграция происходят в специализированных участках сосудистого русла, а именно в посткапиллярных венулах нелимфоидных тканей и высокоэндотелиальных венулах лимфатических узлов.

ЭК очень быстро реагируют на некоторые вещества (гистамин, тромбин). Однако только воздействие цитокинов вызывает

выраженное изменение их функциональных свойств в виде гиперэкспрессии генов и увеличения синтеза белка. Начальные этапы этого процесса продолжаются не более нескольких часов, но структурные изменения мембран эндотелиальных клеток сохраняются в течение длительного времени.

Индуцированное провоспалительными цитокинами перепрограммирование сосудистого эндотелия приводит к изменению его функциональных свойств в направлении, способствующем формированию протромботического и провоспалительного состояния. Последнее получило название — «активация» ЭК.

При активации ЭК развиваются каскадные процессы взаимодействия эндотелия и лейкоцитов, которые условно подразделяются на несколько этапов (рис. 2.1).

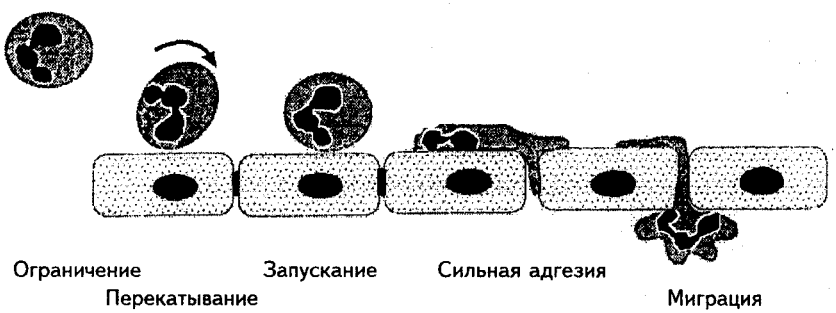


Рис. 2.1. Этапы взаимодействия между эндотелием и лейкоцитами

В фазу ограничения (tethering) происходит замедление скорости движения лейкоцитов в кровяном русле. Клетки начинают как бы перекатываться (rolling) вдоль стенки сосуда. В это время их адгезия к эндотелию сравнительно слаба и обеспечивается только L-селектинами. В местах активации ЭК наблюдается более тесная адгезия лейкоцитов к ним, опосредованная взаимодействием L- и P-селектинов или связыванием E-селектина с углеводным компонентом мембраны лейкоцитов.

Фаза запускания (triggering) характеризуется активацией молекул адгезии лейкоцитов (интегринов) цитокинами, синтезирующимися непосредственно в сосудистой стенке.

Фаза сильной адгезии клеток обусловлена интегринзависимым связыванием лейкоцитов с молекулами адгезии ЭК. В результате этого процесса движение лейкоцитов замедляется, а затем и приостанавливается.

Фаза миграции лейкоцитов в ткани происходит под влиянием цитокинов, обладающих свойствами хемотаксических факторов. Большинство из них также индуцируют процессы сильной адгезии лейкоцитов.

Более подробно процессы, лежащие в основе взаимодействия ЭК и лейкоцитов, представлены в обзоре J.Harlan и D.Liu (1992).

МЕХАНИЗМЫ КЛЕТОЧНОЙ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ

В отличие от гуморального иммунного ответа, связанного с синтезом антител и активацией системы комплемента, клеточный ответ осуществляется с участием эффекторых клеток, главным образом Т-лимфоцитов. В развитии лимфоцитопосредованного клеточного цитолиза принимают участие активированные цитотоксические Т-лимфоциты, а также естественные киллерные (ЕК) клетки. На мембране последних не присутствуют маркеры Т- или В-лимфоцитов. В отличие от цитотоксических Т-лимфоцитов, ЕК-клетки лизируют клетки-мишени без ограничения по ГКГ и в отсутствие антигенной стимуляции.

Лимфоцитопосредованное разрушение клеток является сложным феноменом, включающим несколько последовательно протекающих этапов:

1) распознавание клеток-мишеней;
2) взаимодействие между клетками-мишенями и цитотоксическими лимфоцитами;
3) разрушение клеток-мишеней.

Последний этап определяется действием растворимых цитолитических медиаторов (перфорин и гранзим), хранящихся в цитоплазматических гранулах цитотоксических Т-лимфоцитов, или опосредуется через поверхностные молекулы (Fas-лиганды) этих клеток [C.-C.Liu et al., 1995; P.Golstein, 1995]. Последствием такой атаки может быть некроз или апоптоз клеток-мишеней.

Лимфоциты-киллеры имеют большое число лизосомоподобных цитоплазматических гранул, которые при активации клеток перемещаются к клеточной мембране, сливаются с ней и затем высвобождают свое содержимое в направлении клеток-мишеней [P.Henkart, 1985].

Перфорин (цитолизин), гликопротеин с молекулярной массой 70 кд, получил свое название благодаря способности вызывать образование пор в мембране клеток-мишеней. Он синтезируется исключительно активированными лимфоцитами-киллерами [M.Lichtenheld et al., 1988]. В результате кальцийзависимой агрегации молекулы перфорина проникают в мембрану

клеток. Образующиеся при этом поры функционируют как неселективные ионные каналы. Проникновение через них воды и низкомолекулярных веществ вызывает коллоидно-осмотический лизис клеток-мишеней. Механизм действия перфорина напоминает активность мембраноатакующего комплекса системы комплемента [H.Muller-Eberhard, 1986].

В гранулах лимфоцитов также содержится несколько связанных между собой ферментов, получивших общее название — гранзимы [M.Smith & J.Trapani, 1995]. Особенно хорошо изучены гранзим А (фермент с трипсиноподобной активностью) и гранзим В (уникальный фермент, специфичный в отношении остатков аспарагиновой кислоты). Сами по себе они не обладают цитолитической активностью, но принимают опосредованное участие в этом процессе.

Появление на мембране Т-лимфоцитов, лишенных цитотоксического потенциала, гранзимов и перфорина приводит к изменению функциональной активности этих клеток. Они приобретают способность индуцировать апоптоз ядросодержащих клеток [J.Shiver et al., 1992]. Таким образом, цитолитическая активность Т-лимфоцитов определяется координированными эффектами перфорина и гранзимов. Полагают, что гранзимы индуцируют апоптоз клеток-мишеней за счет активации киназы Cdc2, которая принимает участие в регуляции цикла клеточного деления. Они также активируют цитоплазматическую протеиназу (CPP32), которая родственна конвертирующему ферменту ИЛ-1β [L.Shi et al., 1994; A.Darmon et al.,1995].

Еще один процесс клеточной деструкции происходит через Fas-зависимые механизмы. Связывание Fas-лиганда (белок, имеющий гомологию с ФНО) с Fas-APO-1-рецепторными молекулами является одним из механизмов лимфоцитопосредованного цитолиза, участвующего в апоптозе клеток, экспрессирующих Fas-рецептор [T.Suda et al., 1993]. Полагают, что на долю Fas-зависимой клеточной деструкции приходится около 30% от всего цитотоксического потенциала CD8+Т-лимфоцитов [B.Lowin et al., 1994; P.Golstein, 1995]. Этот процесс вносит определенный вклад в активность CD4+цитотоксических Т-лимфоцитов, ЕК-клеток, лимфокинактивированных киллерных клеток. С его помощью также происходит так называемая «индуцированная активацией» клеточная гибель Т-лимфоцитов и периферическая делеция аутореактивных Т-лимфоцитов [G.Singer et al., 1994; S.T. Ju et al., 1995]. Он принимает участие и в регуляции активности CD4+Т-лимфоцитов.

Все эти данные свидетельствуют о том, что Fas-зависимый путь в большей степени выполняет иммунорегуляторные, чем

эффекторные, функции [H.Yagita et al., 1995]. Однако в недавних исследованиях было показано, что в процесс Fas-опосредованного апоптоза вовлечены энзимы, связанные с ферментом, конвертирующим ИЛ-1β [M.Enari et al.,1995]. Поскольку последний принимает участие и в перфорин/гранзимзависимой клеточной деструкции, можно полагать, что функционирование обеих систем определяется общими механизмами.

Лимфоцитопосредованный клеточный цитолиз играет важную роль в противовирусном, антипаразитарном, противоопухолевом и трансплантационном иммунитете. Он также принимает участие в патогенезе некоторых аутоиммунных заболеваний человека, таких, как аллергический энцефаломиелит, сахарный диабет, тиреоидит Хашимото, миокардит, идиопатические воспалительные миопатии, РА и артериит Такаясу [C.-C.Liu et al., 1996]

Система комплемента

Система комплемента, состоящая из более чем 20 различных белков, играет важную роль в развитии воспаления и иммунном ответе [S.K.Law, 1988]. Компоненты комплемента присутствуют в кровяном русле в виде неактивных предшественников. При различных иммунных и неиммунных стимулах они вступают во взаимодействие с активирующими субстанциями и друг с другом. В результате этого происходит образование биологически активных форм, обладающих мощной провоспалительной и цитолитической активностью.

Существует два основных пути активации комплемента: классический и альтернативный. Каждый из них функционирует независимо друг от друга.

К белкам классического пути относятся C1q, C1s, C1r, C4, C2, C3. Белки альтернативного включают — пропердин, факторы B, D и C3. Компонент комплемента C3 — один из основных гликопротеинов плазмы. Он занимает центральное место в обоих путях активации системы комплемента. Белки C5 — C9 также являются общими для них. Они выполняют эффекторные функции (мембраноатакующий комплекс), осуществляют лизис и повреждение клеток-мишеней.

Контроль за активацией комплемента осуществляется 7 протеинами, основными из которых являются C1INH, I(C3bINA), H(B1H), C4BP, а также мембранными белками и клеточными рецепторами.

Активация классического пути происходит при взаимодействии C1q с иммунными комплексами, содержащими антитела IgG1, IgG2, IgG3 и IgM классов, или под воздействием различных полианионов, некоторых полисахаридов, вирусных мембран и других субстанций. Запуск альтернативного пути может осуществляться в отсутствие антител за счет воздействия липополисахаридов бактерий, вирусов и вирусинфицированных клеток.

Анафилотоксины (C3a, C4a, C5a) — биологически активные фрагменты компонентов комплемента (C3,C4,C5). Они участвуют в процессе воспаления, регуляции тонуса сосудов, индуцируют клеточную активацию (хемотаксис и активацию фагоцитов, синтез цитокинов и др.).

У человека описано два полиморфных, тесно связанных между собой структурных локуса C4: C4A и C4B. Они расположены на коротком плече 6-й хромосомы. Каждый из них несет несколько экспрессирующихся аллелей. В настоящее время выявлено 13 аллельных продуктов локуса C4 и 21 C4B. Имеются и неэкспрессирующиеся (нулевые) аллели. Наличие последних определяет широкие колебания концентрации C4 в сыворотке крови человека. Наличие у больных нулевых аллелей предрасполагает к развитию аутоиммунных заболеваний, включая СКВ, лекарственную волчанку, ССД, РА, синдром Шегрена, склерозирующий панэнцефалит и IgA иммунодефицит. Полагают, что нулевой аллель C4A создает предпосылки для нарушения клиренса иммунных комплексов и, таким образом, играет важную роль в развитии аутоиммунных и иммунокомплексных заболеваний человека.

АУТОИММУНИТЕТ

Под аутоиммунитетом подразумевается способность клеток иммунной системы распознавать антигенные детерминанты собственных тканей (аутоантигены). Он рассматривается как нормальный компонент физиологического иммунного ответа. К элементам иммунного «самораспознавания» относят молекулы I и II классов ГКГ, идиотипические детерминанты иммуноглобулинов и антиген-специфических рецепторов Т-лимфоцитов.

К аутоиммунным заболеваниям относятся такие патологические состояния, при которых нарушение регуляции физиологических аутоиммунных процессов приводит к развитию клеточных и гуморальных иммунных реакций против компонентов

собственных тканей. При этом в органах-мишенях возникают структурные и/или функциональные нарушения.

Аутоиммунные болезни поражают 5 — 7% населения земного шара. Они чаще развиваются у женщин молодого возраста. В настоящее время насчитывается более 40 их нозологических форм. Важнейшей чертой аутоиммунных заболеваний является образование аутоантител [Е.Л.Насонов и В.В.Сура, 1989].

Аутоантитела могут реагировать с чрезвычайно широким спектром молекул — компонентами ядра, цитоплазмы и мембран клеток, белками сыворотки, гормонами, ферментами и др. В качестве аутоантигенов могут выступать молекулы с различными биохимическими свойствами, включая белки, фосфолипиды и сахара.

В зависимости от иммунологической специфичности, аутоантитела подразделяются на органоспецифические, клеточноспецифические и органонеспецифические.

Органоспецифические взаимодействуют с пептидными гормонами (инсулин), клеточными рецепторами для гормонов и нейротрансмитеров (тиреотропный гормон, ацетилхолин и др.) или белками, специфичными для определенных органов (например, тиреоглобулин).

Клеточно-специфические аутоантитела связываются с белковыми компонентами мембран различных клеток (эритроциты, тромбоциты, лимфоциты).

Органонеспецифические реагируют с широко распространенными в различных клетках молекулами, принимающими участие в клеточной активации и метаболизме (нуклеиновые кислоты, нуклеопротеиды, белки цитоскелета, цитоплазматические ферменты, стрессорные белки и т.д.). Их активность направлена также на белки плазмы крови (иммуноглобулины, компоненты комплемента, белки коагуляционного каскада) или фосфолипидные детерминанты биомембран.

Важным свойством органонеспецифических аутоантител является их способность к перекрестной реактивности с заряженными эпитопами (полиспецифичность) [L.Caponi, 1996] и образованию растворимых комплексов антиген—антитело в кровяном русле [Е.Л.Насонов, 1984].

Синтез некоторых типов аутоантител (в первую очередь органонеспецифических) может наблюдаться в отсутствие патологии (естественные аутоантитела) и рассматривается как нормальная реакция организма в отношении экзогенных антигенов, поврежденных или стареющих клеток.

Полагают, что одной из причин образования аутоантител к компонентам ядра (ДНК, гистоны, РНП и др.) при диффузных

заболеваниях соединительной ткани является активация системы иммунитета нуклеосомами, высвобождающимися в кровяное русло в процессе клеточного апоптоза.

Иммунологическая специфичность аутоантител лежит в основе классификации аутоиммунных болезней, которые подразделяются на органоспецифические и системные (органонеспецифические). К органоспецифическим относятся болезни щитовидной железы (тиреоидит Хашимото, диффузный токсический зоб), поджелудочной железы (сахарный диабет типа I), надпочечников (болезнь Аддисона), желудка (пернициозная анемия), миастения беременных и др.

Представителями системных аутоиммунных болезней являются ревматические заболевания: СКВ, РА, системная склеродермия, полимиозит/дерматомиозит, антифосфолипидный синдром и, вероятно, гранулематоз Вегенера.

К особенностям аутоиммунной патологии относят развитие разнообразных перекрестных (overlap) синдромов с одновременным синтезом как органоспецифических, так и органонеспецифических аутоантител. Для них также характерно сочетание органоспецифических и системных аутоиммунных болезней у одного и того же больного, предрасположенность к развитию злокачественных новообразований, в первую очередь лимфопролиферативных опухолей.

Циркулирующие аутоантитела — ведущий серологический

Таблица 2.4

Возможные механизмы патогенетической активности аутоантител

Механизм	Заболевание-прототип
Комплементзависимый цитолиз и опсонизация клеток-мишеней	Аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, пароксизмальная ночная гемоглобинурия
Циркулирующие и фиксированные иммунные комплексы	СКВ, некоторые формы системных и кожных васкулитов
Взаимодействие с клеточными рецепторами для естественных лигандов	Аутоиммунные эндокринопатии
Модификация активности сывороточных молекул (прокоагулянтные белки)	АФС
Активация нейтрофилов (АНЦА)	Гранулематоз Вегенера
Изменение функциональной активности клеток (АЭКА)	Васкулиты и васкулопатии (?)
Индукция апоптоза ЭК	аФЛ, АЭКА (?)

маркер аутоиммунных болезней. В ряде случаев их обнаружение в сыворотках крови больных имеет решающее значение для диагностики [J.Peter & Y.Shoenfeld, 1996].

Аутоантитела способны вызывать повреждение или нарушение функции органов-мишеней за счет нескольких тесно связанных между собой механизмов (табл. 2.4).

В основе аутоиммунных болезней лежит нарушение толерантности к собственным антигенам, приводящее к развитию иммунного ответа против нормальных тканей, как если бы они были чужеродными антигенами. Этот процесс в свою очередь опосредуется через взаимодействие генетических, иммунных и инфекционных (вирусы, бактерии, паразиты) факторов, дефектов гормональной и нейроэндокринной регуляции, через внешнесредовые воздействия (облучение, токсины, стресс, лекарства, вакцинация) (табл. 2.5). Предрасположенность к аутоиммунным ревматическим заболеваниям носит мультифакториальный и полигенный характер.

Таблица 2.5

Механизмы аутоиммунных заболеваний

Связанные с инфекцией	Молекулярная мимикрия инфекционных агентов и собственных антигенов Гиперчувствительность к антигенам персистирующих микроорганизмов Иммунная активация суперантигеном Аутогенная активация ретровирусом Усиление презентации скрытого (criptic) эпитопа
Не связанные с инфекцией	Нарушение периферической толерантности Т-хелперов Нарушение апоптоза CD4+Т-лимфоцитов Нарушение Т-опосредованной супрессии (Th2-супрессии)

Микробные суперантигены

Суперантигены способны селективно и с высокой авидностью связываться с неизменяемыми участками молекул II класса ГКГ, находящимися вне «полости», с которыми взаимодействуют обычные антигены. Они индуцируют пролиферацию всех Т-клеток, которые несут на своей поверхности определенные Vβ- цепи ТКР. При этом, в отличие от иммунного ответа на обычные антигены, для суперантигензависимой активации не требуется процессинга антигена и его рестрикции по ГКГ. Суперантигены реагируют примерно с 1 из 50 Т-клеток, в то время

Таблица 2.6

Характеристики Т-клеточного распознавания суперантигенов и обычных антигенов

Характеристика	Суперантиген	Обычный антиген
Рестрикция по II классу ГКГ	Нет	Да
Процессинг антигена	Нет	Да
Распознавание вариабельного домена ТКР	Невариабильный участок	Гипервариабильный участок
Характер Т-клеточной реактивности	1 из 50	1 из 104 — 106

как обычные антигены связываются только с 1 из 104 — 106 этих клеток [A.Herman et al.,1991; J.Sissons, 1993] (табл. 2.6).

Наряду с Т-клеточными суперантигенами предполагается существование и их В-клеточных аналогов [V.Pascual & J.Carpa, 1991]. Эти вещества могут быть бактериальной и вирусной природы. Известно, что микробные суперантигены вызывают развитие синдрома токсического шока, стафилококкового пищевого отравления и, вероятно, принимают участие в патогенезе аутоиммунных заболеваний [H.Johnson et al.,1996].

Основным аргументом в пользу участия суперантигенов в развитии аутоиммунных заболеваний является увеличение в кровотоке или в тканях количества лимфоцитов с определенными вариантами Vβ-цепей ТКР. Например, при РА в синовиальной жидкости отмечается избыток Vβ7, Vβ14 или Vβ5 и Vβ17. При синдроме Шегрена в слюнных железах — Vβ2, Vβ5 и Vβ13.

Стрессорные белки

Семейство стрессорных белков («heart shock protein» — hsp) включает группу субстанций, играющих важную роль в поддержании целостности клеток в физиологических условиях и на фоне стрессорных воздействий [D.Schultz & P.Arnold, 1993]. Иммунный ответ против стрессорных белков, по-видимому, имеет важное значение в патогенезе аутоиммунных заболеваний. [S.Kaufmann, 1990].

Они являются одним из суперантигенов и иммунодоминантных антигенов различных микроорганизмов, в частности микобактерий. В развитии иммунного ответа против стрессорных

белков микобактерий участвуют CD4/CD8-негативные Т-клетки, имеющие γ/σ ТКР и обладающие цитолитической активностью. Значительное количество Т-лимфоцитов с ограниченным репертуаром γ/σ ТКР активно пролиферируют при их стимуляции стрессорными белками микобактерий и E.coli. Этот феномен напоминает иммунный ответ на «суперантиген».

По молекулярному весу стрессорные белки разделяются на субгруппы. Наиболее важное значение из них имеют hsp65, hsp70 и hsp90. В сыворотках больных различными аутоиммунными заболеваниями (РА, анкилозирующий спондилоартрит, ювенильный хронический артрит, СКВ, воспалительные заболевания кишечника) и системными васкулитами, такими, как болезнь Бехчета, обнаруживаются антитела к стрессорным белкам.

Предполагают, что они могут принимать участие в патогенезе аутоиммунных заболеваний за счет ряда механизмов, в частности антигенной «мимикрии» или активности как «суперантигена» [S.Friedman et al.,1991].

Роль дефектов апоптоза

Апоптоз (или программированная гибель клеток) — фундаментальный процесс жизнедеятельности многоклеточных организмов. Он характеризуется рядом морфологических и биохимических признаков, отличающих его от некроза (табл. 2.7).

Важное физиологическое значение апоптоза заключается в элиминации поврежденных и патологически измененных клеток, поддержании нормальной архитектоники и размеров тканей, предотвращении воспалительного повреждения нормальных клеток.

Апоптоз играет особенно важную роль в функционировании иммунной системы. Предполагается, что этот процесс лежит в основе делеции Т-лимфоцитов в тимусе, является основным механизмом, определяющим эффекты цитотоксических Т-клеток и ЕК. Через него также реализуется действие некоторых провоспалительных цитокинов, таких, как лимфотоксин, ФНО-α и ИЛ-6, а также лекарственных веществ, в частности ГК. Апоптоз принимает участие в формировании гуморального иммунного ответа посредством элиминации лимфоцитов, экспрессирующих низкоафинные рецепторы для антигенов.

Клеточный апоптоз контролируется на генетическом уровне. К генам, кодирующим его, относятся протоонкогены bcl-2, ген, кодирующий ИЛ-1β, конвертирующий фермент, Fas-ген и др.

Таблица 2.7

Основные различия апоптоза и некроза клеток
(Л.А.Певницкий, 1996)

Апоптоз	Некроз
Делеция отдельных клеток	Гибель групп клеток
Уменьшение размера клеток	Набухание клеток
Пикноцитоз, конденсация, фрагментация хроматина	Кариолизис
Длительное сохранение целостности клеточных мембран	Раннее нарушение целостности мембраны клеток
Интактные лизосомы	Утечка содержимого лизосом
Интактные митохондрии, эндоплазматический ретиккулюм, аппарат Гольджи	Набухание митохондрий, эндоплазматического ретиккулюма и аппарата Гольджи
Изменение экспрессии p53, c-fos, c-myc, c-jun, Fas, bcl-2 и др.	Экспрессия генов не меняется
Синтез белка и РНК блокируется соответствующими ингибиторами	Ингибиторы не оказывают влияния
Повышение активности эндонуклеаз	Нарушение регуляции ионного гомеостаза
Межнуклеосомное расщепление ДНК	Диффузное расщепление ДНК
Образование апоптотических тел	Фрагментация клеток с выходом их содержимого в окружающую среду
Отсутствие воспалительной реакции	Воспалительная реакция

Предполагается, что нарушение процесса апоптоза может иметь важное значение в патогенезе аутоиммунных заболеваний и поражении сосудистой стенки при системных васкулитах.

Особенно большое число исследований посвящено генам Fas и bcl-2. Так, у мышей с мутацией Fas-гена lpr и lpr(cg), Fas-лиганда (C3Hgld) и у трансгенных животных с гиперэкспрессией bcl-2 наблюдается увеличение продолжительности жизни В-лимфоцитов и развиваются клинические проявления, напоминающие СКВ у человека. При СКВ отмечено увеличение частоты ДНК-мутаций в Т-лимфоцитах.

Fas — поверхностный белок, играющий важную роль в индукции апоптоза лимфоидных клеток. Повышение концентрации его растворимой формы в сыворотке крови наблюдается

при многих заболеваниях человека, включая СКВ. Однако уровень этого белка не коррелирует с активностью заболевания [N.Goel et al., 1995]. Несмотря на то что у больных классическими аутоиммунными заболеваниям не выявлено изменений в структуре Fas или Fas-лиганда, описано несколько больных (детей) с мутацией Fas, у которых имел место спектр клинических проявлений, напоминающий таковой у lpr-мышей.

При СКВ наблюдается гиперэкспрессия bcl-2 в Т-лимфоцитах (особенно в CD4- CD8- Т-лимфоцитах), коррелирующая с активностью заболевания. Подобной ассоциации с В-лимфоцитами не получено [L.Rose et al.,1997]. Примечательно, что CD4-CD8- Т-лимфоциты обладают хелперной активностью и усиливают синтез антител к ДНК.

Известно, что появление на мембране лимфоидных клеток bcl-2 приводит к увеличению продолжительности жизни клеток. Это связано не с увеличением их пролиферативной способности, а со снижением чувствительности клеток к апоптозу.

Однако, несмотря на гиперэкспрессию bcl-2 на лимфоцитах, при СКВ, а возможно и других аутоиммунных заболеваниях, отмечается увеличение их апоптоза [W.Emlen et al.,1993]. Предполагается, что это может приводить к избыточному высвобождению нуклеосом или других «скрытых» аутоантигенов, стимулирующих повышенное образование органонеспецифических аутоантител [E.Tan, 1994; E.Tax et al.,1995].

В недавних исследованиях H.-M. Lorenz и соавт. (1997) показали, что in vitro ускоренный апоптоз и увеличение экспрессии Fas/APO-1 и bcl-2 наблюдаются не только при СКВ, но и при других аутоиммунных заболеваниях, включая гранулематоз Вегенера. Этот процесс отражает не столько нарушение апоптоза, сколько неспецифическую активацию лимфоцитов in vivo.

По-видимому, дефекты апоптоза вносят существенный вклад в развитие аутоиммунных заболеваний за счет следующих основных механизмов:

1) через нарушение делеции аутореактивных лимфоидных клеток;

2) через избыточное поступление «скрытых» внутриклеточных аутоантигенов в кровяное русло и стимуляции синтеза аутоантител;

3) через усиление синтеза провоспалительных цитокинов и развитие воспалительных реакций, повреждающих нормальные клетки.

ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ

Как и аутоиммунитет, образование комплексов антиген — антитело или иммунных комплексов (ИК) рассматривается как нормальный физиологический процесс, направленный на защиту организма от потенциально патогенных воздействий [J.Atkinson, 1992]. Однако при определенных условиях они могут играть важную роль в развитии ревматических болезней [Е.Л.Насонов, 1984; K.Davies,1992;1996]. Классическими проявлениями иммунокомплексного процесса, связанными с нарушением клиренса и отложением ИК в тканях, являются васкулит, нефрит и артрит. Развитие иммунокомплексной патологии связывают со следующими факторами:

1) нарушением механизмов нормального клиренса иммунных комплексов из кровяного русла;

2) генетически детерминированной или приобретенной патологией системы комплемента, ведущей к нарушению процессов ингибиции иммунной преципитации и растворения комплексов антиген — антитело; эти процессы способствуют увеличению времени циркуляции ИК с более выраженным воспалительным потенциалом в кровотоке, а также их отложению в органах-мишенях;

3) врожденными или приобретенными нарушениями эритроцитарного клиренса иммунных комплексов в связи с патологией CR1-рецепторов эритроцитов;

4) блокадой функциональной активности Fc-рецепторов мононулеарных фагоцитирующих клеток, локализованных в печени и селезенке;

5) избыточным образованием циркулирующих иммунных комплексов с определенной структурой и зарядом, способных связываться с заряженными молекулами органов-мишеней.

Установлено, что наиболее мощный провоспалительный потенциал проявляют ИК, несущие суммарный положительный (катионный) заряд, индуцирующие фагоцитарный ответ, моноцитарную цитотоксичность и высвобождение протеолитических ферментов из нейтрофилов [J.Geffner et al., 1993].

Литература

Насонов Е.Л. Иммунные комплексы при ревматических заболеваниях // Иммунология заболеваний соединительной ткани. М., 1984. С.104 — 158.

Насонов Е.Л. Интерлейкин-1 и его роль в патологии человека // Тер.арх. — 1987. — N.12. — С.112 — 117.

Насонов Е.Л., Сура В.В. Современные подходы к иммунологической диагностике аутоиммунных и иммунокомплексных бо-

лезней // Тер.арх. — 1988. — N.6. — С.144 — 150.

Певницкий Л.А. Программированная гибель клеток и апоптоз: значение для развития и функционирования иммунной системы // Вестник РАМН. — 1996. — N.6. — С.43 — 50.

Саложин К.В., Насонов Е.Л., Беленков Ю.Н. Роль эндотелиальной клетки в иммунопатологии // Тер.арх. — 1992. — N.3. — С.150 — 157.

Adams D., Shaw S. Leukocyte-endothelial interaction and regulation of leukocyte migration // Lancet. — 1994. — Vol.343. — P.831—836.

Al-Janadi M., Al-Balla S., Al-Dalaan, Raziuddin S. Cytokine profile in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases // J.Clin.Immunol. — 1993. — Vol.13. — P.58 — 67.

Arai K., Lee F., Miyajima A. et al. Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses // Ann.Rev.Biochem. — 1990. — Vol. 59. — P. 783.

Arend W.P. Interleukin-1 receptor antagonist: a new member of the interleukin-1 family // J.Clin.Invest. — 1991. — Vol. 88. — P.1445 — 1451.

Arend W.P., Joslin F.G., Massoni R.L. Effects of immune complexes on production by human monocytes of interleukin-1 or an interleukin-1 inhibitor // J.Immunol. — 1985. — Vol.134. — P.3868.

Arend W.P., Smith M.F., Janson R.W., Joslin F.G. IL-1 receptor antagonist and IL-1 beta production in human monocytes are regulated differently // J.Immunol. — 1991. — Vol.147. — P.1530 — 1535.

Baggiolini M., Walz A., Kunkel S.L. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin-8: a novel cytokine that activates neutrophils // J.Clin.Invest. — 1989. — Vol.84. — P.1045 — 1049.

Bazzoni F., Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families // N.Engl.J.Med. — 1996. — Vol.334. — P.1717 — 1725.

Bendtzen K., Svenson M., Jonsson V. et al. Autoantibodies to cytokines: friends or toes // Immunol.Today. — 1990. — Vol.11. — P.167 — 169.

Bevilacqua M.P., Pober J.S., Wheeler M.E. et al. Interleukin 1 act on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes and related leukocyte cell line // J.Clin.Invest. — 1985. —Vol. 76. — P. 975 — 983.

Bottazzo G.F., Borrell-Pujol R., Hanafusa T., Feldman M. Role of abberant HLA-DR expression and antigen presentation induction of endocrine autoimmunity // Lancet. — 1983. — Vol. 2. — P.1115 — 1117.

Bourin M.C., Lindahl U. Glycosamonoglycans and the regulation of blood coagulation // Biochem.J. — 1993. — Vol.289. — P.313.

Broze G.J. The role of tissue factor pathway inhibitor in a revised coagulation cascade // Semin.Hematol. — 1992. — Vol. 29. — P.159.

Camussi G., Terra C., Bagilioni C. The role of platelet-activating factor in inflammation // Clin. Immunol. Immunopathol. — 1990. — Vol. 57. — P.331 — 338.

Caponi L. The cross-reactivity of autoantibodies in connective tissue diseases // Clin.Exp.Rheumatol. — 1996. — Vol.14. — P.425 — 432.

Davies K.A. Immune complexes and disease // Eur.J.Intern.Med. — 1992. — Vol.3. — P.95 — 108.

Davies K.A. Complement, immune complexes and systemic lupus erythematosus // Brit.J.Rheumatol. — 1996. — Vol.35. — P.5 — 23.

De Waal Malefyt R., Abrams J., Bennett B. et al. Interleukin-10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes // J.Exp.Med. — 1991. — Vol.174. — P.1209 — 1220.

De Waal Maletyf R., Yssel H., de Vries J.E. Direct effects of IL-10 on subsets of human CD4+ T cell clones and resting T cells // J.Immunol. — 1993. — Vol.151. — P.4754 — 4765.

Del Prete G., Maggi E., Romagnani S. Human Th1 and Th2 cells: functional properties, mechanism of regulation and role in disease // Lab.Invest. — 1994. — Vol. 70. — P.299 — 306.

Dinarello C.A. Interleukin-1 and its biologically related cytokines // Adv.Immunol. — 1989. — Vol.44. — P.153 — 205.

Dinarello C.A., Thompson R.C. Blocking IL-1: Interleukin-1 receptor antagonist in vivo and in vitro // Immunol.Today. — 1991. — Vol.12. — P.404 — 410.

Dower S.K., Sims J.M. Molecular

characterization of cytokine receptors // Ann.Rheum.Dis. — 1990. — Vol.49. — P.452 — 459.

Emlen W., Niebur J., Kadera R. Accelerated in vitro apoptosis of lymphocytes from patients with systemic lupus erythmatosus // J.Immunol. — 1994. — Vol.152. — P.3685 — 3892.

Essner R., Rhoades K., McBride W.H. et al. IL-4 down-regulates IL-1 and TNF gene expression in human monocytes // J.Immunol. — 1992. — Vol.142. — P.3857 — 3861.

Finck B.K., Chan B., Wofsy D. Interleukin 6 promotes murine lupus in NZB/NZW F1 mice // J.Clin.Invest. — 1994. — Vol. 94. — P.585 — 591.

Fioremtino J.F., Zlotnik A., Mosmann T.R. et al. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages // J.Immunol. — 1991. — Vol.147. — P.3815 — 3822.

Friedman S.M., Posnett D.N., Tumang J.R. et al. A potential role for microbial superantigens in the pathogenesis of systemic autoimmune disease // Arthr.Rheum. — 1991. — Vol.34. — P.468 — 480.

Geffner J.R., Trevani A.S., Schatner M. et al. Activation of human neutrophils and monocytes induced by immune complexes prepared with cationized antibodies or antigens // Clin.Immunol.Immunopathol. — 1993. — Vol.69. — P.9 — 15.

Giudice del G., Crow M.K. Role of transforming growth factor beta (TGF beta) in systemic autoimmunity // Lupus. — 1993. — Vol.2. — P.213 — 220.

Gordon C., Emery P. Cytokine and the acute phase response in SLE // Lupus. — 1993. — Vol. 2. — P.345 — 347.

Greeno E.W., Bach R.R., Moldow C.F. Apoptosis is associated with increased cell surface tissue factor procoagulant activity // Lab.Invest. — 1996. — Vol.75. — P.281.

Han D.K.M., Haudenschild C.C., Hong M.K. et al. Evidence for apoptosis in human atherogenesis and in a rat vascular injury model // Amer.J.Pathol. — 1995. — Vol.147. — P.267.

Hansson G.K., Chao S., Schwartz S.M., Reidy M.A. Aortic endothelial cell death and replication in normal and lipopolysaccharide-treated rats // Amer.J.Pathol. — 1985. — Vol.121. — P.123.

Hart P.H., Cooper R.L., Finlay-Jones J.J. IL-4 suppresses IL-1 beta, TNF-alpha and PGE2 production by peritoneal macrophages // Immunology. — 1991. — Vol.72. — P.344 — 349.

Hart P.H., Vitti G.F., Burgess D.R. et al. Potential antiinflammatory effects of interleukin 4: suppression of human monocyte tumor necrosis factor, interleukin 1, and prostaglandin E2 production // Proc.Natl. Acad.Sci.USA. — 1989. — Vol. 86. — P.3803 — 3807.

Herman A., Kappler J.W., Marrack P., Pullen A.M. Superantigens: mechanism of T-cell stimulation and role in immune responses // Annu.Rev.Immunol. — 1991. — Vol.9. — P.745 — 772.

Horwitz D.A., Jacob C.O. The cytokine network in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and possible therapeutic implications // Springer Semin.Immunopathol. — 1994. — Vol.16. — P.181 — 200.

Howard M., O'Garra A., Ishida H. et al. Biological properties of interleukin 10 // J.Clin.Immunol. — 1992. — Vol.12. — P.239 — 247.

Ishida H., Muchamuel T., Sakaguchi S. et al. Continuos administration of anti-interleukin-10 antibodies delays onset of autoimmunity in NZB/WF1 mice // J.Exp.Med. — 1994. — Vol.179. — P.305 — 310.

Isner J.M., Kearney M., Bortman S., Passeri J. Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis // Circulation. — 1995. — Vol.91. — P.2703.

Kammer G.M., Stein R.L. T-lymphocyte dysfunctions in systemic lupus erythematosus // J.Lab.Clin.Med. — 1990. — Vol.115. — P.273 — 282.

Kitani A., Hara M., Hirose T. et al. Autistumulatory effect of IL-6 on excessive B cell differentiation in patients with systemic lupus erythematosus: analysis of IL-6 production and IL-6R expression // Clin.Exp. Immunol. — 1992. — Vol. 88. — P.75 — 83.

Kroemer G., Wick G. The role of interleukin-2 in autoimmunity // Immunol.Today. — 1989. — Vol.10. — P.246 — 251.

Lacraz S., Nicod L., Galve-de Rochemonteix B. et al. Suppression of metalloproteinase biosynthesis in human alveolar macrophages by interleukin-4 // J.Clin.Invest. — 1992. — Vol. 90. — P.382 — 388.

Levy Y., Brouet J.-C. Interleukin-10 prevents spontaneous death of germinal center B cells

by induction of the bcl-2 protein // J.Clin.Invest. — 1994. — Vol. 93. — P.424 — 428.

Linker-Israeli M. Cytokine abnormalities in human lupus // Clin.Immunol. Immunopathol. — 1992. — Vol. 63. — P.10 — 12.

Linker-Israele M., Bakke A.C., Kitridou R.C. et al. Defective production of IL-1 and IL-2 in patients with SLE // J.Immunol. — 1983. — Vol.130. — P.2651 — 2658.

Linker-Israeli M., Deans R.J., Wallace D.J. et al. Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus: a putative role in the pathogenesis // J.Immunol. — 1991. — Vol.147. — P.117 — 123.

Liu C.-C., Young L.C.H., Young J.D.-F. Lymphocyte-mediated cytolysis and disease // New Engl.J.Med. — 1996. — Vol.335. — P.1651 — 1659.

Llorente L., Richaud-Patin Y., Fior R. et al. In vitro production of interleukin-10 by non-T cells in rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, and systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum. — 1994. — Vol.11. — P.1647 — 1655.

Lorentz H.-M., Grunke M., Hieronymus T. et al. In vitro apoptosis and expression of apoptosis- related molecules in lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases // Arthritis Rheum. — 1997. — Vol. 40. — P.306 — 317.

Malik A.B., Lo S.K. Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation // Pharmacol.Rev. — 1996. — Vol.48. — P.213 — 229.

Mosmann T.R., Coffman R.L. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties // Annual Rev.Med. — 1989. — Vol. 7. — P.145 — 173.

Mosmann T.R., Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more // Immunl.Today. — 1996. — Vol.17. — P.138 — 146.

Mountz J., Wu J., Cheng W., Zhou T. Autoimmune disease. A problem of defective apoptosis // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol. 37. — P.1415 — 1420.

Nachman R.L. Thrombosis and atherogenesis: molecular connections // Blood. — 1992. — Vol.79. — P.1897.

Nagafuchi H., Suzuki N., Mizushima Y. et al. Constitutive expression of IL-6 receptors and their role in the excessive B cell function in patients with systemic lupus erythematosus // J.Immunol. — 1993. — Vol. — 151. — P. 6526 — 6534.

Osborn L., Hession C., Tizard R. et al. Direct expression cloning vascular cell adhesion molecules 1, cytokine induced endothelial protein that binds to lymphocytes // Cell. — 1989. — Vol. 59. — P.1203 — 1211.

Pober J.S., Cotran R.S. Cytokines and endothelial cell biology // Physiol.Rev. — 1990. — Vol.70. — P.427 — 451.

Pober J.S., Gimbone N.A Jr., Lapierre L.A. et al. Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin 1, tumor necrosis factor and immune interferon // J.Immunol. — 1986. — Vol.137. — P.1893 — 1896.

Romagnani S. Lymphokine production by human T cells in disease state // Annu.Rev.Immunol. — 1994. — Vol.12. — P.227 — 257.

Rose L.M., Latchman D.S., Isenberg D.A. Apoptosis in peripheral lymphocytes in systemic lupus erythematosus // Brit.J.Rheumatol. — 1997. — Vol.36. — P.158 — 163.

Rousset F., Garcia E., Defrance T. et al. IL-10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes // Proc.Natl.Acad. Sci.USA. — 1992. — Vol. 89. — P.1890 — 1893.

Rubin L.A. The soluble interleukin-2 receptor in rheumatic disease // Arthr.Rheum. — 1990. — Vol. 33. — P.1145 — 1148.

Seckinger P., Yaron I., Meyer F.A. et al. Modulation of the effects of interleukin-1 on glycosaminglycan synthesis by the urine-derived interleukin-1 inhibitor, but not by interleukin-6 // Arthr.Rheum. — 1990. — Vol. 33. — P.1807 — 1814.

Shingu M., Miyauchi S., Nagai Y. et al. The role of IL-4 and IL-6 in the IL-1-dependent cartilage matrix degradation // Brit.J.Rheumatol. — 1995. — Vol. 34. — P. 101 — 106.

Sissons J.G.P. Superantigens and infectious disease // Lancet. — 1993. — Vol.341. — P.1627 — 1629.

Spronk P.E., Ter Borg E.J., Limburg P.C., Kallenberg C.G.M. Plasma concentration of IL-6 in systemic lupus erythematosus: an indicator of disease activity // Clin.Exp.Immunol. — 1992. — Vol. 90. — P.106 — 110.

Tan E.M. Autoimmunity and apoptosis // J.Exp.Med. — 1994. — Vol.179. — P.1083 — 1086.

Tax E.J., Kramers C., Van Bruggen M.C. et al. Apoptosis, nucleosomes and nephritis in systemic lupus erythematosus // Kidney Int. — 1995. — Vol. 48. — P.666 — 673.

Tishler M., Shoenfeis Y. Anti-heart shock protein antibodies in rheumatic and autoimmune disease // Semin.Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.26. — P.558 — 563.

Wahl S.M. Transforming growth factor beta: The good, the bad, and the ugly // J.Exp. Med. — 1994. — Vol.180. — P.1587 — 1590.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология большинства первичных системных васкулитов неизвестна. Предполагается, что практически любые инфекционные агенты способны вызывать воспалительные реакции в сосудах различного калибра [Е.Н.Семенкова, 1989; R.Mader & C.Keystone, 1992; T.Somer & S.Finegold, 1995] (табл. 3.1). Несмотря на резистентность сосудистой стенки к проникновению микроорганизмов, в определенных ситуациях может наблюдаться ее инфицирование из близлежащих тканей или кровяного русла, которое сопровождается иммунологически опосредованным или токсическим повреждением клеток эндотелия и других структур сосудов.

Наиболее часто инфекция приводит к воспалительным изменениям в мелких сосудах кожи, которые клинически проявляются лейкоцитокластическим или геморрагическиим, реже доброкачественным уртикарным васкулитом с гипокомплементемией. В их развитии, по-видимому, принимают участие разнообразные бактериальные (чаще грамположительные микроорганизмы) и вирусные инфекции (гепатит В и С, парвовирус В19, цитомегаловирус, ВИЧ и др.), паразитарные инвазии (аскаридоз, стронгилоидоз). Вирус гепатита С рассматривается как возможный этиологический фактор криоглобулинемической пурпуры [C. Ferri et al., 1993; V.Angnello, 1998].

Узловатая эритема ассоциируется со стрептококковой, иерсиниозной, туберкулезной, хла-

Таблица 3.1

Инфекционные агенты, участвующие в развитии васкулитов

Инфекции	ЛКЦВ	УЭ	УП	Болезнь Кавасаки Вегенера	Гранулематоз	Артериит Такаясу	ГКА/РПМ
Вирусы							
ЦМВ	+						+
Гепатит В	+	+	+				?
Гепатит С	+		+				
Гепатит А	+						
ВИЧ	+		+				
Парвовирус В19	+			+	+		
Вирус Эпштейна — Барра	+	+		+			+
Бактерии							
Стрептококк	+	+		+			
Стафилококк	+			+	+		
Бореллия	+						
Клебсиелла	+	+					
Хламидия	+						
Йерсиния	+	+					
Сальмонелла	+	+					
Микобактерия		+				+	

Примечание. ЛКЦВ — лейкоцитокластический васкулит; УЭ — узловатая эритема.

мидийной и сальмонеллезной инфекциями, бруцеллезом, проказой, кампилобактером, микоплазмой, вирусными (гепатит В и С и вирус Эпштейна — Барра) и рядом грибковых заболеваний.

Инфекционные агенты могут явиться причиной воспаления сосудов среднего калибра с развитием клинико-морфологических изменений, характерных для УП или близких к нему некротизирующих васкулитов.

Полагают, что инфекция вирусом гепатита В способствует возникновению нескольких сосудистых синдромов. К ним относятся доброкачественный уртикарный васкулит с гипокомпле-

ментемией и васкулит, напоминающий классический УП. Последний встречается наиболее часто и в различные стадии этой инфекции [Е.Н.Семенкова, 1989; C.Trepo et al.,1974; T.Somer & S.Finegold, 1995].

К другим возможным этиологическим факторам некротизирующих ангиитов относят вирус гепатита С, ВИЧ, цитомегаловирус, парвовирус В19 и др. Так, T.Finkel и соавт. (1994) с помощью полимеразной цепной реакции обнаружили присутствие парвовирусной инфекции у одного больного с УП и у двух с гранулематозом Вегенера. Показано, что обострения последнего заболевания часто наблюдаются после бактериальной инфекции верхних дыхательных путей, и особенно у носителей золотистого стафилококка [C.Stegeman et al.,1994]. Интересно, что ген S.aureus кодирует синтез сериновых протеаз, которые могут перекрестно реагировать с АНЦА [C.Lawyer et al.,1994].

Обсуждается роль инфекционных агентов в развитии гигантоклеточного артериита. Участие туберкулезной инфекции не исключается в патогенезе болезни Такаясу. Имеются данные об антигенной перекрестной реактивности между лактоферрином и молекулой в 65 kд туберкулезной или лепрозной бактерии [N.Esaguy et al.,1991]. Известно, что антитела к лактоферрину относятся к семейству АНЦА и обнаруживаются в сыворотках больных различными инфекционными и аутоиммунными заболеваниями. Примечательно, что поражения внутренних органов при туберкулезе и лепре в определенной степени напоминают патологические изменения, наблюдающиеся при гранулематозе Вегенера.

Важную роль в этиологии васкулитов мелких сосудов отводят лекарственной гиперчувствительности к разнообразным антимикробным препаратам (антибиотики, антитуберкулезные, антивирусные средства и др.) [Е.Н.Семенкова, 1989; Н.П.Шилкина и соавт.,1990]. Нередко они развиваются после вакцинации или специфической десенсибилизации. Полагают, что лекарственная гиперчувствительность может индуцировать не только доброкачественный кожный, но и системный некротизирующий васкулит, неотличимый от УП. Повышенная чувствительность к компонентам табака, как полагают, является причиной ОТА.

Имеются данные о том, что у больных системными васкулитами и членов их семей достоверно чаще, чем в общей популяции, встречаются разнообразные аллергические реакции [M.J.Cuadrado et al., 1994].

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

В настоящее время наиболее веские доказательства иммуногенетической предрасположенности к СВ получены для гигантоклеточного артериита, болезни Такаясу и Бехчета [C. Weyand & J.Goronzy, 1995].

Гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия связаны с носительством HLA-DRB104*. Изучение полиморфизма длины рестрикционных фрагментов ДНК DR-молекулы при ГКА позволило обнаружить экспрессию «ассоциированной с болезнью последовательности», состоящую из 4 аминокислот (DRYF). Она расположена во втором гипервариабильном участке HLA-DRb цепи [C.Weyand et al., 1992].

Генетическую предрасположенность к артериту Такаясу подтверждают случаи развития заболевания в семьях больных и у однояйцовых близнецов. Болезнь также более часто встречается в определенных этнических группах (Япония, Корея, Индия) [K.Kodama et al.,1986; M.Yajima et al.,1994].

В ранних исследованиях было отмечено, что при артериите Такаясу имеет место увеличение частоты носительства HLA-Bw52 [I.Isohisa et al., 1978] и HLA-DR4 [D.J.Volkman et al., 1982]. В дальнейшем более детальный анализ японцев, страдающих этим заболеванием, позволил выявить среди них увеличение частоты HLA-DRB1*1502, DRB5*0102, DQA1*0103, DQB1*0601 и DPB1*0901 аллелей [R.-P.Dong et al., 1992]. Следует отметить, что в японской популяции перечисленные аллели находятся в неравновесном сцеплении. Предполагается, что при этом васкулите носительство HLA-Bw52 особенно тесно связано с тяжелым поражением сосудов дуги аорты и аортальной регургитацией [M.Yajima et al.,1994]. Примечательно, что в корейской популяции наблюдается более низкая частота носительства HLA-Bw52, чем у японцев, а заболевание у них проявляется преимущественным поражением брюшного отдела аорты.

Работы, посвященные молекулярному анализу ГКГ у 56 больных гранулематозом Вегенера и 31 больного МПА, не выявили связи между этими заболеваниями и носительством определенных аллелей HLA [L.Zhang et al.,1995]. Однако в одном исследовании обнаружена связь между носительством DQw7, DR4 и персистированием АНЦА [S.Spencer et al.,1992].

Полагают, что генетическая предрасположенность к ОТА связана с носительством A9 и B5 антигенов главного комплекса гистосовместимости человека [G.A. McLoughlin et al.,1976]. В других работах подобной закономерности не прослеживается [J.A. Mills et al., 1987]. C.Fernandez-Miranda и соавт.(1993) при

Таблица 3.2

Иммуногенетические маркеры васкулитов

Нозологическая форма	HLA
Узелковый полиартериит	—
Синдром Чарга — Стросса	—
Геморрагический васкулит	HLA-A10, B18, Bw35
Гранулематоз Вегенера	HLA-B7, B8, DR2
Болезнь Кавасаки	HLA-Bw22 (в Японии); HLA-Bw51 (в США)
Болезнь Бехчета	HLA-B51, DRw52
Облитерирующий тромбангиит	HLA-A9, B5; HLA-DR4
Гигантоклеточный артериит	Основные (HLA-DRB1*04); Второстепенные (HLA-DRB*03; DRB1*08; DRB1*13
Болезнь Такаясу	Япония: HLA-Bw52, HLA-DRB1*1502; DRB5*0102; DQA1*0103; DQB1*0601; DPB1*0901 (положительная связь); HLA-DRB1*0405 (отрицательная связь) Северная Америка: положительная связь — отсутствует; HLA-DR1(отрицательная связь)
Болезнь Бехчета	HLA-B51 (в Японии и Израиле)

обследовании 23 испанцев, страдающих ОТА, отметили более высокую частоту встречаемости HLA B35 и B40.

Данные, касающиеся изучения иммуногенетических маркеров системных васкулитов, суммированы в таблице 3.2.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении системных васкулитов, патогенетические механизмы, лежащие в их основе, расшифрованы далеко не полностью [P.A.Bacon, 1992; B.Haynes, 1992; J.Sandy & B.F.Haynes, 1995]. Решение этой проблемы осложняется отсутствием знаний об этиологии и разнообразием нозологических форм этих заболеваний.

В настоящее время большинство исследователей полагает, что при васкулитах в развитии повреждения сосудов одновременно участвуют несколько иммунных, а возможно и неиммунных, патогенетических механизмов [P.A.Bacon, 1992].

Таблица 3.3

Основные иммунные механизмы развития системных васкулитов

1. Поражение сосудов, связанное с иммунными комплексами	Геморрагический васкулит Криоглобулинемический васкулит Васкулит при системных ревматических болезнях Сывороточная болезнь Инфекционные васкулиты Паранеопластический васкулит Болезнь Бехчета?
2. Поражение сосудов, связанное с органонеспецифическими антителами	Антитела к базальной мембране клубочков почки (синдром Гудпасчера) Антиэндотелиальные антитела (болезнь Кавасаки)
3. Поражение сосудов, связанное с антителами против лизсомных ферментов нейтрофилов (АНЦА)	Гранулематоз Вегенера МПА Синдром Чарга — Стросса Классический УП (редко) Некоторые лекарственные васкулиты
4. Поражение сосудов, связанное с нарушением клеточного иммунного ответа и образованием гранулем	ГКА БолезньТакаясу Гранулематоз Вегенера
5. Поражение сосудов, связанное со злокачественными новообразованиями	

Классификация системных васкулитов по патогенетическому приниципу до сих пор не разработана. Имеющиеся данные позволяют условно выделить один или несколько основных иммунных механизмов, возможно определяющих их клинические особенности (табл. 3.3 по B.Haynes,1992).

Иммунные комплексы

Концепция о иммунокомплексной природе системных васкулитов базируется на классических исследованиях C.Cochrane и F.Dixon. В конце 50-х годов в экспериментальных исследованиях на модели сывороточной болезни было установлено участие комплексов антиген — антитело в индукции поражения сосудистой стенки [W.T.Knicer & C.G.Cochrane, 1965]. Так, при иммунизации животных чужеродным антигеном воспалительные изменения в сосудах наблюдались одновременно со снижением его концентрации в кровяном русле, увеличением титров спе-

цифических антител, образованием циркулирующих иммунных комплексов и гипокомплементемией.

Данные иммуногистохимического и электронно-микроскопического исследования биопсийного материала у больных ангиитами в определенной мере подтверждали патогенетическое значение ЦИК при этих заболеваниях [H.H.Wolf et al., 1978; S.E.Mackel et al.,1979].

Так, у больных лейкоцитокластическим васкулитом депозиция иммунных комплексов на базальной мембране посткапиллярных венул предшествовала ее инфильтрации нейтрофилами [I.M.Braverman & Y.Agnes, 1975].

В пораженных участках сосудов были обнаружены отложения иммуноглобулинов и компонентов комплемента [I.Tappeiner & K.Wolf, 1979].

Эти и другие многочисленные исследования позволили разработать концепцию патогенеза васкулитов, основанную на повреждении сосудистой стенки ЦИК [Н.П.Шилкина, 1981; C.G.Cochrane & D.Koffler, 1973; A.S.Fauci et al., 1978; R.H.Kauffmann & R.M.Valentun, 1982].

Однако проведение широкого изучения роли ЦИК при других патологических состояниях выявило универсальное значение данного феномена, направленного на быстрое и эффективное удаление из организма потенциально патогенных субстанций [Е.Л.Насонов и В.В.Сура, 1984].

Иммунокомплексная теория васкулитов подробно представлена в ряде обзоров [Н.П.Шилкина и соавт.,1986; A.S.Fauci et al., 1978; C.O.S.Savage & Y.G.Ng,1986; G.Salvidio & G.Andres, 1986].

В процессе клинических наблюдений за больными с васкулитами были получены данные, позволяющие обсуждать первичную роль гиперпродукции ЦИК в генезе воспалительных изменений в сосудах. Так, несмотря на достаточно частое их обнаружение при отдельных формах васкулитов, не было выявлено взаимосвязи между ними и активностью воспалительного процесса, а также отдельными клиническими синдромами [Y.Gyotoku et al., 1981; F.Numano et al.,1981; J.Barrat et al.,1982].

Частота обнаружения ЦИК не всегда коррелировала с наличием депозитов в сосудистой стенке, которые выявлялись как в поврежденных, так и в интактных участках сосудов [W.A.Herrman et al., 1980; H.Mielke et al., 1986]. Таким образом, воспалительные изменения в сосудистой стенке могли быть вызваны и другими факторами.

В целом, анализируя многочисленные данные литературы, посвященные изучению ЦИК при васкулитах, нельзя прийти к

однозначному заключению. Так, по мнению некоторых авторов, отсутствие иммунных комплексов в стенке сосуда не исключает роли ЦИК в развитии данной патологии, потому что их депозиты могут быстро разрушаться лейкоцитами [А.С.Полтырев, 1990; C.O.S.Savage & Y.G.Ng,1986]. Кроме того, имеются свидетельства локального образования иммунных комплексов [G.Fournie & P.H.Lambert, 1981; H.M.Jansen et al., 1984; G.Salvidio & G.Andres, 1986], а также их регулирующего влияния на систему гуморального иммунитета через рецепторы на мембранах иммунокомпетентных клеток [B.Heyman, 1990].

Предполагается, что иммунокомплексный механизм имеет наибольшее значение при васкулитах, связанных с приемом лекарств или инфекциями, а также при вторичных васкулитах, на фоне диффузных болезней соединительной ткани. У больных РА развитие васкулита коррелирует с увеличением титров РФ (особенно IgG РФ), образованием криоглобулинов, содержащих РФ, и гипокомплементемией [P.A.Bacon et al., 1996].

Другим примером иммунокомплексного васкулита является геморрагический васкулит, который рассматривается как опосредуемое IgA-содержащими циркулирующими иммунными комплексами воспаление мелких сосудов различной локализации с активацией системы комплемента по альтернативному пути. Их участие предполагается и при узелковом полиартериите, связанном с персистированием вируса гепатита В.

Большое значение в формировании сосудистой патологии при СКВ, болезни Шегрена, и особенно при эссенциальной криоглобулинемической пурпуре, имеют криоглобулины, которые представляют собой иммунные комплексы, обладающие аномальной способностью к преципитации на холоде.

Однако при многих первичных системных васкулитах отсутствуют убедительные доказательства патогенетического значения иммунокомплексных механизмов.

До последнего времени активация комплемента рассматривалась в качестве основного патогенетического механизма повреждения сосудистой стенки на фоне отложения иммунных комплексов. Однако сейчас получены данные о важном значении их взаимодействия с иммуноглобулиновыми (Fc) рецепторами на мембранах различных клеток [F.Ierino et al.,1994; D.Sylvestre et al.,1994; A.Duits et al., 1995; J.Salmom et al., 1996].

Таким образом, при васкулитах образование ЦИК не исключает существования и других механизмов, одновременно с ними участвующих в сосудистом повреждении.

Антиэндотелиальные клеточные антитела

Иммунное воспаление сосудистой стенки при васкулитах может быть связано и с синтезом АЭКА, которые рассматриваются в качестве важного фактора повреждения сосудов при ревматических заболеваниях [П.Юну и соавт., 1995; К.В.Саложин и соавт., 1995; D.Cines et al., 1984; G.Le Roux et al., 1986; A.Vismara et al.,1988; J.Van der Zee et al.,1991; D.D.'Cruz & G.Hughes, 1996; M.Navarro et al., 1997].

АЭКА впервые были обнаружены методом непрямой иммунофлюоресценции на криостатных срезах мышиной почки [K.Lindqvist & C.Osterland, 1971; E.Tan & C.Pearson, 1972], а в дальнейшем — радиоиммунным и иммуноферментным методами [C.Edgell et al.,1983; D.Cines et al.,1984; S.Hashemi et al.,1987].

В настоящее время большинство исследователей для определения АЭКА предпочитает применять ИФА, в котором в качестве субстрата используется монослой обработанного коллагеназой эндотелия пуповины или клеточные линии (EAhy.926), полученные путем гибридизации эндотелиальных и опухолевых эпителиальных клеток.

По современным представлениям, АЭКА — гетерогенная группа аутоантител, которые взаимодействуют с сосудистым эндотелием через $F(ab')^2$ фрагмент, обладают способностью связывать комплемент и проявляют минимальную перекрестную реактивность с другими клетками, например фибробластами.

Описано много антигенных детерминант, экспрессирующихся на мембранах ЭК, но специфические антигены-мишени, с которыми реагируют патогенные АЭКА, неизвестны [N.Del Papa et al.,1994].

Полагают, что при разных заболеваниях человека АЭКА реагируют с определенными антигенными эпитопами. Идентификация этих молекул представляет особый интерес для понимания механизмов и причин клинической гетерогенности сосудистых заболеваний [П.Юну и соавт., 1995].

Установлено, что взаимодействие АЭКА с эндотелием не связано с их способностью неспецифически реагировать с клеточными ядрами, антигенами групп крови, молекулами ГКГ и образованием ИК [A.Heurkens et al.,1989; G.Ferraro et al., 1990].

N. Del Papa и соавт.(1994) при изучении антигенной специфичности АЭАТ у больных СКВ и гранулематозом Вегенера отметили, что при первом заболевании эти аутоантитела реагируют с мембранным эндотелиальным белком в 200 kд, а при втором — в 125 kд.

По данным M.Hill и соавт. (1996), АЭКА, присутствующие в сыворотках больных СКВ, связываются с широким спектром антигенных детерминант мембраны ЭК с молекулярной массой от 17 до 205 kd, чаще (58%) с белками в 31 — 33 kd, реже с белками в 72 — 78 и 66 — 68 kd. Ранее при этом заболевании антитела, направленные к эпитопам в 18, 31 — 33 и 66 — 68 kd, были выявлены другими исследователями [J.Van der Zee et al., 1991; G.Frampton et al., 1992]. По их мнению, у больных волчаночным нефритом чаще обнаруживаются АЭКА, взаимодействующие с эндотелиальными белками с молекулярной массой 38, 40 и 150 kd. Однако M.Hill и соавт. (1996) не обнаружили зависимости между эпитопной специфичностью этих антител и клинико-лабораторными проявлениями СКВ. По нашим данным, АЭКА могут распознавать не менее 11 мембранных белков ЭК с молекулярной масой от 56 до 60 kd [K.V.Salojin et al.,1996].

Патогенетическое значение АЭКА при заболеваниях человека неясно. Тем не менее при некоторых формах васкулитов АЭКА могут повреждать эндотелиальные клетки путем комплементзависимого цитолиза, антителозависимой клеточной цитотоксичности или модулировать их функциональную активность.

При болезни Кавасаки они распознают цитокининдуцированные детерминанты (антиген Кавасаки) на мембранах ЭК. Описано две популяции антител, одна из которых лизирует клетки эндотелия, обработанные ИФ-γ, а вторая — прединкубированные с ИЛ-1 и ФНО-α [D.Leung et al.,1986].

Цитотоксические АЭКА обнаружены в сыворотках больных гемолитико-уремическим синдромом [D.Leung et al., 1988]. Однако при других заболеваниях in vitro они редко проявляют цитотоксическую активность в отношении эндотелия [G.Ferraro et al.,1990; C.Savage et al.,1991; N.Del Papa et.al.,1992]. Например, по данным C.Penning и соавт. (1985), IgG, выделенный из сыворотки больных СКВ, индуцирует антителозависимую клеточную цитотоксичность против культивируемых ЭК только в 5 — 10% случаев.

Патогененый потенциал АЭКА может реализовываться и за счет изменения ими функциональной активности эндотелия. Так, в недавних исследованиях N. Del Papa и соавт. (1996) обнаружили, что IgG-фракция АЭКА, выделенная из сывороток больных гранулематозом Вегенера, in vitro индуцирует экспрессию молекул адгезии (E-селектина, VCAM-1, ICAM-1) на эндотелии, а также индуцирует синтез им ИЛ-6, ИЛ-8 и моноцитарного хемотаксического белка-1. Причем этот эффект не связан с присутствием в сыворотке крови АНЦА, контаминацией эндотоксином и идентичен изменениям, наблюдаемым при добав-

лении в культуру эндотелиальных клеток провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО-α).

По данным D.Carvalho и соавт. (1996), АЭКА, изолированные из сывороток больных системной склеродермией, in vitro инициируют появление Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 на мембранах ЭК пупочной вены.

Вопрос о взаимоотношениях между синтезом аФЛ и АЭКА и их патогенетической ролью при АФС будет более детально рассмотрен в главе 20.

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела

Впервые антитела, вызывающие свечение фиксированных этанолом нейтрофилов, были описаны в 1959 году P. Calabresi и соавт. у больных РА, язвенным колитом, хроническим гепатитом и расценивались ими как разновидность антиядерных антител (так называемый гранулоцит-специфический АНФ).

В последующих исследованиях при гранулематозе Вегенера D.Dale и соавт. (1973) наблюдали повышенный распад нейтрофилов в активную фазу заболевания и его нормализацию на фоне лечения циклофосфаном, а J.K.Donald и соавт. (1976) — внутрисосудистый лизис гранулоцитов в зонах повреждения тканей.

В 1982 году D.Davies и соавт. у больных с идиопатическим некротизирующим гломерулонефритом выявили антитела, дающие специфическую флюоресценцию не ядер, а цитоплазматических структур нейтрофилов. В 1984 году J.Hall и соавт обнаружили подобный феномен у больных васкулитом и гломерулонефритом.

В 1985 году F.J.Van der Woude и соавт. впервые показали, что АНЦА с высокой частотой выявляются в сыворотках больных гранулематозом Вегенера.

По современных представлениям, АНЦА — гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с различными ферментами цитоплазмы нейтрофилов, в первую очередь протеиназой-3 (ПР-3) и миелопероксидазой, реже лактоферрином, катепсином G и другими цитоплазматическими нейтрофильными ферментами [Е.Л.Насонов и соавт., 1992; Н.А.Мухин и соавт., 1995; C.Kallenberg et al., 1992; E.Hagen et al., 1992; A.Wiik, 1993; V.Gross et al., 1993]. Недавно открыто несколько новых цитоплазматических компонентов, являющихся мишенями для АНЦА. К ним

Таблица 3.4

Характеристика протеиназы-3
(W.Gross и соавт., 1993)

Синонимы	p29, миелобластин, AGP7, аутоантиген Вегенера
Локализация	Азурофильные гранулы нейтрофилов и миелопероксидаза-позитивные гранулы моноцитов
Биохимическая характеристика	Нейтральная сериновая протеиназа (суперсемейство трипсина/хемотрипсина); молекулярная масса 29kд; 229 аминокислот; 54%-ная гомология с эластазой
Функциональная характеристика	Ферментная (протеолитическая) активность: деградация эластина, гемоглобина, фибронектина, ламинина, витронектина Ингибиторы: α-1AT, α2-макроглобулин, елафин Принимает участие в регуляции миелоидной дифференцировки

относятся азуроцидин [M.Zhao & C.Lockwood, 1995], бактерицидный, усиливающий проницаемость белок [M.Zhao et al., 1995], ассоциированный с лизосомой белок-2 человека (h-lamp-2) [R.Kain et al., 1995].

Особое значение в развитии васкулитов придают антителам к ПР-3 (а-ПР-3). ПР-3 (аутоантиген Вегенера) — лизосомный, мультифункциональный белок с ферментной и антимикробной активностью (табл. 3.4).

Значение ПР-3, как и других нейтрофильных ферментов, являющихся мишенями для АНЦА, в иммунопатогенезе системных васкулитов до конца неясно. Имеются данные об увеличении уровня циркулирующей ПР-3 в сыворотке крови у больных гранулематозом Вегенера, СКВ, УП и при почечной недостаточности [E.Adeyemi et al.,1985;T.Henshaw et al., 1994]. При этих заболеваниях обнаружены также повышенные значения комплекса, состоящего из α1-антитрипсина-эластазы [M.Haubitz et al.,1997]. При быстропрогрессирующем нефрите, как связанном, так и не ассоциирующемся с АНЦА, ПР-3 и эластаза идентифицированы в ткани почек [E.Brouwer et al.,1994; C.Mrowka et al.,1995].

Обнаружено увеличение активности миелопероксидазы в криолизате нейтрофилов, полученных от больных с УП, ОТА, геморрагическим васкулитом и артериитом Такаясу [А.А.Макарушин, 1996]. Присутствие миелопероксидазы из нейтрофилов в пораженной почечной ткани при гранулематозе Вегенера коррелирует с морфологическими признаками тяжести ее поражения [E.Brouwer et al.,1994].

Имеются данные о деструктивной активности эластазы и ПР-3. В экспериментальных исследованиях показано, что пер-

фузия ПР-3 лабораторным животным вызывает развитие у них эмфиземы легких [R.Kao et al.,1988]. In vitro эластаза и ПР-3 индуцируют отслойку и лизис ЭК [B.Ballieux et al.,1994]. Кроме того, последний фермент обладает способностью расщеплять и инактивировать С1-ингибитор, что сопровождается усилением комплементзависимого повреждения тканей [R.Leid et al.,1993].

В настоящее время накоплен большой фактический материал, свидетельствующий о том, что АНЦА являются не только серологическим маркером отдельных форм васкулитов, но и играют важную роль в их патогенезе. Однако конкретные механизмы, определяющие их патогенный потенциал, до конца не расшифрованы. В частности, требует уточнения вопрос о взаимодействии АНЦА in vivo с внутриклеточными компонентами первичных гранул нейтрофилов. Полагают, что эти субстанции становятся доступными для такой реакции только при перемещении их на мембрану полиморфно-ядерных лейкоцитов. Обсуждаются два возможных механизма этого феномена.

До последнего времени представлялось, что для экспрессии цитоплазматических ферментов на поверхности клетки необходима предактивация нейтрофилов провоспалительными цитокинами в продромальном периоде болезни [C.Kallenberg et al., 1995; W.Gross & E.Csernok, 1995]. Действительно, при стимуляции («премировании») нейтрофилов ФНО-α и ИЛ-8 in vitro на их мембране появляются цитоплазматические ферменты (ПР-3 и миелопероксидаза) [E.Csernok et al.,1994; R.Falk et al.,1990]. При гранулематозе Вегенера и сепсисе подобный феномен обнаружен и in vivo [E.Csernok et al.,1994].

Это дает основание предполагать, что транслокация и высвобождение этих молекул являются компонентом физиологического ответа нейтрофилов на воспаление, а при системных васкулитах — стимулом для синтеза патогенных АНЦА. В то же время получены результаты, свидетельствующие о том, что перемещение первичных гранул на мембрану нейтрофилов может происходить не только после их активации цитокинами, но и при ускорении апоптоза этих клеток. При этом компоненты гранул, появляющиеся на мембране «апоптозных» нейтрофилов, взаимодействуют с циркулирующими АНЦА [H.Gilligan et al.,1996].

По данным экспериментальных исследований, связывание АНЦА с мембраноассоциированными формами ПР-3 и миелопероксидазы вызывает ряд взаимоусиливающих эффектов, влияющих на функциональную активность нейтрофилов:

- Усиление дегрануляции и респираторного взрыва нейтрофилов [R.Falk et al., 1990; B.Roshan et al.,1996], приводящего к повреж-

дению ЭК [B.Ewert et al.,1992; C.Savage et al.,1992].

- Потенцирование нейтрофильного хемотаксиса, индуцированного f-Met-Leu-Phe [M.Keogan et al.,1992].
- Увеличение синтеза окиси азота [A.Pall et al.,1995].
- Усиление адгезии нейтрофилов к культивированным ЭК [M.Keogan et al.,1993] через увеличение экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, E-селектин, VCAM-1) на их мембранах [W.Mayet et al., 1993; S.Berger et al.,1995; B.Roshan et al.,1996].
- Синтез ЭК ИЛ-8, обеспечивающего прилипание лейкоцитов и лимфоцитов к эндотелию и их трансэндотелиальную миграцию в ткани.
- Увеличение продукции тканевого фактора и тромбомодулина, вызывающих развитие гиперкоагуляции на фоне сосудистого воспаления [M.De Bandt et al.,1996].

До сих пор неясно, влияют ли АНЦА на активность ферментов нейтрофилов. Имеются данные о том, что АНЦА при связывании с каталитическим доменом нативной и рекомбинантной ПР-3 способны ингибировать ее активность [R.Williams et al., 1994], а in vitro предотвращать отслойку и лизис ЭК, вызванные этим энзимом [B.Ballieux et al.,1994]. В то же время взаимодействие АНЦА с ПР-3 устраняет инактивацию последней ингибитором α1-антитрипсина [K.Dolman et al.,1993].

• Другой патогенетический механизм АНЦА-ассоциированных васкулитов, по-видимому, обусловлен перекрестным взаимодействием АНЦА не с нейтрофилами, а с ЭК. ПР-3 и миелопероксидаза, высвобождаясь из нейтрофилов, способны связываться с мембраной эндотелия [A.Pall & C.Savage,1994]. Полагают, что ПР-3 может непосредственно синтезироваться ЭК или перемещаться на мембрану при их активации провоспалительными цитокинами (ИЛ-1, ФНО-α и ИФ-γ) [W.Mayet et al.,1993]. Однако W.King и соавт. (1995) с помощью реакции полимеразных цепей не выявили информационную РНК этого фермента в ЭК.

Имеются данные о перекрестной реактивности АНЦА с эндотелиальным (gp130) и лейкоцитарным (gp 170/80 — 110) мембранными гликопротеинами. Последний идентичен лейкоцитарному белку h-lamp-2, которому придается существенное значение в развитии метастазирования и тканевого фиброза. Активация лейкоцитов также приводит к гиперэкспрессии gp170/

80 — 110 на мембране этих клеток, причем lamp-ассоциированные гликопротеины выполняют функцию рецепторов для селектинов [R.Kain et al.,1994].

Принципиально важное значение имеет тот факт, что активация полиморфно-ядерных клеток зависит не только от специфического распознавания антигена, но и от Fc-зависимого перекрестного связывания АНЦА с FcγRII, и особенно FcγRIIIB, рецепторами нейтрофилов [M.Keogan et al.,1992; A.Porges et al., 1994; A.Mulder et al.,1995; R.Kettritz et al., 1995; D.Reumaux et al., 1995; M.Kocher et al., 1996]. Их блокирование соответствующими моноклональными антителами или ингибиторами металлопротеиназ подавляет активацию клеток, вызванную АНЦА. Предполагается, что различная подверженность больных заболеванию АНЦА-ассоциированными некротизирующими васкулитами может быть частично обусловлена полиморфизмом этих рецепторов в отношении авидности связывания с различными субклассами IgG. Совсем недавно было показано, что у больных гранулематозом Вегенера поражение почек наблюдается чаще у носителей NA1 аллеля FcγRIIIB [E.Wainstein et al., 1996]. Связи с аллелями FcγRIIA не прослежено. Таким образом, активация нейтрофилов на фоне выработки АНЦА имеет как антиген-специфический, так и антиген-неспецифический характер.

Обнаружено, что антитела к ПР-3 с высокой частотой (50%) экспрессируют перекрестнореагирующий идиотип (5/7). Примечательно, что его уровень в целом выше при генерализованной, чем при ограниченной, форме гранулематоза Вегенера. У отдельных больных он коррелирует с клинической активностью заболевания и эффективностью терапии. Этот факт может свидетельствовать о том, что данный идиотип является маркером «патогенной» популяции АНЦА [H.Strunz et al., 1997].

Таким образом, патогенетический потенциал АНЦА при системных васкулитах определяется их способностью вызвать активацию нейтрофилов, а в ряде случаев обладать также антиэндотелиальной активностью.

Антитела, реагирующие с фосфолипидами

Открытие широкого спектра сосудистых осложнений при АФС побудило исследователей к углубленному изучению роли аФЛ при васкулитах. Предполагается, что они могут являться маркерами эндотелиального повреждения или отражать наличие вос-

палительных изменений в сосудистой стенке, тем самым выступая в качестве лабораторного критерия активности васкулита.

В настоящее время доказано, что аФЛ выявляются практически при всех формах васкулитов. Кроме того, они встречаются и при другой сосудистой патологии (атеросклероз, синдром Снеддона) [Е.Л.Насонов и соавт.,1995].

Патогенетическое действие аКЛ может реализовываться на разных уровнях: прямое повреждение эндотелия, антителозависимая активация тромбоцитов, подавление активности эндогенных антикоагулянтов (тромбомодулин, белок С, антитромбин III, прекалликреин, простациклин) [L.O.Carreras et al., 1981; R.K.Silver et al., 1991; J. D.Costing et al., 1992; L.W.Chamley et al., 1993; J. D.Oosting et al., 1993].

аФЛ-положительные сыворотки также стимулируют синтез клетками эндотелия фактора активации тромбоцитов [R. K. Silver et al., 1991].

Аффинно-очищенные антитела к β2-ГП1, изолированные из аФЛ-позитивных сывороток, in vitro индуцируя экспрессию ELAM-1 на мембране эндотелия, имитируют активность провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО-α), обладающих выраженной прокоагулянтной активностью [M.Introna et al., 1994; N. Del Papa et al., 1995].

Установлено, что моноклональные антитела к β2-ГП1 могут вызывать активацию и дегрануляцию нейтрофилов человека и усиливать их адгезию к монослою эндотелиальных клеток [J.Arvieux et al., 1994]. Этот эффект только частично обусловлен связыванием антител с Fcγ III рецепторами нейтрофилов.

Более подробно возможные патогенетические механизмы поражения сосудистой стенки на фоне гиперпродукции аФЛ будут представлены в главах 5 и 20.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ АЭКА, АНЦА И АФЛ ПРИ ВАСКУЛИТАХ

Взаимосвязь АЭКА и АНЦА

Как отмечалось выше, возможными мишенями для АЭКА могут служить два белковых антигена: ПР-3 и β2-ГП1, с которыми связываются с-АНЦА и аФЛ. Патогенетическое значение АНЦА при васкулитах также реализуется за счет их взаимодействия с нейтрофилами и/или ЭК, активированными провоспалительными цитокинами.

W.J.Mayet и соавт.(1993) с помощью иммуноблотинга и ла-

зерной сканирующей микроскопии установили, что ФНО-α, ИЛ-1 α/β и ИФ-γ способны увеличивать экспрессию ПР-3 на мембране эндотелиальных клеток. В дальнейшем ими у больных с гранулематозом Вегенера, МПА и другими васкулитами, ассоциирующимися с синтезом АНЦА, была показана способность антител к этому ферменту вызывать повреждение эндотелия, индуцируя развитие антителозависимой клеточной цитотоксичности [W.J.Mayet et al.,1994].

Несмотря на способность АНЦА связываться с поверхностными мембранными структурами эндотелия, результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что при некротизирующих васкулитах эти аутоантитела и АЭКА относятся к различным группам [G.Ferraro et al., 1990; C.O.S.Savage et al., 1991].

Так, H.Direskeneli и соавт. (1994) обнаружили АЭКА у 71% пациентов с васкулитами, причем более часто у больных, в сыворотках которых не выявлялись АНЦА.

C.Wang и соавт. (1993) показали, что АЭКА достоверно чаще встречаются при системных (38,9%), чем кожных (8,3%), васкулитах, причем только 1 из 7 больных с АЭКА был положителен по АНЦА.

Результаты наших исследований также подтверждают подобную закономерность [А.А.Баранов, 1998]. Так, среди 61 обследованного нами больного с системными васкулитами АЭКА наиболее часто встречались при артериите Такаясу (у 6 из 18 больных) и УП (у 4 из 11 больных), никогда не сочетаясь с наличием п-АНЦА, определяемых в НРИФ. Только у 1 пациента с УП эти АЭКА и АНЦА, выявляемые с помощью ИФА, одновременно присутствовали в сыворотке крови. При геморрагическом васкулите только у 1 из 3 АНЦА-позитивных больных имелась сочетанная гиперпродукция АЭКА.

Взаимосвязь АЭКА и аФЛ

Важной проблемой патогенеза васкулитов и СКВ является вопрос о взаимосвязи аФЛ и АЭКА, а также об участии последних в развитии АФС, при котором в основе большинства органных нарушений лежат своеобразные (тромботическая васкулопатия) патологические изменения в сосудистой стенке [З.С.Алекберова и соавт.,1995; Е.Л.Насонов и соавт.,1995; J.T.Lie, 1994].

При болезни Бехчета отмечена связь между развитием тромботических осложнений заболевания синтезом как аКЛ [R.G.Hull et al., 1984], так и АЭКА [A.O.Aydintug et al., 1993].

A.Filipowicz-Sosnowska и соавт. (1994) выявили аФЛ у 42% больных с ревматоидным васкулитом. У 11 и 15% этих больных имелись клинические признаки определенного и вероятного АФС. Ранее было показано, что АЭКА при РА встречаются преимущественно у этой категории больных [A.H.M.Heurkens et al., 1989].

Полагают, что аФЛ участвуют в развитии отдельных клинических проявлений классического УП [А.А.Баранов и соавт., 1992; L.Praderio et al.,1990; C. Perret et al., 1994; D.Norden et al.,1995; B. Dasgupta et al.,1997]. По нашим данным, у всех больных УП, имеющих АЭКА, в сыворотке крови одновременно присутствовали аКЛ и не выявлялись АНЦА -НРИФ [А.А.Баранов,1998]. В группе АЭКА-негативных больных аКЛ встречались только в 54,5% случаев, а п-АНЦА — у 27,3% пациентов.

S. Nityanand и соавт. (1997) обнаружили аКЛ и АЭКА соответственно у 53,3 и 36,7% больных с артериитом Такаясу. В 33% случаев в сыворотке крови присутствовали обе группы аутоантител. В активную фазу заболевания аКЛ встречались у 84,6% пациентов, а АЭКА — у 61,5%. В ремиссию частота их выявления была достоверно ниже (29,4 и 17,6%; $p<0,05$).

В наших исследованиях АЭКА были выявлены у 6 (33,3%) из 18, а аКЛ у 3 (15,4%) из 26 больных неспецифическим аортоартериитом. При этом аКЛ в двух случаях сочетались с наличием АЭКА. Однако, в отличие от предыдущих авторов, мы не выявили положительной взаимосвязи между аКЛ, АЭКА и активностью васкулита.

По данным литературы, при геморрагическом васкулите аКЛ обнаруживаются у 20% больных [I.Katayama et al., 1989]. У обследованных нами больных они встречались в 6 (40%) случаях, а АЭКА — у 3 (27,3%) пациентов. При этом васкулите только у одного человека наблюдалась сочетанная гиперпродукция обоих аутоантител. В отличие от АЭКА, IgG аКЛ и IgA аКЛ достоверно коррелировали с поражением почек.

При ОТА мы выявили аКЛ у 4 (13,3%) из 30 пациентов, что согласуется и с данными литературы [J.W.Olin et al., 1996]. АЭКА изолированно присутствовали в сыворотке только у 1 (5,8%) из 17 больных, клиническая картина которого не имела существенных особенностей.

В целом при большинстве форм системных васкулитов АЭКА, аКЛ и АНЦА представляют собой разные популяции аутоантител, обладающих различными патогенетическими свойствами. Однако при некоторых ангиитах они, по-видимому, действуют синергично, усиливая тем самым свой патогенный потенциал. Это прежде всего относится к к-АНЦА и АЭКА при гранулема-

тозе Вегенера, п-АНЦА и АЭКА при МПА, аКЛ и АЭКА при классическом УП, аКЛ и п-АНЦА при геморрагическом васкулите. При этом в кровотоке циркулируют и другие аутоантитела, наиболее часто IgM РФ и IgA РФ, которые также вовлечены в патогенез отдельных клинических синдромов васкулитов.

Клеточные иммунные механизмы

В настоящее время широко обсуждается роль клеточного иммунитета в патогенезе васкулитов (табл. 3.5).

Важные результаты, подтверждающие участие клеточных иммунных реакций в патогенезе системных васкулитов, получены при изучении Т-клеточного репертуара. При болезни Кавасаки на Т-лимфоцитах наблюдается гиперэкспрессия поликлональных Tvβ2 и Vβ8.1 генных сегментов [J.Abe et al., 1992; 1993], а при гранулематозе Вегенера и МПА — Vβ2 [U.Simpson et al.,1995]. Однако при динамическом исследовании больных с гранулематозом Вегенера показано, что появление различных типов ТКР на мембранах клеток наблюдается без какой-либо определенной связи с активностью болезни [R.Giscombe et al.,1995]. Предполагается также, что экспансия Т-лимфоцитов, несущих Vβ2 и Vβ8 доминанты, является отражением их стимуляции суперантигенами бактериальных токсинов.

Таблица 3.5

Участие клеточных иммунных реакций при системных васкулитах

Состав инфильтрата стенки сосуда	Заболевание
Активированные лимфоциты и макрофаги	Узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки, артериит Такаясу, гранулематоз Вегенера, гигантоклеточный артериит
Т-лимфоциты с Tvβ2-, Vβ8.1- и Vβ2-рецепторами	Болезнь Кавасаки, гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит
Цитотоксические γ/δ Т-лимфоциты Макрофаги и Т-лимфоциты, синтезирующие ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α и ИФ-γ	Артериит Такаясу Болезнь Кавасаки
Макрофаги и Т-лимфоциты, синтезирующие ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-α, ГМ КСФ, ТФР-β и ИФ-γ	Гигантоклеточный артериит
Макрофаги и Т-лимфоциты, синтезирующие ИЛ-1β, ФНО-α, ИФ-γ и неоптерин	Гранулематоз Вегенера

По данным иммуногистологических исследований, у больных системными васкулитами, в том числе УП [M.Cid et al.,1994], болезнью Кавасаки [M.Terai et al.,1990], ГКА [M.Cid et al.,1989], болезнью Такаясу [Y.Seko et al.,1994] и гранулематозом Вегенера [E.Brouwer et al., 1991; G.Gephardt et al., 1983; 1990; N.Rasmussen & J.Petersen,1993] в составе клеточного инфильтрата преобладают Т-лимфоциты и макрофаги. При ГКА и УП в него также входят и дендритные клетки, экспрессирующие антигены II класса ГКГ, которые способны презентировать антиген Т-лимфоцитам [M.Cid et al.,1989; M.Cid et al.,1994].

Механизмы, лежащие в основе клеточной деструкции, опосредуемой Т-лимфоцитами, неодинаковы при различных формах системных васкулитов. Например, цитотоксические Т-лимфоциты могут повреждать клетки сосудистого эндотелия, распознавая аллогенные антигены ГКГ, присутствующие на их мембране. Этот механизм имеет особое значение при васкулите, развивающемся на фоне отторжения трансплантата. Кроме того, по данным экспериментальных исследований, CD8+Т-лимфоциты, распознающие гетерологичные антигены I класса ГКГ, принимают участие в повреждении сосудистой стенки у животных с гранулематозным артериитом, индуцированным переносом чужеродных генов ГКГ в стенку их артерий [E.Nabel et al.,1992].

Цитотоксические лимфоциты (γ/δ Т-лимфоциты), секретирующие перфорин, выявлены в артериальной стенке при болезни Такаясу [Y.Seko et al.,1994]. Интересно, что в зонах, инфильтрированных ими, отмечается появление стрессорного белка (sp65).

Таким образом, поражение сосудистой стенки при некоторых формах системных васкулитов может быть связано как с рестриктированной по классу I ГКГ цитотоксичностью, опосредуемой CD8-лимфоцитами, несущими α/β-рецепторы, так и γ/δ-лимфоцитами, распознающими стрессорные белки.

Наличие определенных типов Vβ генных сегментов было обнаружено на небольшой части клонированных CD4+Т-лимфоцитов, полученных из стенки височной артерии у больных ГКА. Предполагается, что это связано с местной клональной пролиферацией субпопуляции Т-лимфоцитов, имеющей особый тип Т-клеточных рецепторов, отсутствующий на циркулирующих в кровотоке клетках. Этот феномен, по-видимому, отражает процесс локального распознавания антигена, присутствующего в стенке сосуда и, по-видимому, играющего важную роль в патогенезе данного васкулита [C.Weyand et al.,1994].

В последнее время обсуждается роль ПР-3 в инициировании не только гуморальных, но и клеточных иммунных реакций при

системных васкулитах. Предполагают, что этот фермент, высвобождающийся в процессе активации нейтрофилов, может связываться с анионными компонентами базальной мембраны клубочков почки и специфически распознаваться Т-лимфоцитами [C.Kallenberg et al.,1991]. Действительно, у больных гранулематозом Вегенера наблюдается усиление пролиферативного ответа лимфоцитов при их стимуляции ПР-3 по сравнению с донорами [E.Brouwer et al.,1994].

К важным признакам активациии клеточного иммунитета при системных васкулитах относится увеличение синтеза цитокинов различными клетками. При этих заболеваниях обнаружена гиперэкспрессия гена ФНО-α в мононуклеарах [Y.Deguchi & N.Shibata, 1990]. При УП отмечено увеличение концентрации ИФ-α, ИЛ-2, в меньшей степени ФНО-α, ИЛ-1 и снижение их концентрации на фоне лечения [G.Grau et al., 1989]. Высокие уровни ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-6 и ИФ-γ обнаружены в острую фазу болезни Кавасаки [D.Leung et al.,1991; S.Nonoyama et al.,1991], а ФНО-α и ИЛ-6 при ГКА [N.Roche et al.,1993]. При гранулематозе Вегенера и МПА с помощью цепной полимеразной реакции и in situ гибридизации выявлена локальная продукция ИЛ-1β и ФНО-α в поврежденной ткани почек [I.Noronha et al.,1993].

Особенно выраженная гиперэкспрессия цитокинов и факторов роста, включая ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, ГМ-КСФ, ТФР-β, ИФ-γ, обнаружена в стенках пораженных артерий у больных с ГКА [A.Wagner et al.,1994; C.Weyand et al.,1994].

В недавних исследованиях показано, что клоны Т-лимфоцитов, изолированные из бронхоальвеолярного лаважа и крови больных гранулематозом Вегенера, по сравнению с нормой продуцируют избыточное количество ИФ-γ. В то же время при СКВ увеличен синтез ИЛ-4 [E.Csernok et al.,1996]. Эти данные свидетельствуют о том, что при гранулематозе Вегенера (в отличие от СКВ) преобладает Th1-тип синтеза цитокинов над Th2-типом иммунного ответа. Сходные результаты получены и при ГКА [C.Weyand et al., 1997].

Наряду с цитокинами характерным лабораторным показателем активации клеточного иммунитета при заболеваниях человека является увеличение концентрации в биологических жидкостях неоптерина.

Неоптерин (6-D-эритро-1′,2′,3′-тригидроксипропилптерин) — низкомолекулярное вещество (мол. масса 253 д), промежуточный продукт метаболизма гуанозин-трифосфата. Его синтез в основном происходит в макрофагах под действием ИФ-γ, вырабатываемого Т-лимфоцитами в процессе их активации [C. Huber et al.,1984; D.Wachter et al., 1989] (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Медиаторы, влияющие на синтез неоптерина моноцитами и эндотелиальными клетками
(T.Seki et al.,1996)

Медиатор	Моноциты	Эндотелиальные клетки
ИФ-α	+	++
ИФ-γ	+++	+++
ЛПС	++	?
ФНО-α	?	+ (в сочетании с ИФ-γ)
ИЛ-1	–	–
ИЛ-2	–	–
ИЛ-6	–	–
ГМ-КСФ	–	?

Наряду с моноцитами и макрофагами, В-лимфоциты, и особенно ЭК, также продуцируют неоптерин при их стимуляции ИФ-γ [S. Andert et al.,1992]. Установлено, что и ФНО-α стимулирует его выработку в культуре нефракционированных периферических мононуклеарных клеток [D.Henderson et al., 1991]. Особенно мощным индуктором синтеза этого вещества являются ЛПС.

Функции, выполняемые неоптерином в организме человека, до конца неясны. Существование специфической регуляции его продукции свидетельствует о важной роли этого вещества в иммунном ответе. Показано, что добавление неоптерина в культуру моноцитов, обработанных ЛПС, in vitro приводит к усилению высвобождения ФНО-α [M.Barar et al.,1991]. Неоптерин способен усиливать клеточную цитотоксичность, опосредованную свободными радикалами кислорода [C.Murr et al.,1994; G.Weiss et al.,1993]. Последние играют важную роль в повреждении ЭК и индукции их апоптоза [C.Nathan et al.,1986].

Патология эндотелия

МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ

Увеличение экспрессии молекул адгезии, соответствующих лейкоцитарных лигандов или их появление на мембранах клеток имеет определенное патогенетическое значение в развитии

системных васкулитов. Особенно важен этот процесс на этапе воспалительной инфильтрации сосудистой стенки.

Как уже отмечалось, появление молекул адгезии на мембранах ЭК может происходить под воздействием АНЦА и АЭКА. Этот феномен имеет важное значение в иммунокомплексном и комплементзависимом повреждении сосудистой стенки [L.Argenbring & R.Barton,1992; M.Mulligan et al.,1992; H.Bredy,1994]. Продукты активации комплемента, например C1q, также индуцируют экспрессию Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 в культуре ЭК [C.Lozada et al.,1994]. Примечательно, что эстрогены, участвующие в патогенезе аутоиммунных ревматических заболеваний, а также некоторых форм васкулитов (артериит Такаясу), потенцируют ФНО-α-зависимую гиперэкспрессию молекул адгезии на эндотелии сосудов [M.Cid et al.,1994]. О важной роли молекул адгезии в развитии повреждения тканей свидетельствует тот факт, что моноклональные антитела, блокирующие взаимодействие CD18/ICAM-1, снижают интенсивность поражения почек у животных с гломерулонефритом, ассоциированным антителами к миелопероксидазе [A.Muller Kobold et al.,1995].

Однако изучению клинического и патогенетического значения молекул адгезии при системных васкулитах пока посвящено сравнительно мало исследований.

J.Bradley и соавт.(1994), исследуя биоптаты кожи от больных различными кожными и системными васкулитами, обнаружили наличие ICAM-1 и VCAM-1 на ЭК пораженных сосудов, особенно в зонах инфильтрации мононуклеарами. Появление Е-селектина на мембране эндотелия коррелировало с присутствием гранулоцитарных инфильтратов. Сходные данные по ICAM-1 и Е-селектину получены при исследовании сосудов кожи при болезни Кавасаки [D.Leung et al.,1990]. Интересно, что введение ВВИГ этим больным приводило к снижению количества этих молекул на поверхности эндотелия.

Повышение количества ICAM-1 в эндотелии сосудов, кровоснабжающих мышечные и нервные клетки, обнаружено у больных классическим УП и васкулитами при аутоиммунных ревматических заболеваниях [P.Panegyres et al.,1991]. По данным S.Wawryk и соавт. (1991), у большинства больных с ГКА отмечается гиперэкспрессия ICAM-1 в стенке пораженной артерии, а также в миофибробластах интимы и гладкомышечных клеток.

У больных с гранулематозом Вегенера выявлено увеличение числа молекул ICAM-1, LFA-3 и маркеров активации (CD25 и HLA-DR) и клеток-памяти (CD29) на лимфоцитах перифери-

ческой крови [J.Gutfleisch et al.,1993]. Подобный феномен обнаружен и при других АНЦА-положительных васкулитах, а также при хронической бактериальной инфекции. Следовательно, появление этих мембранных молекул отражает неспецифическую активацию иммунитета на фоне воспаления. В то же время данные экспериментальных исследований указывают, что ФНО-индуцированная гиперэкспрессия β2-интегрина на лейкоцитах является важным механизмом, обеспечивающим дополнительную активацию нейтрофилов при воспалительных заболеваниях сосудов [D.Reumaux et al., 1995].

При системных васкулитах имеются доказательства нарушения взаимодействия между лейкоцитами и эндотелием. A.Gorski и соавт.(1993) обнаружили увеличение прилипания к коллагену типа I и фибронектину Т-лимфоцитов, полученных от больных гранулематозом Вегенера и артериитом Такаясу, но не от РА.

В целом при отдельных нозологических формах системных васкулитов наблюдается различный тип экспрессии молекул адгезии на мембранах лейкоцитов и ЭК. Клиническое и патогенетическое значение этого феномена требует дальнейшего изучения.

ОКИСЬ АЗОТА

В патогенезе воспалительных поражений сосудов большой интерес представляет изучение роли окиси азота (NO). Впервые это вещество было идентифицированно как «эндотелиальный фактор релаксации». Оно представляет собой неорганический газообразный свободный радикал азота (*N=O). Последний образуется из аргинина под действием синтетазы NO в различных клетках организма человека. Существует несколько изомеров NO, основными из которых являются «постоянная» и «индуцируемая» формы. Эндотелий, макрофаги, нейтрофилы, гепатоциты, хондроциты, синовиоциты и нейрональные клетки, как правило, синтезируют последнюю его форму.

Установлено, что NO обладает многообразной биологической активностью: участвует в регуляции функции тромбоцитов, нейротрансмиссии, проявляет токсическую активность в отношении внутриклеточных микроорганизмов и др. Ниже суммированы некоторые эффекты NO, не только имеющие важное значение для нормального кровотока, но и способствующие повреждению органов или тканей при заболеваниях человека [S.Moncada & E.Higgs, 1995].

- Вазодилатация, снижение артериального давления
- Повреждение тканей
- Ингибиция синтеза тромбоксана и лейкотриена В
- Ингибиция синтеза ИЛ-6
- Ингибиция адгезии лейкоцитов к эндотелию

Так, фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы является ослабление ответа сосудистой стенки на вазодилататоры, продуцируемые эндотелием, в частности NO. Показано, что бактериальный эндотоксин и ФНО-α способны ингибировать агонистстимулированное высвобождение этого вещества из ЭК [P.Wang et al., 1994; P.Myers et al.,1994; K.Bhagat et al.,1996].

С другой стороны, NO, будучи сильным вазодилататором, принимает участие в развитии таких классических признаков воспаления, как покраснение, локальная гипертермия и отек. Установлено, что на фоне инфекции и воспаления дилатация сосудов связана с образованием NO и простаноидов. Это происходит за счет активации «индуцированной» изоформы синтетазы NO и циклооксигеназы, которые экспрессируются в ЭК при их стимуляции цитокинами. В присутствии O_{2^-} (супероксиданион) образуется другая форма NO — $ONOO^-$ (пероксинитрит), обладающая токсической активностью. У здоровых добровольцев наблюдается нарушение зависимой от эндотелия вазодилатации даже после кратковременной экспозиции эндотоксина. Показано, что ГК, НПВП и антиоксиданты блокируют этот процесс.

Описаны также и антивоспалительные эффекты NO. Это вещество подавляет адгезию нейтрофилов к эндотелию, конкурируя с CD11/CD18 или выступая в роли скавенджера супероксидных радикалов. NO ингибирует синтез $ПГЕ_2$, тромбоксана, ИЛ-6 и продукцию супероксидных радикалов нейтрофилами. Обнаружены и анальгетические его свойства. Полагают, что NO, обладая рядом протективных свойств в остром воспалении, стимулирует тканевое повреждение в его хроническую фазу [M.Stefanovic-Racic et al., 1993].

ЭНДОТЕЛИНЫ

Эндотелины — низкомолекулярные пептиды, синтезирующиеся главным образом эндотелиальными клетками. Они относятся к числу наиболее мощных вазоконстрикторов и играют важную

роль в регуляции кровотока, особенно в микрососудах [Е.А. Жарова и соавт.,1990; S.Brain et al.,1988].

Известно, что при системных васкулитах вазоспазм и снижение тканевой перфузии — наиболее характерные патологические нарушения в системе микроциркуляции [Н.Е.Ярыгин и соавт.,1980].

Увеличение синтеза эндотелинов отмечено при ряде сосудистых заболеваний человека: острый инфаркт миокарда, кардиогенный шок, легочная гипертензия, гипертоническая болезнь, субарахноидальное кровоизлияние, ДВС-синдром, ССД, СКВ, болезнь Рейно, острая и хроническая почечная недостаточность.

Продукция эндотелинов, которые выступают в роли функциональных антагонистов NO, стимулируется тромбином, ТФР-β, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α [M.Kahaleh & P.-S. Fan, 1997]. Уровень их экскреции с мочой рассматривается как чувствительный маркер поражения почек. У больных с воспалительными артритами отмечено увеличение концентрации эндотелина в синовиальной жидкости [N.Miyasaka et al.,1992]. Изучается связь между продукцией этих пептидов и цитокинов при системных ревматических заболеваниях [B.Battistini et al.,1993].

Полагают,что нарушение баланса между синтезом NO и эндотелина приводит к нарушению регуляции сосудистого тонуса. Возможно, что этот процесс лежит в основе увеличения риска развития сосудистых катастроф (инсульт, инфаркт миокарда) на фоне хронической инфекции или воспаления [P.Vallance et al., 1997].

АНГИОГЕНЕЗ

Образование новых сосудов (ангиогенез) является одним из важнейших процессов в организме человека. Он обеспечивает заживление ран, инвазию трофобласта, прогрессирование опухолевого роста, развитие острого и хронического воспаления [J.Folkman & M.Klagsbrun, 1987].

Ангиогенез протекает в несколько последовательных этапов. В начале его происходит разрушение базальной мембраны и миграция ЭК предсуществующих сосудов по направлению к ангиогенным стимулам. Затем наблюдается пролиферация и дифференцировка эндотелия, которые заканчиваются образованием новой базальной мембраны и формированием капилляров, реже других микрососудов. Полагают, что этот процесс улучшает доставку воспалительных клеток (моноцитов, нейтрофилов) в очаг повреждения тканей.

Патогенетическое значение ангиогенеза при системных васкулитах изучено недостаточно полно. Имеются данные о том, что при ГКА процесс разрушения внутренней базальной мембраны крупных сосудов (височная артерия) сопровождается образованием новых капилляров, экспрессирующих на своей поверхности ФВ:Аг. Сходные морфологические изменения выявлены и при артериите Такаясу.

По мнению M.C.Cid и соавт. (1993), гаптоглобин 2.2 может рассматриваться в качестве одного из факторов ангиогенеза при воспалительных изменениях в сосудах. Авторами при обследовании группы больных с системными васкулитами (28 с гранулематозом Вегенера, 6 с ГКА, и 4 с артериитом Такаясу) установлено, что уровень этого вещества был наиболее высоким при гранулематозе Вегенера. При этом заболевании он коррелировал как с активностью воспалительного процесса, так и со степенью ангиогенеза. Ангиогенная активность сыворотки больных оставалась достаточно высокой и в период клинически неактивной фазы заболевания, постепенно снижаясь к моменту полной его ремиссии. Более того, при исследовании iv vitro и in vivo гаптоглобин стимулировал дифференцировку ЭК зависимым от дозы образом. Примечательно, что эта активность подавлялась при преинкубации сыворотки с IgG антителами к гаптоглобину.

В опытах in vitro установлено, что ангиогенный эффект гаптоглобина появляется при концентрации 2 мг/мл, что соответствует его содержанию в сыворотке крови. При этом гаптоглобин 2.2 обладает более выраженной ангиогенной активностью, чем другие (1.1) его фракции. Показано, что 40 мкг этого вещества вызывают сходные ангиогенные эффекты, что и 2 — 4 нг фактора роста фибробластов.

Эти данные дают основание предполагать, что при васкулитах повышение уровня гаптоглобина может быть связано с процессом репарации тканей или обусловлено компенсаторными механизмами формирования коллатералей при ишемии органов. Между тем, поскольку антитела к гаптоглобину ингибируют только часть ангиогенной активности сыворотки крови, развитие этого процесса может происходить и при участии других факторов.

В настоящее время известно много ангиогенных факторов. Большинство из них вырабатываются активированными Т-клетками и относятся к цитокинам. Наболее мощными являются гепаринсвязывающие факторы роста. В регуляции ангиогенеза принимают также участие и растворимые молекулы адгезии [V.Lindner et al., 1989; J.Pober & R.Cotran, 1990; R.Madhok et al., 1991].

НАРУШЕНИЕ АПОПТОЗА ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Как уже отмечалось, апоптоз рассматривается как активный процесс гибели клеток, который морфологически отличается от некроза. Он встречается как в норме, так и на фоне разнообразных патологических процессов. Полагают, что нарушение этого процесса вносит существенный вклад не только в развитие аутоиммунных болезней, но и играет важную роль в патогенезе сосудистых заболеваний человека (атеросклероз, АФС, системные васкулиты и др.) [J.Kocks et al., 1995; J.Isner et al., 1995; D.Han et al., 1995].

Ряд веществ, играющих ключевые роли в развитии воспалительных и аутоиммунных реакций, также вызывают апоптоз эндотелия сосудов. Показано, что введение ЛПС экспериментальным животным приводит к массивной гибели ЭК аорты [G.Hansson et al., 1985]. Сходный эффект оказывают и другие факторы, включая ФНО-α, ионизирующее излучение, супероксидные радикалы и др.

Важное значение придается нарушению процесса апоптоза ЭК в формировании тромботического состояния. Известно, что фундаментальная черта клеточного апоптоза — асимметрия фосфолипидной мембраны с экспонированием на ее внешней поверхности фосфатидилсерина (ФС) [V.Fadok et al., 1992; S.Martin et al.,1995]. Этот феномен рассматривается как самое раннее проявление апоптоза, предшествующее фрагментации ДНК и нарушению целостности мембраны клетки [S.Martin et al.,1995].

Известно, что при активации тромбоцитов экспонирование ФС приводит к запуску свертывания крови [A.De Agostini et al., 1990; P.Thiagarajan et al., 1991; W.Dittman, 1991]. Отрицательно заряженные фосфолипиды принимают участие в фактор VIII- и IXa-зависимой активации фактора X на ЭК. Аннексин V полностью ингибирует эту реакцию [I. van Hede et al., 1995]. Подвергнутые апоптозу ЭК способны увеличивать скорость активации фактора X. При этом на их поверхности появляется ФС [T.Bombeli et al., 1997]. Подобным образом происходит увеличение числа молекул анионных фосфолипидов на мембране моноцитов, которое сопровождается увеличением активности протромбиназного комплекса [K.Aupeix et al., 1996].

По данным ряда авторов, эндоксинстимулированные ЭК и тканевые факторы, продуцирующиеся моноцитами в процессе развития апоптоза этих клеток, обладают прокоагулянтной активностью [K.Aupeix et al., 1996; E.Greeno et al., 1996]. Важно отметить, что провоспалительные цитокины, эндотоксины, гипоксия, гомоцистеинемия подавляют активность тромбомодули-

на и гепарансульфата на поверхности эндотелия. В то же время они индуцируют апоптоз ЭК [G.Hansson et al., 1985; T.Buchman et al., 1993; V.Polunovsky et al., 1994].

Все это свидетельствует о том, что нарушение нормальных механизмов апоптоза ЭК может иметь важное значение в развитии нарушений свертывания крови у больных системными васкулитами, атеросклеротическим поражением сосудов и особенно АФС [L.Casciola-Rosen et al., 1996; R.Zwaal & A.Schroit, 1997].

В недавних исследованиях было показано, что плазма от больных с тромботической тромбоцитопенической пурпурой и гемолитико-уремическим синдромом вызывает апоптоз клеток микрососудистого эндотелия, полученных из кожи, почек и мозга [J.Laurence et al.,1996; D. Mitra et al.,1997]. Данный феномен сопровождался появлением на их мембране Fas (CD95) — молекулы, ассоциированной с апоптозом. Напротив, в ЭК легочных и печеночных микрососудов не наблюдалось подобных изменений. Эти данные позволяют обсуждать причины редкого поражения сосудов почек и легких при этих состояниях, а возможно и при некоторых формах васкулитов и АФС.

НАРУШЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ АКТИВНОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

В норме сосудистый эндотелий обладает мощной антикоагулянтной активностью. Подавление процесса свертывания крови происходит за счет нескольких механизмов.

- **Благодаря наличию на его поверхности:**
  тромбомодулина и белка S, способствующих активации белка С [C.Esmon, 1995];
  гепарансульфата, который через активацию антитромбина III ускоряет образование тромбина [M.Bourin & Lindahl, 1993]
- **За счет синтеза:**
  ингибиторов тканевых факторов, блокирующих образование комплекса тканевой фактор — VIIa-Xa [G.Broze, 1992];
  аннексина V, предотвращающего связывания факторов свертывания [I. van Heerde et al., 1995];
  тканевого активатора плазминогена

Под влиянием разнообразных воздействий, включающих провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ФНО-α), ЛПС, атерогенные субстанции (ЛП(а), гомоцистеин), гипоксию, гипертермию, инфекции, аутоантитела и ИК, ЭК быстро теряют свой антикоагу-

лянтный потенциал и переходят в протромботическое состояние (рис. 3.1).

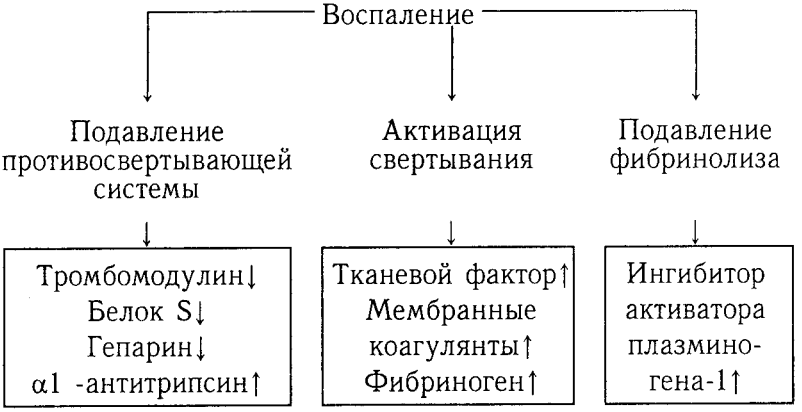


Рис. 3.1. Связь между воспалением и гиперкоагуляцией

Изменение при активации или апоптозе функциональных свойств ЭК, нарушение целостности эндотелиального слоя и связанные с ними тромботические и/или окклюзионные изменения в сосудах имеют большое значение в патогенезе отдельных клинических синдромов (нефрит), а также некоторых форм системных васкулитов (геморрагическиай васкулит, артериит Такаясу, ГКА, болезнь Кавасаки и др.).

Так, по данным J.D.Costing и соавт. (1992), при СКВ мишенью для аФЛ могут являться отдельные компоненты коагуляционного каскада, такие, как белок С и белок S, экспрессирующиеся на мембране эндотелия. Антитела к фосфолипидам, как и а-нДНК, могут перекрестно связываться с отрицательно заряженными эпитопами гликозаминогликана, являющегося основным компонентом нетромбогенного выстилающего слоя сосудистого эндотелия, и ингибировать гепаринзависимую активацию антитромбина III [L.W.Chamley et. al., 1993].

Низкая концентрации в плазме крови общего белка S обнаружена у больных с артериитом Такаясу, лейкоцитокластическим и геморрагическим васкулитами [А.А.Баранов и соавт., 1996; K.V.Salojin et al.,1996]. В активную фазу системных васкулитов отмечается снижение выработки эндотелием тканевого активатора плазминогена [J.M.Jordan et al., 1987; H.Awada et al., 1988].

В то же время ЭК начинают синтезировать ряд прокоагулянтных субстанций. К ним относятся тканевые факторы, фактор V, ФАТ, ФВ, ингибитор тканевого активатора плазминогена [G.Rodgers, 1988; R. K. Silver et al.,1991; R.Nachman, 1992; D.Martin et al., 1995]. Эти вещества также принимают участие в патогенезе васкулитов.

ИНГИБИТОР ТКАНЕВОГО АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА

Нарушение антикоагулянтной активности ЭК при васкулитах также может быть опосредовано через нарушение процесса фибринолиза.

Известно, что в норме разрушение фибрина происходит при участии протеолитического фермента — плазмина, который в свою очередь получается из плазминогена под воздействием урокиназы или тканевого активатора плазминогена. Тканевой активатор плазминогена наиболее важен для этого процесса. Он вырабатывается в ЭК и высвобождается из них в кровоток. Его дальнейший метаболизм происходит по трем направлениям. Так, одна часть тканевого активатора плазминогена подвергается разрушению в клетках печени, другая соединяется с депозитами фибрина и активирует плазминоген, а третья необратимо инактивируется его ингибитором. При высокой концентрации последнего вещества в плазме крови быстрой (менее чем за 1') инактивации подвергается большое количество циркулирующего тканевого активатора плазминогена.

Как отмечалось выше, при системных васкулитах на фоне высокой активности воспалительного процесса в плазме крови выявляется низкий уровень тканевого активатора плазминогена. В некоторых случаях это происходит на фоне увеличения синтеза эндотелием его ингибитора [H.Awada et al., 1988; E. Norborg et al.,1991; A.Uddhammar et al.,1992]. Причем данные нарушения регистрируются в течение длительного периода времени даже у клинически неактивных больных [A.Uddhammar et al.,1992].

ФАКТОР ФОН ВИЛЛЕБРАНДА И АНТИГЕН ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА

Многими исследователями при системных васкулитах отмечено увеличение концентрации в сыворотке крови ФВ и ФВ:Аг [А.А.Баранов и соавт., 1993; A.D.Woolf et al., 1987; B.Bliel et al.,

1991; A.D.Blann,1993]. Однако в настоящее время неясно, имеет ли этот феномен какое-либо патогенетическое значение, или он отражает лишь степень выраженности эндотелиальной дисфункции при этих заболеваниях.

Участие ФВ в развитии системных васкулитов и сосудистой патологии при диффузных заболеваниях соединительной ткани, по-видимому, непосредственно связано с его биологической ролью в организме человека. Известно, что ФВ участвует в адгезии тромбоцитов к субэндотелию в зоне сосудистого повреждения. Он обеспечивает связь между мембранными гликопротеинами неактивированных (GPIb-IX) тромбоцитов и субэндотелиальными молекулами (коллаген типа I и III и гепарансульфат); взаимодействуя с GPIIb/IIIa рецепторами, усиливает агрегацию тромбоцитов, а также способствует активации фактора VIII тромбином [Z.M.Ruggeri & T.S.Zimmerman, 1987; Z.Ruggeri & J.Ware, 1992].

В плазме ФВ:Аг в основном представлен пулом, синтезированным эндотелием, который в норме циркулирует в виде мультимеров, однако наряду с ним встречается и незначительное количество необычно больших форм этого гликопротеида. Последние обладают способностью более эффективно связываться с рецепторами тромбоцитов (GPIb-IX, GPIIb-IIIa). В плазме также присутствуют субстанции, которые расщепляют большие формы ФВ:Аг до маленьких, не действуя, однако, на его фракцию, находящуюся в субэндотелии [J.A.Frangos et al., 1989].

Полагают, что при постоянной выработке клетками эндотелия ФВ:Аг имеет нормальную структуру [R.Bolli et al., 1988]. Стимуляция эндотелия (окислительный стресс, механическая травма, гистамин, мембраноатакующий комплекс комплемента и др.) сопровождается как усилением синтеза этого гликопротеида, так и его высвобождением из компонентов цитоплазмы эндотелия (тельца Weibel — Palade). В последних хранятся мультимеры ФВ:Аг, обладающие высокой функциональной активностью в отношении связывания с мембранными рецепторами неактивированных тромбоцитов и адгезии последних к субэндотелию [A.J.Farrell et al., 1992].

Усиление выработки ФВ:Аг отмечено при инфекциях, стимуляции ЭК эндотоксином и провоспалительными цитокинами ИЛ-1, ИФ-γ, ФНО-α [J.C.Giddings & L.Shall, 1987; B.E.Pottinger et al., 1989; E.M.Paleolog et al.,1990; A.Almenar-Queralt et al., 1995]. Высокая концентрация ФВ:Аг обнаружена у больных гранулематозом Вегенера и ГКА, имеющих сопутствующие инфекции [Т.В.Бекетова и соавт.,1996; M.C.Cid et al.,1996]. Способностью индуцировать его продукцию в культуре эндотелия

обладают фракции IgG, выделенные из сывороток больных АФС [N.J.Lindsey et al.,1994] или содержащие а-нДНК с активностью АЭКА [K.N.Lai et al., 1996].

Возможное участие ФВ:Аг в развитии системных васкулитов находит свое объяснение на примере гемолитико-уремического синдрома и ТТП, при которых увеличение в сыворотке крови макромолекулярной формы этого гликопротеида рассматривается в качестве одного из основных патогенетических механизмов данных заболеваний [J.L.Moake & P.D.McPherson.,1989; R.S.Heyderman et al.,1994; J.L.Moake, 1994]. При системных васкулитах также обнаружена продукция эндотелием подобных субстанций [A.D.Woolf et al.,1987; P.E.Rose et al.,1990].

Известно, что основные морфологические изменения при ТТП и гемолитико-уремическом синдроме характеризуются тромботической васкулопатией [P.Ruggenenti & G.Remuzzi,1996]. Наблюдаются сегментарные окклюзии артериол, капилляров и венул гиалиновыми тромбами. Наиболее выраженные изменения отмечаются в головном мозге, почках, сердце, селезенке. На ранних стадиях заболевания тромбы в артериолах и капиллярах состоят преимущественно из тромбоцитов, без периваскулярной инфильтрации, в которых при иммуногистохимическом анализе обнаруживается большое количество ФВ:Аг и немного фибриногена или фибрина [Y.Asada et al., 1985].

При первичном и вторичном АФС в почках наблюдаются сходные изменения [З.С.Алекберова и соавт.,1995; Н.Л.Козловская и соавт.,1995; Е.Л.Насонов и соавт.,1995; M.A.Byron et al., 1987], а у больных СКВ описаны гломерулярные тромбы и депозиция фибрина при нефрите [K.S.Kant et al.,1981]. Кроме того, при этом заболевании высокий уровень ФВ:Аг в сыворотке крови четко ассоциируется с поражением почек.

Подобная клинико-лабораторная взаимосвязь прослеживается и при некоторых формах васкулитов (гранулематоз Вегенера, УП, геморрагический васкулит) [А.А.Баранов и соавт., 1993]. Не исключается, что в этих случаях изменения в микрососудах почек могут быть опосредованы через механизмы, сходные с таковыми при гемолитико-уремическом синдроме и ТТП.

В последнее время на мембранах молодых эритроцитов открыты рецепторы, подобные тромбоцитарным, с которыми могут взаимодействовать мультиформы ФВ. Подобные структуры обнаружены и на мембранах эндотелия [T.M.Wick et al., 1993]. Таким образом, ретикулоциты и другие юные формы эритроцитов могут прикрепляться к ЭК через мультимеры ФВ, а затем участвовать в тромбообразовании.

Создается впечатление, что при определенном круге патоло-

гических состояний повышенный уровень ФВ:Аг может рассматриваться не только как маркер тяжелого поражения сосудов кожи и почек, но и принимать активное участие в их развитии.

Возможно, что поступление в кровоток избыточного количества аномальных форм ФВ:Аг, способных более эффективно связываться с мембранными рецепторами тромбоцитов, эритроцитов, и формирование затем тромбов в микрососудах усиливают уже имеющиеся при некоторых системных васкулитах нарушения реологии крови (криоглобулины, ЦИК) и способствуют дальнейшему прогрессированию ишемических изменений в тканях.

Важно отметить, что при системных васкулитах, а также при СКВ в активную фазу болезни высокий уровень ФВ:Аг нередко сочетается с нарушением фибринолитической активности плазмы крови [M.A.Byron et al., 1987; J.M.Jordan et al., 1987; T.K.Nilson et al.,1989; E.Norborg et al.,1991].

Другие аспекты патогенеза васкулитов

Известно, что эффекторные механизмы иммунного ответа не являются специфичными и при нарушении его физиологической регуляции они способны вызывать локальное или системное повреждение сосудов [A.K.Abbas et al., 1991]. Их реализация происходит за счет привлечения в очаг воспаления различных клеток, в первую очередь нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, активации тромбоцитов и ЭК. Регуляция сосудистых и клеточных воспалительных реакций осуществляется большим числом биологически активных веществ.

НЕЙТРОФИЛЫ

Нейтрофилам придают важное значение в развитии тканевой деструкции при остром и хроническом воспалении [H.L.Malech & J.I.Gallin,1987]. Его развитие, независимо от причины и локализации, определяется способностью полиморфно-ядерных лейкоцитов вырабатывать широкий спектр биологически активных молекул, разрушающих нормальные клетки и соединительную ткань.

На мембране нейтрофилов находятся рецепторы (C3b (CR1), iC3b (CR3; Mac-1 или CD11b/CD18), C5a), с которыми связываются компоненты комплемента, а также иммуноглобулины (Fc).

ИК и активированные компоненты комплемента, взаимодействуя с ними, индуцируют секрецию нейтрофилами воспалительных медиаторов, вызывающих тканевое повреждение. CR1 и CR3 молекулы принимают участие в процессе опсонизации бактерий. Кроме того, CR3 выступает в качестве молекулы адгезии, определяющей прилипание нейтрофилов к эндотелию и другим нейтрофилам.

Адгезия активированных нейтрофилов к сосудистому эндотелию является одним из начальных этапов воспалительного процесса.

Нейтрофилы образуют не менее пяти субстанций, которые принимают участие в развитии воспаления и выступают в качестве медиаторов тканевого повреждения [R.I.Lehner и соавт.1988]. Роль этих веществ заключается в первую очередь в защите организма от патогенных воздействий. Однако, поскольку сами нейтрофилы не обладают способностью к дифференцировке чужеродных и собственных клеток-мишеней, а их специфическая активность зависит от действия других компонентов иммунной системы (антитела, комплемент, цитокины и др.), в случае ошибочного распознавания нормальных тканей как чужеродных активация нейтрофилов вызовет повреждение собственных клеток.

Ниже перечислены секреторные продукты нейтрофилов, которые вовлечены в различные звенья патогенеза васкулитов:

- Протеиназы (ПР-3, миелопероксидаза, эластаза и др.)
- Активированные формы кислорода
- Окись азота
- Цитокины
- Антагонисты цитокинов
- Растворимые цитокиновые рецепторы
- Эйкозаноиды
- Катионные белки
- Фактор активации тромбоцитов

При системных васкулитах на фоне высокой концентрации ЦИК обнаружено угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов [Н.П.Шилкина и соавт.,1991]. Этот феномен, возможно, лежит в основе нарушения клиренса ЦИК и их персистенции в кровотоке при этих заболеваниях. Снижение поглотительной функции полиморфно-ядерных лейкоцитов при васкулитах происходит на фоне значительного повышения в них активности кислородзависимого метаболизма [В.Л.Крылов, 1992]. При этом, вероятно, изменяется не только интенсивность выработки активных форм кислорода, но и направленность их высвобожде-

ния [А.С.Полтырев,1993]. Показано, что в условиях гиперпродукции ЦИК выброс кислородных радикалов происходит преимущественно во внеклеточное пространство [В.А.Романов и соавт.,1991].

Нейтрофилы больных васкулитами способны генерировать кислородные радикалы при их активации как через Fc-, так и лектинзависимые рецепторы [В.Л.Крылов, 1992]. Воздействие на последние могут оказывать не только инфекционные, но и неспецифические агенты. Стимуляцию нейтрофилов при системных васкулитах могут вызывать ЦИК, аутоантитела (АНЦА), цитокины, инфекционные агенты, продукты дезорганизации соединительной ткани и другие вещества.

В ряде случаев не исключается возможность непосредственного модулирующего влияния аутоантител на функциональную активность полиморфно-ядерных лейкоцитов. Это положение подтверждается не только увеличением частоты обнаружения IgM аКЛ у больных СКВ с повышенными показателями спонтанной хемилюминесценции нейтрофилов, но и наличием положительной корреляционной зависимости между ее значениями и уровнем отдельных изотипов аКЛ [А.Г.Бородин и соавт.,1995]. Контакт, по-видимому, осуществляется не через Fc-рецепторы для иммуноглобулинов, а через фосфолипиды, экспрессирующиеся на поверхности клеток в процессе их активации. Патогенетическое значение такого взаимодействия для развития тромботических осложнений и поражения сосудов при СКВ остается неизвестным. Однако наличие отрицательной корреляция между концентрацией IgG аКЛ, IgM аКЛ и показателями лектининдуцированной хемилюминесценции позволяет предполагать регулирующее (подавляющее?) влияние аФЛ на продукцию свободных кислородных радикалов нейтрофилами в процессе стимуляции их лектинами.

При СКВ установлена также специфическая модуляция функциональной активности нейтрофилов аутоантителами [А.А.Макарушин, 1996]. Так, при этом заболевании наличие в сыворотке крови АНЦА сочетается как с повышением уровня миелопероксидазной активности в нейтрофилах, так и высокими значениями спонтанного НСТ-теста. Напротив, у больных с аКЛ наблюдалась низкая концентрация лизоцима в клетках и умеренная интенсивность спонтанного НСТ-теста [N.P.Shilkina et al., 1996].

Разнонаправленное воздействие оказывают данные аутоантитела и на про- и антиоксидантные ферментативные системы нейтрофилов [A.A.Makarushin et al., 1996].

Возможно, что более детальное изучение данного феномена

может сыграть большую роль в понимании причин, лежащих в основе своеобразных изменений, наблюдаемых при гистологическом исследовании сосудов у больных с АФС (отсутствие деструкции, редкое наличие некроза и инфильтрации нейтрофилами стенок сосудов).

Макрофаги

Макрофаги — тканевые фагоциты. Они происходят из циркулирующих моноцитов. Большинство макрофагальных медиаторов увеличивают интенсивность воспаления и могут индуцировать повреждение нормальных тканей. Наряду с участием в воспалительных реакциях макрофаги функционируют как и антигенпредставляющие клетки.

В настоящее время не вызывает сомнений, что эти клетки играют важную роль в развитии хронического воспаления при аутоиммунных ревматических заболеваниях, в том числе при системных васкулитах. По данным K.Kurose (1994), при геморрагическом васкулите инфильтрация макрофагами мезангия и клубочков почек наиболее выражена на ранних стадиях этого заболевания, а ее степень коррелирует с клинической тяжестью патологического процесса.

В процессе активации макрофаги секретируют большое количество субстанций, часть из которых вовлечена в ключевые звенья патогенеза васкулитов (табл. 3.7).

Доказательством непосредственного участия моноцитов/макрофагов в патогенезе воспалительных поражений сосудов служит повышение в сыворотке крови больных системными васкулитами концентрации неоптерина — специфичного лаборатор-

Таблица 3.7

Секреторные продукты мононуклеарных фагоцитов, принимающие участие в патогенезе васкулитов

Цитокины и полипептиды	Компоненты комплемента	Коагуляционные факторы	Биоактивные липиды	Другие вещества
ИЛ-1 α/β ФНО-α ИЛ-8 ИФ-α ИФ-γ (?) ТФР-β	C2,C,C3,C5	IX,X,V, VII протромбин Тканевой фактор Протромбиназа Ингибитор тканевого активатора плазминогена Ингибитор плазмина	$ПГЕ_2$ $ПГF_{2\alpha}$ $ПГI_2$ Тромбоксан ФАТ Лейкотриены	Активные формы кислорода Окись азота Неоптерин

ного показателя ИФ-γ-зависимой активации моноцитарных фагоцитирующих клеток.

По данным T.Iizuka и соавт.(1993), обследовавших группу из 29 детей с болезнью Кавасаки, уровень неоптерина в моче был увеличен во всех случаях. Наиболее высокие его значения наблюдались в течение первой недели от момента появления клинических признаков заболевания и коррелировали с развитием дилатации коронарных артерий у этих больных.

Достоверное увеличение уровня сывороточного неоптерина, по сравнению с нормой, наблюдается при гранулематозе Вегенера, МПА [Т.В.Бекетовой и соавт.,1996], геморрагическом васкулите, ОТА и болезни Такаясу [А.А.Баранов,1998]. При этих формах васкулитов имеется положительная достоверная корреляционная связь между значениями неоптерина и ИКАВ.

Недавно при обследовании больных с генерализованной формой гранулематоза Вегенера получены данные о корреляции неоптерина, растворимых рецепторов для ФНО и ИЛ-2 с активностью заболевания, а также между собой, что свидетельствует о синергическом участии активированных Т-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и их растворимых продуктов, с одной стороны, и АНЦА — с другой в развитии этого васкулита [Е.Л.Насонов и соавт.,1996].

ТРОМБОЦИТЫ

При системных васкулитах тромбоциты, наряду с другими клетками, принимают участие в повреждении сосудистой стенки. Они обнаруживаются в зоне сосудистого воспаления уже на ранней стадии его развития. Участие тромбоцитов в патогенезе ангиитов опосредуется через разнообразные механизмы, часть которых не связана с участием этих клеток в гемостазе.

Известно, что в процессе своей активации тромбоциты синтезируют различные воспалительные медиаторы, которые обладают вазоактивными, хемотаксическими, тромбогенными и протеолитическими свойствами.

Например, тромбоцитарный фактор и β-тромбоглобулин, являясь хемоаттрактантами, также активируют моноциты и нейтрофилы. Тромбоспондин (гликопротеин с молекулярной массой 5 kд) секретируется как тромбоцитами, так и ЭК в зоне воспаления и, наряду с CD11/CD18 молекулами, играет важную независимую роль в прилипании нейтрофилов к сосудистому эндотелию. АДФ обладает вазоконстрикторной способностью и активирует связывание интегрина gpIIb/IIIa и серотонина.

На мембране тромбоцитов экспрессируется два типа молекул адгезии: gpIIb/IIIa — представитель семейства интегринов β-3, через которые происходит связывание этих клеток с фибронектином, витронектином, фактором фон Виллебранда, — и Р-селектин. Последний — мембранный гликопротеин, хранящийся в α-гранулах тромбоцитов и тельцах Weibel — Palade ЭК, в процессе клеточной активации (под влиянием тромбина) быстро транслоцируется на мембрану клеток и служит рецептором для нейтрофилов и моноцитов. Этот феномен имеет очень важное значение для привлечения нейтрофилов в зону тромбоза и воспаления [B.Cronstein & G.Weissman,1993].

Тромбоциты вызывают также активацию комплемента и усиливают опосредованное нейтрофилами повреждение тканей. Важное значение при формировании тромбов в микрососудах имеет их взаимодействие с ФВ и компонентами сосудистой стенки (коллаген, ФВ:Аг).

Получены многочисленные доказательства активации тромбоцитов при воспалительных заболеваниях сосудов [Ю.А.Кузнецов, 1985; А.С.Полтырев и соавт., 1991; M.H.Ginsberg,1986]. Отмечается увеличение спонтанной и индуцированной (коллаген, ристоцитин) агрегации тромбоцитов, степень выраженности которой при некоторых формах ангиитов положительно коррелирует с клинической активностью заболевания [Ю.А.Кузнецов, 1985; А.С.Полтырев, 1993; А.В.Аршинов и соавт.,1998].

БАЗОФИЛЫ, ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ

Участие базофилов и тучных клеток в патогенезе васкулитов опосредуется через выработку ими различных медиаторов воспаления. ФАТ, гистамин могут вызывать гиперплазию гладкомышечных элементов сосудистой стенки, что приводит к вазоспазму и усиливает гипоксические процессы в тканях. Нарастание последних и привлечение в очаг повреждения через факторы хемотаксиса, $ЛТВ_4$ полиморфно-ядерных и мононуклеарных лейкоцитов способствуют прогрессированию деструктивных и дегенеративных процессов в тканях, хронизации заболевания. Более того, в процессе протекания реакций гиперчувствительности немедленного типа происходит стимуляция фибробластов с последующим увеличением ими образования коллагена, что может приводить к склеротическим изменениям в сосудах. При активации агрегатами IgE системы комплемента по альтернативному пути происходит генерация С3а и С5а анафилотоксинов. Эти субстанции, наряду с хемотаксическими свой-

ствами, вызывают спазм гладкой мускулатуры сосудов и нарушают биосинтез тромбоксана A_2 и простациклина эндотелием, а также стимулируют адгезию тромбоцитов к эндотелиальным клеткам. Кроме того, большинство медиаторов, высвобождающихся при реакциях гиперчувствительности немедленного типа, воздействуя на фибринолитическую систему и кинины, обладают прокоагуляционной активностью и способствуют тромбообразованию.

ЭРИТРОЦИТЫ

Большое значение в патогенезе васкулитов имеют изменения реологических свойств крови [Н.П.Шилкина и соавт.,1986]. У больных системными васкулитами отмечается достоверное повышение агрегации эритроцитов по мере увеличения активности заболевания. По данным Ю.А.Кузнецова (1985), максимальные величины агрегации этих клеток регистрируются в активную фазу УП и геморрагического васкулита.

Данные бульбарной микроскопии подтверждают участие эритроцитов в развитии нарушений в микроциркуляторном русле [Н.Е.Ярыгин и соавт.,1980]. При этом установлено нарастание уровня агрегации эритроцитов и «сладжа» в сосудах бульбарной конъюнктивы при увеличении тяжести и ативности системных васкулитов [Ю.А.Кузнецов,1985]. Указанные нарушения сохраняются у большинства больных и в период ремиссии. Так, значительная внутрисосудистая агрегация эритроцитов выявлена в неактивную фазу УП и ОТА. Наибольшая выраженность «сладж»-феномена наблюдается в посткапиллярно-венулярном отделе системы микроциркуляции.

В основе этих нарушений, по-видимому, лежат изменения белкового состава крови, увеличение уровня фибриногена, снижение отрицательного заряда на поверхности эритроцитов и изменение их деформационной способности. Последние изменения при васкулитах во многом зависят от избыточной продукции нейтрофилами активных форм кислорода ПГЕ [А.С.Полтырев,1993]. Обнаружена также положительная корреляция между высоким уровнем ЦИК, повышением свертывающей активности крови и показателями агрегации эритроцитов у больных геморрагическим васкулитом.

По данным H.Demiroglu и соавт.(1998), при болезни Бехчета персистирующее увеличение агрегации эритроцитов является независимым фактором риска развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тяжелого поражения глаз.

Не исключается, что высокая концентрация ФВ в плазме крови, регистрируемая при большинстве форм васкулитов, также вносит определенный вклад в изменение реологии крови при этих заболваниях. Как отмечалось выше, ретикулоциты и другие юные формы эритроцитов могут прикрепляться к эндотелиальным клеткам через мультимеры ФВ или тромбоспондин.

С другой стороны, эритроциты участвуют в клиренсе ЦИК. Этот путь элиминации иммунных комплексов, по-видимому, приобретает особенно важное значение при васкулитах, при которых отмечается бклокада Fc-рецепторов нейтрофилов и снижение их фагоцитарной активности. Любые генетические или приобретенные дефекты CR1-рецепторов эритроцитов способствуют персистенции ЦИК.

Так, по данным A.Hammond и соавт.(1989), имеется связь между уровнем аКЛ, снижением количества рецепторов для комплемента типа I и увеличением C3, C4 на эритроцитах больных СКВ. Таким образом, аФЛ способны связываться с эритроцитами, фиксировать комплемент и вызывать потерю этими клетками CR1-рецепторов. Возможно, этот феномен создает дополнительные благоприятные условия для повреждения сосудистой стенки ЦИК у больных системными васкулитами, имеющими аФЛ.

Активированные формы кислорода, фактор активации тромбоцитов, вазоактивные амины, простагландины и другие медиаторы воспаления

АКТИВИРОВАННЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА

При фагоцитозе любых чужеродных частиц в фагоцитирующих клетках резко возрастает поглощение кислорода, расход глюкозы, выделение углекислого газа и молочной кислоты. Такая активация энергетического метаболизма называется респираторным (метаболическим, окислительным) взрывом. Для индукции «респираторного взрыва» необходимо связывание различных лигандов с соответствущими рецепторными белками наружной мембраны фагоцитов. Передача сигнала активации метаболизма с клеточной поверхности опосредуется системой циклических нуклеотидов и происходит с участием ионов Ca^{++}.

В момент «респираторного взрыва» нейтрофилы генерируют высокоактивные нестабильные продукты восстановления кислорода: супероксиданион O_{2}^{-}, перекись водорода H_2O_2, радикал

OH^- и синглетный кислород ($1O_2$.). Кислородные свободные радикалы, обладая способностью реагировать с различными компонентами тканей (липиды, белки и др.), являются важными медиаторами воспаления, вызывают тканевое повреждение и необратимую модификацию многих макромолекул [C.F.Nathan,1987]. Они также способны активировать тромбоциты, тучные и эндотелиальные клетки. Активные формы кислорода рассматриваются и как медиаторы межклеточных взаимодействий в очаге воспаления.

Усиление выработки активированными полиморфно-ядерными лейкоцитами реактивных форм кислорода рассматривается как один из ключевых моментов патогенеза поражения сосудов при ревматических заболеваниях [Н.П.Шилкина и соавт.,1991]. В ряде работ отмечается положительная корреляция между избыточной продукцией активных форм кислорода, уровнем ЦИК и воспалительной активностью васкулитов [Н.П.Шилкина и соавт.,1991; В.Л.Крылов, 1992; А.Г.Бородин,1994]. Установлено, что повышенный синтез нейтрофилами реактивных форм кислорода при системных васкулитах связан с дисбалансом про- и антиоксидантных механизмов кислородзависимого метаболизма этих клеток [А.А.Макарушин, 1996].

В последние годы большое внимание уделяется изучению связи между деструктивной активностью некоторых нейтрофильных протеиназ (ПР-3, коллагеназа и эластаза) и образованием активных форм кислорода. Предполагается, что перечисленные выше ферменты проявляют более выраженный деструктивный эффект в присутствии активных форм кислорода. Это связывают со способностью последних вызывать инактивацию естественных ингибиторов протеиназ [S.J.Weiss,1993].

Активные формы кислорода вызывают также снижение активности и других ферментативных систем, в частности инактивирующих вазоактивные амины (гистаминаза, моноаминоксидаза) и протеолитические ферменты (α1-антитрипсин, α2-макроглобулин) [А.С.Полтырев и соавт.,1991]. Кроме того, реактивные формы кислорода запускают процесс перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов с последующим нарушением их архитектоники и приобретением этими клетками проагрегантного состояния.

ФАКТОР АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ (ФАТ)

ФАТ считается единственным фосфолипидом, обладающим очень мощной биологической активностью [G.Camussi et al., 1995]. Он

принадлежит к классу фосфолипидных эфиров, имеющих О-алкиловую эфирную последовательность в положении 1 молекулы глицерина, и рассматривается как важный медиатор немедленной гиперчувствительности. ФАТ синтезируется нейтрофилами, макрофагами, тромбоцитами и активированными ЭК. Он вызывает агрегацию тромбоцитов, усиливает хемотаксис и стимулирует высвобождение протеолитических ферментов из нейтрофилов, макрофагов, вызывает сокращение гладкой мускулатуры, усиливает сосудистую проницаемость и тем самым опосредованно участвует в отдельных звеньях патогенеза васкулитов.

ВАЗОАКТИВНЫЕ АМИНЫ

Важными медиаторами воспаления являются гистамин и серотонин.

Гистамин — продукт декарбоксилирования гистидина, хранится в гранулах тучных клеток и образуется в процессе активации последних медиаторами немедленной гиперчувствительности, в первую очередь IgE. Гистамин, взаимодействуя со специфическими клеточными рецепторами, вызывает вазодилатацию, увеличение проницаемости посткапиллярных венул, бронхоспазм, увеличение секреции бронхиальной слизи.

Серотонин (5-гидрокситриптамин) находится в плотных гранулах тромбоцитов, обладает сосудосуживающей активностью, усиливает сосудистую проницаемость, стимулирует синтез коллагена фибробластами.

У больных системными васкулитами отмечена высокая концентрация серотонина и гистамина в плазме крови. Наболее выраженное повышение серотонина наблюдается при периферической форме ОТА и генерализованной УП. Эти изменения связаны с нарушением баланса ферментативных систем, синтезирующих и инактивирующих эти медиаторы воспаления [А.В.Аршинов,1992]. Так, повышение уровня гистаминазы, моноаминоксидазы, рассматривающееся как компенсаторное, не соответствует степени увеличения содержания вазоактивных аминов в плазме крови [А.С.Полтырев,1993].

КИНИНЫ И ДРУГИЕ КОМПОНЕНТЫ КОНТАКТНОЙ СИСТЕМЫ

Так называемая контактная система состоит из четырех групп белков, которые циркулируют в плазме в неактивной фор-

ме, — это фактор Хагемана (фактор свертывания XII), прекалликреин, высокомолекулярный кининоген и коагуляционный фактор XI. Все эти вещества тесно связаны с системой свертывания крови.

Активация контактной системы происходит при взаимодействии с отрицательно заряженными поверхностями (мембраны клеток, компоненты сосудистой стенки). В результате этого процесса образуется активный фрагмент фактора Хагемана, брадикинин и активируется фактор XI. В норме в плазме крови эти вещества ингибируются соответствующими ферментами (α1-антитрипсин, α2-макроглобулин, кининазы).

Активный фактор Хагемана и брадикинин увеличивают сосудистую проницаемость. Последний также вызывает вазодилатацию, индуцирует маргинацию лейкоцитов к стенке кровеносного сосуда. Кроме того, активный фактор Хагемана и фактор XI непосредственно участвуют в процессе свертывания крови.

Все эти процессы имеют определенное значение в патогенезе системных васкулитов [Н.П.Шилкина и соавт.,1986]. При этом отмечается нарушение соотношения между образованием протеолитических ферментов и их ингибиторов.

Полагают, что при геморрагическом васкулите активация каликреин-кининовой системы связана не только с воздействием ЦИК на фактор Хагемана, но и происходит в результате увеличения кининсинтезирующей активности нейтрофилов [А.С.Полтырев, 1993]. При этом заболевании обнаружено угнетение антипротеазной активности крови во время респираторного взрыва. Показано, что при артериите Такаясу ЦИК участвуют в активизации контактной системы, а активные формы кислорода способствуют снижению содержания ее ингибиторов и прежде всего α1-антитрипсина [А.С.Полтырев, 1993].

ПРОСТАГЛАНДИНЫ И ЛЕЙКОТРИЕНЫ

Простагландины (ПГ), открытые независимо друг от друга M.W.Goldblatt и U.S. von Euler в 1934 году, — естественные медиаторы воспаления.

Все основные типы клеток, принимающие участие в воспалительных и иммунных реакциях, синтезируют эти вещества. Однако наиболее важными источниками простагландинов, вероятно, являются моноциты и макрофаги. В то же время тромбоциты вырабатывают основное количество тромбоксана A_2, а ЭК — простациклин I_2.

Простагландины рассматриваются не как медиаторы, а как

регуляторы воспаления и иммунных реакций [R.P.Phipps et al., 1991]. Их разные формы связываются с различными типами клеточных рецепторов и нередко проявляют разнонаправленную биологическую активность. ПГ, влияя на синтез цитокинов и цитокиновых рецепторов, могут как подавлять, так и стимулировать Т- и В-клеточный иммунные ответы.

Известно, что ПГ являются регуляторами концентрации внутриклеточного цАМФ [J.S.Goodwin et al., 1981]. При этом $ПГЕ_2$, связываясь с ПГЕ-специфическими рецепторами, ассоциированными с G-белком, увеличивают концентрацию внутриклеточного цАМФ, что в свою очередь оказывает регулирующее воздействие на экспрессию иРНК цитокинов [T.J.Novac & E.V.Rothenberg,1990].

$ПГЕ_2$ подавляет выработку цитокинов, продуцируемых Th1-лимфоцитами, но не влияет на их синтез Th2-клетками [M.Betz & B.S.Fox, 1991; K.Gold et al., 1994]. Предполагается, что $ПГЕ_2$ обладает противовоспалительными эффектами при болезнях с преобладанием цитокинов профиля Th1-лимфоцитов. Напротив, при заболеваниях с Th2-типом иммунного ответа он выступает в качестве провоспалительного медиатора.

Нарушение соотношения между различными типами ПГ выявлено при некоторых ревматических заболевниях, в том числе при васкулитах [Ю.Н.Прибытков и соавт.,1989]. При системных васкулитах в условиях гиперпродукции ЦИК отмечено преобладание синтеза тромбоксана над простациклином [А.С.Полтырев и соавт., 1991].

При этих заболеваниях обнаружено преимущественное увеличение концентрации $ПГF_{2\alpha}$, особенно при ОТА и кожно-тромбангиитической форме УП. Высокая концентрация ПГЕ выявлена при минимальной активности процесса у больных с УП и неспецифическим аортоартериитом.

По мнению А.С.Полтырева (1993), ПГ оказывают воздействие на продукцию протеолитических ферментов и вазоактивных аминов. При этом модулирующий эффект разных серий ПГ не всегда совпадает с уровнем их содержания в крови. Так, при УП, несмотря на преобладание ПГЕ, большее влияние на уровень гистамина и серотонина в плазаме крови оказывает $ПГF_{2\alpha}$. Автором также отмечено, что при большинстве форм васкулитов ПГЕ сохраняет свое дезагрегирующее, а $ПГF_{2\alpha}$ — агрегирующее действие на тромбоциты. Однако у больных УП и геморрагическим васкулитом ПГЕ проявляет несвойственные ему проагрегантные свойства и индуцирует внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов и эритроцитов. Полагают, что этот эффект может быть связан с нарушением чувствительности рецептор-

Таблица 3.8

Роль цитокинов и некоторых других медиаторов в патогенезе системных васкулитов

Вещество	Источник	Эффекты
ИЛ-1	Моноциты Макрофаги, ЭК и другие клетки	Индукция ELAM-1, ICAM-1 на ЭК, индукция прокоагулянтной активности и снижение фибринолитической активности ЭК, активация Т-клеток
ФНО	Моноциты Макрофаги	Те же, что и у ИЛ-1
ИФ-γ	Т-клетки	Индукция антигенов класса II ГКГ, ELAM-I, ICAM-I на ЭК
ИЛ-8	ЭК Моноциты Макрофаги Фибробласты	Хемоаттрактант для нейтрофилов, подавление взаимодействия с ELAM-1/C15
ИЛ-2	Т-клетки	Активация Т-клеток
ИЛ-4	Т-клетки	Активация Т- и В-клеток
ИЛ-6	Моноциты Макрофаги ЭК Гладкомышечные клетки Т-клетки	Стимуляция пролиферации Т-клеток и фибробластов, синтеза Ig В-лимфоцитами
ФВ, ФВ:Аг	ЭК Тромбоциты	Адгезия, активация тромбоцитов, образование тромбов в сосудах микроциркуляции
ФАТ	Тромбоциты ЭК Моноциты Макрофаги Эозинофилы Нейтрофилы	Премирование нейтрофилов к высвобождению лизосомных ферментов, стимуляция нейтрофилов к продукции супероксида и протеолитических ферментов
Оксид азота	ЭК	Способствует поступлению в очаг воспаления нейтрофилов Токсическое воздействие метаболитов NO на ЭК
Эндотелин	ЭК	Усиление повреждения ЭК, длительная вазоконстрикция, формирование тромба, окклюзия сосудов
Активированные формы кислорода	Нейтрофилы Моноциты Макрофаги	Активация тромбоцитов, тучных клеток, ЭК Повреждение ЭК и тканей Изменение нормальной функции ферментных систем и перикисного окисления липидов в мембранах тромбоцитов, эритроцитов Изменение нормального эффекта ПГЕ

Продолжение таблицы

Вещество	Источник	Эффекты
Гистамин	Базофилы Тучные клетки	Вазоконстрикция, увеличение сосудистой проницаемости
Серотонин	Тромбоциты	Вазоконстрикция, увеличение сосудистой проницаемости, фиброз
$ЛТВ_4$	Нейтрофилы Моноциты Макрофаги Базофилы Тучные клетки	Хемоаттрактант для нейтрофилов, увеличение выработки нейтрофилами активных форм кислорода
$ПГЕ_2$	Моноциты Макрофаги Нейтрофилы	Модуляция синтеза цитокинов Дезагрегирующий (в некоторых случаях проагрегирующий) эффект на тромбоциты
$ПГF_{2\alpha}$	Моноциты Макрофаги Нейтрофилы	Вазоспазм, проагрегирующий эффект на тромбоциты Модуляция синтеза цитокинов
Простациклин	ЭК	Вазодилатация, дезагрегирующий эффект на тромбоциты
Тромбоксан $А_2$	Тромбоциты	Вазоспазм, проагрегирующий эффект на тромбоциты

ного аппарата тромбоцитов. Не исключаются также изменения процессов перекисного окисления липидов в мембране этих клеток в результате воздействия на них активных форм кислорода, а также снижение содержания цАМФ в тромбоцитах.

Лейкотриены синтезируются преимущественно клетками, участвующими в развитии воспаления, такими, как нейтрофилы, моноциты/макрофаги, тучные клетки, базофилы и эзинофилы. Эти вещества, по-видимому, играют важную роль и в патогенезе васкулитов. Так, лейкотриен $В_4$ — мощный хемоаттрактант для лейкоцитов. Он также способствует прилипанию нейтрофилов к эндотелию и усиливает выработку ими кислородных радикалов и протеолитических ферментов.

Данные, касающиеся участия цитокинов и некоторых других медиаторов в патогенезе системных васкулитов, суммированы в таблице 3.8.

В целом в развитии системных васкулитов участвуют несколько взаимосвязанных между собой механизмов как иммунной, так и неиммунной природы. Основные звенья патогенеза этих заболеваний включают: этиологические факторы (наиболее часто инфекции), играющие непосредственную роль и в раз-

витии обострений васкулитов; активацию клеточного иммунитета (Т- и В-лимфоциты, макрофаги, моноциты, нейтрофилы); синтез основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО-α, ИФ-γ), аутоантител (АНЦА, АЭКА, аФЛ, РФ), молекул адгезии; образование ЦИК; активацию и повреждение эндотелиальных клеток с нарушением их функции; нарушение соотношения между про- и антивоспалительными медиаторами воспаления; активацию и агрегацию тромбоцитов; изменение реологии крови; дефекты в системе фибринолиза; образование микротромбов; ишемию и повреждение тканей. Большинство из данных факторов усиливает патогенный потенциал других. При этом основные подходы к лечению васкулитов должны быть направлены на устранение или коррекцию этих патогенетических механизмов.

Литература

Алекберова З.С., Решетняк Т.М., Роденска-Лоповок С.Г. и др. Васкулопатия у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом // Тер. арх. — 1995. — N.5. — С.41 — 44.

Аршинов А.В. Медиаторы воспаления в патогенезе сосудистых поражений при ревматических заболеваниях: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. Ярославль,1992.

Баранов А.А. Клинико-иммунные аспекты патологии сосудов при системных васкулитах и некоторых ревматических заболеваниях: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. Ярославль,1998.

Баранов А.А., Насонов Е.Л., Шилкина Н.П. и др. Клиническое значение определения белка С и S у больных неспецифическим аортоартериитом // Тер.арх. — 1996. — N. 4. — С.50 — 52.

Баранов А.А., Шилкина Н.П., Насонов Е.Л. и др. Клиническое значение антител к фосфолипидам при узелковом периартериите // Ревматология. — 1992. — N.2-4. — С.27 — 32.

Баранов А.А., Шилкина Н.П., Насонов Е.Л. и др. Антиген фактора Виллебранда при системных васкулитах // Тер. арх. — 1993. — N. 5. — С.15 — 19.

Бекетова Т.В, Насонов Е.Л., Семенкова Е.Н. и др. Иммунологические методы оценки активности некротизирующих васкулитов (гранулематоза Вегенера и микроскопического полиартериита) с поражением почек // Тер.арх. — 1996. — N.6. — С.50 — 52.

Бородин А.Г. Модуляция функциональной активности нейтрофилов при некоторых ревматических заболеваниях: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. Ярославль,1994.

Бородин А.Г., Баранов А.А., Полтырев А.С., Крылов В.Л. Функциональная активность нейтрофилов и антитела к кардиолипину у больных системной красной волчанкой // Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме (клиника, диагностика, лечение). Москва; Ярославль,1995. С.135 — 138.

Козловская Н.Л., Кабаенкова Г.С., Варшавский В.А., Швецов М.Ю. Особенности поражения почек у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом // Тер.арх. — 1995. — N.3. — С.93 — 96.

Крылов В.Л. Функциональное состояние нейтрофилов у больных системной красной волчанкой и системными васкулитами: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. Ярославль.,1992.

Кузнецов Ю.А. Реологические изменения крови и диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) при системных васкулитах // Тер.арх. — 1985. — N.8. — С.139 — 143.

Макарушин А.А. Состояние функций кислородзависимого и кислороднезависимого метаболизма нейтрофилов у больных с

системной красной волчанкой и системными васкулитами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ярославль,1996.

Мухин Н.А., Козловская Л.В., Насонов Е.Л. и др. Клиническое значение и патогенетические аспекты поражения почек, связанного с антителами к цитоплазме нейтрофилов // Вестник РАМН. — 1995. — N.5. — С.34 — 39.

Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П., Алекберова З.С. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме (клиника, диагностика, лечение). Москва; Ярославль,1995.

Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Баранов А.А. и др. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела при системных васкулитах // Клин.мед. — 1992. — N.11-12. — С.21 — 27.

Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Тилз Г.П. (Tilz G.) и др. Активация клеточного иммунитета при гранулематозе Вегенера: изучение неоптерина, рецепторов для интерлейкина-2 и фактора некроза опухоли // Тер.арх. — 1996. — N.11. — С.67 — 70.

Насонов Е.Л., Сура В.В. Взаимосвязь аутоиммунной и иммунокомплексной патологии: Современое состояние проблемы // Тер. арх. — 1984. — N.10. — С.4 — 10.

Полтырев А.С. Актуальные проблемы патогенеза васкулитов при ревматических заболеваниях // Тер.арх. — 1990. — N.9. — С.147 — 151.

Полтырев А.С. Клинико-патогенетические аспекты васкулитов у больных некоторыми ревматическими заболеваниями: Автореф. дис. ... д-ра.мед.наук. Ярославль,1993.

Полтырев А.С., Аршинов А.В., Крылов В.Л. и др. Свободные радикалы кислорода и их влияние на медиаторы воспаления у больных системной красной волчанкой // Ревматология. — 1991. — N.1. — С.15 — 18.

Прибытков Ю.Н., Полтырев А.С., Шилкина Н.П. Простагландины в патогенезе сосудистых поражений у больных ревматическими заболеваниями // Ревматология. — 1989. — N.3. — С.7 — 11.

Романов В.А., Крылов В.Л., Бородин А.Г. Имммунологическая характеристика некоторых форм системных васкулитов // Всесоюзный съезд ревматологов: Тез. докл. Минск, 1991. С.184.

Семенкова Е.Н. Современные проблемы системных васкулитов // Клин.мед. — 1989. — N.4. — С.18 — 24.

Тищенко В.А., Бекетова Т.В., Семенкова Е.Т. и др. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела при гранулематозе Вегенера: анализ с помощью иммуноферментного и иммунофлюоресцентного методов // Тер.арх. — 1995. — N.5. — С.48 — 51.

Шилкина Н.П. Иммунопатология васкулитов // Вопросы ревматизма. — 1981. — N.4. — С.49 — 55.

Шилкина Н.П., Кузнецов Ю.А., Лужинский А.Н. Некоторые аспекты патогенеза системных васкулитов // Тер.арх. — 1986. — N.7. — С.62 — 68.

Шилкина Н.П., Романов В.А., Полтырев А.С. и др. Функциональная активность полиморфно-ядерных лейкоцитов при системной красной волчанке и узелковом периартериите // Ревматология. — 1991. — N.1. — С.5 — 8.

Шилкина Н.П., Рудометова Л.В., Баранов А.А. Факторы риска при системном васкулите // Клин.мед. — 1990. — N. 7. — С.20 — 25.

Юну П., Саложин К.В., Насонов Е.Л., Насонова В.А. Клиническое значение антител к сосудистому эндотелию // Клин. мед. — 1995. — N.5. — С.5 — 6.

Ярыгин Н.Е., Насонова В.А., Потехина Р.Н. Системные аллергические васкулиты. М., 1980.

Abe J., Kotzin B., Meissner C. et al. Characterisation of T cel repertoire changes in acute Kawasaki disease // J.Exp.Med. — 1993. — Vol.177. — P.791 — 796.

Abe J., Kotzn B.L., Meissner C. et al. Selective expansion of T cell expressing T-cell receptor variable region Bbeta2 and Vbeta8 in Kawasaki disease // Proc.Natl.Acad.Sci.USA. — 1992. — Vol.89. — P.4066 — 4070.

Adeyemi E.O., Neumann S., Chadwick V.S. et al. Circulating human elastase in patients with inflammatory diseases // Gut. — 1985. — Vol.26. — P.1300 — 1306.

Adler Y., Salogin K., Le Tonqueze M. et al. Anti-endothelial cell antibodies: a need for standartization // Lupus. — 1994. — Vol.3. — P.77 — 84.

Agnello V. Mixed cryoglobulinaemia after hepatitis C virus: more and less ambiguity // Ann.Rheum.Dis. — 1998. — Vol.57. — P.701 — 702.

Almenar-Queralt A., Duperray A., Miles

L.A. et al. Apical topography and modulation of ICAM-1 expression on activated endothelium // Amer.J.Path. — 1995. — Vol.147. — P.1278 — 1288.

Andert S., Griesmacher A., Zuckerman A., Muller M. Neopterin release from human endothelial cells is triggered by interferon-gamma // Clin.Exp.Immunol. — 1992. — Vol.88. — P.555 — 558.

Arvieux J., Jacob M. C., Roussel B. et al. Anti-beta2 glycoprotein monoclonal antibodies induce neutrophil activation and could promote endothelial disfunction // Lupus. — 1994. — Vol.3. — P.333.

Arvieux J., Roussel B., Ponard D. et al. IgG2 subclass restriction of anti-beta2-glycoprotein I antibodies in autoimmine patients // Clin.Exp.Immunol. — 1994. — Vol. 95. — P.310 — 315.

Asada Y., Sumiyoshi A., Hayashi T. et al. Immunohistochemistry of the vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen// Thromb.Res. — 1985. — Vol.38. — P.469 — 479.

Aupeix K., Toti F., Satta N. et al. Oxysterols induce membrane procoagulant activity in monocytic THP-1 cells // Biochem.J. — 1996. — Vol.314. — P.1027.

Awada H., Barlowartz-Meimon G., Dougados M. et al. Fibrinolysis abnormalities in systemic lupus erythematosus and their relation to vasculitis // J. Lab.Clin.Med. — 1988. — Vol.111. — P.229 — 236.

Aydintug A.O., Tokgoz G., D'Cruz D.P. et al. Antibodies to endothelial cells in patients with Behcet's disease // Clin.Immunol.Immunopathol. — 1993. — Vol.67. — P.157 — 162.

Bacon P.A. Aetiopathegenesis of vasculitis // Hellen.J.Rheumatol. — 1992. — Vol.4.(Suppl.6). — P.187 — 194.

Bacon P.A., Luqmani R.A., Scott D.G.I. Rheumatoid vasculitis. The vasculitides. Ansell B.M., Bacon P.A., Lie J.T., Yazici H. (Eds.). London., 1996. — P.267 — 276.

Ballieux B.E.P., Niemstra P.S., Klar-Mohamad N. et al. Detachment and cytolysis of human endothelial cells by proteinase 3 // Eur.J.Immunol. — 1994. — Vol.24. — P.3211 — 3215.

Bhagat K., Collier J., Vallance P. Endothelial stunning following a brief exposure to endotoxine: a mechanism to link infection to infarction // Cardiovasc.Res. — 1996. — Vol.32. — P.822 — 829.

Blann A.D. von Willebrand factor as a marker of injury to the endothelium in inflammatory vascular disease // J.Rheumatol. — 1993. — Vol.20. — P.1469 — 1471.

Bliel B., Manger B., Winkel T.H. et al. The role of antineutrophil cytoplasmatic antibodies, anticardioli pin antibodies and von Willebrand factor antigen and fibronectin for the diagnosis of systemic vasculitis // J.Rheumatol. — 1991. — Vol.18. — P.1199 — 1205.

Bombeli T., Karsan A., Tait J.F., Harian J.M. Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant // Blood. — 1997. — Vol.89. — P.2429 — 2442.

Brain S.D., Tippins J.R., Williams T.J. Endothelin induces potent microvascular constriction // Brit.J.Pharmacol. — 1988. — Vol.95. — P.1005 — 1007.

Braun M.G., Csernok E., Gross W.L., Muller-Hermelink H.K. Proteinase 3, the target antigen of anti-cytoplasmic antibodies circulating in Wegener's granulomatosis: immunolocalization in normal and pathological tissues // Amer.J.Pathol. — 1991. — Vol.139. — P.831 — 838.

Braverman I.M., Agnes Y. Demonstraton of immune complexes in spontaneous and histamine-induced lesions and normal skin of patients with leucocytoclastic angiitis // J.Invest.Dis. — 1975. — Vol.64. — P.105 — 112.

Brouwer E., Cohen Tervaert J.M., Weeming J.J. et al. Immunohistopathology of renal biopsies im Wegeners's granulomatosis: clues its pathogenesis // Kidney Int. — 1991. — Vol.39. — P.1055 — 1056.

Brouwer E., Huitema M.G., Klok P.A., de Weerd H. et al. Antimyeloperoxidase-associated proliferative glomerulonephritis: an animal model // J.Exp.Med. — 1993. — Vol.117. — P.905 — 914.

Brouwer E., Huitema M.G., Mulder A.H.L. et al. Neutrophil activation in vitro and in vivo in Wegener's granulomatosis. // Kidney Int. — 1994. — Vol.45. — P.1120 — 1131.

Brouwer E., Klok P.A., Huitema M.G. et al. Renal ischemia/reperfusion injury contributes to renal damage in experimental anti-myeloperoxidase-associated proliferative glomerulonephritis // Kidney.Int. — 1995. — Vol.47. — P.121 — 129.

Brouwer E., Stegeman C.A., Huitema M.G. et al. T cell reactivity to proteinase 3 and

myeloperoxidase in patients with Wegener's granulomatosis // Clin.Exp.Immunol. — 1994. — Vol.98. — P.448 — 453.

Byron M.A., Allington M.J., Chapel H.M. et al. Indication of vascular endothelial cell dysfunction in systemic lupus erythematosus // Ann.Rheum.Dis. — 1987. — Vol.46. — P.741 — 745.

Calabresi P., Edwards E.A., Schilling R.F. Fluorescent antiglobuloin studies in leukopenic and related disorders // J.Clin.Invest. — 1959. — Vol.38. — P.2091 — 2100.

Carreras L. 0., Defreyn G., Machin S. J. et al. Arteriai thrombosis, intrauterine death and «lupus» anticoagulant: detection of immunoglobulin interfering with prostacycline formation // Lancet. — 1981. — Vol.1. — P.244 — 246.

Carvalho D., Savage C.O.S., Black C.M., Pearson J.D. IgG anti-endothelial cell antibodies from scleroderma patients induce leukocyte adhesion to human vascular endothelial cell in vitro: induction of adhesion molecule exoression and involvment of endothelium-derived cytokines // J.Clin.Invest. — 1996. — Vol.97. — P.111 — 119.

Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et al. Antiendothelial cell antibodies in patients with the anti phospholi pid syndrome // Autoimmunity. — 1991. — Vol.11. — P.1 — 6.

Cid M.C., Grant D.S., Hoffman G.S. et al. Identification of haptoglobin as an angiogenic factor in sera from patients with systemic vasculitis // J.Clin.Invest. — 1993. — Vol.91. — P.977 — 985.

Cid M.C., Grau J.M., Casademont J. et al. Immunohistochemical characterization of inflammatory cells and immunologic activation markers in muscle and nerve biopsy specimens from patients with systemic polyarteritis nodosa // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.37. — P.1055 — 1061.

Cid M.C., Kleinmann H.K., Grant D.S. et al. Estradiol enhances leukocyte binding to tumor necrosis factor (TNF)-stimulated endothelial cells via an increase in TNF-induced adhesion molecules E-selectine, intercellular adhesion molecule type 1, and vascular cell adhesion molecule type 1 // J.Clin.Invest. — 1994. — Vol.93. — P.17 — 25.

Cid M.C., Monteagudo J., Oristrell J. et al. Von Willebrand factor in the outcome of temporal arteritis // Ann.Rheum.Dis. — 1996. — Vol.55. — P.927 — 930.

Cines D.B., Lyss A.P., Reeber M. et al. Presence of complement-fixing antiendothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus // J.Clin.Invest. — 1984. — Vol.73. — P.611 — 625.

Cochrane C.G., Koffler D. Immune complexes disease in experimental animals and man // Adv.Immunol. — 1973. — Vol.16. — P.185 — 264.

Costing J. D., Derksen R. H., Blokziji L. et al. Anti phospholi pid antibody positivesera enhance endothelial cell procoagulant activity: studies in a thrombosis model // Thromb.Haemost. — 1992. — Vol. 68. — P.278 — 284.

Csernok E., Wang G., Tastis E. et al. Th1 pattern predominance in Wegener's granulomatosis // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39 (suppl.). — S.127.

Cuadrado M.J., D1Cruz D., Lloyd M. et al. Allergic disorders in systemic vasculitis: a case-controlled study // Brit.J.Rheumatol. — 1994. — Vol.33. — P.749 — 753.

D'Cruz D., Houssiau F.A., Ramirez G. et al. Antibodies to endothelial cells in systemic lupus erythematosus: a potential marker for nephritis and vasculitis // Clin.Exp.Immunol. — 1991. — Vol.85. — P.254 — 261.

D'Cruz D., Hughes G. Antiendothelial cell antibodies, anti phospholi pid antibodies and vascular disease. The vasculitides. Ansell B.M., Bacon P.A., Lie J.T., Yazici H. (Eds.). London., 1996. — P.65 — 82.

Dale D.C., Fauci A.S., Wolff S.M. The effect of cyclophosphamide on leucocyte kinetics and susceptibility to infection in patients with Wegener's granulomatosis // Arthr. Rheum. — 1973. — Vol.16. — P.657.

Dasgupta B., Almond M.K., Tanqueray A. Polyarteritis nodosa and theanti phospholi pid syndrome // Brith.J.Rheum. — 1997. — Vol.36. — P.1210 — 1212.

Davies D.J., Moran J.E., Niall J.F. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibodies: possible arbovirus aetiology? // Brit.Med.J. — 1982. — Vol.286. — P.606.

De Agostini A.I., Watkins S.C., Slayter H.S. et al. Localisation of anticoagulantly active heparan sulfate proteoglican in vascular endothelium: antithrombin binding to cultured endothelial cells and perfused rat aorta // J.Cell.Biol. — 1990. — Vol.111. — P.1293.

De Bandt M., Meyer O., Hakim J. et al. Classic anti-neutrophil cytoplasmic antibodies

(c-ANCA) stimulate endothelial cells to express tissue factor (TF, thrombomodulin) // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39 (suppl.). — S.290.

Del Papa N., Conforti G., Gambini D. et al. Characterisation of the endothelial surface proteins recognized by anti — endothelial antibodies in primary and secondary autoimmune vasculitis // Clin.Immmunol. Immunopathol. — 1994. — Vol. 70. — P.211 — 216.

Del Papa N., Guidali L., Spatola L. et al. Relationship between antiphospholipid and anti-endothelial cell antibodies: beta2-glycoprotein mediates the antibody binding to endothelial membrane and induces the expression of adhesion molecules // Clin.Exp.Rheum. — 1995. — Vol.13. — P.179 — 185.

Del Papa N., Guidali L., Sironi M. et al. Anti-endothelial cell IgG antibodies from patients with Wegener's granulomatosis bind to human endothelial cells in vitro and induce adhesion molecule expression and cytokine secretion // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39. — P.758 — 766.

Demiroglu H., Yalcin S., Buyukasik Y. et al. Increased erythrocyte aggregation as indicator for an aggressive clinical course in Behcet's disease: a prospective study // Ann.Rheum.Dis. — 1998. — Vol.57. — P.694 — 696.

Direskeneli H., D'Cruz D., Khamashta M.A., Hughes G.R.V. Autoantibodies against endothelial cells, extracellular matrix, and human collagen type IV in patients with systemic vasculitis // Clin.Immunol. Immunopathol. — 1994. — Vol. 70. — P.206 — 210.

Dolman K.M., Stegeman C.A., van der Wiel B.A. et al. Relevance of classic antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (cANCA)-mediated inhibition of proteinase-3-alpha1 antitrypsin complexetion to disease activity in Wegener's granulomatosis // Clin.Exp.Immunol. — 1993. — Vol.93. — P.405 — 410.

Donald K.J., Edwards R.L., McEvoy J.D.S. An ultrastructural study of the pathogenesis of tissue injury in limited Wegener's granulomatosis // Pathology. — 1976. — Vol.8. — P.161.

Dong R.-P., Kimura A., Numano F. et al. HLA-linked susceptibility and resistance to Takayasu arteritis // Heart.Vessels. — 1992. — Vol.7. — P.73 — 80.

Edgell C.J.S., McDonald C.C., Graham J.B. Permanent cell line expressing human factor VIII-related antigen established by hybridisation // Proc.Natl.Acad.Sci.USA. — 1983. — Vol.80. — P.3734 — 3737.

Esaguy N., Aguas A.P., Van Embden J.D., Silva M.T. Mycobacteris and human autoimmune disease: direct evidence of cross-reactivity between human lactoferrin and the 56-kilodalton protein of tubercule and leprose bacilli // Infect.Immun. — 1991. — Vol.59. — P.1117 — 1125.

Ewert B.H., Jennette J.C., Falk R.J. Anti-myeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells // Kidney Int. — 1992. — Vol.41. — P.375 — 383.

Falk R.J., Terrel R., Charles L.A. et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals // Proc.Natl.Acad.Sci. USA. — 1990. — Vol.87. — P.4115 — 4119.

Fauci A.S., Hayne B.F., Katz P. The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations // Ann.Intern.Med. — 1978. — Vol.89. — P.660 — 676.

Fernandez-Miranda C., Rubio R., Vicario J.L. et al. Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger).Estudio de 41 casos // Med.Clin.Barc. — 1993. — Vol.101. — P.321 — 326.

Ferraro G., Merroni P.L , Tincani A. et al. Anti-endothelial cell antibodies in patients with Wegener's granulomatosis and micropolyartheritis // Clin.Exp.Immunol. — 1990. — Vol.79. — P.47 — 53.

Ferri C., La Civita L., Longombardo C., Zignego A.L. Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia // Brit.J.Rheumatol. — 1993. — Vol.328. — P.1121 — 1122.

Filipowicz-Sosnowska A., Garwolinska H., Stanislawska-Biernat E. et al. Clinical, immunological, morphological and immunofluorescent studies in rheumatoid vasculitis patients // Clin.Rheumatol. — 1994. — Vol.13. — P.372.

Frangos J.A., Moake J.L., Nolasco L. et al. Cryosupernatant regulates accumulation of unusually large vWF multimers from endothelial cells // Amer.J.Physiol. — 1989. — Vol.256. — P.1635 — 1644.

Gephardt G.N., Ahmed M., Tubbs R.R. Pulmonary vasculitis (Wegener's granulomatosis). Immunohistochemical study

of T and B markers // Amer.J.Med. — 1983. — Vol.74. — P.700 — 704.

Gephardt GN, Shan LF, Tubbs RR, Ahmed M. Wegener's granulomatosis. Immunomicroscopic and ultrastructural study of four cases // Arch.Pathol.Lab.Med. — 1990. — Vol.114. — P.961 — 965.

Giddings J.C., Shall L. Enhanced release of von Willebrand factor by human endothelial cells in culture in the presence of phorbol myristate acetate and interleulin-1 // Thromb.Res. — 1987. — Vol.47. — P.259 — 267.

Gilligan H.M., Bredy B., Brady H.R. et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies interact with primary granule constituents on the surface of apoptotic neutrophils in the absence of neutrophil priming // J.Exp. Med. — 1996. — Vol.184. — P.2231 — 2244.

Ginsberg M.H. Role of platelets in inflammatory and rheumatic disease // Adv. Immun. Res. — 1986. — Vol.2. — P.53 — 71.

Giscombe R., Grunewald J., Nityanand S., Lefvert A.K. T cell receptor (TCR) V gene usage in patients with systemic necrotising vasculitis // Clin.Exp.Immunol. — 1995. — Vol.101. — P.213 — 219.

Gorski A., Perkarczyk J., Skurzak H. et al. Abnormaities in T cell interactions with the extracellular matrix proteins in a patients with Wegener's granulomatosis // Clin.Immunol.Immunopathol. — 1993. — Vol. 69. — P.149 — 151.

Grau C.E., Roux-Lombard P., Gysler C. et al. Serum cytokine changes in systemic vasculitis // Immunology. — 1989. — Vol.68. — P.196 — 198.

Gross W.L, Schmitt WH, Csernok E. ANCA and associated disease: immunodiagnostic and pathogenetic aspects // Clin.Exp.Immunol. — 1993. — Vol.91. — P.1 — 12.

Gross W.L., Csernok E. Immunodiagnostic and pathophysiologic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies in vasculitis // Curr.Opin.Rheumatol. — 1995. — Vol.7. — P.11 — 19.

Grunevald J., Anderson R., Rydberg L. et al. CD4+ and CD8+ T cell expansion using selected TCR V and J gene segments at the onset of giant-cell arteritis // Arthr. Rheum. — 1994. — Vol.37. — P.1221 — 1227.

Gyotoku Y., Akiuchi T., Nonaka Y. et al. Immune complexes in Takayasu's arteritis // Clin.Exp.Immunol. — 1981. — Vol.45. — P.246 — 252.

Hagen E.C., Ballieux B.E.P.B., Daha M.R. et al. Fundamental and clinical aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) // Autoimmunity. — 1992. — Vol.11. — P.199 — 207.

Hall J.B., Waldman B.M., Wood V., Adam W.R. Vasculitis and glomerulonephritis a subgroup with an antineutrophil cytoplasmic antibody // Austr.N.Z.J.Med. — 1984. — Vol.14. — P.177.

Hammond A., Rudge A.C., Loizou S. et.al. Reduced number of complement receptor type 1 on erythrocyte are associated with increased levels of anticardiolipin antibodies: findings in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome // Arthr.Rheum. — 1989. — Vol.32. — P.259 — 264.

Hashemi S., Smith C.D., Izaguirre C.A. Anti-endothelial cell antibodies: detection and characterisation using a cellular enzyme-linked immunosorbent assay // J.Lab.Clin.Med. — 1987. — Vol.109. — P.434 — 440.

Haubitz M., Schulzeck P., Schellong S. et al. Complexed plasma elastase as an in vivo marker for leukocyte activation in antineutrophil cytoplasmic antiboy associated vasculitis // Arthr. Rheum. — 1997. — Vol.40. — P.1680 — 1684.

Haynes B.F. Pathogenic mechanisms of vessel damage. In.Inflammation: Basic principes and clinical correlation. Gallin J.I., Goldstein I.M., Snyderman R. (Eds.)., New York., 1992. — P.479 — 482.

Henderson D.C., Sheldon J., Riches P., Hobbs J.R. Cytokine induction of neopterin production // Clin.Exp.Immunol. — 1991. — Vol.83. — P.479 — 482.

Heshaw T.J., Malone C.C., Gabay J.E., Williams R.C. Elevations of neutrophil proteinase 3 in serum of patients with Wegener's granulomatosis and polyarteritis nodosa // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.37. — P.104 — 112.

Heurkens A.H.M. Hiemstra P.S., Lafeber G.J.M. et al. Antiendothelial cell antibodies in patients with rheumatid arthritis complicated by vasculitis // Clin.Exp.Immunol. — 1989. — Vol.78. — P.7 — 12.

Heyman B. The immune complex: possiple ways of regulating the antibody response // Immunol.Today. — 1990. — Vol.11. — P.310 — 313.

Hill M.B., Phipps J.L., Milford-Ward A. et al. Futher characterisation of anti-endothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus by controlled immunobloting // Brit.J.Rheumatol. — 1996. — Vol.35. — P.1231 — 1238.

Hooks J.J., Jordan C.W., Cupps T. et al. Multiple interferons in the circulation of patients with systemic lupus erythematosus and vasculitis // Arthr.Rheum. — 1982. — Vol.25. — P.396 — 400.

Iizuka T., Minatogawa Y., Suzuki H. et al. Urinary neopterin as a pridictive marker of coronary artery abnormalities in Kawasaki syndrome // Clin.Chem. — 1993. — Vol. 39. — P.600 — 604.

Introna M., Colotta F., Sozzani S. et al. Pro-and anti-inflammatory cytokines: interactions with vascular endothelium // Clin.Exp.Rheumatol. — 1994. — Vol.12. (Suppl.10). — S.19 — 23.

Isohisa I., Numano F., Maezawa H., Sasazuki T. HLA-Bw52 in Takayasu's disease // Tissue.Antigens. — 1978. — Vol.12. — P.246 — 248.

Jaffe E.A., Nachman R.I., Becker C.G. Minick C.R. Cultured of human endothelial cells derived rom umbilical veins: identification by morphologic and immunologic criteria // J.Clin.Invest. — 1973. — Vol.52. — P.2745 — 2756.

Jansen H.M.,Schutte A.J.H.,Elema J.D. et al. Local immune complexes and inflammatory response in patients with chronic interstitial pulmonary disorders associated with collagen vascular diseases // Clin.exp.Immunol. — 1984. — Vol.56. — P.311 — 320.

Jordan J.M., Allen N.B., Pizzo S.V. Defective reliase of tissue plasminogen activator in systemic and cutaneous vasculitis // Amer.J.Med.1987. — Vol.82. — P.397 — 400.

Kahaleh M.B., Fan P.-S. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells // Clin.Exp.Rheumatol. — 1997. — Vol.15. — P.163 — 167.

Kain R., Matsui K., Exner M. et al. A novel class of autoantigens of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in necrotizing and crescending glomerulonephritis: the lysosomal membrane glycoprotein h-lamp 2 in neutrophil granulocytes and a related membrane protein in glomerular endothelial cells // J.Exp.Med. — 1995. — Vol.181. — P.585 — 597.

Kallenberg C.G.M., Mulder A.U.L., Cohen Tervaert J.M. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: a still growing class of autoantibodies in inflammatory disorders // Amer.J.Med. — 1992. — Vol.93. — P.675 — 682.

Kallenberg C.G., Brouwer E., Mulder A.H.L. et al. ANCA: pathophisiology revisited // Clin.Exp.Immunol. — 1995. — Vol.100. — P.1 — 3.

Kant K.S., Pollak V.E., Weiss M.A. et al. Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and significance // Medicine. — 1981. — Vol.60. — P.71 — 85.

Kao R.C., Wehner N.G., Skubitz K.M. et al. Proteinase-3: a distict human polymorphonuclear leukocyte proteinase that produces emphysema in hamsters // J.Clin. Invest. — 1988. — Vol.82. — P.1963 — 1873.

Katayama I., Masuzawa M., Nishioka K., Nishiyama S. Anticardiolipin antibody in Henoch-Schonlein purpura and related vascular disorders // Arch.Dermatol.Res. — 1989. — Vol.281. — P.296 — 298.

Kauffmann R.H.,Valentun R.M. The spectrum of circulating immune complexes in various forms of systemic vasculitis // Neth.J.Med. — 1982. — Vol.25. — P.193 — 201.

Keogan M.R., Rifkin I., Ronda N. et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies increase neutrophil adhesion to cultured human endothelium // Adv.Exp.Med.Biol. — 1993. — Vol.336. — P.115 — 119.

Keogan M.T., Esnault V.L.M., Green A.J. et al. Activation of normal neutrophil cytoplasmic antibodies // Clin.Exp. Immunol. — 1992. — Vol.90. — P.228 — 234.

King W.J., Adu D., Savage C.O. Endothelial and epithelial expression of proteinase 3, the autoantigen for cANCA // Clin.Exp. Immunol. — 1995. — Vol.11 (suppl.). — P.37.

Knicer W.T.,Cochrane C.G. Pathogenic factors in vascular lesion of experimental serum sickness // J.Exp.Med. —1965. — Vol.122. — P.83 — 98.

Koch A.E., Halloran M.M., Haskell C.J. et al. Angiogenesis mediated by soluble forms of E-selectin and vascular adhesion molecule-1 // Nature. — 1995. — Vol.376. — P.517 — 519.

Kocher M., Edberg J., Fleit H. et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) engagement of FcgIIIB on neutrophils is

blocked by soluble FcgRIIIB receptor // Arthr. Rheum. — 1996. — Vol.39 (suppl.). — S.210.
Kurose K. Macrophage infiltration in IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis. Macrophage infiltration in IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis-1. Relationship to clinicopathological findings // Nippon.Jinzo.Gakkai.Shi. — 1994. — Vol.36. — P.982 — 989.
Laurence J., Mitra D., Steiner M. et al. Plasma from patients with idiopathic and human immunodeficiency virus-associated thrombotic thrombocytopenic purpura induces apoptosis in microvascular endothelial cells // Blood. — 1996. — Vol.87. — P.3245.
Lawyer C., Henkle J., Bakir H. Nasal carrige of ctaphylococcal infection in Wegener's granulomatosis // Ann.Intern.Med. — 1994. — Vol.121. — P.74 — 75.
Le Roux G., Wautier M.R., Guillevin L. et al. IgG binding to endothelial cells in systemic lupus erythematosus // Thromb. Haemostat. — 1986. — Vol.56. — P.144 — 146.
Leid R.W., Ballieux B.E.P.B., van der Heijden I. et al. Cleavage and inactivation of human C1 inhibitors by human leukocyte proteinase, proteinase 3 // Eur.J.Immunol. — 1993. — Vol.23. — P.2939 — 2944.
Leung D.Y.N., Geha R.S., Newburger J.W. et al. Two monokines, unterleukin 1 and tumor nrcrosis factor, render cultured vascular endothelial cekks susceptible to lysis by antibodies circulating during Kawasaki syndrome // J.Exp.Med. — 1986. — Vol.164. — P.1958 — 1972.
Leung D.Y.M., Moake J.L., Havens P.L. et al. Lytic antiendothelial cell antibodies in haemolytic uremic syndrome // Lancet. — 1988. — Vol. 2. — P.183 — 186.
Leung D.Y.M., Kurt-Jones E., Newburger J.W. et al. Endothelial cell activation and increased interleukin-1 secretion in the pathogenesis of acute Kawasaki disease // Lancet. — 1990. — Vol.339. — P.1298 — 1302.
Lie J.T. Vasculitis in the antiphospholipid syndrome: culprit or consotr? // J.Rheumatol. — 1994. — Vol.21. — P.397 — 398
Lindqvist K.J., Osterland C.K. Human antibodies to vascular endothelium // Clin.Exp.Immunol. — 1971. — Vol.9. — P.753 — 760.
Lorenz H.-M., Grunke M., Hieronymus T. et al. In vitro apoptosis and expression of apoptosis-related molecules in lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus and other autoimmune disease // Arthr.Rheum. — 1997. — Vol.40. — P.306 — 317.
Lozada C.J., Levin R.J., Whitlow M.S., Cronstein B.N. Immune complex vasculitis revisited: C1q receptors promote expression of adhesive molecules on endothelial cells // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.37(suppl.). — S.426.
Mader R., Keystone C. Infection that cause vasculitis.// Curr.Opin.Rheum. — 1992. — Vol.4. — P.35 — 38.
Makarushin A.A., Shilkina N.P., Romanov V.A. et al. The activity of enzymes in patients with SLE // 8th APLAR Congres, Melbourne, Australia, 21 — 25 April, 1996., — P.90.
Mayet W.-J., Meyer zum Buchenfelde K.-H. Antibodies to proteinase 3 increase adhesion of neutrophils to human endothelial cells // Clin.Exp.Immunol. — 1993. — Vol.94. — P.440 — 446.
Mayet W.-J, Csernoc E., Szymkowiak C. et al. Human endothelial cells express proteinase 3, the target antigen of anti-cytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis // Blood. — 1993. — Vol.82. — P.1221 — 1229.
Mayet W.-J., Schwarting A., Orth Th., Meyer zum Buchenfelde K.-H. Cytotoxic effects of antibodies to proteinase 3 (c-ANCA) on human endothelial cells // Clin.Exp.Immunol. — 1994. — Vol.97. — P.458 — 465.
McLoughlin G.A., Helsby C.R., Evans C.C., Chapman D.M. Association of HLA-A9 and HLA-B5 with Buerger's disease // Brit. Med.J. — 1976. — Vol.2. — P.1165 — 1166.
Meroni P.L., Del Papa N.,Gambini D. et al. Antiphospholipid antibodies and endothelial cells // Lupus. — 1994. — Vol.3. — P.267 — 270.
Mills J.A., Taylor L.M., Porter J.M. Buerger's disease in the modern era // Amer.J.Surg. — 1987. — Vol.154. — P.123 — 129.
Mitra D., Faffe E.A., Weksler B. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolityc-uremic syndrome plasmas induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells // Blood. — 1997. — Vol.89. — P.1224 — 1234.
Moake J.L. Haemolytic-uraemic syndrome:

basic science // Lancet. — 1994. — Vol.12. — P.393 — 397.

Moake J.L., McPherson P.D. Abnormalities of von Willebrand factor multimirs in thrombotic thrombocytopinic purpura and the hemolytic-uremic syndrome // Amer.J. Med. — 1989. — Vol.87. — P.3 — 15.

Moncada S., Higgs E.A. Molecular mechanism and therapeutic strategies related to nitric oxide // FASEB. J. — 1995. — Vol.9. — P.1319 — 1330.

Mulder A.H.L., Heeringa P., Brouwer E. et al. Activation of granulocytes by anti-neutrophyl cypoplasmic antibodies (ANCA): a Fc gamma-dependent process // Clin.Exp. Immunol. — 1994. — Vol.98. — P.270 — 278.

Mulder A.H.L., Stegeman C.A., Kallenberg C.G.M. Activation of granulocytes by anti-neutrophyl cytoplasmic antibodies (ANCA) in Wegener's granulomatosis: a predominant role for the IgG3 subclass of ANCA // Clin.Exp.Immunol. — 1995. — Vol.101. — P.227 — 232.

Myers P.R., Parker J.L., Tanner M.A. Adams H.R. Effects of cytokines tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 on endotoxin-mediated inhibition of endothelium-derived relaxing factor bioactivity and nitric oxide production vascular in endothelium // Shock. — 1994. — Vol.1. — P.73 — 78.

Navarro M., Cervera R., Font J. et al. Anti-endothelial antibodies in systemic autoimmune diseases: prevalence and clinical significance // Lupus. — 1997. — Vol.6. — P.521 — 526.

Nilson T.K., Lofvenberg E. Decreased fibrinolytic capacity and increased von Willebrand factor levels as indicators of endothelial cell dysfunction in patients with lupus anticoagulant // Clin.Rheumatol. — 1989. — Vol.8. — P.58 — 63.

Nityanand S., Mishra K., Shrivastava S. et al. Autoantibodies against cardiolipin and endothelial cells in Takayasus's arteritis: prevalence and isotype distribution // Brit.J.Rheum. — 1997. — Vol.36. — P.923 — 924.

Norborg E., Anderson R., Tengborn L. et al. Von Willebrand factor antigen and plasminogen activator inhibitor in giant cell arteritis // Ann.Rheum.Dis. — 1991. — Vol.50. — P.316 — 320.

Norden D., Ostrov B.E., Shafritz A.B., Feldt von J.M. Vasculitis associated with antiphospholipid syndrome // Semin.Arthr.Rheum. — 1995. — Vol.24. — P.273 — 281.

Noronha I. L, Kruger C., Andrassy K. et al. In situ production of TNF-alpha, IL-1 beta and IL-2R in ANCA- positive glomerulonephritis // Kidney Int. — 1993. — Vol. 43. — P.682 — 92.

Nylander-Lundqvist E., Back O., Niilsson T.K., Rantapaa-Dahlqvist S. Prevalence of anti- endothelial cell antibodies in patients with autoimmune disease // Clin. Rheumatol. — 1992. — Vol.11. — P.248 — 253.

Olin J.W., Childs M.B., Bartholomw J.R. et al. Anticardiolipin antibodies and homocysteine in patients with thromboangiitis obliterans // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39. — S.47.

Oosting J. D., Derksen R. W. M., Bobbink 1. W. G. et al. Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? // Blood. — 1993. — Vol.81. — P.2618 — 2625.

Paleolog E.M., Crossman D.C., McVey J.H., Pearson J.D. Differential regulation by cytokines of constitutive and stimulated secretion of von Willebrand factor from endothelial cells // Blood. — 1990. — Vol.75. — P.688 — 695.

Panegyres P.K., Faull R.J., Russ G. et al. Endothelial cell activation in vasculitis of peripheral nerve and skeletal muscle // J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry. — 1991. — Vol.55. — P.4 — 7.

Penning C.A., French M.A.H., Rowell N.R., Hughes P. Antibody-dependent cytotoxicity of human vascular endothelium in systemic lupus erythematosus // J.Clin.Lab.Immunol. — 1985. — Vol.17. — P.125 — 130.

Perret C., Wahl D., Teil E. et al. Polyarteitis nodosa and antiphospholipid syndrome. A report of 4 cases // 22 Congr.Intern.Med. Budapest. — 1994. — P.629 — 632.

Pober J.S., Cotran R.S. Cytokines and endothelial cell biology // Pathol.Rev. — 1990. — Vol.70. — P.427 — 451.

Polunovsky V.A., Wendt C.H., Ingbar D.H. et al. Induction of endothelial cell apoptosis by human TNF-alpha: modulation by inhibition of protein synthesis // Exp.Cell.Res. — 1994. — Vol.214. — P.584.

Porges A.J., Redecha W.T., Kimberley E.

et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies engage and activate human neutrophils via FcRIIa // J.Immunol. — 1994. — Vol.153. — P.1271 — 1280.

Praderio L., D'Angelo A., Taccagni G. et al. Association of lupus anticoagulant with polyarteritis nodosa: report of a cases // Haematologica. — 1990. — Vol.75. — P.387 — 390.

Rasmussen N., Petersen J. Cellular immune response and the pathogenesis in c-ANCA positive vasculitis // J.Autoimmun. — 1993. — Vol.6. — P.227 — 236.

Reumaux D., Vossebeld P.J.M., Roos D., Verhoeven A.J. Effects of tumor necrosis factor-induced integrin activation on Fcgamma receptor II-mediated signal transduction: relevance for activation of neutrophils by anti-proteinase 3 or anti-myeloperoxidase antibodies // Blood. — 1995. — Vol.86. — P.3189 — 3195.

Rose P.E., Struthers G.S., Robertson M. et al. Factor VIII von Willebrand protein in haemolytic uraemic and systemic vasculitides // Lancet. — 1990. — Vol.335. — P.500 — 502.

Roshan B., Wenger J., Evans M., Abdou N.I. C-ANCA in Wegener's granulomatosis sera upregulates ICAM-1 and superoxide production in the presence of TNF-alpha by normal neutrophils // Arthr.Rheum. — 1999. — Vol.39 (suppl.). — S.40.

Ruggenenti P., Remuzzi G. The pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura // Eur.J. Hematol. — 1996. — Vol.56. — P.191.

Ruggeri Z.M., Ware J. The structure and function of von Willebrand factor // Thromb.Haemostas. — 1992. — Vol.67. — P.594 — 599.

Ruggeri Z.M., Zimmerman T.S. Von Willebrand factor and von Willebrand disease // Blood. — 1987. — Vol.70. — P.895 — 904.

Salojin K.V., Le Tonqueze M., Nassonov E.L. et al. Anti-endothelial cell antibodies in patients with various forms of vasculitis // Clin.Exp.Rheumatol. — 1996. — Vol.14. — P.163 — 169.

Salvidio G., Andres G. Immune deposits and immune complex disease // Clin.Exp.Rheumatol. — 1986. — Vol.4. — P.281 — 288.

Savage C.O.S., Ng Y.G. The aetiology and pathogenesis of major systemic vasculitides // Postgrad.Med.J. — 1986. — Vol.62. — P.627 — 636.

Savage C.O.S., Cooke S.P. The role of the endothelium in systemic vasculitis // J.Autoimmun. — 1993. — Vol.6. — P.237 — 249.

Savage C.O.S., Potinger B.E., Gashkin G., Pusey C. Anti-myeloperoxodase and proteinase 3 in systemic vasculitis stimulate neutrophil cytotoxicity toward cultured endothelial cells // Amer.J.Pathol. — 1992. — Vol.14. — P.335 — 342.

Savage C.O.S., Potinger B.E., Gashkin G. et al. Vascular damage in Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis: presence of anti-endothelial cell antibodies and their relation to anti-neutrophil cytoplasm antibodies // Clin.Exp.Immunol. — 1991. — Vol.85. — P.14 — 19.

Seki T., Sugie N., Joh K., Oh-Ishi T. The regulation of neopterin production by cytokines // Pteridines. — 1996. — Vol. 7. — P.5 — 9.

Seko Y., Minota S., Kawasaki A. et al. Perforin-secreting killer cell infiltration and expression of a 650 kD heart-shock protein in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis // J.Clin.Invest. — 1994. — Vol.93. — P.750 — 758.

Shilkina N.P., Makarushin A.A., Baranov A.A. et al. ANCA, aCL and neutrophil function in patients with SLE // 8th APLAR Congres, Melbourne, Australia, 21 — 25 April, 1996. — P.8.

Silver R. K., Adier L, Hageman J. R., Hickman A. R. Anticardiolipin antibody positive serum anhances endothelial cell platelet-activating factor production // Amer.J.Obstet.Gynec. — 1991. — Vol.165. — P.1748 — 1752.

Simpson I.J., Skinner M.A., Geursen A. et al. Peripheral blood T lymphocytes in systemic vasculitis: increases T cell receptor Vbeta2 gene usage in microscopic polyarteritis // Clin.Exp.Immunol. — 1995. — Vol.101. — P.220 — 226.

Somer T., Finegold S.M. Vasculitides associated with infections, immunisations, and antimicrobial drugs // Clin.Infect.Dis. — 1995. — Vol.20. — P.1010 — 1036.

Spencer S.J.W., Burns A., Gaskinn G. et al. HLA class II specificities in vasculitis with antibodies to neutrophil cytoplasmic antigens // Kidney Int. — 1992. — Vol.41. — P.1059 — 1085.

Stegeman C.A., Cohen Tervaert J.W., Manson W.L., Kallenberg G.G.M. Chronic nasal carriage of staphylococcus aureus in Wegener's granulomatosis: identification of a subgroup more to relapses // Ann.Intern.Med. — 1994. — Vol.120. — P.12 — 17.

Strunz H.P., Csernok E., Gross W.L. Incidence and disease association of a proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody idiotype (5/7) whose antiidiotype inhibits proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody antigen binding activity // Arthr.Rheum. — 1999. — Vol.40. — P.135 — 142.

Takeuchi T., Amano K., Sekine H. et al. Upregulated expression and function of integrin adhesive receptors in systemic lupus erythematosus patients with vasculitis // J.Clin.Invest. — 1993. — Vol.92. — P.3008 — 3016.

Tan E.M., Pearson C.M. Rheumatic disease sera reactive with cappillaries in the mouse kidney // Arthr.Rheum. — 1972. — Vol.15. — P.23 — 28.

Terai M., Kohno Y., Namba M., Umemiya T. et al. Class II histocompatibility antigen expression on coronary arterial endothelium in a patient with Kawasaki disease // Hum. Pathol. — 1990. — Vol.21. — P.231 — 234.

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ И СТЕПЕНИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ОРГАНОВ ПРИ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ

А. А. Баранов, Н. П. Шилкина

Один из наиболее важных подходов к оптимизации ведения больных системными васкулитами связан с оценкой «активности» заболевания. Важно разграничение активности от необратимого нарушения функции органов или инфекционных осложнений. Под активностью подразумевают обратимые проявления воспалительного процесса [R.Luqmani et al., 1994]. Для ее оценки при васкулитах предложено несколько шкал [C.Kallenberg et al., 1990; T.Olsen et al., 1992], а также критерии активности васкулитов [Е.В.Кауфман,1995]. По нашему мнению, наиболее удобен для практического применения подсчет индекса клинической активности васкулита, разработанный группой исследователей из Бирмингема (Великобритания) [R.A.Luqmani et al., 1994]. Он имеет определенные преимущества перед другими методическими подходами. Так, система подсчета, предложенная C.G.M.Kallenberg и соавт.(1990), пригодна только для оценки активности гранулематоза Вегенера и не может быть использована в процессе лечения, так как каждое обследование больного требует проведения биопсии тканей. Индекс активности, по T.L.Olsen и соавт. (1992), состоит из нескольких шкал, субъективен и не разграничивает понятия тяжести и активности заболевания. Критерии и шкала активности васкулита, предлагаемые Е.В.Кауфман (1995), включают кластер инструментальных и лабораторных методов исследования, некоторые из них, имею-

щие по данным автора 100%-ную чувствительность (например, скорость агрегации тромбоцитов, внутрисосудистые нарушения, повышение концентрации прессорных серий простагландинов), требуют проведения специальных и трудоемких исследований.

Индекс клинической активности васкулита (ИКАВ), по R.A.Luqmani и соавт.(1994), включает в себя несколько признаков, которые в зависимости от локализации поражения или вовлечения определенной системы органов разделены на 9 групп. Учитываются признаки, обусловленные только васкулитом, присутствующие на момент осмотра, а также появившиеся или прогрессирующие в течение последнего месяца до настоящего обследования больного (табл. 4.1). В соответствии с клиническим значением каждому из них присвоен определенный балл. Объективные признаки, отражающие поражение определенного органа или системы (почки, желудочно-кишечный тракт и др.), имеют больший удельный вес, чем субъективные (артралгии, миалгии). В каждой группе установлена максимально возможная сумма баллов, которая в целом по всем системам составляет 63.

Авторы предлагают выделять полную и частичную ремиссии, неактивную фазу, а также большое и малое обострение заболевания. Под полной ремиссией подразумевается отсутствие признаков активности (общий счет 0 — 1 балл) и необходимости в терапии при нормальном уровне СРБ. Уменьшение на фоне лечения общей суммы баллов на 50% от первоначального рассматривается как частичная ремиссия. Больные считаются «неактивными», если у них наблюдается полная ремиссия, которая не требует поддерживающей терапии. В качестве большого обострения заболевания понимается вовлечение в воспалительный процесс жизненно важных органов или систем (легкие, почки, ЦНС, сердечно-сосудистая система). При этом отмечается увеличение общей суммы баллов на 6 и более и требуется назначение адекватной терапии (ГК, цитостатики, ВВИГ, плазмаферез). Малое обострение определяется как возврат заболевания с увеличением общей суммы баллов с 0 — 1 до 5.

Предлагаемая система подсчета активности была апробирована авторами на 213 больных с различными формами васкулитов. У 107 больных, находившихся в клинической ремиссии, средняя сумма баллов равнялась 0. У 22 больных, имевших до начала лечения признаки активности процесса, ИКАВ колебался от 4 до 30, в среднем составляя 7 баллов. У больных с активным воспалительным процессом на фоне лечения он равнялся 10 баллам. У 12 пациентов, погибших от прогрессирования заболевания, перед летальным исходом ИКАВ составлял от 9 до 30, в среднем 10 баллов. В этой группе сумма баллов в начале

Таблица 4.1

Оценка активности васкулитов в баллах (ИКАВ)
(R.A.Luqmani et al., 1994)

1. Системные проявления	Балл
Нет	0
Слабость	1
Миалгии	1
Артралгии/артрит	1
Лихорадка (<38,5°С)	1
Лихорадка (>38,5°С)	2
Потеря массы тела (<2 кг)	2
Потеря массы тела (>2 кг)	3
Максимальная общая сумма баллов 3	

2. Кожные покровы	Балл
Нет	0
Инфаркт	2
Пурпура	2
Другой васкулит кожи	2
Язвы	4
Гангрена	6
Множественная гангрена пальцев	6
Максимальная общая сумма баллов 6	

3. Слизистые оболочки / глаза	Балл
Нет	0
Язвы полости рта	1
Язвы гениталий	1
Конъюнктивит	1
Эписклерит/склерит	2
Увеит	6
Отек сетчатки	6
Геморрагии сетчатки	6
Максимальная общая сумма баллов 6	

4. ЛОР-органы	Балл
Нет	0
Выделения из носа или затруднение носового дыхания	2
Синусит	2
Носовое кровотечение	4
Корочки	4
Выделения из ушей	4
Средний отит	4
Вновь возникшая глухота	6
Охриплость голоса / ларингит	2
Стеноз гортани	6
Максимальная общая сумма баллов 6	

5. Легкие	Балл
Нет	0
Одышка или затруднение дыхания	2
Узелки или фиброз	2
Плевральный выпот/плеврит	4
Инфильтрат	4
Кровохарканье	4
Легочное кровотечение	6
Максимальная общая сумма баллов 6	

6. Сердечно-сосудистая система	Балл
Нет	0
Шумы	2
Вновь возникшее отсутствие пульса	4
Аортальная недостаточность	4
Перикардит	4
Вновь возникший инфаркт миокарда	6
Недостаточность кровообращения, кардиомиопатия	6
Максимальная общая сумма баллов 6	

7. Желудочно-кишечный тракт	Балл
Нет	0
Боли в животе	3

Кровавая диарея	6
Перфорация желчного пузыря	9
Инфаркт кишечника	9
Панкреатит	9
Максимальная общая сумма баллов 9	

8. Почки	Балл
Нет	0
Гипертензия (диастолическое АД > 90 мм рт.ст.)	4
Протеинурия (>1г или > 0,2 г/сутки)	4
Гематурия (>1 эр. или > 0,2 эр./мл)	8
Креатинин 125—249 мкмоль/л	8
Креатинин 250—499 мкмоль/л	10
Креатинин > 500 мкмоль/л	12
Повышение креатинина на 10%	12
Максимальная общая сумма баллов 12	

9. Нервная система	Балл
Нет	0
Органические нарушения, деменция	3
Судороги	9
Инсульт	9
Поражение спинного мозга	9
Периферическая нейропатия	6
Множественный двигательный мононеврит	9
Максимальная общая сумма баллов 9	

Максимальная сумма баллов 63

Примечание. Признак считается присутствующим, если он возник вновь или поражение прогрессировало в течение последнего месяца и было обусловлено васкулитом.

заболевания была более 8, что свидетельствует об определенном прогностическом значении ИКАВ. При длительном наблюдении за 30 больными R.A.Luqmani и соавт. установили, что в периоды обострения васкулита общая сумма баллов была достоверно выше, чем в ремиссию (соответственно 15 и 0 баллов). Обнаружено также, что средние значения ИКАВ выше у больных с некротизирующими васкулитами (гранулематоз Вегенера, УП, ревматоидный васкулит), чем при ГКА и болезни Такаясу. ИКАВ достоверно положительно коррелировал с системой подсчета активности C.M.Kallenberg и соавт.(1990) (τ=0,29; p=0,02), а также T.Olsen и соавт.(1992) (τ=0,56; p<0,0001). В то же время предлагаемые для оценки активности горизонтальные шкалы в 10 см (0 — полная ремиссия, 10 — максимальная активность) или 4 см, последняя включает в себя и лабораторные маркеры активности (СРБ, Нв, СОЭ, ФВ:Аг), не коррелировали ни с ИКАВ, ни с другими системами подсчет активности васкулита.

По мнению R.A.Luqmani и соавт.(1994), эти шкалы отражают не только активность заболевания, но и тяжесть и степень функциональной недостаточности органов, обусловленные болезнью, и не могут быть использованы для определения активности васкулита.

Показана хорошая воспроизводимость результатов при оценке одного больного разными специалистами. В проспективном рандомизированном исследовании у больных с активными васкулитами, леченных ГК и ЦФ, отмечалось значительное понижение общего индекса активности [R.Luqmani et al., 1993].

В целом закономерности, выявленные R.A.Luqmani и соавт.(1994), подтверждаются и в наших исследованиях [А.А.Баранов,1998]. Так, при обследовании 89 больных с различными формами васкулитов установлено, что при УП ИКАВ колебался от 2 до 26 баллов, в среднем составляя 10,0±8,2 балла; при геморрагическом васкулите — от 1 до 28 баллов (в среднем 8,7±7,9 балла); при артериите Такаясу — от 1 до 20 баллов (в среднем 5,7±5,3 балла) и при ОТА — от 2 до 16 баллов (в среднем 7,4±4,1 балла).

У 11 больных с артериитом Такаясу мы проанализировали влияние пульс-терапии на динамику ИКАВ. Показаниями для ее назначения явились наличие у пациентов выраженной клинической активности болезни, прогрессирование воспалительного процесса в сосудах (по данным ультразвукового ангиосканирования), а также неэффективность предшествующего лечения. Пульс-терапию проводили по стандартной схеме в течение трех дней подряд. У 9 человек внутривенное введение солюмедрола (Upjohn) в дозе 10 мг/кг/сутки (в среднем 700 — 1000 мг) сочетали с назначением в 1-й день ЦФ в дозе 10 мг/кг/сутки (в среднем 700 — 1000 мг). Двое больных получали дексавен (Jelfa) в дозе 2 мг/кг/сутки (в среднем 120 — 160 мг/сутки). После первого курса пульс-терапии всем больным назначали дезагреганты (трентал) и сосудистые препараты (кавинтон). 1 больной, имеющий выраженную клиническую активность заболевания, продолжал принимать преднизолон в дозе 15 мг/сутки. Через 20 дней от начала лечения 8 больным однократно внутривенно вводили ГК и ЦФ в указанных выше дозировках, а затем подобные курсы повторяли ежемесячно в течение 3 — 9 месяцев. При этом 2 человека одновременно получали преднизолон в дозе 15 — 20 мг/сутки. Трем больным после первого курса пульс-терапии ЦФ назначался в дозе 400 мг два раза в неделю в/м, в сочетании с приемом преднизолона per os (20 мг/сутки), с последующим уменьшением дозировок этих препаратов через 1 — 2 месяца.

Обследование больных проводилось до лечения, на 4-е и 20-е сутки, а у некоторых пациентов через 2, 3 и 6 месяцев от его начала.

До начала лечения ИКАВ у больных колебался от 3 до 15 баллов, в среднем ($M\pm\sigma$) составляя 6,82±4,29 балла. У всех

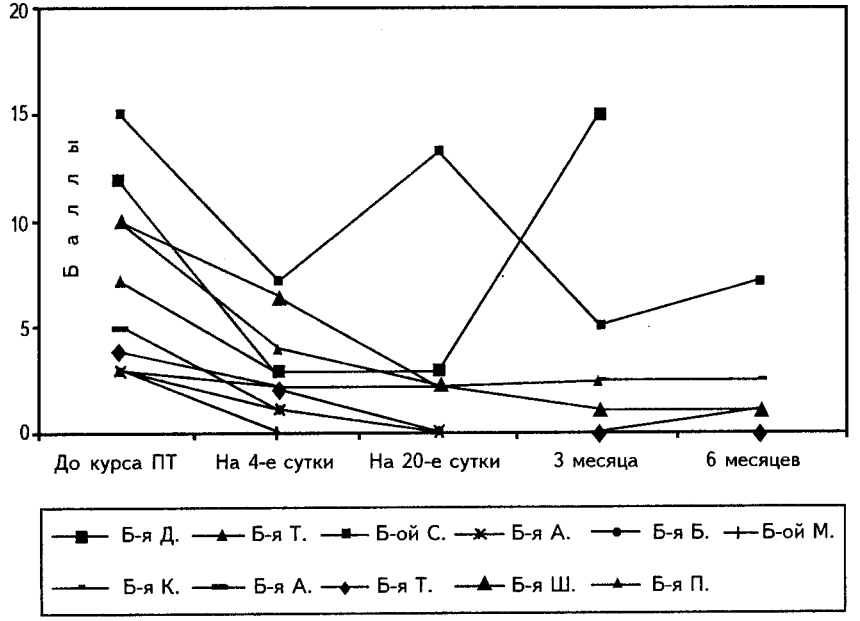


Рис. 4.1. Динамика индекса клинической активности васкулита у больных артериитом Такаясу на фоне терапии

больных на 4 — 5-е сутки от начала пульс-терапии наблюдалось его снижение (рис. 4.1). Средние значения индекса активности в это время составили 2,73±2,19 балла, что было достоверно ниже, чем до лечения ($p<0,02$).

Снижение клинической активности заболевания проявлялось нормализацией температуры, уменьшением общей слабости, исчезновением болей в мышцах, суставах и ишемизированных регионах (верхние конечности, шея, нижняя челюсть, живот).

У 6 человек снижение ИКАВ продолжалось и на 20-е сутки, у 4 — не наблюдалось дальнейшей положительной динамики, и у 1 больного отмечалось обострение заболевания. В целом через 20 дней, 3 и 6 месяцев терапии средние значения ИКАВ были достоверно ниже, чем до ее начала. К этому времени у 8 (72,7%) из 11 больных удалось достичь ремиссии.

Однако, по мнению R.A.Luqmani и соавт.(1994), предложенная ими система оценки активности васкулитов не лишена недостатков. Так, одной из основных проблем, возникающих при

использовании балльной оценки активности, является очень широкий спектр признаков и симптомов, включаемых в анкету. Действительно, даже при поражении всех органов и систем у больного имеется лишь часть из максимально возможного количества баллов. В большинстве случаев эта сумма не превышает и половины от общей. Некоторые из признаков могут оказаться лишними. Широкая апробация ИКАВ, по-видимому, поможет прийти к заключению о целесообразности его применения и внести определенные коррективы в эту систему. Как и при других способах подсчета активности, максимальный клинических эффект от применения ИКАВ наблюдается при динамической оценке активности заболевания в пределах одной нозологической формы.

Критерии активности васкулитов

Как уже отмечалось, предложенные выше способы оценки активности не являются ее критериями. На кафедре пропедевтики внутренних болезней ЯГМА на основании многолетнего клинического и диспансерного наблюдения за 256 больными системными васкулитами, в том числе 76 — ОТА, 51 — геморрагическим васкулитом, 49 — артериитом Такаясу, 48 — УП и 32 — недифференцированной формой заболевания, и 244 больными с различными диффузными болезнями соединительной ткани — разработаны критерии активности системных васкулитов [Е.В.Кауфман,1995]. Признаки разделены на 15 групп, (или кластеров), которые выделены по патогенетической общности признаков, преимущественному поражению определенной системы органов или синдромальному принципу (табл. 4.2). Объединение в кластеры проведено для уменьшения числа потенциальных критериев и, в конечном итоге, для удобства использования их в практической работе. Для каждой группы разработаны дефиниции с использованием словаря ревматологических терминов АКР. Важно подчеркнуть, что, как и в большинстве критериев активности, признак считается присутствующим, если он возник вновь или поражение прогрессировало в течение последнего месяца перед осмотром больного.

Для удобства использования критериев в практической деятельности авторы присвоили каждой группе признаков равный балл — 1, если признак присутствовал, и 0, если он отсутствовал. Таким образом, сумма баллов могла варьировать от 0 — при неактивном заболевании, до 15 — при максимальной сте-

Таблица 4.2

Критерии активности системных васкулитов

Критерий	Определение
1. Кожные проявления	Трофические язвы, геморрагии (синяки, петехии), сетчатое ливедо, узелки по ходу сосудов, узловатая эритема и/или данные биопсии кожно-мышечного лоскута, показывающие продуктивный и/или деструктивный васкулит
2. Артрит	Неэрозивный артрит с вовлечением двух или более периферических суставов, с припухлостью, болезненностью или выпотом
3. Тромбозы и/или тромбофлебиты	Венозные или артериальные тромбозы периферических сосудов и/или тромбофлебиты
4. Ишемический синдром конечностей	Прогрессирующее нарушение кровообращения в конечностях, проявляющееся мышечной слабостью, и/или парастезиями, и/или перемежающейся хромотой, или ишемический синдром с необратимыми трофическими изменениями
5. Артериальная гипертензия	Развитие гипертензии с уровнем диастолического давления > 90 мм рт.ст.
6. Полинейропатия	Прогрессирующая полинейропатия, особенно моторная, и/или множественные мононевриты
7. Цереброваскулярный синдром	Постепенно прогрессирующие органические изменения в мозговой ткани вследствие хронической сосудистой недостаточности, не связанные с атеросклерозом и эссенциальной гипертензией, и/или психические расстройства (эпилептические припадки, психозы)
8. Нефропатия	Одно из следующих: протеинурия > 0,5 г/сутки, гематурия (микро- или макро-), цилиндрурия
9. Легочные проявления	Одно из следующих: астма (приступы удушья или диффузные свистящие хрипы на выдохе) на момент обследования, пневмонит, плеврит и/или легочная гипертензия
10. Кардиальные проявления	Одно из следующих: коронариит, инфаркт миокарда, миокардит и/или эндокардит
11. Абдоминальные прояления	Одно из следующих: кишечная ангина, абдоминальная ишемия, проявляющаяся диффузными болями в животе, усиливающимися после приема пищи, и/или диареей
12. Изменения лабораторных тестов	Увеличение СОЭ > 15 мм/час и/или анемия (Hb < 110 г/л), и/или лейкоцитоз > $9x10^9$ /л, и/или повышение уровня сиаловой кислоты > 270 ед., и/или гипергаммаглобулинемия > 20 отн.%
13. Изменения специальных тестов	Повышение уровня иммуноглобулинов, и/или ЦИК, и/или титра антител к ДНК, аКЛ, и/или увеличение спонтанной генерации кислородных радикалов; повышение уровня простагландина Е, и/или F_2, и/или снижение концентрации простациклина, и/или повышение уровня гистамина, и/или серотонина, и/или БАЭЭ-эстеразной активности крови по данным стандартизированных тестов
14. Нарушение реологии крови	Сладж-феномен по данным бульбарной ангиоскопии, и/или увеличение степени и скорости агрегации тромбоцитов и/или эритроцитов по агрегатограмме, и/или гиперкоагуляция по данным стандартизованных тестов
15. Терапия ГК и/или цитостатиками	Проведение терапии ГК и/или цитостатиками, в том числе и поддерживающими дозами

Примечание. 1. Признаки считаются присутствующими (1 балл), если они возникли вновь или прогрессировали в течение последнего месяца, в других случаях признак признается отсутствующим (0 баллов).
2. При общей сумме баллов более 10 значение округляется до 10.

пени активности процесса. При сумме баллов больше 10 значение округлялось до 10 и шкала ранжировалась от 0 до 10.

Были разработаны классификационное правило и шкала активности системных васкулитов (табл.4.3). Классификационное правило гласит: если общая сумма баллов равна 0, заболевание неактивное и не требует специальной терапии; при общем значении 1 заболевание считается «возможно»-активным и требует только симптоматической терапии (дезагреганты, сосудистые препараты); общая сумма 2—4 — минимальная активность, требующая «малой» патогенетической терапии (поддерживающие дозы КС и цитостатиков, аминохинолиновые препараты); 5—7 — умеренная активность, необходима «большая» патогенетическая терапия (средние дозы ГК и/или цитостатиков); наконец, сумма баллов 8—10 говорит о выраженной активности процесса, при которой требуется применение высоких доз ГК и/или цитостатиков, пульс-терапия и экстракорпоральные методы лечения.

По мнению Е.В.Кауфман (1995), предлагаемая шкала активности системных васкулитов имеет определенные преимущества перед индексами активности [C.Kallenberg et al., 1990; T.Olsen et al., 1992; R.Luqmani et al., 1994], так как, кроме оценки степени активности патологического процесса, имеет непосредственный «выход» на терапию. Однако, как уже отмечалось выше, увеличение ИКАВ на 6 баллов и более расценивается R.Luqmani и соавт. (1994) как большое обострение заболевания, требующее назначения агрессивной терапии. В то же время разработанные критерии активности васкулитов, в отличие от ИКАВ, не являются чисто клиническими, так как, по крайней мере, три группы признаков (кластеры 12,13,14) требуют проведения специальных лабораторных методов исследования.

Кроме того, в пояснениях к каждому кластеру содержится, на наш взгляд, ряд принципиальных неточностей. Так, не совсем понятно внесение в первый кластер, наряду с клинически-

Таблица 4.3

Шкала активности заболевания при системных васкулитах

Неактивное заболевание	«Возможно»-активное	Минимальная активность	Умеренная активность	Выраженная активность
0	1	2 — 4	5 — 7	8 — 10
Терапия не требуется	Симптоматическая терапия	«Малая» патогенетическая терапия	«Большая» патогенетическая терапия	Интенсивная терапия

ми проявлениями поражения кожи, рубрики «данные биопсии кожно-мышечного лоскута», так как вряд ли возможно проведение повторных морфологических исследований только для установления «активности» васкулита. Давая пояснение к 1-му кластеру, авторы указывают, что «присутствие любого из описанных признаков независимо от его происхождения (васкулит, АФС) свидетельствует о наличии активного процесса у больных системными васкулитами». По нашему мнению, это положение по меньшей мере некорректно, так как оно подменяет понятие «васкулит» на «васкулопатию», последняя, как известно, лежит в основе клинических проявлений АФС.

Во 2-й кластер следовало бы включить такие общевоспалительные проявления, как потеря массы тела, лихорадка, артралгии и миалгии. Большинством клиницистов они рассматриваются в качестве признаков, отражающих активность заболевания при ревматических болезнях. Кроме того, при васкулитах они встречаются гораздо чаще, чем артрит двух и более периферических суставов.

Отдельные неточности отмечаются при интерпретации 3-й группы синдромов: авторы опять указывают, что развитие клинических и иммунологических признаков АФС свидетельствует об активности васкулита, в то время как большинство исследователей не обнаруживает воспалительных изменений в стенке сосудов при этом синдроме. Кроме того, тактика ведения больных с васкулитами во время обострения заболевания существенно отличается от терапии пациентов с АФС.

В расшифровке 5-го кластера авторы полагают, что артериальная гипертензия при системных васкулитах, как правило, связана с окклюзионными и стенотическими поражениями сосудов различного калибра, дилатацией корня аорты, ишемическими изменениями, в частности почек, а также применением ГК. Однако это утверждение не может распространяться на все формы васкулитов. Так, стенозы, окклюзии и дилатации артерий встречаются преимущественно при болезни Такаясу. Кроме того, повышение артериального давления на фоне приема средних и высоких доз ГК — достаточно частое явление, которое скорее следует расценивать как побочную реакцию, нежели как активность васкулита.

Не совсем понятен принцип внесения в 9-й кластер легочной гипертензии, которая включена в него только на основании предположения, что она связана с текущим васкулитом легочных сосудов и существенно влияет на прогноз системных васкулитов. Между тем авторы ставили перед собой задачу разработать критерии активности, а не прогноза васкулитов.

Последняя группа критериев включает патогенетическую терапию ГК и цитостатиками, в том числе и поддерживающими дозами этих препаратов. Однако мотивировка этого решения не совсем обоснована. Так, авторы объясняют свою точку зрения с позиции того, что, поскольку эти препараты оказывают мощное противовоспалительное действие, они непосредственным образом связаны с активностью патологического процесса при системных васкулитах. В этом случае происходит подмена причинно-следственных связей. Получается, что если больной не принимает преднизолон или ЦФ, то нет активности васкулита, а если принимает, то она есть. Таким образом, противовоспалительный эффект этих препаратов уже заведомо говорит об активности васкулита. А как же быть с другими методами, применяемыми для лечения васкулитов, включая ВВИГ, плазмаферез, назначение дезагрегантов (пентоксифиллин), которые при некоторых формах васкулитов оказывают не менее выраженное противовоспалительное действие, чем ГК или цитостатики? Возможно, что, разрабатывая этот критерий, авторы подразумевали изменение (увеличение), ввиду объективных причин, дозы поддерживающей терапии ГК или цитостатиками в течение месяца до момента осмотра больного. Однако, опираясь на этот критерий, можно лишь косвенно или ретроспективно оценить активность васкулита. На практике важно оценить активность воспаления в конкретный момент времени, и в конечном итоге целью индексов или критериев активности васкулита как раз и является назначение своевременной и адекватной терапии заболевания.

Имеет определенные недостатки и шкала активности васкулита. Так, не совсем ясны подходы к терапии больных, имеющих остаточные (склероз) изменения в органах или тканях после перенесенного ранее активного воспалительного процесса в сосудах. Это особенно важно в плане ведения больных с облитерирующими заболеваниями магистральных артериальных сосудов (артериит Такаясу, ОТА), для оценки активности которых не всегда применимы некоторые критерии, особенно ишемический и цереброваскулярный синдромы. У этих больных даже в течение последнего месяца перед осмотром врача могут наблюдаться колебания регионарного кровотока, связанные больше со спазмом артерий или вен в результате изменения метеорологических условий, нежели с активным воспалительным процессом в сосудах. Хорошо известно, что таким больным для предотвращения развития дальнейших склеротических изменений в сосудах, а также для компенсации уже имеющихся нарушений регионарного кровообращения требуется постоянное назна-

чение сосудистых препаратов и дезагрегантов. При этом термин «возможно»-активное заболевание теряет свою значимость.

Наличие определенных противоречий в критериях активности васкулитов, предложенных Е.В.Кауфман (1995), подтверждается результатами проверки их действенности и надежности, проведенной самим автором. Так, в 40% случаев имело место несовпадение критериев активности васкулитов с ее оценкой по традиционным параметрам. При оценке активности по интервальной шкале пациенты оказались более активными, что объясняется недооценкой степени активности в традиционных параметрах и включением тяжести в ее ранжирование. Однако наиболее часто расхождение в результатах было обусловлено частой встречаемостью при умеренной или выраженной активности болезни артериальной гипертензии (50,6%), прогрессирующего ишемического синдрома конечностей (52,2%), двигательной полинейропатии (15,7%) и нарушением реологии крови у подавляющего большинства больных. Наиболее высокий процент совпадений выявлен при геморрагическом васкулите (62,5%), что, вероятно, связано с типичной картиной заболевания, частым наличием у этих больных острофазовых изменений лабораторных показателей. По мнению автора, при других формах васкулитов недооценивались такие проявления, как ишемический синдром конечностей, венозные и артериальные тромбозы, органные поражения (астма, коронариит, нефропатия), реологические нарушения и изменения иммунологических показателей, что, однако, как отмечалось выше, не всегда обусловлено активным воспалительным процессом в сосудах.

Лабораторные параметры оценки активности васкулитов

По мнению ряда авторов, необходимый минимум критериев активности васкулитов должен включать и лабораторные параметры [Е.В.Кауфман,1995; C.Kallenberg et al., 1990; T.Olsen et al., 1992]. С этой целью в клинике наиболее часто используют исследование острофазовых показателей (СОЭ, СРБ, гемоглобин, фибриноген), маркеров активации/повреждения эндотелия (ФВ) и некоторых других показателей (АНЦА, неоптерин).

В критериях активности васкулитов дополнительные методы исследования объединены в три группы (табл. 4.2). В группу лабораторных тестов включены: увеличение СОЭ, анемия, лейкоцитоз, повышение уровня сиаловой кислоты и γ-глобулинов.

Отсутствие в этом кластере такого общепринятого острофазового показателя, как СРБ, по-видимому, связано с неинформативностью метода его определения (преципитация в капиллярах), широко используемого до настоящего времени в клинических лабораториях нашей страны. Вместе с тем результаты многочисленных исследований свидетельствуют о наибольшей диагностической значимости для оценки активности васкулитов количественного определения в сыворотке крови СРБ с помощью современных методических подходов (турбодиметрия, латекстест, ИФА). Напротив, другие показатели, кроме СОЭ, не обладают подобным достоинством.

Не совсем оправдано внесение в кластер «специальные тесты» ряда лабораторных параметров (иммуноглобулины, ЦИК, а-нДНК, аКЛ), которые в настоящее время, по данным литературы, а также нашим собственным исследованиям, не всегда являются информативными для оценки активности васкулитов. Для других показателей, приводимых в нем, а именно: увеличение спонтанной генерации свободных радикалов, повышение уровня простагландина Е или F_2, снижение простациклина, увеличение концентрации гистамина, серотонина, БАЭЭ-эстеразной активности крови — сначала целесообразно было бы определение корреляции между ними и клинической активностью васкулита (ИКАВ), а затем уже использование наиболее информативных из них для дополнительной оценки активности патологического процесса. Это пожелание также относится и к 14-му кластеру — «нарушения реологии крови».

Авторы подчеркивают, что разработанные критерии активности васкулитов не являются «застывшими», в них, не нарушая целостности системы, могут быть включены новые диагностические тесты, что, несомненно, является одним из ее достоинств, но и самым большим недостатком.

По нашему мнению, необходимо, по возможности, сузить круг этих лабораторных показателей, так как отклонение от нормы хотя бы одного из них в пределах кластера приводит к положительной оценке активности заболевания. Это не всегда верно, а в целом вес лабораторных признаков может измеряться тремя баллами, что по шкале активности требует постоянного назначения небольших доз КС или цитотоксиков. Неудивительно, что при оценке активности процесса по разработанным критериям практически не было «неактивных» пациентов (сумма баллов — 0) и всем больным, по мнению автора, требовалось проведение постоянной терапии (симптоматической или патогенетической). При этом последняя терапия рассматривается Е.В.Кауфман в качестве собственного кластера для оценки активности, увели-

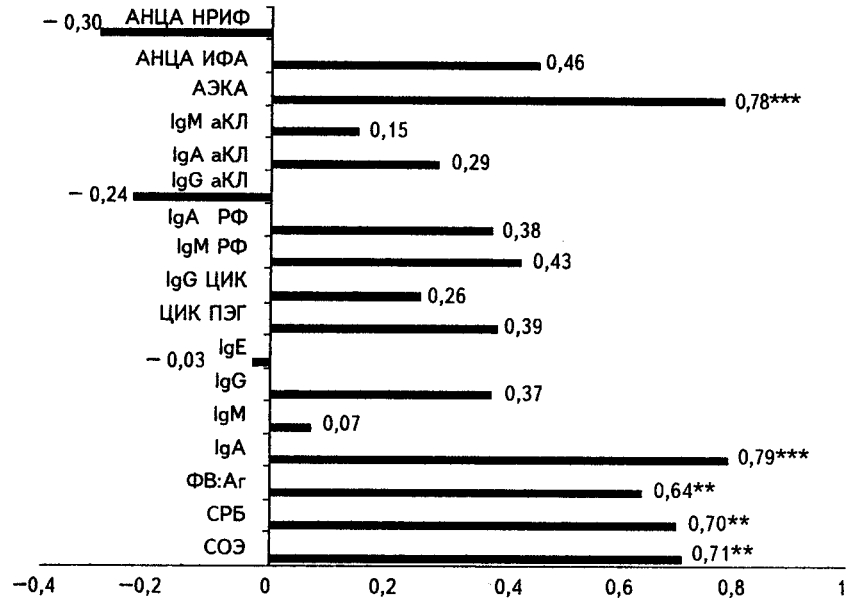


*Рис. 4.2. Корреляция между лабораторными показателями и индексом клинической активности васкулита у больных узелковым полиартериитом (** — p <0,01; *** — p < 0,001)*

чивая уже имеющийся счет до 4 и формируя тем самым порочный круг в ведении больного.

Для уточнения значения СОЭ, гемоглобина, СРБ, ФВ:Аг в оценке активности васкулитов R.Luqmani и соавт.(1994) провели динамическое исследование этих показателей у 30 больных с различными формами ангиитов. Оказалось, что только повышение уровня СРБ может быть использовано как маркер активности васкулита. Так, у больных в активную фазу заболевания его уровень колебался от 9 до 361 мг/л, в среднем составляя 80 мг/л, а в ремиссию он изменялся от 5 до 68 мг/л (в среднем 13,5 мг/л; $p < 0,001$). Тем не менее у 3 больных, с клинической активностью заболевания, требовавшей изменения в терапии, сумма баллов повышалась, а уровень СРБ оставался в пределах нормы. Наоборот, у 9 пациентов в ремиссию болезни (сумма баллов < 2) наблюдалось постоянное повышение СРБ. В исследуемой группе не отмечалось четких различий в уровне гемоглобина, частоте обнаружения высоких значений СОЭ и ФВ:Аг. Так, во время клинической ремиссии больных увеличе-

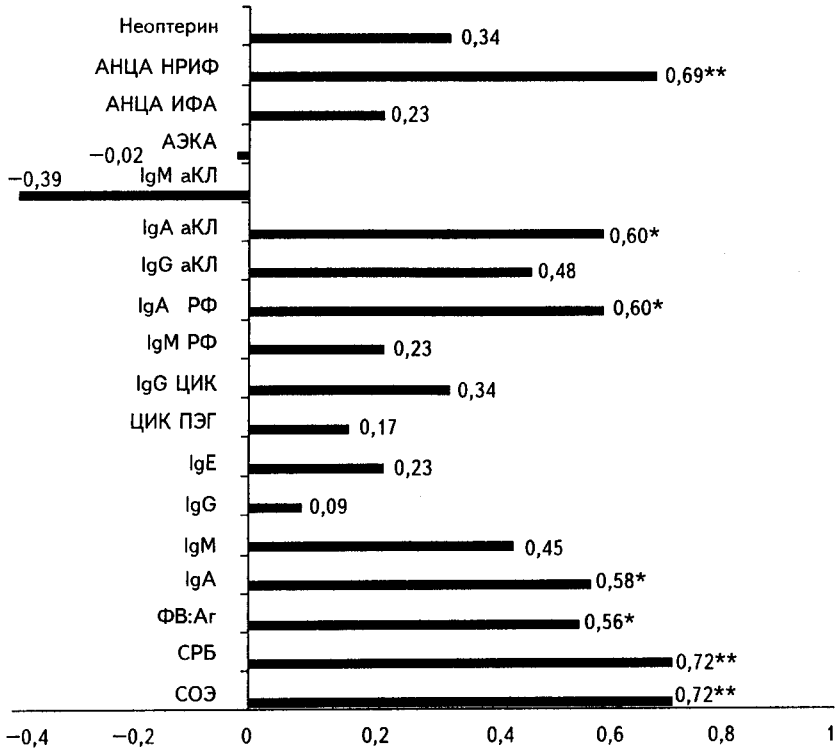


Рис. 4.3. Корреляция между лабораторными показателями и индексом клинической активности васкулита у больных геморрагическим васкулитом (—p <0,05; ** — p < 0,01)*

ние СОЭ (> 20 мм/час) и ФВ:Аг (> 200 Ме/дл) наблюдалось соответственно в 73 и 54% случаев.

Мы также провели сопоставление ИКАВ с некоторыми лабораторными показателями у 89 больных с различными формами васкулитов [А.А.Баранов, 1998]. Среди них 16 страдали УП, 15 — геморрагическим васкулитом, 26 — артериитом Такаясу и 32 — ОТА.

Как видно из рис. 4.2, при УП сильно выраженные положительные корреляционные связи были обнаружены между клинической активностью заболевания и наличием в сыворотках больных АЭКА (r=0,78; p<0,001), повышением IgA (r=0,79; p<0,001), ФВ:Аг (r=0,64; p<0,01), СРБ (r=0,70; p<0,01) и ускорением СОЭ (r=0,71; p<0,01).

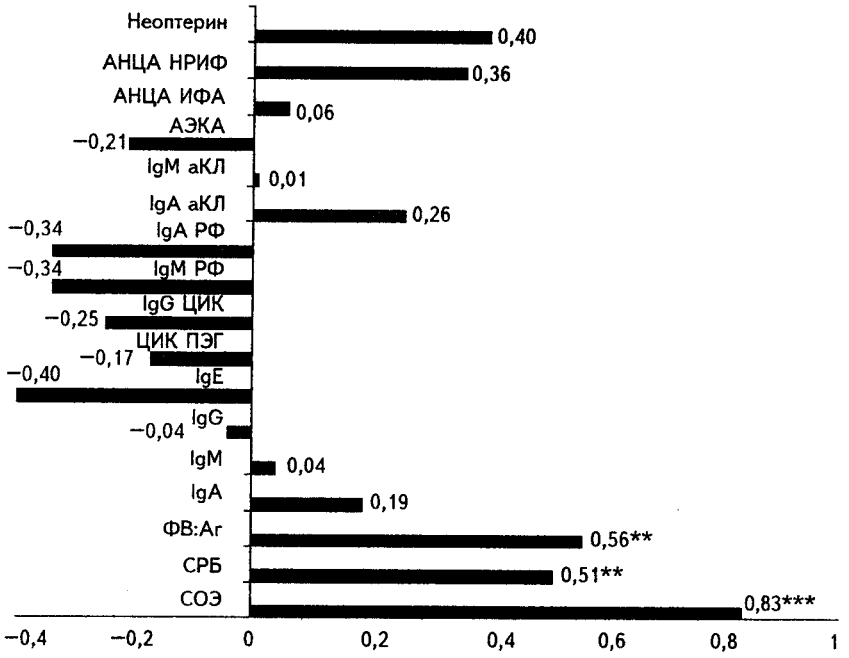


*Рис. 4.4. Корреляция между лабораторными показателями и индексом клинической активности васкулита у больных артериитом Такаясу (** — p <0,01; *** — p < 0,001)*

Кроме того, имели место положительные, умеренно и слабо выраженные корреляционные связи между ИКАВ и высокими значениями таких лабораторных показателей, как АНЦА ИФА, IgA РФ, IgM РФ, ЦИК ПЭГ, IgG, IgM аКЛ, IgA аКЛ и IgG ЦИК, которые, однако, не носили достоверного характера (p>0,05 во всех случаях). Ряд показателей — АНЦА НРИФ и IgG аКЛ, — напротив, находились с ним в отрицательной взаимосвязи (соответственно r=-0,30 и r=-0,24), а корреляция IgM и IgE с активностью заболевания отсутствовала.

У больных геморрагическим васкулитом были обнаружены значительно или сильно выраженные положительные корреляционные связи между клинической активностью заболевания и наличием в сыворотках больных АНЦА НРИФ (r=0,69; p<0,01), IgA аКЛ (r=0,60; p<0,05), IgA РФ (r=0,60; p<0,05), высоким уровнем IgA (r=0,58; p<0,05), ФВ:Ar (r=0,56; p<0,05), СРБ (r=0,72; p<0,01) и ускорением СОЭ (r=0,72; p<0,01) (рис. 4.3).

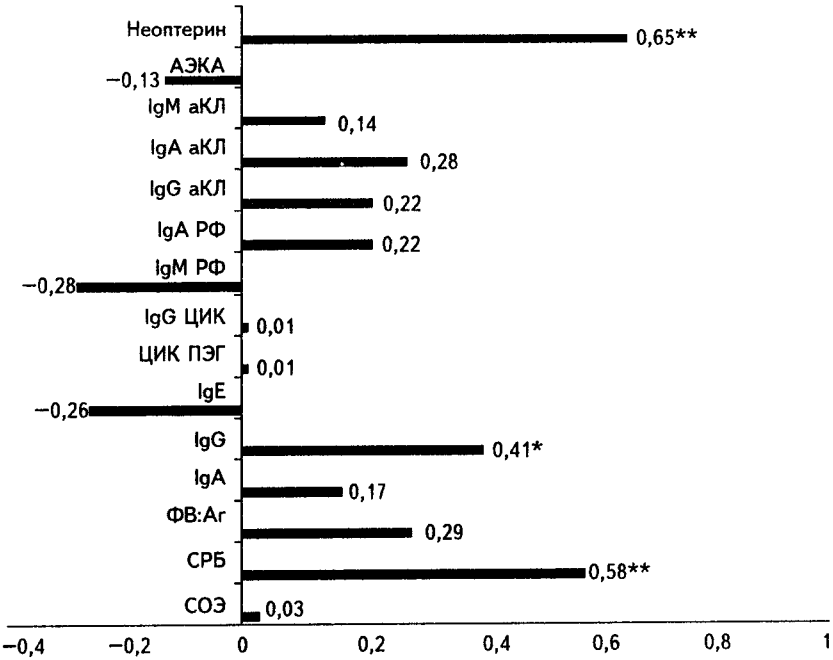


Рис. 4.5. Корреляция между лабораторными показателями и индексом клинической активности васкулита у больных облитерирующим тромбангиитом (— p <0,05; ** — p < 0,01)*

Умеренно выраженные недостоверные положительные корреляционные связи наблюдались между активностью васкулита и неоптерином, IgG аКЛ, IgG ЦИК и IgM. Такие показатели, как АНЦА ИФА, IgM РФ, ЦИК ПЭГ и IgE, слабо положительно коррелировали с ИКАВ. Не отмечено взаимосвязи между АЭКА, IgG и активностью заболевания, а IgM аКЛ находились с последней в отрицательной умеренно выраженной корреляционной зависимости.

При артериите Такаясу значительно или сильно выраженные положительные корреляции обнаружены между клинической активностью васкулита и увеличением концентрации ФВ:Аг (r=0,56; p<0,01), СРБ (r=0,51; p<0,01) и особенно СОЭ (r=0,83; p<0,001) (рис. 4.4). Умеренно выраженные, недостоверные положительные корреляционные связи наблюдались между активностью заболевания и увеличением концентрации неоптерина, наличием АНЦА НРИФ и IgG аКЛ. Не обнаружено связи

Таблица 4.4

Достоверные положительные корреляционные связи между исследуемыми лабораторными показателями и индексом клинической активности васкулита

Узелковый полиартериит	Геморрагический васкулит	Артериит Такаясу	Облитерирующий тромбангиит	Гранулематоз Вегенера (Т.В.Бекетова, 1997)
СОЭ (r=0,71**)	СОЭ (r=0,72**)	СОЭ (r=0,83***)	СРБ (r=0,58**)	СОЭ (r=0,71**)
СРБ (r=0,70**)	СРБ (r=0,72**)	СРБ (r=0,51**)	IgG (r=0,41*)	СРБ (r=0,70**)
ФВ:Аг (r=0,64**)	ФВ:Аг (r=0,56*)	ФВ:Аг (r=0,56**)	Неоптерин (r=0,65**)	АНЦА (r=0,62**)
IgA (r=0,79***)	IgA (r=0,58*)			Неоптерин (r=0,59**)
АЭКА (r=0,78***)	IgA РФ (r=0,60*)			рИЛ2-Р (r=0,59**)
	IgA аКЛ (r=0,60*)			рФНО-Р (r=0,52**)
	АНЦА НРИФ (r=0,69**)			РФ*

Примечание. r — коэффициент корреляции Спирмена; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

АНЦА ИФА, IgM аКЛ и IgM с активностью артериита Такаясу, а такие показатели, как АЭКА, IgA РФ и IgM РФ, IgG ЦИК, ЦИК ПЭГ и особенно IgE, отрицательно коррелировали с ее индексом ($p>0,05$ во всех случаях).

Данные корреляционного анализа между активностью васкулита и исследуемыми показателями у больных ОТА представлены на рис. 4.5.

У больных ОТА ИКАВ достоверно положительно коррелировал с высокой концентрацией неоптерина ($r=0,65$; $p<0,01$), IgG ($r=0,41$; $p<0,05$) и СРБ ($r=0,58$; $p<0,01$). При этом заболевании, в отличие от других форм васкулитов, не отмечалось связи между активностью воспалительного процесса и ФВ:Аг и СОЭ, а некоторые лабораторные показатели отрицательно коррелировали с ней (АЭКА, IgM РФ и IgE).

Таким образом, проведенное исследование показало, что в рамках отдельных нозологических форм васкулитов ИКАВ достоверно положительно коррелирует с несколькими лабораторными показателями. Подобную закономерность обнаружили Т.В.Бекетова и соавт.(1997) при гранулематозе Вегенера (табл. 4.4).

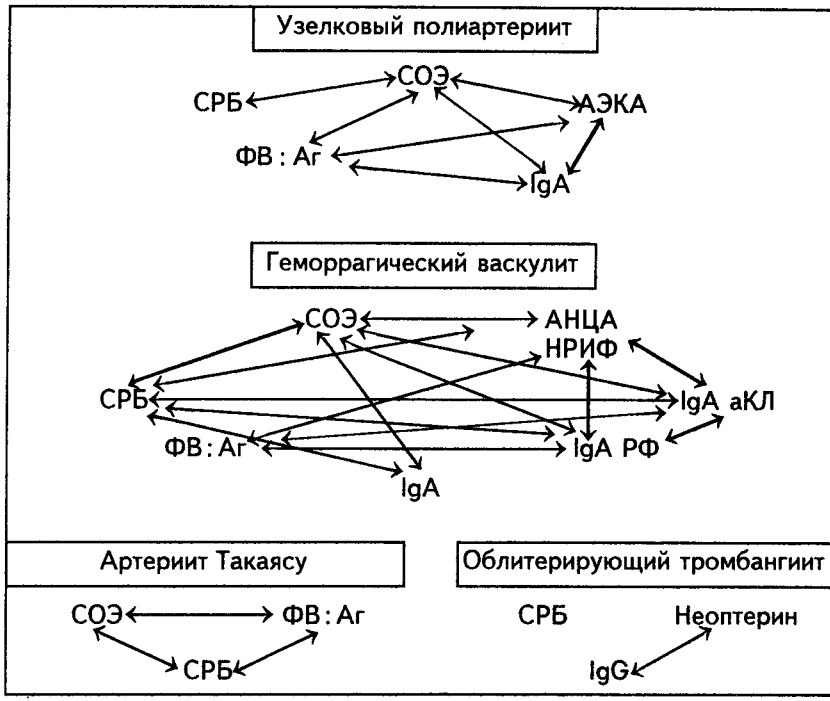


Рис. 4.6. Интеркорреляционные связи у больных системными васкулитами

Следует отметить, что выявленные отрицательные корреляционные взаимосвязи между активностью заболевания и отдельными параметрами не достигали статистической значимости.

Как видно из таблицы, СРБ достоверно коррелировал с клинической активностью заболевания при всех формах васкулитов. Подобная закономерность отмечена для СОЭ при УП, геморрагическом васкулите, артериите Такаясу и гранулематозе Вегенера, а также для ФВ:Аг при УП, геморрагическом васкулите, артериите Такаясу и для IgA — у больных с УП и геморрагическим васкулитом.

При отдельных формах СВ отмечались также положительные связи между ИКАВ и такими показателями, как АЭКА — при УП; IgA РФ, IgA аКЛ и АНЦА НРИФ — при геморрагическом васкулите; IgG и неоптерин — при ОТА. При гранулематозе Вегенера наблюдались взаимосвязи ИКАВ с неоптерином, рФНО-Р, рИЛ2-Р и РФ.

Значимые взаимосвязи между параметрами, приведенными в таблице 4.4, представлены на рис. 4.6.

Анализируя интеркорреляционные связи важнейших лабораторных показателей активности при васкулитах, можно выделить как общие, так и отличительные черты для каждой нозологической формы.

При УП прямые значительной силы связи ($r=0,62—0,65$; $p<0,05$) наблюдались между СОЭ и продукцией IgA и АЭКА, а также показателем повреждения и/или активации эндотелиальных клеток (ФВ:Аг). При этом три последних параметра также положительно коррелировали между собой ($r=0,62$ — $0,65$; $p<0,05$), особенно IgA и АЭКА ($r=1,00$; $p<0,001$). Наряду с этим, продукция СРБ прямо ассоциировалась только с СОЭ ($r=0,63$; $p<0,05$).

Наиболее сложные взаимосвязи между лабораторными показателями обнаружены при геморрагическом васкулите. При этом заболевании ускорение СОЭ было связано с высокой концентрацией СРБ ($r=1,00$; $p<0,001$), наличием в сыворотке крови у этих больных IgA, IgA аКЛ, IgA РФ и АНЦА НРИФ ($r=0,56$ — $0,70$; $p<0,05$). В свою очередь СРБ также прямо коррелировал с этими параметрами, причем последние три (IgA аКЛ, IgA РФ и АНЦА НРИФ) находились в тесной взаимосвязи и между собой ($r=1,00$; $p<0,001$). Примечательно, что при геморрагическом васкулите высокий уровень IgA сыворотки крови не был связан с продукцией этих аутоантител и коррелировал только с СРБ и СОЭ. Несколько иным образом выглядели взаимосвязи между ФВ:Аг и другими маркерами активности васкулита. Этот показатель достоверно положительно коррелировал только с наличием у больных аутоантител: IgA аКЛ, IgA РФ и АНЦА НРИФ ($r=0,63—0,70$; $p<0,05$), но не с СОЭ, СРБ и IgA.

У больных с артериитом Такаясу имели место прямые взаимосвязи между всеми тремя лабораторными показателями, отражающими клиническую активность васкулита ($r=0,45$; $p<0,05$), наиболее выраженные между СОЭ и СРБ ($r=0,73$; $p<0,001$).

При ОТА высокий уровень IgG во всех случаях сочетался с повышением концентрации неоптерина ($r=1,00$; $p<0,001$). В отличие от других васкулитов, СРБ при этом заболевании достоверно не коррелировал ни с одним из исследуемых показателей.

При артериите Такаясу (11 больных) мы проанализировали влияние пульс-терапии как на клиническую активность заболевания, так и на динамику основных лабораторных показателей (СОЭ, СРБ и ФВ:Аг), напрямую связанных с ИКАВ.

Практически у всех больных, имеющих ускоренную СОЭ, сразу после первого курса пульс-терапии наблюдалось ее уменьшение. Однако в дальнейшем, несмотря на низкий ИКАВ, у

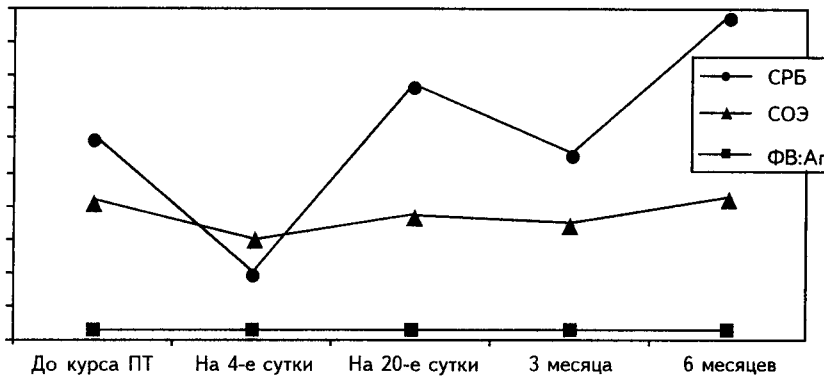


Рис. 4.7. Динамика среднего уровня СРБ, СОЭ и ФВ:Аг у больных артериитом Такаясу на фоне терапии

некоторых пациентов она возрастала вновь. Не отмечено достоверных различий в динамике средних значений этого показателя до и после начала лечения (соответственно до пульс-терапии — 21,3±18,3 мм/ч, на 4-е сутки — 14,2±11,7 мм/ч, на 20-е сутки — 19,2±14,8 мм/ч, через 3 месяца — 18,4±16,7 мм/ч и через 6 месяцев — 23,0±23,5 мм/ч; $p>0,05$) (рис. 4.7).

У всех пациентов с высоким уровнем СРБ (> 10 мг/л) на 4-е сутки от начала лечения его концентрация резко снижалась, достигая практически нормальных значений. При этом у 2 больных уровень СРБ понизился в одном случае с 96 до 7 мг/л, а в другом со 110 до 17 мг/л. При анализе результатов лечения через 20 дней от момента назначения пульс-терапии оказалось, что у этих больных концентрация СРБ увеличилась.

В целом, средний уровень СРБ до начала лечения составлял 30,5±39,3 мг/л, а на 4-е и 20-е сутки после первого курса пульс-терапии соответственно — 10,4±9,9 мг/л и 38,5±64,8 мг/л ($p>0,05$). Несмотря на отсутствие достоверных различий между средними значениями, отчетливо прослеживалась тенденция к уменьшению концентрации СРБ сразу после внутривенного введения высоких доз ГК и цитостатиков. Однако в дальнейшем (на 20-й день), как и при исследовании СОЭ, наблюдалось повышение уровня этого лабораторного показателя.

В отличие от СОЭ и СРБ, динамика ФВ:Аг на фоне лечения не имела определенных закономерностей. Его средний уровень практически не претерпевал существенных изменений и даже несколько повышался через 6 месяцев от начала лечения, но

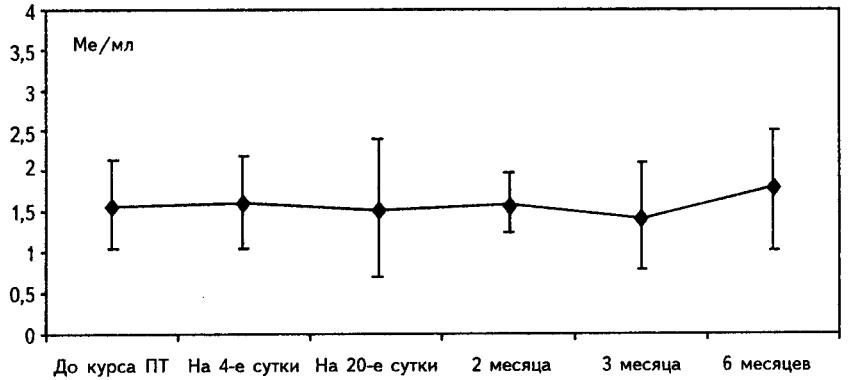


Рис. 4.8. Динамика среднего уровня ФВ:Аг у больных артериитом Такаясу на фоне терапии

был достоверно выше, чем у доноров, практически в течение всего периода наблюдения ($p<0,05$) (рис. 4.8).

Обнаружена достоверная положительная корреляционная связь между СОЭ и СРБ ($r=0,55$; $p<0,001$). Между этими лабораторными показателями и ИКАВ также имела место подобная взаимосвязь, наиболее выраженная с СОЭ (соответственно с СРБ — $r=0,36$; $p<0,02$; с СОЭ — $r=0,63$; $p<0,0001$). При этом у некоторых больных увеличение концентрации СРБ предшествовало обострению заболевания.

Изменение значений СРБ и СОЭ на фоне терапии не коррелировало с колебаниями концентрации ФВ:Аг (СОЭ и ФВ:Аг — $r= -0,13$; СРБ и ФВ:Аг — $r= -0,01$; $p>0,05$ в обоих случаях) (рис. 4.8). Не отмечено также взаимосвязи между динамикой ФВ:Аг и клинической активностью болезни ($r=0,07$; $p>0,05$).

Как уже отмечалось, повышение концентрации СРБ является наиболее объективным лабораторным показателем активности васкулита [R.Luqmani et al.,1994], что также выявлено и нами. Подобная закономерность прослежена и для гранулематоза Вегенера и МПА Т.В.Бекетовой и соавт. (1996). Однако R.Luqmani и соавт.(1994) полагают, что ИКАВ — более чувствительный и специфичный параметр оценки активности васкулита, чем динамика уровня СРБ. Это утверждение исследователей, по-видимому, связано с тем, что на значения СРБ и других показателей могут оказывать влияние не только активность васкулита, но и интеркуррентные инфекции, артериальная гипертензия, нарушение функции органов (хроническая

почечная недостаточность) и т.д. На самом деле, у больных гранулематозом Вегенера при инфекционных осложнениях наблюдается увеличение концентации ФВ:Аг, неоптерина, рИЛ2-Р, рФНО-Р и СРБ [Т.В.Бекетова и соавт.,1996;1997]. Но, по данным D.Wolter и соавт. (1994), у больных без интеркуррентных инфекций пик повышения последнего показателя совпадает с обострением васкулита, а снижение его начинается с момента агрессивного лечения, что отмечено и нами при обследовании больных с неспецифическим аортоартериитом [А.А.Баранов,1998]. Кроме того, у некоторых больных с этим заболеванием увеличение концентрации СРБ предшествовало обострению болезни. В целом повышение концентрации СРБ при васкулитах может рассматриваться как дополнительный лабораторный маркер их воспалительной активности.

По данным R.A.Luqmani и соавт.(1994), повышение концентрации ФВ:Аг не всегда адекватно отражает активность васкулита. Однако нами было отмечено, что при УП, геморрагическом васкулите и артериите Такаясу наличие высоких значений этого лабораторного показателя на момент осмотра больного коррелирует с ИКАВ. С другой стороны, при динамическом наблюдении за больными с артериитом Такаясу, в отличие от СРБ и СОЭ, для ФВ:Аг не прослеживалось подобной взаимосвязи. Т.В.Бекетова и соавт.(1996) при динамическом обследовании (максимально до 5 лет) 5 больных МПА и 12 гранулематозом Вегенера с поражением почек не обнаружили связи уровня ФВ:Аг с активностью васкулита, но отметили его повышение у больных с интеркуррентными инфекциями. Авторы не выявили корреляции между ним и СОЭ, СРБ и АНЦА.

Сходные результаты при обследовании больных с ГКА и РПМ получили и другие исследователи [A.B.Federici et al.,1984; S.T.Persellin et al.,1985]. Так, на фоне лечения концентрация ФВ:Аг оставалась практически неизменной или даже повышалась, несмотря на отсутствие клинической активности заболевания и нормализацию основных острофазовых показателей воспаления — СОЭ и СРБ.

По данным D.Wolter и соавт. (1994), при васкулитах наблюдается постепенное увеличение концентрации ФВ:Аг до появления клинических признаков обострения заболевания. Оно достигает своего максимума через три недели с момента начала рецидива болезни, уже на фоне адекватной терапии, и не коррелирует с ИКАВ.

Полагают, что определение ФВ:Аг при васкулитах имеет значение для оценки не активности, а тяжести и распространенности повреждения сосудов [A.D.Blann, 1993]. По мнению J.E.Richardson и соавт.(1985), при артериите Такаясу, независи-

мо от ускоренной или нормальной СОЭ, постоянно высокий уровень ФВ:Аг свидетельствует о сохранении активности воспалительного процесса в стенке сосуда и распространении его на новые сосудистые зоны.

За последнее время появились новые данные о локальном воспалительном процессе в сосудистой стенке даже в клиническую ремиссию васкулита, отражением которого, по мнению M.C.Cid и соавт.(1996), и является персистирующее увеличение концентрации ФВ:Аг.

Это положение основывается на том, что, несмотря на быстрое улучшение клинических и лабораторных параметров острофазового ответа организма при лечении больных ГК и цитостатиками, структурные компоненты пораженных участков сосудистой стенки по-разному отвечают на терапию. Обнаружено, что при ГКА воспалительный процесс в стенке артерий может сохраняться на фоне лечения в течение длительного (до 1 года) времени даже у клинически неактивных больных [M.C.Cid et al., 1989]. Так, M.C.Cid и соавт.(1996) показали, что при ГКА и РПМ уровень ФВ:Аг достоверно выше у больных, имеющих активный воспалительный процесс или только что индуцированное терапией улучшение заболевания (исчезновение симптомов заболевания и нормализация СОЭ в течение одного месяца), чем у пациентов, длительное время (3 года и более) находящихся в ремиссии. Данные этого исследования совпадают с результатами работ A.B.Federici и соавт. (1984) и S.T Persellin и соавт. (1985).

Кроме того, при этом васкулите, а также при артериите Такаясу, неоангиогенез в пораженных участках сосудов является составной частью воспалительной реакции, отражением которой служит высокий уровень ФВ:Аг в сыворотке крови [E.Norborg et al., 1991; M.C.Cid et al., 1993]. По мнению этих авторов, стойкая нормализация концентрации ФВ:Аг при длительной ремиссии заболевания свидетельствует об окончании процессов повреждения (или репарации) сосудистой стенки и служит одним из ориентиров для прекращения терапии ГК.

Эта точка зрения находит свое подтверждение в результатах недавно опубликованных работ. Так, B.Coll-Vinent и соавт.(1997) при проспективном исследовании молекул адгезии у больных с классическим УП обнаружили высокий уровень ICAM-1, VCAM-1 и P-селектина до начала иммуносупрессивной терапии, на ее фоне, а также у больных с частичной и полной клинико-лабораторной ремиссией васкулита. При этом динамика уровня этих показателей весьма напоминала колебания ФВ:Аг, ранее зарегистрированные при ГКА, а также обнаруженные нами у больных артериитом Такаясу на фоне терапии.

Авторы полагают, что постоянно высокий уровень молекул адгезии может отражать локальный воспалительный процесс в сосудистой стенке, продолжающийся даже в клиническую ремиссию васкулита.

Определенный параллелизм в динамике концентрации молекул адгезии и уровня ФВ:Аг возможно обусловлен существующими достоверными связями между этими показателями, обнаруженными ранее A.D.Blann и соавт.(1991). Так, при системных васкулитах ФВ:Аг коррелирует с растворимой формой ICAM-1 (r=0,53; p<0,001), VCAM-1 (r=0,52; p<0,001) и Е-селектина (r=0,53; p<0,001). При этом между последними показателями также наблюдаются положительные достоверные корреляционные связи (r= 0,44 — 0,53; p<0,001).

Создается впечатление, что повышенный уровень ФВ:Аг при васкулите адекватно отражает процессы активации или повреждения эндотелиальных клеток. В целом, несмотря на то что однократное определение ФВ:Аг при ГКА, РПМ и артериите Такаясу не имеет существенного значения в плане предиктора последующих обострений болезни или ее осложнений, возможно, что мониторирование уровня этого показателя оправдано для оценки длительности проводимой терапии ГК и более четкого определения понятия «ремиссия» при васкулитах.

Наряду с общепризнанными лабораторными параметрами оценки активности васкулита нами и другими авторами был установлен еще ряд показателей (АНЦА, АЭКА, неоптерин, аКЛ), позволяющих адекватно оценить активность васкулита.

В ряде исследований также обнаружено, что АЭКА при гранулематозе Вегенера и микроскопическом полиартериите встречаются преимущественно в активную фазу заболевания, а их уровень в динамике колеблется в зависимости от активности болезни [G.Ferraro et al., 1990; G.Frampton et al.,1990]. У больных гранулематозом Вегенера, отрицательных по АНЦА, повышение в период ремиссии титров АЭКА ассоциируется с последующим обострением заболевания [T.M.Chan et al.,1993].

S.Nityanand и соавт. (1997) при обследовании больных с артериитом Такаясу обнаружили АЭКА в активную фазу васкулита у 61,5%, а в ремиссию — только у 17,6% больных (p<0,05).

Нами при исследовании взаимосвязи АЭКА с ИКАВ подобная закономерность прослежена только для больных УП, в то время как при геморрагическом васкулите и артериите Такаясу ее не существовало.

Клиническое значение АНЦА при васкулитах остается до конца неясным. Так, у больных микроскопическим полиартери-

итом и гранулематозом Вегенера их уровень коррелирует с активностью васкулита и некоторыми лабораторными параметрами, в частности СОЭ, СРБ и IgM РФ [Т.В. Бекетова и соавт.,1995]. При последнем заболевании они более часто (90%) встречаются при генерализованной, чем при ограниченной (60%), его форме, особенно в активную фазу болезни [W.L.Gross & K.Csernok, 1995]. По данным одних исследователей, повышение их уровня у больных в стадии ремиссии является фактором риска развития обострения [Т.В.Бекетова и соавт.,1996; C.A.Stegemann et al.,1994], а динамика титров к-АНЦА на фоне цитотоксической терапии позволяет дифференцировать активацию воспалительного процесса от интеркуррентной инфекции [J.W.C.Cohen Tervaert et al., 1989; B.Nolle et al.,1989]. С другой стороны, по мнению G.Kerr и соавт.(1993), корреляция между изменением титров к-АНЦА и клинико-лабораторных показателей наблюдается в 64% случаев, а увеличение их титров предшествует клиническому обострению только у 24% больных, находившихся до этого в ремиссии или имевших низкую активность заболевания.

Среди обследованных нами больных с васкулитами достоверная связь между активностью заболевания и наличием п-АНЦА обнаружена только при геморрагическом васкулите [А.А.Баранов,1998]. ИКАВ при артериите Такаясу был несколько выше у п-АНЦА-позитивных больных, в сравнении с пациентами без этих антител, но не достигал достоверных различий. При этом их титр всегда был низким, и они обнаруживались совместно с увеличением концентрации СРБ и ФВ:Аг в сыворотке крови.

За последнее время выявлено, что одним из лабораторных показателей, ассоциирующихся с активностью васкулитов, является неоптерин [Т.В.Бекетова и соавт.,1996; R.Stancik et al.,1996]. Так, при гранулематозе Вегенера имеется положительная достоверная коррелятивная связь между значениями неоптерина и ИКАВ, СРБ и СОЭ. Нами подобная закономерность прослежена только для ОТА [А.А.Баранов,1998]. При геморрагическом васкулите и артериите Такаясу не отмечалось четкой зависимости между активностью воспалительного процесса и неоптерином. Однако следует отметить, что при геморрагическом васкулите средние значения ИКАВ при увеличении концентрации этого биохимического показателя были выше, чем при нормальном его уровне. Кроме того, у всех больных артериитом Такаясу с высокими цифрами неоптерина имела место выраженная активность заболевания. Данные о корреляции между уровнем неоптерина и активностью заболевания получены и

при болезни Бехчета [Е.Л.Самсонов и соавт., 1995; U.Oimez et al., 1996].

При некоторых ангиитах (гранулематоз Вегенера, МПА) выявлена связь между активностью заболевания и наличием у больных РФ [Т.В.Бекетова и соавт., 1996]. Нами такая закономерность прослежена при геморрагическом васкулите для IgA РФ. При этом васкулите отмечалась положительная корреляция между активностью воспалительного процесса и IgA аКЛ. Отдельные авторы также указывают на преимущественное обнаружение аКЛ в активную фазу заболевания при некоторых васкулитах (болезнь Такаясу, ГКА) [S.Nityanand et al.,1997]. Существование достоверной связи между IgA РФ и клинической активностью заболевания при геморрагическом васкулите и гранулематозе Вегенера находит свое объяснение имеющейся корреляцией между РФ и молекулами адгезии (Е-селектин — r=0,33; p=0,003; VCAM-1 — r=0,32; p=0,012) [A.D.Blann et al.,1991].

Недавно при обследовании больных с генерализованной формой гранулематоза Вегенера получены данные о корреляции рИЛ2-Р и рФНО-Р с ИКАВ [Е.Л.Насонов и соавт.,1996].

Таким образом, анализ данных литературы и результатов собственных исследований позволяет выделить несколько лабораторных параметров, которые при системных васкулитах чаще всего прямо и достоверно связаны с клинической активностью васкулита, а некоторые их них и между собой. К ним относятся: ускорение СОЭ, увеличение концентрации СРБ и ФВ:Аг, а при некоторых формах васкулитов — неоптерина, а также АНЦА, АЭКА. Безусловно, при каждой нозологической форме ангиита они обладают не одинаковым клиническим значением, что особенно важно при мониторировании активности заболевания на фоне патогенетической терапии этих заболеваний.

Известно, что важной задачей правильного ведения больных системными васкулитами, длительно получающих цитостатики и ГК, является разграничение обострений васкулита от интеркуррентных инфекций. По-видимому, СРБ, СОЭ, ФВ:Аг и неоптерин не подходят для этой роли, что отмечают и другие авторы [Т.В.Бекетова и соавт., 1996; M.C.Cid et al.,1996]. При некоторых формах васкулитов, в частности при гранулематозе Вегенера, для этой цели более предпочтительно использовать исследование АНЦА [Т.В.Бекетова и соавт., 1996; J.W.C.Cohen Tervaert et al., 1989].

В целом нельзя не согласиться с точкой зрения отдельных авторов, полагающих, что для оценки активности васкулита должны использоваться и лабораторные параметры [Е.В.Кауфман, 1995]. При этом следует обходиться минимальным количеством тестов и

избегать излишних неинформативных и нередко трудоемких исследований. Однако, как показывают наши данные, а также результаты других авторов [R.A.Luqmani et al.,1994], при системных васкулитах изолированное исследование отдельных лабораторных показателей не в полной мере отражает существующую клиническую активность, что диктует необходимость динамического определения нескольких лабораторных маркеров воспаления.

По нашему мнению, для решения этой задачи наиболее целесообразными тестами для большинства форм васкулитов являются — определение СОЭ, СРБ, ФВ:Аг, а при некоторых заболеваниях АНЦА и неоптерина. Однако при интерпретации полученных данных необходимо учитывать наличие в момент клинико-лабораторного обследования больного инфекций и возможного развития у части пациентов пожилого возраста, длительно получающих глюкокортикостероиды, атеросклеротических изменений в сосудах.

Кроме того, для достижения наибольшей информативности от динамического определения лабораторных маркеров активности васкулита в рамках одной нозологической формы следует проводить однотипные исследования.

Оценка степени повреждения органов или тканей (индекс повреждения)

Для адекватного ведения больных с васкулитами, кроме оценки активности заболевания, требуется определять повреждение органов и систем. Предложено несколько способов его оценки [M.Abu-Shakra et al., 1994; D. Gladman et al.,1996; A.R.Exley et al.,1997].

В отличие от активности, которая купируется назначением иммуносупрессивных препаратов, повреждение органов или тканей не поддается обратному развитию [A.R.Exley et al.,1997]. При васкулитах под ним понимают наличие у больного необратимых изменений в органах или тканях, развитие которых совпадает с началом воспалительных изменений в сосудистой стенке и обусловлено ими [A.R.Exley et al.,1997]. При этом под началом васкулита подразумевается появление его первых симптомов. Полагают, что оценка степени повреждения органов или тканей имеет важное значение для определения прогноза заболевания.

Эти положения нашли свое отражение в индексе повреждения, разработанном английскими исследователями из группы по изучению васкулитов [A.R.Exley et al.,1997] (табл. 4.5).

Таблица 4.5

Оценка степени повреждения органов или систем при васкулитах (индекс повреждения) (A.R.Exley et al.,1997)

1. Костно-мышечная система

Признак	Определение
1. Выраженная атрофия или слабость мышц	Выраженная атрофия или слабость мышц, наблюдаемые при осмотре врачом, не связанные с ОНМК
2. Деформирующий или эрозивный артрит	Деформации суставов, исключая аваскулярные некрозы, выявленные при осмотре врачом и подтвержденные на рентгенографии
3. Остеопороз с переломами позвонков или снижением их высоты	Остеопороз с переломами позвонков или снижением их высоты в анамнезе, развившийся на фоне васкулита и подтвержденный на рентгенографии
4. Аваскулярные некрозы костей	Аваскулярные некрозы костей, развившиеся на фоне васкулита и подтвержденные на рентгенографии
5. Остеомиелит	Остеомиелит, развившийся на фоне васкулита и подтвержденный клинически, а также по данным рентгенографии и/или культурального исследования

2. Кожные покровы

Признак	Определение
1. Алопеция	Выраженное облысение (иногда со шрамами) кожи черепа, подтвержденное при клиническом осмотре
2. Язвы кожи	Открытые язвы кожи, исключая язвенные дефекты, обусловленные тромбозом вен
3. Язвы полости рта	Повторные высыпания или персистирующие язвы полости рта, требующие терапии

3. ЛОР-органы

Признак	Определение
1. Потеря слуха	Любая потеря слуха, обусловленная поражением среднего уха или слухового нерва, подтвержденная на аудиометрии
2. Нарушение носового дыхания; хронический насморк; корочки	Затруднение при дыхании через нос (с гнойным отделяемым или без него), а также образование корочек, обычно требующее промывания носа
3. Седловидная деформация носа или перфорация носовой перегородки	Седловидная деформация носа, иногда с перфорацией носовой перегородки
4. Хронический синусит или разрушение костной ткани, выявляемые при рентгенографии	Хронические гнойные выделения из носа с болями в области синусов и/или рентгенографические признаки синусита, иногда с разрушением кости
5. Субглоточный стеноз, не требующий хирургич. коррекции	Персистирующая охриплость голоса и/или стридор, подтвержденные на эндоскопии и/или рентгенографии
6. Субглоточный стеноз, требующий хирургич. коррекции	Субглоточный стеноз, подтвержденный хирургом-оториноларингологом и требующий хирургической коррекции

4. Легкие

Признак	Определение
1. Легочная гипертензия	Дилатация правого желудочка, подтвержденная на эхокардиоскопии
2. Фиброз легких / полости	Фиброз или полости в легких, подтвержденные при клиническом обследовании и рентгенографии. Могут быть включены больные, которым требуется резекция легких
3. Фиброз плевры	Фиброз плевры, подтвержденный на рентгенографии
4. Инфаркт легкого	Инфаркт легкого, подтвержденный на рентгенографии или при сцинтиграфии легких
5. Хроническая астма	Хроническая обратимая обструкция бронхов
6. Выраженная хроническая одышка	Значительное нарушение дыхания без тяжелых признаков поражения по данным рентгенографии или функциональных легочных тестов
7. Нарушение легочных функциональных тестов	Форсированный объем выдоха или форсированная жизненная емкость легких $\leqslant 70\%$ или коэффициент обмена для КСО $\leqslant 70\%$

5. Сердечно-сосудистая система

Признак	Определение
1. Стенокардия или аортокоронарное шунтирование	Стенокардия в анамнезе, подтвержденная, по крайней мере, данными ЭКГ
2. Инфаркт миокарда	Инфаркт миокарда в анамнезе, развившийся на фоне васкулита и подтвержденный, по крайней мере, данными ЭКГ или результатами биохимических тестов
3. Повторный инфаркт миокарда	Развитие инфаркта миокарда, по крайней мере, через три месяца от первого его эпизода
4. Кардиомиопатия	Хроническая дисфункция желудочков, подтвержденная клинически и данными дополнительных методов исследования
5. Поражение клапанов сердца	Выраженный диастолический или систолический шум, подтвержденный данными дополнительных методов исследования
6. Перикардит	Явления экссудативного или констриктивного перикардита в течение, по крайней мере, трех месяцев; перикардиотомия
7. Гипертензия	Повышение диастолического АД более 95 мм рт.ст. или необходимость приема гипотензивных препаратов

6. Почки

Признак	Определение
1. Уменьшение клубочковой 50%	Уменьшение клубочковой фильтрации более чем на фильтрации более чем на 50%, подтвержденное данными любых дополнительных методов исследования

2. Протеинурия более 0,5 г в сутки	Протеинурия более 0,5 г в сутки, подтвержденная данными любых дополнительных методов исследования
3. Терминальная стадия ХПН	Необратимое нарушение функции почек в течение более чем трех месяцев, не считая последующего диализа или пересадки почек

7. Желудочно-кишечный тракт

Признак	Определение
1. Инфаркт кишечника	Инфаркт кишечника или его резекция ниже двенадцатиперстной кишки. Инфаркт или резекция желчного пузыря, печени или селезенки на фоне васкулита
2. Мезентеральная недостаточность/панкреатит	Типичные боли в животе, подтвержденные на ангиографии или по данным биохимических тестов
3. Хронический перитонит	Типичные боли в животе и раздражение брюшины при клиническом осмотре
4. Сужение пищевода или операции на верхнем отделе ЖКТ	Сужение пищевода, подтвержденное на эндоскопии или рентгенографии; операции на верхнем отделе ЖКТ, выполненные по поводу осложнений васкулита

8. Периферические сосуды

Признак	Определение
1. Отсутствие пульса на периферических артериях одной конечности	Отсутствие пульса на периферических артериях одной конечности, определяемое при осмотре
2. Повторный эпизод отсутствия пульса на периферических артериях конечностей	Появление клинически определяемого отсутствия пульса на периферических артериях одной конечности через три месяца от момента первого эпизода
3. Отсутствие пульса на периферических артериях конечностей	Отсутствие пульса на периферических артериях, по крайней мере, двух конечностей, определяемое при осмотре
4. Стеноз крупных сосудов	Стеноз сонных артерий или артерий почек, подтвержденный на ангиографии или допплерографии
5. Перемежающаяся хромота (более трех месяцев)	Перемежающаяся хромота конечностей в течение более трех месяцев
6. Осложненные тромбозы вен	Тромбозы вен с персистирующим отеком, язвами или клиническими признаками венозной недостаточности
7. Атрофия мягких тканей ногтевых фаланг пальцев	Атрофия мягких тканей ногтевых фаланг пальцев, развившаяся на фоне васкулита
8. Повторный эпизод атрофии мягких тканей ногтевых фаланг пальцев	Повторный эпизод атрофии мягких тканей ногтевых фаланг пальцев, включая их резекции, на фоне васкулита

9. Глаза

Признак	Определение
1. Катаракта	Катаракта любого глаза, подтвержденная при офтальмоскопии
2. Изменение сосудов сетчатки	Любые выраженные изменения сосудов сетчатки, подтвержденные при офтальмоскопии. Выпадение полей зрения. Слепота
3. Атрофия зрительного нерва	Атрофия зрительного нерва, подтвержденная при офтальмоскопии
4. Нарушение зрения или диплопия	Ограничение движения глазных яблок, не связанное с парезом нервов, снижение зрения, диплопия или сужение полей зрения
5. Слепота	Полная потеря зрения на один глаз
6. Слепота второго глаза	Полная потеря зрения на второй глаз, развившаяся через три месяца после потери зрения другим глазом
7. Разрушение стенок глазницы	Разрушение стенок глазницы, подтвержденное на рентгенографии или компьютерной томографии

10. Нервно-психическая система

Признак	Определение
1. Нарушение интеллекта	Снижение памяти, затруднение счета, нарушение концентрации внимания, затруднения при разговорной или письменной речи, снижение интеллекта, подтвержденные клинически или специальными тестами
2. Большие психозы	Нарушение способности к нормальной активности в результате психических расстройств. Выраженные нарушения восприятия действительности: заблуждение, слуховые и зрительные галлюцинации, дезориентация, дезорганизация, разорванность мышления, кататонический ступор и др.
3. Судороги	Пароксизмальные электрические нарушения, возникающие в мозге и проявляющиеся клоническими и тоническими судорогами, а также поведенческими нарушениями, не проходящие на фоне терапии в течение более трех месяцев лечения
4. Цереброваскулярные нарушения	Очаговые изменения в виде парезов, слабости и других проявлений, развившиеся на фоне васкулита
5. Повторныецереброваскулярные нарушения	Развитие повторных цереброваскулярных нарушений через три месяца от момента первого эпизода
6. Поражение черепных нервов	Поражение черепных нервов, исключая зрительный и слуховой
7. Периферическая нейропатия	Периферическая двигательная или чувствительная нейропатия
8. Поперечный миелит	Слабость или потеря чувствительности нижних конечностей с тазовыми нарушениями

11. Другие повреждения

Признак	Определение
1. Преждевременное нарушение функции половых желез	Начало менопаузы в возрасте до сорока лет
2. Поражение костного мозга	Лейкопения (количество лейкоцитов $< 4{,}0 \times 10^9$ /л), или тромбоцитопения (количество тромбоцитов $< 140{,}0 \times 10^9$ /л), или анемия (гемоглобин < 100 г/л), подтвержденные при исследовании костного мозга
3. Диабет	Диабет, требующий назначения сахароснижающих препаратов любого типа
4. Хронический химический цистит	Персистирующая гематурия или сморщивание мочевого пузыря, исключая острый геморрагический цистит
5. Опухоли	Опухоли, подтвержденные морфологически, исключая дисплазии
6. Другие поражения	Любые признаки, появление которых с момента начала васкулита, по мнению больного или врача, привело к развитию необратимых поражений

Примечание. Признак считается присутствующим, если поражение наблюдается, по крайней мере, в течение трех месяцев.

Все признаки разбиты на 11 групп. Повреждение той или иной системы может быть или отсутствовать у больного (соответственно — 1 и 0 баллов). Признак считается присутствующим, если он наблюдается у больного, по крайней мере, в течение трех месяцев и развился на фоне васкулита. Остро появившиеся необратимые изменения, такие, как резекция кишечника, вносят в индекс повреждения только через 3 месяца от момента их возникновения. Повторные их эпизоды также считаются вновь возникшими, если между ними и ранее случившимися проявлениями прошло более трех месяцев.

По сравнению с критериями активности в эту систему не внесены субъективные проявления, ранее относящиеся к системным воспалительным проявлениям (слабость, миалгии, артралгии и др.). Наряду с этим выделяются синдромы поражения костно-мышечной системы, побочный эффект от проводимого лечения (нарушение функции половых органов, поражение костного мозга, диабет и др.). Отдельной рубрикой обозначена патология со стороны периферических сосудов, на долю которой из общей суммы приходится 8 баллов.

В целом предложенная система оценки представляет собой суммарный счет по системам или органам, отражающий степень нарушения их функции, вызванного воспалительным про-

цессом в сосудах и/или развившегося на фоне лечения. Индекс является кумулятивным. В каждом конкретном случае он может оставаться на прежнем уровне или возрастать, но никогда не уменьшаться.

При апробации индекса повреждения оказалось, что у больных с васкулитами он колеблется от 0 до 8 баллов, в среднем составляя 3 балла [A.R.Exley et al.,1997]. Кроме того, отмечено нарастание общей суммы баллов в процессе наблюдения за больными. У больных с гранулематозом Вегенера, погибших от этой болезни, индекс повреждения был достоверно выше, чем у пациентов, оставшихся в живых.

Однако не исключается, что с увеличением продолжительности жизни больных васкулитами на фоне проводимой терапии со временем существенный вклад в общую сумму баллов могут вносить присоединяющийся атеросклероз или артериальная гипертензия.

Оценка общего состояния у больных васкулитами

По мнению P.A.Bacon (1995), у больных с системными васкулитами необходимо проводить общую оценку их состояния, так называемый логарифм общей интегральной оценки васкулита (Vasculitis Integrated Total Assessment Log). Он включает в себя индексы клинической активности и повреждения васкулита, а также индекс функциональной активности пациента. Последний представляет собой опросник из 36 пунктов, позволяющий уточнить качество жизни больного васкулитом. Функциональный индекс независим от активности заболевания или степени повреждения органов и самостоятельно входит в общую оценку больного васкулитом.

В целом опираясь на имеющиеся индексы и критерии активности васкулитов (как зарубежные, так и отечественные), индекс оценки степени повреждения органов, целесообразно проводить многоцентровые клинические исследования для определения степени их надежности и уточнения их прогностического значения.

Литература

Бекетова Т.В, Насонов Е.Л., Семенкова Е.Н. и др. Иммунологические методы оценки активности некротизирующих васкулитов (гранулематоза Вегенера и микроскопического полиартериита) с поражением почек//Тер.арх. — 1996. — N.6. — С.50 — 52.

Бекетова Т.В., Семенкова Е.Н., Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Клиничес-

кое значение обнаружения антител к антигенам цитоплазмы нейтрофилов при гранулематозе Вегенера // Тер.арх. — 1995. — N.10. — С.24 — 27.

Кауфман Е.В. Классификационные критерии и критерии активности системных васкулитов: Автореф. дис. ...канд.мед.наук. Ярославль, 1995.

Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Тилз Г.П. (Tilz G.) и др. Активация клеточного иммунитета при гранулематозе Вегенера: изучение неоптерина, рецепторов для интерлейкина-2 и фактора некроза опухоли // Тер.арх. — 1996. — N.11. — С.67 — 70.

Самсонов Е.Л., Прокаева Т.Б., Маданат В. и др. Сывороточный неоптерин при болезни Бехчета // Клин.мед. — 1995. — N.5. — С.53 — 55.

Abu-Shakra M., Smythe H., Lewtas J. et al. Outcome of polyarteritis nodosa and Churg — Strauss syndrome: an analysis of twenty-five patients // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.37. — P.1798 — 1803.

Bacon P.A., Moots R.J., Exley A.R. et al. Vital assessment of vasculitis // Clin.Exp.Rheumatol. — 1995. — Vol.13.- P.275 — 278.

Blann A.D. von Willebrand factor as a marker of injury to the endothelium in inflammatory vascular disease // J.Rheumatol. — 1993. — Vol.20. — P.1469 — 1471.

Blann A.D., Wainwright A.C., Sheeran T.P., Emery P. Venostasis, subclinical vasculitis and von Willebrand factor antigen // Brit.J.Rheumatol. — 1991. — Vol.30. — P.373 — 375.

Chan T.M., Frampton G., Jayne et al. Clinical significance of anti-endothelial cell antibodies in systemic vasculitis: a longitudinal study comparing anti-endothelial cell antibodies and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies // Amer.J.Kidney Dis.— 1993.—Vol.22.—P.387—392.

Cid M.C., Campo E., Ercilla M.G. et al. Immunohistochemical analysis and macrophage cell subset and their immunological activation marker in temporal arteritis. Influence of corticosteroid treatment // Arthr.Rheum. — 1989. — Vol.32. — P.884 — 893.

Cid M.C., Grant D.S., Hoffman G.S. et al. Identification of haptoglobin as an angiogenic factor in sera from patients with systemic vasculitis // J.Clin.Invest. — 1993. — Vol.91. — P.977 — 985.

Cid M.C., Monteagudo J., Oristrell J. et al. Von Willebrand factor in the outcome of temporal arteritis // Ann.Rheum.Dis. — 1996. — Vol.55. — P.927 — 930.

Cohen Tervaert J.W.C., van der Woude F.J., Fauci A.S. et al. Association between active Wegener's granulomatosis and anticy-toplasmic antibodies // Arch.Intern. Med. — 1989. — Vol.149. — P.2461 — 2465.

Coll-Vinent B., Grau J.M., Lopez-Soto A. et al. Circulating soluble adhesion molecules in patients with classical polyarteritis nodosa // Brit.J.Rheum. — 1997. — Vol.36. — P.1178 — 1183.

Exley A.R., Bacon P.A., Luqmani R.A. et al. Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides // Arthr.Rheum. — 1997. — Vol.40. — P.371 — 380.

Federici A.B., Fox R.I.,Espinoza L.R. et al. Elevation of von Willebrand factor is independent of erythrosyte sedimentation rate and persists after glucocorticoid treatment in giant cell arteritis // Arthr.Rheum. — 1984. — Vol.27. — P.1046 — 1049.

Ferraro G., Merroni P.L , Tincani A. et al. Anti-endothelial cell antibodies in patients with Wegener's granulomatosis and micropolyartheritis // Clin.Exp.Immunol. — 1990. — Vol.79. — P.47—53.

Frampton G., Jayne D.R.W., Perry G.J. et al. Autoantibodies to endothelial cells and neutrophil cytoplasmic antigens in systemic vasculitis // Clin.Exp.Immunol. — 1990. — Vol.82. — P.227 — 232.

Gladman D., Ginzler E., Goldsmith C. et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Cooperating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39. — P.363 — 369.

Gross W.L., Csernok K. Immunodiagnostic value of ANCA in rheumatic disease // Rheumatol.Europe. — 1995. — Vol.24.(suppl.2). — P.236 — 238.

Kallenberg C.G.M., Cohen Tervaert J.W., Stegerman C.A. Criteria for disease activity in Wegener's granulomatosis: a requirement for longitudinal clinical studies // APMIS. — 1990. — Vol.19 (suppl.). — P.37 — 39.

Kerr G.S., Fleisher T.A., Hallahan C. et al. Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer in

patients with Wegener's granulomatosis // Arthr.Rheum. — 1993. — Vol.36. — P.365 — 371.

Luqmani R.A., Bacon P.A., Moots R.J. et al. Birmingham vasculitis activity score (BVAS) in systemic necrotising vasculitis // Q.J.Med. — 1994. — Vol.87. — P.671 — 678.

Nityanand S., Mishra K., Shrivastava S. et al. Autoantibodies against cardioli pin and endothelial cells in Takayasus's arteritis: prevalence and isotype distribution // Brit.J. Rheum. — 1997. — Vol.36. — P.923 — 924.

Nolle B., Specks U., Ludemann J. et al. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener's granulomatosis // Ann.Int.Med. — 1989. — Vol.111. — P.28 — 40.

Norborg E., Anderson R., Tengborn L. et al. Von Willebrand factor antigen and plasminogen activator inhibitor in giant cell arteritis // Ann.Rheum.Dis. — 1991. — Vol.50. — P.316 — 320.

Oimez U., Keskin G., Duzgun W. et al. Serum neopterin levels in the patients with Behcet's disease // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39(suppl.). — S.229.

Olsen T.L., Whiting O'Keefe Q.E., Hellmann D.B. Validity and precision of a vasculitis activity index (VAI) // Arthr.Rheum. — 1992. — Vol.35. — S.164.

Persellin S.T., Daniels T.M., Rings L.S. et al. Factor VIII-von Willebrand in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica // Mayo Clin.Proc. — 1985. — Vol.60. — P.457 — 462.

Richardson J.E., Grandy M., Glynn M., Keystone E.C. Factor VIII antigen in Takayasu's arteritis (TA) // Arthr.Rheum. — 1985. — Vol. — 28.(suppl.) — S.16.

Stancik R., Istok R., Lukac J. Biochemical markers in systemic vasculitis // IX EULAR Symposium. Madrid (Spain). October. 1996. Abstr.197.

Stegemann C.A., Cohen Tervaert J.W., Manson W.L. et al. Chronic nasal carriage of staphylococcus aureus in Wegener's granulomatosis: identification of a subgroup more phone to relapse // Ann.Intern.Med. - 1994. — Vol.120. — P.12 — 17.

Wolter D., Exley A.R., Moots R.J. et al. Von Willebrand factor in the assessment of systemic vasculitis // Clin.Rheumatol. — 1994. — Vol.13. — P.344.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ

Лабораторное обследование больных системными васкулитами включает определение аутоантител, компонентов системы комплемента, клеточных иммунологических реакций, показателей активации эндотелия и острофазового ответа организма. Для идентификации инфекционных агентов, ассоциирующихся с развитием васкулитов, проводят бактериологические и серологические тесты.

АНТИНЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА

Основным методом определения АНЦА является метод НРИФ с использованием фиксированных спиртом нейтрофилов [A.Wiik, 1989], с помощью которого выявляются два основных типа аутоантител: классические цитоплазматические АНЦА (к-АНЦА) и перинуклеарные (п-АНЦА) (рис. 5.1). В некоторых случаях обнаруживается атипичное диффузное свечение нейтрофилов (а-АНЦА). В последнее время для определения АНЦА вместо НРИФ применяют проточную цитофлюориметрию.

к-АНЦА дают гранулярную цитоплазматическую флюоресценцию с большей интенсивностью по направлению к ядру нейтрофилов, чем к периферии. Кроме того, они реагируют с цитоплазмой моноцитов, но не эозинофилов, лимфо-

цитов или HEp-2 клеток, которые используются для определения АНФ, и обычно специфичны в отношении ПР-3.

п-АНЦА вызывают перинуклеарное свечение нейтрофилов и некоторых моноцитов и наиболее часто реагируют с миелопероксидазой. Этот тип свечения является как бы артефактом, обусловленным спиртовой фиксацией нейтрофилов. Обработка их спиртом позволяет зафиксировать клетки на поверхности стекла и увеличивает проницаемость клеточной мембраны для молекул Ig, но приводит к растворению липидной мембраны. В результате этого содержимое цитоплазмы нейтрофилов распределяется вокруг них. Катионные молекулы (лизоцим, миелопероксидаза, эластаза, катепсин G и лактоферрин) могут свя-

Таблица 5.1

Частота (%) обнаружения АНЦА при заболеваниях человека
(C.G.M.Kallenberg et al.,1995; W.L.Gross,1995)

Заболевание	Тип антител	
	к-АНЦА (или а-ПР-3)	п-АНЦА (или а-МПО)
Гранулематоз Вегенера	80	20
Классический узелковый полиартериит	10	20
Микроскопический полиангиит	50	50
Синдром Чарга — Стросса	10	70
Болезнь Кавасаки	0	6—91
Полиангиитный перекрестный синдром	40	20
СКВ	0	4
Смешанное заболевание соединительной ткани	0	0
Системная склеродермия	0	0
Полимиозит/дерматомиозит	0	10
Ревматоидный артрит	0	3—40
Ревматоидный васкулит	0	50—75
Синдром Фелти	0	21—100
Болезнь Стилла	0	23
Синдром Шегрена	0	27
Синдром Рейтера	0	0
Реактивный артрит	0	0
Анкилозирующий спондилоартрит	0	0
Псориатический артрит	0	0

Таблица 5.2

Тип АНЦА при заболеваниях человека

Заболевание	Тип свечения	ПР-3	МПО	ЛФ	h-lamp-2	Кат-G	ББП	ЛЗ	β-ГН	Эластаза	Неизвестен
Микроскопический полиангиит	К	+	++								
Гранулематоз	К	+++					+				
Вегенера											
Геморрагический васкулит	К										+
Синдром Чарга — Стросса	К и П	+	++				+				
Болезнь Кавасаки	К и П	+	+								
Гигантоклеточный артериит	П		+								
Классический УП	К и П	+	+								
Лекарственный васкулит	П		+								
Быстропрогрессирующий ГН	П и А		+		+					+	
Синдром Гудпасчера	К и П	+	+								
РА	А			+		+				+	
Синдром Фелти	А			+		+					
Ревматоидный васкулит	П		+								
СКВ	А			+		+				+	
Воспалительные заболевания кишечника, ВИЧ	А			+		+		+	+		

зываться с отрицательно заряженными компонентами ядра собственных и близлежащих клеток и давать свечение, напоминающее АНФ. Вот почему при определении п-АНЦА необходима постановка соответствующих контролей с лимфоцитами донора или НЕр-2 клетками. О наличии п-АНЦА можно судить только в том случае, если сыворотки реагируют только с нейтрофилами (или моноцитами) или если титр антител, реагирующих с полиморфно-ядерными лейкоцитами, в 2 раза выше, чем у антител, связывающихся с лимфоцитами. Для исключения перераспределения катионных антигенов предлагается фиксировать

клетки формальдегидом, но это приводит к увеличению аутофлюоресценции и к потере ими некоторых антигенных детерминант.

В последнее время для определения АНЦА разработаны иммуноферментные методы с использованием иммобилизованных на твердой фазе кислых экстрактов цитоплазмы нейтрофилов, α-гранул или «чистых» нейтрофильных ферментов (ПР-3, миелопероксидаза и др.). В целом примерно у 85% больных с к-АНЦА обнаруживаются антитела к ПР-3, а у 90% больных с п-АНЦА выявляются антитела к миелопероксидазе. Однако, хотя результаты определения АНЦА методом непрямой иммунофлюоресценции и ИФМ нередко совпадают, последний требует стандартизации [E.Hagen, 1993]. У части больных с к-АНЦА, по данным иммунофлюоресценции, в сыворотках обнаруживаются антитела к миелопероксидазе, и, наоборот, в сыворотках, в которых выявляются только антитела к миелопероксидазе, иногда идентифицируются не п-АНЦА, а к-АНЦА [M.Segelmark et al.,1994; J.Jennings et al.,1994].

Данные, касающиеся распространенности и типов АНЦА при заболеваниях человека, суммированы в таблицах 5.1 и 5.2.

Классические АНЦА

к-АНЦА (а-ПР-3) наиболее часто обнаруживаются при гранулематозе Вегенера, реже они выявляются у больных с другими формами системных васкулитов, которые по характеру клинико-лабораторных проявлений напоминают это заболевание (МПА и синдром Чарга — Стросса) [W.Gross et al.,1993] (табл. 5.1). Они практически не встречаются при ГКА и артериите Такаясу [А.А.Баранов,1998; X.Bosch et al.,1991; P.Dagenais et al.,1993; T.Baranger et al.,1994], болезни Кавасаки [L.Rider et al.,1993], классическом УП [S.Hauschild et al.,1994], геморрагическом васкулите [N.Ronda et al.,1994], кожном лейкоцитокластическом васкулите [B.Nolle et al.,1989], криоглобулинемическом васкулите и болезни Бехчета [B.Nolle et al.,1989; M.Hamza et al.,1990].

Использование определения к-АНЦА в качестве скринингового теста позволяет увеличить выявляемость гранулематоза Вегенера, особенно на ранней стадии болезни, у больных с лимитированной и атипичной формами заболевания или перекрестными ангиитными синдромами. Оно также помогает верифицировать диагноз у некоторых пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе [S.Weidemann et al.,1993]. Описаны больные, у которых АНЦА-ассоциированный васкулит

манифестировал как синдром Tolosa — Hunt [C.Monteccucco et al.,1993] или начинался с паралича лицевого нерва [J.Macias et al.,1993], краниального полиневрита [K.Chakravanty & D.Scott, 1993], периферической нейропатии [C.Chalk et al.,1993], полихондрита [K.Handrock & W.Gross, 1993], легочных геморрагий [X.Bosch et al.,1994] и идиопатического некротизирующего нефрита с «полулуниями» [J.Velosa et al.,1993].

Серия исследований посвящена оценке чувствительности и специфичности к-АНЦА для диагностики гранулематоза Вегенера. Установлено, что их специфичность при гранулематозе Вегенера очень высока и приближается к 100% [J.Cohen Tervaert et al., 1989; B.Nolle et al., 1989; G.Kerr et al., 1993; J.Rao et al., 1995]. Например, G.Kerr и соавт.(1993), обследовав 112 больных с различными системными васкулитами (артериит Такаясу, УП, синдромом Чарга — Стросса, геморрагический васкулит и др.), кожными васкулитами, гранулематозными (лимфоматоидный гранулематоз, саркоидоз, туберкулез) и аутоиммунными заболеваниями (СКВ, полимиозит) и с другими воспалительными болезнями внутренних органов, обнаружили к-АНЦА только у 5 больных.

В то же время данные, касающиеся чувствительности к-АНЦА (антител к ПР-3) для диагностики гранулематоза Вегенера, неоднозначны. Чувствительность к-АНЦА при этом заболевании зависит от активности, распространенности патологического процесса и его формы. В «начальную» фазу она варьирует от 50%, при поражении только верхних и нижних дыхательных путей без признаков васкулита, и до 100% — у больных с генерализованным васкулитом мелких артерий [J.Cohen Tervaert et al.,1989; B.Nolle et al.,1989].

По данным ретроспективного исследования, чувствительность к-АНЦА в активную фазу гранулематоза Вегенера составляет 88% [G.Kerr et al.,1993]. При лимитированной форме заболевания она равна 92%, а при генерализованной — 85%. В период ремиссии чувствительность к-АНЦА снижается до 43%, составляя 37% при лимитированной и 46% при генерализованной формах. Результаты других авторов также свидетельствуют о низкой (28%) чувствительности к-АНЦА в отношении диагностики гранулематоза Вегенера [J.Rao et al.,1995]. Это частично связано с тем, что к-АНЦА редко выявляются при обострении заболевания, а у больных с частичной ремиссией они присутствуют в низких титрах. [B.Nolle et al.,1989; E.Petterson et al., 1992].

Результаты, касающиеся клинического значения определения к-АНЦА в динамике, также противоречивы. По данным

одних исследователей, повышение уровня к-АНЦА у больных в стадии ремиссии является фактором риска развития обострения [C.Stegemann et al.,1994], а динамика их титра на фоне цитотоксической терапии позволяет дифференцировать обострение самого заболевания от интеркуррентной инфекции [B.Nolle et al.,1989; J.Cohen Tervaert et al.,1989; E.Petterson et al.,1992]. С другой стороны, корреляция между изменением титров к-АНЦА и клинико-лабораторных показателей наблюдается всего в 64% случаев [G.Kerr et al.,1993]. Увеличение титров антител предшествует клиническому обострению только у 24% больных, находившихся до этого в ремиссии или имевших низкую активность заболевания.

к-АНЦА редко обнаруживаются при инфекционных заболеваниях [W.Schmitt et al.,1991; A.Adebajo et al.,1993]. Тем не менее увеличение их титров при некоторых инфекциях, например при инфекционном эндокардите, может отражать развитие вторичного васкулита [J.Wagner et al.,1991; J.Duran et al.,1994]. Интересные результаты были получены при изучении АНЦА у больных с амебиозным поражением печени, при котором 75% АНЦА-позитивных сывороток реагировали с ПР-3 [D.Pudifin et al.,1994]. При этом заболевании морфология тканевого повреждения (дегрануляция нейтрофилов, васкулит) напоминает таковое при гранулематозе Вегенера. Полагают, что АНЦА могут перекрестно реагировать с антигенами Entamoeba histolitica или этот микроорганизм способен вызывать высвобождение ферментов из нейтрофилов и таким образом индуцировать синтез аутоантител.

С помощью НРИФ и ИФМ с иммобилизованным на твердой фазе нефракционированным экстрактом цитоплазмы нейтрофи-

Таблица 5.3

Частота обнаружения АНЦА у больных гранулематозом Вегенера, микроскопическим полиангиитом, другими сосудистыми заболеваниями и у доноров

Заболевание	АНЦА НРИФ (%)	АНЦА ИФМ (%)	АНЦА (ед.оп.пл. M±σ)
Гранулематоз Вегенера:			
активная стадия	94	88	1,305±0,488*
ремиссия	19	15	0,393±0,238
Микроскопический полиангиит	100	89	0,827±0,465
Группа сравнения	7	17	0,389±0,276
Доноры	0	0	0,345±0,061

Примечание. * — $p<0,001$.

Таблица 5.4

Частота обнаружения АНЦА в зависимости от клинической формы гранулематоза Вегенера

Варианты	АНЦА НРИФ (%)	АНЦА ИФМ (%)
Генерализованная форма:		
активная стадия	100	86
ремиссия	20	0
Локальная форма:		
активная стадия	93	100
ремиссия	18	20

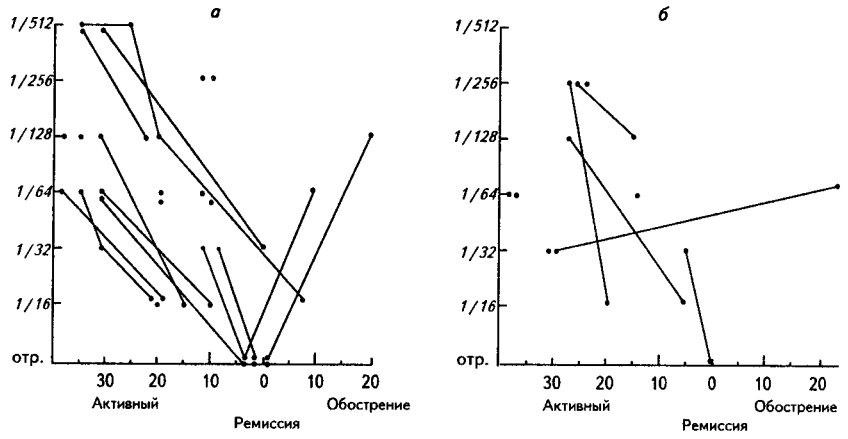
лов мы определяли АНЦА у 36 больных гранулематозом Вегенера и 10 больных МПА [В.А.Тищенко и соавт.,1995]. В группу сравнения вошли 68 больных, 44 — с системными васкулитами (13 — с УП, 30 — с артериитом Такаясу, 1 — с гангренесцирующей гранулемой носа), 13 — с СКВ, из них 8 с АФС, и 11 — с гломерулонефритами.

Результаты, касающиеся частоты обнаружения и уровня АНЦА, представлены в таблице 5.3.

Как видно из таблицы, у больных гранулематозом Вегенера и МПА частота и уровень АНЦА достоверно выше, чем в группе сравнения и у доноров. При этом у больных с активным гранулематозом Вегенера эти показатели были достоверно выше, чем в период ремиссии. В группе сравнения АНЦА НРИФ были обнаружены у 2 больных с УП и у 1 больной с СКВ. При использовании ИФМ АНЦА выявлялись у 3 пациентов с УП и у 4 — с СКВ. При гранулематозе Вегенера отмечена корреляция между уровнем АНЦА и ИКАВ ($r=0,64$; $p<0,01$). При клиническом анализе полученных данных установлено, что у больных гранулематозом Вегенера с высокими титрами АНЦА (>1/64) чаще наблюдались такие клинические проявления, как лихорадка, суставной синдром, поражение легких, почек, глаз, кожный васкулит, язвенно-некротический ринит, чем у пациентов с их низкими титрами (1/16 — 1/32). АНЦА с наиболее высокой частотой обнаруживались при активном гранулематозе Вегенера, независимо от формы заболевания (табл. 5.4).

При сравнении АНЦА с другими лабораторными показателями отмечена корреляция между АНЦА и СОЭ ($r=0,45$; $p<0,05$) и IgM РФ ($r=0,46$; $p<0,05$).

При обследовании 17 больных гранулематозом Вегенера в динамике — у 13 из них на фоне лечения отмечалось снижение титров антител, причем у 7 АНЦА не определялись (рис. 5.2).



Примечание. По оси ординат — титры АНЦА; по оси абсцисс — ИКАВ (в баллах). Точками обозначены титры АНЦА у больных гранулематозом Вегенера и МПА, прямые линии соединяют титры в динамике у отдельных больных.

Рис. 5.2. Динамика титра АНЦА НРИФ у больных гранулематозом Вегенера (а) и МПА (б)

У 6 человек обострение заболевания сопровождалось увеличением титра антител. У 4 из них повышение АНЦА опережало симптомы обострения соответственно на 20 и 25 дней, 1 и 6 месяцев.

Перинуклеарные АНЦА

п-АНЦА и а-МПО IgG-изотипа наиболее часто обнаруживаются при МПА [M.Ulman et al.,1992; W.Gross et al.,1993]. Реже они встречаются при классическом УП, синдроме Чарга — Стросса и гранулематозе Вегенера [S.Lee et al.,1990; J.Cohen Tervaert et al.,1989;1991; M.Ulmer et al.,1992; S.Hauschild et al.,1994]. Эти антитела практически не выявляются при болезни Кавасаки [L.Rider et al.,1993], артериите Такаясу [P.Dagenais et al.,1993], ГКА [S.Hauschild et al.,1993], болезни Бехчета [B. Nolle et al.,1989; M.Hamza et al.,1990] и ОТА [S.Schellong et al.,1992].

При геморрагическом васкулите не встречаются антитела к миелопероксидазе IgG-изотипа. Так, D.Donoghue и соавт.(1992), обследуя 100 больных с IgA-нефропатией и 30 с пурпурой

Шенлейна — Геноха, не выявили а-МПО ни в одном случае. В то же время при геморрагическом васкулите N.Ronda и соавт.(1994) у 11 из 14 больных обнаружили IgA а-МПО. Изредка развитие легочного геморрагического синдрома ассоциируется с синтезом IgM п-АНЦА [V.Esnault et al.,1992].

п-АНЦА не являются специфическим маркером системных некротизирующих васкулитов. Они встречаются и при других заболеваниях, в том числе системных ревматических болезнях, воспалительных заболеваниях кишечника и некоторых инфекциях [H.Peter et al., 1993]. АНЦА, реагирующие с миелопероксидазой, идентифицированы у больных с идиопатическим альвеолярным геморрагическим синдромом [X.Bosch et al., 1994; R.DeRemee et al.,1994] и у 30% пациентов с синдромом Гудпасчера [D.Jayne et al., 1990; A.Volpi et al., 1991; M.Weber et al.,1992]. Эти аутоантитела выявлены при гломерулонефрите и волчаночно-подобном синдроме, индуцированном гидралазином [I.Nassberger et al.,1990; C.Cambridge et al.,1994], при системной склеродермии с почечной недостаточностью или легочными геморрагиями [H.Endo et al.,1994].

Недавно появились сообщения о связи между п-АНЦА-положительными заболеваниями почек и злокачественными новообразованиями. J.Edgar и соавт.(1993) описали 4 больных с клиническими признаками васкулита в сочетании с опухолями почек или мочеполовой системы, в сыворотках которых присутствовали п-АНЦА. Кроме того, АНЦА обнаружены у больных с недифференцированной аденокарциномой [J.Navarro et al., 1994], моноклональными гаммапатиями, миелодисплазией, а также лимфоматоидным гранулематозом и синдромом Свита, которые часто ассоциируются со злокачественными новообразованиями [D.Kemmett et al., 1991].

Несмотря на это, определение п-АНЦА имеет существенное значение для ранней диагностики МПА и быстропрогрессирующего гломерулонефрита, развитие которого может наблюдаться при широком спектре заболеваний: идиопатические формы пауси-иммунного некротизирующего гломерулонефрита; гломерулонефрит, сочетающийся с пауси-иммунным некротизирующим геморрагическим альвеолярным капилляритом; идиопатический иммунный альвеолярный геморрагический синдром без сопутствующего гломерулонефрита [S.Bonsid et al.,1994; J.Jennette et al.,1994].

п-АНЦА, направленные к гранулярным белкам — катепсину G, эластазе, лизосомам, выявляются при МПА, но также при заболеваниях, не осложненных васкулитом, включая РА, СКВ и воспалительные заболевания кишечника [P.Lesarve et al.,1993].

Сообщается о развитии АНЦА-позитивных васкулитов с поражением легких и почек на фоне лечения тиреотоксикоза пропилтиоурацилом [S.Stankus et al.,1992; K.Dolman et al.,1993; D.D'Cruz et al.,1995]. Полагают, что последний селективно накапливается в нейтрофилах, связывается с миелопероксидазой и вызывает изменение структуры и инактивацию этого фермента [D.Lam et al.,1979; H.Lee et al.,1988;1990]. Кроме того, описано развитие АНЦА-ассоциированного васкулита на фоне лечения омепразолом [S.Singer et al.,1994] и у больных с силиконовой нефропатией [A.Chevailler et al., 1994].

Атипичные АНЦА

АНЦА, дающие гомогенное свечение цитоплазмы (атипичные АНЦА), иногда обнаруживаются при инфекционных заболеваниях: ВИЧ-инфекция [J.Koderisch et al.,1990; R.Klaasen et al.,1992], бактериальный эндокардит [J.Durand et al.,1994; A.Soto et al.,1994], поликистоз легких, связанный с хронической легочной инфекцией [J.Efthimiou et al.,1991], туберкулез [C.Gordon et al.,1993].

АНЦА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Гранулоцит-специфические АНФ были выявлены в сыворотках больных РА задолго до открытия АНЦА [V.Faber & P.Elling, 1966] и в дальнейшем обнаружены и другими исследователями [A.Wiil,1980]. В настоящее время доказано, что гранулоцит-специфические АНФ часто представляют собой АНЦА, а ядерное свечение является артефактом, связанным с нуклеофильными свойствами цитоплазматических антигенов [R.Falk et al., 1988; L.Burkholder & D.Bainton, 1990]. Однако, как уже отмечалось, метод иммунофлюоресценции с использованием фиксированных спиртом нейтрофилов не позволяет дифференцировать гранулоцит-специфический АНФ от п-АНЦА. По данным разных авторов, частота обнаружения АНЦА при РА варьирует в от 0 до 75% (табл. 5.5).

Антигены, с которыми реагируют АНЦА при РА, до конца не идентифицированы. Результаты иммуноферментного анализа свидетельствуют о том, что в сыворотках больных присутствуют антитела к широкому спектру нейтрофильных антигенов, включая лактоферрин, катепсин G, лизоцим, эластазу, β-

Таблица 5.5

Частота обнаружения и характеристика АНЦА при ревматоидном артрите

Автор	Число больных	п-АНЦА	к-АНЦА	а-АНЦА	а-МПО	а-ПР-3
L.Nassberger et al.,1990	33	0	0	0	—	—
J.Savige et al.,1991	58	7	3	0	2	0
S.Lassoueg et al.,1991	75	13	0	0	5	—
W.Gross et al.,1991	241	6	0	0	—	—
I.Coremans et al.,1992	80	0	0	36	—	—
A.Juby et al.,1992	94	4	0	7	—	—
M.Ulmer et al.,1992	25	0	0	0	0	0
I.Coremans et al.,1992	99	5	1	33	17	3
E.Abad et al., 1993	72	9	0	0	—	—
D.Metzger et al.,1993	120	0	0	45	0	0
A.Mulder et al.,1993	94	66	0	0	1	0
I.Corremans et al.,1993	50	4	0	14	6	0
G.Cambridge et al.,1994	97	—	—	—	12	—
E.Rother et al.,1994	111	0	3	19	—	—
X.Bosch et al.,1995	47	23	0	0	2	0
M.De Band et al.,1996	84	16	1	11	8	—
А.А.Баранов,1998	52	9,6	0	0	—	—

глюкоронидазу и др. [L.Halbwaxhs-Mecarelli et al.,1992; U.Martensson & L.Nassberger, 1992; Schmitt et al., 1993; De Bandt et al., 1996]. По данным ряда авторов, наиболее часто при РА выявляются антитела к лактоферрину [I.Corremans et al., 1993; A.Mulder et al., 1993]. I.Coremans и соавт.(1992) обнаружили их у 45% больных. A.Mulder и соавт.(1993), обследовав 94 больных РА, выявили п-АНЦА у 30 из них. При этом 19 сывороток содержали антитела к лактоферрину и только в одном случае антитела к миелопероксидазе и катепсину. С помощью иммуноблотинга показано, что, наряду с лактоферрином, в сыворотках некоторых больных присутствуют антитела, направленные к неидентифицированным полипептидам с молекулярной массой в 67/66 и 63/54 kd. В то же время D.Bandt и соавт.(1996) полагают, что в ИФМ при РА чаще выявляются антитела к эластазе (14%), реже к лактоферрину и миелопероксидазе (10%), а при использовании иммуноблотинга АНЦА в сыворотках больных РА вообще не определяются.

Клиническое значение АНЦА при РА неясно. По данным одних авторов, наличие АНЦА коррелирует с активностью за-

болевания, и они особенно часто выявляются при синдроме Фелти [J.Savage et al.,1991; I A.Juby et al., 1992; I.Coremans et al., 1993]. Однако другие исследователи не обнаружили подобной зависимости [X.Bosch et al.,1995; J.Helsloot et al.,1995; E. Rother et al.,1996], но положительные результаты чаще встречались у больных с более прогрессирующим течением заболевания [E.Rother et al.,1994]. По мнению W.Gross (1995), при РА имеется связь между уровнем п-АНЦА и рентгенологической стадией поражения суставов по Штейброкеру.

A.Mustila и соавт.(1997) при РА выявили достоверную связь между увеличением титров п-АНЦА и активностью воспалительного процесса, а также развитием нефропатии. По нашим данным, при этом заболевании, несмотря на отсутствие достоверной связи между активностью воспалительного процесса и п-АНЦА, в группе п-АНЦА-позитивных больных средние значения индекса активности болезни были достоверно выше, чем у пациентов без данных аутоантител [А.А.Баранов,1998]. Кроме того, присутствие п-АНЦА в сыворотке крови достоверно положительно коррелировало с наличием у больных сетчатого ливедо и поражения почек.

I.Corremans и соавт.(1992) обнаружили достоверную корреляцию между увеличением уровня антител к лактоферрину и развитием васкулита при РА. Напротив, другие авторы не отметили увеличения частоты встречаемости п-АНЦА или гранулоцит-специфического АНФ у больных с васкулитом или внесуставными проявлениями РА [J.Savige et al.,1991; A.Mulder et al.,1993; X.Bosch et al., 1995]. Установлено, что АНЦА и антитела к лактоферрину достоверно чаще выявляются у больных РА с синдромом Фелти, чем у остальных пациентов (соответственно 77 и 36%; 50 и 4%) [I.Coremans et al.,1993].

Описано несколько больных РА с клиническими проявлениями МПА, в сыворотке которых присутствовали а-МПО [A.Toarralbo et al.,1994; X.Bosch et al., 1995]. G.Cambridge и соавт.(1994) обнаружили а-МПО у 12% больных РА. Увеличение титров этих антител ассоциировалось с серопозитивностью по РФ, наличием ревматоидных узелков и поражением легких.

В недавних исследованиях H.Locht и соавт.(1995) выявили п-АНЦА у 12 (55%) из 22 больных с реактивным артритом. При этом сыворотки у 7 человек реагировали с миелопероксидазой, у 8 — с лактоферрином и у 4 — с α-антигеном (ПР-3 и катепсин). Частота и уровень АНЦА не коррелировали с активностью артрита. Примечательно, что Т-лимфоциты больных реактивным артритом специфически распознают детерминанты стрессорного белка HSP-65, а лактоферрин перекрестно реаги-

рует с ним. Установлено, что Т-лимфоциты, полученные от крыс с адъювантным артритом, индуцированным при иммунизации микобактериями, способны пролиферировать при их стимуляции лактоферрином [N.Esaguy et al.,1991;1993]. Кроме того, выявлена определенная гомология в аминокислотных последовательностях миелопероксидазы и HSP-60 [D.Jones et al., 1993].

АНЦА ПРИ СКВ

Серия исследований посвящена изучению АНЦА при СКВ [L.Nassberger et al.,1990; S.Lee et al., 1992; S.Kuster et al.,1992]. По данным S.Lee и соавт.(1992), ядерное или перинуклеарное свечение клеток обнаружено при изучении сывороток большинства (90,8%) больных СКВ, но слабое цитоплазматическое свечение идентифицировано только в 4% случаев. При этом антитела к лактоферрину обнаружены у 39% больных. Их синтез коррелировал с клинической активностью СКВ и «полулуния» при морфологическом исследовании почек. Умеренное увеличение концентрации а-МПО отмечено у 8 из 87 больных (9%), у 6 из них имелись признаки серозита. S.Kuster и соавт.(1992) при изучении 44 больных СКВ, включая 33 с поражением почек, не обнаружили к-АНЦА ни в одном случае, однако выявили п-АНЦА у подавляющего большинства (90,1%) пациентов. У 25% больных были обнаружены а-МПО в низком титре, чаще при васкулите кожи и гломерулонефрите. R.Pauzner и соавт.(1994) идентифицировали АНЦА у 35% из 114 больных СКВ, в том числе в 24,5% случаев — п-АНЦА и в 10,5% — к-АНЦА. Присутствие этих антител не коррелировало с активностью СКВ (индекс SLEDAI), наличием у больных васкулита, поражения почек или ЦНС.

По нашим данным, п-АНЦА обнаруживались почти у половины (47,7%) из 44 обследованных мужчин с СКВ, преимущественно при остром течении заболевания. Однако их присутствие в сыворотке крови не коррелировало с клинико-лабораторными особенностями болезни, включая воспалительную активность, оцениваемую по общепринятым критериям и индексам SLAM и SLEDAI [А.А.Баранов,1998].

L.Nassberger и соавт.(1990) исследовали а-МПО и антитела к эластазе у 102 больных СКВ, включая 16 больных волчаночным нефритом и 6 больных с волчанкой, индуцированной гидралазином. У 21% больных в сыворотках присутствовали а-МПО, но какой-либо корреляции между ними и клиническими и иммунологическими особенностями заболевания отмечено не

было. Антитела к эластазе выявлялись у 3 из 4 больных с поражением ЦНС. При гидралазиновой волчанке встречались оба типа аутоантител.

Другие авторы также отмечают присутствие а-МПО изотипов IgG и IgM у большинства больных СКВ или нефритом, развившихся при приеме гидралазина [L.Nassberger et al.,1991;G.Cambridge et al.,1994].

АНЦА ПРИ ДРУГИХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Имеются сообщения о наличии АНЦА при системной склеродермии. E.Endo и соавт.(1994) при этом заболевании обнаружили п-АНЦА в НРИФ у 6 из 100 больных. Сыворотки всех АНЦА-положительных больных реагировали с α-гранулами нейтрофилов и миелопероксидазой. У больных с п-АНЦА отмечено быстрое ухудшение функции почек с развитием почечной недостаточности, а у двух из них — легочные геморрагии.

Р.Т.Алекперов и соавт.(1998) при обследовании 73 больных с системной склеродермией выявили АНЦА у 31 (42,5%) из них. В большинстве случаев (24 человека) обнаружены п-АНЦА. У 4 встречались к-АНЦА и у 3 одновременно п-АНЦА и к-АНЦА. В группе АНЦА-позитивных больных наблюдалось достоверно более высокое содержание СРБ, чем у остальных. Титр АНЦА коррелировал с титром РФ и активностью комплемента. Не выявлено различий в продолжительности и характере течения болезни между двумя группами больных.

Нами при обследовании 15 женщин с первичным синдромом Шегрена п-АНЦА в НРИФ были выявлены только в 1 (6,7%) случае. Основные клинико-лабораторные проявления заболевания у этой больной не отличались от других пациентов. Следует отметить, что эти аутоантитела не присутствовали в сыворотках крови у больных, имеющих кожный криоглобулинемический васкулит, что согласуется и с данными других авторов [W.L.Gross et al.,1995; A.G.Tzioufas et al.,1996].

АНТИЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ АНТИТЕЛА

АЭКА впервые были обнаружены методом непрямой иммунофлюоресценции на криостатных срезах мышиной почки, а впоследствии с использованием радиоиммунного и иммунофер-

Таблица 5.6

Частота (%) обнаружения АЭКА при заболеваниях человека
(Y.Adler et al., 1994; D.D'Cruz & G.Hughes, 1996;
K.Salojin et al., 1996; M.Navarro et al., 1997)

Заболевание	Данные литературы	Собственные данные
СКВ	14,6 — 88	70
РА	0 — 87	—
Гранулематоз Вегенера	19 — 81	21,6
Микроскопический полиангиит	2 — 60	71,4
Синдром Чарга — Стросса	—	66,7
Болезнь Бехчета	0 — 18	—
Гигантоклеточный артериит	—	34,6
Узелковый полиартериит	—	46,9
Артериит Такаясу	36,7	38,1
Геморрагический васкулит	—	15,4
Облитерирующий тромбангиит	25	5,8
Кожный лейкоцитокластический васкулит	8,3	27,3

ментного методов [Y.Adler et al.,1994]. В настоящее время их определяют с помощью различных подходов, включая метод непрямой иммунофлюоресценции и иммуногистохимическую технику. Но большинство исследователей предпочитает применять иммуноферментный метод [A.Heurkens et al., 1991; Y.Adler et al.,1994]. Субстратом для АЭКА является монослой обработанных коллагеназой ЭК пупочной вены или клеточные линии (EAhy.926), полученные путем гибридизации эндотелия пупочной вены и опухолевых эпителиальных клеток [К.В.Саложин и соавт.,1995; C.Edgell et al.,1983; M. Le Tonqueze et al.,1996].

Частота обнаружения АЭКА при различных заболеваниях человека изменяется в широких пределах (табл. 5.6). По данным M.Navarro и соавт.(1997), обследовавших 216 больных различными аутоиммунными заболеваниями и системными васкулитами, АЭКА встречаются у 38% больных с первичными системными васкулитами, у 63% — с СКВ и у 26% — с первичными синдромом Шегрена. При васкулитах наличие и титры АЭКА достоверно коррелируют с общей активностью заболевания, но не с определенными клиническими проявлениями, включая поражение кожи, суставов, легких, почек и ЦНС.

H.Direskeneli и соавт.(1994) обнаружили АЭКА у 20 (71%) из 28 больных системными васкулитами, чаще у АНЦА-негативных, чем у АНЦА-позитивных больных. Сходные результа-

Таблица 5.7

Частота обнаружения АЭКА у больных системными васкулитами до и после инкубации сывороток с эпителиальными клетками
(K.Salojin et al.,1996)

Нозологическая Форма	Частота обнаружения (%)		% уменьшения
	До инкубации	После инкубации	
Гигантоклеточный артериит (n=26)	9 (34,6)	8 (30,8)	11,1
Узелковый полиартериит (n=32)	15 (46,9)	10 (31,2)	33,3
Артериит Такаясу (n=21)	8 (38,1)	7 (33,3)	12,5
Лейкоцитокластический васкулит (n=11)	3 (27,3)	2 (18,2)	33,3
Гранулематоз Вегенера (n=51)	11 (21,6)	7 (13,7)	36,4
Геморрагический васкулит (n=13)	2 (15,4)	0 (0,0)	100
Синдром Чарга — Стросса (n=6)	4 (66,7)	0 (0,0)	100
Микроскопический полиангиит (n=7)	5 (71,4)	1 (14,3)	80
Облитерирующий тромбангиит (n=17)	1(5,8)	0 (0,0)	100
Доноры (n=27)	2 (7,4)	1 (2,9)	50

ты получены C. Wang и соавт.(1993). Так, АЭКА встречались у 7 из 18 больных системными и лишь у 1 из 12 — с кожными васкулитами, причем только один пациент был положителен по АНЦА. По нашим данным, АЭКА выявляются у 20 — 70% больных системными васкулитами, в основном при поражении сосудов крупного и среднего калибра (табл. 5.7) [K.Salojin et al.,1996]. Примечательно, что у больных с васкулитами крупных сосудов уровень АЭКА практически не меняется после абсорбции сывороток с фибробластами. Это свидетельствует о том, что эти антитела специфически распознают антигенные детерминанты самих ЭК.

Однако, по данным других авторов, АЭКА с высокой частотой обнаруживаются при гранулематозе Вегенера [L.Brasile et al., 1989; G.Frampton et al., 1990; G.Ferraro et al.,1990; N.Del Papa et al.,1994], и их уровень в динамике колеблется в зависимости от активности болезни [G.Ferraro et al.,1990; G.Frampton et al.,1990; T.Chan et al., 1993]. Установлено, что при этом заболевании у больных, негативных по АНЦА, повышение титров АЭКА в период ремиссии ассоциируется с высоким риском обострения болезни [T.Chan et al.,1993].

Особенно с высокой (58—88%) частотой АЭКА обнаруживаются при СКВ [Е.Л.Насонов и соавт.,1996; J.Rozenbaum et al.,1988; J.Van der Zee et al.,1991; Y.Adler et al.,1994; M.Navarro et al.,1996;1997]. При этом заболевании наличие АЭКА корре-

лирует с клинико-лабораторными показателями активности болезни [Е.Л.Насонов и соавт., 1996; E.Nylander-Lundqvist et al.,1992], поражением почек [Е.Л.Насонов и соавт., 1996; R.Cervera et al.,1991; P.D'Cruz et al.,1991; G.Perry et al., 1993; T.Chan & I.Chenk, 1996; M.Navarro et al.,1997], сосудистой патологией, в том числе легочной гипертензией, дигитальным васкулитом, феноменом Рейно [T.Yoshio et al., 1994], а также серозитом [T.Yoshio et al.,1994] и лейкоцитокластическим васкулитом [M.Navarro et al.,1997]. Свойствами АЭКА могут обладать некоторые субпопуляции аФЛ, проявляющие перекрестную реактивность с мембранными детерминантами ЭК [P.Meroni et al.,1994]. Этот механизм может иметь особенно важное значение у больных СКВ и АФС, в сыворотках которых особенно часто обнаруживают как аФЛ, так и АЭКА.

Нами впервые показано, что при системной склеродермии увеличение уровня АЭКА коррелирует с тяжестью поражения сосудов [К.В.Саложин и соавт.,1995]. R.Cervera и соавт.(1991) обнаружили АЭКА у 8 (44%) из 18 больных полимиозитом/дерматомиозитом, чаще при интерстициальном заболевании легких. По нашим даным, увеличение концентрации АЭКА имеет место у 14 (73,6%) из 19 больных полимиозитом/дерматомиозитом. При этом их присутствие в сыворотке крови коррелирует с наличием у больных феномена Рейно и интерстициального заболевания легких [Е.Л.Насонов и соавт., 1996]. В исследованиях M.Hebbar и соавт.(1997) отмечено увеличение уровня АЭКА при синдроме Шегрена и системной склеродермии, причем при последней их гиперпродукция ассоциировалась с наличием вторичного синдрома Шегрена. При первичном синдроме Шегрена отмечена взаимосвязь между АЭКА и феноменом Рейно, но не васкулитом.

АНТИТЕЛА К ФОСФОЛИПИДАМ

аФЛ выявляются практически при всех нозологических формах системных васкулитов (табл. 5.8).

Гигантоклеточный артериит

Частота обнаружения аФЛ при ГКА колеблется от 7,5 до 65% [М.Рытикова и соавт.,1993; M. Cid et al., 1990; N.McHugh et al.,1990; L.Espinosa et al., 1991; P.Duhaut et al., 1998]. M.Watts и

Таблица 5.8

Частота и клиническое значение аКЛ при системных васкулитах
(данные литературы и результаты собственных исследований)

Нозологическая форма	Частота обнаружения и специфичность	Клиническое значение
Гигантоклеточный артериит	7,5 — 65% (преимущественно IgG)	Тромбоз артерий сетчатки (?) Тромбозы периферических сосудов (?)
Артериит Такаясу	20 — 35% (IgG, IgM)	Окклюзии сосудов, артериальная гипертензия, патология клапанов сердца
Классический УП	40 — 55% (IgG, IgM)	Сетчатое ливедо, язвы и некрозы кожи
Болезнь Бехчета	5,5 — 19% (преимущественно IgG)	Тромбоз артерий сетчатки (?)
Болезнь Кавасаки	32 — 45% (преимущественно IgG)	Тромбоз коронарных артерий
Геморрагический васкулит	20 — 35% (IgG, IgM, IgA)	Поражение почек и желудочно-кишечного тракта
Облитерирующий тромбангиит	20% (IgG, IgM, IgA)	?
Гранулематоз Вегенера	20% (преимущественно IgM)	? Преимущественно в активную стадию
Микроскопический полиангиит	13% (преимущественно IgM)	?
Ревматоидный васкулит	20 — 42%	АФС (?)
Кожные васкулиты	5 — 10%	?

соавт.(1990) при обследовании небольшой группы больных с ГКА выявили четкую связь между увеличением уровня IgG аКЛ, IgM аКЛ и тромбозом артерий сетчатки. По данным M.Cid и соавт.(1990), при этом заболевании наличие аКЛ ассоциируется с поздними тромботическими осложнениями. Так, авторы наблюдали трех больных с высокими титрами аКЛ: у двух из них в течение года развился тромбоз сосудов, в одном случае — бедренной артерии, а в другом — артерий сетчатки. L.Espinosa и соавт.(1990) выявили сосудистые осложнения (нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, поражение артерий сетчатки) у 5 из 6 больных ГКА с аКЛ.

По данным K.Chakvarty и соавт.(1995), которые провели длительное (более двух лет) исследование аКЛ у 98 больных ГКА

или РПМ, увеличение концентрации аКЛ обнаружено у 20 (20,4%) человек. У 9 из них выявлялись IgG аКЛ, у 9 — IgG и IgM аКЛ и только у двух — IgM аКЛ. Отмечена достоверная корреляция между увеличением титров аКЛ и симптомами ГКА (головные боли, нарушение зрения, перемежающаяся хромота, болезненность височных артерий). Примечательно, что у больных с аКЛ, у которых в начале заболевания имели место признаки только РПМ, в дальнейшем развился классический ГКА. Кроме того, у 3 из 5 больных с изолированным ГКА и высокими титрами аКЛ наблюдались тяжелые сосудистые осложнения, в том числе у двух человек — инсульт и у одного — передний ишемический неврит глазного нерва.

В других исследованиях показано, что при ГКА аФЛ чаще выявляются в активную стадию заболевания и у больных с сопутствующей РПМ [N.McHugh et al., 1991]. На фоне лечения ГК отмечено постепенное снижение их уровня, не связанное, однако, с особенностями течения и активностью патологического процесса.

Имеются данные о более высокой частоте обнаружения аКЛ у больных с ГКА по сравнению с больными РПМ [J. Aquliar et al.,1989; L.Espinoza et al.,1990]. Только в одном исследовании при ГКА/РПМ не обнаружено связи между наличием аФЛ и какими-либо клиническими особенностями заболевания [C.Salvarani et al.,1992]. O.C.Meyer и соавт.(1995) выявили IgG аКЛ у 10 (41%) из 22 больных ГКА, причем у двух пациентов присутствовали и антитела к β2-ГПI. Обнаружение аКЛ коррелировало с лабораторными показателями активности (СОЭ, СРБ и фибриноген). У одного больного с аКЛ развился инсульт. У пациентов РПМ без ГКА (по данным биопсии височных артерий) аКЛ не выявля-

Таблица 5.9

Частота обнаружения IgG акЛ у больных гигантоклеточным артериитом и ревматической полимиалгией в зависимости от клинических особенностей болезни

Группы обследованных больных	Число больных	Частота обнаружения аКЛ	
		(абс.)	(%)
С височным артериитом	12	9	75*
Без височного артериита	8	1	17
С ревматической полимиалгией	13	7	54
Без ревматической полимиалгии	5	3	60
С нарушениями зрения	7	5	71
Без нарушений зрения	11	5	45

Примечание. * — p <0,05.

лись. По мнению авторов, у больных с изолированной РПМ, но имеющих аКЛ, для исключения субклинически протекающего васкулита показана биопсия височной артерии.

Мы исследовали уровень аКЛ у 29 больных РПМ и 12 больных ГКА [М.И.Рытикова и соавт.,1993]. Увеличение концентрации IgG аКЛ встречалось чаще при ГКА (65%), чем при РПМ (34%) (табл. 5.9). Уровень IgM аКЛ был повышен соответственно у 17 и 3% больных. Как видно из таблицы, при ГКА аКЛ, как правило, выявлялись у больных с клиническими признаками поражения височных артерий. Кроме того, высокий уровень IgG аКЛ наблюдался преимущественно у пациентов с острыми сосудистыми нарушениями зрения (71%).

Артериит Такаясу

Частота обнаружения аКЛ при артериите Такаясу колеблется от 25 до 41% [Е.Л.Насонов и соавт., 1991; N.Shilkina et al.,1994; R.Mistra et al.,1994; A.Aggarwal et al.,1994]. По нашим данным, их наличие ассоциируется с окклюзионным характером поражения сосудов, а также развитием артериальной гипертензии. У части больных, имеющих аКЛ, наблюдается патология со стороны клапанного аппарата сердца, в основном аортального, а также тромботические осложнения — тромбоз сосудистых шунтов и артерий сетчатки (табл. 5.10).

Частота и уровень аКЛ при артериите Такаясу не коррелировали с изменением лабораторных (гемоглобин, СОЭ) и иммунологических показателей (IgG, IgA, IgM, ЦИК по данным ПЭГ-

Таблица 5.10

Сравнительная характеристика аКЛ-позитивной и аКЛ-негативной групп больных артериитом Такаясу

Признак	Группа с аКЛ (n=10)		Группа без аКЛ (n=30)		P
	N	%	N	%	
Окклюзии артерий	8	80	6	20	<0,001
Количество пораженных артерий:					
>3	9	90	18	60	<0,05
<3	1	10	12	40	
Поражение клапанов сердца	6	60	12	40	>0,05
Артериальная гипертензия	9	90	13	43	<0,01

теста и твердофазного C1q-ИФМ, C3 и C4 компонентов комплемента). Однако увеличение концентрации анафилотоксина (C3a) чаще отмечалось у больных с аКЛ, чем без них (соответственно в 100 и 67% случаев, $p<0,05$). По данным A.Aggarwal и соавт.(1994), при артериите Такаясу аКЛ обнаруживаются у 41% больных и коррелируют с активностью заболевания.

S. Nityanand и соавт.(1997) обнаружили аКЛ и АЭКА соответственно у 53,3 и 36,7% больных с артериитом Такаясу. В 33% случаев в сыворотке крови присутствовали оба типа аутоантител. В активную фазу заболевания аКЛ встречались у 84,6% пациентов, а АЭКА — у 61,5%. В ремиссию частота их выявления была достоверно ниже (29,4 и 17,6%; $p<0,05$).

Болезнь Бехчета

R.Hull и соавт.(1984) обнаружили аКЛ у 13 (19%) из 70 пациентов с болезнью Бехчета. У семи из них присутствовали IgG аКЛ, у трех — IgM аКЛ и у трех — IgG и IgM аКЛ. Увеличение титров аКЛ чаще наблюдалось при тромбозе артерий сетчатки. C.Salvarini и соавт.(1987) выявили IgG аКЛ у больного с тяжелым поражением ЦНС (эпилепсия, гемиплегия), тромбофлебитом и тромбозом верхней полой вены. В другом исследовании аКЛ были обнаружены у 35% больных болезнью Бехчета, но авторы не указали верхнюю границу нормы и характеристику метода определения аКЛ [R.Pereira et al.,1989]. R.Bergman и соавт.(1990) при этом заболевании выявили только IgM аКЛ у 13 (50%) из 26 больных. В обоих исследованиях не выявлено связи между аКЛ и клиническими особенностями заболевания. Наши результаты и данные других авторов, свидетельствуют о редкой встречаемости аФЛ при этом заболевании и отсутствии определенной взаимосвязи с особенностями его клинического течения [Е.Л.Насонов и соавт.,1995; E.Efthimiou et al., 1985; M.Hamza et al.,1986; N.McHugh et al., 1990; D.Bang et al., 1991; C.Zouboulis et al., 1993; A.Al Dalah et al.,1993; S.Ozbek et al., 1994; I.Ertenli et al.,1994]. Недавно H.Kang и соавт.(1997) обнаружили аКЛ у 25% из 47 больных с болезнью Бехчета. Однако антитела к β2-ГПI выявлены не были. Наличие аКЛ не ассоциировалось с какими-либо сосудистыми осложнениями. C.Wang и соавт.(1992) при исследовании ликвора от больных с болезнью Бехчета и поражением ЦНС обнаружили связь между увеличением уровня IgM аКЛ, ИЛ-6 и активностью заболевания.

Геморрагический васкулит

По нашим данным, частота аКЛ при геморрагическом васкулите достигает 40%. Увеличение титров IgA аКЛ чаще наблюдалось у больных с поражением почек и желудочно-кишечного тракта, выявлена также достоверная корреляция между этими антителами и ИКАВ [А.А.Баранов,1998]. I.Katayama и соавт.(1989) обнаружили аКЛ у 20% больных, но не отметили какой-либо связи между ними и клиническими проявлениями заболевания.

Узелковый полиартериит

Предполагается, что аФЛ могут играть определенную роль в развитии классического УП [А.А.Баранов и соавт.,1992; L.Praderio et al.,1990; C.Perret et al.,1994; D.Norden et al.,1995; B.Dasgupta et al.,1997]. Ряд клинических проявлений этого заболевания, а именно сетчатое ливедо, язвы кожи, поражение почек и ЦНС, часто встречаются и при АФС. По нашим данным, различные изотипы аКЛ были обнаружены у 11 (68,8%) из 16 больных с УП. Наиболее часто (у 8 из 11) выявлялись IgM аКЛ, в четырех случаях в сочетании с IgG аКЛ и в двух — с IgA аКЛ. Наличие аКЛ достоверно коррелировало с симптомокомплексом, включающим сетчатое ливедо, периферическую гангрену конечностей, поражение почек и ЦНС [А.А.Баранов,1998].

Кроме того, мы наблюдали двух мужчин с УП, у которых увеличение уровня аКЛ сочеталось с сетчатым ливедо, поражением почек и развитием гангрены пальцев стопы. Сходные клинические примеры приводят и другие авторы. Так, L.Praderio и соавт.(1990) описывают 63-летнюю женщину с некрозом пальцев левой стопы, в сыворотке которой был обнаружен волчаночный антикоагулянт. При морфологическом исследовании ампутированных пальцев отмечено разрушение сосудистой стенки артерий мелкого и среднего калибра с нейтрофильной воспалительной инфильтрацией. У больной при ядерно-магнитно-резонансной томографии выявились множественные микроинфаркты в легких и ЦНС. На фоне лечения высокими дозами преднизолона и циклофосфана отмечено исчезновение волчаночного антикоагулянта и купирование признаков васкулита. Двух больных с классическим УП, осложненным АФС, наблюдали D.Norden и соавт.(1995) и четырех — C.Perret и соавт.(1994). Во всех случаях диагноз был подтвержден морфологическим и ангиографическим методами обследования.

B. Dasgupta и соавт.(1997) представили описание женщины 64 лет, у которой клинические проявления классического УП, включая аневризмы висцеральных (почки, печень) артерий, сочетались с проявлениями АФС (тромбоэмболия ветвей легочной артерии, илеофеморальный тромбоз), а также наличием в сыворотке крови волчаночного антикоагулянта, IgG аКЛ и IgM аКЛ. На фоне пульс-терапии (циклофосфамид и преднизолон) отмечалось улучшение ее состояния.

Другие формы васкулитов

Частота обнаружения аФЛ при болезни Кавасаки варьирует от 25 до 45% [M.Taki et al.,1990; O.Vaarala et al.,1990; F.Falcini et al.,1994]. В большинстве случаев отмечено преобладание IgG-изотипа аКЛ над IgM. Присутствие IgG аКЛ наблюдается преимущественно при поражении коронарных артерий.

При смешанной криоглобулинемии аФЛ, но не антитела к β2-ГПI, были обнаружены у 20% больных. Однако их синтез не ассоциировался с тромботическими осложениями [P.Cacoub et al., 1995].

При ОТА, гранулематозе Вегенера, ТТП аКЛ встречаются очень редко и не связаны с какими-либо клиническими и лабораторными особенностями заболеваний [C.Montecucco et al.,1987; I. Katayama et al.,1989; N. Shilkina et al.,1994; J.Olin et al., 1996]. A.Filipowicz-Sosnowska и соавт.(1994) выявили увеличение концентрации аФЛ у 42% больных с ревматоидным васкулитом. Примечательно, что в 11% случаев имелись клинические признаки определенного, а в 15% — вероятного АФС.

По данным S.Humphrey и соавт.(1995), обследовавших большую группу больных системными васкулитами и атеросклерозом, аКЛ чаще обнаруживались у больных артериитом Такаясу (70%) и ГКА (58%), чем у пациентов с гранулематозом Вегенера (24%), УП (16%), синдромом Чарга — Стросса (10%) и атеросклеротическим поражением сосудов нижних конечностей (23%).

Описаны трое больных с острым ишемическим поражением нижних конечностей, в сыворотках которых присутствовали аКЛ [D.Alarcon-Segovia et al.; E.Golderberg et al.,1992]. При морфологическом исследовании ампутированных конечностей обнаружены признаки острого васкулита передней большеберцовой артерии. Стабилизиация состояния больных была достигнута на фоне высоких доз ГК и ЦФ, в сочетании с антикоагулянтной

терапией. A.Herrick и соавт.(1992) наблюдали больную с системной склеродермией, у которой увеличение уровня аКЛ ассоциировалось с развитием тяжелого васкулита сосудов нижних конечностей, потребовавшего ампутации. Данные, касающиеся сочетания васкулита и АФС при СКВ, представлены в главе 20.

Суммарный анализ полученных нами результатов исследования аКЛ у 79 больных различными формами системных васкулитов (УП, геморрагический васкулит, ОТА, артериит Такаясу) показал отсутствие достоверной связи между увеличением титров аКЛ и развитием тромботических нарушений. В целом по группе различные тромботические осложнения имели место у 16% больных, с одинаковой частотой у пациентов с аКЛ (16%) и без них (16%). Эти данные дают основание предполагать, что тромбоз, связанный с АФС, является достаточно редким осложнением системных васкулитов, а развитие тромботических нарушений связано в первую очередь с воспалительными изменениями в сосудистой стенке, приводящими к стенозированию и/или окклюзии просвета сосуда, что в свою очередь увеличивает риск тромбообразования. Однако при отдельных нозологических формах васкулитов (ГКА, артериит Такасяу, а возможно, УП и болезнь Кавасаки) синтез аФЛ может вносить определенный вклад в развитие тромботических осложнений. Примечательно, что при этих заболеваниях морфологические изменения в сосудистой стенке могут проявляться пролиферацией эндотелия, гиперплазией мышечных волокон и соединительно-тканных элементов средней оболочки сосуда, что нередко встречается и при АФС.

По мнению J.T.Lie (1994), васкулит сочетается с АФС в двух случаях. Во-первых, в качестве вторичного АФС на фоне ведущего заболевания, главным образом СКВ, а иногда и системных васкулитов. Во-вторых, одним из проявлений АФС может быть развитие капиллярита, проявляющегося легочными геморрагиями или поражением других органов. Необходимо также подчеркнуть, что в некоторых случаях первичный АФС (особенно «катастрофический» вариант) может симулировать системный васкулит.

АНТИТЕЛА К C1q

Антитела к C1q, реагирующие с коллагеноподобным участком его молекулы, могут относиться к IgG и IgA изотипам иммуноглобулинов. Они обнаруживаются у всех больных гипокомплементемическим уртикарным васкулитом и рассматрива-

ются как важный лабораторный маркер этого заболевания [D.D.'Cruz et al.,1996]. Кроме того, антитела к C1q выявляются при ревматоидном васкулите, СКВ и других аутоиммунных заболеваниях, в том числе УП [C.Siegert et al.,1992; M.Wener et al.,1996]. При СКВ появление в сыворотке крови этих антител рассматривается как чувствительный и специфичный маркер развития волчаночного нефрита в течение последующих трех лет болезни [C.Siegert et al.,1993; I.Coremans et al.,1995]. Часто (38 — 73%) антитела к C1q обнаруживаются при различных типах мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита [C.Siegert et al., 1992;1993; I.Coremans et al.,1995].

АНТИТЕЛА К ЭЛАСТИНУ

Антитела к эластину обнаруживаются при ГКА, болезни Такаясу и ОТА, однако их клиническое значение при васкулитах остается неясным [A.K.Horsch et al.,1985].

Установлено,что уровень эластин-пептидов и активность эластазы сыворотки наиболее высокие при ГКА и артериите Такасясу [M.Bokareva et al.,1996]. При ОТА значения этих показателей ниже, чем у доноров, в то время как при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей наблюдается значительное повышение уровня эластин-пептидов и активности эластазы сыворотки крови.

АНТИТЕЛА К КОЛЛАГЕНУ

При системных васкулитах наличие антител к коллагену различных типов обнаружено в ряде исследований, но их клиническое значение, как и антител к эластину, до конца неясно [А.Е.Зотиков и соавт.,1990; R.Adar et al., 1983].

ДРУГИЕ АУТОАНТИТЕЛА

Органонеспецифические аутоантитела, например АНФ, а-нДНК, РФ, являются маркерами вторичных васкулитов, развивающихся при диффузных болезнях соединительной ткани, и редко (5 — 25%) встречаются при первичных васкулитах (рис.5.3).

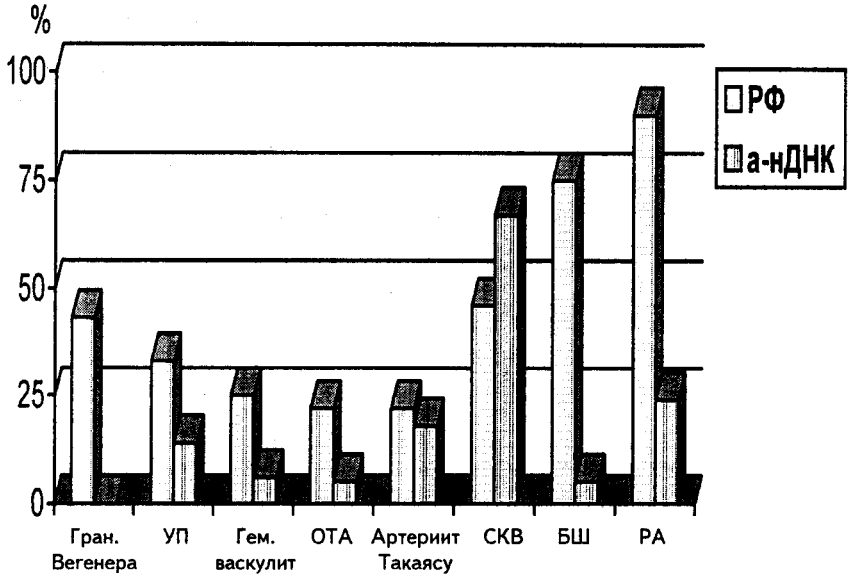


Рис. 5.3. Частота обнаружения РФ и а-нДНК (иммуноферментный метод) при системных васкулитах и других ревматических заболеваниях

По нашим данным, при артериите Такаясу, ОТА и УП часто обнаруживается только IgA РФ в низком титре, а при геморрагическом васкулите и гранулематозе Вегенера — IgM РФ и IgA РФ (табл. 5.11).

Таблица 5.11

Частота обнаружения изотипов РФ при системных васкулитах и других ревматических заболеваниях, по данным иммуноферментного метода

Нозологическая форма	N	РФ+ (общий)	IgM, IgA РФ+	IgM РФ+	IgA РФ+
Артериит Такаясу	9	2	1	—	1
Облитерирующий тромбангиит	18	4	—	1	3
Узелковый полиартериит	12	4	1	—	3
Геморрагический васкулит	12	3	2	1	—
Гранулематоз Вегенера	7	3	2	1	—
СКВ	24	11	6	2	3
Первичный синдром Шегрена	12	9	6	—	3
РА	21	19	12	7	—

МАРКЕРЫ АКТИВАЦИИ И/ИЛИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Антиген фактора фон Виллебранда (ФВ:Аг)

ФВ — мультимерный гликопротеин с молекулярной массой 220 кд, присутствующий в плазме, мегакариоцитах, в α-гранулах тромбоцитов и в тельцах Weibel — Palade ЭК [J.Sixma et al., 1991; D.Wagner & R.Bonfanti, 1991; Z.Ruggeri & J.Ware, 1992]. Информационная РНК ФВ вначале транслирует синтез препро-ФВ, который затем подвергается расщеплению в про-ФВ. Последний за счет дисульфидных связей образует мультимерные формы различного размера. В дальнейшем они в процессе посттрансляционной модификации превращаются в нативные молекулы, которые и секретируются в плазму и субэндотелий [J.Rand et al., 1980;1982; Z.Rugeri & J.Ware, 1992]. Наличие субэндотелиального депо ФВ является одним из важнейших условий, обеспечивающих эффективную адгезию тромбоцитов и гемостаз в случае повреждения эндотелиального слоя сосудов [H.Stel et al., 1985].

Увеличение высвобождения ФВ in vitro отмечается в ответ на воздействие различных стимулов, включая механическую травму, форболовый эфир, тромбин, фибрин, эндотоксин, гистамин, ИЛ-1, ИФ-γ, мембраноатакующий комплекс комплемента, окислительный стресс [J.Giddings & L.Shall., 1987; K.Hamilton & P.Sims, 1987; J.Ribes et al.,1987; A.Schorer et al., 1987; R.Hattori et al.,1989; E.Paleolog et al., 1990; K.Patel et al., 1991; S.Kida,1992]. Кроме того, способностью индуцировать продукцию ФВ в культуре эндотелия обладает IgG-фракция, выделенная из сывороток АФС [N.Lindsey et al.,1993], и IgG-фракция, содержащая а-нДНК [K.Lai et al., 1986].

Разработан ИФМ, позволяющий определять концентрацию антигенного компонента ФВ (ФВ:Аг) в различных биологических жидкостях [P.Short et al., 1982]. Повышение уровня ФВ:Аг в сыворотке обнаружено у больных с различными заболеваниями сосудов как воспалительной [А.А.Баранов и соавт.,1993; M.Kahaleh et al., 1981; S.Nusinow et al., 1984; A.Woolf et al., 1987; J.Belch et al.,1987; J.James et al., 1990; B.Bliel et al., 1991; S.Kida, 1992], так и невоспалительной природы, такими, как преэклампсия, инфаркт миокарда, инсульт, сахарный диабет, первичная легочная гипертензия [B.Boneu et al., 1977; E.Lufkin et al., 1979; L.Zheng, 1983; R.Giustolisi et al., 1984; R.Geggel et

al., 1987], а также на фоне некоторых инфекций (включая ВИЧ-инфекцию) [B.Pottinger et al., 1989; M.Jamier et al., 1989].

Основываясь на характере гистологических изменений, выявляемых при некротизирующих васкулитах, предполагают, что одной из основных причин повышения уровня ФВ в плазме является деструкция ЭК и, вероятно, субэндотелия [M.Zwede et al., 1995] и/или регенерация ЭК [A.Olsson et al., 1990]. По данным экспериментальных исследований в культуре ЭК in vitro, в начальных стадиях их пролиферации синтез ФВ:Аг в пределах нормы. Повреждение эндотелия сопровождается зависимым от дозы угнетением выработки ФВ:Аг. В дальнейшем, при восстановлении структур клетки, синтез ФВ:Аг вновь возрастает [M.Reidy et al., 1989; M.Zwede et al., 1994]. По-видимому, сходные механизмы, а также высвобождение ФВ:Аг из депо в тромбоцитах в процессе их активации и агрегации наблюдаются при васкулитах и васкулопатиях.

Полагают, что увеличение ФВ:Аг может иметь определенное значение в развитии тромботических осложнений и атерогенезе [D.Wagner, 1991; A.Blan, 1993]. ФВ участвует в адгезии тромбоцитов к субэндотелию в зоне сосудистого повреждения. Он обеспечивает связь между тромбоцитарным мембранным гликопротеином GPIIb/IIIa и субэндотелиальными молекулами (коллаген типа I и III и гепарансульфат), способствует активации фактора VIII тромбином и вызывает агрегацию тромбоцитов.

Результаты, полученные в наших исследованиях, касающиеся определения ФВ:Аг при различных заболеваниях человека, представлены в таблице 5.12.

Наиболее существенное повышение ФВ:Аг встречается при системных некротизирующих васкулитах, в меньшей степени при ГКА, артерите Такаясу и ОТА, что в целом совпадает с данными других авторов [S.Nusinow et al., 1984; A.Woolf et al., 1987; A.Olsson et al., 1990]. При кожном ливедо-васкулите уровень этого показателя не отличается от нормы. При геморрагическом васкулите и УП высокие значения ФВ:Аг ассоциируются с патологией почек и ИКАВ [А.А.Баранов и соавт.,1993;1998].

При гранулематозе Вегенера уровень ФВ:Аг не коррелирует с клиническими вариантами, активностью заболевания, лабораторными маркерами воспаления (СОЭ, СРБ, АНЦА) [Т.В.Бекетова и соавт.,1996]. Повышение ФВ:Аг в равной мере встречается как в активную фазу заболевания (60%), так и во время ремиссии (63%), несколько чаще при интеркуррентных инфекциях.

Мы не отметили четких взаимосвязей между ФВ:Аг и особенностями клинической картины заболевания у больных с артериитом Такаясу, но у всех пациентов высокие значения этого

Таблица 5.12

ФВ:Аг при заболеваниях человека

Нозологическая форма	Число больных	Средний уровень (Me/мл)	Частота повышения (%)	Особенности клиники
Ревматоидный васкулит	11	2,95±1,44	75	Кожный васкулит, дигитальный артериит
Гранулематоз Вегенера	18	2,36±1,22	61	Поражение почек (?), инфекция
Узелковый полиартериит	13	1,45±0,75	16	Поражение почек, воспалительная активность
Гигантоклеточный артериит	22	1,74±0,62	23	Воспалительная активность
Артериит Такаясу	30	1,73±0,57	30	Высокая воспалительная активность
Геморрагический васкулит	11	1,82±1,06	46	Поражение почек Поражение ЖКТ Воспалительная активность
Облитерирующий тромбангиит	25	1,54±0,64	20	Мраморность кожи
Болезнь Бехчета*	34	1,34±0,13	21	Тромботические осложнения
Кожный ливедо-васкулит	14	1,17±0,48	0	—
СКВ женщины	40	1,83±1,20	33	Поражение почек АФС синдром
СКВ мужчины	44	2,56±1,60	50	Поражение почек
Болезнь Шегрена	17	2,56±1,40	53	Криоглобулинемический васкулит, феномен Рейно
Дерматомиозит	15	2,9±1,35		Феномен Рейно, ИЗЛ, артрит
Синдром Снеддона	36		33	?
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	34	1,63±0,58	15	?
Гипертоническая болезнь	59	0,69±0,44	0	?
Доноры	56	1,06±0,34	—	—

Примечание. * — при анализе клинических проявлений за верхнюю границу нормы принято значение 1,8 Me/мл (M+2σ).

показателя встречались в активную фазу заболевания. По данным J.E.Richardson и соавт.(1985), персистирующее увеличение концентрации ФВ:Аг при болезни Такаясу является маркером прогрессирования (по данным ангиографии) воспалительных изменений в магистральных сосудах.

Увеличение концентрации ФВ:Аг при болезни Бехчета ассоциируется с развитием сосудистых осложнений, в основном с венозными тромбозами [H.Yazici et al., 1987; W.Madanat et al., 1994].

При ГКА концентрация ФВ:Аг (в отличие от СОЭ и СРБ) не коррелирует с активностью и практически не меняется на фоне эффективной противовоспалительной терапии [A.Federici et al., 1984; E.Norborg et al.,1991; M.Cid et al.,1996].

Уровень ФВ:Аг не повышается при развитии ишемических осложнений ГКА (потеря зрения, тромбоз периферических артерий, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт) [E.Norborg et al.,1991; M.Cid et al.,1996], но значительно возрастает у больных, имеющих сопутствующую патологию (сахарный диабет) или интеркуррентные инфекции [A.Uddhammar et al.,1992; M.Cid et al.,1996]. По мнению M.Cid и соавт.(1996), высокие значения ФВ:Аг у больных ГКА в период ремиссии могут быть связаны или с субклинически текущим сосудистым воспалением, которое наблюдается при этом заболевании в течение нескольких лет в отсутствие клинических симптомов [Fauchard et al., 1972], или отражают неоваскуляризацию в зоне воспалительной инфильтрации сосудистой стенки.

Привлекает внимание исследование ФВ:Аг при других системных ревматических заболеваниях. При РА уровень ФВ:Аг коррелирует с системными проявлениями, в первую очередь кожным васкулитом [А.А.Баранов и соавт.,1993], и повышенным риском тромботических осложнений [S.Wallberg-Johnson et al., 1993].

С другой стороны, по мнению A.Farrel и соавт.(1992), увеличение концентрации ФВ:Аг у больных с РА может отражать реперфузионное повреждение синовиальной оболочки. Обнаружено, что у них после физической нагрузки (ходьба по ровной поверхности в течение 15 минут) уровень ФВ:Аг в плазме крови возрастает в среднем на 79,3%, а у доноров — на 3,4%. Пик его повышения приходится на первые 20 минут после прекращения физических упражнений. По мнению исследователей, этот феномен обусловлен повреждением эндотелия микрососудов синовиальной оболочки активными формами кислорода, образующимися в условиях гипоксии.

При болезни Шегрена увеличение ФВ:Аг ассоциируется с синдромом Рейно и криоглобулинемическим васкулитом [N.P.Shilkina et al., 1996].

У больных СКВ увеличение ФВ:Аг ассоциируется с васкулитом, поражением почек [Е.Л.Насонов и соавт.,1994;1996; D.D'Cruz et al.,1992] и тромботическими нарушениями в рамках

АФС [Е.Л.Насонов и соавт., 1996]. Отмечена связь между увеличением концентрации ФВ:Аг и гиперпродукцией аФЛ [Е.Л.Насонов и соавт.,1996; C.Mackworth-Young et al., 1995].

По нашим данным, полученным при обследовании 40 больных СКВ, средний уровень ФВ:Аг в сыворотке крови достоверно выше, чем у доноров. При этом увеличение концентрации ФВ:Аг (более 2,1 Ме/мл) выявлено у 13 (33%) больных. Его высокие значения коррелировали с поражением почек ($p<0,002$) и наличием IgG аКЛ ($p<0,001$). Повышение концентрации ФВ:Аг имело место у 5 из 7 больных АФС (71%) и только у 5 (22%) из 23 без АФС.

Увеличение уровня ФВ:Аг выявлено у 12 (33,3%) из 36 больных синдромом Снеддона [Л.А.Калашникова и соавт.,1994]. Однако не отмечено связи между его уровнем и какими-либо клиническими проявлениями (число перенесенных нарушений мозгового кровообращения, частота преходящих ишемических атак, другие тромботические нарушения, аФЛ).

При дерматомиозите/полимиозите увеличение концентрации ФВ:Аг чаще наблюдается у больных с системными проявлениями (феномен Рейно, интерстициальное заболевание легких) [Е.Л.Насонов и соавт., 1996]. Кроме того, в отличие от СОЭ и СРБ, уровень ФВ:Аг коррелирует с выраженностью мышечной слабости. Результаты его динамического определения свидетельствуют о том, что повышение ФВ:Аг наблюдается на фоне обострения болезни [B.Bloom et al., 1995; S.Bowyer et al., 1989].

При системной склеродермии нарастание концентрации ФВ:Аг отражает тяжесть и распространенность поражения висцеральных органов [J.Belch et al., 1987; M.Greaves et al.,1988; J.Lima et al.,1991] и выраженность периферического вазоспазма при первичном феномене Рейно [C.Lau et al., 1991].

Увеличение уровня ФВ:Аг отмечено у больных, имеющих факторы риска атеросклероза, включая гиперхолестеринемию, артериальную гипертензию и избыточный вес [A.Blann, 1993; A.Blann et al., 1993]. Полагают, что постоянно высокие значения ФВ:Аг ассоциируются с неблагоприятным прогнозом (повторный инфаркт миокарда) у больных с ИБС [J.-H. Jansson et al., 1991].

В течение длительного времени повышение концентрации ФВ:Аг в сыворотке крови рассматривалось в качестве лабораторного маркера повреждения (деструкции) эндотелия преимущественно при воспалительных (васкулиты) заболеваниях сосудов. Как уже отмечалось, его уровень повышен при большинстве форм СВ, но увеличение концентрации ФВ:Аг наблюдается и при других клинических состояниях, сопровождающихся

повреждением сосудистой стенки (ИБС, инсульт, сахарный диабет, атеросклероз, венозный тромбоз и стаз крови, синдром Снеддона), а также на фоне некоторых инфекций (включая ВИЧ-инфекцию).

Определение ФВ:Аг при васкулитах имеет значение для оценки не активности, а тяжести и распространенности повреждения сосудов [A.Blann, 1993]. Персистирующее увеличение его уровня является прогностически неблагоприятным фактором, ассоциирующимся с увеличением риска смерти как у больных с атеросклеротическим поражением сосудов [T.Meade et al., 1994; S.Thompson et al.,1995; A.Blann et al.,1997], так и системными васкулитами [T.Sheeran et al., 1990; A.Blann & P.Emery, 1992].

Результаты наших исследований, а также данные других авторов позволяют предполагать, что при системных васкулитах и диффузных заболеваниях соединительной ткани увеличение концентрации ФВ:Аг выходит за рамки острофазового ответа и отражает хроническую стимуляцию или повреждение эндотелия сосудов. Очевидно, что в этом случае его синтез подчиняется другим закономерностям, отличающимся от тех, что наблюдаются при инфекционной патологии.

Кроме того, не исключается, что при васкулитах у пациентов, длительное время получающих цитотоксические и гормональные препараты, при отсутствии явных клинических и лабораторных признаков активности заболевания, повышение уровня ФВ:Аг может быть обусловлено присоединением инфекционных осложнений или развитием атеросклеротических изменений в сосудистой стенке.

Тромбомодулин

Тромбомодулин (ТМ) — гликопротеин, экспрессирующийся на мембране ЭК и выполняющий роль клеточного рецептора для тромбина [W.Dittman & P.Majerus, 1990]. Он является кофактором тромбинзависимой активации белка С, предотвращает опосредуемое тромбином расщепление фибриногена, активацию тромбоцитов и факторов V, XIII, а также инактивацию белка S [I.Maruyama et al., 1985; K.Suzuki et al., 1987]. ТМ существует как в мембранно-связанной, так и в растворимой форме (р-ТМ), присутствующей в биологических жидкостях [H.Ishii & P.Majerus, 1985; I.Ishii et al.,1990]. Точная структура последней до сих пор не установлена. Полагают, что р-ТМ является расщепленной формой «нативного» ТМ, лишеного серин-треонинного участка

молекулы и цитоплазматического хвоста. Поскольку р-ТМ не секретируется ЭК в физиологических условиях, считают, что увеличение его уровня в кровотоке отражает повреждение ЭК [K.Uichiyma et al., 1989; H.Ishii et al., 1991]. По данным H.Takahashi и соавт.(1992), существует корреляция между концентрацией р-ТМ, ФВ:Аг и тканевого активатора плазминогена. Последние, как известно, являются индикаторами повреждения ЭК. Однако в отличие от них, синтезирующихся и при физиологической активации эндотелия, высвобождение р-ТМ наблюдается только при его повреждении [H.Ishii et al.,1991].

Увеличение уровня р-ТМ в сыворотке крови обнаружено при ТТП [H.Takahashi et al., 1991], ДВС-синдроме [S.Endo et al., 1995; S.Gando et al.,1995], респираторном дистресс-синдроме у взрослых и тромбоэмболии легких [S.Takano et al.,1990], диабетической ангиопатии [A.Tanaka et al.,1991], преэклампсии [C.Hsu et al.,1995] и атеросклеротическом поражении коронарных артерий [K.Hoshi et al.,1995], в то время как у больных легочной гипертензией [P.Cacoub et al.,1996] и феноменом Рейно [A.Herrick et al.,1996] концентрация р-ТМ остается в пределах нормы.

При системных ревматических болезнях высокие значения р-ТМ отмечены при СКВ, РА, системной склеродермии, гранулематозе Вегенера, болезни Бехчета, дерматомиозите/полимиозите и ювенильном РА [M.Takaya et al., 1991; M.Karmochine et al., 1992; M.Boenme et al., 1994]. При синдроме Шегрена его концентрация не превышает норму [S.Ohdama et al.,1994].

В целом уровень р-ТМ положительно коррелирует с активностью заболеваний и чаще наблюдается у больных с сопутствующим интерстициальным заболеванием легких [S.Ohdama et al., 1994]. По данным Y.Soma и соавт.(1993), при системной склеродермии повышение р-ТМ ассоциируется с тяжестью капилляроскопических нарушений и обнаружением антител к топоизомеразе I.

При интерпретации результатов определения р-ТМ необходимо иметь в виду, что он фильтруется в почках [H.Ishii & P.Majerus, 1985] и выводится из организма печенью [T.Kumada et al., 1987], в связи с чем у больных с острым гепатитом и тяжелым поражением почек также наблюдается увеличение его концентрации [S.Takano et al.,1990; H.Rinno et al.,1996].

Особенно тесная корреляция между уровнем р-ТМ и активностью заболевания отмечена у больных СКВ [M.Takaya et al.,1991; M.Karmochkine et al.,1992; M.Kawakami et al.,1992; S.Ohdama et al.,1994; M.Boenme et al., 1994; C.Hsu et al., 1995; I.Kotajima et al.,1997]. При СКВ его повышение связано не только с патологией почек, но и отражает повреждение микрососу-

дов, характерное для этого заболевания [S.Tomura et al., 1994; S.Tomura et al.,1994]. Кроме того, увеличение р-ТМ ассоциируется с АФС [M.Karmochkine et al.,1992; L.Kotajima et al., 1997]. По данным J.Matsuda и соавт.(1992), при проведении веноокклюзивного теста повышение р-ТМ более выражено в группе больных с ВА, чем у пациентов без него.

При гранулематозе Вегенера уровень р-ТМ коррелирует с активностью заболевания и тяжестью поражения внутренних органов [S.Ohdama et al.,1994; M.Boehme et al., 1996]. I.Kotajima и соавт.(1997), обследовав большую группу больных с ревматическими заболеваниями, выявили увеличение концентрации р-ТМ у 21% больных с СКВ, у 16% — с РА, 12% — с синдромом Шегрена и только у 4% — с системной склеродермией. Уровень р-ТМ в определенной степени коррелировал с активностью волчаночного нефрита и лабораторными маркерами активности воспалительного процесса. Установлено, что исследование р-ТМ позволяло дифференцировать активность СКВ от сопутствующей инфекции, на фоне которой не отмечено изменение его уровня.

По нашим данным, наиболее существенное повышение концентрации р-ТМ наблюдается при ГКА, классическом УП, артериите Такаясу, в то время как при гранулематозе Вегенера, МПА и геморрагическом васкулите его уровень практически не отличается от нормы (табл. 5.13).

Нами при дерматомиозите/полимиозите выявлено увеличение уровня р-ТМ у 16 (88,9%) из 19 больных [Е.Л.Насонов и соавт.,1996]. Высокие значения р-ТМ ассоциировались с фено-

Таблица 5.13

Концентрация (M±σ) тромбомодулина в сыворотке крови у больных системными васкулитами
(K.Salojin et al., 1996)

Нозологическая форма	Число больных	Концентрация тромбомодулина (нг/мл)
Классический узелковый полиартериит	20	47,7 ± 9,4
Микроскопический полиангиит	5	23,3 ± 1,5
Гранулематоз Вегенера	11	22,1 ± 3,3
Синдром Чарга — Стросса	6	29,8 ± 4,0
Гигантоклеточный артериит	17	48,1 ± 6,8
Артериит Такаясу	13	39,2 ± 5,7
Геморрагический васкулит	11	25,0 ± 1,6
Лейкоцитокластический васкулит	9	45,3 ± 4,3
Доноры	29	22,3 ± 1,6

Таблица 5.14

Уровень АЭКА, ФВАг и р-ТМ (M ± σ) у больных с идиопатическими воспалительными миопатиями и доноров

Группы	АЭКА (индекс связывания)	р-ТМ (нг/мл)	ФВ:Аг (Ме/мл)
Идиопатические воспалительные миопатии	43,1 ± 27,0**	61,9 ± 34,6**	1,9 ± 1,8*
Доноры	4,1 ± 8,4	22,3 ± 1,6	1,06 ± 0,05

Примечание. * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$ по сравнению с донорами.

меном Рейно ($p<0,01$) и в меньшей степени с интерстициальным заболеванием легких. Кроме того, средняя концентрация р-ТМ была выше у больных с этими клиническими проявлениями, чем без них (соответственно — 70,0±36,6 нг/мл и 45,8±29,7 нг/мл; 69,1±34,4 нг/мл и 36,8±31,2 нг/мл; $p<0,05$). Обнаружена достоверная корреляция между концентрацией р-ТМ и креатинфосфокиназой ($r=0,58$; $p<0,05$). По нашему мнению, в некоторых случаях, по крайней мере при дерматомиозите и миозите, сочетающемся с диффузными болезнями соединительной ткани, этот феномен отражает роль ишемических сосудистых нарушений в развитии мышечного некроза.

В таблице 5.14 суммированы наши результаты, касающиеся определения АЭКА, ФВ:Аг и р-ТМ при идиопатических воспалительных миопатиях.

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ)

АПФ — дипептидил-карбоксипептидаза, участвующая в расщеплении дипептидов в С-концевом участке, включая ангиотензин I и брадикинин. Одна из основных биологических функцией АПФ — участие в образовании ангиотензина II из ангиотензина I в результате отщепления от последнего дипептидного комплекса (гистидил—лейцин). Основным местом синтеза АПФ в организме человека являются ЭК, особенно сосуды легких. Наиболее высокий его уровень в сыворотке крови регистрируется в детском и подростковом возрасте. Нормальные значения АПФ у взрослых составляют 20 — 50 ед/л. Повышение концентрации этого фермента чаще всего встречается при саркоидозе легких, особенно в активную стадию болезни. Во время

ремиссии его уровень превышает верхнюю границу нормы только в 11% случаев. Увеличение концентрации АПФ наблюдается более чем у половины больных тиреотоксикозом, проказой, у трети больных сахарным диабетом, а также при первичном билиарном циррозе, амилоидозе, силикозе легких, миеломе и др. Снижение его концентрации встречается при голодании, бронхогенном раке легких, применении для лечения артериальной гипертензии ингибиторов АПФ.

Поскольку основным источником АПФ являются клетки сосудистого эндотелия [P.Caldwell et al., 1976], предполагается, что его уровень в сыворотке может отражать повреждение ЭК in vivo [M.Matucci-Cerinic et al., 1990] и in vitro [M.Matucci-Cerinov et al.,1992]. По данным экспериментальных исследований на культурах ЭК in vitro, увеличение выработки АПФ наблюдается при стимуляции эндотелия, а его снижение при повреждении последнего [M.Nazir et al.,1994].

Обнаружено значительное снижение концентрации этого фермента в активную фазу геморрагического васкулита и болезни Кавасаки [A.Lombardi et al.,1994]. В период ремиссии у этих больных наблюдалось достоверное, по сравнению с обострением, увеличение уровня АПФ. Его низкие цифры отмечены при активном УП [M.Nazir et al.,1994]. Напротив, при гранулематозе Вегенера наблюдается повышение концентрации АПФ в активную фазу и снижение в период ремиссии практически до нормальных показателей. Полагают, что высокий уровень АПФ у больных с гранулематозом Вегенера при активном воспалительном процессе в легких отражает формирование периваскулярной гранулемы. При других васкулитах (УП, геморрагический васкулит, болезнь Кавасаки), в клинико-морфологической картине которых редко встречается поражение легочных сосудов и отсутствует гранулематозное воспаление, имеет место снижение АПФ, вероятно обусловленное повреждением ЭК.

Наши результаты свидетельствуют о том, что снижение активности АПФ не является достаточно чувствительным индикатором повреждения сосудов при заболеваниях человека, что, возможно, связано с выраженным полиморфизмом генов, кодирующих его синтез [B.Rigat et al., 1990].

Молекулы адгезии

Большой интерес в последние годы вызывает изучение растворимых форм молекул адгезии. Полагают, что последние поступают в кровоток с биомембран ЭК в результате ферментного

лизиса или прямого синтеза при нарушении сплайсинга их трансмембранных или цитоплазматических доменов [R.Pigott et al.,1992; A.Gearing,1993]. Установлено, что уровень высвобождения молекул адгезии коррелирует с выраженностью их поверхностной экспрессии на мембране ЭК [J.Leeuwenberg et al., 1992]. Поскольку растворимые формы молекул адгезии сбрасываются с поверхности эндотелия при его стимуляции цитокинами, увеличение их уровня в кровяном русле может отражать активацию ЭК на фоне воспаления. Однако необходимо подчеркнуть, что экспрессия и высвобождение некоторых типов молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1) наблюдаются и при активации лимфоцитов. Это затрудняет интерпретацию результатов их определения в плане оценки выраженности повреждения эндотелия.

Повышенное внимание к Е-селектину связано с несколькими обстоятельствами. Поскольку Е-селектин практически не выявляется в нормальных тканях, а его экспрессия имеет место только на мембране ЭК в зоне воспаления, полагают, что увеличение уровня рЕ-селектина специфически отражает активацию эндотелия [A.Gearing & W.Newman, 1993; C.Smith, 1997]. По данным R.Pigott и соавт.(1992), стимуляция ЭК in vitro ИЛ-1β, ФНО-α и эндотоксином сопровождается высвобождением Е-селектина в супернатант, и эта его растворимая форма на 5 — 7 кд меньше, чем молекула, экспрессирующаяся на мембране эндотелия. Полагают, что рЕ-селектин образуется в результате протеолитического расщепления нативной молекулы, появляющейся на поверхности клеток под влиянием цитокинов.

Р-селектин — компонент α-гранул тромбоцитов, которые содержат также β-тромбоглобулин и тромбоцитарный фактор 4. Кроме того, он является компонентом мембраны телец Weibel — Palade, которые, как уже отмечалось, содержат ФВ [D.Wagner, 1993].

В серии исследований выявлено увеличение уровня различных типов растворимых молекул адгезии при широком круге инфекционных, опухолевых и воспалительных заболеваний, атеросклеротичеком поражении сосудов и при системных васкулитах [A.Gearing,1993; J.Pearson,1994; P.Sfikakis & G.Tsokos, 1995] (табл. 5.15). Повышение концентрации рЕ-селектина обнаружено при различных воспалительных заболеваниях, включая инфекционные, в том числе ВИЧ, сахарный диабет, злокачественные новообразования, СКВ, системную склеродермию, сепсис, инсульт [C.Carson et al.,1993], а также при некоторых формах системных васкулитов [C.Carson et al., 1993; A.Gearing & W.Newman, 1993; M.Nash et al., 1995; M.Boehme et al.,1996] и

Таблица 5.15

Молекулы адгезии при заболеваниях человека

Молекула	Заболевание	Клиническое значение
E-селектин	Системная красная волчанка	?
	Системная склеродермия	Экспрессия в коже, корреляция с активностью (?)
	Гигантоклеточный артериит	?
	Узелковый полиартериит	?
	Болезнь Кавасаки	?
P-селектин	Системная склеродермия	Экспрессия в коже, корреляция с активностью
ICAM-1	Ревматоидный артрит	Корреляция с СОЭ и активностью (?)
	Системная красная волчанка	Корреляция с СОЭ, активностью (?), рИЛ-2Р
	Системная склеродермия	Экспрессия в коже, корреляция с активностью, дигитальными язвами, рИЛ-2Р
	Системные васкулиты	?
	Болезнь Кавасаки	Острое течение, корреляция с ФНО-α
VCAM-1	Ревматоидный артрит	Корреляция с СОЭ и СРБ
	Системная красная волчанка	Корреляция с активностью
	Системная склеродермия	Экспрессия в коже, связь с активностью (?)
	Системные васкулиты	
	Болезнь Кавасаки	?
ICAM-3	Системная красная волчанка	Связь с активностью (?)

атеросклеротическом поражении сосудов на фоне гиперлипидемии [A.Blann & C.McColum, 1994; J.Belch et al.,1997].

Увеличение сывороточной концентрации pICAM-1и pVCAM-1 отмечено при многих заболеваниях человека, включая инфекции, злокачественные новообразования, воспалительные и аутоиммунные болезни [S.Furukawa et al., 1992; C.Wang et al., 1993; J.Cush et al., 1993; J.Mason et al., 1993; E.Kling et al., 1993; H.Kiener et al., 1994; A.Koch et al., 1994; P.Sfikakis et al., 1994; M.Gruschwitz et al., 1995; M.Nash et al., 1995].

По данным C.Wang и соавт.(1993), увеличение концентрации ICAM-1 чаще наблюдается при системных, чем при кожных, васкулитах (соответственно в 55,6 и 8,3% случаев; $p<0,05$).

Установлено, что высокий уровень pICAM-1 и pVCAM-1 в сыворотке крови встречается у больных гранулематозом Вегенера [C.Stegeman et al.,1994]. При генерализованной форме заболевания концентрация этих молекул была выше, чем при лимитированной. Отмечено также, что у некоторых пациентов повышение концентрации pVCAM-1 предшествовало обострению. Однако в целом динамика концентрации СРБ лучше кор-

релировала с рецидивированием васкулита, чем уровень молекул адгезии. Кроме того, не выявлено существенных различий в их значениях у больных с высокой и низкой активностью процесса на фоне инфекции верхних дыхательных путей. Другие исследователи обнаружили увеличение концентрации pICAM-1 и pVCAM-1 у больных с почечной недостаточностью, развившейся как на фоне гранулематоза Вегенера, так и при других заболеваниях [C.Mrowka & H.Sieberth,1994].

При болезни Кавасаки уровень pICAM-1 и pVCAM-1 в определенной степени коррелирует с концентрацией провоспалительных цитокинов (ФНО-α и ИЛ-6) [S.Furukawa et al.,1992; D.Kim & K.Lee,1994] и острофазовых белков [S.Fuukawa et al.,1992; A.Pall et al.,1994]. В острый период болезни цифры pICAM-1 выше у больных с поражением коронарных артерий [S.Furukawa et al.,1992].

При ревматоидном васкулите повышение pICAM-1 и pICAM-3 встречается чаще, чем при неосложненном РА (соответственно 57 и 2%; 71 и 21%; $p<0,05$) . Кроме того, у 41% больных ревматоидным васкулитом отмечено одновременное с pICAM-1 увеличение pICAM-3, в то время как у других пациентов подобного явления не наблюдалось. Уровень этих молекул в сыворотке крови не коррелировал с воспалительной активностью заболевания, но снижался на фоне адекватной противовоспалительной терапии.

Некоторые предварительные результаты свидетельствуют о том, что у больных системными васкулитами, несмотря на клиническую ремиссию заболевания, нередко наблюдается устойчивое, хотя и умеренное, увеличение концентрации pVCAM-1 [P.Jansen & P.Bacon, 1996]. Эти данные имеют важное клиническое значение, поскольку могут отражать наличие персистирующей активации или повреждения эндотелия, связанное с субклинически текущим воспалением сосудистой стенки даже в ремиссию [G.Hoffman et al.,1992; G.Kerr et al.,1994; M.Gordon et al.,1993].

Показано, что, в отличие от ICAM-1, E-селектина, P-селектина и тромбомодулина, увеличение концентрации pVCAM-1 хорошо коррелирует с распространенностью атеросклеротического поражения сосудов [K.Peter et al., 1997]. K.Nakai и соавт.(1995) обнаружили повышение уровня pVCAM-1 у больных с атеросклеротическим поражением аорты и выявили корреляцию между ним и выраженностью экспрессии информационной РНК VCAM в сосудистой стенке. С другой стороны, по данным N.Morisaki и соавт.(1997), при ИБС наблюдается существенное увеличение pICAM-1, в то время как концентрация

pVCAM-1 не отличается от нормы. При этом повышение pICAM-1 является независимым фактором риска развития ИБС, а нарастание уровня pVCAM-1 коррелирует с возрастом больных.

Увеличение концентрации pICAM-1и pVCAM-1 наблюдается при СКВ [E.Kling et al., 1993; P.Sfikakis et al., 1994]. По данным P.Sfikakis и соавт.(1994), при этом заболевании уровень pICAM-1 достоверно коррелирует с активностью заболевания, оцениваемой по индексам SLEDAI и ECLAM, СОЭ, и уровнем рИЛ-2Р, но не а-нДНК и С4. Сходные результаты получены K.Machold и соавт.(1993).

Кроме того, при СКВ наблюдается повышение уровня pVCAM-1 [J.Mason et al.,1993] и pICAM-3 [M.Pino-Otin et al.,1995], которое коррелирует с активностью болезни. Однако результаты динамического определения молекул адгезии у больных СКВ свидетельствуют от том, что с активностью связана только pVCAM-1, а не pICAM-1 и Е-селектин [B.Janssen et al.,1994].

При системной склеродермии также имеет место увеличение концентрации pICAM-1 [P.Sfikakis et al., 1993; H.Kiener et al.,1994; M.Gruschwitz et al., 1995; A.Blann et al., 1995] и pVCAM-1 [M.Gruschwitz et al., 1995; A.Blann et al.,1995]. Наиболее высокий их уровень наблюдается при быстропрогрессирующем течении заболевания [P.Sfikakis et al.,1993; M.Gruschwitz et al., 1995], который коррелирует с экспрессией in situ молекул адгезии на фибробластах и ЭК сосудов кожи, уровнем рИЛ-2Р [P.Sfikakis et al., 1993; H.Kiener et al.,1994] и васкулитными некрозами кончиков пальцев [P.Sfikakis et al.,1993].

В то же время S.Aoki и соавт.(1993) не выявили увеличения концентрации pICAM-1 у больных РА, СКВ, синдромом Шегрена, системной склеродермией и болезнью Бехчета. Однако высокие значения ICAM-1 были отмечены у двух больных РА с ревматоидным васкулитом. При последнем достоверное повышение pICAM-1 и pVCAM-1 выявлено и A.Vosculi и соавт.(1995).

В других исследованиях установлено, что при неосложненном РА имеет место выраженная корреляция между уровнем pVCAM-1 и СОЭ и слабая — с СРБ, в то время как для ICAM-1 не отмечено такой взаимосвязи [J.Mason et al., 1993; K.Machold et al.,1993]. J.Cush и соавт.(1993) обнаружили умеренно выраженную, но достоверную корреляцию между уровнем pICAM-1 и суставным индексом, СОЭ у больных РА, леченных нестероидными противовоспалительными препаратами.

Несмотря на отсутствие при большинстве заболеваний человека значимой корреляции между уровнем Е-селектина и активностью воспалительного процесса, выявлена ассоциация между выраженным повышением его уровня и неблагопритяным

прогнозом при сепсисе и синдроме системного воспалительного ответа [C.Carson et al., 1993].

Увеличение концентрации рЕ-селектина наблюдается у больных ГКА, УП и при болезни Кавасаки, но не при гранулематозе Вегенера [C.Carson et al.,1993; B.Coll-Vinent et al.,1995]. По данным J.Belch и соавт.(1997), высокие значения рЕ-селектина коррелируют с рестенозом артерий после чрескожной транслюминальной ангиопластики. В работе A.Hackman и соавт.(1997) обнаружено увеличение уровня рЕ-селектина, а также pICAM-1, pVCAM-1 у больных гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией. При этом на фоне гипохолестеринемической терапии отмечалось снижение концентрации только рЕ-селектина.

A.Blann и соавт.(1996) обнаружили увеличение только рР-селектина (а не Е-селектина и L-селектина) у больных с атеросклерозом периферических сосудов. По их данным, достоверное увеличение концентрации Е-селектина и pICAM-1 наблюдается при РА, системных васкулитах и системной склеродермии, а уровень VCAM-1 не меняется [A.Blann et al.,1995]. Отмечена корреляция между уровнями ФВ:Аг, pICAM-1 и pVCAM-1, концентрацией Е-селектина и pICAM-1, а также — pICAM-1 и pVCAM-1. Кроме того, при РА титры РФ коррелируют с рЕ-селектином и pVCAM-1. По мнению авторов, тот факт, что при заболеваниях сосудов уровень Е-селектина не коррелирует с ФВ:Аг, свидетельствуют о том, что увеличение его концентрации в сыворотке крови отражает не повреждение, а только неспецифическую активацию сосудистого эндотелия.

A.Littler и соавт.(1997) при РА обнаружили достоверное повышение уровня ICAM-1, ICAM-3, VCAM-1, L-селектина и Р-селектина. Однако только концентрация последней молекулы адгезии коррелировала с активностью заболевания, в то время как уровень Е-селектина не отличался от нормы. Такие же результаты получены A.Voskuli и соавт.(1995).

Высокие значения рР-селектина в сыворотке крови обнаружены при многих заболеваниях, включая диффузные заболевания соединительной ткани, рак, атеросклероз, инсульт и артериальную гипертензию [M.Katayana M., et al., 1993; H.Ikeda et al.,1994; I.Takeda et al., 1994; H.Ikeda et al., 1995; J.Zarifis et al., 1996; A.Blann et al., 1996]. Несмотря на то что при тромботических осложнениях отмечается увеличение как Р-селектина, так и β-тромбоглобулина, корреляция между ними очень слабая [B.Chong et al.,1994]. Считают, что эти маркеры отражают различные механизмы активации тромбоцитов. Кроме того, при болезнях сердечно-сосудистой системы не отмечено связи между ФВ:Аг и Р-селектином [G.Lip et al.,1995; A.Blann et al.,1995].

По-видимому, основным источником pP-селектина в кровяном русле является не эндотелий, а тромбоциты [A.Blann & G.Lip, 1997]. Полагают, что pP-селектин — маркер активации тромбоцитов. Однако, по данным K.Kaikita и соавт.(1995), при спазме коронарных артерий наблюдается выраженное его увеличение в крови, полученной из коронарного синуса.

Белок С, белок S

Белок С (витамин-К-зависимый белок) — гликопротеид с молекулярной массой 62 kд, синтезируется в клетках печени и циркулирует в плазме крови человека в виде неактивного зимогена. Активация белка С происходит на поверхности ЭК тромбин-тромбомодулиновым комплексом. В присутствии кофактора, белка S и мембранных фосфолипидов активированный белок С ингибирует факторы V, VII и их активированные формы.

Белок S — витамин-К-зависимый белок с молекулярной массой 69 kд — находится в плазме в двух основных формах — свободной и связанной. Последняя выступает в роли кофактора белка С. В отличие от белка С, синтез белка S осуществляется преимущественно ЭК, из которых он высвобождается в плазму крови. На поверхности эндотелия присутствуют и рецепторы для этого белка.

Количественный или качественный дефицит белков С и S приводит к тромбофилии. Врожденная их недостаточность, ко-

Таблица 5.16

Концентрация (M±σ) общего белка S в сыворотке крови у больных системными васкулитами
(K.Salojin et al.,1996)

Нозологическая форма	Число больных	Концентрация белка S (Ме/мл)
Узелковый полиартериит	20	1,4 ± 0,3
Гранулематоз Вегенера	21	1,0 ± 0,1
Микроскопический полиангиит	5	0,9 ± 0,1
Синдром Чарга — Стросса	5	2,2 ± 0,5
Болезнь Хортона	16	1,2 ± 0,2
Артериит Такаясу	17	0,9 ± 0,3
Геморрагический васкулит	7	0,2 ± 0,1
Лейкоцитокластический васкулит	3	0,2 ± 0,1
Доноры	29	0,9 ± 0,1

торая, как правило, наследуется по гетерозиготному типу, проявляется повторными тромбозами поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, а также наклонностью к образованию некрозов кожи на фоне приема непрямых антикоагулянтов. ФНО-α и ИЛ-1 также могут вызывать дефицит белка С в плазме крови. Снижение активности и уровня белка С отмечается при ДВС-синдроме, преэклампсии, а также у больных с аФЛ. При АФС наблюдается преимущественное уменьшение концентрации свободного белка S, в то время как общий уровень белков С и S остается в пределах нормы.

Полагают, что при системных васкулитах повышение концентрации этих веществ в плазме крови, особенно белка S, отражает активацию сосудистого эндотелия.

В таблице 5.16 представлен средний уровень белка S при некоторых формах системных васкулитов.

Считают, что дефицит белка S может быть связан с синтезом

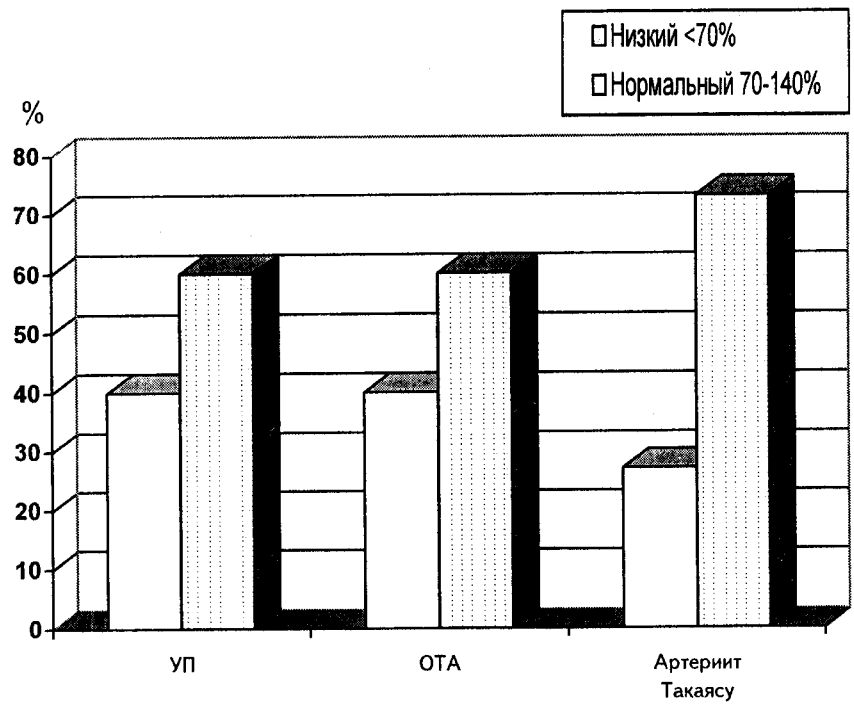


Рис. 5.4. Частота обнаружения низкого и нормального уровней белка С в плазме у больных системными васкулитами

аФЛ, которые, реагируя с ЭК, подавляют его продукцию [D.Triplett, 1993]. По нашим данным, у большинства больных с артериитом Такаясу отмечается снижение уровня общего белка S, которое, однако, не коррелирует с клиническими проявлениями болезни, наличием аФЛ, АНЦА или АЭКА [А.А.Баранов и соавт., 1996]. При некоторых формах васкулитов также отмечается понижение концентрации белка С в плазме крови (рис. 5.4). При ОТА, УП и артериите Такаясу мы не отметили определенных клинических особенностей в течении заболевания у больных, имеющих низкий или нормальный уровень этого показателя.

Таким образом, наблюдаемое при системных васкулитах изменение концентрации белка S и С, по-видимому, обусловлено развитием эндотелиальной дисфункции, но уменьшение в плазме крови этих показателей не сопровождается учащением случаев тромботических осложнений.

ФИБРОНЕКТИН

Фибронектин — высокомолекулярный гликопротеин (мол. масса 440 кд), относится к семейству адгезивных белков. В организме человека его синтез происходит главным образом в клетках печени. Небольшое количество этого вещества может продуцироваться эндотелием сосудов, макрофагами и другими клетками. Фибронектин содержится и, возможно, синтезируется в α-гранулах тромбоцитов. В растворимой форме он присутствует в плазме крови, других биологических жидкостях. Фибронектин также входит в состав базальных мембран сосудов, межклеточного пространства и соединительной ткани.

Биологическое значение фибронектина связано с его участием в воспалительных и репаративных реакциях организма — фагоцитозе, хемотаксисе, адгезии и кооперации клеток. Эти процессы обусловлены его способностью связываться с коллагеном, фибриногеном, актином и C1q компонентом комплемента. Фибронектин, находящийся на поверхности эндотелильных клеток и в субэндотелии, может выступать в качестве лиганта для некототорых молекул адгезии. Через активированный фактор XIII он, ковалентно связываясь с фибрином, участвует в процессе свертывания крови. С другой стороны, фибронектин способствует активации плазминогена. Фибронектин базальной мембраны обусловливает активацию тромбоцитов в местах повреждения эндотелия.

В процессе коллаген- или тромбининдуцированной агрега-

ции тромбоцитов происходит его высвобождение из α-гранул последних. В дальнейшем фибронектин, связанный с мембраной тромбоцитов, способствует их адгезии к коллагену и стимулирует коллагензависимую агрегацию и дегрануляцию этих клеток.

Благодаря активации тромбоцитов, взаимодействию с фибриногеном и фибрином, этот белок непосредственно участвует в тромбообразовании. В процессе свертывания крови его концентрация в плазме уменьшается почти на 50%. Фибронектин обнаруживается в составе ЦИК, криоглобулинов, особенно содержащих РФ [G.Rerraccioli et al.,1985; M.Villar et al.,1985; K.Herbert et al., 1987].

Увеличение концентрации фибронектина наблюдается при многих патологических состояниях, включая РА, нефриты, амилоидоз, СКВ и атеросклероз, а снижение — при ожогах, обширных дефектах кожных покровов, ДВС-синдроме, сепсисе, тяжелом течении менингококковой инфекции и острого вирусного гепатита В.

Диагностическое значение определения фибронектина в плазме крови при системных васкулитах неясно. По нашим данным, у части больных его уровень повышен, а у других — понижен (рис. 5.5). Эти изменения не имеют определенной взаимосвязи с особенностями клинической картины заболевания.

МАРКЕРЫ АКТИВАЦИИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА (рИЛ-2Р, рФНО-Р И НЕОПТЕРИН)

Определение концентрации цитокинов в периферической крови нередко затруднено в связи с их высокой лабильностью, низкой концентрацией и присутствием в кровотоке их растворимых ингибиторов или антагонистов [I.Engelbert et al.,1991]. Альтернативный подход связан с определением растворимых форм цитокиновых рецепторов, таких, как рИЛ-2Р [L.Rubin, 1990] и рФНО-Р [A.Diez-Ruiza et al.,1995], или неоптерина, являющегося чувствительным маркером ИФ-γ-зависимой активации моноцитов/макрофагов [C.Huber et al., 1984; H.Wachter et al.,1989].

Увеличение концентрации рИЛ-2Р, рФНО-Р и неоптерина в периферической крови обнаружено у больных системными ревматическими заболеваниями [D.Aderka et al., 1993; P.Barrera et al., 1993; W.Kulich et al., 1993; K.Lim et al., 1993; M.Samsonov et al., 1994;1995;1996], при гранулематозе Вегенера [W.Schmitt et

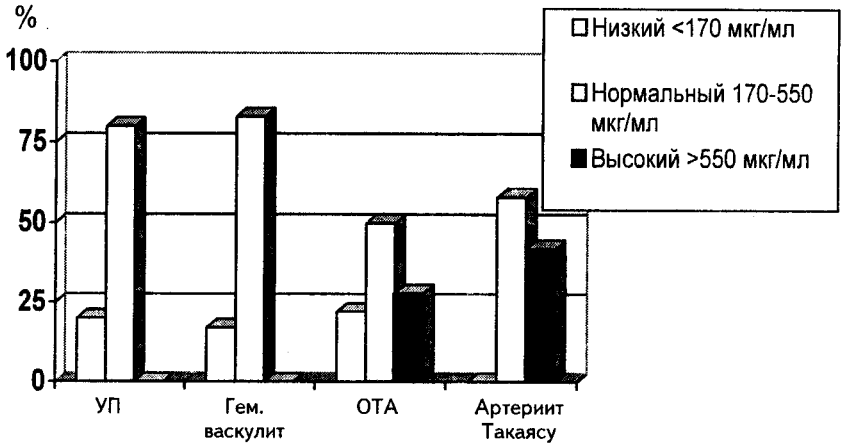


Рис. 5.5. Уровень фибронектина при системных васкулитах

al., 1992; C.Stegeman et al.,1993; E.Nassonov et al.,1995] и других системных васкулитах — ГКА/РПМ [M.Gripenberg et al.,1995], болезнь Бехчета [K.Hamzaoui & A.Ayed,1989] и болезнь Кавасаки [T.Izuka et al.,1993]. Уровень этих показателей, как правило, коррелирует с активностью заболевания и друг с другом.

С клинической точки зрения определение неоптерина является перспективным подходом к оценке активации клеточного иммунитета при системных васкулитах. Это обусловлено несколькими обстоятельствами. Как уже отмечалось, основной источник неоптерина — моноциты/макрофаги, а наиболее мощный стимул для его синтеза — ИФ-γ и в меньшей степени ИФ-α [C.Huber et al.,1984]. Клетки сосудистого эндотелия также способны высвобождать неоптерин [S.Andert et al., 1992], а ФНО-α может выступать в роли костимулятора его синтеза [D.Henderson et al.,1991; G.Hahn et al.,1992]. Это дает основание рассматривать неоптерин в качестве интегрального показателя цитокинзависимой (ИФ-γ и ФНО-α) активации моноцитов/макрофагов и ЭК.

Наши результаты, касающиеся изучения уровня сывороточного неоптерина у больных системными васкулитами, представлены в таблице 5.17.

Результаты определения неоптерина, рИЛ-2Р и рФНО-55Р при гранулематозе Вегенера представлены в таблице 5.18.

Увеличение концентрации неоптерина в сыворотке крови обнаружено у 13 (50%), рФНО-55Р — у 14 (54%) и рИЛ-2Р — у 11 (42%) больных. У пациентов без инфекционных

Таблица 5.17

Концентрация (M ± σ) неоптерина и частота его повышения у больных системными васкулитами и доноров

Нозологическая форма	Число больных	Концентрация неоптерина	Частота повышения (%)
Гранулематоз Вегенера:	26	11,2 ± 6,7	54
активная фаза	11	11,0 ± 4,2	73
ремиссия	8	6,4 ± 2,9	13
инфекция	5	24,2 ± 7,9	100
Микроскопический полиартериит	8	18,2 ± 20,0	75
Геморрагический васкулит	12	9,2 ± 6,8	25
Артериит Такаясу	13	7,7 ± 3,4	15,4
Облитерирующий тромбангиит	15	6,3 ± 2,3	20
Доноры	31	5,2 ± 2,1	0

Таблица 5.18

Концентрация (M ± σ) неоптерина, рФНО-55Р, рИЛ-2Р в сыворотке крови у больных гранулематозом Вегенера

Признак	Число больных	Неоптерин (нмоль/л)	рФНО-55Р (нг/мл)	рИЛ-2Р (U/мл)
Общая группа	26	10,0 ± 11,0	4,7 ± 5,8	979,0 ± 826,0
Лимитированная форма	7	6,9 ± 3,1	2,6 ± 1,5	965,0 ± 796,0
Генерализованная форма	15	9,7 ± 4,1	5,2 ± 2,8	1076,0 ± 702,0
ИКАВ <10	13	6,2 ± 2,4	2,5 ± 2,2	651,0 ± 760,0
ИКАВ >10	9	11,4 ± 4,2	5,5 ± 2,9	1591,0 ± 781,0

осложнений ИКАВ коррелировал с концентрацией неоптерина ($r=0,59$; $p<0,01$), рФНО-55Р ($r=0,62$; $p<0,001$) и рИЛ-2Р ($r=0,56$; $p<0.01$). Подобная зависимость отмечена и для АНЦА ($r=0,62$; $p<0,01$) и СРБ ($r=0,77$; $p<0,01$). Кроме того, выявлена умеренная, но достоверная корреляция между концентрациями неоптерина, рФНО-55Р, рИЛ-2Р, с одной стороны, и СОЭ и СРБ — с другой. Уровень неоптерина сильно коррелировал со значениями рФНО-55Р ($r=0,80$; $p<0,01$) и рИЛ-2Р ($r=0,55$; $p<0,01$). В то же время концентрация неоптерина, рФНО-55Р и рИЛ-2Р не коррелировала с титрами АНЦА ($p>0,05$ во всех случаях). При генерализованной форме заболевания средний уровень этих показателей был выше, чем при локальной или лимитированной, но только для рФНО-55Р различия достигали статистической значимости ($p<0,05$).

Средняя концентрация неоптерина (23,9±8,7 нмоль/л), рФНО-55Р (12,1±7,3 нг/мл) была достверно выше у больных с интеркуррентными инфекциями, чем у пациентов без них (соответственно — 8,8±3,9 нмоль/л и 4,4±2,7 нг/мл; $p<0,01$). Высокие значения неоптерина и рФНО-55Р зарегистрированы у всех, а увеличение концентрации рИЛ-2Р — у 3 из 4 больных с сопутствующими инфекционными осложнениями, независимо от активности заболевания.

При геморрагическом васкулите увеличение концентарции неоптерина наблюдается у 25% больных. Наиболее высокие его значения встречаются при поражении почек [A.Baranov et al.,1996]. Уровень неоптерина коррелирует с СОЭ, но не с концентрацией IgG ЦИК, ФВ:Аг,СРБ или наличием АНЦА, АЭКА.

У пациентов с артериитом Такаясу увеличение концентрации неоптерина не ассоциировалось с определенными клинико-лабораторными проявлениями заболевания [А.А.Баранов,1998]. Напротив, при ОТА его высокие значения коррелировали с ИКАВ, наличием у больных снижения массы тела, периферической гангрены пальцев стоп или кистей, полинейропатии и сопровождались повышением концентрации IgG.

Наши результаты и данные других авторов свидетельствуют о повышении неоптерина при болезни Бехчета [М.Ю.Самсонов и соавт., 1995]. В целом по группе увеличение его уровня отмечено у 19 (50%) из 38 больных. Более высокие значения неоптерина наблюдалось у пациентов с положительным тестом патергии (9,2±4,2 нмоль/л), чем без него (6,0±2,5 нмоль/л; $p<0,05$), и чаще встречались при наличии у больных узловатой эритемы, артрита и эпидидимита (табл. 5.19). Отмечена корреляция между уровнем неоптерина и концентрацией СРБ ($r=0,41$; $p<0,02$).

Сходные данные о корреляции между уровнем неоптерина и активностью заболевания получены U.Oimez и соавт.(1996).

Таблица 5.19

Клинические проявления болезни Бехчета в зависимости от уровня неоптерина

Проявления	Неоптерин < 8,7 нмоль/л (n=19)	Неоптерин > 8,7 нмоль/л (n=19)
Узловатая эритема	1	8*
Артрит	4	10*
Эпидидимит	0	2

Примечание. * — $p<0,05$.

ОСТРОФАЗОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

С-реактивный белок (СРБ)

СРБ — классический острофазовый белок, синтезирующийся в ответ на воспаление и тканевое повреждение. По структуре он относится к семейству пентраксинов и состоит из 5 идентичных негликозилированных полипептидных субъединиц с молекулярной массой 23 kд, которые за счет нековалентных связей образуют циклическую дискообразную пентамерную структуру. Его синтез кодируется одним геном, расположенным на первой хромосоме.

В норме в сыворотке крови СРБ присутствует в следовых количествах (около 0,8 мкг/мл). У 90% здоровых доноров его концентрация не превышает 3 мкг/мл, а у 99% она составляет менее 10 мкг/мл. Однако на фоне воспаления она может увеличиваться в 100 и более раз, удваиваясь каждые 6 часов после активации его синтеза [B.Young et al.,1991; S.P.Ballou, 1992]. Повышение концентрации СРБ наблюдается уже через 4—6 часов после повреждения ткани, а максимум ее приходится на 24—72 часа.

Синтез и секреция СРБ происходят в печени и регулируются провоспалительными цитокинами, в первую очередь интерлейкином ИЛ-6 [P.Heinrich et al.,1990], а также ИЛ-1, ФНО-α и др., на уровне транскрипции гена СРБ. Период полужизни СРБ составляет примерно 19 часов и не зависит от его уровня в плазме. Повышение уровня СРБ при заболеваниях человека связано только с активацией его синтеза, а не с нарушением клиренса [D.Vigushin et al.,1993].

При воспалительных ревматических заболеваниях (РА) и системных васкулитах (ГКА) наблюдается корреляция между концентрацией СРБ и уровнем ИЛ-6 в сыворотке [A.Swaak et al., 1988; G.Vreugdenhil et al.,1990; I.Holt et al., 1991]. Поскольку ИЛ-6, наряду с другими провоспалительными цитокинами, является важным медиатором воспаления, уровень СРБ адекватно отражает активность локального и системного иммуновоспалительного процесса при воспалительных заболеваниях человека, в том числе при системных васкулитах.

По нашим данным, средний уровень СРБ был достоверно выше, чем у доноров, при всех нозологических формах васкулитов (табл. 5.20) [А.А.Баранов,1998].

Увеличение его концентрации имело место у 37,5% больных УП и достоверно коррелировало с клиническими проявлениями, отражающими общевоспалительную реакцию организма (сни-

Таблица 5.20

Концентрация (M±σ) и частота повышения (> 10 мг/л) С-реактивного белка у больных и у доноров

Нозологическая форма	Число больных	Уровень СРБ (мг/л)	Частота повышения (%)
Узелковый полиартериит	16	14,19±12,73	37,5
Геморрагический васкулит	15	11,47±14,76	33,3
Артериит Такаясу	25	13,71±18,12	23,1
Облитерирующий тромбангиит	26	23,23±23,74	61,5
Доноры	42	3,35±2,92	4,7

Таблица 5.21

Достоверные корреляционные связи между СРБ, клиническими синдромами и лабораторными показателями у больных системными васкулитами

Узелковый полиартериит	Геморрагический васкулит	Артериит Такаясу	Облитерирующий тромбангиит
Похудение (r=0,62*)	Поражение почек (r=0,70**)	Артралгии (r=0,40*)	Периферическая гангрена (r=0,43*)
Артрит (r=0,73**)	Поражение ЖКТ (r=0,55*)	ИКАВ (r=0,51**)	Ишемия (r=0,51**)
Периферическая гангрена (r=0,62*)	ИКАВ (r=0,72**)	СОЭ (r=0,46*)	ИКАВ (r=0,58**)
Поражение ЦНС (r=-0,52*)	СОЭ (r=1,00***)	ФВ:Ar (r=0,73***)	
ИКАВ (r=0,70**)	IgA (r=0,56*)	АНЦА НРИФ (r=0,54**)	
СОЭ (r=0,62*)	IgA РФ (r=0,64*)		
IgG (r=0,71**)	IgG аКЛ (r=0,56*) IgA аКЛ (r=0,64*) АНЦА НРИФ (r=0,79**)		

Примечание. * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001.

жение массы тела, артрит), а также развитием периферической гангрены мягких тканей стопы (табл. 5.21). Кроме того, в группе с высокими значениями этого показателя поражение почек встречалось в 50%, а при низкой концентрации СРБ — только в 10% случаев.

При геморрагическом васкулите повышение СРБ выявлено у 33,3% больных. Поражение почек доминировало при высоких значениях этого показателя (80 и 10%; p=0,02).

Высокий уровень СРБ встречался у 32% больных с артериитом Такаясу, но не ассоциировался с каким-либо клиническим синдромом.

Более чем у половины (61,5%) больных ОТА также наблюдалось повышение СРБ. Среди этих пациентов достоверно чаще, чем при нормальных значениях этого лабораторного показателя, встречалось развитие периферической гангрены пальцев стоп или кистей (соответственно 37,5 и 0%; p=0,0001).

При всех исследуемых формах васкулитов, высокие значения СРБ достоверно коррелировали с ИКАВ. Подобная закономерность прослеживается и при других заболеваниях (гранулематоз Вегенера, МПА) [Т.В.Бекетова и соавт.,1996; R.A.Luqmani et al.,1994].

В целом повышение концентрации СРБ при васкулитах рассматривается как дополнительный лабораторный маркер их воспалительной активности.

Имеются данные о связи между уровнем СРБ и нарушением свертывания крови. Его увеличение чаще встречается у больных с нестабильной (65 — 90% случаев), чем стабильной (13%), стенокардией [B.C.Berk et al.,1990; G.Liuzzo et al.,1994]. Высокий уровень СРБ является фактором риска инфаркта миокарда или внезапной смерти у больных стенокардией [S.G.Thompson et al.,1995].

Наряду с СРБ, у больных нестабильной стенокардией чаще, чем при стабильной, наблюдается повышение уровня ИЛ-6 в сыворотке (соответственно у 59 и 21% больных) [L.M.Biasucci et al.,1995]. Кроме того, увеличение концентрации ИЛ-6 отмечено в остром периоде инфаркта миокарда [U.Ikeda et al.,1992] и после реперфузии [G.L.Kukielka et al.,1995]. Полагают, что важным фактором гиперкоагуляции и коронарного тромбоза является системное воспаление сосудов, о котором свидетельствует увеличение концентрации острофазовых белков в сыворотке крови, в частности СРБ [R.R.Azar & D.D.Waters,1996].

Известно, что сосудистая патология при АФС определяется как тромботическая васкулопатия. Однако при СКВ часто наблюдается развитие васкулита. Кроме того, развитие АФС описано у больных с различными формами системных васкулитов. По нашим данным, при СКВ у мужчин увеличение концентрации СРБ ассоциируется не только с наличием сопутствующей инфекции, но и с развитием тромботических осложнений заболевания (особенно артериальных тромбозов) [Н.Г.Клюквина и соавт.,1997]. При этом обнаружена корреляция между повышением СРБ и ускорением СОЭ, уровнем ФВ:Аг и IgG аКЛ.

Гаптоглобин

Гаптоглобин — α2-гликопротеин, состоящий из двух полипептидных цепей (α и β) с молекулярной массой соответственно в 20 и 45 kd. В организме человека гаптоглобин находится в трех основных формах (аллельной 1.1 и 2.2 и гетерозиготной — 2.1), связанных с различными α-цепями. Синтез этого вещества происходит в клетках печени, при стимуляции их цитокинами, особенно ИЛ-6 [G.Darlington et al.,1986; J.Castell et al.,1989]. Основная биологическая функция гаптоглобина заключается в связывании свободного гемоглобина и транспорте последнего в печень, в которой он катаболизируется. Этот процесс предотвращает потерю железа организмом и предупреждает повреждение почек при гемолизе. Уровень гаптоглобина повышается при острых и хронических воспалительных заболеваниях, отражая, по-видимому, неспецифическую стимуляцию гепатоцитов цитокинами.

Отдельные типы гаптоглобина имеют различное биологическое значение. Отмечено, что иммунохимические свойства гаптоглобина, полученного от больных со злокачественными новообразованиями, идентичны фетальному, обладающему более выраженными иммуносупрессивными свойствами, по сравнению с гаптоглобином, присутствующим в сыворотке у взрослых людей [S.Oh et al.,1987]. Эти данные важны в плане последних сообщений о возможном участии этого вещества в ангиогенезе, который является одним из основных звеньев патогенеза опухолей, острых и хронических воспалительных заболеваний, особенно обусловленных CD4+Т-лимфоцитами, включая системные васкулиты.

М.С.Cid и соавт.(1993) обнаружили, что гаптоглобин 2.2 стимулирует процессы ангиогенеза при системных васкулитах. При обследовании группы больных (28 с гранулематозом Вегенера, 6 с ГКА и 4 с артериитом Такаясу) отмечено существенное увеличение уровня сывороточного гаптоглобина при гранулематозе Вегенера, коррелирующее как с активностью воспалительного процесса, так и степенью ангиогенеза. Полагают, что при васкулитах повышение уровня гаптоглобина может быть связано с процессом репарации тканей или обусловлено компенсаторными механизмами формирования коллатералей при ишемии органов.

ДРУГИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Иммуноглобулин Е

H.Krous и соавт.(1974) описали двух детей с УП, имеющих высокий уровнь IgE и коронариит. D.Conn и соавт.(1976) обнаружили гиперпродукцию IgE у больных гранулематозом Вегенера с поражением почек по типу нефротического синдрома. IgE и IgE-содержащим ЦИК придается большое значение в патогенезе синдрома Чарга — Стросса [J.G.Lamham et al.,1984; B.J.Manger et al.,1985]. При СКВ повышение уровня сывороточного IgE ассоциируется с развитием генерализованного кожного и церебрального васкулита [Л.М. Гарумова и соавт.,1989]. В отдельных исследованиях установлена корреляция между концентрацией данного иммуноглобулина и активностью процесса [J.Rebhun et al.,1983]. Описаны случаи сочетания СКВ с гипер-IgE-синдромом [F.Leyh et al.,1986]. Гиперпродукция IgE при РА ассоциируется с более тяжелым течением процесса, наличием внесуставных проявлений и клинических признаков васкулита [L.S. de Clerk et al.,1985].

По нашим данным, при системных васкулитах увеличение концентрации IgE наиболее часто наблюдается при ОТА (46%), причем у больных, имеющих высокий уровень этого иммуноглобулина, не наблюдается его понижения на фоне терапии дезагрегантами и сосудистыми препаратами [А.А.Баранов,1991]. При других формах васкулитов, а также СКВ, РА с системными проявлениями частота повышения IgE колеблется от 17 до 33% (рис. 5.6). Не отмечается связи между увеличением концентрации IgE и развитием аллергических реакций.

При болезни Такаясу уровень IgE, как правило, в пределах нормы [А.А.Баранов и соавт.,1991; А.Б.Сугралиев и соавт.,1992]. Обращает на себя внимание различие в частоте гиперпродукции IgE при ОТА и болезни Такаясу. При атеросклерозе гиперпродукция IgE рассматриваются как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, поражение крупных периферических сосудов) преимущественно у мужчин [M.H.Criqui et al., 1987]. Мы также отметили увеличение концентрации IgE у 64% мужчин (без признаков атопии), страдающих облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей [А.А.Баранов и соавт., 1991]. У этих больных повышение IgE ассоциировалось с более тяжелым и распространенным патологическим процессом в сосудах.

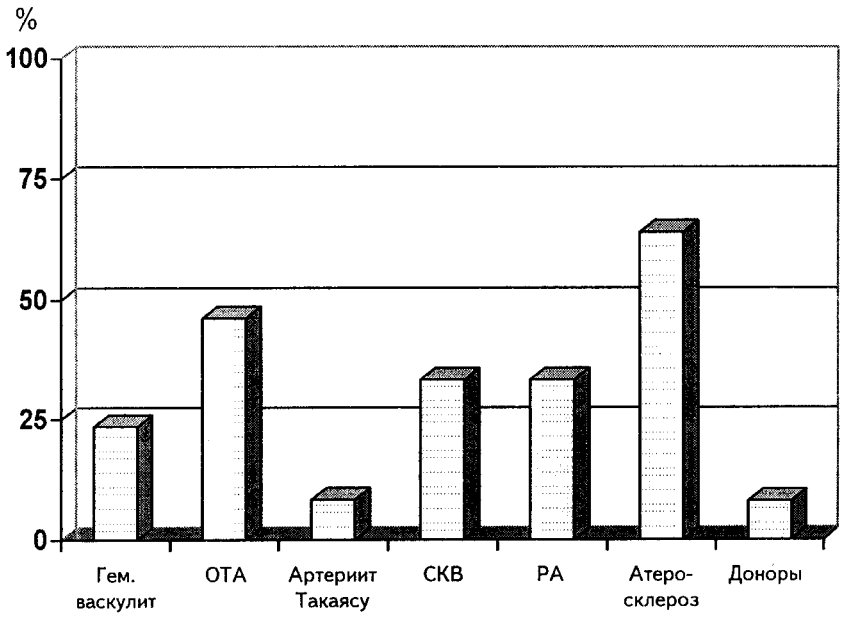


Рис. 5.6. Частота повышения IgE у больных ревматическими заболеваниями, атеросклерозом и доноров

Принимая во внимание четкую генетическую детерминированность синтеза этого иммуноглобулина, персистирующий высокий уровень IgE у мужчин, видимо, можно рассматривать в качестве дополнительного фактора, увеличивающего риск развития облитерирующих поражений сосудов как воспалительной, так и атеросклеротической природы. Не исключается, что различия в концентрации IgE при васкулитах обусловлены преобладанием при отдельных их формах Th1-, Th2- или Th0-типов иммунного ответа.

Циркулирующие иммунные комплексы

Увеличение концентрации ЦИК наблюдается практически при всех формах васкулитов. Частота повышения и их уровень зависят как от клинико-патогенетических особенностей различных форм системных васкулитов, так и от иммунохимических

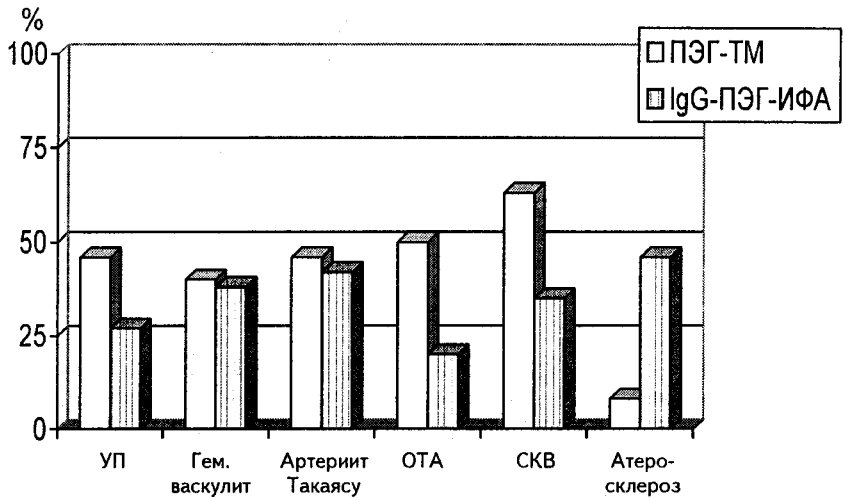


Рис. 5.7. Частота обнаружения ЦИК турбидиметрическим и иммуноферментным методами при системных васкулитах, СКВ и атеросклерозе

характеристик методов определения ЦИК (рис 5.7). Подробная характеристика методов определения ЦИК рассмотрена в наших публикациях [Е.Л.Насонов, 1984]. Нередко при системных васкулитах уровень ЦИК хорошо коррелирует с активностью воспаления, особенно при вторичных васкулитах у больных системными ревматическими болезнями.

При системных васкулитах повышение концентрации ЦИК редко сопровождается снижением уровня комплемента. Исключением являются заболевания, связанные с персистированием вируса гепатита В, или гипокомплементемический уртикарный васкулит, обусловленный синтезом антител к компонентам комплемента. Гипокомплементемия, как правило, наблюдается при вторичных васкулитах у больных диффузными болезнями соединительной ткани или при генетических дефектах системы комплемента.

Большое значение в патогенезе васкулитов придается криоглобулинам, представляющим собой иммунные комплексы, обладающие способностью к анормальной преципитации на холоду. Появление криоглобулинов в сочетании с гипокомплементемией особенно характерно для эссенциальной смешанной криоглобулинемии.

При атеросклеротическом поражении сосудов наблюдается образование IgG ЦИК, в которых в качестве антигена присутствуют модифицированные В-липопротеиды. При этом заболевании наличие IgG ЦИК ассоциируется с его осложнениями (сочетанное поражение коронарных и периферических артерий, тромбоз сосудов) [А.А.Баранов,1991].

Исследование функциональной активности нейтрофилов

При исследовании системы кислородзависимого метаболизма нейтрофилов методом люминолзависимой хемилюминесценции имеется положительная корреляция между избыточной продукцией активных форм кислорода, уровнем ЦИК и воспалительной активностью васкулитов [Н.П.Шилкина и соавт.,1991; В.Л.Крылов, 1992; А.Г.Бородин,1994; А.А.Макарушин,1996]. При этом на фоне высокой концентрации ЦИК обнаружено угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов.

Исследование реологических свойств крови

При системных васкулитах наблюдается достоверное повышение агрегации эритроцитов преимущественно в активную стадию заболевания [Ю.А.Кузнецов,1985]. Эти нарушения у большинства больных сохраняются и в период ремиссии. У больных геморрагическим васкулитом обнаружена также положительная корреляция между высоким уровнем ЦИК, повышением свертывающей активности крови и показателями агрегации эритроцитов [А.С.Полтырев,1993].

При болезни Бехчета персистирующее увеличение агрегации эритроцитов является независимым фактором риска развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тяжелого поражения глаз [H.Demiroglu et al.,1998].

Оценка системы гемостаза

При системных васкулитах отмечена неоднозначность изменений в показателях коагуляционного гемостаза (активированное

частичное тромбопластиновое время свертывания, тромбиновое время), в которых наблюдаются как явления гипер-, так и гипокоагуляции [А.В.Аршинов,1998]. При этом нередко выявляется разнонаправленность показаний в тестах у одного больного. Обнаружено угнетение спонтанного фибринолиза.

По данным ряда авторов, при васкулитах наблюдается увеличение спонтанной и индуцированной (коллаген, ристоцитин) агрегации тромбоцитов, выраженность которой при некоторых их формах положительно коррелирует с клинической активностью заболевания [Ю.А.Кузнецов, 1985; А.С.Полтырев, 1993; А.В.Аршинов и соавт.,1998; M.H.Ginsberg,1986].

Вазоактивные амины

При васкулитах отмечена высокая концентрация серотонина и гистамина в плазме крови. Эти изменения связаны с нарушением баланса ферментативных систем, синтезирующих и инактивирующих эти медиаторы воспаления [А.В.Аршинов, 1992; А.С.Полтырев,1993].

Диагностическое и клиническое значение основных лабораторных показателей при васкулитах, представлено в таблице 5.22.

Таблица 5.22

Значение исследования лабораторных показателей при системных васкулитах

Цель исследования	Показатель	Заболевание	Клиническое значение
Установление этиологии заболевания	HBs:Ag, маркеры репликации вируса гепатита В и С	УП, ЭКВ	Особенности лечения (назначение противовирусных препаратов, плазмафереза)
	Определение маркеров золотистого стафилококка	Гранулематоз Вегенера	Особенности лечения (назначение котримоксазола)
Диагностика отдельных форм васкулитов	АНЦА	При всех васкулитах	Выделение АНЦА-ассоциированных васкулитов: гранулематоза Вегенера, МПА, синдрома Чарга — Стросса
	а-ПР-3	При всех васкулитах	Диагностика гранулематоза Вегенера
	а-МПО	При всех васкулитах	Диагностика МПА, синдрома Чарга — Стросса

Продолжение табл.

Цель исследования	Показатель	Заболевание	Клиническое значение
	HBs:Ag, маркеры репликации вируса гепатита В	При всех васкулитах	Диагностика УП, связанного с вирусом гепатита В
	Криоглобулины	При всех васкулитах	Диагностика эссенциального криоглобулинемического васкулита
	РФ	При всех васкулитах	Высокие титры РФ — диагностика ревматоидного и эссенциального криоглобулинемического васкулитов, гранулематоза Вегенера
	Компоненты комплемента	Кожные васкулиты	Дефицит комплемента — диагностика уртикарного гипокомплементемического васкулита
Оценка активности и прогноза заболевания	АНЦА	Гранулематоз Вегенера, МПА, синдром Чарга — Стросса	Определение активности гранулематоза Вегенера, МПА
	а-ПР-3	Гранулематоз Вегенера	Определение активности гранулематоза Вегенера
	а-МПО	МПА, синдром Чарга — Стросса	Определение активности гранулематоза Вегенера, МПА
	СРБ	При всех васкулитах	Определение активности воспаления при всех формах васкулитов Диагностика интеркуррентной инфекции Маркер неблагоприятного прогноза (?)
	Неоптерин	Гранулематоз Вегенера, МПА, геморрагический васкулит, ОТА, болезнь Бехчета, болезнь Кавасаки	Определение активности воспаления Диагностика интеркуррентной инфекции
	ФВ:Аг	При всех васкулитах	Определение активности воспаления при УП, геморрагическом васкулите Маркер неблагоприятного прогноза (?)
	аФЛ	УП, геморрагический васкулит, болезнь Бехчета, болезнь Кавасаки,	Определение активности воспаления при УП, геморрагическом васкулите Маркер тромботических ос-

Продолжение табл.

Цель исследования	Показатель	Заболевание	Клиническое значение
		гигантоклеточный артериит	ложнений при болезни Бехчета, болезни Кавасаки, гигантоклеточном артериите
	АЭКА	Гранулематоз Вегенера, МПА, УП	Определение активности воспаления
	ЦИК	При всех васкулитах	Определение активности воспаления
	Растворимые молекулы адгезии	Гранулематоз Вегенера, МПА, УП	Определение активности воспаления Маркеры неблагоприятного прогноза
	Спонтанная агрегация тромбоцитов	УП, геморрагический васкулит, ревматоидный васкулит	Определение активности воспаления
	Агрегация эритроцитов	Болезнь Бехчета	Маркер тромботических осложнений при болезни Бехчета

Таким образом, при системных васкулитах исследование ряда лабораторных показателей имеет важное значение для диагностики и лечения этих заболеваний.

Литература

Алекперов Р.Т., Баранов А.А., Макарушин А.А., Гусева Н.Г. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела при системной склеродермии // Юбилейная конф. ассоц. ревматологов России: Тез.докл. М., 1998. С.4.

Аршинов А.В. Медиаторы воспаления в патогенезе сосудистых поражений при ревматических заболеваниях: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. Ярославль,1992.

Аршинов А.В., Лапин В.А., Райт Ю.А., Федоров В.Н. Комплексная оценка состояния гемостаза у больных системной красной волчанкой и геморрагическим васкулитом // Юбилейная конф. ассоц. ревматологов России: Тез.докл. М., 1998. С.7.

Баранов А.А. Клинико-иммунный полиморфизм системных васкулитов: Автореф.дис. ... канд.мед.наук. Ярославль,1991.

Баранов А.А. Клинико-иммунные аспекты патологии сосудов при системных васкулитах и некоторых ревматических заболеваниях: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. Ярославль,1998.

Баранов А.А., Насонов Е.Л., Шилкина Н.П. и др. Антиген фактора Виллебранда у больных ревматоидным васкулитом: метод определения и клиническое значение // Тер.арх. — 1993. — N.3. — С.69.

Баранов А.А., Насонов Е.Л., Шилкина Н.П. и др. Клиническое значение определения белка С и S у больных неспецифическим аортоартериитом // Тер.арх. — 1996. — N.4. — С.50 — 52.

Баранов А.А., Шилкина Н.П., Масенко В.П. и др. Гиперпродукция иммуноглобулина Е при облитерирующих заболева-

ниях периферических артерий // Клин. мед. — 1991. — N.4. — С.45 — 48.
Баранов А.А., Шилкина Н.П., Насонов Е.Л. и др. Клиническое значение антител к фосфолипидам при узелковом периартериите // Ревматология. — 1992. — N.2-4. — С.27 — 32.
Баранов А.А., Шилкина Н.П., Насонов Е.Л. и др. Антиген фактора Виллебранда при системных васкулитах // Тер. арх. — 1993. — N. 5. — С.15 — 19.
Бекетова Т.В, Насонов Е.Л., Семенкова Е.Н. и др. Иммунологические методы оценки активности некротизирующих васкулитов (гранулематоза Вегенера и микроскопического полиартериита) с поражением почек // Тер.арх. — 1996. — N.6. — С.50 — 52.
Бекетова Т.В., Семенкова Е.Н., Насонов Е.Л. и др. Клиническое значение обнаружения антител к антигенам цитоплазмы нейтрофилов при гранулематозе Вегенера // Тер.арх. — 1995. — N.10. — С.24 — 27.
Бородин А.Г. Модуляция функциональной активности нейтрофилов при некоторых ревматических заболеваниях: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. Ярославль,1994.
Гарумова Л.М., Насонов Е.Л., Алекберова З.С. и др. Иммуноглобулин Е при СКВ // Клин.мед. — 1989. — N.6. — С.91 — 94.
Зотиков А.Е., Суслов А.П., Минкина А.Е. и др. Иммунологические механизмы развития неспецифического аортоартериита // Тер.арх. — 1990. — N4. — С.114 — 118.
Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Баранов А.А. и др. Синдром Снеддона и антиген фактора Виллебранда // Клин.мед. — 1994. — N.3. — С.29 — 32.
Клюквина Н.Г., Баранов А.А., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. С-реактивный белок при системной красной волчанке у мужчин: связь с тромботическими осложнениями // Клин.мед. — 1997. — N.8. — С.24 — 27.
Крылов В.Л. Функциональное состояние нейтрофилов у больных системной красной волчанкой и системными васкулитами: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. Ярославль,1992.
Кузнецов Ю.А. Реологические изменения крови и диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) при системных васкулитах // Тер.арх. — 1985. — N.8. — С.139 — 143.
Макарушин А.А. Состояние функций кислородзависимого и кислороднезависимого метаболизма нейтрофилов у больных с системной красной волчанкой и системными васкулитами: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. Ярославль,1996.
Насонов Е.Л., Арабидзе Г.Г., Сугралиев А.Б. и др. Антитела к кардиолипину при неспецифическом аортоартериите // Кардиология. — 1991. — N.10. — С.53 — 56.
Насонов Е.Л., Саложин К.В., Штутман В.З. и др. Антитела к эндотелию, тромбомодулин и антиген фактора Виллебранда при полимиозите и дерматомиозите // Клин.мед. — 1996. — N.6. — С.32 — 34.
Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Тилз Г.П. (Tilz G.) и др. Активация клеточного иммунитета при гранулематозе Вегенера: изучение неоптерина, рецепторов для интерлейкина-2 и фактора некроза опухоли // Тер.арх. — 1996. — N.11. — С.67 — 70.
Насонов Е.Л., Сура В.В. Взаимосвязь аутоиммунной и иммунокомплексной патологии: Современное состояние проблемы // Тер. арх. — 1984. — N.10. — С.4 — 10.
Полтырев А.С. Клинико-патогенетические аспекты васкулитов у больных некоторыми ревматическими заболеваниями: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. Ярославль,1993.
Рытикова М.И., Бунчук Н.В., Ковалев В.Ю., Насонов Е.Л. Антитела к кардиолипину при ревматической полимиалгии и болезни Хортона // Клин. мед. — 1993. — N.2. — С.33 — 35.
Саложин К.В., Щербаков А.Б., Насонов Е.Л. и др. Антиэндотелиальные антитела при системной склеродермии и болезни Рейно // Тер.арх. — 1995. — N.5. — С.54 — 57.
Сугралиев А.Б. Клинико-иммунологическая характеристика неспецифического аортоартериита с синдромом артериальной гипертензии: Автореф. дис. ... канд.мед. наук. М.,1992.
Тищенко В.А., Бекетова Т.В., Семенкова Е.Н. и др. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела при гранулематозе Вегенера: анализ с помощью иммуноферментного и иммунофлюоресцентного методов // Тер.арх. — 1995. — N.5. — С.48 — 51.
Шилкина Н.П., Романов В.А., Полтырев А.С. и др. Функциональная активность полиморфно-ядерных лейкоцитов при системной красной волчанке и узелковом пе-

риартериите // Ревматология. — 1991. — N.1. — С.5 — 8.

Abad E., Carbonell M., Tural C. et al. ANCA antibodies in rheumatoid arthritis // Clin.Exp.Immunol. — 1993. — Vol.93. — P.46.

Adar R., Papa M.Z., Halpern Z. et al. Cellular sensitivity to collagen in thromboangiitis obliterans // N.Engl.J. Med. — 1983. — Vol.308. — P.1113 — 1116.

Adebajo A.O., Charles P., Maini R.N. et al. Autoantibodies in malaria, tuberculosis and hepatitis B in West African population // Clin.Exp.Immunol. — 1993. — Vol.92. — P.73 — 76.

Aderka D., Wysenbeek A., Engelmann H. et al. Correlation between serum levels of soluble tumor necrosis factor receptor and disease activity in systemic lupus erythematosus // Arthr.Rheum — 1993. — Vol.36. — P.1111 — 1120.

Adler Y., Salozhin K., Le Tonqueze M. et al. Anti-endothelial cell antibodies: a need for standartisation // Lupus — 1994. — Vol.3. — P.77 — 84.

Aggrawal A., Mistra R., Chang M. et al. Elevated anticardiolipin antibodies in Takayasu's arteritis // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.37 (suppl.). — S.266.

Alarcon-Segovia D., Cardiel M.H., Reyes E. Antiphospholipid arterial vasculopathy // J.Rheumatol. — 1989. — Vol.16. — P.762 — 767.

Aydintug A.O., Tokgoz G., D'Cruz D.P. Antibodies to endothelial cells in patients with Behcet's disease // Clin.Immunol.Immunopathol. — 1993. — Vol.67. — P.157 — 162.

Azar R.R., Waters D.D. The inflammatory etiology of unstabile angina // Am.Heart.J. — 1996. — Vol.132. — P.1101 — 1106.

Bang D., Ji H.G., Choi Y., Lee S. Absence of lupus anticoagulant in Behcet's disease // Yonswi Med.J. — 1991. — Vol.32. — P.326 — 329.

Baranger T.A.R., Audrain M.A.P., Castagne A. et al. Absence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in giant cell arteriitis // J.Rheumatol. — 1994. — Vol. 92. — P. 73 — 76.

Baranov A.A., Nassonov E.L., Shtutman V.Z. et al. Von Willebrand factor antigen in polymyositis/dermatomyositis: correlation with extramuscular manifestations // IX EULAR Symposium. Madrid (Spain).1996. P.84.

Baranov A.A., Samsonov M.U., Nassonov E.L. et al. Serum neopterin in patients with Henoch — Schonlein purpura // 8th APLAR Congress, Melbourne, Australia,1996. P.116.

Barron KS, Montalvo JF, Joseph AS et al. Soluble interleukin-2 receptors in children with Kawasaki syndrome// Arthr.Rheum. — 1990. — Vol.33. — P.1371 — 1377.

Belch J.J.F., Zoma A.A., Richards I.M. et al. Vascular damage and factor VIII related antigen in the rheumatic diseases // Rheumatol. Int. — 1987. — Vol.7. — P.107 — 111.

Berk B.C. Weintraub W.S., Alexander R.W. Elevation of C-reactive protein in active coronary artery disease // Amer.J.Cardiol. — 1990. — Vol.65. — P.168 — 172.

Blann A.D. von Willebrand factor as a marker of injury to the endothelium in inflammatory vascular disease // J.Rheumatol. — 1993. — Vol.20. — P.1469 — 1471.

Blann A.D., Emery P. High von Willebrand factor antigen levels are associated with increased mortality in connective tissue diseases // Brit.J.Rheumatol. — 1992. — Vol. 21. — P.211 — 212.

Blann A.D., McCollum C.N. Circulating endothelial cell/leucocyte adhesion molecules in atherosclerosis // Thromb.Haemost. — 1994. — Vol.72. — P.51.

Blann A.D., Lip G.Y.H. Hypothesis: is soluble P-selectin a new marker of platelet activation? // Atherosclerosis. — 1997. — Vol.128. — P.135 — 138.

Blann A.D., Herrick A., Jayson M.I.V. Altered levels of soluble adhesion molecules in rheumatoid arthritis, vasculitis and systemic sclerosis // Brit.J.Rheumatol. — 1995. — Vol.34. — P.814 — 819.

Blann A.D., Miller J.P., McCollum C.N. von Willebrand factor and soluble E-selectin in the prediction of cardiovascular disease progression in hyperlipidemia // Atherosclerosis. — 1997. — Vol.132. — P.151 — 165.

Blann A.D., Dobrotova M., Kubisz P., McCollum C.N. von Willebrand factor, soluble P selectine, tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in atherosclerosis // Thromb.Haemost. — 1995. — Vol.74. — P.626.

Blann A.D., Naqvi T., Waite M., McColllum C.N. von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension // J.Hum.Hypertension — 1993. — Vol.7. — P.107.

Bliel B., Manger B., Winkel T.H. et al. The role of antineutrophil cytoplasmatic antibodies, anticardiolipin antibodies and von Willebrand factor antigen and fibronectin for the diagnosis of systemic vasculitis // J.Rheumatol. — 1991. — Vol.18. — P.1199 — 1206.

Bloom B.J., Tucker L.B., Miller L.C., Schaller J.G. Von Willebrand factor in juvenile dermatomyositis // J.Rheumatol. — 1995. — Vol.22. — P.320 — 325.

Boehme M.W.J., Nawroth P., Kling E. et al. Serum thrombomodulin. A novel marker of disease activity in systemic lupus erythematosus // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.37. — P.572 — 577.

Boehme M.W.J., Schmitt W.H., Youinou P. et al. Clinical relevance of elevated serum thrombomodulin and soluble E-selectine in patients with Wegener's granulomatosis and other systemic vasculitis // Amer.J.Med. — 1996. — Vol.101. — P.387 — 394.

Bokareva M.I., Baranov A., Nassonov E., Robert L. Elastin degradation in systemic vasculitis // Path.Biol. — 1996. — Vol.44. — P.254 — 258.

Bonsid S.M., Goeken J.A., Fandel T. et al. Necrotizing medullary lesions in patients with ANCA associated renal disease // Mod.Pathol. — 1994. — Vol.7. — P.181 — 185.

Bosch X., Fonr J., Mirapeix E. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in giant cell arteritis // J.Rheumatol. — 1991. — Vol.18. — P. 787 — 788.

Bosch X., Lopez-Soto A., Mirapeix E. et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody — associated alveolar capillaritis in patients with presenting with pulmonary hemorrhage // Arch.Pathol.Lab.Med. — 1994. — Vol.118. — P.517 — 522.

Bosch X., Liena J., Collado A. et al. Occurence of antineutrophil cytoplasmic and antineutrophil nuclear antibodies in rheumatoid arthritis // J.Rheumatol. — 1995. — Vol. 22. — P. 2038 — 2045.

Bowyer S., Ragsdale C., Sullivan D. Factor VIII related antigen and childhood rheumatic diseases // J.Rheumatol. — 1989. — Vol.16. — P.1093 — 1097.

Cacoub P., Musset L., Lunel F. et al. Anticardiolipin antibodies and wixed cryoglobulinemia // Arthr.Rheum. — 1995. — Vol.38 (suppl.). — S.199.

Caldwell P.B., Seegal B.C., Hsu K.C. et al. Angiotensin converting enzyme: vascular localisation // Science. — 1976. — Vol.101. — P.1050 — 1051.

Cambridge G., Wallace H., Bernstein R.M., Leaker B. Autoantibodies to myeloperoxidase in idiopathic and drug-induced systemic lupus erythematosus and vasculitis // Brit.J.Rheumatol. — 1994. — Vol. 33. — P.109 — 114.

Cambridge G., Williams M., Leaker B. et al. Anti-myeloperoxidase antibodies in patients with rheumatoid arthritis: prevalence, clinical correlates, and IgG subclass // Ann.Rheum.Dis. — 1994. — Vol. 53. — P.24 — 29.

Can T.M., Frampton G., Jayne et al. Clinical significance of anti-endothelial cell antibodies in systemic vasculitis: a longitudinal study comparing anti-endothelial cell antibodies and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies // Amer.J.Kidney Dis. — 1993. — Vol.22. — P.387 — 392.

Carson C.W., Beall L.D., Hunder G.G. et al. Serum ELAM-1 is increased in vasculitis, scleroderma, and systemic lupus erythematosus // J.Rheumatol. — 1993. — Vol. 20. — P. 809 — 814.

Cervera R., Ashrson R.A., Lie J.T. Clinicopathologic correlations in antiphospholipid syndrome // Semin.Arthr. Rheum. — 1995. — Vol.24. — P.262 — 272.

Cervera R., Ramirez G., Fernandez-Sola J. et al. Antibodies to endothelial cells in dermatomiositis: association with intestinal lung disease // Brit.Med.J — 1991. — Vol.302. — P.880 — 881.

Chakravanty K., Scott D.G.I. Polyneuritis cranialis and cANCA: is it limited Wegener's granulomatosis // J.R.Soc.Med. — 1993. — Vol.86. — P.173 — 174.

Chalk C.H., Homburger H.A., Dyck P.J. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in vasculitis peripheral neuropthy // Neurology. — 1993. — Vol.43. — P.1826 — 1827.

Chan T.M., Chenk I.K.P. A prospective study of anti-endothelial cell antibodies in patients with systemic lupus erythematosus // Clin.Immunol.Immunopathol. — 1996. — Vol.78. — P.41 — 46.

Cid M.C., Cervera R., Font J. et al. Late thrombotic events in patients with temporal arteritis and anticardiolipin antibodies // Clin.Exp.Rheum. — 1990. — Vol.8. — P.359 — 363.

Cid M.C., Monteagudo J., Oristrell J. et

al. Von Willebrand factor in the outcome of temporal arteritis // Ann.Rheum.Dis. — 1996. — Vol.55. — P.927 — 930.

Cohen Tervaert J.W.C., Goldschmeding R., Elema J.D. et al. Antimyeloperoxidase antibodies in the Churg — Strauss syndrome // Thorax. — 1991. — Vol. 46. — P.70 — 71.

Cohen Tervaert J.W.C., Woude wan der F.J., Fauci A.S. et al. Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies // Arch.Intern.Med. — 1989. — Vol.149. — P.2461 — 2465.

Conn D.L.,Gleich G.J.,de Remee R.A.,Mc Donald T.J. Raised serum immunoglobulin E in Wegener's granulamatosis // Ann.Rheum. Dis. — 1976. — Vol.35. — P.337 — 380.

Cope A.P., Brennan F.M. Cytokine measurement in biological fluids // Brit.J.Rheumatol. — 1992. — Vol.31. — P.721 — 724.

Coremans I.E.M., Hagen E.C., Daha M.R. et al. Antilactoferrin antibodies in patients with rheumatoid arthritis are associated with vasculitis // Arthr.Rheum. — 1992. — Vol. 35. — P.1466 — 1475.

Coremans I.E.M., Hagen E.C., van der Voort E.A.M. et al. Autoantibodies to neutrophil cytoplasmic enzymes in Felty's syndrome // Clin.Exp.Rheumatol. — 1993. — Vol.11. — P. 255 — 262.

Coremans I.E.M., Spronk P.E., Bootsma H., ert al. Changes in antibodies ro C1q predict renal relapse in systemic lupus erythematosus // Amer.J.Kidney Dis. — 1995. — Vol.26. — P.595 — 601.

Crigui M.H., Lee E.R., Hamburger R.N. et al. IgE and cardiovascular disease. Results from a populationbased study // Amer.J. Med. — 1987. — Vol.82. — P.964 — 968.

Cucurull E., Ghsaravi A.E. Thrombomodulin: a new frontiers in lupus research? // Clin.Exp.Rheumatol. — 1997. — Vol.15. — P.1 — 4.

Cush J.J., Rothlein R., Lindsley H.B. et al. Increased levels of circulating intercellular adhesion molecule-1 in the sera of patients with rheumatoid arthritis // Arthr.Rheum. — 1993. — Vol.36. — P.519 — 527.

Dagenais P., Daple G., Fernades M.F. et al. ANCAs in patients with Takayasu's arteritis // Clin.Exp.Immunol. — 1993. — Vol.93(suppl. 1). — P.34.

Dasgupta B., Almond M.K., Tanqueray A. Polyarteritis nodosa and theantiphospholipid syndrome // Brith.J.Rheum. — 1997. — Vol.36. — P.1210 — 1212.

D'Cruz D.P., Gedrika Gorul A., Schneider M. et al. Von Willebrand factor antigen and laminin P1 levels in lupus nephritis // Lupus. — 1992. — Vol.1 (suppl.1). — P.9.

D'Cruz D.P., Wisniesky J.J., Asherson R.A. et al. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus and urticaral vasculitis // J.Rheumatol. — 1993. — Vol.22. — P.1669 — 1673.

D'Cruz D.P., Chesser A.M.S., Lightowler C. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive crescentic glomerulonephritis associated with anti-thyroid drug treatment // Brit.J.Rheumatol. — 1995. — Vol. 33. — P.1090 — 1091.

Demiroglu H., Yalcin S., Buyukasik Y. et al. Increased erythrocyte aggregation as indicator for an aggressive clinical course in Behcet's disease: a prospective study // Ann.Rheum.Dis. — 1998. — Vol.57. — P.694 — 696.

De Remee R.A., Homburger H.A., Specks U. Lesions of the respiratory tract associated with the finding of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with perinuclear staining pattern // Mayo Clin.Proc. — 1994. — Vol. 69. — P.819 — 824.

Diez-Ruiza A., Tilz G.P., Zangerle R. et al. Soluble receptor for tumor necrosis factor in clinical laboratory diagnosis // Eur.J. Heamatol. — 1995. — Vol.54. — P.1 — 8.

Dittman W.A., Majerus P.W. Structure and function of thrombomodulin: a natural anticoagulant // Blood. — 1990. — Vol.75. — P.329 — 336.

Dolman K.M., Gans R.O.B., Vervaat T.J. et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with propylthiouracil therapy // Lancet. — 1993. — Vol.342. — P.651 — 652.

Donoghue D.J.O., Nusbaum P., Noel L.H. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in IgA nephropathy and Henoch — Schonlein purpura // Nephrol.Dial.Transplant. — 1992. — Vol.7. — P.534 — 538.

Duhaut P., Berruyer M., Pinede L. et al. Anticardiolipin antibodies and giant cell arteritis // Arthr.Rheum. — 1998. — Vol.41. — P.701 — 709.

Edgar J.D.M., Rooney D.P., McNamee P. et al. An association between ANCA positive renal disease and malignancy // Clin. Nephrol. — 1993. — Vol. 40. — P.22 — 25.

Efthimiou J., Spickett G., Lane D. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, cystic fibrosis, and infection // Lancet. — 1991. — Vol.337. — P.1037 — 1038.

Efthimiou J.E., Harris E.N., Hughes G.R.V. Negative anticardiolipin antibodies and vascular complications in Behcet's syndrome // Ann.Rheum.Dis. — 1985. — Vol.44. — P.725 — 726.

Eichorn J., Sima D., Thiele B. et al. Anti-endothelial cell antibodies in Takayasu Arteritis // Circulation. — 1996. — Vol.94. — P.2396 — 2401.

Endo H., Hosono T., Kondo H. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis // J.Rheumatol. — 1994. — Vol. 21. — P. 864 — 870.

Endo S., Inada K., Nakae H. et al. Blood levels of endothelin-1 and thrombomodulin in patients with disseminated intracascular coagulation and sepsis // Res.Commun.Mol.Pathol.Pharmacol. — 1995. — Vol.90. — P.277 — 288.

Engelbert I., Stephens S., Francot G.J.M. et al. Evidence for different effects of soluble TNF receptors on various TNF measurements in human biological fluids // Lancet. — 1991. — Vol.338. — P.515 — 516.

Ertenli I., Calguneri M., Kiraz S., Karaaslan Y. Anticardiolipin antibodies in Behcet's desease // Clin.Rheumatol. — 1994. — Vol.13. — P.389.

Esaguy N., Aguas A.P., van Embden J.D.A., Silva M.T. Mycobacteria and autoimmune disease: direct evidence of cross-reactivity between human lactoferrin and the 65-kilodalton protein of tubercle and leprosy bacilli // Infect.Immunol. — 1991. — Vol. 59. — P. 147 — 152.

Esaguy N., Freire O., van Embden J.D.A., Arguas A.P. Lactoferrin triggers in vitro proliferation of T cells of Lewis rats submitted to mycobacteria-induced adjuvant arthritis // Acand.J.Immunol. — 1993. — Vol.38. — P.147 — 152.

Esnault V.L.M., Soleimani B., Keogan M.T. et al. Association of IgM with IgG ANCA in patients with presenting with pulmonary hemorrhage // Kidney Intern. — 1992. — Vol.41. — P.1304 — 1310.

Espinoza L.R., Jara L.J., Silveira L.H. et al. Anticadiolipin antibodies in polymyalgia rheumatica-giant cell arteritis: association with severe vascular complications // Amer.J.Med. — 1991. — Vol.90. — P.474 — 478.

Faber V., Elling P. Leukocyte-specific antinuclear factor in patients with Felty's syndrome, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and other diseases // Acta Med.Scand. — 1966. — Vol.179. — P.257 — 267.

Falcini F., Trapani S., Bartolozzi G. et al. Immunological abnormalities in Kawasaki disease // Clin.Rheumatol. — 1994. — Vol.13. — P.399.

Farrell A.J., Williams R.B., Stevens C.R. et al. Exercise induced release of von Willebrand factor: evidnce for hypoxic reperfusion microvascular injury in rheumatoid arthritis // Ann.Rheum.Dis. — 1992. — Vol.51. — P.1117 — 1122.

Fauchard P., Rygvold O., Oytesse B. Temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. Clinical and biopcy findings // Ann.Intern.Med. — 1972. — Vol.27. — P.845 — 852.

Federici A.B., Fox R.I., Espinoza L.R. et al. Elevation of von Willebrand factor is independent of erythrosyte sedimentation rate and persists after glucocorticoid treatment in giant cell arteritis // Arthr.Rheum — 1984. — Vol.27. — P.1046 — 1049.

Ferraccioli G., Karash J., Osterland C.K. Interaction between fibronectin, rheumatoid factor and aggregated gamma globulins // J.Rheumatol. — 1985. — Vol.12. — P.680 — 684.

Ferraro G. et al. Anti-endothelial cell antibodies in patients with Wegener's granulomatosis and micropolyartheritis // Clin.Exp.Immunol. — 1990. — Vol. 79. — P.47 — 53.

Filipowicz-Sosnowska A., Garwolinska H., Stanislawska-Biernat E. et al. Clinical, immunological, morphological and immunofluorescent studies in rheumatoid vasculitis patients // Clin.Rheumatol. — 1994. — Vol.13. — P.372 (abst).

Frampton G., Perry G.J., Chan T.M., Cameron J.S. Significanceof anti-cardiolipin and anti-endothlial cell antibodies in the nephritis of lupus // Contrib.Nephrol. — 1992. — Vol.99. — P.7 — 16.

Fuchs D., Werner E.R., Wachter H. Soluble products of immune activation: neopterin // Manual of clinical laboratory immunology. Washington.,1992. P.251 — 255.

Furukawa S., Imai K., Matsubara T. et al.

Increased levels of circulating intercellular adhesion molecule-1 in Kawasaki disease // Arthr.Rheum. — 1992. — Vol.35. — P.672 — 677.

Gando S., Kameue T., Nanzaki S., Nakanishi Y. Cytokines, soluble trombomodulin in patients with with systemic inflammatory response syndrome // Thromb.Res. — 1995. — Vol.80. — P.519 — 526.

Gearing A.J.H., Newman W. Circulating adhesion molecules in disease // Immunol.Today. — 1993. — Vol.14. — P.506 — 512.

Goldberger E., Elders R.C., Schwartz R.A. Vasculitis and theantiphospholipid syndrome. A cause of ischemia responding to corticosteroids // Arthr.Rheum. — 1992. — Vol.35. — P.569 — 572.

Greaves M., Malia R.G., Milford Ward A. et al. Elevated vion Willebrand factor antigen in systemic sclerosis: relationship to visceral disease // Brit.J.Rheumatol. — 1988. — Vol.27. — P.281 — 285.

Gripenberg M, Franzen P, Froseth B. Clinical value of measuring soluble interleukin-2 receptor in polymialgia rheumatica // Scand.J.Rheumatol. — 1995. — Vol.24. — P.26 — 28.

Gross W.L. Schmitt W.H., Csernok E. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated diseases: a rheumatologist's perspective // Amer.J.Kidney Dis. — 1991. — Vol.18. — P.175 — 179.

Gross W.L., Csernok K., Flesch B. «Classic» anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (cANCA), «Wegener's autoantigen» and their immunopathogenic role in Wegener's granulomatosis // J.Autoimmun. — 1993. — Vol.6. — P.171 — 184.

Hackman A., Abe Y., Insull W. et al. Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with dislipidemia // Circulation. — 1996. — Vol.93. — P.1334 — 1338.

Hamza M., Meyer D. Anticardiolipin antibodies in Behcet's disease // Press.Med. — 1986. — Vol.15. — P.1281.

Hamza M., Meyer O. Negative antineutrophil cytoplasmic antibodies in Behcet's disease // Ann.Rheum.Dis. — 1990. — Vol. 49. — P. 817 — 821.

Hamzaoui K., Ayed K. Soluble interleukin-2 receptors in patients with Behcet's disease // J.Rheumatol — 1989. — Vol.16. — P.852 — 853.

Hashemi S., Smith C.D., Izaguirre C.A. Anti-endothelial cell antibodies: detection and characterisation using a cellular enzyme-linked immunosorbent assay // J.Lab.Clin. Immunol. — 1987. — Vol.109. — P.434 — 440.

Hattori R., Hamilton K.K., McEver R.P., Sims P.J. Complement proteins C5b — C9 induce secretion of high molecular weight multimers of endothelial von Willebrand factor and translocation of granule membrane protein GMP-140 to the cell surface // J.Biol.Chem. — 1989. — Vol.264. — P.9053 — 9060.

Hebbar M., Lassalle P., Delneste Y. et al. Assesment of anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis and Sjogren's syndrome // Ann.Rheum.Dis — 1997. — Vol.56. — P.230 — 234.

Helsloot J., Virgo S., McGuigan L., Sturgess A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory arthritis-potential for misdiagnosis? // Brit.J.Rheumatol. — 1995. — Vol. 34. — P. 820 — 824.

Heurkens A.H.M. et al. Anti-endothelial cell antibodies in patients with rheumatoid arthritis complicated vasculitis // Clin.Exp.Immunol. — 1989. — Vol. 78. — P.7 — 12.

Horsch A.K., Horsch S., Morl H. Beitrag zur diagnose der thromboangiitis obliterans (morbus v.Winivarter — Buerger) durch den nachweis von antielastinantikorpen // Vasa. — 1985. — Bd.14. — S.1—5.

Hoshi K., Inoue T., Kakoi H. et al. Plasma thrombomodulin levels in coronary sinus blood in patients with coronary artery disease // Blood Coag.Fibrinol. — 1995. — Vol.6. — P.129 — 132.

Hsu C.D., Chan D.W., Iriye B. et al. Plasma thrombomodulin levels in women with systemic lupus erythematosus // Amer.J.Perinatol. — 1995. — Vol.12. — P.27 — 29.

Hsu C.D., Copel J.A., Hong S.F., Chan D.W. Thrombomodulin levels in preeclampsia, gestational hypertension, and chronic hypertension // Obstet.Gynecol. — 1995. — Vol.86. — P.897 — 899.

Hull R.G., Harris E.N., Charavi A.E. et al. Anticardiolipin antibodies. Occurence in Behcet's syndrome // Ann.Rheum.Dis. — 1984. — Vol.43. — P.746 — 751.

Humphrey S.M., Murto H., Weber D.A. et al. Elevated anticardiolipin levels in patients

with large vessel vasculitis // Arthr.Rheum. — 1995. — Vol.38. — S.260.

Ishii H., Majerus P.W. Thrombomodulin is present in human plasma and urine // J.Clin.Invest. — 1985. — Vol.76. — P.2178 — 2181.

Ishii H., Nakano M., Tsubouchi J. et al. Establishment of enzyme immunoassay of human thrombomodulin in plasma and urine using monoclonal antibodies // Thromb.Haemostas. — 1990. — Vol.63. — P.157 — 162.

Ishii H., Uchiyama H., Kazama M. Soluble thrombomodulin antigen in conditioned medium is increased by damage of endothelial cells // Thromb.Haemost. — 1991. — Vol.65. — P.618 — 623.

Izuka T., Minatogawa Y., Suzuki H. et al. Urinary neopterin as a pridictive marker of coronary artery abnormalities in Kawasaki syndrome // Clin.Chem. — 1993. — Vol.39. — P.600 — 604.

James J.P., Stevens T.R.G., Hall N.D. et al. Factor VIII related antigen in connective tissue disease patients and relatives // Brit.J.Rheumatol. — 1990. — Vol.29. — P.6 — 9.

Jamier M., Flaguel B., Douet L. et al. Cutaneous and plasma values of von Willebrand factor in AIDS: a marker of endothelial stimalation // J.Invest.Dermatol. — 1989. — Vol.9. — P.703 — 706.

Janssen B.A., Bacon P. Soluble VCAM-1 (s-VCAM-1) levels fail to normalise in primary systemic necrotising vasculitis (SNV) if there is associated vascular damage // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39 (suppl.). — S.290.

Jayne D.R.W., Marshall P.D., Jones S.L. et al. Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis // Kidney Int. — 1990. — Vol. 37. — P.965 — 970.

Jennings J.G., Chang L., Savige J.A. Anti-proteinase 3 antibodies, their characterisation and disease association // Clin.Exp.Immunol. — 1994. — Vol.95. — P.251 — 256.

Jones D.B., Coulson A.F.W., Duff G.W. Sequence homology between hsp 60 and autoantigens // Immunol.Today — 1993. — Vol.14. — P.115 — 118.

Kahaleh M.B., Osborn I., Leroy E.C. Uncreased factor VII/von Wilebrand factor antigen and von Willebrand factor activity in scleroderma and Raynaud's phenomenon // Ann.Intern.Med. — 1981. — Vol.94. — P.482 — 484.

Kaikita K., Ogawa H., Yasue H. et al. Soluble P-selectin is released into the coronary circulation after coronary spasm // Circulation. — 1995. — Vol.92. — P.1726 — 1730.

Kang H.J., Lee Y-W., Han S.H. et al. Anticardiolipin and anti-beta2 glycoprotein antibodies in Behcet's disease // Arthr.Rheum. — 1997. — Vol.40 (suppl.). — S.105.

Karmochikne M., Boffa M.C., Piette J.C. et al. Increase in plasma thrombomodulin in systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibodies // Blood. — 1992. — Vol.79. — P.837 — 838.

Katayama I., Masuzawa M., Nishioka K., Nishiyama S. Anticardiolipin antibody in Henoch — Schonlein purpura and related vascular disorders // Arch.Dermatol.Res. — 1989. — Vol.281. — P.296 — 298.

Kawakami M., Kawagoe M., Harigai M. et al. Elevated plasma levels of a2-plasmim inhibitor-plasmin complex in patients with rheumatic disease // Arthr.Rheum. — 1989. — Vol.32. — P.1427 — 1433.

Kawakami M., Kitani A., Hara M. et al. Plasma thrombomodulin and alpha2-plasmin inhibitor-plasmin complex are elevatrd in active systemic lupus erythematosus // J.Rheumatol. — 1992. — Vol.19. — P.1704 — 1709.

Kemmett D., Harrison D.J., Hunter J.A.A. Antibodies to neutrophil cytoplasmic antigens: a serologic marker for Sweet's syndrome // J.Amer.Acad.Dermatol. — 1991. — Vol.24. — P. 967 — 969.

Kerr G.S., Fleisher T.A., Hallahan C. et al. Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis // Arthr.Rheum. — 1993. — Vol.36. — P. 365 — 371.

Kida S. Studies on von Willebrand factor antigen in endothelial cells and sera of patients with connective tissue diseases // Jap.J.Rheumatol. — 1992. — Vol.4. — P.21 — 32.

Klaasen R.J.L., Goldsmeding R., Dolman K.M. et al. Anti-neutrophil cytoplsmic autoantibodies in patients with symptomatic HIV infection // Clin.Exp.Immunol. — 1992. — Vol.87. — P.24 — 30.

Kotajima L., Aotsuka S., Sato T. Clinical significance of serum thrombomodulin levels in patients with systemic rheumatic diseases

// Clin.Exp.Rheumatol. — 1997. — Vol. 15. — P.59 — 66.

Krous H.F.,Clausen C.R.,Ray C.G. Eleveted immunoglobulin E in infantile polyarteritis nodosa. // J.Pediat. — 1974. — Vol.84. — P.841 — 845.

Kukielka G.L., Smith C.W., Manning A.M. et al. Induction of interleukin — 6 synthesis in the myocardium: potential role in postreperfusion inflammatory injury // Circulation. — 1995. — Vol.92. — P.1866 — 1875.

Kulich W. Correlation of interleukin-2 receptor and neopterin secretion in rheumatoid arthritis // Clin.Rheumatol. — 1993. — Vol.12. — P.387 — 391.

Kumada T., Dittman W.A., Majerus P.W. A role for thrombomodulin in the pathogenesis of thrombo-induced thromboembolism in mice // Blood. — 1987. — Vol.71. — P.728 — 733.

Lam D.C.C., Lindsay R.H. Accumulation of 2 (14C) (ropylthiouracil in human polymorphonuclear leucocytes // Biochem.Pharmacol. — 1979. — Vol. 28. — P. 2289 — 2296.

Lassoued S., Sixou L., Oksman F. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and antibodies to myeloperoxidase in rheumatoid arthritis // Arthr.Rheum. — 1991. — Vol. 34. — P.1069 — 1070.

Lau C., McClaren M., Belch J. Factor VIII von Willebrand factor antigen levels correlate with symptom severety in patients with Raynaud's phenomenon // Brit.J.Rheumatol. — 1991. — Vol.30. — P.433 — 436.

Le Tonqueze M., Kamin C., Bohme M. et al. Established and characterization of permanent human endothelial cell clones // Lupus. — 1996. — Vol.5. — P.103 — 112.

Lee E., Miki Y., Katsura H., Kariya K. Mechanism of inactivation of myeloperoxidase by propylthiouracil // Biochem.Pharmacol. — 1990. — Vol. 39. — P.1467 — 1471.

Lee S.S., Lawton J.W.N. Antimyeloperoxidase antibody in systemic lupus erythematosus (letter) // J.Intern.Med. — 1992. — Vol. 232. — P.284.

Lee S.S., Adu D., Thompson R.A. Antimyeloperoxidase antibodies in systemic vasculitis // Clin.Exp.Immunol. — 1990. — Vol. 79. — P.41 — 46.

Lee S.S. Lawton J.W.M., Chan C.E. et al. Antilactoferrin antibody in systemic lupus erythematosus // Brit.J.Rheumatol. — 1992. — Vol. 31. — P. 669 — 673.

Leyh F., Wendt V., Scherer R. Systemic lupus erythematosus and hyperimmunoglobulinemia E syndrome in a 13-years-old girl // Z.Hautkr. — 1986. — Bd.61. — S.334 — 338.

Lie J.T. Ilustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes // Arhtr.Rheum. — 1990. — Vol.33. — P.1074 — 1087.

Lie J.T. Vasculitis in the antiphospholipid syndrome: culprit or consort? // J.Rheumatol. — 1994. — Vol.21. — P.397 — 399.

Lim K.L., Jones A.C., Brown N.S., Powell R.J. Urine neopterin as a parameter of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: comparisons with serum slL-2R and antibodies to dsDNA, erythrocyte sedimantation rate, and plasma C3, C4, and C3 degradation products // Ann.Rheum.Dis. — 1993. — Vol.52. — P.429 — 435.

Littler A.J., Buckley C.D., Wordworth P. et al. A distinct profile of six soluble adhesion molecules (ICAM-1, ICAM-3, VCAM-1, E-selectin, L-selectin and P-selectin) in rheumatoid arthritis // Brit.J.Rheumatol. — 1997. — Vol.36. — P.164 — 169.

Liuzzo G., Biasucci L.M., Gallimore J.R. et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amiloid A protein in severe unstable angina // N.Engl.J.Med. — 1994. — Vol. 331. — P.417 — 424.

Locht H., Peen E., Skogh T. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in reactive arthritis // J.Rheumatol. — 1995. — Vol. 22. — P. 2304 — 2306.

Lombardi A., Falcini F., Pignone A. et al. Angiotensin converting enzyme a new tool for the follow-up of endothelial injury in paediatric vasculitides // Brit.J.Rheumatol. — 1994. — Vol.33. — P.1197.

Macias J.D., Wackym P.A., McCabe B.F. Early diagnosis of otologic Wegenr's granulomatosis using the serologic marker c-ANCA // Acta Otolaryngology. — 1993. — Vol.102. — P.337 — 341.

Mackworth-Young C.G., Andereotti F., Harmer I. et al. Ebdothelial-derived haemostatic factors and theantiphospholipid syndrome // Brit.J.Rheumatol. — 1995. — Vol.34. — P.201 — 206.

Madanat W., Nassonov E., Alekberova Z. et al. Von Willebrand factor antigen, antiendothelial cell antibodies and anticardiolipin antibodies in Behcet's disease // Clin.Exp.Rheumatol. — 1994. — Vol.13. — P.390.

Manger B.J., Krapf F.E., Gramatzki M. IgE-containing circulating immune complexes in Churg — Strauss vasculitis // Scand.J.Immunol. — 1985. — Vol.369 — P.373.

Martin S., Rieckmann P., Melchers I. et al. Circulating forms of ICAM-3 (clCAM-3). Elevated levels in autoimmune disease and lack of association with ICAM-1 // J.Immunol. — 1995. — Vol.154. — P.1951 — 1955.

Matsuda J., Kawasugi K., Gohchi K. et al. Clinical significance of the venous occlusion test on systemic lupuserythematosus patients with a focus on changes in blood levels of tissue plasminogen activator, Von Willebrand factor antigens, and thrombomodulin // Acta Haematol. — 1992. — Vol.88. — P.22 — 26.

Matucci-Cerinic M., Pignone A., Iannone F. et al. Clinical correlation of angiotensin converting enzyme activity in systemic sclerosis: a longitudinal study of plasma ACA level, endothelial injury and lung involvment // Resp.Med. — 1990. — Vol.84. — P.283 — 287.

McHugh N.J., James I.E., Plant G.T. Anticadilipin and antineutrophil antibodies in giant cell arteritis // J.Rheumatol. — 1990. — Vol.17. — P.916 — 922.

Metzger D., Rother E., Melchers I. et al. Autoantibodies against neutrophil cytoplasmic antigens (ANCA): specificity and MHC association in rheumatoid arthritis // Clin.Exp.Immunol. — 1993. — Vol.93. — P.30.

Meyer O.C., Nicaise P., De Brandt M. et al. Anticardiolipin and anti- beta2-GPI antibodies in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis // Arthr.Rheum. — 1995. — Vol.38. — S.260.

Misra R., Aggarwal A., Chang M. et al. Raised anticardiolipin antibodies in Takayasu's arteritis // Lancet. — 1994. — Vol.343. — P.1644 — 1645.

Monteccucco C., Caporali C., Paccheti C. et al. Is Tolosa — Hunt syndrome a limited form of Wegener's granulomatosis? A report of two cases with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies // Brit.J.Rheumatol. — 1993. — Vol.32. — P.640 — 641.

Montecucco C., Di Lauro M., Bobbio-Pallavicini E. et al. Antiphospholipid antibodies and thrombotic thrombocytopenic purpura // Clin.Exp.Rheumatol. — 1987. — Vol.5. — P.355 — 358.

Morisaki N., Saito I., Tamura K. et al. New indices of ischemic heart disease and aging: studies on the serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and soluble vascular adhesion molecule-1 (VCAM-1) in patients with hypercholesterolemia-1 (VCAM-1) in patients with hypercholesterinemia and ischemic heart disease // Atherosclrosis. — 1997. — Vol.131. — P.43 — 48.

Mulder A.H.L., Horst G., van Leeuwen A. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis. Characterisation and clinical correlations // Arthr.Rheum. — 1993. — Vol. 36. — P.1054 — 1060.

Mustila A., Korpela M., Mustonen J. et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody in rheumatoid arthritis // Arthr.Rheum. — 1997. — Vol.40. — P.710 — 717.

Myreng Y., Aursnes I., Hierman I. et al. Von Willebrand factor and cardiovascular risk // Thromb.Res. — 1986. — Vol.41. — P.867 — 871.

Nakai K., Itoh C., Kawazoe K. et al. Concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) correlated with expression of VCAM-1 mRNA in the human atherosclerotic aorta // Coron.Artery Dis. — 1995. — Vol.6. — P.497 — 502.

Nash M.C., Shan V., Dillon M.J. Soluble adhesion molecules and von Willebrand factor in children with Kawasaki disease // Clin.Exp.Imunol. — 1995. — Vol.101. — P.13 — 17.

Nassberger L., Sjoholm A.G., Jonsson H. et al. Autoantibodies against neutrophil cytoplasm components in systemic lupus erythematosus and in hydralasine-induced lupus // Clin.Exp.Immunol. — 1990. — Vol. 81. — P.380 — 383.

Nassberger L., Sjoholm A.G., Sturfelt G. Absence of circulating antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in severe vasculitis associated with rheumatoid arthritis // Scand.J.Rheumatol. — 1990. — Vol.19. — P.189 — 192.

Nassonov E., Samsonov M., Beketova T. et al. Serum neopterin concentrations in Wegener's granulomatosis correlate with vasculitis activity // Clin.Exp.Rheumatol. — 1995. — Vol.13. — P.353 — 356.

Nassonov E.L., Baranov A.A., Kovalev V.U. Von Willebrand factor's antigen and antiphospholipid antidodies in SLE // 4th Breton Workshop on autoimmunity, Brest, France,1994. P.65.

Nassonov E.L., Klyukvina N.G., Baranov A.A. et al. Von Willebrand factor antigen in male lupus patients // III European Conference on Systemic Lupus Erythematosus. Pisa, Italy. 1996. P.182.

Navarro J.F., Quereda C., Rivera M. et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated paraneoplastic syndrome // Postgrad.Med.J. — 1994. — Vol.70. — P.373 — 375.

Nazir M., Moots R.J., Exley A. et al. Serum angiotensin converting enzyme as index of activity in vasculitis // Clin.Rheumatol. — 1994. — Vol.13. — P.342.

Nityanand S., Mishra K., Shrivastava S. et al. Autoantibodies against cardiolipin and endothelial cells in Takayasus's arteritis: prevalence and isotype distribution // Brit.J.Rheum. — 1997. — Vol.36. — P.923 — 924.

Norborg E., Anderson R., Tengborn L. et al. Von Willebrand factor antigen and plasmin activator inhibitor in giant cell arteritis // Ann.Rheum.Dis. — 1991. — Vol.50. — P.316 — 320.

Norden D., Ostrov B.E., Shafritz A.B., Feldt von J.M. Vasculitis associated with antiphospholipid syndrome// Semin.Arthritis. Rheum. — 1995. — Vol.24. — P.273 — 281.

Noronha I. L, Kruger C., Andrassy K., Ritz E., Waldherr R. In situ production of TNF-alpha, IL-1 beta and IL-2R in ANCA- positive glomerulonephritis // Kidney Int. — 1993. — Vol.43. — P.682 — 692.

Nusinow S.R., Federeci A.B., Zimmerman T.S., Curd J.G. Increased von Willebrand factor antigen in the plasma of patients with vasculitis // Arthr.Rheum. — 1984. — Vol.27. — P.1405.

Ohdama S., Matsuda O., Aoki N. Plasma thrombomodulin in Wegener's granulomatosis as an indicator of vascular injures // Chest. — 1994. — Vol.106. — P.666 — 671.

Ohdama S., Yoshizawa Y., Kubota T., Aoki N. Plasma thrombomodulin as an indicator of thromboembolic disease in systemic lupus erythematosus // Int.J.Cardiol. — 1994. — Vol.47 (suppl.1). — S.1 — 36.

Olin J.W., Childs M.B., Bartholomw J.R. et al. Anticardiolipin antibodies and homocysteine in patients with thromboangiitis obliterans // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol. 39. — S.47.

Olsson A., Elling P., Elling H. Serological and immunochemical dertermination of von Willebrand factor antigen in serum and biopsy specimens from patients with arteritis temporalis and polymyalgia rheumatica // Clin.Exp.Rheum. — 1990. — Vol.8. — P.55 — 58.

Patel K., Zimmerman G.A., Prescott S.M. et al. Oxygen radicals induce human endothelial cells to express GMP-140 and bind neutrophils // J.Cell.Biol. — 1991. — Vol.112. — P.749 — 759.

Pauzner R., Urowitz M., Gladman D., Gough J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus // J.Rheumatol. — 1994. — Vol. 21. — P.1670 — 1673.

Pearson J.D. Markers of endothelial perturbation and damage // Brit.J.Rheumatol. — 1994. — Vol.32. — P.651 — 652.

Pereira R.M., Goncalves C.R., Buengo C. et al. Anticardiolipin antibodies in Behcet's syndrome: a predictor of a more severe disease // Clin.Rheumatol. — 1989. — Vol.8. — P.289 — 291.

Perret C., Wahl D., Teil E. et al. Polyarteitis nodosa and antiphospholipid syndrome. A report of 4 cases // 22 Congr.Intern.Med. Budapest, 1994. P.629 — 632.

Persellin S., Daniels T., Rings L. et al. Factor VIII-von Willebrand factor in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica // Mayo Clin.Proc. — 1985. — Vol.60. — P.457 — 462.

Peter K., Nawroth P., Conradt C. et al. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 correlates with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, L-selectin, P-selectin, and thrombomodulin // Atheroscler.Thromb.Vasc.Biol. — 1997. — Vol.17. — P.505 — 512.

Petterson E., Heigl Z. Antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA and pANCA) titers in relation to disease activity in patients with necrotizing vasculitis: a longitudinal study // Clin.Nephrol. — 1992. — Vol. 37. — P.219 — 228.

Pigott R., Dillon L.P., Hemingway I.H., Gearing A.J.H. Soluble form of E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1 are present in the supernatants of sytokine activated endothelial cells // Biochem.Biophys.Res.Commun. — 1992. — Vol.187. — P.584 — 589.

Pottinger B.E., Read R.C., Paleolog E.M., Pearson J.D. Von Willebrand factor is an

acute phase reactant in man // Thromb. Res. — 1989. — Vol.53. — P.387 — 394.
Prada A.E., Strife C.F. IgG subclass restriction of autoantibody to solid-phase C1q in membranoproliferative and lupus glomerulonephritis // Clin.Immunol.Immunopathol. — 1992. — Vol.63. — P.84 — 88.
Praderio L., D'Angelo A., Taccagni G. et al. Association of lupus anticoagulant with polyarteritis nodosa: report of a cases // Haematologica. — 1990. — Vol.75. — P.387 — 390.
Pudifin D.J., Duursma J., Gathiram V. et al. Invasive amoebiasis is associated with development of anti-neutrophil cytoplasmic antibody // Clin.Exp.Immunol. — 1994. — Vol. 97. — P.48 — 51.
Rand J.H., Sussman I.I., Gordon R.E. et al. Localization of factor VIII related antigen in human vascular subendothelium // Blood. — 1980. — Vol.55. — P.752 — 756.
Rao J.K., Allen N.B., Feussner J.R., Weinberger M. A prospective study of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) and clinical criteria in diagnosis Wegener's granulomatosis // Lancet. — 1995. — Vol.346. — P.926 — 931.
Rauzner R., Urowitz M., Gladman D., Gough J. Antineutrophil cytoplasmic antibodirs in systemic lupus erythematosus // J.Rheumatol. — 1994. — Vol. 21. — P.1670 — 1673.
Rebhun J., Quismorio F., Dubois E., Heiner D.C. Systemic lupus erythematosus activity and IgE // Ann.Allergy. — 1983. — Vol.50. — P.34 — 36.
Reidy M.A., Chopek M., Chao S. et al. Injury induced increase of von Willebrand factor in rat endothelial cells // Amer.J.Pathol. — 1989. — Vol.134. — P.857 — 864.
Richardson J.E., Grandy M., Glynn M., Keystone E.C. Factor VIII antigen in Takayasu's arteritis (TA) // Arthr.Rheum. — 1985. — Vol. 28.(suppl.) — S.16.
Rider P., Wener M.H., French J. et al. Autoantibody production in Kawasaki syndrome // Clin.Exp.Rheumatol. — 1993. — Vol.11. — P.445 — 449.
Rocca P.V., Siegel L.B., Cupps T.R. The concominant expression of vasculitis and coagulopathy: synergy for marked tissue ischemia // J.Rheumatol. — 1994. — Vol.21. — P.556 — 560.
Ronda N., Esnault V.L.M., Layward L. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) of IgA isotype in adult Henoch — Schonlein purpura // Clin.Exp.Immunol. — 1994. — Vol.95. — P.49 — 55.
Rose P.E., Struthers G.S., Robertson M. et al. Factor VIII von Willebrand protein in haemolytic uraemic and systemic vasculitides // Lancet. — 1990. — Vol.335. — P.500 — 502.
Rother E., Metzger D., Lang B. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in rheumatoid arthritis: relationship to HLA-DR phenotypes, rheumatoid factor, anti-nuclear antibodies and disease severity // Rheumatol.Int. — 1994. — Vol.14. — P.155 — 161.
Rother E., Schochat Th., Peter H.-H. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in rheumatoid arthritis: a prospective study // Rheumatol.Int. — 1996. — Vol.15. — P.231 — 237.
Roux-Lombard P., Lin H-C., Peter J.B., Dayer J-M. Elevated serum levels of the TNF soluble receptors in patients with positive anti-neutrophil cytoplasmic antibodies // Brit.J.Rheumatol. — 1994. — Vol.33. — P.428 — 431
Rubin LA. The soluble interleukin-2 receptor in rheumatic disease // Arthr.Rheum. — 1990. — Vol.33. — P.1145 — 1148.
Ruggri Z., Ware J. The structure and function of von Willebrand factor // Thromb.Haemostas — 1992. — Vol.67. — P.594 — 599.
Salojin K.V., Le Tonqueze M., Nassonov E.L. et al. Anti-endothelial cell antibodies in patients with various forms of vasculitis // Clin.Exp.Rheumatol. — 1996. — Vol.14. — P.163 — 169.
Salvarini C., Massai G., Macchooni P.L. et al. Anticardiolipin antibodies in a case of neuro-Behcet with superior vena caval occlusion // Clin.Rheumatol. — 1987. — Vol.6. — P.88 — 91.
Salvarini C., Baricchi R., Mavvhioni P. et al. Anticardiolipin antibodies in Northern Italian population with PMR/GCA // Amer. J.Med. — 1992. — Vol.92. — P.712 — 713.
Samsonov M.Y., Tilz G.P., Egorova O. et al. Serum soluble markers of immune activation and disease activity in systemic lupus erythematosus // Lupus. — 1994. — Vol.4. — P.29 — 32.
Samsonov M.,Tilz G.P, Pisklakov V. et al. Serum soluble receptors for tumor necrosis

factor alpha and interleukin 2, and neopterin in acute rheumatic fever // Clin.Immunol.Immunopathol. — 1995. — Vol.74. — P.31 — 34.
Saulsbury F.T., Kirkpatrick P.R., Bolton W.K. IgA antineutrophil cytoplasmic antibody in Henoch — Schonlein purpura // Amer. J.Nephrol. — 1991. — Vol.11. — P.295 — 300.
Savige J.A., Gallicchio M.C., Stockman A. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis // Clin.Exp.Immunol. — 1991. — Vol. 86. — P.92 — 98.
Schinco P., Borchiellini A., Tamponi G. et al. Lupus anticoagulant and thrombosis: role of von Willebrand factor multimeric forms // Clin.Exp.Rheumatol. — 1997. — Vol. 15. — P.5 — 10.
Schmitt W.H., Csernok E., Gross W.L. ANCA and infection // Lancet. — 1991. — Vol.337. — P.1416 — 1417.
Schmitt W.H., Heesen C., Csernok E. et al. Elevated serum levels of soluble inerleukin-2 receptors in patients with Wegener's granulomatosis // Arthr.Rheum. — 1992. — Vol.35. — P.1088 — 1096.
Schorer A.E., Moldow C.F., Rick M.E. Interleukin-1 or endotoxin increases the release of von Willebrand factor from human endothelial cells // Brit.J.Haematol. — 1987. — Vol.67. — P.193 — 197.
Scott D.G.I., Sharrack B.R., Webb F.W.S., Lockwood C.M. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and rheumatoid arthritis // Clin.Exp.Rheumatol. — 1990. — Vol.8. — P.19
Segelmark M., Baslund B., Wieslander J. Some patients with antimyeloperoxidase autoantibodies have a cANCA pattern // Clin.Exp.Immunol. — 1994. — Vol.96. — P.458 — 465.
Sfikakis P.P., Tsokos G.C. Lymphocyte adhesion molecules in autoimmune rheumatic disease: basic issue and clinical expectations // Clin.Exp.Rheumatol. — 1995. — Vol. 13. — P.763 — 777.
Sfikakis P.P., Tesar J., Baraf H. et al. Circulating intercellular adhesion molecule-1 in patients with systemic sclerosis // Clin.Immunol.Immunopathol. — 1993. — Vol.68. — P.88 — 92.
Sfikaris P.P., Charalambopoulos D., Vayiopoulos G. et al. Increased levels of intercellular adhesion molecule-1 in the serum of patients with systemic lupus erythematosus // Clin.Exp.Rheumatol. — 1994. — Vol. 12. — P.509.
Shilkina N.P., Baranov A.A., Nassonov E.L., Kovalev V.U. Anticardiolipin antibodies in the patients with systemic vasculitis // Clin.Rheumatol. — 1994. — Vol.13. — P.339.
Shilkina N.P., Baranov A.A., Varshavskaya A.A. et al. Clinical significance of von Willebrand factor antigen in pramary Sjogren's syndrome // IX EULAR Symposium.Madrid, Spain. 1996. P.92.
Siegert C.E., Daha M.R., Hama C. et al. IgG and IgA autoantibodies to C1q in systemic and renal diseases // Clin.Exp.Rheumatol. — 1992. — Vol.10. — P.19 — 23.
Sixma J.J., de Groot P.G. Von Willebrand factor and the blood vessel wall // Mayo Clin.Proc. — 1991. — Vol.66. — P.628 — 633.
Smith C.W. Potential significance of circulating E-selectine // Circulation. — 1997. — Vol.95. — P.1986 — 1988.
Spronk P.E., Bootsma H., Huitema M.G. et al. Levels of soluble VCAM-1, soluble ICAM-1 and soluble E-selectin during disease exacerbation in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a long term prospective study // Clin.Exp.Immunol. — 1994. — Vol.97. — P.439 — 444.
Stegeman C.A., Cohen Tervaert J.W., Huitema M.G., Kallenberg C.G.M. Serum marker of T cell activation in relapses of Wegener's granulomatosis // Clin.Exp. Immunol. — 1993. — Vol.91. — P.415 — 420.
Stegemann C.A., Cohen Tervaert J.W., Manson W.L. et al. Chronic nasal carriage of staphylococcus aureus in Wegener's granulomatosis: identification of a subgroup more phone to relapse // Ann.Intern.Med. — 1994. — Vol.120. — P.12 — 17.
Suzuki K., Kusumoto H., Deyashi Y. et al. Structure and expression of human thrombomodulin, a thrombin receptor on endothelium acting as a cofactor for protein C activation // EMBO J. — 1987. — Vol.6. — P.1891 — 1897.
Takahashi H., Ito S., Hanano M. et al. Circulating thrombomodulin as a novel endothelial cell marker: comparison of its behavior with von Willebrand gactor and tissue-type plasminogen activator // Amer.J.Haematol. — 1992. — Vol.41. — P.32 — 39.
Takano S., Kimura S., Ahdama S., Aoki N. Plasma thrombomodulin in health and

disease // Blood — 1990. — Vol.76. — P.2024 — 2029.

Takaya M., Ichikawa Y., Kawada T. et al. Serum thrombomodulin and anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus // Clin.Exp.Rheumatol. — 1991. — Vol.9. — P.495 — 499.

Thompson S.G., Kienast J., Pyke S.D.M. et al. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris // N.Engl.J.Med. — 1995. — Vol.332. — P.635 — 641.

Toarralbo A., Herrero J.A., Portoles J. et al. Alveolar hemorrhage associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis // Chest. — 1994. — Vol.105. — P.1590 — 1592.

Tomura S., Deguchi F., Ando R. et al. Plasma thrombomodulin in primary glomerular disease and lupus glomerulonephritis // Nephron. — 1994. — Vol.41. — P.205 — 210.

Tuttenham E.G.D., Lazarchick J., Hoyer L.W. Synthesis and release of factor VIII by cultured endothelial cells // Brit.J.Haematol. — 1981. — Vol.47. — P.617 — 626.

Uddhammar A., Rantapaa-Dahlqvist S., Nilsson T.K. Plasminogen activator inhibitor and von Willebrand factor in polymyalgia rheumatica // Clin.Rheum. — 1992. — Vol.11. — P.211 — 215.

Ulmer M., Rautmann A., Gross W.L. Immunodiagnostic aspects of autoantibodies against myeloperoxidase // Clin.Nephrol. — 1992. — Vol.37. — P.161 — 168.

Vaarala O., Salo E., Pelkonen P. et al. Anticardiolipin responsein Kawasaki disease // Acta.Paediatr.Scand. — 1990. — Vol.79. — P.804 — 809.

Velosa J.A., Homburger A., Holley K.E. Prospective study of anti-neutrophil cytoplasmic antibody test in the diagnosis of idiopathic necrotizing-crescenting glomerulonephritis and renal vasculitis // Mayo Clin.Proc. — 1993. — Vol.68. — P.561 — 565.

Volpi A., Sinico R.A., Conte F. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with Goodpasture's syndrome // Contrib.Nephrol. — 1991. — Vol.94. — P.98 — 100.

Voskuyl A.E., Martin S., Melchers I. et al. Levels of circulating intercellular adhesion molecule-1 and -3 but not circulating endothelial adhesion molecule are increased in patients with rheumatoid vasculitis // Brit.J.Rheumatol. — 1995. — Vol.34. — P.311 — 315.

Wachter H.D., Fuchs D., Hausen A. et al. Neopterin as marker for activation of cellular immunity: immunologic basis and clinical application // Adv.Clin.Chem. — 1989. — Vol.27. — P.81 — 141.

Wagner D.D. The Weibel — Palade body: the storage granule for von Willebrand and P-selectin // Thromb.Haemost. — 1993. — Vol.70. — P.1 — 5.

Wagner D.D., Bonfanti R. Von Willebrand factor and the endothelium // Mayo. Clin.Proc. — 1991. — P.66. — P.621 — 627.

Wagner J., Andrassy K., Ritz E. Is vasculitis in subacute bacterial endocarditis associated with ANCA? // Lancet. — 1991. — Vol. 337. — P.799 — 800.

Wallberg-Johnson S., Dahlen G.H., Nilsson T.K. et al. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor and von Willebrand factor in rheumatoid arthritis // Clin.Rheumatol. — 1993. — Vol.12. — P.318.

Wang C.-R., Chuang C.-Y., Chen C.-Y. Anticardiolipin antibodies and interleukin-6 in cerebrospinal fluid and blood of Chinese patients with neuro-Behcet's syndrome // Clin.Exp.Rheum. — 1992. — Vol.10. — P.599 — 602.

Wang C.-R., Liu M.F., Tsai R.T. et al. Circulating intercellular adhesion molecule-1 and autoantibodies including anti-endothelial cell, anti-cardiolipin, and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with vasculitis // Clin.Rheumatol. — 1993. — Vol. 12. — P. 375 — 380.

Watts M.T., Creaves M.D., Cliarkin L.G. et al. Antiphospholipid antibodies and ischaemic optic neuropathy // Lancet. — 1990. — Vol.335. — P.613 — 614.

Weber M.F., Andrassy K., Pulling O. et al. Antineutrophil-cytoplasmic antibodies and antiglomerular basement membrane // J.Amer.Soc.Nephrol. — 1992. — Vol. 2. — P. 1227 — 1234.

Wener M.H., Mannik M. C1q antibodies // Autoantibodies. Peter J.B., Shoenfeld T. (eds). Amsterd; Amer.,1996. P.132 — 138.

Wiik A. Granulocyte-specific antinuclear antibodies // Allergy. — 1980. — Vol.35. — P.263 — 289.

Woolf A.D., Wakerley G., Wallington T.B.

et al. Factor VIII related antigen in the assessment of vasculitis // Ann.Rheum. Dis. — 1987. — P.46. — P.441 — 447.

Yazici H., Hekim N., Ozbaker F. et al. Von Willebrand factor in Behchet's syndrome // J.Rheumatol. — 1987. — Vol.14. — P.305 — 306.

Zouboulis C.C., Buttner P., Tebbe B., Orfanos C.E. Anticardiolipin antibodies in Amaniades — Behcet's disease // Brit.J.Dermatol. — 1993. — Vol.128. — P.281 — 284.

Zwede M., Kitas G.D., Luqmani R., Bacon P.A. Kinetics of von Willebrand (vWF) and angiotensin converting enzyme (ACE) release by endothelial cells (EC) in vitro // Brit.J.Rheumatol. — 1995. — Vol.34 (suppl.1). — P.23.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ

Системные васкулиты—гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а спектр их клинических проявлений зависит от типа, размера, локализации пораженных сосудов и тяжести сопутствующих воспалительных изменений.

Этиология большинства первичных системных васкулитов неизвестна. По современным представлениям, в развитии системных васкулитов одновременно участвуют несколько иммунных, а возможно и неиммунных, патологических механизмов [F.C.Breedveld & M.R.Daha,1996; P.A.Bacon, 1996]. Большое значение отводится активации клеточного иммунитета, характеризующейся в некоторых случаях преобладанием Th1-типа иммунного ответа (ИЛ-2, ИФ-γ), с увеличением выработки «провоспалительных» цитокинов, инфильтрацией Т-лимфоцитами и макрофагами стенки сосуда, образованием гранулем. При этом одним из этапов реализации эффекторного иммунного воспаления является продукция активированными макрофагами и нейтрофилами гистодеструктивных ферментов и активных форм кислорода [K.T.Hartiala, 1987]. Полагают, что при васкулитах тесно связан с этими процессами феномен образования новых микрососудов (ангионез), который способствует формированию воспалительного клеточного инфильтрата в поврежденных участках сосудистой стенки [M.C.Cid et al.,1993].

Не менее важное звено патогенеза васкулитов связано с активацией гуморального иммунитета, проявляющегося выработкой аутоантител (антитела к компонентам цитоплазмы нейтрофилов, эндотелию сосудов, фосфолипидам), образованием иммунных комплексов, включая криоглобулины.

Как отмечалось ранее, важное значение в развитии системных васкулитов имеет активация сосудистого эндотелия, увеличение экспрессии на его поверхности молекул адгезии, нарушение нормальных механизмов апоптоза эндотелиальных клеток и взаимодействия между ними и лейкоцитами [A.Gorski et al.,1993; L.Casciola-Rosen et al., 1996; R.Zwaal & A.Schroit, 1997]. Полагают, что все эти факторы могут вызывать увеличение связывающей активности эндотелия, потерю им поверхностных компонентов с антикоагулянтной активностью и, что самое важное, индуцировать экспрессию и/или высвобождение прокоагулянтных субстанций, таких, как тканевые факторы, фактор V, фактор активации тромбоцитов, ФВ, ингибитор тканевого активатора плазминогена [D.Martin et al., 1995; R.Nachman, 1992; G.Rodgers, 1988].

Наряду с этим в повреждении сосудистой стенки при васкулитах принимают участие и тромбоциты. В опосредованном активированными тромбоцитами повреждении сосудов задействованы разнообразные механизмы, некоторые из них связаны с участием этих клеток в синтезе различных воспалительных медиаторов, обладающих вазоактивными, хемотаксическими, тромбогенными и протеолитическими свойствами, вызывающих активацию комплемента и усиливающих опосредованное нейтрофилами тканевое повреждение. Все это может иметь важное значение в развитии системных васкулитов.

Наиболее перспективным направлением в лечении васкулитов считается этиотропная терапия. Она особенно важна при тех заболеваниях, развитие которых ассоциируется с определенными инфекционными агентами (классический УП, эссенциальный криоглобулинемический васкулит, локальные формы гранулематоза Вегенера, пурпура Шенлейна — Геноха, болезнь Кавасаки, кожные васкулиты) [Е.Н.Семенкова и О.Г.Кривошеев,1995; T.Somer & S.Finegold, 1995]. Антимикробные (сульфаметоксазол/триметоприм, сумамед, дапсон и др.), антивирусные препараты (ИФ-α) и, вероятно, ВВИГ могут способствовать удалению инфекционных агентов, участвующих в развитии васкулитов и/или индуцирующих обострение патологического процесса.

Однако назначение специфических этиотропных препаратов при системных васкулитах ограничено из-за отсутствия четких

этиологических агентов основных их нозологических форм, и в большинстве случаев проводится патогенетическая терапия. Последняя в настоящее время является весьма агрессивной и напоминает иммуносупрессивную полихимиотерапию гематологических заболеваний, что четко соблюдается за рубежом, но не нашло ещё широкого применения в нашей стране [Е.Л.Насонов и соавт., 1998]. Ее агрессивность определяет не столько нозологическая форма васкулита, сколько быстрота прогрессирования деструктивных изменений в сосудистой стенке, наличие висцеритов, и прежде всего поражения почек, и активность иммунного воспаления [G.S.Hoffman, 1996].

Можно выделить несколько основных этапов в лечении системных васкулитов.

1. Быстрое подавление иммунного ответа в дебюте заболевания — индукция ремиссии.

2. Длительная (не менее 0,5—2 лет) поддерживающая терапия иммуносупрессантами в дозах, достаточных для достижения клинической (индексы активности васкулита) и лабораторной (СОЭ, СРБ, АНЦА, ФВ:Аг) ремиссии заболевания. Быстрое купирование иммунного ответа при обострениях заболевания.

3. Достижение стойкой, полной ремиссии васкулита, определение степени повреждения органов или систем организма (индексы повреждения) с целью их коррекции, проведение реабилитационных мероприятий.

Данную точку зрения на ведение больных системными васкулитами разделяют многие исследователи [Г.А.Лыскина, 1994; Е.Н.Семенкова, О.Г.Кривошеев, 1995; Е.Н.Семенкова и соавт., 1997; P.A.Bacon, 1996; R.A.Luqmani et al., 1996; J.S.Cameron, 1996]. Так, P.A.Bacon (1996) указывает на необходимость соблюдения определенной последовательности в терапевтических режимах при лечении васкулитов, которые он разделяет на: а) индукцию ремиссии с использованием короткого курса агрессивной терапии (ЦФ, ГК, плазмаферез, ВВИГ); б) поддержание ремиссии; в) лечение в период обострения.

Цель первого этапа — максимально быстро, до развития необратимых ишемических, некротических изменений в органах и тканях, добиться подавления иммунного воспаления, что предполагает:

использование адекватно высоких доз ГК в виде монотерапии или в сочетании с иммуносупрессантами преимущественно цитотоксического действия (ЦФ), вплоть до назначения пульс-терапии этими препаратами;

или введение внутривенного иммуноглобулина;

или применение экстракорпоральных методов лечения (плазмаферез).

Обычно в этом периоде также проводится коррекция нарушений микроциркуляции препаратами, влияющими на реологические свойства крови (гепарин, фраксипарин) или агрегацию тромбоцитов (пентоксифиллин). Последний подавляет и синтез основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО-α).

В случае развитии периферической гангрены мягких тканей конечностей, при УП и ОТА, наряду с ГК и ЦФ, показано введение вазапростана или синтетических аналогов простациклина.

При наличии лабораторных признаков репликации вируса гепатита В или С, особенно при классическом УП и эссенциальной криоглобулинемической пурпуре, назначают препараты ИФ-α в сочетании с ГК и плазмаферезом. При инфицированных язвах, некрозах кожи также показано применение антибиотиков широкого спектра.

Ввиду многообразия нозологических форм васкулитов в этот период выбор лекарственных средств и их дозировок во многом зависит от распространенности патологического процесса (кожа, слизистые оболочки или внутренние органы, особенно почки, легкие, сердце, желудочно-кишечный тракт), степени функциональных нарушений, возраста больных, наличия интеркуррентных инфекций.

Для корректной оценки активности васкулита целесообразно использование клинических индексов и/или критериев активности васкулитов.

Второй этап включает длительную поддерживающую терапию (не менее 0,5 — 2 лет) ГК и иммуносупрессантами в дозах, достаточных для достижения клинической и лабораторной ремиссии васкулита.

Цели второго этапа — достижение полной ремиссии васкулита, быстрое купирование обострений заболевания, профилактика возможных инфекционных осложнений или поражения желудочно-кишечного тракта.

В это время определяются наиболее эффективные и менее токсичные схемы применения иммуносупрессивных препаратов и пути их введения. Проводятся мониторирование клинической (индексы активности васкулита) и лабораторной активности васкулита (СОЭ, СРБ, ФВ:Аг, АНЦА, неоптерин и др.), а также профилактика и ранняя диагностика инфекционных осложнений, поражений желудочно-кишечного тракта и побочных реакций от лекарственных препаратов.

В схемы лечения включают препараты, влияющие на ключевые звенья патогенеза системных васкулитов (дезагреганты,

аминохинолиновые, антагонисты кальция, блокаторы серотонина и др.). Определяются показания для хирургической коррекции имеющихся поражений магистральных сосудов (артериит Такаясу, ОТА) или осложнений патологического процесса (гранулематоз Вегенера, УП).

Конечная цель этого периода — достижение полной ремиссии васкулита.

Третий этап ведения больных с васкулитами предусматривает при стойкой (не менее трех месяцев) ремиссии васкулита отмену терапии ГК и цитостатиками, определение индекса поражения органов или систем и степени нарушения их функции, методов коррекции, выявленных нарушений (сосудистые и гипотензивные препараты, гемодиализ, оперативное вмешательство и др.), а также оценку качества жизни больных с проведением реабилитационных мероприятий. Длительность этого периода различна (возможна и пожизненная). Во многом она определяется эффективностью и своевременностью лечения, проводимого ранее, а также выраженностью функциональных нарушений в органах и системах.

В этом периоде, как и в предыдущем, при длительном наблюдении за больными может возникнуть необходимость в диф-

Таблица 6.1

Лекарственные препараты, использующиеся для лечения системных васкулитов

Основные	Глюкокортикостероиды короткого (преднизолон, метилпреднизолон) и длительного (дексаметазон) действия Цитостатики (циклофосфамид > метотрексат > азатиоприн)
Дополнительные	Плазмаферез Внутривенный иммуноглобулин Пентоксифиллин Сульфаметоксазол/триметоприм Реальдирон и другие препараты ИФ-α Пенициллин Вазапростан Сумамед Циклоспорин А Антималярийные препараты: плаквенил, делагил Антиагреганты: ингибиторы циклооксигеназы-1 (низкие дозы аспирина), тиклид Прямые антикоагулянты: гепарин, фраксипарин Ингибиторы АПФ
Экспериментальные	Моноклональные антитела (CAMPATH -1H и др.) Половые гормоны Ингибиторы ангиогенеза Ингибиторы апоптоза Иммуноадгезины Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2

ференцировке интеркуррентных инфекций от истинного обострения заболевания. Не исключается, что развитие отдельных клинических синдромов у этих больных, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы, будет обусловлено атеросклерозом или гемодинамическими нарушениями. Для предупреждения этих нарушений больным васкулитами, по-видимому, показан длительный (3—5 лет) курсовой прием дезагрегантов и аминохинолиновых препаратов.

Кроме того, до конца не разработаны критерии оценки стойкой ремиссии васкулита. Это связано с отсутствием длительных, эпидемиологических наблюдений за больными с васкулитами. Возможно, что в некоторых случаях при обострении заболевания опять потребуется назначение активной терапии ГК или цитостатиками.

В настоящее время для лечения васкулитов используют разнообразные лекарственные средства, основными из которых являются ГК и цитотоксические препараты (табл. 6.1).

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

В течение уже более 40 лет ГК являются самыми мощными из существующих в настоящее время противовоспалительных препаратов, которые используются для лечения заболеваний человека [L.Axelrod,1993].

Впервые ГК для лечения васкулитов применили A.H.Baggenstoss и соавт.(1950). В это время пятилетняя выживаемость у больных васкулитами составляла 10% [P.Frohnert & S.Sheps,1967]. С внедрением в широкую клиническую практику терапии ГК этот показатель увеличился до 55% [P.Frohnet & S.Sheps,1967; E.Leib et al.,1979; R.Cohen et al.,1980]. По данным G.Pickering и соавт.(1960), при УП на фоне приема стероидов в течение первого года заболевания в живых оставалось более двух третей больных.

В настоящее время ГК широко используются для лечения васкулитов. Они назначаются практически при всех их формах.

Механизм действия

ГК оказывают мощное действие на иммунную систему. Увеличение их синтеза имеет фундаментальное значение для предотвращения ее гиперактивации в процессе развития иммунного ответа и воспаления [L.Laue et al.,1988].

В физиологических дозах ГК модулируют селекцию тимоцитов [M.Vacchio et al., 1994], регулируют иммунный ответ посредством изменения секреции цитокинов [V.Brinkman et al., 1995]. В фармакологических концентрациях ГК предотвращают или уменьшают воспаление и иммунологически опосредованные процессы путем подавления поступления лейкоцитов в зону повреждения; изменения их функциональной активности, а также лейкоцитов, ЭК и фибробластов; ингибиции синтеза и конечных эффектов гуморальных медиаторов воспаления [D.Boumpas et al.,1993]. Механизмы иммуномодулирующей и противовоспалительной активности ГК связаны с преимущественным снижением синтеза цитокинов, продуцирующихся Th1 Т-лимфоцитами (ИЛ-2, ИФ-γ), и «провоспалительных» цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ГМ КСФ).

Возможные механизмы действия ГК при васкулитах представлены в таблице 6.2.

Таблица 6.2

Механизмы противовоспалительного и иммуномодулирующего действия глюкокортикоидов

Регуляция секреции Th1- и Th2-цитокинов — подавление Th1-типа иммунного ответа
Подавление поступления лейкоцитов в зону воспаления за счет снижения экспрессии молекул адгезии (ELAM-1 и ICAM-1) на эндотелиальных клетках
Ингибиция транскрипции генов провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-8)
Изменение функциональной активности лейкоцитов и эндотелия
Подавление активности фосфолипазы А2 и циклооксигеназы-2
Ингибиция синтеза и конечных эффектов медиаторов воспаления
Подавление активации, пролиферации и синтеза антител В-лимфоцитами
Стимуляция апоптоза Т- и В-лимфоцитов
Подавление индуцированного ИЛ-1 хемотаксиса нейтрофилов и выработки ими супероксидных радикалов, простагландинов и лейкотриенов

Монотерапия ГК

Монотерапия ГК является основным методом лечения ГКА, реже артериита Такаясу и некоторых некротизирующих васкулитов с локальным поражением сосудов и отсутствием признаков прогрессирования заболевания. Тяжёлые абдоминальные формы геморрагического васкулита служат показанием для назначения преднизолона [Е.Н.Семенкова и О.Г.Кривошеев,1995]. Полагают, что при этом заболевании лечение ГК позволяет предотвратить последующее поражение почек [F.Molica et al.,1992]. Однако другие авторы не разделяют этого мнения [F.Sauls-

bury,1993]. ГК используются как системно, так и местно, в виде мазей и кремов для лечения язв полости рта и половых органов.

Обычно доза преднизолона при системных васкулитах колеблется от 20 до 60 мг/сутки (в среднем 0,75—1,0 мг/кг/сутки). Более высокие дозировки препарата применяются при ГКА, синдроме Чарга—Стросса, классическом УП, чем при болезни Бехчета, артериите Такаясу, геморрагическом васкулите и гранулематозе Вегенера.

Длительность подавляющей терапии ГК составляет 3—4 недели, затем проводится постепенное (2—3 месяца) снижение их дозы до поддерживающей (0,15—0,2 мг/кг/сутки), которая назначается от одного года до трех — пяти лет.

Альтернирующая терапия

Альтернирующая терапия ГК — метод лечения, заключающийся в назначении ГК короткого действия без выраженной минералокортикоидной активности (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон) однократно, утром (около 8 часов), каждые 48 часов. Целью альтернирующей терапии является уменьшение побочных реакций ГК при сохранении их терапевтической эффективности.

Полагают, что этот метод лечения показан больным, которые длительно (более нескольких недель) принимают ГК. Его не следует применять при кратковременном использовании этих препаратов, а также в начальной стадии лечения или в период обострения заболевания.

Однако при системных васкулитах такая тактика лечения, как правило, неэффективна. Полагают, что при этих заболеваниях альтернирующий прием ГК предпочтителен только для поддерживающей терапии.

Пульс-терапия

В начале 70-х годов появились сообщения о возможности подавления синдрома отторжения после пересадки почки путем внутривенного введения больным больших доз метилпреднизолона [P.R.F.Bell et al.,1971; N.J.Federska et al.,1972].

Этот метод получил название пульс-терапии. Под ним обычно подразумевают быстрое, в течение 30 — 60 минут, внутривенное введение больших доз ГК (около 1 г) 1 раз в день на протяжении трех суток.

Первое сообщение о пульс-терапии при ревматических болезнях обычно приписывают E.S.Cathcart и соавт., которые в 1976 году использовали этот метод при волчаночном нефрите. По данным неконтролируемых исследований, на фоне пульс-терапии быстрое улучшение наблюдается у 75% больных с активным волчаночным нефритом, поражением ЦНС, пневмонитом, полисерозитом, васкулитом, тромбоцитопенией. Ответ на пульс-терапию наблюдается у некоторых больных, резистентных к пероральному приему высоких доз ГК [М.М.Иванова и соавт.,1983].

В настоящее время при системных васкулитах подавление активности заболевания предусматривает более раннее назначение пульс-терапии. Полагают, что одним из преимуществ пульс-терапии при этих заболеваниях является возможность более быстрого перевода больного на поддерживающую дозу ГК. Предварительные результаты свидетельствуют также о том, что повторные процедуры пульс-терапии (1—3 дня в месяц) являются альтернативой назначения цитостатиков.

Таблица 6.3

Показания к проведению пульс-терапии глюкокортикоидами при системных васкулитах

Заболевание	Показания
Узелковый полиартериит*	Периферическая гангрена, полинейропатия, поражение ЖКТ, обострения заболевания
Микроскопический полиангиит*	Быстропрогрессирующий гломерулонефрит, обострения заболевания
Гранулематоз Вегенера*	Поражение почек, легких, обострения заболевания
Синдром Чарга — Стросса*	Обострения заболевания
Гигантоклеточный артериит	Развитие офтальмологических осложнений
Артериит Такаясу*	Период индукции ремиссии, обострения заболевания, предоперационная подготовка в активную фазу
Геморрагический васкулит*	Поражение ЖКТ, почек, обострения заболевания
Эссенциальная криоглобулинемическая пурпура**	Поражение почек, обострения заболевания
Облитерирующий тромбангиит*	Период индукции ремиссии, развитие дистальной гангрены конечности
Болезнь Бехчета	Развитие офтальмологических осложнений
Ревматоидный артрит*	Кожный васкулит, дистальная гангрена конечности, полинейропатия, дигитальный артериит
Болезнь Шегрена*	Криоглобулинемический васкулит

Примечание. * — обычно в сочетании с циклофосфаном; ** — в сочетании с плазмаферезом.

Показания к проведению пульс-терапии при системных васкулитах суммированы в таблице 6.3.

При гранулематозе Вегенера, МПА, УП, СКВ, ревматоидном васкулите пульс-терапию проводят ежемесячно в течение девяти — двадцати четырех месяцев подряд [С.К.Соловьев, В.А.Насонова,1997; M.Gordon et al.,1993; R.A.Luqmani et al.,1996].

В отечественной литературе первый опыт использования пульс-терапии ЦФ и метилпреднизолоном при артериите Такаясу представили А.В.Покровский и соавт.(1990). Авторы проводили однократно курс такой терапии, обычно для предоперационной подготовки больных. Однако, по нашим данным, при этом заболевании предпочтительнее повторные курсы пульс-терапии 1 раз в месяц в сроки от 7 до 12 месяцев [А.А.Баранов и соавт.,1996].

Необходимо подчеркнуть, что у больных системными некротизирующими васкулитами введение высоких доз ГК обязательно должно сочетаться с активной цитотоксической терапией, в первую очередь ЦФ, так как только такая комбинированная терапия позволяет реально улучшить прогноз заболевания.

Наиболее часто для проведения пульс-терапии используют метилпреднизолон в виде раствора гемисукцината натрия [Е.Л.Насонов и соавт.,1994]. Фармакологические свойства препарата, а также его минимальная минералокортикоидная активность позволяют рассматривать его как средство выбора при проведении пульс-терапии [I.Williams,1984].

В последнее время с этой целью стали использовать дексаметазон, который в 7 раз активнее, чем преднизолон. Препарат оказывает выраженное противовоспалительное действие, не задерживает ионов Na^+ в организме и слабо влияет на выделение ионов K^+. Период его биологической полужизни составляет 36 — 54 часа, в то время как для метилпреднизолона он колеблется от 12 до 36 часов.

Имеются сообщения о высокой эффективности пульс-терапии дексаметазоном у больных резистентной тромбоцитопенической пурпурой [J.C.Andersen,1994].

Хороший клинико-лабораторный эффект был достигнут при назначении в качестве пульс-терапии для лечения СКВ и РА препарата дексавен (Jelfa) — натриевой соли фосфата дексаметазона — в дозировке 2 мг/кг/сутки [Р.М.Балабанова и соавт.,1996; Н.И.Коршунов и соавт.,1998].

Мы также применяли дексавен (Jelfa) в виде пульс-терапии для лечения 11 больных (четверо мужчин и 7 женщин, средний возраст 37,3±5,7 лет), трое из которых страдали неспецифическим аортоартериитом, трое — СКВ и по одному — геморраги-

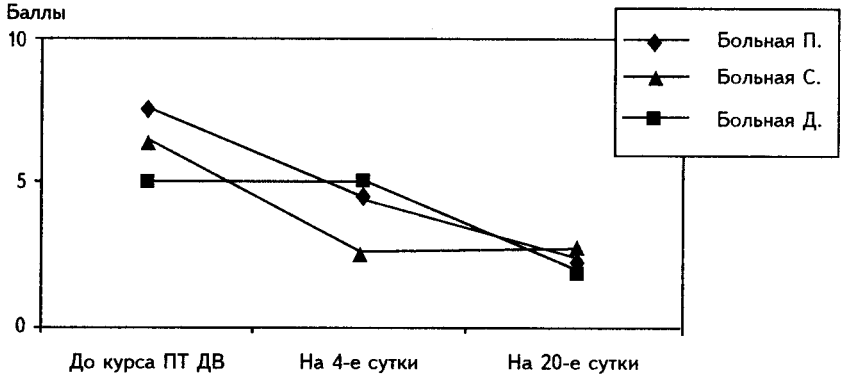


Рис. 6.1. Динамика индекса ECLAM у больных СКВ на фоне пульс-терапии дексавеном (Jelfa)

ческим васкулитом, ОТА, ГКА, ревматоидным васкулитом и болезнью Шегрена с криоглобулинемическим васкулитом [Н.П.Шилкина и соавт.,1998].

Дексавен вводили внутривенно в дозировке 2 мг/кг/сутки (в среднем 120 — 160 мг сутки) в течение трех дней подряд. У трех человек в первый день пульс-терапии введение дексавена сочетали с ЦФ (10 мг/кг). Обследование больных проводилось до лечения, на 4-е и 20-е сутки от его начала. Для оценки эффективности терапии использовали подсчет активности процесса по шкале ECLAM для СКВ, а при васкулитах — ИКАВ. Кроме того, исследовали концентрацию СРБ, ФВ:Аг, показатели коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза, а также проводили ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов.

Как при СКВ, так и при васкулитах уже на 4-е сутки после проведения пульс-терапии дексавеном имело место уменьшение активности воспаления. Противовоспалительный эффект препарата прослеживался и на 20-й день от начала лечения (рис. 6.1; 6.2).

При СКВ отмечалось уменьшение выраженности геморрагических высыпаний, суставного синдрома, явлений экссудативного перикардита, язвенно-некротических элементов, а также снижение СОЭ.

При системных васкулитах наблюдалась нормализация температуры, уменьшение общей слабости и размеров язвенно-некротических поражений кожи, исчезновение болей в мышцах и

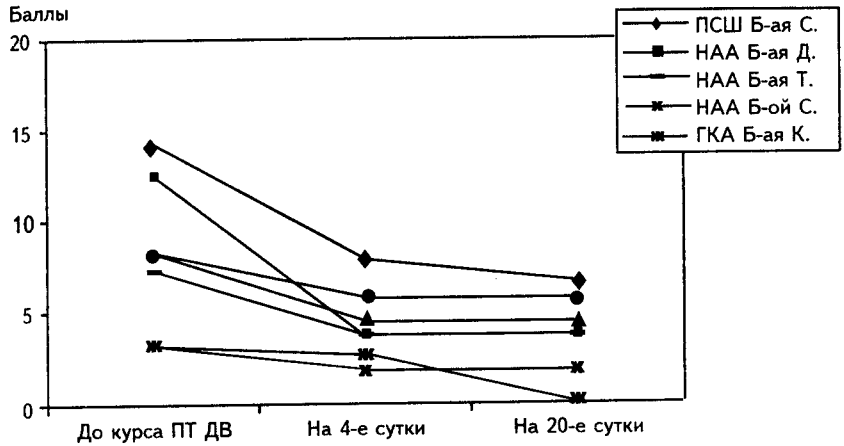


Рис. 6.2. Динамика ИКАВ на фоне пульс-терапии дексавеном (Jelfa)

ишемизированных органах (верхние и нижние конечности, желудочно-кишечный тракт).

При первичном синдроме Шегрена исчез лихорадочный синдром, значительно уменьшились кожные геморрагические высыпания, а также выраженность полинейропатии и синдрома Рейно.

У всех больных с артериитом Такаясу и ГКА на 4-е сутки отмечалось снижение СОЭ. При этом на 20-й день у некоторых из них, несмотря на низкий клинический индекс активности васкулита, наблюдалось ее нарастание. Подобная закономерность прослежена и для СРБ.

Оценивая влияние пульс-терапии дексавеном на концентрацию ФВ:Аг, мы наблюдали значительное его снижение на 4-е и 20-е сутки от момента начала лечения у больной с первичным синдромом Шегрена. У больных неспецифическим аортоартериитом, ГКА и ОТА не прослеживалось такой четкой зависимости.

При неспецифическом аортоартериите выявлена положительная динамика при ультразвуковом дуплексном сканировании сосудов, в виде уменьшения толщины интимы в пораженных участках артерий и исчезновения двухконтурности их стенки.

После проведения пульс-терапии дексавеном у некоторых больных отмечалось значительное снижение спонтанной агрегации тромбоцитов (рис.6.3).

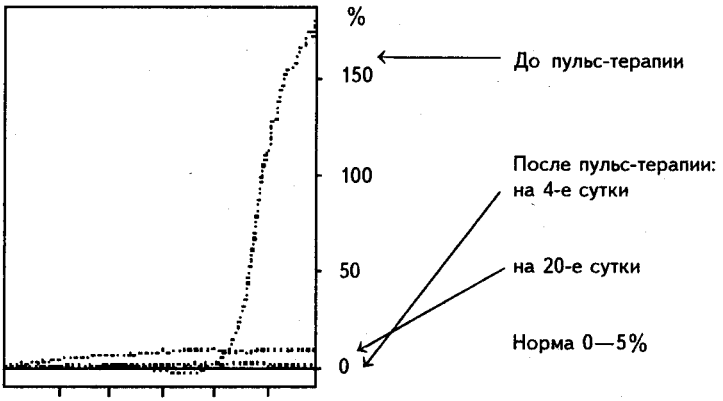


Рис. 6.3. Динамика спонтанной агрегации тромбоцитов у больного К. с ревматоидным васкулитом на фоне пульс-терапии дексавеном (Jelfa) и циклофосфаном

Показатели коагуляционного гемостаза имели выраженную тенденцию к нормализации. В частности, при геморрагическом васкулите и СКВ отмечалось удлинение времени АЧТВ-теста, уменьшение концентрации фибриногена и титра растворимых фибрин-мономерных комплексов и нормализация процесса фибринолиза.

Переносимость препарата была достаточно хорошей, что отмечают и другие исследователи [Р.М.Балабанова и соавт.,1996; Н.И.Коршунов и соавт.,1998]. Побочные явления включали умеренную тошноту, головную боль, боли в области сердца, нарушение сна. У двух больных отмечены эпизоды бессимптомной синусовой брадикардии. Задержки жидкости и подъёма артериального давления не отмечалось.

В целом препарат дексавен (Jelfa), применяемый в качестве пульс-терапии, обладает выраженным противовоспалительным действием. Он также эффективный корректор процессов гемостаза. Последнее достигается, по-видимому, за счет подавления иммунопатологических процессов, инициирующих свертывание крови.

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Цитотоксические препараты в отличие от других лекарственных средств вызывают необратимое повреждение клеток. Они

элиминируют сенсибилизированные и несенсибилизированные лимфоидные клетки, а также подавляют их функциональную активность [A.S.Fauci & R.Young,1993].

Для лечения системных васкулитов используются цитотоксические препараты трех основных классов: алкилирующие агенты (циклофосфамид, хлорамбуцил), пуриновые аналоги (азатиоприн) и антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат). Последние в низких дозах не обладают явной цитотоксической активностью.

Циклофосфамид (циклофосфан)

Циклофосфамид применяется для лечения васкулитов уже более 25 лет. Первое сообщение о его эффективности при гранулематозе Вегенера относится к 1971 году [S.N.Novack & C.M.Pearson,1971]. Затем этот факт подтвердили A.S.Fauci и S.M.Wolf (1973) и S.M.Wolf и соавт.(1974).

ЦФ хорошо адсорбируется в желудочно-кишечном тракте, обладает минимальной белково-связывающей способностью. Активные и неактивные его метаболиты элиминируются почками. Период полувыведения лекарства составляет около 7 часов, пик концентрации ЦФ в сыворотке достигается через один час после его приема. Нарушение функции почек может привести к увеличению иммуносупрессивной и токсической активности препарата.

Активные метаболиты ЦФ влияют на все быстро делящиеся клетки, особенно находящиеся в S-фазе клеточного цикла. Одним из важных метаболитов ЦФ является акролеин, образование которого приводит к токсическому повреждению эпителия мочевого пузыря.

ЦФ воздействует на различные звенья патогенеза васкулитов (табл. 6.4) [A.S.Fauci & K.R.Young,1993].

Таблица 6.4

Основные механизмы действия циклофосфана при васкулитах

1. Вызывает абсолютную Т- и В-лимфопению с преимущественной элиминацией В-лимфоцитов.
2. Подавляет синтез антител В-лимфоцитами.
3. Подавляет активность нейтрофилов, натуральных киллеров, активированных CD8+ Т-лимфоцитов.
4. Уменьшает экспрессию на поверхности эндотелиальных клеток молекул адгезии.

ЦФ применяется для лечения некротизирующих васкулитов прежде всего за счет влияния на клетки-медиаторы сосудистого повреждения. Его потенциальными клетками-мишенями являются — полиморфно-ядерные лейкоциты, натуральные киллеры, активированные цитотоксические CD8+клетки и В-клетки. ЦФ может воздействовать и на ЭК путем уменьшения на их поверхности рецепторов для молекул адгезии и снижения синтеза эндотелием цитокинов [R.A.Luqmani et al.,1994].

Однако, наряду с иммуносупрессивной активностью, описано и иммуностимулирующее действие ЦФ, связанное, как полагают, с разной чувствительностью Т- и В-лимфоцитов к воздействию этого препарата. Его эффекты на систему иммунитета в определенной степени зависят от особенностей терапии. Установлено, что длительный постоянный прием низких доз ЦФ в большей степени вызывает депрессию клеточного иммунитета, а интермитирующее введение высоких его доз в первую очередь подавляет его гуморальное звено. Полагают, что этот препарат ингибирует преимущественно Th2-зависимые иммунные реакции [S.J.Schulman & D.Lo, 1994].

ЦФ — эффективное средство лечения некротизирующих васкулитов: гранулематоза Вегенера [Е.Н.Семенкова, О.Г.Кривошеев,1995; A.S.Fauci et al.,1984; G.S.Hoffman et al.,1991], МПА, УП (без репликации вируса гепатита В) и синдрома Чарга — Стросса [C.Chow et al.,1989; L.Guillevin et al.,1991; S.DeVita et al.,1991; W.J.McCune & A.W.Friedman,1992].

Интермитирующая пульс-терапия ЦФ рассматривается как наиболее эффективный метод лечения системного ревматоидного васкулита [D.G.L.Scott & P.A.Bacon,1984].

Препарат также назначают при артериите Такаясу, ГКА, ОТА, болезни Бехчета, как правило, в виде пульс-терапии в сочетании с ГК. При геморрагическом васкулите показанием для терапии ЦФ служит развитие быстропрогрессирующего гломерулонефрита.

Существуют две принципиальные схемы назначения ЦФ: пероральный прием в дозе 1 — 2 мг/кг/сутки и болюсное интермитирующее внутривенное введение высоких доз (пульс-терапия) (500 — 1000 мг/м^2/сутки или 10 — 15 мг/кг/сутки) в течение первых четырех — шести месяцев ежемесячно, а затем 1 раз в три месяца.

Обычно лечение ЦФ сочетают с назначением умеренных или высоких доз ГК, включая пульс-терапию.

Превалирует мнение, что обе схемы лечения примерно равнозначны, но на фоне интермитирующего внутривенного введения частота токсических реакций меньше, чем при постоянном

приеме per os [H.Austin et al.,1986; P.A.Bacon,1987; R.A.Luqmani et al.,1996].

В то же время имеются данные о том, что у больных гранулематозом Вегенера пульс-терапия и пероральный прием ЦФ в равной степени эффективны только в отношении ближайших результатов, но долгосрочную ремиссию заболевания удается достигнуть только при длительном ежедневном приеме препарата [G.S.Hoffman et al.,1991]. Таким образом, пульс-терапия и длительный прием низких доз ЦФ имеют разный терапевтический профиль.

По мнению T.Cupps (1990), в некоторых случаях применение низких доз ЦФ имеет преимущества перед интермитирующим введением высоких. Например, в фазу индукции риск супрессии костного мозга выше у больных, леченных пульс-терапией, чем у пациентов, получающих низкие дозы ЦФ. Полагают, что, поскольку истинное изменение количества лейкоцитов в периферической крови после пульс-терапии становится очевидным через 10 — 20 дней от начала лечения, постольку дозу ЦФ изменяют только в этот период. Напротив, при ежедневном приеме препарата его дозировку можно подбирать на основе мониторинга уровня лейкоцитов в периферической крови и функции почек. Таким образом, опасность появления токсических реакций в ранние сроки лечения высокими дозами ЦФ особенно велика у больных с нарушениями функции многих органов, быстрым прогрессированием почечной недостаточности, ишемией кишечника, а также у пациентов, получающих высокие дозы ГК. Однако, по данным R.A.Luqmani и соавт.(1996), супрессия костного мозга и инфекционные осложнения чаще встречаются при постоянном приеме ЦФ, чем при пульс-терапии.

Частое осложнение, возникающее на фоне лечения ЦФ, — геморрагический цистит. Он развивается почти у 30% больных. Его частота несколько меньше на фоне парентерального введения ЦФ, чем при приеме per os. Для профилактики геморрагического цистита рекомендуется прием препарата месна, который является детоксицирующим агентом [C.R.deVries & E.S.Freiha,1990]. Месна вводится внутривенно в дозе, составляющей 20% от дозы ЦФ, до приема последнего и через 4, 8 часов после него.

Развитие тяжелого цистита является абсолютным показанием к отмене ЦФ. У больных с умеренным циститом возможно продолжение лечения меньшими дозами препарата под тщательным клиническим и инструментальным (цистоскопия) контролем.

Другой побочный эффект ЦФ — нейтропения. Она является наиболее частым осложнением, ограничивающим возможность

продолжения терапии. В начале лечения общий анализ крови следует проводить раз в 7 — 14 дней, а при стабилизации процесса и дозы препарата — каждые 2 — 3 месяца. Препарат отменяют, если количество лейкоцитов менее $3,5x10^9$/л.

Описаны больные с персистирующей гипогаммаглобулинемией. Этот побочный эффект ЦФ очень опасен, особенно в сочетании с нейтропенией, так как на его фоне значительно возрастает риск развития инфекционных осложнений. Необходимо иметь в виду, что у больных, получающих ЦФ, наблюдается увеличение чувствительности к инфекциям даже при нормальной концентрации нейтрофилов и иммуноглобулинов. При появлении инфекционных осложнений показано прекращение приема цитостатика.

У больных, длительно принимающих ЦФ, повышен риск появления злокачественных новообразований. В литературе описано около 100 пациентов с СКВ, у которых развилась неходжкинская лимфома, и 13 случаев лимфогранулематоза [R.Bhalla et al.,1993]. Обнаружено, что у больных СКВ уже в течение первых четырех лет от начала лечения этим препаратом умеренно нарастает частота рака влагалища и шейки матки [B.Pryor et al.,1993].

К частым токсическим осложнениям ЦФ относят тошноту, которая нередко делает невозможным проведение пульс-терапии этим препаратом. Для ее профилактики рекомендуется внутривенное введение метоклопрамида в дозе 1 — 3 мг/кг (максимальная доза 10 мг/кг) в 100 мл 0,9%-ного раствора хлористого натрия за 15 минут до начала инфузии ЦФ в сочетании с седативными средствами (диазепам 5 — 10 мг).

Алопеция чаще встречается на фоне приема высоких доз ЦФ, прерывание лечения ведет к нормализации роста волос. Олигоспермия или азооспермия у мужчин и олигоменорея или аменорея у женщин — почти обязательные побочные эффекты лечения ЦФ. Риск их развития повышается при длительном приеме препарата, назначении его высоких доз. Полагают, что проведение пульс-терапии ЦФ во время менструации позволяет снизить риск стерилизации [D.Boumpas et al.,1993].

Хлорамбуцил

Хлорамбуцил, так же как и ЦФ, — алкилирующий агент, но, в отличие от последнего, он проявляет свою биологическую активность в нативной форме, без биотрансформации в печени. Хлорамбуцил назначают per os, поскольку при внутривенном

введении он имеет низкую стабильность. При пероральном приеме препарат быстро абсорбируется, достигает пика концентрации в плазме через 1 час после приема и элиминируется из организма в течение полутора часов. Основным метаболитом хлорамбуцила является фенилуксусный иприт, обладающий высокой алкилирующей активностью.

Общепринятая терапевтическая доза препарата составляет 0,1 — 0,2 мк/кг/сутки. Хлорамбуцил значительно реже используется для лечения системных васкулитов, чем ЦФ, из-за потенциально онкогенного эффекта. В отдельных клинических наблюдениях показана его эффективность при болезни Бехчета [E.L.Matteson & J.D.O'Duffy, 1992].

Хлорамбуцил и ЦФ, вероятно, обладают сходной клинической эффективностью и спектром побочных эффектов, за исключением геморрагического цистита, который встречается исключительно при приеме ЦФ. Полагают, что назначение хлорамбуцила показано больным, у которых наблюдался отчетливый эффект от ЦФ, но на его фоне развился геморрагический цистит [A.S.Steinberg, 1993].

По сравнению с ЦФ на фоне лечения хлорамбуцилом чаще встречаются тромбоцитопения, необратимая супрессия костного мозга и злокачественные новообразования, особенно острый миелолейкоз [A.S.Steinberg,1993]

Азатиоприн

Азатиоприн — антагонист пуриновых оснований. В организме человека он метаболизируется в эритроцитах и печени с образованием биологически активных молекул (6-тиогуаниновой и 6-тиоинозиновой кислот) и выводится через почки.

По механизму действия азатиоприн относится к антиметаболитам. Он способен включаться как «ложное основание» в молекулу ДНК и, таким образом, нарушать ее репликацию. Азатиоприн действует на клетки в определенной фазе их роста, преимущественно в S-фазе. В более высоких концентрациях он нарушает синтез РНК и белка в G1- и G2- фазах. В отличие от алкилирующих агентов, азатиоприн обладает цитостатической активностью.

Азатиоприн вызывает периферическую Т- и В-лимфопению. В высоких дозах он уменьшает уровень CD4+ Т-лимфоцитов, а при длительном приеме снижает синтез антител. Однако, поскольку Т-супрессоры особенно чувствительны к его действию,

на фоне приема низких доз препарата может наблюдаться увеличение образования антител. Азатиоприн подавляет активность ЕК-клеток и К-клеток, принимающих участие в естественной и антителозависимой клеточной цитотоксичности.

В настоящее время при васкулитах азатиоприн рассматривается как препарат второго ряда. Обычно он назначается после достижения ремиссии от приема ЦФ.

Оптимальная доза препарата составляет 1 — 3 мг/кг/сутки. В первые два месяца лечения азатиоприном необходимо каждые две недели проводить исследование общего анализа крови с обязательным определением количества тромбоцитов. В дальнейшем лабораторный контроль проводят один раз в 6—8 недель. Дозу препарата снижают на 50—75% у больных, получающих аллопуринол или имеющих почечную недостаточность. Поддерживающая доза азатиоприна обычно составляет 50 мг/день.

Комбинированная терапия азатиоприном и преднизолоном предотвращает прогрессирование сосудистого процесса у больных РА с васкулитом [A.Herkenset al., 1991] и при болезни Бехчета [H.Yazici et al.,1990].

Наиболее часто на фоне лечения азатиоприном отмечается тошнота и рвота, выраженность которых снижается при приеме препарата с пищей и дробными дозами. Поражение печени встречается не более чем у 1% больных и, вероятно, связано с аллергической реакцией на него. Тем не менее рекомендуется концентрацию билирубина и печеночных ферментов контролировать не реже, чем 1 раз в 3 месяца.

Лейкопения, обычно встречающаяся в начале лечения, также, как полагают, связана с повышенной чувствительностью к этому лекарству. Однако в большинстве случаев появление цитопении отражает подавление костно-мозгового кроветворения. Общая частота цитопений может достигать 30%. При их развитии азатиоприн отменяют до восстановления нормальных показателей крови, а затем продолжают его прием в меньших дозировках. Среди инфекционных осложнений часто встречается герпетическая инфекция, развитие которой не всегда коррелирует с выраженностью нейтропении. При лечении азатиоприном возможно развитие злокачественных новообразований. Полагают, что имеется генетически детерминированная предрасположенность к развитию токсических реакций на азатиоприн [L.Lennard et al.,1989]. Препарат противопоказан при беременности.

Метотрексат

Метотрексат (МТ) относится к группе антиметаболитов, по структуре он близок к фолиевой кислоте.

После приема МТ максимальная его концентрация в крови достигается через 2 — 4 часа. Прием препарата во время еды не влияет на уровень его абсорбции и биодоступности [D.Oguey et al.,1992; G.Kozloski et al., 1992]. Элиминация МТ происходит преимущественно в почках за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Время полужизни препарата колеблется от двух до шести часов. Недостаточность функции почек приводит к замедлению экскреции МТ и увеличению его токсичности.

Несмотря на достаточно быстрое выведение из крови, полиглютаминовые метаболиты МТ обнаруживаются внутри клеток в течение семи дней после его однократного приема. Основные механизмы действия этого препарата представлены ниже (табл. 6.5).

МТ назначают 1 раз в неделю (per os или парентерально). Более частый прием препарата, как правило, приводит к увеличению числа острых или хронических токсических реакций. Рекомендуется принимать лекарство в утренние и вечерние часы, с двенадцатичасовым перерывом. Начальная доза МТ в большинстве случаев составляет 7,5 мг/неделю, а в пожилом возрасте — 5 мг/неделю. Эффект от назначения препарата оценивается через 4 — 8 недель. В случае его отсутствия и при нормальной переносимости вещества дозу МТ постепенно увеличивают на 2,5 мг в неделю, максимально до 25 мг. Обычно при системных васкулитах доза этого препарата составляет 12,5 — 17,5 мг в неделю.

При повышении дозы МТ оценка токсичности проводится через 6 дней после приема препарата, а при достижении общего количества принятого препарата в 1500 мг показана биопсия печени. Парентеральное введение МТ используется при отсутствии эффекта от приема per os или при развитии токсических

Таблица 6.5

Основные механизмы действия метотрексата при васкулитах

Подавление пролиферации мононуклеарных клеток и синтеза антител В-лимфоцитами
Снижение активности ИЛ-1
Подавление пролиферации эндотелиальных клеток
Подавление функциональной активности нейтрофилов

реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Необходимо иметь в виду, что в ряде случаев отсутствие эффекта при энтеральном введении МТ связано не столько с неэффективностью самого препарата, сколько с низкой абсорбцией его в желудочно-кишечном тракте, не позволяющей достичь оптимальной концентрации вещества в крови.

В настоящее время МТ применяется для лечения гранулематоза Вегенера, артериита Такаясу и ГКА, как правило, в сочетании с ГК. Так, G.Hoffman и соавт.(1992) провели исследование эффективности этого препарата у 39 больных гранулематозом Вегенера без быстропрогрессирующего нефрита и тяжелого поражения легких. Тяжесть заболевания определялась активным гломерулонефритом, прогрессирующим поражением легких и ЛОР-органов. Еженедельное введение МТ в средней дозе 20 мг в сочетании с ГК вызвало улучшение у 76% больных, а у 69% была достигнута ремиссия. Только у двух пациентов после отмены препарата развилось обострение. По данным K.Handrock и соавт.(1994), низкие дозы МТ (0,3 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю) во многих случаях позволяют эффективно поддерживать индуцированную ЦФ ремиссию у больных гранулематозом Вегенера, но не могут использоваться в качестве основного метода лечения у пациентов с тяжелыми проявлениями заболевания.

Открытое проспективное исследование эффективности МТ (средняя доза 17,1 мг/неделю) в сочетании с небольшими дозами ГК проведено у 18 больных артериитом Такаясу, 16 из которых наблюдались около 3 лет. Ремиссия достигнута у 81% пациентов. В 7 случаях при обострении, возникшем после отмены препарата, повторное его назначение позволило вновь индуцировать ремиссию. У 9 больных ремиссия была достаточно длительной — от 4 до 34 месяцев (в среднем 18 месяцев). В целом предотвращение прогрессирования болезни на фоне МТ достигнуто у 50% больных [A.S.Fauci,1994].

В открытом испытании у 11 больных ГКА было показано, что МТ благоприятно влияет на течение заболевания, в первую очередь позволяет быстрее снизить дозу ГК и поддерживать более длительную ремиссию [C.Hernandez-Garcia et al.,1994]. В то же время при этом заболевании, по данным двойного слепого, плацебоконтролируемого исследования, проведенного M.J. van der Veen и соавт.(1996), добавление к стандартной терапии преднизолоном МТ в дозе 7,5 мг/неделю не дает дополнительного противовоспалительного эффекта.

Побочные эффекты от применения МТ обычно включают тошноту и рвоту, которые появляются через 1 — 8 дней после начала приема препарата и длятся 1 — 3 дня. Для уменьшения

выраженности этих явлений дозу МТ снижают или вводят его парентерально. Рекомендуется также назначение симптоматических средств, например метоклопрамида. Относительным противопоказанием к применению МТ являются язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. В 6% случаев причиной отмены препарата служит стоматит.

Тяжелые гематологические нарушения развиваются нечасто [Al-Awadhil et al.,1993]. Риск гематологических осложнений повышается при почечной недостаточности, дефиците фолиевой кислоты и при сочетанном использовании МТ с салицилатами и препаратами, обладающими антифолатной активностью, особенно триметопримом/сульфаметоксазолом. Изредка встречается алопеция или кожный васкулит.

Очень редким осложнением лечения МТ является пневмонит (1—8%), обусловленный аллергической реакцией на этот препарат. Он описан исключительно у больных РА.

Транзиторное увеличение уровня трансаминаз, нарастающее при повышении дозы МТ, — нередкий побочный эффект этого препарата. Двух- трехкратное увеличение их концентрации не является основанием для его отмены, но более существенное их нарастание свидетельствует о необходимости снижения дозы препарата или прекращения лечения им.

Лечение низкими дозами МТ может сопровождаться увеличением чувствительности к инфекционным осложнениям. Развитие инфекции является основанием для отмены МТ.

ВНУТРИВЕННЫЙ ИММУНОГЛОБУЛИН (ВВИГ)

В последнее время для лечения васкулитов применяют иммуноглобулин, вводимый внутривенно. Этот препарат используется в клинической практике для терапии аутоиммунных заболеваний в течение уже более 15 лет.

Полагают, что терапевтическая эффективность применения ВВИГ при аутоиммунных заболеваниях и васкулитах опосредуется через следующие механизмы:

обратимую блокаду IgG Fc-рецепторов клеток ретикулоэндотелиальной системы, предотвращающую удаление из кровяного русла циркулирующих клеток, сенсибилизированных IgG аутоантителами [R.J.Kurlander et al.,1984];

- блокаду Fc-рецепторов лейкоцитов, лимфоцитов [N.Ronda et al.,1993];
- Fc-зависимую ингибицию синтеза аутоантител В-лимфоцитами [C.L.Anderson,1989];
- модуляцию супрессорной и хелперной активности Т-лимфоцитов; подавление комплементзависимого повреждения тканей [M.Basta et al., 1989;1991];
- подавление синтеза аутоантител через воздействие на идиотип-антиидиотипическую сеть [S.V.Kavel et al.,1991];
- модификацию распознавания антигена клетками-мишенями, связанную с присутствием в препарате растворимых CD4, CD8 и HLA молекул [R.Blasczyk et al.,1993];
- подавление выработки ФНО-α [A.Achiron et al.,1994] и увеличение синтеза антагонистов ИЛ-1Р [W.P.Arend et al.,1991];
- V-гензависимую модуляцию аутоиммунного ответа, связанную с присутствием в препарате антител против идиотипических детерминант аутоантител к нейтрофильным цитоплазматическим антигенам, гликопротеинам IIb/IIIa тромбоцитов, ДНК и фосфолипидам [S.-V.Kaveri et al.,1991];
- подавление развития аутоиммунных и токсических реакций, вызванных суперантигенами некоторых микроорганизмов (в препарате содержатся антитела к суперантигенам) [S.Takei et al.,1993];
- подавление функциональной активности цитокинов, обусловленное присутствием в препарате естественных антицитокиновых антител;
- изменение структуры и растворимости циркулирующих иммунных комплексов [L.Ching-Yuang et al.,1989; R.Y.Lin et al.,1986];
- дезагрегацию тромбоцитов в результате взаимодействия с IIb/IIIa рецепторами на их мембране (?).

Схема применения ВВИГ в настоящее время не стандартизована. Обычно его доза варьирует от 0,4 до 2 г/кг/сутки. Препарат вводится внутривенно в течение трех — пяти дней. При необходимости его инфузии повторяют 1 раз каждые 4 недели.

Терапия ВВИГ является относительно безопасным методом лечения, однако у отдельных больных развиваются побочные реакции. Наиболее часто они обусловлены высокой скоростью инфузии препарата. К ним относятся головные боли, лихорадка, ознобы, затруднение дыхания, боли в животе и спине, умеренная гипотензия. Для уменьшения выраженности этих реакций показано профилактическое назначение НПВП, антигистаминных препаратов или небольших доз ГК.

Истинные анафилактические реакции при введении ВВИГ встречаются довольно редко. Они могут быть связаны с выработкой IgE-антител к IgA и особенно характерны для больных с селективным IgA-иммунодефицитом или общим вариабельным иммунодефицитом [A.W.Burks et al., 1986]. Описано развитие симптомов, напоминающих асептический менингит [M.Casteels-Van Daele et al.,1990; S.P.Rao et al.,1992] и гемолитическую анемию, связанную с присутствием агглютининов в препарате ВВИГ [A.G.Brox et al.,1987].

Потенциальную опасность представляет трансмиссия инфекционных агентов. Это наблюдается крайне редко, поскольку обработка плазмы и добавление различных предохраняющих веществ и полиэтиленгликоля в препарат иммуноглобулина подавляют инфекционную активность.

При системных васкулитах ВВИГ является препаратом выбора для лечения болезни Кавасаки. В многочисленных исследованиях показано, что его применение приводит к достоверному снижению частоты развития аневризм коронарных артерий и быстрому исчезновению других признаков системного воспаления. Полагают, что его однократное введение в дозе 2 г/кг/сутки не уступает по эффективности стандартному курсу лечения, который проводится в течение четырех дней в дозе 0,4 г/кг/сутки [K.Furusho et al.,1983; K.S.Barron et al.,1990; J.W.Newburger et al.,1991].

ВВИГ также применяется в терапии АНЦА-ассоциированных васкулитов — гранулематоза Вегенера и МПА.

Так, D.Jayne и соавт.(1992) провели открытое исследование эффективности ВВИГ у 14 больных гранулематозом Вегенера и МПА, девять из которых были рефрактерны к предшествующей терапии, а пять вообще не получали лечения. После завершения курса ВВИГ больные наблюдались в течение десяти месяцев. Обнаружено, что обострения заболевания развилось у 2 пациентов, а остальные для поддержания ремиссии нуждались в значительно меньших дозах ГК и цитотоксиков. Примечательно, что уменьшение титров АНЦА после лечения коррелировало со способностью препарата блокировать активность этих

антител in vitro. В другой работе, проведенной той же группой авторов, ВВИГ использовали для лечения семи больных системными васкулитами (без тяжелого гломерулонефрита), в сыворотках которых присутствовали АНЦА, в том числе 4 — с гранулематозом Вегенера, 1 — с ревматоидным васкулитом и 1 — с МПА [D.Jayne et al., 1991]. Препарат назначали в дозе 0,4 г/кг/сутки в течение 5 дней. У всех больных отмечено улучшение состояния, причем в 6 случаях достаточно устойчивое. Через 2 — 3 недели от начала терапии наблюдалось уменьшение титров АНЦА, концентрации СРБ. В течение 6 — 18 месяцев наблюдения только у 3 больных развилось обострение.

P.Tuso и соавт.(1992) после применения ВВИГ двум больным с АНЦА-позитивным васкулитом и тяжелым гломерулонефритом, не отвечающим на ЦФ, отметили выраженную положительную динамику клинических проявлений, коррелирующую со снижением титров АНЦА. Улучшение на фоне лечения ВВИГ описано также у 3 больных с кожным и у 1 — с системным васкулитом [A.Antonelli et al., 1992].

C.Richter и соавт.(1994) применили лечение ВВИГ (30 г/сутки в течение 5 дней) для лечения 15 больных с различными формами АНЦА-ассоциированных васкулитов, плохо поддающихся лечению стандартной терапией. У 6 человек отмечено улучшение, касающееся в первую очередь кожного синдрома, но не поражения глаз, почек или перикарда. Повторные курсы лечения также были неэффективны. Обнаружено, что в $F(ab')^2$ фрагмент ВВИГ in vitro блокировал активность а-ПР-3, однако выраженность этой реакции не коррелировала с эффективностью лечения.

В сообщении D.R.V.Jayne и C.M.Lockwood (1996) приведены результаты лечения сандоглобулином шести больных гранулематозом Вегенера и МПА в начальной стадии болезни. ВВИГ назначался в виде монотерапии в дозе 0,5 г/кг/сутки один раз в 4 дня в течение года. У всех больных в первые 8 недель от начала лечения отмечалось клиническое улучшение. Через год у четырех из шести пациентов наблюдалась полная ремиссия в отсутствие приёма ГК и ЦФ. Авторы рассматривают ВВИГ как препарат выбора при начальных проявлениях болезни и в случаях рефрактерности к иммуносупрессантам.

По мнению K.Pirner и соавт. (1993), ВВИГ можно использовать в тех случаях, когда не показаны цитостатические препараты: при инфекционных осложнениях, беременности, до и после хирургического вмешательства.

ВВИГ эффективен при СКВ у больных с тяжёлым поражением ЦНС, выраженной тромбоцитопенией, распространённым

поражением кожи и слизистых, торпидных к ударным дозам стероидов [С.К.Соловьёв и соавт.,1994; E.J.T.Ter-Borg & C.G.M.Kallenberg,1992].

ПЛАЗМАФЕРЕЗ

В ревматологии плазмаферез начали использовать с 70-х годов XX века [J.V.Jones et al.,1976]. Его механизмы действия связывают с улучшением функциональной активности ретикулоэндотелиальной системы, удалением аутоантител, циркулирующих иммунных комплексов и воспалительных медиаторов из кровяного русла.

Общие рекомендации по применению плазмафереза при ревматических заболеваниях, включая системные васкулиты, суммированы в таблице 6.6.

Полагают, что проведение сеансов плазмафереза при СКВ наиболее оправдано у больных с криоглобулинемией, повышением вязкости крови, тромботической тромбоцитопенической пурпурой, тяжелым васкулитом [Y.Tatner et al.,1987], с резистентными к ГК и цитостатикам формами пролиферативного нефрита, а также аутоиммунной гемолитической анемией, АФС [S.Kobayashi et al.,1992] и геморрагическим волчаночным пневмонитом [R.W.Erikson & W.Emlen,1994].

При системных васкулитах плазмаферез в сочетании с ГК применяют для лечения УП, ассоциированного с вирусом гепатита В, эссенциального криоглобулинемического васкулита, гранулематоза Вегенера [Е.Н.Семенкова и О.Г.Кривошеев, 1995; R.A.Luqmani et al.,1996]. Однако, по данным L.Guillevin и соавт. (1992), частота обострений и 7-летняя выживаемость у больных УП и синдромом Чарга — Стросса, получавших ГК изолированно или в сочетании с процедурами плазмафереза, были

Таблица 6.6

Рекомендации по применению плазмафереза

1. Следует удалять не менее 40 мл/кг/сутки плазмы 3 раза в неделю в течение 3 недель или 60 мл/кг/сутки в течение 6 дней.
2. Во всех случаях, за исключением тромботической тромбоцитопенической пурпуры, для замещения потери жидкости следует использовать 4 — 5%-ный раствор альбумина.
3. Следует сочетать плазмаферез с интенсивной глюкокортикоидной и цитотоксической терапией. В день проведения процедуры плазмафереза прием ГК и цитотоксиков следует осуществлять после нее.

одинаковы. По мнению авторов, показанием к применению плазмафереза при системных васкулитах является острое, прогрессирующее течение заболевания, проявляющееся быстропрогрессирующим нефритом и тяжелым васкулитом.

Сообщается об эффективности повторных процедур малообъемного (750 — 1000 мл/сутки) плазмафереза при артериите Такаясу [T.Zhdanova et al., 1995].

Общая частота осложнений при проведении плазмафереза колеблется от 4,5 до 25%. Наиболее часто встречаются кардиогенный шок, анафилактические и цитратные реакции. При корректном проведении процедур плазмафереза инфекционные осложнения встречаются крайне редко [M.A.Pohl et al.,1991]. Возможно развитие синдрома «рикошета» (удаление аутоантител стимулирует их синтез), который особенно часто наблюдается у больных с активным воспалительным процессом [R.H.W.M.Derksen et al.,1984].

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ВАСКУЛИТОВ

В настоящее время благодаря внедрению в клиническую практику глюкокортикоидной и цитотоксической терапии, в первую очередь ЦФ, прогноз у больных системными некротизирующими васкулитами существенно улучшился.

Как отмечалось выше, с применением для лечения этих заболеваний ГК пятилетняя выживаемость больных увеличилась с 10 до 55%, а при их сочетании с азатиоприном и ЦФ — она возрасла до 80% и более [A.Fauci et al.,1978; 1979; E.Leib et al.,1979; D.G.I.Scott & P.A.Bacon,1984].

Показано, что при отсутствии лечения средняя выживаемость больных с гранулематозом Вегенера составляет не более 5 месяцев. Назначение только ГК увеличивает продолжительность жизни до 12 месяцев. При использовании преднизолона и постоянных низких доз ЦФ per os в течение первых пяти лет умирает только 20% больных [Е.Н.Семенкова, 1988; A.S.Fauci et al., 1983; G.S.Hoffman, 1996]. Подобная закономерность прослеживается и при УП. Так, по данным P.A.Bacon (1996), при этом заболевании использование азатиоприна в сочетании с глюкокортикостероидами дает пятилетнюю выживаемость в 80%, а только ГК — в 53% случаев.

M.Gordon и соавт.(1993) проанализировали данные о результатах лечения васкулитов в прециклофосфамидную эру и в настоящее время, когда стали использовать ЦФ. В первой груп-

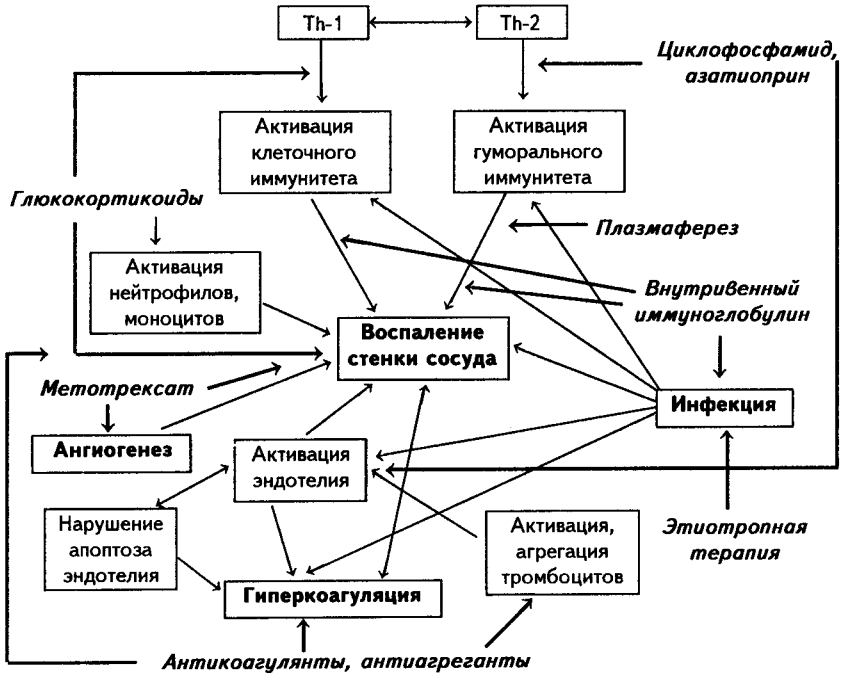


Рис. 6.4. Основные механизмы действия лекарственных препаратов при васкулитах

пе 10-летняя летальность составила 53%, во второй — она колебалась от 25 до 45% при васкулитах с вовлечением почек и практически отсутствовала у больных без почечной патологии.

Расшифровка иммунопатологических механизмов васкулитов позволяет дать патогенетическое обоснование общепринятых методов фармакотерапии этих заболеваний (рис. 6.4).

Монотерапия ГК является основным методом лечения ГКА, реже артериита Такаясу, а также некоторых некротизирующих васкулитов с локальным поражением сосудов и отсутствием признаков прогрессирования заболевания. Механизмы их иммуномодулирующей и противовоспалительной активности связаны с преимущественным подавлением синтеза цитокинов, продуцирующихся Th1 Т-лимфоцитами (ИЛ-2, ИФ-γ), и «провоспалительных» цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1, -6, -8 и ГМ КСФ). Можно полагать, что при ГК-чувствительных формах системных васкулитов преобладают патогенетические механизмы, свя-

занные с активацией именно Th1-типа иммунного ответа, хорошо поддающиеся лечению преднизолоном.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о низкой эффективности монотерапии ГК при системных некротизирующих васкулитах (гранулематоз Вегенера, МПА), характеризующихся тяжелым, быстропрогрессирующим поражением сосудов мелкого калибра. В этих случаях проводится комбинированная терапия ГК и ЦФ. По-видимому, в основе патогенеза тяжелых форм некротизирующих васкулитов лежит генерализованная активация Th1- и Th2- типов иммунного ответа. Патогенетическим обоснованием эффективности ЦФ при них является то, что этот препарат, в отличие от преднизолона, в большей степени ингибирует иммунные реакции Th2-, чем Th1- типа.

В большинстве схем лечения больных с некротизирующими васкулитами индукция ремиссии достигается применением ГК и ЦФ, включая пульс-терапию ими. По мнению большинства авторов, только такая терапия позволяет реально улучшить прогноз заболевания, и в настоящее время имеется тенденция к более раннему назначению этих групп препаратов [С.К.Соловьев и соавт.,1985; Е.Н.Семенкова, 1988; 1995; Г.А.Лыскина и соавт.,1994; Е.Л.Насонов и соавт.,1998; G.Karanikolas et al.,1994; R.A.Luqmani et al.,1996; C.M.Lockwood,1996; C.Savage et al., 1997]. Возможная схема лечения больных васкулитами представлена в таблице 6.7.

Таблица 6.7

Схема назначения высоких доз циклофосфана и метилпреднизолона в виде пульс-терапии для лечения системных васкулитов
(R.A.Luqmani et al., 1996)

	Циклофосфан 15 мг/кг/сутки (максимально 1000 мг в/в)	Преднизолон 10 мг/кг/сутки (максимально 1000 мг в/в)
Курсы пульс-терапии на 0,2,4,7,10,13,17,21,25,30,35,40,46 и 52-й неделе		
Креатинин крови (мкмоль/л)		
< 150	15 мг/кг	10 мг/кг
150 — 250	10 мг/кг	10 мг/кг
251 — 500	7,5 мг/кг	10 мг/кг
> 500	5 мг/кг	10 мг/кг
Поражение костного мозга	Прекратить введение, после нормализации показателей уменьшить дозу на 25%	10 мг/кг
Возраст > 70 лет	10 мг/кг	10 мг/кг

Назначение ГК в сочетании с азатиоприном и МТ также позволяет добиться большего клинического эффекта, чем изолированное применение этих препаратов.

Некоторые исследователи не видят особых различий в результатах лечения васкулитов при назначении комбинированной терапии ГК и ЦФ в сравнении с ГК и азатиоприном [Е.Н.Семенкова,1988]. Однако большинство авторов предпочитают в начале лечения использовать ЦФ, а азатиоприн применяют как препарат второго ряда при достижении ремиссии.

У некоторых больных гранулематозом Вегенера назначение ГК и МТ рассматривается как альтернатива классической терапии, но эти препараты обычно применяют у пациентов без тяжёлого поражения лёгких и почек или при непереносимости циклофосфамида.

Как уже говорилось, ГКА хорошо контролируется ГК. При этом заболевании ЦФ обычно назначают дополнительно, в виде пульс-терапии при офтальмологических нарушениях. При ГКА не доказано преимущество комбинированной терапии ГК и МТ над изолированным применением преднизолона.

У большинства больных артериитом Такаясу наблюдается положительная динамика при монотерапии ГК. Однако часть из них стероидорезистентна. В этих случаях, как правило, к преднизолону добавляют метотрексат или проводят пульс-терапию ГК и ЦФ [Е.Н.Семенкова,1988; G.C.Liang et al., 1989; G.S.Hoffman et al., 1994; P.A.Bacon,1996]. Применение пульс-терапии при этом васкулите позволяет быстро подавить иммунное воспаление [А.В.Покровский и соавт.,1990; А.А.Баранов и соавт.,1996].

Применение ГК и ЦФ per os или в виде пульс-терапии также показано при ОТА, особенно при быстропрогрессирующем течении заболевания, до развития полной облитерации магистральных артерий нижних или верхних конечностей.

В ряде случаев введение преднизолона и ЦФ комбинируют с процедурами плазмафереза. Полагают, что такая тактика предпочтительнее для ведения больных с эссенциальным криоглобулинемичеким васкулитом при наличии у них прогрессирующего поражения почек и полинейропатии [D.Geltner, 1988]. Она также используется при фульминантном течении васкулита, сопровождающемся нарушением функции жизненно важных органов [C.M.Lockwood,1996; C.Savage et al., 1997]. Сочетанное лечение ГК и малообъемным плазмаферезом проводят и при артериите Такаясу [T.Zhdanova et al.,1995].

При УП, ассоциированном с вирусом гепатита В, как у взрослых, так и у детей показано назначение противовирусных препа-

ратов и преднизолона в средних дозах в сочетании с повторными процедурами плазмафереза [Г.А.Лыскина и соавт.,1994; Е.Н.Семенкова и О.Г.Кривошеев,1995; L.Guillevin et al., 1992]. Однако, по данным проспективного рандомизированного исследования, применение плазмафереза у больных УП и синдромом Чарга — Стросса, имеющих факторы неблагоприятного прогноза, не повышает пятилетнюю выживаемость пациентов, по сравнению со стандартной терапией ГК и цитотоксиками [L.Guillevin et al., 1995].

В настоящее время разработана схема, получившая название «пульс-синхронизация», которая, как полагают, способствует увеличению эффективности цитотоксической терапии [H.H.Euler & J.O.Schroeder,1992; H.H.Euler et al.,1994]. Суть этого метода заключается в отмене на четыре недели поддерживающей терапии ГК и цитотоксическими препаратами, что вызывает стимуляцию пролиферации лимфоидных клеток и развитие синдрома «рикошета». Последний купируется тремя циклами интенсивного плазмафереза и высокими дозами ЦФ. Предполагается, что такое лечение позволяет добиться более эффективной элиминации патологических клонов клеток, синтезирующих аутоантитела.

С.К.Соловьёв и В.А.Насонова (1997) сформулировали принципы применения синхронной интенсивной терапии с последовательным назначением экстракорпоральных процедур — плазмафереза или гемосорбции — и ударных доз метилпреднизолона и ЦФ для лечения СКВ. Аналогичная схема используется и педиатрами при острых и молниеносных формах УП [Г.А.Лыскина и соавт., 1994]. Однако для других форм васкулитов «пульс-синхронизация» еще не разработана.

За последнее время большую роль в терапии васкулитов отводят ВВИГ. Последний, как известно, является препаратом выбора для лечения болезни Кавасаки. В комбинации с ГК он с успехом применяется при гранулематозе Вегенера, МПА и некоторых других васкулитах.

Большие надежды возлагают на использование ЦсА, который хорошо зарекомендовал себя при лечении поражения глаз при болезни Бехчета.

Большинство авторов в комплексную терапию васкулитов рекомендуют включать препараты, влияющие на реологические свойства крови (гепарин, фраксипарин), дезагреганты (пентоксифиллин, тиклид, аспирин), препараты простагландина E_1 (вазапростан) и простациклина (илопрост), а также периферические вазодилататоры. Некоторые из них, наряду со своими ос-

новными фармакологическими свойствами, обладают противовоспалительным эффектом.

Однако, несмотря на успехи, достигнутые в лечении системных васкулитов, добиться ремиссии удается не у всех пациентов. Так, по данным R.A.Luqmani и соавт. (1994), при гранулематозе Вегенера на фоне агрессивной терапии ЦФ, ГК и плазмаферезом у 39% больных наблюдаются обострения заболевания, а пятилетняя выживаемость не превышает 70%. Все это диктует необходимость разработки более эффективных схем ведения больных васкулитами, внедрения новых лекарственных препаратов.

Важной составляющей терапии васкулитов является профилактика развития инфекций и поражения желудочно-кишечного тракта, тем более что в последнее время инфекционные осложнения выходят на первый план в структуре смертности при васкулитах [J.D.Bradley et al.,1989].

Кроме того, учитывая увеличение продолжительности жизни больных васкулитами и возможности развития у них раннего атеросклероза, сердечно-сосудистых катастроф, необходимо в целях профилактики назначать лекарственные вещества, обладающие противовоспалительным, антитромботическим и гиполипидемическим действием (плаквенил, делагил, аспирин, пентоксифиллин).

ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Пентоксифиллин (трентал, ралофект)

Пентоксифиллин — ингибитор ксантиновой фосфодиестеразы, который улучшает доставку кислорода к тканям при периферических сосудистых заболеваниях человека.

Этот препарат широко применяется для лечения системных васкулитов, особенно при вазоспастическом и ишемическом синдромах, поражениях кожи и почек [Е.Н.Семенкова и О.Г.Кривошеев,1995; M.J.Calderon et al.,1993; T.Matsubara et al.,1994].

В настоящее время получены клинические и экспериментальные факты, свидетельствующие о его противовоспалительном и иммуномодулирующем эффекте [J.-M.Anaya & L.R.Espinoza,1995].

В опытах in vitro было показано, что пентоксифиллин подавляет индуцированное ФНО-α прилипание нейтрофилов к ЭК,

их фагоцитарную активность и образование супероксидных кислородных радикалов [H.Bessler et al., 1986; D.Hammerschmidt et al., 1988; G.Sullivan et al., 1988 M.Currie et al., 1990; P.Roberts et al., 1993]. Кроме того, этот препарат ингибирует синтез ФНО-α моноцитами, не влияя на продукцию ИЛ-6, снижает их фагоцитарную активность и синтез ими супероксидных радикалов [H.Besler et al., 1986; A.Waage et al., 1990; L.Schandene et al., 1992]. Установлено, что пентоксифиллин существенно подавляет пролиферативный ответ Т-лимфоцитов при стимуляции их митогенами, ингибирует экспрессию ИЛ-2Р на мембране активированных Т-лимфоцитов, синтез ФНО-α Th1-лимфоцитами и естественную киллерную активность [L.Schandene et al., 1992; K.Rao et al., 1991; J.Singer et al., 1992; L.Rosenthal et al., 1992; H.Tigl et al., 1993; W.Reed et al.,1992; S.Nataf et al.,1993]. Кроме того, он уменьшает индуцированную суперантигеном стафилококка пролиферацию и образование антителопродуцирующих клеток мышиной селезенки [L.Rosenthal et al., 1992]. Предполагается, что метаболиты пентоксифиллина более активны, чем нативный препарат [J.Singer et al., 1992].

Противовоспалительное действие пентоксифиллина подтверждено и в исследованиях in vivo, где его основным эффектом также является подавление синтеза ФНО-α мононуклеарными клетками [P.Zabel et al., 1993; H.Harada et al., 1989; D.Van Leenen et al., 1993]. Введение пентоксифиллина снижает интенсивность ФНО-α-зависимых токсических реакций, иногда возникающих на фоне лечения моноклональными антителами к Т-лимфоцитам [G.Leimenstoll et al., 1993; F.Vincenti et al.,1993; M.Alegre et al., 1991].

Другими важными аспектами пентоксифиллина, имеющими отношение к фармакотерапии системных васкулитов, являются снижение нефротоксичности и потенцирование эффекта ЦсА, а также усиление противовоспалительного действия метотрексата [G.Berkenboom et al., 1991; M.Carrier et al., 1993].

В целом эти данные позволяют рассматривать назначение пентоксифиллина как важное дополнение к терапии ГК и ЦФ васкулитов. Более того, А.В.Мазурин и соавт.(1996) рассматривают его как базисный препарат для лечения геморрагического васкулита.

Лечение пентоксифиллином обычно начинают с внутривенных капельных инфузий по 200 — 300 мг/сутки в 200 мл физиологического раствора. Курс лечения состоит из 10 — 15 инъекций. Непосредственно после окончания инфузионной терапии переходят на пероральный приём препарата по 600 — 800 мг/сутки в течение 30 — 40 дней с последующим сниже-

нием дозы до 200 — 300 мг/сутки и ее приемом в течение длительного времени (6 — 12 месяцев).

Нередко внутривенное введение пентоксифиллина сочетают с реополиглюкином, который снижает вязкость крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, а также обладает антитромботическим эффектом.

Е.Н.Семенкова и О.Г.Кривошеев (1995) при геморрагическом васкулите считают наиболее эффективным использование пентоксифиллина в дозе 1000 — 1200 мг/сутки в сочетании с дапсоном (100 — 200 мг/сутки).

Циклоспорин А

Циклоспорин — нейтральный, липофильный, циклический эндекапептид. Он впервые был выделен в 1970 году из двух штаммов грибков — Tolypocladium inflatum Gams и Cylindrocarpon lucidium — в процессе разработки новых противогрибковых препаратов. При изучении биологических свойств веществ, которые синтезировались этими грибками, было установлено, что некоторые из них, обозначенные как циклоспорины А, С и G, обладают не противогрибковой, а иммунологической активностью.

К 1976 году были накоплены многочисленные экспериментальные данные, свидетельствующие о выраженных специфических иммуносупрессивных эффектах циклоспорина А (ЦсА), что позволило в 1978 году применить его в трансплантологии, а затем и при заболеваниях, развитие которых связано с нарушениями в системе иммунитета [B.D.Kahan,1989]. В настоящее время ЦсА выпускается фирмой «Novartis» под названием сандиммун и сандиммун-неорал.

Основными клетками-мишенями для ЦсА являются CD4+ Т-лимфоциты, активация которых лежит в основе иммунного ответа. Он селективно блокирует ранние этапы кальцийзависимой Т-клеточной активации, опосредуемой ТКР комплексом, и тем самым прерывает процесс трансдукции активационного сигнала, не влияя на более поздние этапы дифференцировки клеток. ЦсА подавляет синтез ИЛ-2. Кроме того, ЦсА ингибирует экспрессию протоонкогенов (c-myc, srs), принимающих участие в ранней активации Т-лимфоцитов, и транскрипцию информационной РНК некоторых цитокинов — ИЛ-3, ИЛ-4 и ИФ-γ.

Важная точка приложения ЦсА — частичное блокирование экспрессии мембранных ИЛ-2Р на Т-лимфоцитах. Все это вместе взятое приводит к замедлению пролиферации CD4+ Т-лим-

фоцитов, опосредуемому паракринными и аутокринными эффектами этих цитокинов. Подавление синтеза цитокинов активированными CD4+ Т-лимфоцитами в свою очередь ведет к супрессии цитокинзависимой пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов и оказывает опосредованное влияние на функциональную активность других клеток иммунной системы, принимающих участие в реализации ее функциональной активности: В-лимфоцитов, макрофагов и других антигенпрезентирующих клеток, тучных клеток, эозинофилов, естественных киллеров [A.Thompson & J.Duncan,1989]. Установлено, что ЦсА может напрямую ингибировать активацию В-лимфоцитов, хемотаксис мононуклеарных фагоцитов, выработку ФНО-α и в меньшей степени ИЛ-1 и, наконец, он способен подавлять экспрессию антигенов класса II ГКГ на мембранах антигенпредставляющих клеток [A.W.Thompson,1992].

Наряду с иммуносупрессивной активностью, ЦсА в фармакологических концентрациях проявляет определенные противовоспалительные эффекты, ингибируя высвобождение гистамина, триптазы и синтез лейкотриенов базофилами и тучными клетками [G.Marone et al.,1996].

В начале лечения ЦсА назначают в дозе 2 — 3 мг/кг/сутки в 1 или 2 приема в течение 4—8 недель. При неэффективности препарата его дозу постепенно увеличивают на 0,5 — 1,0 мг/кг/сутки до максимальной — 5 мг/кг/сутки. При стабилизации процесса в течение 3 месяцев рекомендуется очень медленное ее снижение (по 0,5 мг/кг за 1 месяц) до минимально эффективной. При отсутствии эффекта в течение 6 месяцев на фоне приема оптимально переносимой дозы препарата продолжение лечения нецелесообразно.

В процессе лечения особое внимание следует уделить динамике уровня креатинина в сыворотке, увеличение которого более чем на 30% от исходного диктует необходимость немедленного уменьшения дозы ЦсА. Препарат не следует назначать больным с нарушенной функцией почек, тяжелой артериальной гипертензией, инфекционными заболеваниями и злокачественными новообразованиями.

По сравнению с другими иммуносупрессивными препаратами ЦсА в целом дает меньше как ранних, так и отдаленных побочных эффектов, в первую очередь — инфекционнных осложнений и злокачественных новообразований [P.T.Kurki, 1992]. Частота инфекций у больных, длительно леченных ЦсА, не отличается от таковой в группе пациентов, получавших плацебо. Среди 3700 больных различными аутоиммунными заболеваниями, получавших ЦсА, развитие лимфом описано в пяти

случаях, в четырех из них, вероятно, не связанное с этим препаратом.

В то же время на фоне лечения ЦсА наблюдается развитие некоторых специфических осложнений, наиболее тяжелым из которых является поражение почек.

ЦсА вызывает так называемую функциональную нефротоксичность, приводящую к увеличению концентрации креатинина и мочевины. Она связана с вазоконстрикцией афферентных артериол клубочков, ведущей к снижению почечного кровотока, и четко коррелирует с дозой препарата, но обычно не сопровождается явными морфологическими нарушениями.

У 5 — 15% больных ЦсА вызывает зависимое от дозы повышение диастолического артериального давления в среднем на 2 — 3 мм рт.ст. при дозе 2,5 мг/кг/сутки и на 5 мм рт.ст. при — 5 мг/кг/сутки. После отмены препарата артериальное давление, как правило, быстро нормализуется. Препаратами выбора при лечении артериальной гипертензии, вызванной ЦсА, являются антагонисты кальция, такие, как нифедипин или исрадипин, которые, в отличие от дилтиазема и верапамила, существенно не влияют на его фармакокинетику.

К другим побочным реакциям относят гипертрихоз, гиперплазию слизистой полости рта, парестезии, тремор, желудочно-кишечные расстройства, умеренную гипербилирубинемию, анемию. Обычно они развиваются через несколько дней после начала лечения ЦсА и затем исчезают, несмотря на его продолжение.

Случаи применения ЦсА для лечения системных васкулитов пока ограничены лишь теми, когда неэффективны другие виды терапии [D.Wendling et al., 1985; J.C.Borleffs et al., 1987; F.Gremmel et al., 1988; R.Numo,1993].

Однако, по данным K.Masuda и соавт.(1989), ЦсА в начальной дозе 5 мг/кг/день с последующим снижением до 2 мг/кг/день эффективнее колхицина в отношении подавления прогрессирования увеита при болезни Бехчета. A.I.Binder и соавт.(1987) применили ЦсА для лечения увеита у 12 больных болезнью Бехчета. Во всех случаях зарегистрирован благоприятный эффект в отношении признаков воспаления глаз и системных проявлений, однако отмена препарата сопровождалась обострением болезни. У большинства пациентов развились побочные реакции, однако это, вероятно, было связано с тем, что в исследовании использовались дозы препарата более высокие (10 мг/кг/сутки), чем принято в настоящее время. Полагают, что при синдроме Бехчета у больных с активным увеитом ЦсА в дозе 2,5 мг/кг/сутки более эффективен, чем пульс-терапия ЦФ [S.H.Assaad-khalil, 1991; Y.Ozyazgan et al., 1991].

Имеются сообщения об успешном применении ЦсА (5 мг/кг/сутки) в сочетании с ГК у двух больных гранулематозом Вегенера [F.Gremmel et al.,1988]. Следует подчеркнуть, что оба пациента не реагировали на лечение высокими дозами ЦФ и у обоих были признаки почечной недостаточности. N.Harley и B.Ihle (1990) при этом васкулите также отметили положительный эффект от назначения ЦсА.

Создается впечатление, что ЦсА в ряде случаев может быть альтернативой ЦФ, который, хотя и обладает высокой клинической эффективностью при гранулематозе Вегенера, нередко вызывает инфекционные осложнения. Необходимо обратить внимание на то, что в основе развития некоторых характерных морфологических нарушений при этом заболевании, в частности гранулем, лежат иммунные реакции, связанные с активацией CD4+Т-лимфоцитов и нейтрофилов, что также подтверждает патогенетическую обоснованность применения ЦсА при этой форме васкулита.

Имеется наблюдение успешного лечения некротизирующего ревматоидного васкулита этим препаратом в дозе 4 мг/кг/сутки на фоне применения преднизолона в комбинации с вазапростаном в течение 16 недель [P.Peichl et al., 1995].

В ряде работ отмечается положительный эффект от назначения ЦсА при рецидивирующем полихондрите [K.Svenson et al.,1984; R.Priori et al.,1993], синдроме Вебера — Крисчена и гангренозной пиодермии [R.Curkey et al.,1985; M.L.Magid et al.,1989; G.Elgart et al.,1991; J.Hughes et al.,1994].

Аминохинолиновые препараты

В клинической практике наиболее часто используют два синтетических 4-аминохинолиновых аналога: хлорохин дифосфат (делагил) и гидроксихлорохин сульфат (плаквенил). Эти вещества имеют сходную структуру и отличаются заменой этиловой группы в боковой цепи молекулы хлорохина на гидроксиэтиловую группу в молекуле гидроксихлорохина. Полагают, что оба препарата обладают примерно одинаковой клинической эффективностью, однако, по данным токсикологических исследований, хлорохин примерно в 2 — 3 раза токсичнее, чем гидроксихлорохин.

Эти препараты редко используются для лечения васкулитов. Они не относятся к препаратам первого ряда. Однако многочисленные противовоспалительные эффекты делагила и гидроксихлорохина позволяют рекомендовать их к включению в комбинированную терапию васкулитов (табл. 6.8).

Таблица 6.8

Основные эффекты антималярийных препаратов in vitro

Подавление процессинга и презентации антигенов
Ингибиция пролиферативного ответа лимфоцитов при стимуляции их митогенами, подавление активности естественных киллерных клеток
Подавление спонтанной и ИФ-γ -индуцированной активности ЕК-клеток
Подавление синтеза ИЛ-1, ФНО-α макрофагами
Подавление экспрессии ИЛ-2Р
Посттранскрипционная блокада синтеза ИЛ-1 моноцитами и ИЛ-6 моноцитами и Т-клетками
Подавление синтеза ИФ-γ активированными Т-лимфоцитами
Индукция апоптоза ЭК и лимфоцитов

В недавних исследованиях было показано, что гидроксихлорохин обладает определенной антивирусной активностью [W.Tsai et al., 1990; K.Sperber et al.,1993].

Аминохинолиновые препараты подавляют агрегацию и адгезию тромбоцитов, снижают вязкость крови и уменьшают размер тромба [M.Petri, 1996]. У больных СКВ, леченных гидроксихлорохином, частота тромбоэмболий значительно ниже, чем у пациентов, которые не принимали этот препарат [D.J.Walace,1987]. Выявлен профилактический эффект гидроксихлорохина в отношении развития тромботических осложнений у больных СКВ с АФС [D.J.Wallace et al.,1993; M.Petri et al.,1994].

Антималярийные препараты обладают гиполипидемическим действием in vitro и in vivo [D.Wallace et al.,1993; H.M.Belmont et al.,1995]. M.Petri и соавт.(1994) на основании регрессионного анализа результатов обследования 264 больных СКВ установили, что лечение гидроксихлорохином позволяет нивелировать гиперлипидемическое действие длительного приема 10 мг преднизолона.

Эти данные свидетельствуют о том, что, аминохинолиновые препараты следует включать в комбинированную терапию больных васкулитами с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений и, вероятно, длительно получающих ГК.

Обычно суточная доза гидроксихлорохина составляет 400 мг (6,5 мг/кг), а хлорохина — 250 мг (4,0 мг/кг). Препараты хорошо переносятся. Частым осложнением, приводящим к прерыванию лечения, является кожная сыпь, которая возникает с одинаковой частотой как на фоне гидроксихлорохина, так и хлорохина. Наиболее грозным побочным эффектом аминохинолиновых препаратов является поражение глаз. К симптомам,

характерным для антималярийной ретинопатии, относятся центральная скотома, сужение периферических полей зрения, позднее общее ухудшение зрения. Необходимо подчеркнуть, что гидроксихлорохин реже вызывает ретинопатию, чем хлорохин, причем в подавляющем большинстве случаев больные получали дозы препаратов, значительно более высокие, чем рекомендуемые.

Аспирин

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) является одним из основных фармакологических средств, применяющихся для терапии различных состояний с повышенной агрегацией тромбоцитов. После однократного его приема значительный дезагрегирующий эффект на тромбоциты длится в течение 4 — 7 дней. Он обусловлен блокадой аспирином циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты и более выражен в тромбоцитах, чем в эндотелии сосудов. Синтез простациклина эндотелиальными клетками, ингибирующийся аспирином, восстанавливается гораздо быстрее, чем продукция тромбоксана A_2. Применение аспирина при васкулитах связано со следующими его механизмами:

- дезагрегирующим действием на тромбоциты в результате подавления низкими (<100 мг/сутки) дозами этого препарата тромбоцитарной циклооксигеназы-1;
- противовоспалительным действием в результате ингибиции ИЛ-1-зависимой экспрессии циклооксигеназы-2 в культуре эндотелиальных клеток;
- иммуномодулирующим действием (?) через стимуляцию синтеза ИЛ-3.

В настоящее время при васкулитах этот препарат в дозе 3 — 5 мг/кг/сутки в сочетании с ВВИГ назначают в острую стадию болезни Кавасаки для профилактики тромбоза коронарных артерий. При этом заболевании монотерапия аспирином как в высоких, так и в низких дозах не предотвращает прогрессирования поражения артерий.

Низкие дозы аспирина широко применяют для профилактики тромбозов при АФС.

Дипиридамол

Воздействие дипиридамола (курантила) на агрегацию тромбоцитов обусловлено несколькими механизмами. При его приеме происходит увеличение в тромбоцитах ц-АМФ, фосфориляция рецепторного белка с повышением связывания Ca^{++}. При этом наблюдается уменьшение агрегационной и адгезивной способности этих клеток. Увеличение под влиянием дипиридамола поступления в клетку аденозина сопровождается повышением выработки эндотелием сосудов эйкозаноидов, включая простациклин.

Дипиридамол наиболее часто применяется в сочетании с аспирином, для увеличения эффекта последнего. Обычно дозировка препарата составляет 200 — 400 мг/сутки. Длительное применение дипиридамола в дозе 5 мг/кг/сутки показано при стенозе коронарных артерий при болезни Кавасаки.

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при приеме данного препарата — головные боли, головокружение, тошнота.

Тиклопидин (тиклид)

Тиклопидин (Sanofi) является дезагрегирующим препаратом. Его эффект обусловлен ингибицией АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, зависит от дозы препарата и наступает через 24 — 48 часов после его приема per os.

Среди побочных эффектов тиклопидина выделяют диарею, аллергические кожные реакции и нейтропению, которая считается наиболее неблагоприятным осложнением от терапии этим препаратом. Она встречается у 0,9% больных [W.K.Hass et al., 1989].

Средняя доза тиклопидина составляет 500 мг/сутки. Он применяется в лечении геморрагического васкулита [Н.П.Шилкина и соавт.,1998] и болезни Кавасаки.

Гепарин

При некоторых формах васкулитов коррекция нарушений микроциркуляции достигается назначением гепарина. Этот препарат особенно показан при геморрагическом васкулите. Его

вводят в дозе 15000 — 20000 ЕД в сутки подкожно в течение трех недель при кожной пурпуре и не менее 4 — 6 недель при нефрите. При низком уровне антитромбина III гепарин назначают в сочетании со свежезамороженной или нативной плазмой.

В последнее время в терапии васкулитов используют фраксипарин (Sanofi) и другие низкомолекулярные гепарины.

Простациклин

M.Weber и H.Gerber (1994) при УП после введения стабильного аналога простагландина I_2 — илопроста — отмечали полное исчезновение дигитальных некрозов малых размеров без последующих дефектов мягких тканей.

Вазапростан (альпростадил, простагландин E_1)

Вазапростан (Schwarz Pharma) — препарат, обладающий многочисленными биологическими свойствами. Он регулирует и модифицирует процессы синтеза других гормонов и медиаторов. Существует несколько механизмов действия вазапростана:

- усиление кровотока путем прямого расширения кровеносных сосудов;
- активация фибринолиза через стимуляцию синтеза тканевого активатора плазминогена;
- блокада активации тромбоцитов, вызываемой АДФ, тромбином или коллагеном, посредством уменьшения в них количества ионов свободного кальция;
- подавление агрегации тромбоцитов и их адгезии к субэндотелию, уменьшение выброса из них β-тромбоглобулина, серотонина и АДФ, торможение синтеза тромбоксана;
- подавление активации нейтрофилов, высвобождения ими супероксидных ионов, лейкотриена B_4; торможение агрегации нейтрофилов, уменьшение их адгезии к эндотелию;
- повышение способности эритроцитов к изменению своей формы, уменьшение агрегации эритроцитов;

- восстановление нормального метаболизма в ишемизированных тканях путем улучшения утилизации кислорода и глюкозы (переход от анаэробного к аэробному клеточному дыханию);
- подавление митотической активности и пролиферации клеток гладкой мускулатуры.

Препарат вводится внутривенно или внутриартериально. При внутривенном введении его дозировка составляет 60 — 80 мкг/сутки, а при внутриартериальном — 20 мкг/сутки. Курс лечения длится не менее трех недель.

В настоящее время вазапростан широко применяется для лечения критических степеней ишемии при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и диабетической ангиопатии. Имеются данные о его использовании в терапии ОТА [А.В.Покровский, А.В.Чупин 1993; A.Pokrovsky et al.,1994]. При васкулитах его введение, по-видимому, необходимо сочетать с назначением ГК или ЦФ.

Энзимные препараты

В последнее время для лечения сосудистых заболеваний используют препараты, которые являются комбинацией ферментов растительного и животного происхождения. К ним относятся вобэнзим, флогензим, мульсал (Mucos Pharma). Имеются данные о том, что они снижают вязкость крови, ускоряют фибринолиз, повышают деформируемость эритроцитов, подавляют агрегацию их и тромбоцитов, ингибируют выработку ИЛ-1 и ФНО-α, а также экспрессию на лейкоцитах и ЭК молекул адгезии. Обнаружен их иммуномодулирующий эффект на субпопуляции Т-лимфоцитов, проявляющийся в нормализации существующего дисбаланса этих клеток в организме человека. Однако при системных васкулитах эти препараты следует назначать в комбинации с ГК и ЦФ.

Периферические вазодилататоры

Для уменьшения вазоконстрикции при васкулитах используются периферические вазодилататоры и блокаторы медленных кальциевых каналов типа коринфара (нифедипина) и их аналогов [А.Н.Лужинский,1991]. Препарат применяется по 10 мг 3 —

4 раза в день, при наличии артериальной гипертензии доза увеличивается до 60 — 80 мг. Показаниями для назначения коринфара служат: вазоспастический и ишемический синдромы, артериальная и вазоренальная гипертензия, бронхоспастический синдром, коронарная патология, начальная стадия сердечной недостаточности. На фоне применения препарата отмечается значительное уменьшение выраженности вазоспастического синдрома, ускоряется заживление трофических язв. Для усиления эффекта эти препараты комбинируются с дезагрегантами.

При синдроме перемежающейся хромоты применяют антагонист серотониновых рецепторов 2-го типа нафтидрофурил [А.Л.Комаров и соавт.,1996] и перитол [А.В.Аршинов,1992].

Сульфаметоксазол/триметоприм

Сульфаметоксазол/триметоприм — комбинированный препарат, содержащий два действующих вещества — сульфаниламид (сульфаметоксазол) и производное диаминопиримидина — триметоприм. Сочетание двух препаратов, оказывающих бактериостатическое действие, обеспечивает бактерицидную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Сульфаметоксазол нарушает биосинтез дигидрофолиевой кислоты, а триметоприм блокирует ее восстановление. Имеются данные и об иммуносупрессивной активности этого препарата, подавлении им функциональной активности нейтрофилов [R.Anderson et al.,1988; D.E.Roberts & J.G.Curd,1990].

Имеются сообщения об использовании сульфаметоксазола/триметоприма в дозе 160/800 мг 2 раза в день для лечения гранулематоза Вегенера [R.A.De Remee, 1985;1988; J.A.Axelson et al., 1987]. Препарат обычно назначается при ограниченных формах этого заболевания, а также в период индукции ремиссии для профилактики инфекционных осложнений [E.Reinhold-Keller et al., 1993; F.Ognibene et al., 1995; B.Godeau et al.,1995; C.G.M.Kallenberg,1996].

Дапсон

Е.Н.Семенкова и О.Г.Кривошеев (1995) считают наиболее эффективным использование препарата сульфонового ряда дапсона в дозе 100 — 200 мг/сутки длительно в сочетании с пентоксифиллином для лечения геморрагического васкулита.

Колхицин

Колхицин — алкалоид, выделенный из семян и корнеплодов Colchicum autamnale, принадлежащего к семейству Liliaceae. Препарат подавляет подвижность и хемотаксис нейтрофилов, их прилипание к эндотелию и диапедез в зону воспаления. Эти эффекты опосредованы через ингибицию экспрессии на мембране лейкоцитов и ЭК молекул адгезии (L-селектина, ICAM-1, E-селектина). Колхицин препятствует высвобождению гистамина из тучных клеток, синтез ими хемотаксических факторов, в том числе лейкотриена B_4.

При болезни Бехчета назначение колхицина (0,5 — 1,5 мг/сутки) уменьшает частоту и тяжесть обострений заболевания и его прогрессирование [E.Aktulga et al.,1980].

Противовирусные препараты

Как уже отмечалось, при некоторых формах васкулитов (УП, эссенциальная криоглобулинемическая пурпура) важное значение в патогенезе имеет инфекция вирусами гепатита В и С. При наличии маркеров репликации этих вирусов показано назначение препаратов интерферона (реальдерон, рекомбинантный генно-инженерный ИФ-α) в сочетании с ГК и плазмаферезом [Е.Н.Семенкова, О.Г.Кривошеев, 1995; G.Vaz Patto et al., 1995; L.Gillevin & F.Lhote,1996]. В отдельных клинических наблюдениях описаны положительные результаты лечения ИФ-α язвенного поражения слизистой полости рта при болезни Бехчета [V.Hamuryudan et al.,1990] и глазных проявлений заболевания [J.M.Durand et al.,1993].

Механизм действия ИФ-α при васкулитах связывают: со снижением синтеза ИЛ-1, эйкозаноидов активированными моноцитами/макрофагами, ингибицией их миграции, десентизацией С5а-рецепторов, а также подавлением ИЛ-4-зависимой пролиферации В-лимфоцитов.

Иммунотерапия

При васкулитах иммунотерапевтические методы лечения должны быть в первую очередь направлены на раннее селективное

подавление активации Т-лимфоцитов, макрофагов и ЭК, снижение синтеза или инактивацию провоспалительных цитокинов. Частично эти задачи решаются назначением ГК, цитостатиков, ВВИГ и плазмафереза. Однако в настоящее время разрабатываются новые подходы к иммунотерапии этих заболеваний. Они связаны с использованием моноклональных антител к широкому спектру мембранных антигенов мононуклеарных клеток и эндотелия, цитокинам, естественным лигандам цитокиновых рецепторов и растворимых антагонистов цитокинов или химических веществ, обладающих иммуномодулирующей активностью. Предполагается, что введение антител может не только вызывать элиминацию соответствующих клеток-мишеней, но и вести к изменению их функциональной активности [H.Waldman, 1989].

При РА после введения моноклональных анти-CD4+ антител в некоторых случаях наблюдается положительная динамика со стороны внесуставных (язвы голени) проявлений заболевания [G.R.Burmester & F.Emmrich,1991].

По данным Mathieson и соавт.(1990), использование антител к CDw52 (CAMPATH-1H) позволяет достигнуть длительной ремиссии у больных с тяжелым ревматоидным васкулитом. При гранулематозе Вегенера также отмечен положительный клинический эффект от применения этих антител.

При системных васкулитах, по-видимому, наибольшее значение будет иметь введение антител к ФНО-α и молекулам адгезии (VCAM-1/VLA-4) [J.M.Clements et al.,1996].

В последнее время в клинической практике широко применяются иммунокорректоры животного происхождения, а именно препараты тимуса и их синтетические аналоги.

В нашей стране при васкулитах апробирован препарат тимуса — тактивин, который оказался гетерогенным по функциональным свойствам. Тактивин восстанавливает число Т-лимфоцитов у больных со сниженным их содержанием, повышает киллерную активность, в зависимости от дозы влияет на функции естественных киллерных клеток, в низких дозах стимулирует продукцию ИФ-α. Однако его применение в качестве монотерапии при васкулитах неэффективно. Наиболее обосновано назначение этого препарата в сочетании с ГК и ЦФ [А.Г.Бородин, 1994].

В целом новые направления иммунотерапии системных васкулитов связаны с применением биотехнологических препаратов, позволяющих селективно влиять на функциональную активность иммунокомпетентных клеток, синтез цитокинов, экспрессию молекул адгезии и др. (табл. 6.9) [Е.Л.Насонов и А.А.Баранов, 1999].

Таблица 6.9

Варианты иммунотерапии системных васкулитов

Тип терапии	Метод терапии
Пассивная:	
селективная	Аналоговые пептиды Моноклональные антитела к идиотипам, экспрессирующимся на аутореактивных Т- и В-лимфоцитах Моноклональные антитела к пептидспецифическим участкам Т-клеточных рецепторов α/β
неселективная	Моноклональные антитела к Т-клеточным рецепторам Моноклональные антитела к антигенспецифическим участкам молекул класса II ГКГ Моноклональные антитела к CD4 молекулам лимфоцитов Моноклональные антитела к цитокинам Моноклональные антитела к CD4 молекулам лимфоцитов и цитокинам (комбинированная терапия) Иммуноадгезины
Активная	Моноклональные антитела, несущие внутреннее отображение антигенов ГКГ класса II Моноклональные антитела, несущие внутреннее отображение CD4

Диета

Важное значение в лечении геморрагического васкулита имеет гипоантигенная диета [Е.Н.Семенкова и О.Г.Кривошеев,1995; А.В.Мазурин и соавт.,1996]. При эссенциальной криоглобулинемической пурпуре иногда эффективна диета с низким содержанием белка [M.Pietrogrande et al., 1986; C.Ferri et al., 1989; S. Bombardiery et al., 1992].

Местное лечение

В ряде случаев при язвенных поражениях кожи важное значение имеет местное лечение, которое должно быть этапным [О.Л.Иванов,1999]. Возможно наложение примочек или мазей с протеолитическими ферментами. Для примочек используют 0,5%-ный раствор новокаина с добавлением химопсина (100 мг на 100 мл). Эффективна мазь «Ируксол», которую наносят на очаги поражения 1—2 раза в день на салфетке. Для достижения дезинфицирующего эффекта перед каждой сменой повязки язвенную поверхность промывают перекисью водорода или раствором перманганата калия.

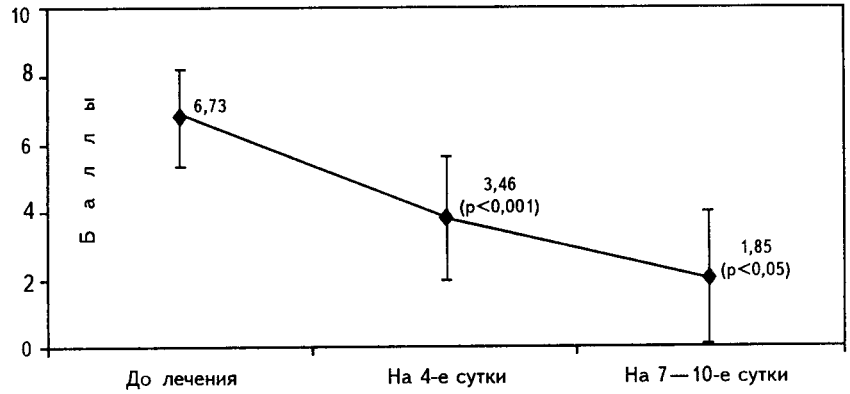


Рис. 6.5. Динамика болевого синдрома на фоне применения аргосульфана (Jelfa)

После полного очищения язвенных поверхностей от гнойно-некротического струпа используют эпителизирующие и дезинфицирующие средства, при сильных болях — с добавлением анестетиков (5%-ная ксероформно-анестезиновая или 5%-ная дерматол-анестезиновая мази, левомеколь, левосин, мазь Вишневского, 10%-ная метилурациловая мазь, пена «Пантенол», коллагеновые губки и т.п.).

Для местного лечения целесообразно использовать и препарат аргосульфан (Jelfa), который представляет собой крем с 2%-ной серебряной солью сульфатиазола. Он оказывает выраженное местное антимикробное и болеутоляющее действие. По нашим данным, он эффективен для лечения трофических язв голеней различного генеза. Так, мы наблюдали 14 больных (четверо мужчин и 10 женщин, в возрасте от 27 до 72 лет), из которых 8 страдали посттромботической болезнью глубоких вен нижних конечностей, 1 — кожным васкулитом, 1 — артериитом Такаясу, 2 — первичным антифосфолипидным синдромом, 1 — РА и 1 — сахарным диабетом. У всех больных на момент обследования имели место трофические язвы нижних конечностей, преимущественно голеней, с выраженным болевым синдромом. Давность появления язвенных дефектов кожи колебалась от 1 до 12 месяцев.

Препарат аргосульфан (Jelfa) наносили на язвы кожи тонким слоем, один раз в сутки. Эффективность терапии оценивали на 3-и и 10-е сутки от момента ее начала.

У 13 (92,8%) из 14 больных уже на второй-третий день после начала лечения отмечалось значительное уменьшение болевого синдрома. У 1 больной с кожным васкулитом он уменьшился на 8 — 9-е сутки. Средние значения болевого синдрома, выраженные в баллах по визуальной аналоговой шкале, достоверно снижались (рис. 6.5). При этом у всех больных наблюдалось уменьшение отека кожи вокруг язв, появление грануляций. У 5 из 14 пациентов отмечалось уменьшение размеров язв.

Препарат аргосульфан (Jelfa) хорошо переносился больными. Только в одном (7,1%) случае имело место незначительное увеличение размера язвы, без каких-либо местных аллергических реакций. Таким образом, препарат аргосульфан (Jelfa) необходимо включать для местного лечения язвенных дефектов кожи, развивающихся на фоне различной сосудистой патологии, в том числе системных васкулитов.

Другие аспекты лечения васкулитов

Другие аспекты ведения больных с васкулитами связаны с привлечением для их лечения специалистов различного профиля. Развитие осложнений при этих заболеваниях, как правило, требует согласованных действий терапевтов, нефрологов, отоларингологов, невропатологов, хирургов, окулистов и др. В этих ситуациях особенно важен единый подход к лечению васкулитов.

Литература

Балабанова Р.М., Рихтер Э.М., Морозова В.В. Клиника и лечение гранулематоза Вегенера // Клин.ревматол. — 1994. — N.4. — С.38 — 39.

Балабанова Р.М., Соловьев С.К., Станислав М.Л. и др. Пульс-терапия дексавеном при ревматических заболеваниях // Новости мед.фармац. — 1996. — N.6. — С.149 — 153.

Баранов А.А., Шилкина Н.П., Бородин А.Г., Прокопенко А.В. 6-метилпреднизолон и циклофосфан в пульс-терапии системных васкулитов // III Российский нац. конгресс «Человек и лекарство»: Тез.докл. М., 1996. С.73.

Голованова Н.Ю., Лыскина Г.А. Терапия системных васкулитов циклофосфаном у детей // IV Всесоюзный съезд ревматологов: Тез.докл. Минск, 1991. С.100.

Комаров А.Л., Панченко Е.П., Ешкеева А.Р. и др. Антагонист серотониновых рецепторов II типа нафтидрофурил при лечении больных с перемежающейся хромотой // Тер.арх. — 1996. — N.2. — С.49 — 53.

Коршунов Н.И., Баранова Э.Я., Парусова Н.И. Пульс-терапия дексавеном у больных ревматическими заболеваниями // Юбилейная конф. ассоц. ревматологов России: Тез.докл. М., 1998. С.31.

Мазурин А.В, Цымбал И.Н., Плахута Т.Г. Геморрагический васкулит Шенлейна — Геноха // Тер.арх. — 1996. — N.8. — С.75 — 79.

Насонов Е.Л., Баранов А.А. Патогенетическое обоснование лечения системных васкулитов // Клин. мед. — 1999. — N.7. — С.15 — 18.

Насонов Е.Л., Шилкина Н.П., Баранов А.А. Лечение больных с системными васкулитами // Тер.арх. — 1998. — N.11. — С.53 — 58.

Покровский А.В., Варава Б.Н., Зотиков А.Е., Юдин В.И. Первый опыт применения пульс-терапии циклофосфаном и 6-метилпреднизолоном у больных с острой и подострой стадией неспецифического аортоартериита // Тер.арх. — 1990. — N.1. — С.43 — 46.

Покровский А.В., Чупин А.В. Опыт применения вазапростана у больных с критической ишемией нижних конечностей // Клин.фармакол. и тер. — 1993. — N.4. — С.52.

Семенкова Е.Н. Принципы лечения некоторых форм системных васкулитов // Тер. арх. — 1988. — N.6. — С.107 — 111.

Семенкова Е.Н., Бекетова Т.В., Мухин Н.А. и др. Некротизирующие васкулиты, ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА): клинические особенности и патогенетическое лечение // II Всероссийский съезд ревматологов: Тез.докл. Тула, 1997. С.166.

Семенкова Е.Н., Кривошеев О.Г. Современные подходы к лечению системных васкулитов // Клин.фармакол. и тер. — 1995. — N.2. — С.43 — 46.

Соловьёв С.К., Богданова М.В., Васильев В.И., Насонова В.А. Применение внутривенного иммуноглобулина в лечении системной красной волчанки // Клин.ревматол. — 1994. — N.4. — С.29 — 33.

Соловьёв С.К., Насонова В.А. Интенсивная терапия системной красной волчанки с прогностически неблагоприятным вариантом течения // Клин.ревматол. — 1997. — N 2. — С.2 — 6.

Шилкина Н.П., Баранов А.А., Аршинов А.В. и др. Пульс-терапия дексавеном при ревматических заболеваниях // Юбилейная конф.ассоц.ревматологов России: Тез.докл. М., 1998. С.70.

Alegre M.L., Gastadello K., Abramowicz D. et al. Evidence that pentoxifylline reduces the anti-CD3 monoclonal antibody-induced cytokine release syndrome // Transplantation. — 1991. — Vol.52. — P.674 — 679.

Anaya J.-M., Espinoza L.R. Phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline: an antiinflammatory/immunomodulatory drug potentially useful in some rheumatic diseases // J.Rheumatol. — 1995. — Vol.22. — P.595 — 599.

Anderson C.L. Human IgG Fc receptors // Clin.Immunol.Immunopathol. — 1989. — Vol.53. — P.563 — 571.

Antonelli A., Agostini G., Agostini S. Preliminary results of intravenous immunoglobulins in treating patients with vasculitis // Clin.Ter. — 1992. — Vol.141. — P.33 — 36.

Assaad-Khalil S.H. Low dose cyclosporin in Behcet's disease. Behcet's Disease: Basic and Clinical Aspects. O'Duffi J.D., Kokmen E. (Eds.), New York, 1991. P.603 — 612.

Axelrod L. Glucocorticoids. Textbook of rheumatology. Kelley W.N., Harris E.D., Ruddy S., Sledge C.B. (Eds.). Phyladelphia, London, Toronto. 1993. P.779 — 796.

Axelson J.A., Clark R.H., Ancerewicz S. Wegener's granulomatosis and trimethoprim-sulphamethoxazole // Ann.Intern.Med. — 1987. — Vol.107. — P.600.

Bacon P.A. Vasculitis — clinical aspests and therapy // Acta.Med.Scand. — 1987. — Suppl.715. — P.157 — 163.

Bacon P.A. Vasculitis — then and now. The vasculitides. Ansell B.M., Bacon P.A., Lie J.T., Yazici H. (Eds.). London. 1996. P.4 — 20.

Baggenstoss A.H., Shick R.M., Polley H.F. The effect of cortisone on the lesions of periarteritis nodosa // Amer.J.Pathol. — 1950. — Vol.27. — P.537 — 539.

Basta M., Langlois P.F.,Marques M. et al. High-dose intravenous immunoglobulin modifies complement-mediated in vivo clearance // Blood. — 1989. — Vol. 74. — P. 326 — 333.

Belmont H.M., Kitsis E., McCullagh E. et al. Prospective study of hydroxychloroquine effect on serum lipids in patients with SLE and rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 1995. — Vol. 38 (suppl.). —S.220.

Berkenboom G., Unger P., Goldman M. et al. Prevention of cyclosporine A-induced vascular toxicity by pentoxifylline // J.Clin.Pharmacol. — 1991. — Vol.18. — P.761 — 768.

Bessler H., Gilgal R., Djaldetti M., Zahavi I. Effect of pentoxifylline on the phagocytic activity cAMP levels, and superoxide anion production by monocytes and polymorphonuclear cells // J.Leukoc.Biol. — 1986. — Vol.40. — P.747 — 754.

Binder A.I., Grahem E.M., Sanders M.D. et.al. Cyclosporin A in treatment of severe Behcet's uveitis // Brit.J.Rheuma-tol. — 1987. — Vol. 26. — P.285 — 291.

Borleffs J.C., Derksen R.H., Hene R.J. treatment of Wegener's granulomatosis with cyclosporin // Ann.Rheum.Dis. — 1987. — Vol.46. — P.175.

Boumpas D.T., Chrousos G.P., Wilder R.L. et al. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates // Ann.Intern.Med. — 1993. — Vol.119. — P.1198 — 1208.

Bradley J.D., Brandt K.D., Katz B.P. Infectious complications of cyclophosphamide treatment for vasculitis // Arthr. Rheum. — 1989. — Vol.32. — P.45 — 53.

Brasczyk R., Westhoff U., Grosse — Wilde H. Soluble CD4,CD8, and HLA molecules in commercial immunoglobulin preparation // Lancet 1993. — Vol. 341. — P.789 — 790.

Breedveld F.C., Daha M.R. Vasculitis mechanisms of injury. The vasculitides. Ansell B.M., Bacon P.A., Lie J.T., Yazici H. (Eds.). London. 1996. P.39 — 47.

Brinkman V., Kristofic C. Regulation of corticosteroids of Th1 and Th2 cytokine production in human CD4+ effector T cells generated from CD45RO- and CD45RO+ subsets // J.Immunol. — 1995. — Vol. 155. — P.3322 — 3328.

Brox A.G., Cournoyer D., Sternbock M., Spuil E. Hemolytic anemia following intravenous gammaglobulin administration // Amer.J.Med. — 1987. — Vol. 82. — P. 633 — 635.

Burks A.W., Sampson H.A., Buckley R.H. Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogamma-globulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA // N.Engl.J.Med. — 1986. — Vol. 314. — P.560 — 564.

Calderon M.J., Landa N., Aguirre A., Diaz-Perez J.L. Successful treatment of cutaneous PAN with pentoxifylline // Brit.J.Dermatol. — 1993. — Vol.128. — P.706 — 708.

Cameron J.S. Threatment of severe vasculitis: general principles and the use of corticosteroids. The vasculitides. Ansell B.M., Bacon P.A., Lie J.T., Yazici H. (Eds.). London. 1996. P.309 — 314.

Carrier M., Perrault L.P., Tronc F. et al. Pentoxifylline decreases cyclosporin-induced renal endothelin release and vasoconstriction // Ann.Thorac.Surg. — 1993. — Vol.55. — P.490 — 492.

Casteels — Van Daele M., Wijndaele L., Hunnick K. Intravenous immunoglobulin and acute aseptic meningitis // N.Engl.J.Med. — 1990. — Vol.323. — P.614 — 615.

Clements J.M., Pigott R., Needham L.A., Gearing A.J.H. Adhesion molecules in disease: vascular cell adhesion molecule-1 as target for therapy // The Vasculitides. Ansell B.M., Bacon P.A., Lie J.T., Yazici H. (Eds.). London. 1996. P.83 — 98.

Curkey R.K., MacFarlane A.W., Vickers C.F.H. Pyoderma gangrenosa treated with cyclosporin A // Brit.J.Dermatol. — 1985. — Vol.113. — P.601 — 604.

De Remee R.A. The treatment of Wegener's granulomatosis with trimethoprim/sulpham-ethoxazole: illusion or vision ? // Arthr. Rheum. — 1988. — Vol.31. — P.1068 — 1072.

De Remee R.A., McDonald T.J., Wieland L.H. Wegener's grlanulomatosis: observation on treatment with antimicrobial agents // Mayo Clin.Proc. — 1985. — Vol.60. — P.27 — 32.

Derksen R.H.W, Hasselaar P., Blokzijl L., De Groot P.G. Lack of efficiency of plasma exchange in removing antiphospholipid antibodies // Lancet. — 1987. — Vol. 2. — P.222.

Durand J.M.,Kaplanski G.,Soubeyrand J. Beneficial effects of interferon — alfa2b in Behcet's disease // Arthr.Rheum. — 1993. — Vol.36. — P.1025 — 1026.

Elgart G., Stover P., Larson K.. et al. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporin: result in seven patients // J.Amer.Acad.Derm. — 1991. — Vol.24. — P.83 — 86.

Erickson R.W., Emlen W. Treatment of hemorrhagic lupus pnevmonitis with plasmapheresis. Report of three cases // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol. 37(suppl.). — S.323.

Euler H.H., Schroeder J.O. Antibody depletion and cytotoxic drug therapy in severe systemic lupus erythematosus // Transfus. Sci. — 1992. — Vol.13. — P.167 — 184.

Euler H.H., Schroeder J.O., Harten P. et al. Treatment-free remission in systemic lupus erythematosus following plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.37. — P.1 784 — 1794.

Fauci A.S. Treatment of glucocorticoid-resistent or relapsing Takayasu's arteritis with methotrexate // Arthritis Rheum. — 1994. — Vol. 37. — P. 578 — 582.

Fauci A.S., Wolff S.M. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature // Medicine — 1973. — Vol.52. — P.535 — 561.

Fauci A.S., Young K.R. Immunoregulatory agents. Textbook of rheumatology. Kelley W.N., Harris E.D., Ruddy S., Sledge C.B. (Eds.). Phyladelphia, London, Toronto. 1993. P.797 — 821.

Fauci A.S., Doppman J.L., Wolff S.M. Cyclophosphamide-induced remission in advanced polyarteritis nodosa // Amer.J. Med. — 1978. — Vol.64. — P.890 — 894.

Fauci A.S., Haynes B.F., Katz P., Wolff S.M. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years // Ann.Intern.Med. — 1983. — Vol.98. — P.76 — 85.

Fauci A.S., Katz P., Haynes B.F., Wolff S.M. Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis // N.Engl.J.Med. — 1979. — Vol.301. — N. 5. — P.235 — 238.

Fiedorowicz — Fabrycy I., Ostanek L. The role of sulfamethoxazole — trimethoprim (SMx — TMP) in treatment of Wegener's granulomatosis (WG) // Clin.Rheumatol. — 1994. — Vol.13. — P.364.

Frohnert P.P., Sheps S.G. Long-term follow-up study of polyarteritis nodosa // Amer.J.Med. — 1967. — Vol.43. — P.8 — 14.

Geltner D. Therapeutic approaches in mixed cryoglobulinemia // Springer Semin.Immunopathol. — 1988. — Vol.10. — P.103 — 113.

Gordon M., Luqmani R.A., Adu D. et al. Relapses in patients with a systemic vasculitis // Q.J.Med. — 1993. — Vol.86. — P.779 — 789.

Gremmel F., Druml W., Schmidt P., Graninger W. Cyclosporin in Wegener's granulomatosis // Ann.Intern.Med. — 1988. — Vol.108. — P.491.

Guillevin L., Lhote F. Treatment of polyarteritis nodosa and Churg — Strauss syndrome. Indications of plasma exchanges: meta-analysis of four prospective controlled trials. The Vasculitides. Ansell B.M., Bacon P.A., Lie J.T., Yazici H. (Eds.). London. 1996. P.332 — 355.

Guillevin L., Fain O., Lhote F. et al. Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg — Strauss syndrome. A prospective, randomized trial in 76 patients // Arthr.Rheum. — 1992. — Vol. 35. — P.208 — 215.

Guillevin L., Jarrousse B., Lok C. et al. Longterm followup after treatment of polyarteritis nodosa and Churg — Strauss angiitis with comparison of steroids, plasma exchange, and cyclophosphamide to steroids and plasma exchange. A prospective randomized trial of 71 patients // J.Rheumatol. — 1991. — Vol.18. — P.567 — 574.

Hall N.D., Bird H.A., Ring E.F.J., Bacon P.A. A combined clinical and immunological assessment of four cyclophosphamide regimes in rheumatoid arthritis // Agents Actions. — 1979. — Vol.9. — P.97 — 102.

Hammershmidt D.E., Kotasek D., McCarthy T. et al. Pentoxifylline inhibits granulocyte and platelet function, including granulocyte priming by platelet activating factor // J.Lab.Clin.Med. — 1988. — Vol.112. — P.254 — 263.

Hamuryudan V., Morab F., Yurdakui S. et al. Systemic interferon alpha2b treatment in Bechcet's syndrome // J.Rheumatol. — 1994. — Vol. 21. — P.1098 — 1100.

Handrock K., Reinhold-Keiler E., Heller M. et al. Efficacy of pulse cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis // Clin.Rheum. — 1994. — Vol.13. — P.363.

Harada H., Ishizaka A., Yonemaru M. et al. The effects of aminophylline and pentoxifyllineon multipleorgan damageafter Escherichia coli sepsis // Amer.Rev.Resp. Dis. — 1989. — Vol.140. — P.974 — 980.

Harley N., Ihle B. Wegener's granulomatosis. Use of cyclosporin A // Austr.N.Z.Med. — 1990. — Vol.20. — P.71 — 73.

Hass W.K., Easton J.D., Adams H.P. et al. A randomized trial comparing ticlopidin hydrochloride with aspirin for prevention of stroke in high-risk patients // N.Engl.J. Med. — 1989. — Vol.321. — P.501 — 511.

Herkens A.H., Westedt M.L., Breedveld F.C. Prednisone plus azathyoprine treatment in rheumatoid arthritis complicated by vasculitis // Arch.Int.Med. — 1991. — Vol.151. — P.2249 — 2254.

Hernandes-Garcia C., Soraino C., Morando C., et al. Methotrexate treatment in the management of giant cell arteritis //

Scand.J.Rheumatol. — 1994. — Vol.23. — P.295 — 298.

Hoffman G.S., Leavitt R.Y., Kerr G.S. Treatment of glucocorticoid resistant relapsing Takayasy arteritis with methothrexate // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.37. — P.578 — 582.

Hoffman G.S., Leavitt R.Y., Kerr G.S., Fauci A.S. The treatment of Wegener's granulomatosis with glucorticosteroids and methothrexate // Arthr.Rheum. — 1992. — Vol.35. — P.1322 — 1329.

Jayne D.R.W., Davies M.J., Fox C.J.V. et al. Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulins // Lancet. — 1991. — Vol.337. — P.1137 — 1139.

Jayne D.R.W., Lockwood C.M. Intravenous immunoglobulin as sole therapy for systemic vasculitis // Brit.J.Rheum. — 1996. — Vol.35. — P.1150 — 1153.

Jones J.V., Cumming R.H., Bucknall R.C., Asplin C.M. Plasmapheresis in the management of acute systemic lupus erythematosus? // Lancet. — 1976. — Vol.1. — P.709 — 711.

Kallenberg C.G.M. Relapses of Wegener's granulomatosis: role of microorganisms and prophylaxis with trimetoprim/sulfamethoxazole. The vasculitides. Ansell B.M., Bacon P.A., Lie J.T., Yazici H. (Eds.). London. 1996. P.357 — 361.

Karanikolas G., Charalambopoulos D., Nikou G. et al. Clinical findings and prognosis of a series of Greek polyarteritis nodosa (PAN) patients. Long-term follow-up conclusions // Clin.Rheumatol. — 1994. — Vol.13. — P.360

Kaveri S.-V., Dietrich G., Huber V., Kazatchkine M.D. Intravenous immunoglobulins (IVIgG) in the treatment of autoimmune disease // Clin.Exp.Immunol. — 1991. — Vol. 86. — P.192 — 198.

Kobayasahi S., Tamura N., Tsuda H. et al. Immunoabsorbent plasmapheresis for a patient with antiphospholipid syndrome during pregnancy // Ann.Rheum.Dis. — 1992. — Vol.51. — P.399 — 401.

Kurki P.T. Safety aspects of the long term cyclosporin A therapy // Scand.J.Rheumatol. — 1992. — Vol.21. (suppl.95). — P.35 — 38.

Kurlander R.J., Ellison D.M., Hall J. The blockade of Fc receptor mediated clearence of immune complexes in vivo by monoclonal antibody (2.4G2) directed against Fc receptors on murine leukocytes // J.Immunol. — 1984. — Vol.133. — P.855 — 862.

Laue L., Kawai S., Brandon D. et al. Receptor-mediated effects of glucocorticoids on inflammation: enhancement of the inflammatory response with a glucocorticoid antagonist // J.Steroid Biochem. — 1988. — Vol.29. — P.591 — 598.

Leib E.S., Restivo C., Paulus H.E. Immunosuppressive and corticosteroid therapy of periarteriitis nodosa // Amer.J.Med. — 1979 — Vol.67. — P.941 — 947.

Leimenstoll G., Zabel P., Shhroeder P. et al. Suppression of OKT3-induced tumor necrosis factor alpha formation by pentoxifylline in renal transplant recipients // Transplant.Proc. — 1993. — Vol.25. — P.561 — 563.

Lennard L., Van Loon J.A., Weinshilboum R.M. Pharmacogenetics of acute azathyoprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism // Clin. Pharm.Ther. — 1989. — Vol.46. — P.146 — 154.

Liang G.C., Nemickas R., Madayag M. Multiple percutaneous transluminal angioplasties and low dose pulse methotrexate for Takayasu's arteritis // J.Rheum. — 1989. — Vol.16. — P.1370 — 1373.

Lockwood C.M. Alternative treatments for systemic vasculitis // The Vasculitides. Ansell B.M., Bacon P.A., Lie J.T., Yazici H. (Eds.). London. 1996. P.363 — 374.

Lukac J., Kopecky S., Rovensky J. Polyarteritis — cutaneous form // Clin. Pheum. — 1994. — Vol.13. — P.361.

Luqmani R.A., Bacon P.A., Moots R.J. Birmingham vasculitis activity score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis // Q.J.Med. — 1994. — Vol.87. — P.161.

Luqmani R.A., Bacon P.A., Beaman M. et al. Classical versus non-renal Wegener's granulomatosis // Q.J.Med. — 1994. — Vol.87. — P.161 — 167.

Luqmani R.A., Pall A., Adu D. et al. Therapy of vasculitis. The Vasculitides. Ansell B.M., Bacon P.A., Lie J.T., Yazici H. (Eds.). London. 1996. P.315 — 331.

Magid M.L., Gold M.H. Treatment of recalcitrant pyoderma gangrenosa with cyclosporin // J.Amer.Acad.Dermatol. — 1989. — Vol.20. — P.293 — 294.

Masuda K., Urayma A., Kogune M. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicin

and long-term open study of cyclosporin in Bechcet's disease // Lancet. — 1989. — Vol.1. — P.1093 — 1095.

Matsubara T., Yabuta K., Furukawa S. Treatment of Kawasaki disease with pentoxifylline, an inhibitor of TNF-alfa transcription // Clin.Research. — 1994. — Vol.42. — P.1A.

Misiani R.,Bellavita P.,Fenili D. et al. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus // New Engl.J.Med. — 1994. — Vol.330. — P.751 — 756.

Nesher G., Sonnenblick M. Steroid-sparing medications in temporal arteritis — report of three cases and review of 174 reported patients // Clin.Rheumatol. — 1994. — Vol.13. — P.289 — 292.

Novack S.N., Pearson C.M. Cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis // N.Engl.J.Med. — 1971.— Vol.284. — P.938 — 942.

Numo R. Immunomanipulative therapy in rheumatic diseases // Rev.Esp.Rheum. — 1993. — Vol.20. — P.147.

Ozyazgan Y., Yurdakul S., Yazici H. et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behcet's syndrome: a single masked trial. Behcet's Disease: Basic and Clinical Aspects. O'Duffi J.D., Kokmen E. (Eds.), New York. 1991. P.591 — 595.

Paliogianni F., Ahuja S.S., Balow J.P. et al. Novel mechanism for inhibition of human T cells by glucocorticoids: glucocorticoids inhibit signal transduction through IL-2 receptor // J.Immunol. — 1993. — Vol. 252. — P.4081 — 4089.

Papaioannides D., Panagiotou T., Tyrogiannis G. et al. Wegener's granulomatosis (WG): presenting manifestations and natural course in 16 patients // Rheumatol.Europe. — 1995. — Vol. 24. — Suppl.3. — P.30.

Peichl P., Kaik B., Prokesch H. et al. Treatment of necrotising systemic rheumatoid vasculitis with intravenous alprostadil (PGE1) and oral cyclosporine A // Rheum.Europe. — 1995. — Vol.24. — Suppl.3. — P.33.

Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore lupus cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis // Lupus. — 1996. — Vol. 5.(suppl.1). — S.16 — 22.

Petri M., Ferman D., Goldman D. Hypoglycemic effect of hydroxychloroquin in systemic lupus erythematosus // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.37. — P.24.

Petri M., Lakatta C., Magder L., Goldman D.W. Effect of prednisolone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus // Amer.J.Med. — 1994. — Vol.96. — P.254 — 259.

Pirner K., Gruner R., Rubbert A. et al. I.V. Immuniglobulin therapy in SLE: results of a pilot study // Rev.Esp.Rheum. — 1993. — Vol.20. — P.212.

Pohl M.A., Lan S.-P., Berl S.-P. Plasmapheresis does not increase the risk for infection in immunosuppressed patients with severe lupus nephritis // Ann.Int.Med. — 1991. — Vol.114. — P.924 — 929.

Pokrovsky A., Dan V., Chupin A. Complex treatment of the patients with obliterating thromboangiitis // Intern.Angyol. — 1994. — Vol.13. — Suppl.1. — P.32.

Priori R., Paroli M.P., Luan F.L.. et al. Cyclosporin A in the treatment of relapsing polychondritis with severe recurrent eye involvement // Brit.J.Rheumatol. — 1993. — Vol.32. — P.352.

Rao K.M.K., Currie M.S., McCachren S.S., Cohen H.J. Pentoxifylline and other methylxanthines inhibit interleukin-2 receptor expression in human lymphocytes // Cell. Immunol. — 1991. — Vol.135. — P.314 — 325.

Rao S.P., Teitelbaum J., Miller S.T. Intravenous immune globulin and aseptic meningitis // Amer.J.Dis.Childhood. — 1992. — Vol.146. — P.539 — 540.

Richter C., Schnabel A., Dsernok E. et al. Treatment of ANCA-associated vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol. 37(suppl.). — S.353.

Roberts P.J., Yong K.L., Khwaja A. et al. Pentoxifylline at clinically achievable levels inhibits FMPL-induced neutrophil responses, but not priming, upregulation of cell-adhesion molecules, or migration induced by GM-CSF // Eur.J.Haematol. — 1993. — Vol.50. — P.1 — 10.

Rosenthal L.A., Taub D.D., Moors M.A., Blank K.L. Methylxantine-induced inhibition of the antigen- and superantigen-specific activation of T and B lymphocytes // Immunopharmacol. — 1992. — Vol.24. — P.203 — 217.

Schandene L., Vandenbussche P., Crusiaux A. et al. Differential effects of pentoxifylline on the production of tumor

necrosis factor-alpha and interleukin-6 by monocytes and T cells // Immunology — 1992. — Vol.76. — P.30 — 34.

Schulman S.J., Lo D. Cyclophosphamide treatment induces shift production of a Th1- type cytokine pattern in an in vitro transgenic model of autoimmune disease // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.37(Suppl.). — S.165.

Scott D.G.I., Bacon P.A. Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolone in the treatment of systemic rheumatoid vasculitis // Amer.J.Med. — 1984. — Vol.76. — P.377 — 384.

Singer J.W., Bianco J.A., Takahashi G. et al. Effect of methylxantine derivatives on T cell activation // Bone Marrow Transplant. — 1992. — Vol.10. — P.19 — 25.

Sperber K., Kalb T.H., Stecher V.J. et al. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication by hydroxychloroquine in T cells and monocytes // AIDS Res.Hum.Retrovirus. — 1993. — Vol.9. — P.91 — 98.

Steinberg A.D., Steinberg S. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that include cyclophosphamide versus those treated with prednisolone alone // Arthr.Rheum. — 1991. — Vol.34. — P.945.

Sullivian G.W., Carper H.T., Novick W.J., Mandell G.L. Inhibition of the inflammatory action of interleukin — 1 and tumor necrosis factor (alpha) on neutrophil function by pentoxifylline // Infect.Immunol. — 1988. — Vol.56. — P.1722 — 1729.

Svenson K.L.G., Holmdahl R., Klareskos L. et. al. Cyclosporin A treatment in a case of relapsing polychodritis // Scand. J.Rheumatol. — 1984. — Vol.13. — P.329 — 333.

Takei S., Arora Y.K., Walker S.M. Intravenous immunoglobulin containes specific antibodies inhibotory to activation of T cells by staphylococcal toxin superantigen // J.Clin.Invest. — 1993. — Vol.91. — P. 602 — 607.

Tanter Y., Rifle G., Chalopin J.M. et al. Plasma exchange in central nervous system involvement of systemic lupus erythematosus // Plasma. Ther. Transfus. Technol. — 1987. — Vol.8. — P.161 — 168.

Ter Borg E.J.T., Kallenberg C.G.M. Treatment of severe thromocytopenia in SLE with intravenous gammaglobulin // Ann.Rheum.Dis. — 1992. — Vol.51. — P.1149.

Thompson A.W. The effects of cyclosporin A on non-T-cell components of the immune system // J.Autoimmunity. — 1992. — Vol.5 (Suppl.A). — P.167 — 176.

Tsai W.P., Nara P.L., Kuning H.K., Oroszlin S. Inhibition of human immunodeficiency virus by chloroquine // AIDS Res.Hum.Retroviruses. — 1990. — Vol. 6. — P.481 — 488.

Tuso P., Moudgil A., Hay J. et al. Treatment of antineutrophil cytoplasmatic antibody positive systemic vasculitis and glomerulonephritis with pooled intravenous gammaglobulin // Amer.J.Kidney Dis. — 1992. — Vol. 20. — P.504 — 508.

Van der Veen M.J., Dinant H.J., van Booma-Frankfort C. et al. Can methotrexate be used as a steroid sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis? // Ann.Rheum.Dis. — 1996. — Vol.55. — P.218 — 223.

Vincenti F.G., Vasconcelos M., Birnbaum J.L. et al. Pentoxifylline reduces the first-dose reaction following OKT3 // Transplant.Proc. — 1993. — Vol.25. — P.57 — 59.

Waage A., Sorensen M., Stordal B. Differential effect of pentoxifylline on tumor necrosis factor and interleukin-6 production (letter) // Lancet. — 1990. — Vol.335. — P.543.

Wallace D.J. Does hydroxychloroquine sulphate prevent clot formation in systemic lupus erythematosus? // Arthr.Rheum. — 1987. — Vol.30. — P.1435 — 1436.

Wallace D.J., Linker-Israeli M., Metzger A.L., Stecher V.J. The relevance of antimalarial therapy with regard thrombosis, hypercholesterinemia and cytokines in SLE // Lupus. — 1993. — Vol.2 (suppl.). — S.13 — 15.

Weber M., Geber H. Healing of digital necrosis in periarteritis nodosa (PAN) // Clin.Rheum. — 1994. — Vol.13.— P.361.

Wendling D., Hory B., Blanc D. Cyclosporine: a new adjuvant therapy for giant cell arteritis? // Arthr.Rheum. — 1985 — Vol.28. — P.1078 — 1079.

Wolff S.M., Fauci A.S., Horn R.C., Dale D.C. Wegener's granulomatosis // Ann.Intern.Med. — 1974. — Vol.81. — P.513 — 525.

Yazici H., Pazali H., Barnes C. et al. A controlled trial of azathyoprine in Behcet's disease // N. Engl.J.Med. — 1990. — Vol.322. — P.281 — 285.

Zabel P., Wolter D.T., Schonharting M.M., Schade U.F. Oxpentifylline in endotoxaemia // Lancet — 1989. — Vol.30. — P.1474 — 1477.

Zhdanova T., Ivanova A., Nazarov A. Plasmapheresis in treatment of aortoarteritis // Rheum.Europ. — 1995. — Vol.24. — P.35.

Глава 7. Узелковый полиартериит

Глава 8. Гранулематоз Вегенера

Глава 9. Микроскопический полиангиит

Глава 10. Синдром Чарга — Стросса

Глава 11. Геморрагический васкулит

Глава 12. Гигантоклеточный артериит

Глава 13. Артериит Такаясу

Глава 14. Болезнь Кавасаки

Глава 15. Болезнь Бехчета

Глава 16. Эссенциальный криоглобулинемический васкулит

Глава 17. Облитерирующий тромбангиит

Глава 18. Кожные ангииты (васкулиты)

Глава 19. Васкулиты при ревматических заболеваниях

Глава 20. Антифосфолипидный синдром

Глава 21. Поражение сосудов при ревматических заболеваниях: связь с атеросклерозом

Глава 22. Заболевания сосудов, напоминающие васкулиты (васкулопатии)

Е. Л. Насонов, Т. В. Бекетова, А. А. Баранов

УЗЕЛКОВЫЙ ПОЛИАРТЕРИИТ

Определение. Узелковый полиартериит (периартериит) — некротизирующее воспаление средних и мелких артерий без гломерулонефрита или васкулита артериол, капилляров и венул [J.C.Jennette et al.,1994].

УП рассматривается как прототип первичных системных некротизирующих васкулитов [J.T.Lie, 1990]. Впервые подробную клинико-морфологическую характеристику болезни дали A.Kussmaul и R.Maier в 1866 году. В патологический процесс при УП могут вовлекаться любые органы, но наиболее часто изменения затрагивают кожу, суставы, периферические нервы, кишечник и почки. Выраженность клинических проявлений заболевания варьирует от умеренной до тяжелой, вплоть до летального поражения внутренних органов. Клинические признаки, напоминающие УП, встречаются при различных ревматических заболеваниях, а также инфекциях и опухолях [P.Fan & D.Furst, 1993] (табл. 7.1).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

УП редкое заболевание, встречающееся в равной мере у мужчин и женщин. По данным разных авторов, ежегодно регистрируется 0,2 — 1 новый случай болезни на 100 тыс. населения [M.Sack et al., 1975; D.Scott et al., 1982; R.Watts et al., 1996].

Таблица 7.1

Заболевания, при которых наблюдается развитие симптомокомплекса, напоминающего узелковый полиартериит

Инфекции	Ревматические заболевания	Другие
Гепатит В Стрептококковая инфекция Гепатит С ВИЧ	СКВ РА Синдром Шегрена Дерматомиозит Системная склеродермия Эссенциальная криоглобулинемия Рецидивирующий полихондрит Гигантоклеточный артериит Болезнь Кавасаки	Волосато-клеточный лейкоз Воспалительные заболевания кишечника Амфетаминная наркомания Гипосенсибилизация Мезентериальный артериит после хирургических операций на сосудах Болезнь Уипла

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

В большинстве случаев причины, ведущие к развитию УП, неизвестны. Началу болезни нередко предшествуют инсоляция, вакцинация, роды, прием лекарственных препаратов [Е.Н.Семенкова, 1986; Н.П.Шилкина и соавт.,1990]. В отличие от некоторых других форм системных васкулитов, заболеваемость УП не зависит от времени года [J.Raynauld et al.,1993].

Большое значение в возникновении болезни придается инфекции вирусом гепатита В [D.Goske et al.,1970; C.Trepo et al., 1974]. В различных этнических группах частота обнаружения инфицированных лиц среди больных УП колеблется от 6 до 75% [Е.Н.Семенкова и соавт.,1994; P.Marcellin et al.,1991]. Однако среди хронических носителей вируса гепатита В этот васкулит встречается только в 3% случаев [T.Drucke et al.,1980; C.Christian et al.,1987; B.McMahon et al., 1989; B.McMachon et al., 1990]. По данным D.Olteanu и соавт. (1996), среди 520 человек с хроническим гепатитом УП был обнаружен у 1,5%, а МПА — у 0,7% больных. За последние годы отмечается снижение частоты встречаемости УП, связанного вирусом гепатита В. Так, если во Франции в 80-х годах она составляла 30%, то в настоящее время — 7% [L.Gulillevin et al.,1994]. Этот феномен связывают с широким внедрением вакцинации от этой вирусной инфекции.

В этиологии УП вирус гепатита С, вероятно, имеет меньшее значение, чем вирус гепатита В [L.Quint et al.,1991; C.Carson et al.,1993]. C.Carson и соавт. (1993) с помощью иммуноферментного метода обнаружили антитела к вирусу гепатита С у 20% из 56 обследованных больных, а в иммуноблотинге частота положительных результатов составила только 5%.

В отдельных наблюдениях отмечается связь между развитием

УП и инфекцией цитомегаловирусом, парвовирусом В19 [L.Corman & D.Dolson, 1992; J.Borleffs et al., 1993; T.Finkel et al.,1994] и Т-лимфотропным вирусом типа 1 [J.Vernant et al.,1994]. Обсуждается также роль в этиологии васкулита ВИЧ-инфекции [L.Calabrese, 1991; R.Grerardi et al., 1993]. В настоящее время в литературе опубликованы данные об 11 ВИЧ-инфицированных больных, у которых развился классический УП [B.Libman et al., 1995].

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

Описано возникновение УП у членов одной семьи, в том числе у однояйцовых близнецов [R.H.Jones, 1970; R.Leff et al., 1971; J.Reveille et al., 1989; J.Mason et al.,1994]. Однако не прослеживается четкой связи заболевания с носительством определенных антигенов ГКГ [K.Elkon et al.,1983; J.Reveille et al., 1989].

РОЛЬ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ

До последнего времени основным патогенетическим механизмом заболевания считалось отложение в стенке сосуда ИК, ведущее к активации системы комплемента и хемотаксису нейтрофилов [A.Fauci et al., 1978]. Полагают, что особенно большое значение этот путь имеет при УП, связанном с хроническим носительством вируса гепатита В. В последнее время в развитии болезни показана важная роль клеточных иммунных реакций. Так, по данным М.-С.Cid и соавт. (1994), при УП в воспалительном инфильтрате сосудистой стенки преобладают макрофаги, активированные CD4+ Т-лимфоциты, несущие HLA-DR, ИЛ-2Р и трансферриновые рецепторы. Аналогичные иммуноморфологические изменения наблюдаются у больных другими системными васкулитами, поражающими артерии среднего калибра, такими, как болезнь Кавасаки, ГКА, а также при васкулите у аутоиммунных мышей линии MRL-lpr [C.Moyer et al., 1987].

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Характерным патоморфологическим признаком УП является сегментарный некротизирующий васкулит артерий среднего и мелкого калибра, реже артериол и крайне редко венул [J.T.Lie,

1990]. Патологический процесс может затрагивать практически любые артерии, но поражение аорты и других крупных эластических артерий рассматривается как казуистика. В острую фазу заболевания имеет место воспаление стенки артерии с фибриноидным некрозом ее средней оболочки. Воспалительный инфильтрат представлен различными клетками, преимущественно нейтрофилами и в меньшей степени лимфоцитами и эозинофилами. Позднее отмечается полное нарушение нормальной архитектоники сосудистой стенки, включая эластическую мембрану с замещением ее аморфным материалом, напоминающим по тинкториальным свойствам фибрин. В этом месте воспаления наблюдается формирование аневризмы артерии с пристеночным тромбозом. Заживление очага поражения сопровождается развитием склеротических изменений в стенке сосуда и окклюзии его просвета.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинические проявления УП суммированы в таблице 7.2.

Заболевание обычно начинается постепенно, реже остро (после приема некоторых лекарственных препаратов), с лихорадки, миалгий, болей в суставах, кожных высыпаний и похудения. Иногда его дебют напоминает ревматическую полимиалгию.

Лихорадка наблюдается у подавляющего большинства больных. Однако длительное изолированное повышение температуры наблюдается редко. В начале заболевания характерно выраженное похудение вплоть до кахексии. Значительная потеря массы тела, как правило, свидетельствует о высокой активности болезни.

Костно-мышечная система

Миалгии встречаются у 30 — 70% больных и часто связаны с воспалением сосудов, кровоснабжающих поперечно-полосатую мускулатуру. Типичны интенсивные боли в икроножных мышцах, иногда вплоть до обездвиживания. Часто они предшествует появлению нейропатии.

Поражение суставов встречается более чем у половины больных, особенно в начале болезни. Примерно в четверти случаев имеет место артрит, как правило транзиторный, недеформирующий, с поражением одного или нескольких суставов.

Таблица 7.2

Клинические проявления узелкового полиартериита (%)

Признак	P.Frohnert & S.Lunberg, 1954 (n=130)	M.Sack et al., 1975 (n=40)	E.Leib et al., 1979 (n=64)	J.Cohen-Tervaert et al., 1990 (n=53)	L.Guillevin et al., 1988 (n=165)	P.Fortin et al., 1995 (n=45)	Е.Н.Семенкова (n=100)
Лихорадка	76		36	31	69		88
Похудение				31	69		68
Миалгии	30	35			53		58
Артрит/артралгии	58	55		55	44		53
Поражение кожи	58	55	28	58	46	44	41
Поражение легких	38	23	47	13	29	40	15
Поражение сердца	10	18	30	4	23	18	58
Артериальная гипертензия		10	25	14	31		77
Поражение ЖКТ	14	40	42	25	31	53	36
Поражение почек	8	13	63	66	29	44	77
Поражение глаз		5	3	8	44		
Поражение ЛОР-органов		15	3	0			
Полинейропатия	52	38	72	60	67	51	61
Поражение ЦНС	3	28	25		17	24	16

Наиболее часто затрагиваются крупные суставы (голеностопные, коленные, плечевые, локтевые и лучезапястные). Гораздо реже изменения локализуются в мелких суставах кистей и стоп. Иногда артрит при УП напоминает таковой при РА.

Кожа

Поражение кожи наблюдается у 25 — 60% больных. Оно может быть одним из первых проявлений болезни. Преобладают сосудистая папулопетехиальная пурпура, реже наблюдаются буллезные и везикулезные высыпания. В настоящее время подкожные узелки обнаруживаются редко. Напротив, при УП часто встречается сетчатое ливедо (рис. 7.1). Описано также развитие некрозов кожи и ишемической гангрены мягких тканей дистальных фаланг пальцев.

Нервная система

Полинейропатия встречается у 50 — 70% больных. Этот синдром относится к числу самых частых и ранних признаков заболевания [D.Conn et al.,1990; J.Cohen Tervaert et al.,1993]. Особенно характерны асимметричные двигательные и чувствительные нарушения в нижних конечностях, связанные с поражением берцовых нервов и их ветвей. Реже воспалительный процесс затрагивает радиальные, ульнарные, срединные и краниальные нервные окончания. Описано развитие синдрома Гийена — Барре.

Клинически нейропатия проявляется интенсивными болями и парастезиями. Иногда двигательные расстройства предшествуют нарушению чувствительности.

Изменения со стороны ЦНС наблюдаются реже, чем патология периферической нервной системы. Описаны гиперкинетический синдром, инфаркты мозга, геморрагический инсульт, психозы. Нередко отмечаются головные боли.

Почки

Поражение почек наблюдается у 60 — 80% больных УП. По современным представлениям при классическом УП преобладает сосудистый тип почечной патологии. Воспалительные изменения, как правило, затрагивают междолевые артерии и редко артериолы. Полагают, что развитие гломерулонефрита нехарактерно для этого заболевания и наблюдается главным образом при МПА. Быстрое нарастание почечной недостаточности обычно связано с множественными инфарктами почек.

Наиболее частыми признаками поражения почек при классическом УП являются умеренная протеинурия (потеря белка < 3 г/сутки) и микрогематурия. Последняя расценивается как признак активности болезни. Наблюдается также не связанная с мочевой инфекцией лейкоцитурия. Артериальная гипертензия регистрируется у трети больных [L.Gullieven et al.,1992]. Предполагается, что на ранних стадиях болезни ее развитие обусловлено васкулитом или инфарктом почки, а на поздних стадиях — вторичным поражением клубочков. По данным ультразвуковой допплерографии, изменения в артериях почек выявляются у 60% больных. При этом почти в половине случаев они представлены стенозами сосудов.

Симптомы почечной патологии, как правило, появляются че-

рез 3 — 6 месяцев от начала болезни и относятся к прогностически неблагоприятным признакам.

Быстропрогрессирующий нефрит при классическом УП развивается редко (3%) [R.Cevalloss et al., 1993]. Еще реже (<1%) встречается разрыв аневризмы почечных сосудов с образованием околопочечной гематомы [Е.Н.Семенкова и соавт.,1995; E.Hachulla et al., 1993; S.Senaati et al., 1993].

Сердечно-сосудистая система

Клинические, электрокардиографические и рентгенологические признаки поражения сердца наблюдаются у 40% больных УП. Они проявляются гипертрофией миокарда левого желудочка, тахикардией, нарушениями сердечного ритма. Коронарит при УП может приводить к развитию стенокардии и инфаркта миокарда. Последний обычно протекает без характерного болевого синдрома. Описано развитие хронической сердечной недостаточности, которая может быть обусловлена воспалением венечных артерий, артериальной гипертензией и почечной недостаточностью. Перикардит встречается редко и, как правило, связан с уремией.

Желудочно-кишечный тракт

Поражение желудочно-кишечного тракта — весьма характерная и наиболее тяжелая форма органной патологии при УП. Клинически оно наиболее часто проявляется тошнотой и рвотой. Боли в животе наблюдаются примерно у трети больных. Их развитие обычно обусловлено ишемией тонкого, реже других отделов кишечника. Иногда заболевание манифестирует с клинической картины острого живота с явлениями перитонита, острого холецистита или аппендицита. Диффузные боли в животе в сочетании с меленой встречаются при тромбозе мезентериальных сосудов. У детей описано развитие сегментарных некрозов и перфорации кишечника [H.Gundogdu et al., 1993].

Поражение печени проявляется ее увеличением и изменением печеночных функциональных тестов. Оно может быть связано не только с инфекцией вирусом гепатита В, но и с инфарктом печени или гематомой в результате разрыва внутрипеченочных сосудов. Редко наблюдается образование кист в поджелудочной железе.

Другие органы

Патология яичек (орхит, эпидидимит) входит в классификационные критерии УП. При биопсии признаки воспаления яичек обнаруживаются у 80% больных, но клинически они диагностируются редко [J.Teichman et al., 1993]. Орхит чаще развивается у больных с УП, инфицированных вирусом гепатита В (примерно в 30% случаев) [L.Guillevin et al.,1990].

Поражение глаз встречается у 10% больных. Оно проявляется конъюнктивитом, иритом и негранулематозным увеитом. Редко встречается окклюзия центральной артерии сетчатки [Y.Akova et al., 1993; R.Koike et al.,1993], иногда приводящая к слепоте [S.Long et al., 1994].

В отличие от других форм системных васкулитов (синдром Чарга — Стросса и гранулематоз Вегенера), при классическом УП довольно редко наблюдается вовлечение в патологический процесс легких. Оно встречается менее чем в 15% случаев и связано с развитием легочного васкулита или интерстициальной пневмонии.

У части больных имеет место патология периферических артерий конечностей, приводящая к ишемии пальцев, вплоть до их гангрены. Отмечены случаи разрывов аневризм артерий нижних конечностей, поражение поверхностных ветвей височной артерии, напоминающее височный артериит [B.Walz Le Blank et al.,1994]. В литературе приводятся наблюдения изолированного поражения молочных желез и шейки матки, клинически напоминающие опухолевый процесс [J.Piette et al.,1987].

УЗЕЛКОВЫЙ ПОЛИАРТЕРИИТ, СВЯЗАННЫЙ С ИНФЕКЦИЕЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В

Клинические признаки УП, развивающегося у больных, инфицированных вирусом гепатита В, представлены в таблице 7.3. Не отмечается существенных различий в клинической картине заболевания у больных, имеющих эту вирусную инфекцию и без нее [L.Guillevin et al.,1989]. Однако при инфекции вирусом гепатита В несколько чаще встречаются поражения яичек, злокачественная артериальная гипертензия и инфаркты почек [F.Lhote & L.Guillevin,1995]. К тому же эти признаки обычно развиваются у больных молодого возраста (до 40 лет), а при биопсии печени, как правило, обнаруживаются признаки хронического гепатита.

Таблица 7.3

Клинические проявления у 41 больного узелковым полиартериитом, связанным с инфекцией вирусом гепатита В
(F.Lhote & L.Guillevin,1995)

Симптомы	Число больных	%
Похудение (> 6 кг)	33	80,5
Лихорадка	27	65,9
Полинейропатия:	34	82,9
локтевой нерв	32	78,0
срединный нерв	19	46,3
кубитальный нерв	12	29,3
радиальный нерв	10	24,4
краниальные нервы	5	12
Поражение ЦНС	0	0
Артралгии/артрит	0	0
Поражение желудочно-кишечного тракта:	24	58,5
боли в животе	19	46,3
панкреатит	19	46,3
холецистит	3	7,3
аппендицит	2	4,9
перитонит	1	2,4
кровотечение	1	2,4
Артериальная гипертензия:		
умеренная	19	46,3
тяжелая	8	19,5
злокачественная	4	19,8
Миалгии	7	17,1
Поражение почек:	16	39,0
урологические нарушения	14	34,1
почечная недостаточность	10	24,4
нефротический синдром	2	4,9
Орхит/эпидидимит	6	26,1
Поражение кожи:	13	31,7
отек голеней	9	21,9
пурпура	9	21,9
сетчатое ливедо	6	14,6
узелки	2	4,9
Поражение глаз	3	7,3
Поражение сердечно-сосудистой системы	2	4,9

При УП, связанном с инфекцией вирусом гепатита С, несколько чаще, чем у остальных больных, встречается патология со стороны кожи, печени и гипокомплементемия [C.Carson et al.,1993].

ОГРАНИЧЕННЫЕ ФОРМЫ УЗЕЛКОВОГО ПОЛИАРТЕРИИТА

Иногда УП затрагивает сосуды отдельных органов без системного поражения сосудистого русла. Описана изолированная патология аппендикулярного отростка [T.Myoana et al.,1988], желчного пузыря [P.Remigo et al.,1979], матки [J. Piette et al.,1987] и яичек [N. Azar et al.,1989]. Иногда это заболевание проявляется только полинейропатией [J.Cohen Tervaert et al.,1993].

Хорошо известна кожная форма УП, которая встречается у 10% больных УП [L.Moreland & G.Ball., 1990]. При ней наиболее часто наблюдаются изменения кожи нижних конечностей в виде пальпируемой пурпуры, болезненных узелков, сетчатого ливедо и некротических язв. Иногда они сочетаются с умеренными миалгиями, артралгиями и полинейропатией. Прогноз для жизни больных обычно благоприятен. Однако в некоторых случаях отмечается развитие классического УП.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ

Лабораторные изменения при УП неспецифичны. Обычно выявляются ускорение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, увеличение концентрации СРБ, умеренная нормохромная анемия и редко эозинофилия. Последняя более характерна для синдрома Чарга — Строса. Выраженная анемия, как правило, наблюдается при уремии или кровотечении. У больных с поражением почек при исследовании мочевого осадка имеют место умеренная протеинурия и гематурия. Характерно повышение концентрации щелочной фосфатазы и печеночных ферментов при нормальном уровне билирубина. Снижение С3 и С4 компонентов комплемента коррелирует с поражением почек, кожи и общей активностью болезни. HBsAg выявляется в сыворотках у 7 — 63% больных [Е.Н.Семенкова, 1988; L.Guillevin et al.,1988; 1992; 1993; 1994]. Как правило, наблюдается увеличение уровня ЦИК. У некоторых больных в их составе обнаруживается HBsAg [C.Trepo et al.,1974; L.Guillevin et al.,1990]. Изредка встречается небольшое увеличение титров РФ и АНФ, почти у 50% больных обнаруживаются аКЛ [А.А.Баранов и соавт.,1992].

В отличие от других системных некротизирующих васкулитов (МПА, гранулематоз Вегенера и синдром Чарга — Стросса), АНЦА при классическом УП определяются очень редко [L.Guillevin et al., 1993; B.Pusey & G.Gaskin, 1993]. Так, L.Guillevin

и соавт. (1993) обнаружили данные аутоантитела только у 10,7% больных с УП, связанным с инфекцией вирусом гепатита В, и у 27,3% без нее. B.S.Hauschild и соавт. (1993) выявили АНЦА у 19,4% больных классическим УП. В трех случаях они имели специфичность п-АНЦА, а в четырех — к-АНЦА. Мы также обнаружили п-АНЦА только у 3 (18,8%) из 16 больных с УП [А.А.Баранов,1998].

АНГИОГРАФИЯ

Часто встречающимся, но не патогномоничным признаком классического УП являются аневризмы и стеноз артерий среднего калибра [P.Hekali et al.,1991]. Впервые эти изменения были описаны K.Bron и соавт. в 1965 году. Размер сосудистых аневризм варьирует от 1 до 5 мм. Они преимущественно локализуются в артериях почек, брыжейки, печени и могут исчезать на фоне эффективной терапии [L.Guillevin et al.,1990]. По данным литературы, микроаневризмы при ангиографии иногда обнаруживаются у больных СКВ, а также при болезни Кавасаки, предсердной миксоме, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, эндокардите и др. В то же время у больных с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами такое поражение артерий наблюдается крайне редко. По мнению F.Lhote и L.Guillevin (1995), наличие у больного аневризм артерий, кровоснабжающих органы брюшной полости, следует рассматривать как критерий исключения при постановке диагноза МПА.

ДИАГНОЗ

Разнообразие клинических проявлений УП часто приводит к трудностям в постановке его диагноза. Необходимость в своевременной диагностике заболевания продиктована потребностью в раннем (до развития необратимого поражения жизненно важных органов) назначении агрессивной терапии. УП должен исключаться у всех больных с лихорадкой, похудением и признаками полиорганного поражения (сосудистая пурпура, множественный мононеврит, мочевой синдром).

Для постановки диагноза УП, как правило, наряду с клиническими данными, необходимо и морфологическое подтверждение. Исследование кожного биоптата позволяет выявить поражение мелких сосудов, но этот признак недостаточно специфи-

чен и не всегда коррелирует с системным поражением сосудов. Более информативно гистологическое изучение биопсии кожно-мышечного лоскута, которое дает положительные результаты у 30 — 50% больных. Биопсия почек имеет особенно важное значение для дифференциальной диагностики классического УП и МПА. При невозможности ее выполнения или при получении неспецифических результатов показана ангиография. Последнюю также следует выполнять больным, которым планируется биопсия печени или почек для выявления аневризм сосудов, травматизация которых может привести к кровотечению.

В настоящее время диагноз заболевания может быть поставлен на основании классификационных критериев, представленных в таблицах 7.4 и 7.5.

Таблица 7.4

Классификационные критерии узелкового полиартериита Американской коллегии ревматологов
(R.Lightfoot et al., 1990)

Критерий	Определение
1. Похудение > 4 кг	Потеря массы тела с момента начала заболевания на 4 кг и более, не связанная с особенностями питания и т.д.
2. Сетчатое ливедо	Пятнистые, сетчатые изменения рисунка кожи на конечностях и туловище
3. Боль или болезненность яичек	Ощущение боли или болезненности в яичках, не связанное с инфекцией, травмой и т.д.
4. Миалгии, слабость или болезненность в мышцах нижних конечностей	Диффузные миалгии (исключая плечевой пояс или поясничную область), слабость мышц или болезненность в мышцах нижних конечностей
5. Мононеврит или полинейропатия	Развитие мононейропатии, множественной мононейропатии или полинейропатии
6. Диастолическое давление > 90 мм рт.ст.	Развитие артериальной гипертензии с уровнем диастолического давления > 90 мм рт.ст.
7. Повышение мочевины или креатинина крови	Повышение мочевины >40 мг/% или креатинина > 1,5мг/%, не связанное с дегидратацией или нарушением выделения мочи
8. Инфекция вирусом гепатита В	Наличие HBsAg или антител к вирусу гепатита В в сыворотке крови
9. Артериографические изменения	Аневризмы или окклюзии висцеральных артерий, выявляемые при ангиографии, не связанные с атеросклерозом, фибромаскулярной дисплазией и другими невоспалительными заболеваниями
10. Биопсия: нейтрофилы в стенке мелких и средних артерий	Гистологические изменения, свидетельствующие о присутствии гранулоцитов или гранулоцитов и мононуклеарных клеток в стенке артерий

Примечание. Наличие у больного трех и более любых критериев позволяет поставить диагноз УП с чувствительностью 82,2% и специфичностью 86,6%.

Таблица 7.5

Классификационные критерии узелкового полиартериита
(Н.П.Шилкина и соавт., 1994)

Критерий	Определение	Балл
1. Сетчатое ливедо	Пятнисто-сетчатый рисунок на коже, расположенный на конечностях или на туловище	1
2. Узелки по ходу сосудов	Кожные или подкожные узелки (аневризматически измененные артерии), определяемые при пальпации, располагающиеся по ходу сосудистого пучка, чаще на конечностях	3
3. Астма	Эпизоды удушья в анамнезе или диффузные свистящие хрипы на выдохе	3
4. Аллергия в анамнезе и/или эозинофилия	Сезонная аллергия в анамнезе или другая документированная аллергия, включая пищевую, контактную, исключая лекарственную, и/или эозинофилия > 10%	1
5. Артериальная гипертензия	Развитие артериальной гипертензии с уровнем диастолического давления > 90 мм рт.ст.	2
6. Миалгии	Диффузные миалгии, исключая плечевой и тазовый пояс, слабость или болезненность мышц нижних конечностей	1
7. Полиневрит асимметричный	Полинейропатия, характеризующаяся значимой асимметричностью клинических и/или электрофизиологических показателей	3
8. Биопсия: некротизирующие васкулиты	Гистологические изменения, свидетельствующие о некротизирующем васкулите с преобладанием нейтрофильных гранулоцитов в стенке сосуда	5

Примечание. Достоверный УП — 5 баллов и более при наличии биопсии; вероятный УП — 6—7 баллов без морфологического подтверждения.

ЛЕЧЕНИЕ

Ведение больных УП, как и другими системными некротизирующими васкулитами, зависит от тяжести и распространенности сосудистой патологии. При ограниченном поражении сосудов и при отсутствии клинических признаков прогрессирования заболевание обычно хорошо контролируется средними дозами ГК. Напротив, у больных с быстропрогрессирующим тяжелым поражением сосудов, несмотря даже на хороший начальный ответ на преднизолон, целесообразно раннее назначение комбинированной терапии ГК и цитостатиками. Последние назначаются и в тех случаях, когда не удается снизить дозу ГК до поддерживающей из-за обострения заболевания. Ниже представлена общая схема лечения больных тяжелыми формами системных некротизирующих васкулитов (табл. 7.6).

Таблица 7.6

Схема ведения больных тяжелыми формами системных некротизирующих васкулитов
(C.Savage et al., 1997)

Этап		
Эскалационная терапия	**Активное тяжелое заболевание с повышением креатинина >500 ммоль/л или с легочными геморрагиями:** 7 — 10 процедур плазмафереза в течение 14 дней (удаление плазмы в объеме 60 мл/кг с замещением ее равным объемом 4,5 — 5%-ного человеческого альбумина) или пульс-терапия метилпреднизолоном (15 мг/кг/сутки) в течение 3 дней. Если возраст больных < 60 лет, возможно назначение ЦФ в дозе 2,5 мг/кг/сутки.	
Индукционная терапия 4 — 6 месяцев	Цитотоксический агент	Глюкокортикоиды
	ЦФ 2 мг/кг/сутки в течение месяца (максимально 150 мг/сутки); снизить дозу на 25 мг, если больному > 60 лет. Количествово лейкоцитов должно быть > $4{,}0 \times 10^9$/л.	Преднизолон 1 мг/кг/сутки (максимально 80 мг/сутки); снижать каждую неделю до 10 мг/сутки в течение 6 месяцев.
Поддерживающая терапия	Азатиоприн 2 мг/кг/сутки	Преднизолон 5 — 10 мг/сутки

В начале заболевания ГК обычно назначают в несколько приемов в дозе 1 — 2 мг/кг/сутки. Затем, при положительной динамике клинических и лабораторных показателей, через 7 — 10 дней переходят на однократный прием препарата в утренние часы. После достижения эффекта дозу уменьшают по 5 мг в 2 недели с постепенным замедлением скорости ее снижения. Лечение ЦФ обычно начинают с дозы 1 — 2 мг/кг/сутки (per os) в течение 10 — 14 дней, с последующим ее уменьшением.

При быстром прогрессировании васкулита ЦФ назначают в дозе 4 мг/кг/сутки в течение трех дней, затем — 2 мг/кг/сутки 7 дней. Дозу цитотоксика постепенно снижают в течение 2 — 3 месяцев по 25 — 50 мг в месяц. Общая длительность лечения этим препаратом составляет не менее 12 месяцев. На фоне приема ЦФ концентрация лейкоцитов не должна быть ниже 3000 — 3500/мм^3, а нейтрофилов — 1000 — 1500/мм^3. В начале лечения исследование общего анализа крови целесообразно проводить через день, а после стабилизации количества лейкоцитов — не реже одного раза в 2 недели. При почечной недостаточности (сывороточный креатинин > 2мг%) доза ЦФ снижается на 25 — 50%. У больных, рефрактерных к такой терапии, используют пульс-терапию метилпреднизолоном

(10 мг/кг/сутки) или дексаметазоном (2 мг/кг/сутки) в течение трех дней в сочетании с введением в первый день ЦФ (10 — 15 мг/кг/сутки). Доказана эффективность повторных курсов (6 месяцев) терапии высокими дозами ЦФ (500 — 700 мг/м²). По мнению L.Guillevin и соавт.(1992), поскольку у больных классическим УП редко наблюдается рецидивирование заболевания, активную глюкокортикоидную и цитотоксическую терапию целесообразно проводить не более одного года.

В отношении индукции ремиссии УП азатиоприн менее эффективен, чем ЦФ. Этот препарат может быть использован для поддерживающей терапии. Имеются отдельные свидетельства эффективности низких доз МТ, особенно у больных с кожной формой УП.

При носительстве HbsAg ведение больных УП в целом не отличается от такового у других пациентов. Однако при обнаружении маркеров активной репликации вируса гепатита В показано назначение противовирусных препаратов (ИФ-α и видарабин) в сочетании со средними дозами ГК и повторными процедурами плазмафереза, в то время как применение высоких доз цитостатиков менее целесообразно [Е.Н.Семенкова,1988; L.Guillevin et al., 1993;1994].

Необходимо, однако, подчеркнуть, что эффективность видарабина А, и ИФ-α при УП, связанном с вирусом гепатита В, полностью не доказана. Обращает на себя внимание высокий уровень сероконверсии у этого контингента больных (80%), что даже несколько выше, чем при инфекции вирусом гепатита В без васкулита [D.Wong et al., 1993]. Большие надежды возлагают на новый противовирусный препарат — ламивудин. Он высокоэффективен при инфекции вирусом гепатита В, но менее токсичен, чем ИФ-α.

ПРОГНОЗ

В настоящее время благодаря внедрению в клиническую практику глюкокортикоидной и цитотоксической терапии (в первую очередь ЦФ) прогноз в отношении жизни у больных УП существенно улучшился. Так, в начале пятидесятых годов, когда для его лечения начали использовать ГК, пятилетняя выживаемость увеличилась с 10% у нелеченных больных до 55% у пациентов, принимающих ГК [P.Frohnet & S.Sheps,1967; E.Leib et al.,1979; R.Cohen et al.,1980]. На фоне лечения азатиоприном [E.Leib et al.,1979] и ЦФ [Е.Н.Семенкова,1988; A.Fauci et al.,1978; 1979;

E.Leib et al.,1979] она выросла до 80% и более. По данным проспективного рандомизированного исследования применение плановых процедур плазмафереза у больных УП и синдромом Чарга — Стросса, имеющих факторы неблагоприятного прогноза, не повышает их выживаемость по сравнению со стандартной терапией ГК и цитостатиками [L.Guillevin et al., 1995].

Наибольшее количество летальных исходов у больных УП регистрируется в первый год от начала заболевания. В большинстве случаев непосредственной причиной смерти являются сердечно-сосудистые катастрофы. По данным M.Abu-Shakra и соавт.(1994), УП, по сравнению с синдромом Чарга — Стросса, характеризуется более тяжелым течением, оцениваемым по индексу повреждения, опроснику состояния здоровья и уровню смертности. У больных УП риск обострений и уровень смертности выше (31%), чем при синдроме Чарга — Стросса (8%).

К неблагоприятным прогностическим факторам относят: начало заболевания в возрасте более 50 лет, поражение почек, желудочно-кишечного тракта, ЦНС и развитие кардиомиопатии [L.Guillevin et al., 1988; 1995].

Литература

Баранов А.А. Клинико-иммунные аспекты патологии сосудов при системных васкулитах и некоторых ревматических заболеваниях : Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. Ярославль, 1998.

Баранов А.А., Шилкина Н.П., Насонов Е.Л. и др. Клиническое значение антител к фосфолипидам при узелковом периартериите // Ревматология. — 1992. — N.2-4. — С.27 — 32.

Семенкова Е.Н. Системные васкулиты. М., 1988.

Семенкова Е.Н., Ставровская Е.В., Крель П.Е., Козловская Л.В. Узелковый периартериит с разрывами почечных сосудов и персистенцией вирусов гепатита В и С в крови // Клин.мед. — 1995. — N.3. — С.108 — 109.

Шилкина Н.П., Полтырев А.С., Кауфман Е.В. и др. Классификационные критерии системных васкулитов // Клин. мед. — 1994. — N.3. — С.21 — 26.

Шилкина Н.П., Рудометова Л.В., Баранов А.А. Факторы риска при системном васкулите // Клин. мед. — 1990. — N.7. — С.20 — 25.

Akova Y.A., Jabbur N.S., Foster C.S. Ocular presentation of polyarteritis nodosa. Clinical course and management with steroid and cytotoxic therapy // Ophthalmology. — 1993. — Vol.100. — P.1775 — 1781.

Brody M., Bohm I., Biwer E., Bauer R. Erfolgreiche Behandlung einer Panarteriitis nodosa mit Methotrexat. Low-dose-Therapie // Hautarzt. — 1994. — Bd.45. — S.476 — 479.

Bron K.M., Strott C.A., Shapiro A.P. The diagnostic value of angiographic observations in polyarteritis nodosa. A case of multiple aneurysm in the visceral organs // Arch. Intern.Med. — 1965. — Vol.116. — P.450.

Calabrese L.H. Vasculitis and infection with human immunodeficiency virus // Rheum. Dis. Clin.North.Amer. — 1991. — Vol.17. — P.131 — 147.

Carson C.W., Conn D.L., Czaja A.J. et al. Frequency and significance of antibodies to hepatitis C virus in polyarteritis nodosa // J.Rheumatol. — 1993. — Vol.20. — P.304.

Cevallos R., Guillevin L., Jarrousse B. et al. Glomerulonephrites rapidement progressives au cours de la periarterite

nouaeuse macroscopique. Sept observations. Groupe de Traitement de la Periarterite Nouaeuse (Societe Nationale Francaise de Medecine Interne) // Ann.Med.Interne. (Paris). — 1993. — Vol.144. — P.311 — 313.

Christian C.L. Hepatitis B virus (HBV) and systemic vasculitis // Clin.Exp.Rheumatol. — 1991. — Vol.9. — P.1– 2.

Cid M.C., Grau J.M., Casademont J. et al. Immunohistochemical characterization of inflammatory cells and immunologic activation markers in muscle and nerve biopsy specimens from patients with systemic polyarteritis nodosa // Arthr.Rheum.1994. — Vol.37. — P.1055 — 1061.

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.148

Cohen Tervaert J.W., Kallenberg C. Neurologic manifestations of systemic vasculitis // Rheum.Dis.Clin.North.Amer. — 1939. — Vol.19. — P.913.

Conn D.L. Polyarteritis nodosa // Rheum.Dis.Clin.North.Amer. — 1990. — Vol.16. — P.341.

Corman L.C., Dolson D.J. Polyarteritis nodosa and parvovirus B19 infection // Lancet. — 1992. — Vol.339. — P.491.

Elkon K.B., Sutherland D.C., Rees A.J. et al. HLA antigen frequencies in systemic vasculitis: increased in HLA-DR2 in Wegener's granulomatosis // Arthr.Rheum. — 1983. — Vol.26. — P.102 — 105.

Fauci A.S., Doppman J.L., Wolff S.M. Cyclophosphamide-induced remission in advanced polyarteritis nodosa // Amer.J. Med. — 1978. — Vol.64. — P.890.

Fauci A.S., Haynes B.F., Katz P. The spectrum of vasculitis // Ann.Intern.Med. — 1978. — Vol.89. — P.660 — 676.

Fauci A.S., Katz P., Haynes B.F. et al. Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis // N.Engl.J.Med. — 1979. — Vol. 301. — P.235.

Finkel T.H., Torok T.J., Ferguson P.J. et al. Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotizing vasculitis. Opportunistic infection or etiological agent? // Lancet. — 1994. — Vol.343. — P.1255.

Fortin P.R., Larson M.G., Watters A.K. et al. Prognosis factor in systemic necrotizing vasculitis of polyarteritis nodosa group. A review of 45 cases // J.Rheumatol. — 1995. — Vol.22. — P.78.

Frohnet P.P., Sheps S.G. Long term follow-up study of periarteritis nodosa // Amer.J.Med. — 1968. — Vol.43. — P.8

Ghosh A.K., Sakhuja V., Malik N. et al. Pancreatic pseudocyst. A rare complication of polyarteritis nodosa // Dig.Dis.Sci. — 1993. — Vol.38. — P.1347 — 1350.

Goske D.J., Hsu K., Morgan C. et al. Association between polyarteritis nodosa and Australian antigen // Lancet. — 1970. — Vol.2. — P.1149.

Grerardi R., Belec L., Mhiri C. et al. The spectrum of vasculitis in human immunodeficiency virus patients. A clinicopathologic evaluation // Arthr. Rheum. — 1993. — Vol.36. — P.1164.

Guillevin L., Le Thi Huong D., Godeau P. et al. Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg — Strauss angiitis. A study in 165 patients // Brit.J.Rheumatol. — 1988. — Vol.27. — P.258.

Guillevin L., Le Thi Huang D., Gayraud M. et al. Systemic vasculitis of the polyarteritis nodosa group and infection with hepatitis B virus. A study in 98 patients // Eur.J.Intern.Med. — 1990. — Vol.1. — P.97.

Guillevin L., Merrouche Y., Ruel M. et al. Regressing aneurysms in polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus // Eur.J. Intern.Med. — 1990. — Vol.1. — P.267.

Guillevin L., Lhote F., Jarrousse B. et al. Treatment of polyarteritis nodosa and Churg — Strauss angiitis. A meta-analysis of 3 prospective controlled trials including 182 patients over 12 years // Ann.Med. Interne (Paris). — 1992. — Vol.143. — P.405.

Guillevin L., Lhote F., Leon A. et al. Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with short term steroid therapy associated with antiviral agents and plasma exchanges. A prospective trial in 33 patients // J.Rheumatol. — 1993. — Vol.20. — P.289 — 298.

Guillevin L., Visser H., Noel L.H. et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies in systemic polyarteritis nodosa with and without hepatitis B virus infection and Churg — Strauss syndrome — 62 patients // J.Rheumatol. — 1993. — Vol. 20. — P.1345 — 1349.

Guillevin L., Lhote F., Cohen P. et al. Corticosteroids plus cyclophosphamide and plasma exchange versus corticosteroids plus cyclophosphamide alone in the treatment of

polyarteritis nodosa and Churg — Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis // Arthr.Rheum. — 1995. — Vol.38. — P.1638 — 1645.

Guillevin L., Lhote F., Leon A. et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients // Medicine. — 1995. — Vol.74. — P.238 — 253.

Harris R., Joned H.R. Polyarteritis nodosa in identical twins // Ann.Phys.Med. — 1970. — Vol.10. — P.241 — 242.

Hasaniya N., Katzen J.T. Acute compartment syndrome of both lower legs caused by ruptured tibial artery aneurysm in a patient with polyarteritis nodosa: a case report and review of literature // J.Vasc. Surg. — 1993. — Vol.18. — P.295 — 298.

Hekali P., Kajander H., Pajari R. et al. Diagnostic significance of angiographically observed visceral aneurysms with regard of polyarteritis nodosa // Acta Radiol. — 1991. — Vol. 32. — P.143.

Herskowitz M.M., Flyer M.A., Sclafani S.J. Percutaneous transhepatic coil embolization of a ruptured intrahepatic aneurysm in polyarteritis nodosa // Cardiovascular.Intervent.Radiol. — 1993. — Vol.16. — P.254 — 256.

Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.37. — P.187 — 192.

Kussmaul A., Maier R. Ubet evine bisher nucht beshriebene eigenthumliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightu und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellahmung einhergeht // Deutsche Archive Klinical Medizin. — 1866. — Vol.1. — P.484 — 514.

Leff R., Harrer W.V., Baylis J.C. et al. Polyarteritis nodosa in two siblings // Amer.J.Dis.Child. — 1971. — Vol.121. — P.67 — 70.

Leib E.S., Restivo C., Paulus H.E. Immunosupressive and corticosteroid therapy of polyarteriitis nodosa // Amer.J.Med. — 1979. — Vol.67. — P.941.

Lhote F., Guillevin L. Polyarthritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg — Strauss syndrome. Clinical aspects and treatment // Rheum.Clin.North.Amer. — 1995. — Vol. 21. — P.911 — 947.

Libman B.S., Quismorio F.P., Stimmler M.M. Polyarteritis-like vasculitis in human immunodeficiency virus infection // J.Rheumatol. — 1995. — Vol. 22. — P.351 — 355.

Lie J.T. Diagnostic histopathology of major systemic and pulmonary vasculitic syndrome // Rheum.Dis.Clin.North.Amer. — 1990. — Vol.16. — P.269 — 292.

Lightfoot R.W., Michel B.A., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa // Arthr.Rheum. — 1990. — Vol.33. — P.1088 — 1093.

Marcellin P., Calmus Y., Takahashi H. et al. Latent hepatitis B virus (HBV) infection in systemic necrotizing vasculitis // Clin.Exp.Rheumatol. — 1991. — Vol.9. — P.23 — 28.

Mason J.C., Cowie M.R., Davies K.A. et al. Familial polyarteritis nodosa // Arthr. Rheum. — 1994. — Vol.37. — P.1249 — 1253.

McMahon B.J., Albert S.R., Wainwright R.B. et al. Hepatitis B-related sequlae. Prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers // Arch.Intern.Med. — 1990. — Vol.150. — P.1051 — 1054.

McMahon B.J., Bender T.R., Templin D.W. et al. Vasculitis in Eskimos lining in an area hyperendemic for hepatitis // JAMA. — 1989. — Vol.244. — P.2180 — 2183.

Moyer C.F., Strandberg J.D., Reinisch C.L. Systemic mononuclear-cell vasculitis in MRL/Mp-lpr/lpr mice: a histologic and immunocytochemical analysis // Amer.J. Pathol. — 1987. — Vol.127. — P.229 — 242.

Myoana T.N. Necrotizing arteritis of the vermiform appendix // Arch.Pathol. Lab.Med. — 1988. — Vol.112. — P.738.

Ng W.F., Chow L.T., Lam P.W. Localized polyarteritis nodosa of breast — report of two cases and a review of the literature // Histopathology. — 1993. — Vol. 23. — P.535 — 539.

Piette J.C., Boutgault I., Legrain S. et al. Systemic polyarthritis nodosa diagnosed at hysterectomy // Amer.J.Med. — 1987. — Vol.82. — P.836.

Quint L., Deny P., Gullieven L. et al. Hepatitis C virus in patients with polyarteritis nodosa. Prevalence in 38 patients // Clin.Exp.Rheumatol. — 1991. — Vol.9. — P.253.

Raynauld J.P., Bloch D.A., Fries J.F. Seasonal variation in the onset of Wegener's

granulomatosis, polyarteritis nodosa and giant cell arteritis // J.Rheumatol. — 1993. — Vol.20. — P.1524 — 1526.

Remigio P., Zaino E. Polyarteritis nodosa of the gallbladder // Surgery. — 1970. — Vol.67. — P.427.

Reveile J.D., Goodman R.E., Barger B.O., Acton R.T. Familial polyarteritis nodosa: a serologic and immunogenetic analysis // J.Rheumatol. — 1989. — Vol.16. — P.181 — 185.

Sack M., Cassidy J.T., Bole C.G. Prognostic factors in polyarteritis // J.Rheumatol. — 1975. — Vol.2. — P.411.

Savage C.O.S., Harper L., Adu D. Primary systemic vasculitis // Lancet. — 1997. — Vol. 349. — P.553 — 558.

Scott D.G.I., Bacon P.A., Elliott P.J. et al. Systemic vasculitis in district general hospital 1972 — 1980: clinical and laboratory features, classification and prognosis of 80 cases // Q.J.Med. — 1982. — Vol.203. — P.292 — 311.

Senaati S.,Cekirge S., Akhan O., Balkanci F. Spontaneous perirenal and hepatic hemorrhage in periarteritis nodosa // Can.Assoc.Radiol.J. — 1993. — Vol.44. — P.49 — 51.

Teichman J.M., Mattrey R.F., Demby A.M., Schmidt J.D. Polyarteritis nodosa presenting as acute orchitis: a case report and review as temporal arteritis with lymphadenopathy // // J.Rheumatol. — 1994. — P.21. — P.949 — 952.

Watts R.A., Jolliffe V.A., Carruthers D.M. et al. Effect of classification on the incidence of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39. — P.1208 — 1212.

Wong D.K.H., Cheung A.M., O'Rourke K. et al. Effect of alpha-interferon therapy treatment in patients with hepatitis B and antigen-positive chronic hepatitis B. A meta analysis // Ann.Intern.Med. — 1993. — Vol.119. — P.312 — 323.

ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА

Е. Л. Насонов, Т. В. Бекетова

Определение. Гранулематоз Вегенера — гранулематозное воспаление респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды (капилляры, венулы, артериолы, артерии), обычно сочетающийся с некротизирующим гломерулонефритом [J.C. Jennette et al.,1994].

Первые описания гранулематоза Вегенера относятся к началу 30-х годов XX века [H.Klinger, 1932]. F. Wegener (1936; 1939) выделил заболевание как самостоятельную нозологическую единицу. В нашей стране первое упоминание о гранулематозе Вегенера встречается в отчетах клинико-анатомической конференции 1 ММИ им. И.М.Сеченова за 1957 год [А.И.Струков, В.В.Бадмаева].

Понятие «гранулематоз Вегенера» включает гранулематозное воспаление верхних и нижних отделов респираторного тракта в сочетании с некротизирующим васкулитом сосудов среднего и мелкого калибра (капилляров, венул, артериол и артерий) [U.Specks & R.de Remee, 1990]. Распространенность и тяжесть васкулита при этой болезни может варьировать. Описаны относительно «мягкие» формы заболевания, без поражения почек. Однако в дебюте заболевания ни его клинические признаки, ни лабораторные параметры не позволяют достаточно надежно прогнозировать переход «доброкачественной» формы в тяжелую прогрессирующую.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в начале 80-х годов в Великобритании, гранулематоз Вегенера относился к числу крайне редких заболеваний. В то время ежегодная заболеваемость им составляла 0,05 на 100 тыс. населения [D.Scott et al., 1982]. Позднее M.Andrews и соавт. (1990) установили нарастание встречаемости этого заболевания в общей популяции. Так, если с 1980 по 1986 год регистрировалось только 0,07 случая гранулематоза Вегенера на 100 тыс. населения в год, то в период с 1987 по 1989 год его ежегодная частота уже составляла 0,28 на 100 тыс. Наконец, данные D.Carruthers и соавт. (1996) свидетельствуют о еще большей (0,85 на 100 тыс.) встречаемости болезни в период с 1988 по 1993 год. В США распространенность гранулематоза Вегенера составляет 3 случая на 100 тыс. населения [M.Cotch et al., 1996].

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ

Косвенным подтверждением инфекционной этиологии гранулематоза Вегенера является образование гранулем. Их появление, по-видимому, отражает индуцированную инфекцией Т-клеточную гиперчувствительность. Обсуждается значение Staphylococcus aureus в качестве фактора, способствующего обострению заболевания [A.Pihling et al., 1980; D.Sitara et al., 1990; C.Gordon et al., 1993; C.Stegeman et al., 1994].

Описан больной с системной цитомегаловирусной инфекцией, у которого развился гранулематоз Вегенера с АНЦА [D.Weis et al., 1993]. Обострение заболевания у него хорошо контролировалось ганцикловиром. Косвенным подтверждением инфекционной теории болезни служит частое развитие обострений гранулематоза Вегенера в весенний период, главным образом в апреле, после респираторных инфекций [J.Raynaud et al., 1993; D.Carruthers et al., 1996]. Кроме того, имеются свидетельства об определенной эффективности при этом заболевании котримоксазола. Однако другие исследователи не подтвердили эти данные [M.Gordon et al., 1993; M.Cotch et al., 1996].

Возможные патогенетические механизмы гранулематоза Вегенера представлены в главе 3.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Заболевание характеризуется распространенным некротизирующим процессом в кровеносных сосудах всех уровней с преимущественным поражением артерий мышечного типа и путей микроциркуляции. В исходе деструктивно-продуктивных васкулитов мелких и мельчайших сосудов формируются гигантоклеточные некротизирующие гранулемы [Н.Е.Ярыгин и соавт.,1980; W.Grotz et al., 1991; G.Hoffman et al., 1992]. Для гранулематоза Вегенера типичен панартериит с распространением воспалительных явлений на все три оболочки сосуда. Экссудативные изменения возникают на фоне мукоидного набухания стенок артерий или при наличии уже развившегося фибриноидного некроза сосудов. В воспалительном инфильтрате преобладают лимфоидные клетки и макрофаги. Кроме того, обнаруживаются нейтрофилы и эозинофилы. Для экссудативной фазы васкулита весьма показательна гибель полиморфно-ядерных лейкоцитов (кариорексис, плазмолиз), инфильтрирующих стенки сосудов. В дальнейшем в процессе развития пролиферативных изменений в стенках артерий среди лимфоидных клеток и макрофагов появляются эпителиоидные клетки, фибробласты и плазмоциты. Воспалительный процесс заканчивается фибриллогенезом, склерозом и гиалинозом артерий. Поражение вен большей частью носит продуктивный характер.

Особенно распространенными при гранулематозе Вегенера являются васкулиты сосудов микроциркуляторного русла. В основе капилляритов лежат процессы дистрофии и некроза эндотелиальных клеток (вакуолизация цитоплазмы, пикноз и набухание ядер, кариоцитолиз), сочетающиеся с накоплением в просвете капилляров и вокруг них мононуклеаров (лимфоциты, моноциты) с примесью нейтрофилов и эозинофилов. Сходные изменения развиваются и в венулах.

В результате деструкции мелких сосудов формируются гранулемы различной величины, полиморфного состава с беспорядочным расположением клеточных элементов. Наряду с лимфоидными клетками и гистиоцитами в них встречаются нейтрофилы и эозинофилы, фибробласты, плазмоциты, эпителиоидные клетки и единичные крупные многоядерные симпласты, сходные с клетками Пирогова — Ланганса или с гигантскими клетками инородных тел.

Клеточный состав гранулем различной давности неодинаков. В свежих узелках основную массу составляют лимфоциты, гистиоциты и нейтрофилы, а в созревающих — клетки фибробластического ряда и плазмоциты. Гранулемы часто некротизи-

Таблица 8.1

Основные морфологические проявления гранулематоза Вегенера
(W.Travis et al.,1991)

Васкулит	Артериит, венулит, капиллярит Острые, хронические, некротизирующие гранулемы, неказеозные гранулемы, фибриноидный некроз
Паренхиматозный некроз	Микроабсцессы, географический некроз
Гранулематозное воспаление	Микроабсцессы вокруг гранулематозного воспаления «Палисадные» гистиоциты Гигантские клетки Саркоидоподобные гранулемы (редко)

руются. При этом наблюдается распад гибнущих клеток (кариорексис). Особенно рано подвергаются некрозу полиморфно-ядерные лейкоциты. В других клетках дистрофические процессы развиваются более медленно, а некротические изменения возникают гораздо позже.

Некротизирующие гранулемы образуются в основном в органах, контактирующих с внешней средой (воздухоносные пути, желудочно-кишечный тракт). Такие гранулемы бедны клетками фибробластического ряда. Это является причиной расширения плацдарма поражения за счет образования свежих гранулематозных структур, их слияния и последующего некроза, чем, собственно, и определяется тяжесть клинических проявлений гранулематоза Вегенера.

В органах, не имеющих прямой связи с внешней средой (печень, почки), чаще встречаются гранулемы, содержащие значительное количество эпителиоидных клеток и фибробластов, вследствие чего они склонны к рубцеванию.

Для поражения почек при гранулематозе Вегенера свойственно развитие очагового или диффузного интракапиллярного мембранозного и пролиферативно-мембранозного гломерулонефрита, сочетающегося с экстракапиллярным продуктивным гломерулонефритом с формированием клеточных «полулуний» [J.Feehally et al., 1987].

Основные морфологические признаки, имеющие диагностическое значение при гранулематозе Вегенера, суммированы в таблице 8.1.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Гранулематозом Вегенера одинаково часто болеют как мужчины, так и женщины. Средний возраст заболевших обычно составляет около 40 лет.

В дебюте и развернутой стадии заболевания, как правило, наблюдаются общевоспалительные синдромы: лихорадка, общая слабость, похудение, миалгии, артралгии и реже артриты. Лихорадка имеет место у одной четверти больных в дебюте и у половины в развернутой стадии болезни. Похудение встречается соответственно у 15 и 35% больных [G.Hofman et al.,1993].

ЛОР-органы

Поражение ЛОР-органов является самым частым (70%) начальным проявлением заболевания (табл. 8.2). В развернутую стадию гранулематоза Вегенера оно наблюдается у 90 — 94% больных и характеризуется упорным насморком с гнойно-геморрагическим отделяемым, изъязвлением слизистой оболочки носа. Иногда развиваются перфорация носовой перегородки и седловидная деформация носа. Помимо язвенно-некротического ринита наблюдаются патологические изменения в трахее, придаточных пазухах носа, полости рта, гортани с формированием подскладочной гранулемы.

Таблица 8.2

Отоларингологические проявления гранулематоза Вегенера

Признак	Частота встречаемости (%)	
	В дебюте	Всего
Общая частота поражения ЛОР-органов	73	92 — 94
Поражение ротовой полости (язвы, гингивит)	2 — 6	6 — 13
Отологические нарушения:	6 — 25	19 — 61
боль в ушах	10	14
потеря слуха (кондуктивные>сенсорно-невральные)	6 — 15	14 — 42
средний отит	25	44
Поражение носа:	22 — 34	64 — 80
кровоточивость	11	32
седловидная деформация		9 — 29
синусит	52 — 67	85
Ларинготрахеальные нарушения:	1	8 — 25
субглоточный стеноз	1	16

В дебюте болезни у 25% больных встречается поражение органа слуха. В целом его частота составляет 60%. Наиболее часто (25 — 44%) встречается серозный средний отит, который в трети случаев осложняется гнойной инфекцией и нередко приводит к потере слуха. Воспалительные изменения внешнего отдела ушной раковины наблюдается редко.

Клинические проявления ларинготрахеальной патологии при гранулематозе Вегенера весьма разнообразны. Во многих случаях поражение протекает бессимптомно, однако у части больных наблюдается огрубение голоса и даже обструкция верхних дыхательных путей. К нередким (16%) и весьма характерным проявлениям болезни относится субглоточный стеноз гортани. По сравнению со взрослыми людьми его частота у детей и подростков значительно выше и достигает 48%.

Легкие

Изменения в легких встречаются у 85% больных, причем у 45% — в дебюте заболевания. Они характеризуются множественными двусторонними инфильтратами, склонными к распаду и формированию полостей (табл. 8.3). Реже наблюдаются плеврит, легочные кровотечения и увеличение лимфатических узлов средостения. Только в 65% случаев рентгенологические признаки патологии легких сочетаются с клиническими. У остальных больных они протекают бессимптомно.

Инструментальные методы обследования позволяют выявить более чем у половины больных обструктивный тип нарушения

Таблица 8.3

Изменения в легких при гранулематозе Вегенера

Признак	Частота встречаемости (%)	
	В дебюте	Всего
Поражение легких	45	87
Рентгенологические признаки:		
инфильтраты	26	67
узлы	23	58
Клинические симптомы:		
кашель	19	46
кровохарканье	12	30
плеврит	10	28

функции легких [D.Rosenberg et al., 1980]. У 30 — 40% больных имеет место рестриктивный характер поражения легких [D.Rosenberg et al., 1980]. Частым осложнением является коллапс бронхов и постобструктивная пневмония [G.Hoffman et al., 1992]. По данным G.Hoffman и соавт.(1992), примерно в 20% случаев наблюдается прогрессирующая легочная недостаточность, связанная с легочным фиброзом, пневмонией или пневмонитом, индуцированным ЦФ.

У больных с поражением легких необходимо исключать сопутствующую инфекцию. Известно, что пневмония — одно из наиболее частых (40%) инфекционных осложнений гранулематоза Вегенера. В 16% случаев она является причиной смертельного исхода [J.Anderson et al., 1992]. Ее возбудителями могут быть различные мироорганизмы (S.aureus, H.Influenzae, St. pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium intracellulare, Legionella pneumophilia и др.), в том числе и грибки (Coccidioides immitis, Aspergillus fumigatus, Candida albicans и др.) [M.Allen et al., 1988; G,Hoffman et al., 1993].

Почки

В зависимости от наличия или отсутствия поражения почек выделяют генерализованную и ограниченную формы гранулематоза Вегенера [C.Carrington & A.Liebow, 1966; S.Cassan et al., 1970]. В дебюте заболевания гломерулонефрит наблюдается у 11 — 18%, а в развернутую стадию — у 77 — 85% больных.

Поражение почек обычно проявляется протеинурией, гематурией, нарушением их функции. В некоторых случаях наблюдается быстропрогрессирующее течение воспалительного процесса в почках, которое при отсутствии лечения в течение полугода от его начала приводит к смерти больного. Даже на фоне адекватной терапии более чем у 40% больных с гранулематозом Вегенера развивается хроническая почечная недостаточность, требующая гемодиализа или пересадки почки. Однако нередко раннее поражение почек не сопровождается явными изменениями мочевого осадка и нарушением их функции, а выявляется только при нефробиопсии в виде очагового нефрита [C.Carrington & Liebow, 1966; A.Fauci et al., 1973; R.Horn et al.,1974]. У больных с ограниченной формой в дебюте болезни дальнейшее течение заболевания может осложниться гломерулонефритом. В связи с этим ее диагноз должен ставиться с большой осторожностью. Таким больным в течение всего периода болезни

Таблица 8.4

Офтальмологические проявления гранулематоза Вегенера

Признак	Частота (%)
Общая частота	28 — 58
Кератит/язвы роговицы	12 — 20
Склерит, эписклерит	12 — 27
Конъюнктивит	11 — 18
Увеит	2 — 7
Птоз, псевдоопухоль орбиты глаза	18 — 22
Обструкция носослезного протока	3 — 18
Тромбоз артерии сетчатки	3
Окклюзия вен сетчатки	10
Неврит n.opticus	12 — 16

необходимо проводить повторные обследования в отношении возможности поражения почек.

Глаза

Среди патологии других органов существенное клиническое и диагностическое значение имеет поражение глаз. Оно наблюдается у 28 — 58% больных, а в 6 — 8% случаев встречается в дебюте болезни [G.Murty, 1990; G.Anderson et al., 1992]. Наиболее частые офтальмологические проявления гранулематоза Вегенера суммированы в таблице 8.4. У 8% больных поражение глаз приводит к слепоте. Развитие псевдоопухоли орбиты диктует необходимость дифференциальной диагностики его с инфекционными и воспалительными заболеваниями, различными доброкачественными и злокачественными новообразованиями [J.Satorre et al., 1991].

Кожа

Кожные проявления описаны у 40—50% больных гранулематозом Вегенера. К ним относятся язвы, пальпируемая пурпура, подкожные узелки, папулы, пузырьки, гангренозная пиодермия и феномен Рейно. Выраженность кожного синдрома часто коррелирует с общей активностью заболевания [A.Fauci et al., C.Hu et al., 1977; M.Mangold et al., 1992].

Костно-мышечная система

Патология со стороны костно-мышечной системы относится к числу частых клинических признаков гранулематоза Вегенера. Они имеют место у 32 — 53% больных в дебюте и у 67 — 76% в процессе развития болезни. В большинстве случаев наблюдаются только боли в мышцах и суставах. Однако у трети больных имеют место моно-олигоартрит или асимметричный полиартрит мелких и крупных суставов [D.Noritake et al., 1987]. Мигрирующий олигоартрит напоминает поражение суставов у больных с системными инфекциями, а симметричный полиартрит сходен с таковым при РА [R.Jocobs et al., 1987; D.Noritake et al.,1987]. Поскольку у 50 — 60% больных гранулематозом Вегенера в сыворотках крови также обнаруживается РФ, часто имеет место несвоевременная диагностика этого заболевания. Необходимо помнить, что артрит при гранулематозе Вегенера, в отличие от РА, в большинстве случаев неэрозивный и недеформирующий. Поражение суставов, как правило, наблюдается в активную фазу процесса и не требует специального лечения, исключая назначение НПВП при выраженном болевом синдроме.

Нервная система

В дебюте гранулематоза Вегенера неврологические нарушения наблюдаются редко, но в целом поражение нервной системы имеет место у 22—50% больных [H.Nishino et al., 1993]. Наиболее характерно развитие множественного мононеврита, реже встречается дистальная симметричная полинейропатия. Иногда воспалительный процесс затрагивает перонеальные, тибиальные, ульнарные и медиальные нервные стволы. В 6—9% случаев выявляется поражение черепных нервов, как правило, 2, 6 и 7-й пары. У больных с периферической полинейропатией чаще, чем у остальных пациентов, наблюдается поражение почек без неврологической патологии [H.Nishino et al., 1993]. В литературе приводятся описания возникновения при гранулематозе Вегенера офтальмопареза, церебральной ишемии, субдуральной и субарахноидальной гематом, спастического парапареза, синдрома Горнера, рецидивирующей болезненной офтальмоплегии (синдром Tolosa — Hunt) [C.Montecucco et al., 1993].

Желудочно-кишечный тракт

Наиболее частыми симптомами патологии со стороны желудочно-кишечного тракта являются боли в животе, диарея, кровотечения, которые связаны с изъязвлением тонкого или толстого кишечника.

Система мочевыделения

Поражение практически всех отделов системы мочевыделения относится к одному из нередких проявлений заболевания. Особое место занимает геморрагический цистит, который может быть как следствием терапии ЦФ, так и некротизирующего васкулита сосудов мочевого пузыря. В ряде случаев встречаются орхит и эпидидимит.

Сердечно-сосудистая система

Патологические изменения сердечно-сосудистой системы наблюдаются относительно редко (6 — 12%). Среди них наиболее часто встречается перикардит [J.Forstot et al., 1980; D.Allen et al., 1984; S.Gran et al., 1994]. Он может быть осложнением как самого васкулита, так и следствием уремии или сопутствующей инфекции. В отдельных работах приводятся описания при гранулематозе Вегенера коронариита, гранулематозного миокардита, вальвулита и эндокардита. Бывают нарушения ритма сердца и проводимости.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

Клиническое течение гранулематоза Вегенера разнообразно. Выделяют локальную форму, с изолированным поражением ЛОР-органов, глаз, и генерализованную — с характерной для нее триадой признаков. Помимо лихорадки при локальном гранулематозе Вегенера возможны артриты/артралгии и миалгии. У ряда больных с патологическими изменениями в ЛОР-органах, легких и другими признаками системного васкулита (поражение кожи, периферической нервной системы) проявления гло-

мерулонефрита отсутствуют. Такие случаи заболевания относят к ограниченному (лимитированному) варианту гранулематоза Вегенера [C.Carrington & A.Liebow, 1966].

В 1976 году R.de Remee и соавт. предложили ELK-классификацию этого заболевания. Аббревиатура ELK расшифровывается так: E — от ENT (ear — уши, nose — нос, throat — горло), L — (lung — легкие) и K (kidney — почки). Эта классификация позволяет разграничивать формы с изолированной патологией ЛОР-органов или легких от форм с поражением двух или трех органов.

P.Boudes (1990) предложил выделять чисто гранулематозную форму болезни. По мнению автора, при ней образование гранулемы может быть первым и в течение длительного времени единственным проявлением заболевания, предшествующим развитию локализованного или генерализованного васкулита. Следует отметить, что выделение клинических форм гранулематоза Вегенера условно, так как преимущественное поражение того или иного органа может быть лишь этапом прогрессирования болезни.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ

Лабораторные изменения при гранулематозе Вегенера, как и других системных васкулитах, неспецифичны. В период активности заболевания наблюдаются нормохромная анемия, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз и ускорение СОЭ. Отмечается положительная корреляция между уровнем СРБ и клинической активностью болезни. В сыворотке крови может обнаруживаться РФ, который также рассматривают как неспецифический маркер воспалительной активности. Уровень сывороточных иммуноглобулинов до начала лечения, как правило, не повышен. Иммунные комплексы как в сыворотке крови, так и в тканях обнаруживаются редко. Нехарактерно развитие гипокомплементемии. Практически не выявляются АНФ и антитела к базальной мембране клубочков почки. Таким образом, возможности использования рутинных лабораторных методов для диагностики и оценки активности гранулематоза Вегенера ограничены. В то же время для решения этих задач важное значение имеет определение АНЦА (главы 3, 5).

ДИАГНОЗ

Классификационные критерии гранулематоза Вегенера представлены в таблице 8.5. Это 4 признака: язвенно-некротический ринит и/или стоматит, гранулемы в легких при рентгенографии грудной клетки, изменения мочевого осадка в виде микрогематурии и картина гранулематозного васкулита при биопсии. Данные биопсии играют решающую роль в диагностике болезни. При этом диагностическая значимость открытой биопсии легкого гораздо выше трансбронхиальной или морфологического исследования тканей слизистой носа и его придаточных пазух. Ценность биопсии неповрежденных тканей также невысока. Напротив, высокоинформативна биопсия периорбитальной ткани. При отсутствии результатов гистологического исследования или неинформативности полученных данных в критерии заболевания вводится дополнительный клинический признак: кровохарканье.

У больных с развернутой клинической картиной гранулематоза Вегенера постановка диагноза, как правило, несложна. Диагностические затруднения нередко возникают на ранней стадии заболевания. Так, у 25% больных в дебюте болезни не имеется признаков поражения почек или легких. Полагают, что только в половине случаев диагноз гранулематоза Вегенера устанавливается в первые 3 — 6 месяцев от начала заболевания. У 7% больных оно не диагностируется в течение 5 — 16 лет от момента появления первых клинических симптомов.

Таблица 8.5

Классификационные критерии гранулематоза Вегенера
(R.Leavitt et al.,1990)

Критерий	Определение
1. Воспаление носа и полости рта	Язвы в полости рта; гнойные или кровянистые выделения из носа
2. Изменения в легких при рентгенологическом исследовании	Узелки, инфильтраты или полости в легких
3. Изменения мочи	Микрогематурия (>5 эритроцитов в поле зрения) или скопления эритроцитов в осадке мочи
4. Биопсия	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве

Примечание. Наличие у больного двух и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92%.

Нередко вызывает затруднение диагностика локальных форм гранулематоза Вегенера, так как клиническая картина, данные рутинного лабораторного обследования неспецифичны, а результаты биопсии не всегда достаточно информативны. Вместе с тем хорошо известно, что раннее начало цитотоксической терапии замедляет прогрессирование поражения почек и, следовательно, улучшает прогноз. Не менее сложными являются оценка активности воспалительного процесса и выявление инфекционных осложнений у больных, длительное время получающих иммуносупрессивную терапию.

Дифференциальный диагноз при гранулематозе Вегенера в первую очередь проводят с заболеваниями, при которых наблюдается легочно-почечный синдром. К ним относятся МПА, синдром Чарга — Стросса и Гудпасчера, геморрагический васкулит, СКВ и стрептококковая пневмония с гломерулонефритом. Исключаются также ангиоцентрические иммунопролиферативные заболевания (лимфоматоидный гранулематоз, ангиоцентрическая злокачественная лимфома), опухоли, другие гранулематозы (саркоидоз, туберкулез, проказа), системные микозы, сифилис и СПИД. Гранулематоз Вегенера следует разграничивать от подострого экстракапиллярного гломерулонефрита.

Достаточно сложно проведение дифференциального диагноза у больных с локальным и ограниченным гранулематозом Вегенера. Деструктивные процессы в дыхательных путях могут наблюдаться при инфекциях (микобактерии, грибки, сифилис), опухолях или при ингаляционном воздействии лекарств (кокаин). В этих случаях биопсия легкого для подтверждения диагноза «гранулематоз Вегенера» должна проводиться только после получения отрицательных результатов культурального исследования.

ЛЕЧЕНИЕ

Стандартная терапия гранулематоза Вегенера (схема A.S.Fauci) основана на пероральном приеме ЦФ (2 — 3 мг/кг/сутки) в сочетании с преднизолоном (1 мг/кг/сутки). Лечение ГК в этой дозе продолжают до развития иммуносупрессивного эффекта цитотоксика (около 4 недель), затем дозу преднизолона постепенно снижают (по 5 мг каждые 2 недели) или переводят больного на альтернирующий прием препарата (60 мг через день). Длительность такой терапии ГК зависит от индивидуального ответа пациента на нее. После достижения полной ремиссии

лечение ЦФ продолжают не менее 1 года. Затем дозу препарата уменьшают на 25 мг каждые 2 — 3 месяца.

У больных с быстропрогрессирующим заболеванием начальная доза цитотоксика составляет не менее 3 — 5 мг/кг/сутки. Одновременно назначаются ГК (2—15 мг/кг/сутки). Такое лечение проводится в течение нескольких дней с последующим переводом больного на стандартный режим терапии. Имеются данные об определенной эффективности ежемесячной пульс-терапии ЦФ, особенно в течение первых месяцев от начала заболевания. Однако в дальнейшем у больных нередко развивается обострение болезни, требующее их перевода на пероральный прием лекарства [G.Hoffman et al., 1990; D.Huong et al., 1996].

В последнее время для лечения больных гранулематозом Вегенера без угрожающих для их жизни осложнений используют МТ (0,15 — 0,3 мг/кг/неделю) в сочетании с высокими дозами преднизолона (1мг/кг/сутки) [G.Hoffman et al., 1992; M.Sneller et al., 1995]. G.Hoffman и соавт.(1992) провели исследование эффективности МТ у 39 больных гранулематозом Вегенера без быстропрогрессирующего нефрита и тяжелого поражения легких. Тяжесть заболевания у них определялась активным гломерулонефритом, прогрессирующим поражением легких и ЛОР-органов. Еженедельный прием препарата в средней дозе 20 мг в сочетании с ГК привел к улучшению у 29 (76%) больных, а в 69% случаев была достигнута ремиссия. Только у 2 пациентов после его отмены развилось обострение. По данным K.Handrock и соавт. (1994), низкие дозы МТ (0,3 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю) во многих случаях позволяют эффективно поддерживать индуцированную ЦФ ремиссию у больных гранулематозом Вегенера, но не могут использоваться в качестве основного метода лечения у пациентов с тяжелыми проявлениями заболевания.

Привлекают внимание результаты исследования K. de Groot и соавт. (1996), которые наблюдали 65 пациентов с гранулематозом Вегенера. Больные были разделены на 4 группы. Первой группе (n=22) проводилось лечение только МТ (0,3 мг/кг/неделю внутривенно), второй (n=24) — триметопримом/сульфаметоксазолом (по 160 и 800 мг 2 раза в сутки), третьей (n=11) назначали МТ в сочетании с преднизолоном (3 мг/кг/сутки) и четвертой (n=8) — триметоприм/сульфаметоксазол в сочетании с преднизолоном (10 мг/сутки). Установлено, что лечение низкими дозами МТ позволяет чаще (86 — 91%) достигать ремисии, чем применение триметоприма/сульфаметоксазола (58%). Это согласуется и с данными других авторов. Так, у

больных гранулематозом Вегенера на фоне лечения триметоприм/сульфаметоксазолом обострения заболевания имели место в 42% случаев [E.Reinhold-Keller et al., 1996].

Трудной и до конца не решенной проблемой остается поддержание ремиссии больных гранулематозом Вегенера. Установлено, что агрессивная терапия, проводимая в течение года после достижения ремиссии, не позволяет полностью исключить возможность обострений. По данным A.Fauci и соавт. (1983), на фоне снижения дозы ЦФ обострение имело место у 25 (29,4%) из 85 больных. G.Hoffman и соавт.(1992) полагают, что, несмотря на частое (75%) достижение ремиссии заболевания на фоне стандартной терапии, у 50% больных в течение последующих 8 лет отмечаются его обострения. По мнению C.Gordon и соавт. (1993), в течение 18 месяцев после постановки диагноза у 44% больных с генерализованным гранулематозом Вегенера независимо от характера проводимой терапии наблюдается возвращение симптомов болезни.

С другой стороны, применение агрессивных схем лечения гранулематоза Вегенера часто сопровождается высоким уровнем побочных эффектов от лекарственных препаратов. В первую очередь это относится к развитию легочных инфекционных осложнений, определяющих высокую инвалидизацию и смертность больных [G.Hoffman et al., 1992].

В этой связи привлекают внимание данные C.Stegeman и соавт.(1996), которые провели рандомизированное плацебоконтролируемое 24-месячное исследование эффективности триметоприма/сульфаметоксазола у 81 больного гранулематозом Вегенера. Установлено, что на фоне приема препарата ремиссия сохранялась у 82% больных, в то время как у пациентов, получавших плацебо, — в 60% случаев ($p<0,05$). Кроме того, у больных, принимавших триметоприм/сульфаметоксазол, по сравнению с контролем, отмечено снижение частоты инфекционных осложнений. Данное исследование послужило основанием рекомендовать всем больным в период индукции ремиссии профилактический прием триметоприма/сульфаметоксазола [F.Ognibene et al., 1995; B.Godeau et al.,1995].

Другая проблема ведения больных с гранулематозом Вегенера связана с высоким риском развития у них злокачественных новообразований, в первую очередь рака мочевого пузыря. C.Talar-Williams и соавт. (1996), наблюдая в течение восьми с половиной лет за 145 больными, получавшими циклофосфамид, обнаружили, что его частота составляет 5%. Полагают, что при более длительном приеме (более 15 лет) она возрастает почти в три раза. Необходимо подчеркнуть, что по характеру гематурии

невозможно разграничить рак мочевого пузыря от геморрагического цистита — нередкого побочного эффекта терапии ЦФ. В связи с этим всем больным с непочечной гематурией (отсутствие эритроцитарных цилиндров) необходимо проводить цистоскопию.

В последнее время для лечения гранулематоза Вегенера стали использовать ЦсА. Проведено открытое 12-месячное испытание эффективности этого препарата (в сочетании с низкими дозами ГК) у больных, у которых предшествующее лечение ЦФ было недостаточным для индукции ремиссии или ассоциировалось с тяжелыми побочными эффектами [N.Allen et al., 1993]. Отмечена определенная эффективность ЦсА в начальной дозе (5 мг/кг/сутки), однако при ее снижении до поддерживающей (1 — 2 мг/кг/сутки) у пациентов развивалось обострение.

Имеются данные об успешном применении для лечения гранулематоза Вегенера ВВИГ [C.Richter et al., 1993].

ПРОГНОЗ

Без лечения средняя продолжительность жизни больных гранулематозом Вегенера составляет 5 месяцев, а смертность среди них в течение первого года заболевания достигает 80% [E.Walton, 1958].

Рано начатое лечение ЦФ и ГК позволяет существенно улучшить прогноз болезни.Так, по данным Е.Н.Семенковой (1988), 5-летняя выживаемость при монотерапии ГК составляет 12%, а при сочетании ее с цитостатиками — 61%. A.S. Fauci и G.S.Hoffmann (1992) отмечают, что на фоне терапии ЦФ и преднизолоном ремиссия продолжительностью около четырех лет отмечается у 93% больных гранулематозом Вегенера. В отдельных случаях ее длительность достигает 10 лет. Тем не менее смертность больных гранулематозом Вегенера продолжает оставаться на высоком уровне. Она в 5 раз выше ожидаемой [E.Metteson et al.,1996]. Наиболее частыми причинами летальных исходов являются интеркуррентные инфекции, дыхательная и почечная недостаточность.

Литература

Семенкова Е.Н. Системные васкулиты. М., 1988.

Струков А.И., Бадмаева В.В. Отчет о 70 общеинститутских клинико-анатомических конференциях патолого-анатомического отделения I Московского ордена Ленина ме-

дицинского института им.И.М.Сеченова за 1948 — 1955 гг. // Арх.пат. — 1957. — N.5. — С.77 — 93.

Ярыгин Н.Е., Насонова В.А., Потехина Р.Н. Системные аллергические васкулиты. М., 1980.

Allen D.C., Doherty C.C., O'Reilly D.P.J. Pathology of the heart and the cardiac conduction system in Wegener's granulomatosis // Brit.Heart J. — 1984. — Vol.52. — P.674.

Allen M.B., Caldwell D.S., Rice J.R. et al. Cyclosporin A therapy for Wegener's granulomatosis // Adv.Exp.Biol.Med. — 1993. — Vol.336. — P.473.

Allen M.B., Ray S.G., Leitch A.G. et al. Legionella pneumonia complicating Wegener's granulomatosis // Chest. — 1988. — Vol.94. — P.1101.

Anderson G., Coles E.T., Crane M. et al. Wegener's granulomatosis. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee // Q.J.Med. — 1992. — Vol.83. — P.427.

Andrews M., Edmonds M., Campbell A. et al. Systemic vasculitis in the 1980s — Is there is an increasing incidence of Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis // J.R.Coll.Phys. — 1990. — Vol.24. — P.284 — 288.

Boudes P. Purely Granulomatous Wegener's granulomatosis: a new concept for an old disease // Semin.Arthr.Rheum. — 1990. — Vol.19. — P.365 — 370.

Carrington C.B., Liebow A.A. Limited forms of angiitis and granulomatosis of Wegener's type // Amer.J.Med. — 1966. — Vol.41. — P.497.

Carruthers D.M., Watts R.A., Symmons D.P.M., Scott D.G.I. Wegener's granulomatosis — increased incidence or increased recognition // Brit.J.Rheumatol. — 1996. — Vol.35. — P.142 — 145.

Cassan S.M., Coles D.T., Harrison E.G. The concept of limited forms of Wegener's granulomatosis // Amer.J.Med. — 1970. — Vol.49. — P.366.

Cotch M.F., Hoffman G.S., Yerg D.E. et al. The epidemiology of Wegener's granulomatosis // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol. 39. — P.87 — 92.

De Groot K., Reinhold E., Tatsis E. et al. Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis. Methotrexare versus Thrimethoprim/Sulphamethoxazole // Arthr. Rheum. — 1996. — Vol.39. — P.2052 — 2061.

De Remee R.A., McDonald T.J., Harroson E.J. et al. Wegener's granulomatosis, anatomical correlates, a proposed classification // Mayo Clin.Proc. — 1976. — Vol.51. — P.777 — 781.

Duna G.F., Galperin C., Hoffman G.S. Wegener's granulomatosis // Rheum. Dis.Clin.North.Amer. — 1995. — Vol.21. — P.949 — 986.

Fauci A.S., Haynes B.F., Katz P. et al. Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years // Ann.Intern.Med. — 1983. — Vol.98. — P.76.

Forstot J.Z., Overlie P.A., Neufeld G.K. et al. Cardiac complications of Wegener's granulomatosis: a case report of complete heart block and review of the literature // Semin.Arthr.Rheum. — 1980. — Vol.10. — P.148.

Godeau B., Mainardi J.L., Roudot-Thoraval F. et al. Factor associated with Pneumocystis carinii pneumonia in Wegener's granulomatosis // Ann.Rheum.Dis. — 1995. — Vol.54. — P.991 — 994.

Gordon C., Luqmani R.A., Adu D. et al. Relapses in patients with systemic vasculitis // Q.J.Med. — 1993. — Vol.86. — P.779 — 789.

Gordon C., Luqmani R., Fields P. et al. Two cases of Wegener's tuberculosis // Brit.J.Rheumatol. — 1993. — Vol.32. — P.143 — 149.

Grant S.C.D., Levy R.D., Venning M.C. et al. Wegener's granulomatosis and the heart // Brit.Heart.J. — 1994. — Vol.71. — P.82.

Hoffman G.S., Leavitt R.Y., Fleisher T.H.A. et al. Treatment of Wegener's granulomatosis with intermittent high-dose intravenous cyclophosphamide // Amer.J.Med. — 1990. — Vol.89. — P.403 — 410.

Hoffman G.S., Sechler J.M.C., Gallin J.L. et al. Bronchoalveolar lavage analysis in Wegener's granulomatosis: A method to study pathogenesis // Amer.Rev.Respir.Dis. — 1991. — Vol.143. — P.401.

Hoffman G.S., Leavitt R.Y., Kerr G.S., A.Fausi. The treatment of Wegener's granulomatosis with glucocorticoids and methotrexate // Arthr.Rheum. — 1992. — Vol.35. — P.1322 — 1329.

Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y. et al. Wegener's granulomatosis: An analysis of 158 patients // Ann.Intern.Med. — 1992. — Vol.116. — P.488.

Horn R.G., Fauci A.S., Rosenthal A.S. et al. Renal biopsy pathology in Wegener's granulomatosis // Amer.J.Pathol. — 1974. — Vol.74. — P.423.

Hu C.H., O'Loughlin S., Winkelmann R.K. Cutaneous manifestations of Wegener's granulomatosis // Arch.Dermatol. — 1977. — Vol.113. — P.175.

Huong D., Papo T., Piette J.C. et al. Monthly intravenous pulse cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis // Clin.Exp.Rheumatol. — 1996. — Vol.14. — P.9 — 16.

Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.37. — P.187 — 192.

Klinger H. Grenzformen der Periarteritis nodosa // Frankf.Z.Pathol. — 1932. — Vol.42. — P.455 — 480.

Kornblutt A.D., Wolff S.M., Fauci A.S. Ear disease in patients with Wegener's granulomatosis // Laryngoscope. — 1982. — Vol.92. — P.713.

Leavitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis // Arthr. Rheum. — 1990. — Vol.33. — P.1101 — 1107.

Mangold M.C., Callen J.P. Cutaneous leucocytoclastic vasculitis associated with active Wegener's granulomatosis // J.Amer. Acad.Dermatol. — 1992. — Vol.26. — P.579.

Matteson E.L. Gold K.N., Bloch D.A. et al. Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American College of Rheumatology Wegener's granulomatosis classification cohort // Amer.J.Med. — 1996. — Vol.101. — P.129 — 134.

McCaffey T.V., McDonald T.J., Facer G.W. et al. Otologic manifestations of Wegener's granulomatosis // Otolaryngol.Heard.Neck. Surg. —. 1980. — Vol.88. — P.586.

Montecucco C., Caporali R., Pacchetti C., Turla M. Is Tolosa — Hunt syndrome a limited form of Wegener's granulomatosis? Report of two cases with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies // Brit.J.Rheumatol. — 1993. — Vol.32. — P.640 — 641.

Murty G.E. Wegener's granulomatosis: Otolrhinolaryngological manifestations // Clin.Otolaryngol. — 1990. — Vol.15. — P.385.

Nishino H., Rubino F.A., DeRemee R.A. et al. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic // Ann.Neurol. — 1993. — Vol.33. — P.4 — 9.

Noritake D., Weiner S.R., Bassett L.W. et al. Rheumatic manifestations of Wegener's granulomatosis // J.Rheumatol. — 1987. — Vol.77. — P.1589.

Ognibene F.P., Shelhamer J.H., Hoffman G.S. et al. Pneumocystic carinii pneumonia: a major complication of Wegener's granulomatosis // Amer.J.Resp.Crit.Care Med. — 1995. — Vol.151. — P.795 — 799.

Pichling A.J., Rees A.J., Pussell B.A. et al. Relapse in Wegener's granulomatosis: the role of infection // Brit.Med.J. — 1980. — Vol.281. — P.836 — 838.

Reinhold-Keller E., de Groot K., Rudent H. et al. Response to trimetoprim/sulfamethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease // Q.J. Med. — 1996. — Vol.89. — P.15 — 23.

Richter C., Schnabel A., Csernok E. et al. Treatment of Wegener's granulomatosis with intravenous immunoglobulin // Adv.Exp.Med.Biol. — 1993. — Vol.336. — P.487 — 489.

Rosenberg D.M., Weinberger S.E., Fulmer J.D. et al. Functional correlates of lung involvement in Wegener's granulomatosis: use of pulmonary function tests in staging and follow-up // Amer.J.Med. — 1980. — Vol.69. — P.387.

Satorre J., Antle M., O'Sullivan R. et al. Orbital lesions with granulomatosus inflam mation // Can.J.Ophtalmol. — 1991. — Vol.26. — P.174.

Scott D.J.I., Bacon P.A., Elliot P.J. et al. Systemic vasculitis in a district hospital 1972 — 1980. Clinical and laboratory features, classification and prognosis of 80 cases // Q.J.Med. — 1982. — Vol.203. — P.292 — 311.

Sitara D., Hoffbrand B.I. Chronic bronchial suppuration and antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive systemic vasculitis // Postgrad.Med.J. — 1990. — Vol.66. — P.636 — 637.

Sneller M.C., Hoffman G.S., Talar-Williams C. et al. An analysis of forty-two

Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisolon // Arthr. Rheum. — 1995. — Vol.38. — P.608 — 613.

Stegeman C.A., Cohen Tervaert J.W., de Jong P.E., Kallenberg C.G.M. Trimethoprim/sulfamethoxazole for the prevention of relapses in Wegener's granulomatosis // New Engl.J.Med. — 1996. — Vol.335. — P.16 — 20.

Stegeman C.A., Cohen Tervaert J.W., Sluiter W.J. et al. Association of chronic nasal carriage of Staphylococcus aureus and high relapse rates in Wegener's granulomatosis // Ann.Intern.Med. — 1994. — Vol.120. — P.12 — 17.

Travis W.D., Hoffman G.S., Leavitt R.Y. et al. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis // Amer.J.Surg. Pathol. — 1991. — Vol.15. — P.315 — 333.

Walton E.W. Giant cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis) // Brit.Med.J. — 1958. — Vol.256. — P.973 — 978.

Walton E.W. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). Case reports and review of the literature // J.Rheumatol. — 1986. — Vol.13. — P.408.

Wegener F. Uber generalisiere, septische Gefasserkrankungen // Verh.Dtsdh.Pathol. Ges. — 1936. — Vol.29. — P.202 — 209.

Weiss D.J., Greenfield J.W., O'Rourke K.S., McCune W.J. Systemic cytomegalovirus infection mimicking an exacerbation of Wegener's granulomatosis // J.Rheumatol. — 1993. — Vol.20. — P.1524 — 1526.

МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ ПОЛИАНГИИТ

Определение. Микроскопический полиангиит (полиартериит) (МПА) — некротизирующий васкулит с минимальными иммунными депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы), редко артерии малого и среднего калибра, в клинической картине которого доминируют явления некротизирующего гломерулонефрита, реже легочного капиллярита [J.C.Jennette et al.,1994].

Заболевание впервые описано J.Davson и соавт. в 1948 году. Эти исследователи предположили, что наблюдаемый у некоторых больных УП сегментарный некротизирующий гломерулонефрит является отдельной формой заболевания, которая отличается от его классического варианта, описанного Kussmaul и Maier. Выделение этого васкулита в отдельную нозологическую единицу подтверждается результатами длительных наблюдений за больными с МПА, у которых не отмечалось трансформации болезни в уже известные формы системных васкулитов или каких-либо других заболеваний.

В отечественной литературе до последнего времени случаи МПА описывались в рамках УП, гранулематоза Вегенера или системного некротизирующего васкулита [Н.Е.Ярыгин и соавт., 1980; Е.Н.Семенкова,1988]. Детальное изучение клинических, морфологических и иммунологических признаков заболевания все же свидетельствует о его нозологической самостоятельности [Е.Н.Семенкова и соавт.,1995; C.Savage et al, 1985; D.Adu et al., 1987].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В настоящее время МПА встречается в 10 раз чаще, чем классический УП, и в 2 раза чаще, чем гранулематоз Вегенера. По данным M. Andrews и соавт.(1990), после широкого внедрения в клиническую практику метода определения АНЦА в 1987 году ежегодная выявляемость МПА в Великобритании увеличилась с 0,05 до 0,33 на 100 тыс. населения. По мнению R.Watts и соавт.(1996), при использовании для постановки диагноза заболевания определения, предложенного J.Jennette и соавт. (1994), заболеваемость МПА составила 0,36 на 100 тыс. населения в год.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

Отмечено увеличение частоты встречаемости HLA-DQw7 при АНЦА-ассоциированных васкулитах, включая МПА [S.Spencer et. al., 1992].

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ

Общие представления об этиологии и роли иммунопатологических механизмов в развитии АНЦА-ассоциированных васкулитов представлены в главе 3.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Морфологической особенностью МПА является преобладание поражения мелких по калибру сосудов, преимущественно микроциркуляторного русла (артериолы, капилляры, венулы). Некротизирующий васкулит носит распространенный характер. Наиболее выраженные изменения встречаются в коже, легких и почках. В легочной ткани наблюдается некротизирующий альвеолит с септальными капиллярита́ми и нейтрофильной инфильтрацией, нередко приводящий к развитию легочных кровотечений. Поражение почек проявляется развитием фокального сегментарного некротизирующего гломерулонефрита, в 80 — 90% случаев сочетающегося с экстракапиллярной пролиферацией

эпителиальных клеток и формированием «полулуний». Иногда при МПА наряду с мелкими сосудами могут поражаться артерии среднего и крупного калибра.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

МПА обычно развивается в среднем возрасте, чаще у мужчин (соотношение мужчин и женщин — от 1:1 до 1,8:1) [C.Savage et al., 1985; V.D'Aguti et al.,1986]. Клинические проявления заболевания представлены в таблице 9.1.

Начальные проявления МПА неспецифичны и включают

Таблица 9.1

Клинические проявления микроскопического полиангиита (%)

Проявления	A.Serra et al.,1984 (n=53)	C.Savage et al., 1985 (n=34)	V.D'Agati et al.,1986 (n=20)	D.Adu et al., 1987 (n=43)
Лихорадка	72	41	50	56
Артериальная гипертензия	26	29	35	21
Почки	100	100	100	100
Мышцы и суставы	74			72
Артралгии	28	65	35	
Миалгии	51	50	25	
Артрит	32	6		
Кожа	60		35	53
Пурпура	40	44		
Другие изменения	21	15		
Легкие	55		55	34
Кровохарканье	23	32		
Легочные геморрагии		29		
Инфильтраты	30			
Плеврит	19	15		
Желудочно-кишечный тракт	51			56
Боли в животе	6	32	45	
Диарея		21		
Гепатомегалия	21	9		
ЛОР-органы	30			20
Боли в горле	9	15		
Язвы во рту		21		
Носовые кровотечения	15	6		
Синусит	6	9		
Глаза	30			28
Эписклерит	2	24		
Нервная система	28			
Периферическая нейропатия	19	18	15	14
Поражение ЦНС	15	18	40	0
Сердце	15			9
Перикардит	6	3		

синдромы, встречающиеся при большинстве воспалительных заболеваний. Нередко (56 — 76%) заболевание начинается с лихорадки, слабости, похудения и миалгий. Их степень, однако, менее выражена, чем при классическом УП. У большинства (90%) больных отмечаются артралгии. В половине случаев наблюдаются явления стойкого неэрозивного артрита крупных суставов, который в некоторых случаях (особенно при положительном РФ) расценивается как проявление РА.

Нередко (80%) имеет место поражение кожи по типу пальпируемой пурпуры, язв и некрозов. В 30% случаев встречаются изменения верхних дыхательных путей в виде атрофии слизистой носа и некротического ринита. Они, в отличие от гранулематоза Вегенера, обычно носят обратимый характер и не приводят к деструктивным изменениям и деформации носа. При биопсии слизистой носа не отмечается формирования гранулем. У 30 — 40% больных наблюдаются изменения со стороны придаточных пазух носа и среднего уха. Почти с такой же частотой встречаются и другие клинические проявления системного некротизирующего васкулита — эписклерит, боли в животе, реже периферическая полинейропатия. Следует подчеркнуть, что перечисленные выше симптомы выражены неярко и, как правило, развиваются на фоне тяжелой патологии почек и легких, определяющих нозологическую самостоятельность и прогноз при МПА.

Почки

Поражение почек при МПА встречается у всех (100%) больных. Оно характеризуется фокальным сегментарным некротизирующим экстракапиллярным гломерулонефритом с «полулуниями», часто приобретающим быстропрогрессирующее течение. При этом какие-либо специфичные для МПА «почечные» симптомы отсутствуют. В анализах мочи выявляются гематурия, умеренно выраженная протеинурия, нефротический синдром. Особенностью поражения почек при этом заболевании является быстрое развитие почечной недостаточности и отсутствие артериальной гипертензии, что отличает его от классического УП.

Легкие

Поражение легких наблюдается у 12 — 29% больных. Морфологически оно представлено некротизирующим альвеолитом и относится к числу факторов, ухудшающих прогноз заболева-

ния. Больных беспокоят кашель (40%) и боли в грудной клетке (30%). Нередко (70%) имеют место кровохарканье и легочное кровотечение. По данным рентгенологического обследования легких, наиболее (80%) выявляются инфильтраты в них, без распада, часто с реакцией плевры, регистрируются признаки альвеолита. На фоне лечения цитотоксическими препаратами обычно отмечается положительная динамика клинических и рентгенологических изменений в легких.

Поражение других органов

В развернутой стадии заболевания другие клинические проявления МПА сходны с наблюдаемыми при классическом УП. Поражение костно-мышечной системы (миалгии, артралгии, артрит) описаны у 65 — 72% больных. Часто наблюдается вовлечение в патологический процесс желудочно-кишечного тракта, которое проявляется болями в животе (32 — 58%) или желудочным кровотечением (29%). Периферическая нейропатия встречается реже (14 — 36%), в то время как поражение глаз и ЛОР-органов диагностируется чаще, чем при классическом УП.

ТЕЧЕНИЕ

Если при классическом УП после достижения ремиссии редко наблюдаются обострения, то для МПА весьма характерно частое рецидивирование заболевания. Так, по данным C.Savage и соавт. (1985), обострения болезни наблюдались у 12 (36,4%) из 33 больных. M.Gordon и соавт.(1993), наблюдая за больными МПА в течение двух лет, установили что рецидивы заболевания имеют место в 25,3% случаев. Нередко в процессе экзацербации отмечается вовлечение в патологический процесс органов и систем, поражение которых в дебюте заболевания отсутствовало [M.Gordon et al., 1993].

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ

У больных с МПА выявляются умеренная гипохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, ускоренная СОЭ и повышение концентрации СРБ. В подавляющем большинстве случаев в сыво-

ротке крови не обнаруживается маркеров инфекции вирусом гепатита В [L.Guillevin et al.,1996]. Не наблюдается также снижения концентрации компонентов комплемента (С3 и С4). Низкие титры РФ выявляются у 39 — 50% больных, несколько чаще, чем АНФ (21 — 33%). С высокой частотой встречаются признаки поражения почек: повышение сывороточного креатинина (85 — 100%), микрогематурия (100%) и протеинурия (90%).

Почти у 80% больных обнаруживаются п-АНЦА, реагирующие с миелопероксидазой, реже — с ПР-3 (15%) . Динамика их титра имеет важное значение при оценке активности заболевания и эффективности проводимой терапии.

ДИАГНОЗ

В настоящее время не существует классификационных критериев МПА, и его диагноз основывается на клинической картине, данных иммунологического и морфологического исследований. При проведении дифференциального диагноза между МПА и классическим УП учитывают особенности клинических проявлений обоих заболеваний (табл. 9.2). В отличие от МПА, при классическом УП наблюдается незначительное нарушение функции почек, преобладает суставной синдром, поражение периферической и центральной нервной системы, инфаркты внутренних органов. Большое значение имеют морфологические особенности васкулита и иммунологические нарушения, в первую очередь наличие п-АНЦА.

Различия в клинической картине между МПА и гранулематозом Вегенера заключаются в первую очередь в более частом и тяжелом поражении верхних дыхательных путей при последнем, в то время как для МПА более характерно быстрое нарушение функции почек. При этих заболеваниях имеются также определенные отличия, выявляемые как при гистологическом (отсутствие гранулем при МПА), так и иммунологическом обследовании. При гранулематозе Вегенера, как правило, обнаруживаются к-АНЦА, реагирующие с ПР-3, а при МПА — п-АНЦА, специфичные к миелопероксидазе.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Как и при других формах системных некротизирующих васкулитов, лечение МПА основывается на раннем применении ГК и

Таблица 9.2

Дифференциально-диагностические признаки классического узелкового полиартериита и микроскопического полиангиита
(L.Guillevin & F.Lhote, 1995).

Признак	Классический УП	МПА
Тип васкулита	Некротизирующий, иногда гранулематозный	Некротизирующий
Тип пораженных сосудов	Мышечные артерии среднего и мелкого калибра, иногда артериолы	Мелкие сосуды (капилляры, венулы или артериолы) Иногда мелкие и средние артерии
Васкулит почек с реноваскулярной гипертензией, инфарктами почек и микроаневризмами	+	–
Быстропрогрессирующий гломерулонефрит	–	++
Легочные геморрагии	–	+
Полинейропатия	50 — 80%	10 — 20%
Обострения	Редко	Часто
Лабораторные нарушения: п-АНЦА	Редко (<20%)	Часто (50 — 80%)
Инфекция вирусом гепатита В	+ (не часто)	–
Ангиография (микроаневризмы, стеноз)	+	–

цитостатиков. Использование ЦФ в сочетании с преднизолоном в общепринятых дозировках в виде пульс-терапии или перорального приема позволяет улучшить прогноз заболевания. При быстром прогрессировании поражения почек или развитии легочных геморрагий показано проведение повторных курсов плазмафереза и введение ВВИГ. Нередко возникает потребность в программном гемодиализе или пересадке почек.

Прогноз при МПА во многом зависит от степени поражения почек. Пятилетняя выживаемость больных МПА, даже при сочетанном применении адекватных доз ГК и цитостатиков, составляет 65%. Часто причиной их смерти являются массивные легочные кровотечения, инфекционные осложнения, связанные с проводимой терапией.

Литература

Семенкова Е.Н., Бекетова Т.В., Коган Е.А. и др. Современные представления о микроскопическом полиартериите // Тер. арх. — 1995. — N.5. — С.39 — 41.

Adu D., Howie A.J., Scott D.G.I. et al. Polyarthritis and the kidney // Q.J.Med. — 1987. — Vol.62. — P.221.

Andrews M., Edmunds M., Campbell A. et al. Systemic vasculitis in the 1980's — is the an increasing incidence of Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis? // J.Roy Col.Ohys. — 1990. — Vol.24. — P.284 — 288.

D'Agati V., Chander P., Nash M. et al. Idiopathyc micriscopic polyarteritis nodosa: ultrastructural observations on the renal vascular and glomerular lesions // Am.J. Med. — 1986. — Vol.7. — P.95.

Davson J., Ball J., Platt R. The kidney in periarteritis nodosa // Q.J.Med. — 1948. — Vol.285. — P.606.

Gordon M., Luqmani R.A., Adu D. et al. Relapses in patients with systemic vasculitis // Q.J.Med. — 1993. — Vol. 86. — P.779.

Guillevin L., Lhote F. Distinguishing polyarteritis nodosa from microscopic polyangiitis and implications for treatment // Curr.Opin.Rheumatol. — 1995. — Vol.7. — P.20 — 24.

Guillevin L., Lhote F., Amouroux J. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in polyarteritis nodosa and Churg — Strauss syndrome: indications for the classification of vasculitides of the polyarteritis nodosa group // Brit.J.Rheumatol. — 1996. — Vol.35. — P.958 — 964.

Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.37. — P.187 — 192.

Savage C.O.S., Winearls C.G., Evans D.J. et al. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis // Q.J.Med. — 1985. — Vol.56. — P.467.

Serra A., Cameron J.S., Turner D.R. et al. Vasculitis affecting the kidney: presentation, histopathology and long-term outcome // Q.J.Med. — 1984. — Vol.53. — P.181.

Spencer S.J.W., Burns A., Gaskin G. et al. HLA-class II specificities in vasculitis with antibodies to neutrophil cytoplasmic antigens // Kidney Int. — 1992. — Vol.41. — P.1059 — 1063.

Watts R.A., Jolliffe V.A., Carruthers D.M. et al. Effect of classification on the incidence of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39. — P.1208 — 1211.

СИНДРОМ ЧАРГА — СТРОССА

Е. Л. Насонов, А. А. Баранов

Определение. Синдром Чарга — Стросса — эозинофильное, гранулематозное воспаление респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды, часто сочетающийся с астмой и эозинофилией [J.C.Jennette et al.,1994].

Заболевание впервые было описано J.Churg и L.Strauss (1951), которые предположили роль аллергии в его развитии. В течение длительного времени синдром Чарга — Стросса рассматривался в рамках астматической формы УП или как эозинофильный гранулематозный васкулит [Н.Е.Ярыгин и соавт.,1980; Е.Н.Семенкова, 1988]. Однако в последние годы на основании клинических, патологических особенностей и иммунных нарушений его выделяют в отдельную нозологическую форму [A.Masi et al.,1990; J.C.Jennette et al.,1994].

Болезнь встречается значительно реже, чем УП или гранулематоз Вегенера. На ее долю приходится около 20% среди всех васкулитов группы УП. Синдром Чарга — Стросса встречается как у детей, так и в пожилом возрасте, но наиболее часто в период от 35 до 45 лет [L.Guillevin et al., 1987]. Несколько чаще им болеют мужчины (соотношение мужчин к женщинам колеблется от 1,1:1 до 3,0:1) [J.Lachman et al., 1984; C.Haas et al., 1991].

Несмотря на наличие у большинства больных астмы или аллергического ринита, у их род-

ственников не отмечается накопления случаев аллергических заболеваний. Не выявлено также связи синдрома Чарга — Стросса с инфекцией и иммуногенетическими маркерами.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

В течении заболевания условно выделяют 3 основные фазы [J.Lachman et al., 1984]. В продромальный период, который может длиться до 30 лет, у больных имеют место различные аллергические реакции, включающие ринит, полиноз и астму.

Второй этап характеризуется эозинофилией крови и тканей. В этот период у больных нередко диагностируются синдром Лефлера, эозинофильная пневмония или эозинофильный гастроэнтерит.

В третьей фазе в клинической картине болезни превалируют признаки системного васкулита.

Основные клинические проявления заболевания суммированы в таблице 10.1.

Таблица 10.1

Клинические проявления синдрома Чарга — Стросса

Проявления	L.Chumbley et al., 1977 (n=30)	J.Lachman et al., 1984 (n=138)	J.Lachman et al., 1984 (n=16)	L.Guillevin et al., 1987 (n=43)	G.Gaskin et al., 1991 (n=21)	C.Haas et al., 1991 (n=16)
Астма	100	100	100	100	100	100
Общие симптомы				72		100
Легочные инфильтраты	26,6	74	72	77	43	62
Аллергический ринит	70	9	70	21		10
Множественный мононеврит	63,3	64	66	67	70	75
Поражение ЖКТ	16	62	59	37	58	56
Поражение сердечно-сосудистой системы		52	47	49	15	56
Артрит/артралгии	20	46	51	28	43	31
Поражение кожи	66,6				50	68
Пурпура		46	48	28		25
Узелки	26,6	33	30	21		25
Поражение почек		42	49	16	80	31
Плеврит		29	29	2,3		25

Поражение верхних дыхательных путей и легких

Основным проявлением заболевания является синдром гиперреактивности бронхов. В большинстве случаев он предшествует клиническим проявлениям системного васкулита. На начальном этапе болезни бронхоспазм выражен умеренно. Затем постепенно наблюдается развитие тяжелой бронхиальной астмы, требующей назначения системной терапии ГК более чем у 70% больных [L.Guillevin et al., 1987]. Нередко отмечается присоединение легочной инфекции с развитием инфекционно-зависимой формы бронхиальной астмы и бронхоэктатической болезни. Часто с началом васкулита наблюдается уменьшение астматических приступов, а в некоторых случаях отмечается и ремиссия астмы.

Инфильтраты в легких выявляются у двух третей больных. Позднее отмечаются признаки некротизирующего васкулита и формирование гранулем. Почти у трети больных обнаруживается плеврит с эозинофилией в плевральной жидкости. Последний может не определяться рентгенологически. Клинически он характеризуется болями в грудной клетке. У некоторых больных обнаруживается увеличение лимфатических узлов средостения [J.Lachman et al., 1984].

Поражение верхних дыхательных путей включает аллергический ринит, рецидивирующий синусит и полипоз носа. Изредка наблюдается развитие некроза слизистой, напоминающее таковое при гранулематозе Вегенера.

Желудочно-кишечный тракт

Вовлечение в процесс желудочно-кишечного тракта проявляется болями в животе и диареей, иногда кровотечением. Эти синдромы обусловлены как эозинофильным гастроэнтеритом, так и васкулитом стенки кишки. Последний может привести к перфорации кишечника, перитониту и кишечной непроходимости. Иногда эозинофильный гастроэнтерит предшествует клинической картине васкулита. При синдроме Чарга — Стросса описано также развитие язвенного колита.

Сердечно-сосудистая система

Поражение сердца встречается достаточно часто. Различные изменения на ЭКГ выявляются почти у половины больных. В трети случаев отмечается развитие острого или констриктивного перикардита, сердечной недостаточности. Реже встречается инфаркт миокарда, артериальная гипертензия. Описан эндокардит Лефлера [E.Renaldini et al., 1993]. Поражение сердца обусловливает смертельный исход у половины больных с синдромом Чарга—Стросса.

Кожа

Изменения кожи относятся к одному из наиболее характерных проявлений заболевания. При синдроме Чарга — Стросса встречаются даже чаще, чем при классическом УП. К ним относятся узелки, пурпура, эритема, крапивница, кожные некрозы и сетчатое ливедо.

Нервная система

Патология нервной системы в основном не отличается от таковой при УП. Она включает множественный мононеврит или симметричную сенсорно-моторную периферическую полинейропатию. Наблюдаются изменения и со стороны черепных нервов, а также поражение краниальных нервов, особенно часто ишемия зрительного нерва. Примерно у трети больных наблюдается вовлечение в патологический процесс ЦНС — в виде гиперкинетического состояния, энцефалопатии, инсультов и психических расстройств.

Почки

Поражение почек встречается реже, чем другие проявления заболевания. Оно протекает менее злокачественно, чем при гранулематозе Вегенера или УП. У половины больных выявляется очаговый нефрит, часто приводящий к повышению артериального давления. У больных, имеющих п-АНЦА, отмечается развитие некротизирующего гломерулонефрита [G.Gaskin et al.,1991].

Костно-мышечная система

У половины больных наблюдается поражение суставов в виде полиартрита или полиартралгий. Характерен непрогрессирующий мигрирующий артрит крупных и мелких суставов. Изредка встречаются миалгии и миозит.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ

Лабораторным маркером заболевания является эозинофилия (более 10^9/л)), которая встречается у 97% больных на любой стадии заболевания. Однако ее отсутствие не исключает диагноза синдрома Чарга — Стросса. Так, в литературе приводятся описания больных без повышения уровня эозинофилов в крови, но с выраженной эозинофильной инфильтрацией тканей. Кроме того, отсутствие эозинофилии может быть связано с предшествующей терапией ГК или с естественным колебанием числа эозинофилов в периферической крови. Отмечается взаимосвязь между уровнем эозинофилии и выраженностью клинических проявлений астмы и васкулита.

Другие лабораторные изменения включают — нормохромную нормоцитарную анемию, лейкоцитоз, ускорение СОЭ и увеличение СРБ. В сыворотках больных часто обнаруживается РФ, но, как правило, в низких титрах. У единичных больных выявлена гипокомплементемия и увеличение уровня ЦИК. Часто отмечается повышение концентрации IgE, но корреляции между его уровнем и активностью заболевания не прослеживается.

Более чем у половины больных с синдромом Чарга — Стросса обнаруживаются п-АНЦА [L.Guillevin et al.,1993]. В основном они реагируют с миелопероксидазой [D.O'Donoghue et al.,1991; G.Gaskin et al.,1991; J.Cohen-Tervaert et al.,1993]. Их присутствие в сыворотке крови коррелирует с наличием у пациентов астмы и геморрагических высыпаний.

ДИАГНОЗ

Классификационные критерии синдрома Чарга — Стросса представлены в таблице 10.2. Заболевание может быть заподозрено у пациентов среднего возраста с длительно текущей бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и эозинофилией при

Таблица 10.2

Классификационные критерии синдрома Чарга — Стросса
(A.Masi et al.,1990)

Критерий	Определение
1. Астма	Затруднение дыхания или диффузные хрипы при выдохе
2. Эозинофилия	Эозинофилия > 10% при подсчете лейкоцитов
3. Аллергия в анамнезе	Сезонная аллергия (аллергический ринит) или другие аллергические реакции (пищевая, контактная), за исключением лекарственной
4. Мононейропатия или полинейропатия	Мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу перчаток/чулок
5. Легочные инфильтраты	Мигрирующие или транзиторные легочные инфильтраты, выявляемые при рентгенологическом исследовании
6. Синуситы	Боли в синусах или рентгенологические изменения
7. Внесосудистые эозинофилы	Скопления эозинофилов во внесосудистом пространстве (по данным биопсии)

Примечание. Наличие у больного четырех и более любых признаков позволяет поставить диагноз с чувствительностью 85% и специфичностью 99%.

развитии у них признаков системной патологии, включающей множественный мононеврит, легочные инфильтраты, кардиомиопатию. Дополнительную информацию может принести исследование АНЦА. Так, по данным J.Niles (1993), у больных с астмой, эозинофилией и множественным мононевритом их обнаружение, как правило, свидетельствует о синдроме Чарга — Стросса.

Дифференциальный диагноз заболевания следует проводить с УП, гранулематозом Вегенера, хронической эозинофильной пневмонией и идиопатическим гиперэозинофильным синдромом. В отличие от синдрома Чарга — Стросса, при классическом УП обычно не наблюдается поражения легких, астмы и некротизирующего гломерулонефрита. Образование микроаневризм, напротив, характерно для УП и крайне редко встречается при синдроме Чарга — Стросса [L.Guillevin et al.,1996].

Дифференциальный диагноз синдрома Чарга — Стросса и гранулематоза Вегенера также не представляет трудностей. Так, для последнего нехарактерно развития астмы, аллергических реакций и эозинофилии. Поражение ЛОР-органов при синдроме Чарга — Стросса, в отличие от гранулематоза Вегенера, не сопровождается некротическими изменениями.

Синдром Чарга — Стросса имеет много сходных черт с иди-

опатическим гиперэозинофильным синдромом. Однако более высокий уровень эозинофилов, отсутствие астмы и аллергии в анамнезе, признаков васкулита, резистентность к терапии ГК, характерные для последнего, позволяют разграничить эти два заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение синдрома Чарга—Стросса основывается на тех же принципах, что и УП. В зависимости от тяжести заболевания преднизолон назначается в дозе 40 — 60 мг/сутки в течение нескольких недель с постепенным снижением. Несмотря на относительную доброкачественность воспалительного процесса, для достижения клинического эффекта часто необходим длительный прием высоких доз препарата. Отмена ГК возможна не ранее чем через год от начала лечения. При недостаточной эффективности преднизолона используют ЦФ, азатиоприн или хлорбутин в общепринятых дозировках.

Литература

Семенкова Е.Н. Системные васкулиты. М.,1988.

Ярыгин Н.Е., Насонова В.А., Потехина Р.Н. Системные аллергические васкулиты. М., 1980.

Chumbley L.C., Harrison E.G., De Remee R.A. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg — Strauss syndrome) // Mayo Clin.Proc. — 1977. — Vol.52. — P.477

Churg J., Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa // Amer.J.Pathol. — 1951. — Vol.27 — P.277 — 301.

Cohen-Tervaert J.W., Kallenberg C. Neurologic manifestations of systemic vasculitis // Rheum.Dis.Clin.North.Amer. — 1993. — Vol. 19. — Vol.913.

Gaskin G., Clutterbuck E.J., Pusey C.D. Renal disease in the Churg — Strauss syndrome // Contrib.Nephrol. — 1991. — Vol.94. — P.58.

Guillevin L., Guittard T., Bletry O. et al. Systemic necrotizing vasculitis with asthma: causes and precipitating factors in 43 cases // Lung. — 1987. — Vol.165. — P.165.

Guillevin L., Lhote F., Amouroux J. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in polyarteritis nodosa and Churg — Strauss syndrome: indications for the classification of vasculitides of the polyarteritis nodosa group // Brit.J.Rheumatol. — 1996. — Vol.35. — P.958 — 964.

Haas C., Geneau C., Odinot D. et al. L'angeite allergique avec granulomatose: syndrome de Churg et Strauss // Ann.Med. Interne. — 1991. — Vol.142. — P.335.

Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.37. — P.187 — 192.

Lachman J.G., Elkon K.B., Pusey C.D. et al. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia. A Clinical approach to the Churd — Strauss syndrome // Medicine. — 1984. — Vol.63. — P.65.

Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T. et al. The American College of Rheumatology for the classification of Churg — Strauss syngrome

(allergic granulomatosis angiitis) // Arthr. Rheum. — 1990. — Vol.33. — P.1094.
Niles J.L. Value of test for antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in the diagnosis and treatment of vasculitis // Curr.Opin. Rheumatol. — 1993. — Vol.5. — P.18.
O'Donoghue D.J., Nusbaum P., Halbwachs-Mecarelli L. et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies associated with polyarthritis nodosa, Churg — Struss syndrome and HIV related vasculitis // Amer.J.Kidney Dis. — 1991. — Vol.18. — P.208.
Renaldini E., Spandrio S., Cerudelli B. et al. Cardiac involvement in Churg — Strauss syndrome: a follow-up of three cases // Eur. Heart J. — 1993. — Vol.14. — P.1712.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ (ПУРПУРА ШЕНЛЕЙНА — ГЕНОХА)

Е. Л. Насонов, А. А. Баранов, Н. П. Шилкина

Определение. Геморрагический васкулит — васкулит с IgA-иммунными депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы). Типичны изменения со стороны кожи, кишечника и почек в сочетании с артралгиями или артритом [J.C.Jennette et al.,1994].

Геморрагический васкулит является одним из наиболее часто встречающихся системных васкулитов [В.А.Насонова, 1959; I.Szer,1994]. Болезнь может начинаться в любом возрасте, однако преимущественно ею болеют дети до 16 лет. Частота встречаемости геморрагического васкулита у них составляет 13,5 на 100 тыс. детей [M.Stewart et al., 1988]. В раннем детском возрасте отмечается незначительное преобладание заболевших мальчиков над девочками (соотношение 2:1), которое нивелируется у подростков (1:1).

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Имеется определенная связь между развитием васкулита и инфекцией верхних дыхательных путей, которая предшествуют началу заболевания у 66 — 80% больных [Н.П.Шилкина и соавт.,1990; I.Szer, 1994]. В этиологии геморрагического васкулита обсуждается роль различных микроорганизмов, включая стрептококки, микоплазму, иерсинии, легионеллу, вирусы Эпштей-

на — Барра и гепатита В, аденовирус, цитомегаловирус и парвовирус В19 [M.Heng, 1974; I.Szer, 1994]. Описана манифестация заболевания после вакцинации против тифа, паратифа А и Б, кори, желтой лихорадки. Другими потенциальными «триггерными» агентами являются лекарства (пенициллин, ампициллин, эритромицин, хинидин и др.), пищевая аллергия, укусы насекомых, переохлаждение. Имеются сообщения о развитии геморрагического васкулита на фоне приема эналаприла [R.Moots et al., 1992], лизиноприла [P.Disdier et al., 1992] и аминазина [H.Adam, 1987]. Иногда болезнь осложняет течение беременности, периодической болезни, злокачественных новообразований [M.Heng, 1974], цирроза печени [M.Aggarwal et al., 1992] и диабетической нефропатии [B.Padila et al., 1992].

ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ

Высокий уровень IgA в сыворотке крови — характерный признак геморрагического васкулита. Полагают, что в его основе лежит увеличение числа IgA-секретирующих клеток, несущих ген секреторной α-цепи молекулы IgA [N.Kondo et al., 1992]. В качестве важного компонента патогенеза заболевания и IgA-нефропатии рассматривается образование полимерных форм IgA и мономерных IgA-содержащих ЦИК. Повышение концентрации последних в сыворотке крови очень характерно для этих заболеваний [P.Hernando et al., 1986; C.Jones et al., 1990]. При геморрагическом васкулите имеет место увеличение уровня IgA 1-го субкласса, обладающего активностью РФ, который содержит главным образом к-легкие цепи [C.Czekinsky et al., 1986; F.Salusbury, 1992]. Кроме того, в сыворотках больных IgA-нефропатией и болезнью Шенлейна — Геноха обнаруживаются комплексы, состоящие из IgA и фибронектина [J-C. Davis et al., 1991].

О роли ИК-опосредованной активации комплемента в иммунопатогенезе геморрагического васкулита свидетельствуют данные обнаружения мембраноатакующего комплекса (C5b — C9) в пораженных участках сосудов кожи и почек. В плазме больных выявлен высокий уровень анафилотоксинов (C4a и C3a) [H.Abou-Ragher et al., 1992] и C5b — 9 [S.Kawana et al., 1992], коррелирующий с воспалительной активностью болезни. Имеются данные о взаимосвязи между развитием гломерулонефрита при геморрагическом васкулите и дефицитом C4b компонента системы комплемента, который играет важную роль в солю-

билизации и клиренсе иммунных комплексов из кровяного русла [B.Ault et al., 1990].

Результаты, касающиеся изучения АНЦА при геморрагическом васкулите Шенлейна — Геноха, противоречивы. Одни авторы обнаружили IgA АНЦА при этом заболевании и IgA-нефропатии, другие — нет [A. van der Wall Bake et al., 1987; G.Shaw et al., 1992]. По нашим данным, п-АНЦА встречаются у 21,4% больных и их присутствие в сыворотке крови коррелирует с клинической активностью васкулита, поражением легких, почек и желудочно-кишечного тракта [А.А.Баранов,1998].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

В основном геморрагический васкулит — это доброкачественное заболевание. Обычно оно заканчивается спонтанной ремиссией или даже выздоровлением в течение 1—2 недель от момента его начала. Однако нередко болезнь приобретает рецидивирующее течение, в отдельных случаях ведущее к развитию тяжелой почечной патологии.

Кожа

Поражение кожи — один из диагностических критериев заболевания. В различные периоды болезни оно наблюдается у всех больных. Однако в дебюте болезни изменения со стороны кожных покровов встречаются только в половине случаев. Клинические проявления кожного синдрома включают симметричную петехиальную сыпь и/или пурпуру (пальпируемая нетромбоцитопеническая пурпура), иногда в сочетании с эритематозными пятнами, папулами, пузырьками, которые сопровождаются зудом (рис. 11.1). В начале высыпания локализуются в дистальных отделах нижних конечностей. Затем они постепенно распространяются на бедра и ягодицы. Характерно их усиление после длительного пребывания больного в вертикальном положении. Реже в процесс вовлекаются верхние конечности, живот и спина. Обычно через несколько дней пурпура бледнеет, приобретает бурую окраску и постепенно исчезает. Иногда при хроническом рецидивирующем течении сохраняются участки гиперпигментации кожи.

Костно-мышечная система

Полиартралгии и явления артрита встречаются в 59 — 100% случаев. Поражение суставов чаще развивается у взрослых, чем у детей. Обычно оно сочетается с миалгиями и отеком нижних конечностей. Характерны мигрирующие боли в суставах, возникающие одновременно с геморрагическими высыпаниями. В четверти случаев (особенно у детей) артралгии или артрит предшествуют поражению кожи. Излюбленная локализация воспалительных изменений — это крупные суставы нижних конечностей, реже локтевые и лучезапястные. Одномоментно, как правило, поражаются несколько суставов. Длительность суставного синдрома редко превышает одну неделю.

Желудочно-кишечный тракт

Поражение желудочно-кишечного тракта наблюдаются более чем у двух третей больных. Оно проявляется спастическими болями в животе, тошнотой, рвотой, редко желудочно-кишечным кровотечением. Данные ультразвукового исследования кишечника свидетельствуют о том, что острые боли в животе связаны с диффузным или очаговым отеком стенки тонкого кишечника или 12-перстной кишки [A.Couture et al., 1992].

При эндоскопическом исследовании выявляются геморрагический или эрозивный дуоденит, иногда эрозии в желудке, тонком или толстом кишечнике, включая прямую кишку [S.Kato et al., 1992]. У половины больных наблюдаются эпизоды умеренных кишечных кровотечений, но серьезные геморрагические осложнения наблюдаются не более чем в 5% случаев.

Морфологические изменения в слизистой желудочно-кишечного тракта сходны с таковыми, наблюдающимися в коже. Так, при гистологическом исследовании слизистой желудка и кишечника отмечаются признаки неспецифического воспаления с отложением IgA в капиллярах. Признаков васкулита, как правило, не выявляется.

Почки

Частота поражения почек при геморрагическом васкулите колеблется от 10 до 60% [P.Niaudet, 1996]. Обычно оно развивается после появления пурпуры, но иногда может быть первым

проявлением заболевания [R.Hurley & K.Drummond, 1972; S.Meadow et al., 1972]. Тяжесть почечной патологии, как правило, не коррелирует с выраженностью других синдромов и может иметь место даже при минимальных изменениях кожи.

Клинические проявления патологии почек разнообразны. Обычно выявляются изолированная микро- или макрогематурия, иногда сочетающаяся с умеренной протеинурией. В большинстве случаев эти изменения проходят бесследно, но у некоторых больных может развиться гломерулонефрит. Отмечено некоторое увеличение его частоты у детей старше 9 лет, а также у больных с кишечными кровотечениями.

Морфологические изменения в почках варьируют от минимальных до тяжелого нефрита с «полулуниями». Выделяют 4 основных морфологических типа гломерулонефрита: мезангиальный, очаговый и сегментарный, диффузный пролиферативный эндокапиллярный и эндо- и экстракапиллярный. При электронной микроскопии депозиты выявляются в мезангии, субэндотелии и субэпителии, клубочках почек. В их состав входят IgA, преимущественно 1-го и реже 2-го субкласса, IgG, IgM, C3 и фибрин. Поражение почек при геморрагическом васкулите неотличимо от IgA-нефропатии (болезнь Берже). Примечательно, что при последнем заболевании у трети больных встречаются кожная сыпь и поражение суставов. Полагают, что в ряде случаев взрослые с болезнью Берже в детстве страдали субклинически текущим геморрагическим васкулитом.

Результаты клинико-морфологических сопоставлений свидетельствуют о том, что у больных с изолированной гематурией, как правило, имеет место мезангиальный или очаговый гломерулонефрит. При ее сочетании с протеинурией нередко (75% случаев) выявляются «полулуния», однако в большинстве случаев в небольшом количестве (<50%). У больных с нефротическим синдромом очень часто обнаруживают диффузный эндокапиллярный нефрит с «полулуниями» [P.Niaudet, 1996].

Легкие

В острую фазу заболевания у большинства детей выявляется снижение диффузионной способности легких [M.Chaussain et al., 1992]. Полагают, что это связано с повреждением альвеолярно-капиллярной мембраны при отложении в нее иммунных комплексов. Описаны больные с легочным кровотечением и

легочными геморрагиями [J.Olson et al., 1992], но в целом клинические признаки поражения легких встречаются редко.

Нервная система

При геморрагическом васкулите патологические изменения со стороны ЦНС наблюдаются очень редко. В отдельных клинических наблюдениях описаны появление у больных сильных головных болей, развитие энцефалопатии с небольшими изменениями в психическом статусе, судорог, субдуральных гематом, кортикальных геморрагий, инфаркта мозга и полинейропатии.

Мочевыделительная система

У 2 — 35% детей наблюдается отек мошонки, который связывают с воспалением и геморрагиями в ее сосуды [R.Chamberlain & L.Greenberg, 1992].

Таблица 11.1

Сравнительная характеристика (%) между детьми (<20 лет) и взрослыми, больными геморрагическим васкулитом

Признак	J.Mills et al.(1990)		R.Blanco et al. (1997)	
	Дети	Взрослые	Дети	Взрослые
Прием лекарств в начале болезни	7	46*	15	15
Боли в животе	61*	29	64	57
Мелена	8	33*	4	24*
Креатинин >1,5 мг/%	0	21*	0	13*
Гематурия	47	74*	22	78*
Пальпируемая пурпура	85	96	98	93
Олигоартрит	39	39	18	24
Лейкоцитоз			34,5	21,7
Анемия			6,0	4,3
Увеличение СОЭ			40,5	76,1*
Увеличение IgA			7,7	50*
АНФ			0	6,8
Криоглобулины			35,7	17,9
Снижение С3 и/или С4			4,2	9,3

Примечание. * — $p<0,05$.

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

По данным R.Blanco и соавт. (1997), наблюдавших в период с 1975 по 1994 год 116 больных геморрагическим васкулитом, имеются определенные различия в клинической картине заболевания у детей и взрослых (табл. 11.1). У детей началу заболевания чаще предшествует инфекция верхних дыхательных путей. У взрослых реже наблюдается абдоминальный синдром и лихорадка, но чаще встречается поражение суставов и почек, а также ускоренная СОЭ. Им чаще приходится назначать агрессивную терапию ГК и цитостатиками.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ

Лабораторные нарушения при геморрагическом васкулите неспецифичны. У детей в 30% случаев наблюдается увеличение титров АСЛО. Важным признаком, позволяющим заподозрить заболевание, является увеличение концентрации IgA в сыворотке крови [N.Kondo et al., 1992]. У 30 — 40% больных обнаруживается РФ. Ускоренная СОЭ, высокий уровень СРБ и ФВ:Аг в сыворотке крови коррелируют с индексом клинической активности васкулита. Характерно также повышение спонтанной агрегации тромбоцитов.

ДИАГНОЗ

До последнего времени геморрагический васкулит рассматривался как подтип васкулита гиперчувствительности [A.Fauci et al., 1978]. Однако в 1990 году субкомитет АКР классифицировал его и васкулит гиперчувствительности как два разных заболевания [L.Calabrese et al., 1990; J.Mills et al., 1990]. Классификационные критерии геморрагического васкулита суммированы в таблицах 11.2 и 11.3. B.Michel и соавт.(1992) предложили критерии дифференциальной диагностики васкулита гиперчувствительности и геморрагического васкулита (табл. 11.4). По мнению S.Helander и соавт.(1995), обнаружение кожных депозитов IgA позволяет улучшить диагностику этого заболевания.

Таблица 11.2

Классификационные критерии геморрагического васкулита
(J.Mills et al.,1990)

Критерий	Определение
1. Пальпируемая пурпура	Слегка возвышающиеся геморрагические кожные изменения, не связанные с тромбоцитопенией
2. Возраст < 20 лет	Возраст начала болезни < 20 лет
3. Боли в животе	Диффузные боли в животе, усиливающиеся после приема пищи, или ишемия кишечника (может быть кишечное кровотечение)
4. Обнаружение гранулоцитов при биопсии	Гистологические изменения, выявляющие гранулоциты в стенке артериол и венул

Примечание. Наличие у больного двух и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 87,1% и специфичностью 87,7%.

Таблица 11.3

Классификационные критерии геморрагического васкулита
(Н.П.Шилкина и соавт.,1994)

Критерий	Определение	Балл
1. Возраст дебюта < 20 лет	Развитие симптомов болезни в возрасте < 20 лет	2
2. Пальпируемая пурпура	Слегка возвышающаяся пальпируемая геморрагическая сыпь на коже, не связанная с тромбоцитопенией	5
3. Гематурия	Обнаружение эритроцитов в моче (макро- и микрогематурия, не связанная с урологическими причинами)	3
4. Полиартралгии	Появление болей как минимум в двух периферических суставах без объективных признаков воспаления	1
5. Кишечная ангина	Диффузная боль в животе, усиливающаяся после приема пищи, или кровавая диарея	2

Примечание. Достоверный геморрагический васкулит — 7 баллов и более; вероятный — 5 — 6 баллов при наличии пурпуры.

ЛЕЧЕНИЕ

При наличии признаков инфекции показано проведение антибактериальной терапии [Е.Н.Семенкова и О.Г.Кривошеев, 1995]. Поражение кожи и суставов обычно хорошо поддается лечению НПВП. Развитие тяжелых проявлений заболевания (абдоминальный синдром, кровохарканье и др.) диктует необходимость назначения ГК. По данным проспективного, но неконтролируемо-

Таблица 11.4

Критерии дифференциальной диагностики геморрагического васкулита и васкулита гиперчувствительности
(B.Michel et al., 1992)

Критерий	Определение
1. Пальпируемая пурпура	Слегка возвышающиеся геморрагические кожные высыпания, не связанные с тромбоцитопенией
2. Боли в животе	Диффузные боли в животе, усиливающиеся после приема пищи, или ишемия кишечника
3. Желудочно-кишечное кровотечение	ЖКТ кровотечение, включая мелену, кровь в кале или положительный тест при исследовании кала на скрытую кровь
4. Гематурия	Макро- или микрогематурия (> 1 эритроцита в поле зрения)
5. Начало заболевания в возрасте < 20 лет	Развитие первых симптомов в возрасте < 20 лет
6. Отсутствие лечения	Отсутствие приема лекарственных препаратов, которые могли бы вызывать развитие васкулита

Примечание. Наличие у больного трех и более критериев в 87,1% случаев позволяет корректно поставить диагноз геморрагического васкулита. Наличие двух критериев позволяет поставить диагноз васкулита гиперчувствительности в 74,2% случаев.

го исследования, прием преднизолона в дозе 1 мг/кг/сутки в течение двух недель позволяет предотвратить последующее развитие поражения почек [F.Molica et al.,1992]. Однако другие авторы не смогли подтвердить эти результаты [F.Saulsbury, 1993].

Подходы к лечению нефрита при геморрагическом васкулите противоречивы. До сих пор не проведено контролируемых испытаний различных методов лечения этого синдрома. При определении тактики ведения больных с нефритом необходимо иметь в виду, что у многих из них развивается спонтанная ремиссия заболевания [P.Naudet et al., 1993]. Имеются сообщения об определенной эффективности применения ГК-терапии (в том числе пульс-терапии), ЦФ, плазмафереза, антикоагулянтов, дезагрегантов, ЦсА и азатиоприна [Е.Н.Семенкова и О.Г.Кривошеев, 1995; А.В.Мазурин и соавт.,1996].

ПРОГНОЗ

Несмотря на достаточно частое рецидивирование заболевания (в 40% случаев), в целом прогноз при геморрагическом васкулите благоприятный. Пятилетняя выживаемость больных состав-

ляет почти 100%. По данным R.Blanco и соавт. (1997), в течение первых двух лет болезни полное выздоровление наблюдается у 93,9% детей и 89,2% взрослых. Полагают, что наличие в анамнезе у больных геморрагическим васкулитом «триггерных» факторов (инфекция верхних дыхательных путей или прием лекарственных препаратов) ассоциируется с более благоприятным течением заболевания и низкой частотой поражения почек [R.Blanco et al. 1997].

Основным фактором, определяющим неблагоприятный прогноз болезни, является персистирующее поражение почек, которое наблюдается у 2 — 5% больных. Артериальная гипертензия и значительное нарушение функции почек имеют место у 44% больных с нефритическим или нефротическим вариантом нефрита. Эти синдромы встречаются только у 18% больных с изолированной или сочетанной гематурией [A.Goldstein et al., 1992]. Среди всех причин, приводящих к хроническому гемодиализу в педиатрической практике, на долю гломерулонефрита при геморрагическом васкулите приходится 3 — 15% [O.Kobayashi et al., 1977; O.Koskimies et al., 1981].

Литература

Мазурин А.В., Цымбал И.Н., Плахута Т.Г. Геморрагический васкулит Шенлейна — Геноха // Тер.арх. — 1996. — N.8. — С.75 — 79.

Насонова В.А. Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна — Геноха). М., 1959.

Семенкова Е.Н., Кривошеев О.Г. Современные подходы к лечению системных васкулитов // Клин.фармакол. и терап. — 1995. — N.2. — С.43 — 46.

Шилкина Н.П., Полтырев А.С., Кауфман Е.В. и др. Классификационные критерии системных васкулитов // Клин.мед. — 1994. — N.3. — С.21 — 26.

Шилкина Н.П., Рудометова Л.В., Баранов А.А. Факторы риска при системном васкулите // Клин.мед. — 1990. — N.7. — С.20 — 25.

Abou-Ragher H.H.H., Williams A.J., Brown C.B. et al. Plasma levels of the Anaphylotoxins C3a and C4a in patients with IgA nephropathy/Henoch — Schonlein nephritis // Nephron. — 1992. — Vol.62. — P.22 — 26.

Agrawal M., Manske C.L., Lynch P.J., Paller M.S. Henoch — Schonlein vasculitis as a manifestation of IgA-associated disease in cirrhosis // Amer.J.Kidney Dis. — 1992. — Vol.20. — P.400 — 402.

Aram H. Henoch — Schonlein purpura induced by chlorpromazine // J.Amer.Acad.-Sci. — 1987. — Vol.17. — P.139 — 140.

Ault B.H., Stapleton F.B., Rivas M.L. et al. Association of Henoch — Schonlein purpura glomerulonephritis with C4B drficiency // J.Pediatr. — 1990. — Vol.117. — P.753 — 755.

Blanco R., Martinez-Taboada V.M., Rodriguez-Valverde V. et al. Henoch — Schonlein purpura in adulthood and childhood. Two different expression of the same syndrome // Arthr.Rheum. — 1997. — Vol.40. — P.859 — 864.

Blanco R., Martinez-Taboada V.M., Rodriguez-Valverde V. et al. The presence of precipitating events in Henoch — Schonlein purpura predispose to a milder clinical disease // Brit.J.Rheumatol. — 1997. — Vol.36 (suppl.1). — P.39.

Calabrese L.H., Michel B.A., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis // Arthr.Rheum. — 1990. — Vol. 33. — P.1108 — 1113.

Chanberlain R.S., Greenberg L.W. Scrotal involvment in Henoch — Schonlein purpura: a case report and review of the literature // Pediatr.Emerg.Care. — 1992. — Vol.8. — P.213 — 215.

Chuussain M., de Boissieu D., Kalifa G. et al. Impairment of lung diffusion capacity in Schonlein — Henoch purpura // J.Pediatr. — 1992. — Vol.121. — P.12 — 16.

Couture A., Veyac C., Baud C. et al. Evaluation of abdominal pain in Henoch — Schonlein syndrome by high frequency ultrasound // Pediatr.Radiol. — 1992. — Vol.22. — P.12 — 17.

Czerkinsky C., Koopman W.J., Jackson S. et al. Circulating immune complexes and immunoglobulin A rheumatoid factor in patients with mesangial immunoglobulin A nephropathies // J.Clin.Invest. — 1986. — Vol.77. — P.1931 — 1938.

Davin J.-C., Vecchi M., Nagy J. et al. Evidence that the interaction between circulating IgA and fibronectin is a normal process enhanced in primary IgA nephropathy // J.Clin.Invest. — 1991. — Vol.11. — P.78 — 94.

Duquesnoy B. Henoch — Schonlein purpura // Bailliere Clin.Rheum. — 1991. — Vol.5. — P.253 — 261.

Fauci A.S., Haynes B.F., Katz P. The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic consideration // Ann.Intern.Med. — 1978. — Vol.89. — P.660 — 676.

Goldstein A.R., White R.H., Akuse R., Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch — Schonlein nephritis // Lancet. — 1992. — Vol. 339. — P.280 — 282.

Healander S.D., de Castro F.R., Gibson L.E. Henoch — Schonlein purpura: clinicopathologic correlation of cutaneous vascular IgA deposits and therelationship to leukocytoclastic vasculitis // Acta Derm.Venerol. — 1995. — Vol.75. — P.125 — 129.

Heng M.C.Y. Henoch — Schonlein purpura // Brit.J.Dermatol. — 1974. — Vol.109. — P.664.

Hernando P., Egido J., de Nicolas R. et al. Clinical significance of polymeric and monomeric IgA complexes in patients with IgA nephropathy // Amer.J.Kidney Dis. — 1986. — Vol.8. — P.410 — 416.

Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.37. — P.187 — 192.

Jones C.L., Powell H.R., Kincaid-Smith P., Robertson D.M. Polymeric IgA and immune complex concentration in IgA related renal disease // Kidney Int. — 1990. — Vol. 38. — P.323 — 331.

Kato S., Shibuya H., Naganuma H., Nakagawa H. Gastrointestinal endoscopy in Henoch — Schonlein purpura // Eur.J. Pediatr. — 1992. — Vol.15. — P.482 — 484.

Kawana S., Nishiyama S. Serum SC5b — 9 (terminal coplement complex) levels, a sensitive indicator of disease activity in patients with Henoch — Schonlein purpura // Dermatology. — 1991. — Vol.184. — P.171 — 176.

Kondo N., Kasahara K., Shinpda S., Orii T. Accelerated expression of secreted alpha-chain gene in anaphylactoid purpura // J.Clin.Invest. — 1992. — Vol.12. — P.193 — 196.

Meadow S.R., Glasgow E.F., White R.H.R. et al. Schonlein — Henoch nephritis // Q.J.Med. — 1972. — Vol.41. — P.241.

Michel B.A., Hunder G.G., Bloch D.A., Calabrese L.H. Hypersensitivity vasculitis and Henoch — Schonlein purpura: a comparison between the 2 disorders // J.Rheumatol. — 1992. — Vol.19. — P.721 — 728.

Mills J.A., Michel B.A., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification of Henoch — Schonlein purpura // Arthr.Rheum. — 1990. — Vol.33. — P.1114 — 1120.

Mollica F., Li-Volti S., Garozzo R., Russo G. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura // Eur.J.Pediatr. — 1992. — Vol.151. — P.140 — 144.

Niaudet P. Schonlein — Henoch purpura nephritis. The Vasculitis. Ansell B.M., Bacon P.A., Lie J.T., Yazici H. (Eds.). London. 1996. P.403 — 411.

Niaudet P., Murcia I., Beaufis H. et al. Primary IgA nephropathies in children: prognosis and treatment // Adv.Nephrol. — 1993. — Vol.2. — P.121 — 140.

O'Donoghue D.J., Nusbaum P., Noel L.H. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in IgA nephropathy and Henoch — Schonlein purpura // Nephron.Dial.Transpl. — 1992. — Vol.7. — P.534 — 538.

Olson J.C., Kelly K.J., Pan C.G., Woltmann D.W. Pulmonary disease with hemorrhage in

Henoch — Schonlein purpura // Pediatrics. — 1992. — Vol.89. — P.1177 — 1181.

Padilla B., Weiss M., Kant K.S. Henoch — Schonlein purpura in a patient with diabetic nephropathy: case report and a review of literature // Amer.J.Kidney. — 1992. — Vol.20. — P.191 — 194.

Rostoker G., Desvaux-Belghiti D., Pilatte Y. et al. High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch — Schonlein purpura // Ann.Intern.Med. — 1994. — Vol.120. — P.476 — 484.

Saulsbury F.T. Corticosteroid therapy does not prevent nephritis in Henoch — Schonlein purpura // Pediatr.Nephrol. — 1993. — Vol.7. — P.69 — 71.

Saulusbury F.T. Heavy and light chain composition of serum IgA rheumatoid factor in Henoch — Schonlein purpura // Arthr. Rheum. — 1992. — Vol.35. — P.1377 — 1380.

Shaw G., Ronda N., Bevan J.S. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) of IgA class correlate with disease activity in adult Henoch — Schonlein purpura // Nephrol.Dial.Transplant. — 1992. — Vol.7. — P.534 — 538.

Stewart M., Savage J.M., Bell B. et al. Long-term renal prognosis of Henoch — Schonlein purpura in an unselected childhood population // Eur.J.Pediatr. — 1988. — Vol.147. — P.113.

Szer I.S. Henoch — Schonlein purpura // Curr.Opin.Rheumatol. — 1994. — Vol.6. — P.25 — 31.

van der Waal Bake A., Lobatto S., Jones L. IgA antibodies directed against cytoplasmic antigens of polymorphonuclear leukocytes in patients with Henoch — Schonlein purpura // Adv.Exp.Med.Biol. — 1987. — Vol.216. — P.1593 — 1598.

ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ АРТЕРИИТ

Е. Л. Насонов

Определение. Гигантоклеточный артериит (ГКА) — гранулематозный артериит аорты и ее основных ветвей, преимущественно экстракраниальных ветвей сонной артерии, с частым поражением височной артерии. Обычно начинается у больных старше 50 лет и часто сочетается с ревматической полимиалгией [J.C.Jennette et al.,1994].

Впервые морфологическая характеристика ГКА как системного васкулита представлена J.Gilmor (1941). Он обратил внимание на сходство ГКА с височным артериитом, описанным B.Horton и T.Magrath в середине 30-х годов. Однако первое клиническое наблюдение височного артериита принадлежит J.Hutchinton и датируется 1890 годом.

В середине 40-х годов было показано, что при ГКА могут поражаться не только сосуды, отходящие от наружной сонной артерии, но и любые другие артериальные сосуды среднего калибра [W.Cooke et al., 1946]. В 1959 году R.Russel выделил 3 основные группы клинических симптомов заболевания: головные боли, нарушение зрения и системные проявления. Данный факт послужил основанием рассматривать ГКА как генерализованный васкулит, при котором поражение височных артерий — только одна из возможных локализаций патологического процесса.

Важным компонентом ГКА является ревматическая полимиалгия (РПМ). Этот симптомокомплекс был впервые описан W.Bruce еще в

1888 году и назван сенильной ревматической подагрой. Однако только в 1957 году S.Barber привлек внимание к нему и назвал его «ревматической полимиалгией».

По современным представлениям, РПМ — клинический синдром, развивающийся у лиц пожилого и старческого возраста. Он характеризуется болями и скованностью в области плечевого и тазового пояса, резким увеличением СОЭ. Симптомы РПМ встречаются у 40 — 60% больных ГКА. У многих (5 — 50%) пациентов с данным синдромом при гистологическом исследовании биоптатов височной артерии обнаруживаются воспалительные изменения в сосудистой стенке [G.Hunder & G.Allen, 1973; H.Bird et al., 1979; B.Malmval et al., 1980; J.Jones & B.Hazleman, 1981].

В литературе широко обсуждается вопрос о том, являются ли ГКА и РПМ разными патологическими состояниями с частичным перекрестом или они проявления одной и той же болезни. Показано, что у больных РПМ с и без ГКА (по данным биопсии) наблюдается одинаковый спектр клинических симптомов [B.Hamrin et al., 1964; B.Bengtsson et al., 1982] и выявляются сходные изменения в височных артериях (атрофия, кальцификация и воспалительная инфильтрация) [E.Nordborg et al., 1991]. На основании этих фактов предполагают, что РПМ — проявление субклинически текущего ГКА. Согласно другой точке зрения, оба заболевания представляют собой разные нозологические формы, возможно связанные с одним и тем же этиологическим фактором [G.Hunder, 1984]. Однако в недавних исследованиях было показано, что у больных РПМ, даже без морфологических признаков воспаления, в стенке сосуда обнаруживается гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов [C.Weyand et al., 1994; 1997]. Этот признак свидетельствует о том, что РПМ также следует рассматривать как первично-сосудистое заболевание.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ГКА страдают почти исключительно люди белой расы. Заболеваемость ГКА варьирует в широких пределах — от 0,5 до 23,3 на 100 тыс. населения старше 50 лет. Отмечено ее нарастание в более старших возрастных группах. Болезнь чаще встречается в Северной Европе и Америке (особенно среди скандинавских эмигрантов), чем в южных регионах земного шара [K.Huston et al., 1978; P.Boesen et al., 1987; E.Machado et al., 1988; E.Gonzales

et al., 1989; C.Salvarini et al., 1991; M.Sonnenblick et al., 1994]. Женщины болеют несколько чаще, чем мужчины (соотношение 3:1) [K.Huston et al., 1978].

ЭТИОЛОГИЯ

Заболеваемость ГКА не зависит от времени года [C.Smith et al., 1980; J.Raynauld et al., 1993]. Попытки установления определенного этиологического агента заболевания не принесли ожидаемых результатов. Так, не отмечено увеличения титров антител к широко распространенным инфекциям, включая вирусы гриппа А и В, герпеса, кори, краснухи, аденовирусы [P.Bacon et al., 1975], вирус Эпштейна — Бара [D.Buchward et al.,1988], ротавирусы, энтеровирусы [M.Cimmino et al., 1993], цитомегаловирус и вирус гепатита В [P.Bridgeford et al., 1980; M.Liang et al.,1975; H.Elling et al.,1980], а также микоплазмы и хламидии [A.Uddhamar et al., 1997]. В Дании выявлена определенная связь между заболеваемостью ГКА/РПМ и инфекциями Mycoplasma pneumonia, Chlamydia pneumonia и парвовирусом В19 [P.Elling et al., 1996]. По данным популяционного исследования, различные инфекции примерно в 3 раза чаще встречаются у больных с ГКА, чем у лиц, не страдающих этим заболеванием [M.Russo et al.,1995]. По мнению авторов, это отражает «триггерную» роль инфекции (возможно, связанную со стимуляцией иммунной системы суперантигеном) в этиологии заболевания.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

О роли наследственных факторов свидетельствуют данные о семейной агрегации ГКА [G.Liang et al., 1974; K.Kvernebo et al., 1980] и существенные различия в частоте его встречаемости в различных этнических группах [C.Smith et al.,1983; D.Love et al.,1986; E.Gonzales et al.,1989; M.Sonnenblick et al., 1994]. Развитие васкулита не связано с носительством антигенов I класса ГКГ [P.Terasaki et al.,1976; B.Hazleman et al.,1977; P.Bridgeford et al., 1980; R.Armstrong et al.,1983]. При этом заболевании не обнаружено также накопления определенных антигенов DQ-локуса [M.Cid et al.,1988], генетически детерминированных участков молекулы IgG, генов μ и $\alpha 1$ тяжелых цепей, и полиморфизма α- и β- цепей молекулы ТКР [L.Sakkas et al., 1990].

В то же время у больных ГКА и РПМ выявлено двукратное увеличение частоты носительства HLA-DR4 [R.Armstrong et al., 1983; K.Calamia et al., 1981; J.Barrier et al.,1981; M.Lowenstein et al., 1983; J.Richardson et al., 1987; M.Cid et al., 1988; L.Sakkas et al., 1990; C.Weyand et al., 1994]. Эта ассоциация прослеживается в различных популяциях больных [C.Weyand et al., 1992]. Кроме того, при РПМ с синовитом отмечается высокая частота носительства HLA-DR1 [C.Weyand et al., 1992]. В остальных группах больных часто выявляются другие антигены II класса ГКГ, такие, как DR3, DR8, DR13 [C.Weyand et al., 1994].

Установлено, что HLA-DR4-позитивные и HLA-DR4-негативные пациенты ГКА не различаются по спектру клинических проявлений [C.Weyand et al., 1994], а гомозиготность по HLA-DR4 не сопровождается увеличением риска развития васкулита [L.Sakkas et al.,1990; C.Weyand et al.,1994]. Однако при анализе аминокислотных последовательностей аллельных вариантов HLA-DRB1 у DR4-позитивных и DR4-негативных больных ГКА и РПМ на лимфоцитах выявлена общая, «ассоциированная с заболеванием» последовательность, состоящая из 4 аминокислот (DRYF). Она локализуется во втором гипервариабильном участке антигенсвязывающего домена HLA-DR молекулы [C.Weyand et al., 1992; C.Weyand et al., 1994]. Примечательно, что аллели HLA-DR4 [DRB1*0401, 0404, 0405, 0408], с которыми связывают генетическую предрасположенность к РА, имеют общие аминокислотные последовательности не во втором, а в третьем гипервариабильном участке DRβ1-цепи [C.Weyand et al., 1995]. Недавно P.-A. Guerne и соавт.(1997) обнаружили, что при РПМ, так же как и при РА, повышена частота встречаемости HLA-DRβb эпитопа (Qk/rRAA 70-74). Однако эта ассоциация выражена слабее, чем при РА.

ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ

При исследовании лимфоцитов периферической крови не отмечено изменений в общем числе Т-клеток [R.Anderson et al., 1988]. Однако наблюдается существенное снижение количества CD8+Т-лимфоцитов, обладающих супрессорной активностью [C.Benlarache et al., 1983; G.Chelazi et al., 1984; H.Elling & P.Elling., 1985; B.Dasgupta et al., 1990; P.Macchioni et al., 1993; G.Panayi et al., 1994; L.Lequen et al.,1997]. О возможной роли Т-супрессоров в патогенезе ГКА свидетельствует тот факт, что удаление этих клеток приводит к увеличению способности моноцитов

человека формировать гигантские клетки в митогенстимулированной культуре лейкоцитов человека [J.Decotau et al., 1987].

По данным иммуноморфологических исследований, при ГКА наблюдается аккумуляция в стенке пораженного сосуда макрофагов, Т-лимфоцитов (с некоторым преобладанием CD4+Т-лимфоцитов), а также эпителиоидных и многоядерных гигантских клеток [P.Banks et al., 1983; R.Anderson et al., 1987; R.Anderson et al., 1988; H.Shiki et al., 1989; C.Weyand et al., 1994]. Практически не выявляются плазматические клетки и нейтрофилы [P.Banks et al., 1983; H.Shiki et al., 1989]. Клетки находятся в активированном состоянии (HLA-DR+, ИЛ-2Р+), а на их мембране также присутствуют молекулы адгезии (VLA-1, LFA-1, LFA-3 и ICAM-1) [R.Anderson et al., 1987; M.Cid et al., 1989; S.Wawryk et al., 1991; C.Schaufelberger et al., 1993]. Этот факт свидетельствует о важной роли взаимодействия LFA-1/ICAM-1 для привлечении лейкоцитов в зону поражения при ГКА.

Кроме того, в участках воспаления появляется информационная РНК ИЛ-2, ИФ-γ, ИЛ-1β, но не ИЛ-10 и ИЛ-12 [C.Weyand et al., 1997]. Примечательно, что гиперэкспрессия информационной РНК ИФ-γ и ИЛ-1β коррелирует с ишемическими нарушениями, а информационной РНК ИФ-γ — с лихорадкой и образованием гигантских клеток в воспалительном инфильтрате. В зоне сосудистого воспаления у больных с ГКА в сочетании с РПМ отмечается наиболее высокая экспрессия иРНК транскриптов ИЛ-1.

При ГКА получены данные о клональной экспансии Т-лимфоцитов с идентичными ТКР β-цепями или пауциклональными ТКР Vβ в воспалительном очаге артериальной стенки [C.Weyand et al., 1994; J.Grunewald et al., 1994]. Данное явление косвенно свидетельствует об антиген-специфической Т-клеточной активации при этом заболевании.

У больных ГКА и РПМ наблюдается увеличение в сыворотке крови концентрации ИЛ-6 [B.Dasgupta et al., 1990; N.Roche et al., 1993], рИЛ-2Р [C.Salvarani et al.,1992; M.Gripenberg et al., 1995], рICAM-1 [P.Macchioni et al., 1994], рCD8 [C.Salvarini et al., 1994], лейкемического ингибиторного фактора [J.Lecron et al.,1993], но не ФНО-α [N.Roche et al., 1993].

В патогенезе этих заболеваний до конца неясно значение нарушения гуморального иммунитета. При ГКА отмечается увеличение концентрации ЦИК, коррелирующее с активностью болезни [J.Park et al., 1981; L.Espinosa et al., 1982; C.Benlarache et al., 1983]. Однако данные иммуноморфологических исследований не подтверждают их непосредственного участия в патогенезе васкулита [J.Park & B.Hazleman, 1978; J.Bonnetblanc et

al., 1982; B.Bengtsson & B.Malmvall, 1982; P.Banks et al., 1983; H.Sjhiki et al., 1989].

Роль АФЛ в развитии ГКА рассмотрена в главе 5.

Поскольку при ГКА наиболее интенсивное воспаление наблюдается в области внутренней эластической мембраны стенки артерий, полагают, что именно этот участок является мишенью для развития иммунного сосудистого воспаления. Однако в сыворотках больных ГКА не отмечено увеличения титров антител к эластину [G.Hunder, 1984]. J.-M. Gillot и соавт.(1997) обнаружили специфический пролиферативный ответ лимфоцитов больных ГКА на пептид, полученный при обработки нативного эластина эластазой. Другой мишенью для Т-клеточной деструкции могут быть гладкомышечные клетки, локализованные в области гранулемы и экспрессирующие ICAM-1 [S.Wawryk et al., 1991].

C.Weyand и J.Goronzy (1995) сформулировали общую концепцию патогенеза ГКА, которая включает следующие основные положения:

- 1. Развитие воспаления при ГКА определяется CD4+/Th1-лимфоцитами и макрофагами.
- 2. Инфильтрация сосудистой стенки происходит из vasa vasorum и адвентиции, а не со стороны внутренней оболочки крупных сосудов.
- 3. Субпопуляция Th1-лимфоцитов (2 — 4%) подвергается клональной экспансии в стенке пораженных сосудов в связи со стимуляцией (антиген-специфической ?) этих клеток in situ.
- 4. Th1-субпопуляция характеризуется способностью к гиперпродукции ИФ-γ, который, стимулируя макрофаги, вызывает образование гигантских клеток.
- 5. Имеется общая иммуногенетическая предрасположенность к ГКА и РПМ, связанная с носительством HLA-DRB1*04 аллеля (60% больных обоими заболеваниями), который обеспечивает презентирование антигена CD4+/Th1-клеткам.
- 6. У больных РПМ и ГКА в височных артериях выявляется сходный тип гиперэкспрессии информационной РНК цитокинов Т-лимфоцитарного (ИЛ-2) и макрофагального (ИЛ-1, ИЛ-6 и ТФР-β) происхождения. Однако ИФ-γ обнаруживается только у больных ГКА.

Таким образом, патогенетически ГКА и РПМ представляют собой близкие состояния. Более значимая активация Th1-клеток и гиперпродукция ИФ-γ приводят к развитию выраженного воспаления, клинически проявляющегося как ГКА.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

При морфологическом исследовании височных (и других) артерий у больных ГКА выделяют три основных типа изменений.

1. Гранулематозный артериит с наличием гигантских многоядерных клеток, так называемый «классический» тип гистологических изменений. Он характеризуется преимущественным поражением средней оболочки артерии и наличием клеточных инфильтратов, состоящих главным образом из мононуклеаров (лимфоциты, плазмоциты, макрофаги), а также содержащих гигантские многоядерные клетки. Отмечается некроз гладкомышечных клеток, деструкция и фрагментация внутренней эластической мембраны. Фибриноидный некроз нетипичен. Часто наблюдается утолщение и фиброз интимы, наличие клеточных инфильтратов в ней. Иногда выявляется пристеночный тромбоз.

2. Негранулематозный мононуклеарный панартериит. При нем не находят гигантских многоядерных клеток, а клеточный инфильтрат представлен как мононуклеарами, так и нейтрофилами, при преобладании первых. Фибриноидный некроз и в этих случаях, как правило, отсутствует. Артерия выглядит утолщенной, отмечается значительная пролиферация фибробластов.

3. «Последствия артериита» — изменения, характеризующиеся фиброзом интимы и средней оболочки артерий с отдельными небольшими по размеру фокусами лимфоцитов или гистиоцитов или совсем без клеточной реакции. Этот тип изменений наблюдается у больных, которым в течение длительного времени проводилось лечение КС.

Морфологические изменения в аорте и крупных артериях при ГКА аналогичны тем, которые выявляются в биоптатах височных артерий.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Выделяют четыре основных клинических варианта ГКА [E.Norborg et al., 1995]:

1) с краниальными симптомами;
2) с РПМ;
3) с краниальными симптомами и РПМ;
4) с лихорадкой и другими общевоспалительными проявлениями без локализованных симптомов.

Таблица 12.1

Частота начальных проявлений у 100 больных гигантоклеточным артериитом
(K.Calamia & G.Hunder, 1980)

Клинические проявления	Число больных
Головные боли	32
Ревматическая полимиалгия	25
Лихорадка	15
Нарушение зрения	7
Слабость/недомогание	5
Болезненность артерий	3
Миалгии	4
Похудение/анорексия	2
Перемежающаяся хромота челюсти	2
Периодическое ухудшение зрения	1
Перемежающаяся хромота языка	1
Боли в горле	1
Васкулит при ангиографии	1
Скованность в кистях	1

Частота встречаемости симптомов в дебюте заболевания представлена в таблице 12.1.

Общевоспалительные проявления включают субфебрильную и фебрильную лихорадку. В течение длительного времени она может быть единственным проявлением заболевания. Другие симптомы представлены проливными потами, общей слабостью, анорексией, снижением массы тела до 10 кг и более в течение нескольких месяцев, депрессией.

Иногда заболевание начинается остро. Больные могут четко отметить день и час появления первых его признаков. В других случаях симптомы нарастают постепенно.

Частота основных клинических проявлений ГКА представлена в таблице 12.2.

Сосудистые расстройства зависят от локализации воспалительного процесса в артериальном русле. При поражении височной артерии пациентов беспокоят интенсивные, постоянные двусторонние головные боли. Они преимущественно локализуются в височной, лобной и теменной областях. При поражении затылочной артерии головная боль проецируется в затылочную область. Отмечается болезненность при пальпации кожи черепа. При осмотре можно выявить набухание и

Таблица 12.2

Частота клинических проявлений у больных гигантоклеточным артериитом
(K.Calamia & G.Hunder, 1980)

Клинические проявления	Число больных (n=100)
Пол (Ж:М)	1:1
Длительность болезни до постановки диагноза (месяц)	7 (1 — 48)
Вариант начала (постепенное/острое)	64/36
Потеря веса, анорексия	50
Слабость, недомогания, похудение	40
Лихорадка	42
Ревматическая полимиалгия	39
Другие мышечно-скелетные боли	30
Синовиит	15
Симптомы, связанные с артериитом	83
Головные боли	68
Нарушение зрения	16
Перемежающаяся хромота челюсти	14
Перемежающаяся хромота при жевании или дисфагия	45
Перемежающаяся хромота языка	8
Перемежающаяся хромота конечностей	6
Признаки поражения артерий	
Болезненность при пальпации артерий	66
Снижение пульсации на височной артерии	27
Изменения височных артерий	46
Шумы над крупными артериями	23
Снижение пульсации на крупных артериях	21
Феномен Рейно	2
Поражение ЦНС	3
Боли в горле	9

отечность височных артерий, ослабление их пульсации. Описаны некрозы кожи волосистой части головы [A.Abdullah et al., 1989; J.Currey,1997].

Симптомы вовлечения верхнечелюстной артерии проявляются в виде болей в нижней челюсти при жевании или разговоре, беспричинной зубной боли или перемежающейся хромоты языка (при локализации процесса в артерии языка) [B.Bengtsson & B.Malmvall, 1982; J.Jones, 1991]. Иногда отмечается развитие гангрены языка [R.Sofferman, 1980]. Поражаются и другие сосуды, включая мелкие ветви наружной сонной артерии (отек лица, нарушение глотания, слуха).

Патологические изменения в артериях, кровоснабжающих глаза и глазные мышцы, могут привести к нарушению зрения, часто необратимому. Нередко оно является первым проявле-

нием ГКА. Поражение глазных артерий ведет к развитию передней ишемической оптической нейропатии [S.Hayreh, 1991]. Весьма характерно преходящее снижение зрения (amavrosis fugax) и диплопия [B.Bengtsson & B.Malmvall, 1982]. Развитие слепоты является самым грозным ранним осложнением ГКА. За последнее время отмечается снижение частоты его развития. Так, если в период с 1950 по 1959 год она составляла 19%, то в 1980 — 1985 годах — 6% [E.Machado et al., 1988]. Наблюдаются также ишемический хориоретинит, отек роговицы, ирит, конъюнктивит, эписклерит и склерит [M.Sonnebblick et al., 1989].

Нередко воспалительный процесс при ГКА затрагивает аорту (наиболее часто грудной отдел) и крупные артерии, отходящие от нее [Е.Л.Насонов и О.Е.Голованова, 1981; Н.В.Бунчук и М.И.Рытикова, 1988; G.Ostberg, 1972]. Описано развитие синдрома дуги аорты [B.Hamrin, 1972], аортита, недостаточности аортального клапана, аневризмы аорты (в том числе расслаивающейся) [J.Evans et al., 1993], инфаркта миокарда [J.How et al.,1980; J.Save-Soderbergh et al.,1986], инсультов [I.Wilkinson & R.Russel, 1972; R.Caselli et al.,1993] и симптомов ишемии конечностей [J.Save-Soderbergh et al.,1986; T.Murai et al., 1989]. Важно подчеркнуть, что поражение аорты при ГКА часто протекает бессимптомно и диагностируется только на аутопсии [I.Wilkinson & R.Russel, 1972].

У отдельных больных наблюдаются неврологические расстройства в виде множественного мононеврита, полинейропатии, нейропатии черепных нервов, нейро-отологических нарушений (головокружения, синдром Меньера), потери слуха [B.Bengtsson & B.Malmvall, 1982; M.Kramer et al., 1988]. Полагают, что нейро-отологические расстройства наиболее часто связаны с поражением вертебральных артерий [M.Kennan et al., 1993]. Приводятся клинические наблюдения ГКА сосудов матки и придатков, артерий молочных желез. Изредка встречаются перикардит и миокардит [M.Sonnenblick et al., 1989].

У 25% больных ГКА наблюдается поражение печени, проявляющееся увеличением уровня щелочной фосфатазы, реже трансаминаз [B.Malmvall & B.Bengtsson, 1978; Y.Ilan & E.Ben-Cherit, 1993]. Данные изменения развиваются независимо от вовлечения в процесс других органов и морфологически характеризуются скудной мононуклеарной инфильтрацией в области портального тракта. На фоне терапии ГК они быстро нормализуются.

Особое значение имеют признаки РПМ, которые могут возникать одновременно с сосудистыми симптомами или присоединяться к ним через различные промежутки времени. Они

характеризуются выраженными двусторонними, симметричными болями и скованностью в мышцах плечевого и тазового поясов, области шеи. Боли усиливаются при движении и уменьшаются в покое. Среди других «ревматических» проявлений обращает на себя внимание поражение суставов в виде симметричного серонегативного полиартрита, напоминающего РА у пожилых [Н.В.Бунчук, 1992; W.Ginsburg et al., 1985; V.Kyle et al., 1990]. Изменения преимущественно затрагивают коленные, голеностопные и лучезапястные суставы, реже — проксимальные межфаланговые и плюснефаланговые сочленения. Встречаются также моно- и олигоартрит. У больных РПМ иногда наблюдается своеобразный суставной синдром, с поражением мелких суставов кистей, который может имитировать РА. Однако в отличие от последнего при РПМ чаще наблюдается поражение грудинно-ключичных, лопаточно-ключичных, плечевых суставов, шейного и грудного отделов позвоночника, голеностопных суставов. При биопсии синовиальной оболочки крупных суставов у больных ГКА и РПМ выявляются признаки умеренного неспецифического синовиита [D.Henderson et al., 1975], а при сцинтиграфии — избыточное накопление радиофармпрепарата, главным образом в области плечевых суставов [J.O'Duffy et al., 1980]. C.Salvarini и соавт.(1996) описали новый вариант суставного синдрома при ГКА/РПМ, проявляющийся в «подушкообразном» отеке дистальных отделов конечностей.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ

Самым важным лабораторным изменением при ГКА является выраженное увеличение острофазовых показателей: СОЭ и СРБ [M.Ellis et al., 1983; R.Mallya et al.,1985]. Ускорение СОЭ (более 30 мм/час по методу Westergren) регистрируется у 78 — 100% больных [J.Branum et al., 1987], а значение в 50 мм/час и более включено в критерии заболевания. Однако у некоторых больных ГКА, подтвержденным биопсией, и РПМ не отмечается изменений СОЭ [C.Wise et al., 1991; S.Helfgort & R.Kieval, 1996]. По данным британских исследователей, значения этого лабораторного показателя менее чем 30 мм/час имеют место у 22,5% больных ГКА/РПМ [M.Ellis & S.Ralston, 1983]. По данным испанских авторов, СОЭ менее 40 мм/час наблюдалась у 20% больных [J.Sueiro et al., 1994]. S.Helfgoot и R.Kieval (1996), обследуя 117 больных с РПМ, обнаружили незначительно ускоренную (менее 30 мм/час) СОЭ у 26 (22,2%) из них.

Отсутствие резко ускоренной СОЭ чаще встречается у мужчин, чем у женщин и у лиц, получавших ГК. При динамическом исследовании больных обнаружено, что почти у 50% из них СОЭ и СРБ остаются в пределах нормы и в период обострения заболевания [V.Kyle et al., 1989]. Полагают, что при ГКА/РПМ сывороточный уровень ИЛ-6 лучше коррелирует с развитием обострений, чем СОЭ или острофазовые белки (СРБ, орозомукоид, гаптоглобин и фибриноген) [D.Caplanne et al., 1996].

У 30 — 62% больных выявляется повышение щелочной фосфатазы, а у 15% — трансаминаз [M.Sonnenblick et al., 1989]. АНЦА, как правило, не обнаруживаются. Клиническое значение определения аФЛ и АЭКА обсуждено в главе 5.

По данным M.Arnold и соавт. (1993), снижение количества CD8+Т-лимфоцитов в периферической крови может рассматриваться как диагностический признак РПМ с чувствительностью 73% и специфичностью 85%.

ДИАГНОЗ

Классификационные критерии диагноза ГКА суммированы в таблице 12.3.

Таблица 12.3

Классификационные критерии гигантоклеточного артериита
(G.Hunder et al.,1990)

Критерий	Определение
1. Начало заболевания после 50 лет	Развитие симптомов заболевания у лиц старше 50 лет
2. Появление «новых» головных болей	Появление ранее не отмечавшихся головных болей или изменение их характера и/или локализации
3. Изменения височной артерии	Болезненность при пальпации или снижение пульсации височных артерий, не связанное с атеросклерозом артерий шеи.
4. Увеличение СОЭ	Увеличение СОЭ >50 мм/час
5. Изменения при биопсии артерии	Васкулит с преимущественно мононуклеарной инфильтрацией или гранулематозным воспалением, обычно с многоядерными гигантскими клетками

Примечание. Наличие у больного трех и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 93,5% и специфичностью 91,2%.

Таблица 12.4

Заболевания, от которых необходимо отличать гигантоклеточный артериит и ревматическую полимиалгию

Артропатии РА Другие воспалительные заболевания суставов у пожилых Поражение плечевого сустава (плечелопаточный периартрит)
Воспалительные миопатии
Злокачественные новообразования
Инфекции
Гипотиреоз (аутоиммунный тиреоидит)
Болезнь Паркинсона
Системный амилоидоз
Атеросклеротическое поражение сосудов

ГКА должен исключаться у всех больных старше 50 лет с выраженными головными болями, нарушением зрения, симптомами РПМ, значительным увеличением СОЭ и анемией.

Дифференциальная диагностика ГКА/РПМ проводится с широким спектром состояний, протекающих с полимиалгиями и поражением крупных сосудов (табл. 12.4). Имеются сообщения о возможности развития симптомов ГКА/РПМ у больных первичным системным амилоидозом [J.Rao & N.B.Allen, 1993; C.Salvarani et al., 1994] и аутоиммунным тиреоидитом [E.Rosenstein & N.Kramer, 1994].

Ранее считалось, что биопсия височной артерии является основным методом диагностики ГКА [S.Hall et al., 1983]. Однако, поскольку при ГКА нередко наблюдается очаговое сегментарное поражение сосудов [J.Lie, 1994], отрицательные результаты морфологического исследования не позволяют полностью исключить его диагноз. Более того, в течение последних 30 лет в общей популяции больных, которым проводилась биопсия при подозрении на ГКА, отмечается существенное снижение частоты положительных результатов — с 82% в 1960 — 1964 годах до 20% в настоящее время [S.E.Gabriel et al., 1995]. По мнению этих авторов, отсутствие гистологических признаков, характерных для ГКА, наиболее часто имеет место у больных, у которых не было клинических признаков поражения височной артерии, синдрома перемежающейся хромоты, наблюдалась умеренно ускоренная СОЭ и присутствовали симптомы синовиита.

ЛЕЧЕНИЕ

Целью лечения ГКА является не только достижение симптоматического улучшения, но и предотвращение сосудистых осложнений, в первую очередь слепоты. Основной метод лечения васкулита — терапия ГК. Полагают, что быстрый положительный ответ на преднизолон может рассматриваться как диагностический признак ГКА/РПМ [L.Healey, 1984; L.Fernandez-Herlihy, 1988; V.Kyle & B.L.Hazleman, 1993].

По данным ряда авторов, у больных без нарушения зрения или признаков поражения крупных сосудов адекватная начальная доза ГК составляет 20 мг/сутки [G.Delecoeuillerie et al., 1988; A.Myles et al., 1992; M. van der Veen et al., 1996]. Она в подавляющем большинстве случаев снижает риск развития у больных офтальмологических осложнений, в то время как использование более высоких стартовых дозировок ГК существенно увеличивает их побочные эффекты, но не позволяет полностью избежать тяжелых поражений глаз. При отсутствии эффекта в течение 2 — 3 недель первоначальную дозу постепенно увеличивают. Только при очень тяжелом течении ГКА дозировка преднизолона возрастает до 60—80 мг/сутки или проводится пульс-терапия метилпреднизолоном. В дальнейшем переходят на поддерживающую дозу в пределах 20 — 30 мг/сутки.

Начальная дозировка препарата сохраняется в течение 1 месяца, а затем снижается. Темп снижения определяется динамикой клинических проявлений болезни. Обычно уменьшают по 5 мг/неделю, а при достижении суточной дозы 15 — 20 мг по 1,25 — 2,5 мг/неделю. Длительность поддерживающей терапии оценивается индивидуально. Если в течение 6 месяцев на фоне приема преднизолона в дозе 2,5 мг/сутки клинические проявления заболевания отсутствуют, лечение может быть прекращено. Однако у 50% больных возможны обострения. В раннюю стадию обострения, как правило, эффективны небольшие дозы ГК (10 — 15 мг/сутки). По данным E.Norborg и соавт.(1995), средняя продолжительность лечения ГК у женщин составляет пять с половиной лет, а у мужчин — 2,3 года.

В дополнение к терапии ГК при ГКА изучается возможность использования и других препаратов (МТ, ЦсА, ЦФ, дапсон, антималярийные препараты) [G.Nesher & M.Sonnenblick, 1994]. Особенно большое значение это имеет для больных, плохо отвечающих на стандартные дозы преднизолона или у которых лечение ГК привело к возникновению нежелательных эффектов. Такой подход к ведению больных особенно важен для ГКА/РПМ, так как известно, что длительное лечение высокими доза-

ми ГК часто сопровождается тяжелыми побочными реакциями, особенно у больных старше 70 лет. Кроме того, установлено, что у больных ГКА, несмотря на длительное применение ГК, наблюдается 17-кратное увеличение частоты формирования аневризмы грудного отдела аорты [J.Evans et al., 1995].

В открытом испытании у 11 больных ГКА показано, что МТ оказывает благоприятное влияние на течение заболевания, в первую очередь позволяет быстрее снизить дозу ГК и поддерживать более длительную ремиссию [C.Hernandez-Garcia et al.,1994]. Однако M.J. van der Veen и соавт. (1996) в двойном слепом, плацебоконтролируемом исследовании на фоне стандартной терапии преднизолоном у 34 больных с РПМ и с 6 ГКА не отметили достоверных различий в эффекте от назначения в качестве второго препарата МТ (7,5 мг/неделю) или плацебо.

Возможная схема ведения больных гигантоклеточным артериитом

1. Начальная терапия:
а) без нарушения зрения и признаков поражения крупных сосудов: преднизолон 20 мг/сутки;
б) с нарушением зрения и признаками поражения крупных артерий: преднизолон 60 — 80 мг/сутки;
в) острое развитие зрительных нарушений: пульс-терапия метилпреднизолоном.
2. Начальная доза остается без изменений, по крайней мере, в течение 1 месяца, затем постепенно снижается на 10% от суточной дозы в неделю.
3. Поддерживающая терапия: 5 — 7,5 мг/сутки.
4. Продолжительность лечения: не менее двух лет.
5. При неэффективности стандартной терапии преднизолоном дополнительное назначение других препаратов: МТ, азатиоприн, ЦФ, дапсон.

ПРОГНОЗ

В целом при ГКА прогноз для жизни больных благоприятен [D.Gouet et al., 1985]. Смертность при этом заболевании практически такая же, как и в общей популяции. Однако существует серьезная опасность развития различных осложнений заболевания, в первую очередь поражения артерий глаз, приводя-

щего к частичной или полной потере зрения. У ряда больных, имеющих аФЛ, возрастает риск венозных или артериальных тромбозов.

Литература

Бунчук Н.В. Гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия. М., 1992.

Бунчук Н.В., Рытикова М.И. Болезнь Хортона // Ревматология. — 1988. — N.2. — С.56 — 63.

Насонов Е.Л., Голованова О.Е. Клинико-диагностические аспекты ревматической полимиалгии // Тер.арх. — 1981. — N.11. — С.129 — 135.

Anderson R., Hansson G.K., Soderstrom T. et al. DR expression in the vascular lesion and circulating T lymphocytes of patients with giant cell arteritis // Clin.Exp.Immunol. — 1988. — Vol. 73. — P. 82 — 87.

Arnold M.H., Corrigalli V.M., Pitzalis C., Panayi G.S. The sensitivity and specificity of reduced CD8 lymphocytes levels in the diagnosis of polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis // Clin.Exp.Rheumatol. — 1993. — Vol.11. — P.629 — 634.

Bacon P.A., Doherty S.M., Zuckerman A.J. Hepatitis B antibody in polymyalgia rheumatica // Lancet. — 1975. — Vol.2. — P.476 — 478.

Barber S. Myalgic syndrome, with constitutional effects // Ann.Rheum.Dis. — 1957. — Vol.16. — P.230 — 237.

Barier J., Bignon J.D., Soulilou J.P., Grolleous J. Increased prevalence of HLA-DR4 in giant cell arteritis // N.Engl.J.Med. — 1981. — Vol.305. — P.104 — 105.

Benlarache C., Segond P., Auquier L., Bouvet J.-P. Decrease in the OKT-8 positive T cell subset in polymyalgia rheumatica // Arthr.Rheum. — 1983. — Vol.26. — P.1427 — 1481.

Bird H.A., Esselinckx W., Dixon A.St.J. et al. An evaluation criteria for polymialgia rheumatica // Ann.Rheum.Dis. — 1979. — Vol. 38. — P.434 — 439.

Boesem P, Soerensen S.F. Giant cell arteritis, temporal arteritis, and polymyalgia rheumatica in a Danish country. A prospective investigation, 1982 — 1985 // Arthr.Rheum. — 1987. — Vol. 30. — P.294.

Bridgeford P.H., Lowenstein M., Bocanegre T.S. et al. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: histocompatibility typing and hepatitis B infection studies // Arthr.Rheum. — 1980. — Vol.23. — P.516 — 518.

Buchwald D., Sullivan J.E., Leddy S., Komaroff A.L. «Chronic Epstein — Barr infection» syndrome and polymyalgia rheumatica // J.Rheumatol. — 1988. — Vol.15. — P.479 — 482.

Calamia K.T., Moore S.B., Elveback I.R., Hunder G.G. HLA-DR locus antigen in polymialgia rheumatica and giant cell arteritis // J.Rheumatol. — 1981. — Vol.8. — P.993 — 995.

Caplanne D., Le Parc J.-M., Alexander J.-A. Interleukin-6 in clinical relapses of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis // Ann.Rheum.Dis. — 1996. — Vol.55. — P.403 — 404.

Caseli R.J., Hunder G.G. Neurologic aspects of giant cell (temporal) arteritis // Rheum.Dis.Clin.North.Amer. — 1993. — Vol.19. — P.941 — 953.

Chelazi G., Broggini M. Abnormalities of peripheral blood T lymphocytes subsets in polymyalgia rheumatica // Clin.Exp.Rheumatol. — 1984. — Vol.2. — P.333 — 336.

Cid M.C., Campo E., Ercilla G. et al. Immunohistochemical analysis of lymphoid and macrophage cell subset and their immunological activation marker in temporal arteritis. Influence of corticosteroid treatment // Arthr.Rheum. — 1989. — Vol. 32. — P.884 — 893.

Cid M.C., Ercilla G., Vilaseca J. et al. Polymyalgia rheumatica: a syndrome associated with HLA-DR4 antigen // Arthr.-Rheum. — 1988. — Vol.31. — P.678 — 682.

Cimmino M.A., Grazi G., Balistery A., Accardo S. Increased prevalence of antibodies to adenovirus and respiratory syncytial virus in polymyalgia rheumatica // Clin.Exp.Rheumatol. — 1993. — Vol.11. — P.309 — 313.

Cooke W.T., Cloake P.C.P., Govan A.D.T., Colbeck J.C. Temporal arteritis: a generalized vascular disease // Q.J.Med. — 1946. — Vol.15. — P.47 — 75.

Currey J. Scalp necrosis in giant cell arteritis and review of the literature // Brit.J. Rheumatol. — 1997. — Vol.36. — P.814 — 816.

Elling H., Skinjoj P., Elling P. Hepatitis B antibody in polymyalgia rheumatica: a search for HBsAG, HBsAb, HBeAg, HbeAb // Ann.Rheum.Dis. — 1980. — Vol.39. — P.511 — 513.

Elling P., Olsson A.T., Eling H. Synchronous variations of the incidence of temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in different regions of Denmark; association with epidemics of Mycoplasma pneumonia infection // J.Rheumatol. — 1996. — Vol.23. — P.112 — 119.

Ellis M.E., Ralston S. The ESR in the diagnosis and management of the polymyalgis rheumatica/giant cell arteritis syndrome // Ann.Rheum.Dis. — 1983. — Vol.42. — P.168 — 170.

Evans J.M., O'Fallon W.M., Hunder G.G. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis: a population-based study // Ann.Intern. Med. — 1995. — Vol.122. — P.502 — 507.

Gabriel S., O'Fallon W.M., Achkar A.A., Hunder G.G. The use of clinical characteristic to predict the results of temporal artery biopsy among patients with suspected giant cell arteritis // J.Rheumatol. — 1995. — Vol.22. — P.93 — 96.

Gallagher P., Jones K. Immunohistochemical findings in cranial arteritis // Arthr. Rheum. — 1982. — Vol.25. — P.75 — 79.

Gillot J.-M., Masy E., Davril M. et al. Elastase derived elastin peptides: putative autoimmune target in giant cell arteritis // J.Rheumatol. — 1997. — Vol.24. — P.677 — 682.

Gilmour J.R. Giant-cell chronic arteritis // J.Pathol. — 1941. — Vol.52. — P.263 — 277.

Ginsburg W.W., Cphen M.D., Hall S.B. et al. Seronegative polyarthritis in giant cell arteritis // Arthr.Rheum. — 1985. — Vol.28. — P.1362 — 1366.

Gouet D., Marechaud R., Alcalay M. et al. Survival in giant cell arteritis: a 14-year survey of 87 patients // J.Rheumatol. — 1985. — Vol.12. — P.1209 — 1210.

Gripenberg M., Franzen P., Froseth B. Clinical value of measuring soluble interleukin-2 receptor in polymyalgia rheumatica // Scand.J.Rheumatol. — 1995. — Vol.24. — P.26 — 28.

Grunewald J., Anderson R., Rydberg L. et al. CD4+ and CD8+ T cell expansion using selected TCR V and J gene segments at the onset of giant cell arteritis // Arthr. Rheum. — 1994. — Vol.37. — P.1221 — 1227.

Guerne F.-A., Salvi M., Seitz M. et al. Molecular analysis of HLA-DR polymorphism in polymyalgia rheumatica // J.Rheumatol. — 1997. — Vol.24. — P.671 — 676.

Hall S., Lie J.T., Kurland L.T. et al. The therapeutic impact of temporal artery biopsy // Lancet. — 1983. — Vol.26. — P.1217 — 1220.

Hamrin B. Polymyalgia arteritica // Acta Med.Scand. — 1972. —Suppl.533. — P.7 — 131.

Hazleman B.L., Goldstone A., Voak D. Association of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis with HLA-B8 // Brit.Med.J. — 1977. — Vol.2. — P.89 — 91.

Healey L.A. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica: evidence for synovitis // Semin.Arthr.Rheum. — 1984. — Vol.13. — P.322 — 328.

Helfgortt S., Kieval R.I. Polymyalgia rheumatica in patients with a normal erythrocyte sedimentation rate // Arthr. Rheum. — 1996. — Vol. 39. — P. 304 — 307.

Horton B.T., Magrath T.B. Arteritis of the temporal vessels: a report of seven cases // Proc.Staff Meet.Mayo Clinics. — 1937. — Vol.12. — P.548 — 553.

Hunder G.G. Giant cell (temporal) arteritis // Rheum.Dis.Clin.North.Amer. — 1990. — Vol.16. — P.399 — 409.

Hunder G.G., Bloch D.A., Michel B.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis // Arthr.Rheum. — 1990. — Vol.33. — P.1121 — 1128.

Huston K.A., Hunder G.G., Lie J.T. et al. Temporal arteritis: a 25-year epidemiologic, clinical, and pathologic study // Ann.Intern.Med. — 1978. — Vol.88. — P.162.

Hutchinson J. Diseases of the arteries: on a peculiar form of thrombotic arteritis of the aged which is sometimes productive of gangrene // Arch.Surg. (London). — 1890. — Vol.1. — P.323 — 329.

Ilan Y., Ben-Chetrit E. Liver involvement in giant cell arteritis // Clin.Rheumatol. — 1993. — Vol.12. — P.219 — 22.
Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.37. — P.187 — 192.
Kvernebo K., Brath H.-K. Polymyalgia arterica: a report of five cases within a family // Scand.J.Rheumatol. — 1980. — Vol.9. — P.19 — 24.
Kyle V., Hazleman B.L. The clinical and laboratory course of polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis after the first two months of treatment // Ann.Rheum.Dis. — 1993. — Vol.52. — P.847 — 850.
Kyle V., Cawston T.E., Hazleman B.L. Erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein in the assessment of polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis on presentation and during follow up // Ann.Rheum.Dis. — 1989. — Vol.48. — P.667 — 671.
Lequen L., Schaeverbeke T., Lagabrielle J.F. et al. CD8 percentage is lower in polymyalgia rheumatica (PMR) and giant cell arteritis (GCA) patients than in elderly patients with rheumatoid arthritis (RA) and non inflammatory disorders // Arthr.Rheum. 1997. — Vol.40 (suppl.) — S.68.
Liang G.C., Simkin P.A., Hunder G.G. et al. Familial aggregation of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis // Arthr. Rheum. — 1974. — Vol.17. — P.19 — 24.
Liang M., Greenberg H., Pincus T., Robinson W.S. Hepatitis B antibody in polymyalgia rheumatica // Lancet. — 1976. — Vol.i. — P.43.
Lie J.T. When is arteritis of the temporal arteries not temporal arteritis // J.Rheumatol. — 1994. — Vol.21. — P.186 — 189.
Love D.C., Rapkin J., Lesser G.R. et al. Temporal arteritis in Black // Ann.Intern.Med. — 1986. — Vol.105. — P.387 — 388.
Macchioni P., Boiardi L., Meliconi R. et al. Elevated soluble intercellular adhesion molecule 1 in the serum of patients with polymyalgia rheumatica: influence of steroid treatment // J.Rheumatol. — 1994. — Vol.21. — P.1860 — 1864.
Macchioni P., Bolardi L., Salvarani C. et al. Lymphocyte subpopulation analysis in peripheral blood in polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis // Brit.J.Med. — 1993. — Vol.32. — P.666 — 670.
Mallya R.K., Hind C.R.K., Berry H., Pepys M.B. Serum C-reactive protein in polymyalgia rheumatica // Arthr.Rheum. — 1985. — Vol.28. — P.383 — 387.
Malmvall B.E., Bengtsson B.A., Nilsson L.A. Immune complexes, rheumatoid factor and cellular immunological parameters in patientswith giant cell arteritis // Ann.Rheum.Dis. — 1981. — Vol.40. — P.276 — 280.
Mattingly P.C., Movat A.G., Gunson H.H., Jackman C. HLA antigens in polymyalgia rheumatica // Brit.Med.J. — 1978. — Vol.1. — P.989 — 990.
Murai T., Saito K., Kuroda N. et al. Acute aortic dissection due to giant cell arteritis. Report of two autopsy cases // Acts Pathol.Jpn. — 1989. — Vol.39. — P.821 — 826.
Nesher G., Sonnenblick M. Steroid-sparing medications in temporal arteritis — report of three cases and review of 174 reported patients // Clin.Rheumatol. — 1994. — Vol.13. — P.289 — 292.
Norborg E., Bengtsson B.A., Norborg C. Temporal artery morphology and morphometry in giant cell arteritis // APMIS. — 1991. — Vol.99. — P.1013 — 1023.
Norborg E., Norborg C., Malmval B.-E. et al. Giant cell arteritis // Rheum.Dis. Clin.North.Amer. — 1995. — Vol.21. — P.1013 — 1026.
Ostberg G. On arteritis with special reference to polymyalgia arterica // Acta Pathol. Micribiol.Scand. — 1972. — Vol.237. — P.1059.
Park J.R., Hazleman B.L. Immunological and histological study of temporal arteritis // Ann.Rheum.Dis. — 1978. — Vol. 37. — P.238 — 243.
Raynauld J.-P., Bloch D., Fries J.F. Seasonal variation in the onset of Wegener's granulomatosis, polyarteritis nodosa and giant cell arteritis // J.Rheumatol. — 1993. — Vol.20. — P.1524 — 1526.
Richardson J.E., Gladman D.D., Fam A., Keystone E.C. HLA-DR4 in giant cell arteritis: association with the polymyalgia rheumatica syndrome // Arthr.Rheum. — 1987. — Vol.30. — P.1293 — 1297.
Roche N., Fulbring J., Wagner A., Hunder G.G. et al. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia

rheumatica and giant cell arteritis // Arthr. Rheum. — 1993. — Vol.36. — P.286 — 294.
Rosenstein E.D., Kramer N. Occult subacute thyreoiditis mimicking classic giant cell arteritis // Arthr.Rherum. — 1994. — Vol.37. — P.1618 — 1620.
Russel R.W.R. Giant-cell arteritis. A review of 35 cases // Q.J.Med. — 1959. — Vol.28. — P.471.
Russo M., Waxman J., Abdoh A.A., Serebro L.H. Correlation between infection and the onset of the giant cell (temporal) arteritis syndrome. A trigger mechanism // Arthr.Rheum. — 1995. — Vol.38. — P.374 — 380.
Sakkas L., Loqueman N., Panayi G.S., Welsh K.I. Immunogenetics of polymyalgia rheumatica // Brit.J.Rheumatol. — 1990. — Vol.29. — P.331 — 334.
Salvarini C., Gabriel S., Hunder G.G. Distal extremity swelling with pitting edema in polymyalgia rheumatica // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39. — P.73 — 80.
Salvarini C., Boiardi L., Macchioni P. et al. Serum soluble CD4 and CD8 levels in polymyalgia rheumatica // J.Rheumatol. — 1994. — Vol.21. — P.1865 — 1869.
Salvarani C., Gabriel S.E., Gertz M.A. et al. Primary systemic amyloidosis presenting as giant cell arteritis and polymialgia rheumatica // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.37. — P.1621 — 1626.
Salvarani C., Macchioni P., Boiardi L. et al. Soluble IL-2 receptors in polymyalgia/giant cell arteritis. Clinical and laboratory correlations // J.Rheumatol. — 1992. — Vol.19. — P.1100 — 1106.
Salvarani C., Macchioni P., Zizzi F. et al. Epidemiologic and immunogenetic aspects of polymialgia rheumatica and giant cell arteritis in Northern Italy. Arthritis Rheum. — 1991. — Vol.34. — P.351.
Save-Soderbergh J., Malmvall B.E., Anderson R. et al. Giant cell arteritis as a cause of death: report of nine cases // JAMA 1986. — Vol.255. — P.493 — 496.
Schaufelberger C., Stemme S., Andersson R., Hansson G.K. T lyphocytes in giant cell arteritis are polyclonal cells expressing alpha/beta antigen receptors and VLA-1 integrin receptors // Clin.Exp.Immunol. — 1993. — Vol.91. — P.421 — 428.
Shiki H., Shimonaka T., Watanabe T. Temporal arteritis: cell composition and possible pathogenic role of cell-mediated immunity // Hum.Pathol. — 1989. — Vol.20. — P.1057 — 1064.
Soelberg-Sorenssen P., Lorentzsen I. Giant cell arteritis and polymialgia rheumatica // Acta Med.Scand. — 1977. — Vol201. — P.207 — 213.
Soferman R.A. Lingual infarction in cranial arteritis // JAMA. — 1980. — Vol.243. — P.2422 — 2423.
Sonnenblick M., Nesher G., Rosin A. Nonclassical organ involvement in temporal arteritis // Semin.Arthr.Rheum. — 1989. — Vol.19. — P.183 — 190.
Sonnenblick M., Nesher G., Friedlander Y. et al. Giant cell arteritis in Jerusalem: a 12-year epidemiological study // Brit.J. Rheumatol. — 1994. — Vol.33. — P.938.
Uddhammar A., Boman J., Juto P. et al. Antibodies against Chlamydia pneumonia, cytomegalovirus, enterovirus and respiratory syncytial virus in patients with polymyalgia rheumatica // Clin.Exp.Rheumatol. — 1997. — Vol.15. — P.299 — 302.
Van der Veen M.J., Dinant H.J., van Booma-Frankfort C. et al. Can methotrexate be used as a steroid sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis? // Ann.Rheum.Dis. — 1996. — Vol.55. — P.218 — 223.
Warwryk S.O., Ayberk H., Boyd A.W., Rode J. Analysis of adhesion molecules in the immunopathogenesis of giant cell arteritis // J.Clin.Pathol. — 1991. — Vol.44. — P.497 — 501.
Weyand C., Tetzlaff N., Bjornsson J. et al. Disease pattern and tissue cytokine profiles in giant cell arteritis // Arthr.Rheum. — 1997. — Vol.40. — P.19 — 26.
Weyand C.M., Goronzy J.J. Giant cell arteritis as an antigen-driven disease // Rheum.Dis.Clin.North.Amer. — 1995. — Vol.21. — P.1027 — 1038.
Weyand C.M., McCarthy T.G., Goronzy J.J. Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis // J.Clin.Invest. — 1995. — Vol.95. — P.2120 — 2126.
Weyand C.M., Hicok K., Hunder G.G., Goronzy J.J. The HLA-DRB1 locus as a genetic component in giant cell arteritis; mapping of a disease-linked sequence motif to the antigen binding site of the HLA-DR molecule // J.Clin.Invest. — 1992. — Vol.90. — P.2355 — 2361.

Weyand C.M., Hunder N.H., Hicok K. et al. HLA-DRB1 alleles in polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis and rheumatoid arthritis // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.37. — P.514 — 520.

Weyand C.M., Schonberger J., Oppitz U. et al. Distinct vascular lesions in giant cell arteritis share identical T-cell clonotypes // J.Exp. Med. — 1994. — Vol.179. — P.951 — 960.

Wilkinson I.M.S., Russel R.W.R. Arteritis of the heard and neck in giant cell arteritis // Arch.Neurol. — 1972. — Vol.27. — P.378 — 391.

Wise C., Agudelo C.A., Chmelewski W.L., McNidht K.M. Temporal arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: a review of five cases // Arthr.Rheum. — 1991. — Vol.34. — P.1571 — 1574.

АРТЕРИИТ ТАКАЯСУ (НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ АОРТОАРТЕРИИТ)

Определение. Артериит Такаясу — гранулематозное воспаление аорты и ее основных ветвей, обычно начинающееся в возрасте до 50 лет [J.C.Jennette et al.,1994].

В 1908 году профессор-офтальмолог из университета г. Каназавы (Япония) Mikito Takayasu сообщил о необычных изменениях сосудов сетчатки, наблюдаемых им при обследовании молодой женщины. В то же время K.Ohnishi и K.Kagoshimu (1908) у других больных обнаружили сходные офтальмологические изменения и обратили внимание на их связь с отсутствием пульса на лучевой артерии. Однако первое описание неспецифического артериита сделано еще в середине XIX века D.Savori (1856). Термин «болезнь Такаясу» был введен в клиническую практику W.Caccamise и J.Whitman в 1952 году.

По мнению Н.А.Ратнер и С.П.Абугова (1968), в России артериит Такаясу описал в 1884 году С.С.Яковлев. А.В.Покровский (1979) полагает, что А.Ф.Гегерштедт и М.Г.Немзер (1896) также наблюдали это заболевание. В настоящее время его синонимами являются: болезнь отсутствия пульса, синдром дуги аорты, синдром средней части аорты, окклюзивная тромбартериопатия, неспецифический аортоартериит и др. [K.Shimizi & K.Sano, 1951; N.Barker & J.Edwards, 1955; T.Danaraj & W.Ong, 1959; K.Chugh & V.Sakhula, 1992].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Болезнь встречается преимущественно в странах Азии и Южной Америки [K.Nakao et al.,1967; R.Subramanyan et al., 1989; Z.Deyu et al., 1992], но многочисленные случаи заболевания зарегистрированы и в других географических регионах земного шара, в том числе и в России [Г.Г.Арабидзе и соавт.,1980]. Ежегодная заболеваемость артериитом Такаясу колеблется от 0,12 до 0,63 случая на 100 тыс. населения. Наиболее подвержены заболеванию женщины молодого и среднего возраста. Имеются сообщения о развитии артериита Такаясу в детском возрасте [Г.А.Лыскина, 1994; T.Danaraj & W.Ong, 1959; P.Gronemeyer & D.de Mello, 1982; G.Kerr, 1994]. При этом 78% детей заболевает после 8 лет [Г.А.Лыскина, 1994]. Описано также возникновение артериита Такаясу в пожилом возрасте.

Между отдельными регионами мира имеются определенные различия в частоте встречаемости артериита Такаясу среди мужчин и женщин. Так, в Японии соотношение между ними колеблется от 1:8,5 до 1:24, а в России — от 1:2,4 до 1:7,1 [Г.Г.Арабидзе и соавт., 1980; А.Е.Зотиков и соавт., 1990; Е.Н.Семенкова и С.Ю.Генералова,1998; M.Yajima et al., 1994]. В Корее женщины болеют в 6,1 раза чаще, чем мужчины, в то время как в Индии и Саудовской Аравии у тех и у других болезнь встречается практически одинаково часто (соотношение 1:2,1 и 1:1,1) [R.Subramanyan et al., 1989; A.Al-Dalaan et al., 1994; M.Yajima et al., 1994]. У детей после 7 лет соотношение между заболевшими мальчиками и девочками составляет 1:7,5; но в более раннем возрасте различия между ними нивелируются (соотношение 1:1,5).

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Описаны случаи начала заболевания после стрептококковой и вирусной инфекций, широко обсуждается роль M.tuberculosis. Среди больных с артериитом Такаясу частота инфицированности туберкулезом (по данным реакции Манту) колеблется от 21,8 до 81% [S.Kinare, 1970; E.Lupi-Herrera et al., 1977; M.Robles, P.Rayes, 1994]. Около 20% больных ранее лечились по поводу туберкулеза. Однако сочетание артериита Такаясу с активным туберкулезом легких встречается очень редко (менее чем у 10% больных). Отсутствие туберкулезной микобактерии в зоне сосудистого воспаления свидетельствует не о прямом, а, возмож-

но, об опосредованном участии этой инфекции в развитии заболевания. В частности, результаты некоторых клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о способности M.tuberculosis инициировать ряд аутоиммунных феноменов [Y.Schoenfeld & D.Isenberg, 1988]. Почти у 70% больных артериитом Такаясу отмечается увеличение титров антител к белкам M. tuberculosis с молекулярной массой в 28 и в 100 кд [A.Aggarwal et al., 1994], а также к белку в 65 кд M. leprae. Кроме того, в сыворотке крови наблюдается повышение количества IgG, лишенного галактозы. Примечательно, что сходное нарушение гликозилирования IgG выявлено и у больных туберкулезом, а также РА и болезнью Крона [R.Parekh et al.,1985; T.Rademacher et al., 1988; E.Filley et al., 1989; G.Rook et al., 1990; R.Dube et al., 1990; R.Rook & J.Stanford, 1992]. Полагают, что два последних заболевания также могут быть связаны с туберкулезной инфекцией.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

Описаны случаи развития артериита Такаясу в семьях больных среди кровных родственников и у однояйцовых близнецов [K.Kodama et al., 1986]. В некоторых регионах земного шара (Япония, Корея, Индия) при этом заболевании наблюдается увеличение частоты встречаемости HLA-BW52 [I.Isohisa et al.,1978; M.Yajima et al., 1994]. Установлено, что относительный риск развития артериита Такаясу при носительстве этого антигена составляет в Индии 6,2, а в Японии — 31,4. По данным Y.Takeuchi и соавт.(1990), в Японии 65,6% больных с артериитом Такаясу имеют в D-регионе системы ГКГ фрагмент с молекулярной массой 6,6 кд, который встречается только у 35,3% здоровых лиц ($p<0,02$). В Северной Америке болезнь ассоциируется с HLA-DR4 и HLA-MB3 [D.Volkman et al., 1982], а в Кувейте — с HLA-A9 [M.Sattar et al., 1985].

ПАТОГЕНЕЗ

По данным H.Ueda и соавт.(1969), у кроликов воспаление аорты может быть индуцировано при иммунизации экстрактом, полученным из аорты больного с артериитом Такаясу. Однако другие авторы не подтвердили эти результаты [M.Hirsch et al., 1964; R.Anderson et al., 1968]. В конце 60-х — начале 70-х годов в

сыворотках больных были обнаружены антиаортальные антитела [K.Nakao et al., 1967; I.Ito et al., 1975]. Недавно эти наблюдения подтверждены с помощью чувствительного иммуноферментного метода [R.Dhingra et al., 1993]. Тем не менее специфичность и патогенетическое значение антиаортальных антител при артериите Такаясу требуют дальнейшего изучения.

Об участии аутоиммунных механизмов в развитии неспецифического аортоартериита свидетельствуют данные о его сочетании с различными аутоиммунными и хроническими воспалительными заболеваниями, в том числе язвенным колитом и болезнью Крона [Е.Н.Семенкова и С.Ю.Генералова,1998; S.Lenhoff & A.Mee, 1982; N.Achar & B.Al-Nakib, 1986], интерстициальным легочным фиброзом [N.Greene et al., 1986], саркоидозом [C.Rose et al., 1990], гломерулонефритом [N.Greene et.al.,1986], СКВ [P.Saxe & R.Altman, 1992], болезнью Стила у взрослых [W.Wilson et al.,1979], полимиозитом [G.Miller et al., 1962] и системной склеродермией [L.Roth & J.Kissane, 1964].

Появились сообщения о развитии аортита у больных СКВ с АФС [P.Drew et al., 1987] и при первичном АФС [O.Fain et al., 1995]. Частота обнаружения аКЛ при артериите Такаясу колеблется от 25 — до 41% [Е.Л. Насонов и соавт., 1991; N.Shilkina et al.,1994; R.Mistra et al.,1994]. По нашим данным, увеличение аКЛ ассоциируется с окклюзионным характером поражения сосудов, а также развитием артериальной гипертензии [Е.Л.Насонов и соавт., 1991]. У части больных, имеющих аКЛ, наблюдается патология со стороны клапанного аппарата сердца, в основном аортального, а также тромботические осложнения — тромбоз сосудистых шунтов и артерий сетчатки.

Показано, что в сыворотках больных артериитом Такаясу часто (95%) присутствуют АЭКА [J.Eichhorn et al.,1996]. При этом частота их обнаружения и уровень существенно выше, чем при других заболеваниях, включая СКВ (60%), системную склеродермию (58%) и ОТА (53%). По нашим данным, АЭКА встречаются у 38% больных [K.Salojin et al., 1996]. Отмечается снижение концентрации С4 и увеличение С3а компонентов комплемента [Е.Л.Насонов и соавт., 1991].

Особое значение в патогенезе заболевания придают нарушениям клеточного иммунитета. Имеются многочисленные наблюдения возникновения артериита Такаясу при иммунодефицитных состояниях [P.Tudela et al., 1990; Y.-L.Lau et al., 1992]. Отмечается сенсибилизация лимфоцитов к коллагену I и III типов [А.Е.Зотиков и соавт.,1990]. У некоторых больных в периферической крови наблюдается нарушение соотношения иммунорегуляторных субпопуляций лимфоцитов, проявляющееся в уве-

личении количества CD4+Т-лимфоцитов и снижении CD8+Т-лимфоцитов [S.Sagar et al.,1992]. Интересные результаты получены Y.Seko и соавт.(1994), которые обнаружили в стенке аорты у больных с артериитом Такаясу перфорин и γ/σ Т-лимфоциты, реагирующие со стрессорным белком (hsp65). Кроме того, отмечено увеличение экспрессии антигенов I и II класса ГКГ на клетках воспалительного инфильтрата, а также молекул адгезии (ICAM-1) на мембране ЭК. Выявлена положительная корреляция между избыточной продукцией активных форм кислорода, уровнем ЦИК и воспалительной активностью болезни [В.Л.Крылов, 1992].

При этом заболевании обнаружено увеличение в сыворотке крови уровня эластин-пептидов и активности эластазы, а также катепсина G [О.Г.Оглоблина и соавт.,1996; M.Bokareva et al.,1996].

Большое значение в развитии артериита Такаясу имеют нарушения гормональной регуляции. Об этом, в частности, свидетельствует подверженность заболеванию преимущественно женщин. Кроме того, у больных отмечено увеличение концентрации эстрогенов в моче [F.Numano & T.Shimamoto,1971]. Имеются наблюдения артериита Такаясу при синдроме Клайнфельтера [V.Berginer et al.,1983]. Изменения в гормональном статусе при этой болезни могут играть определенную роль в ее патогенезе. Установлено, что в присутствии ФНО-α эстрадиол и прогестерон, в отличие от тестостерона, усиливают прилипание лейкоцитов к эндотелию сосудов [M.Cid et al.,1994].

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

При артериите Такаясу динамика морфологических изменений, происходящих в сосудах и в различных органах, имеет определенную закономерность. На ранней стадии заболевания или в его активную фазу наблюдаются явления гранулематозного артериита с преобладанием в инфильтрате мононуклеаров, иногда с примесью гигантских многоядерных клеток [J.T.Lie, 1990]. Процесс преимущественно локализуется в адвентиции и внутренней части средней оболочки артерий, в области vasa vasorum. По мере прогрессирования воспалительных изменений происходит формирование фиброзной гранулемы, разрушение эластических волокон и некроз гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Постепенно в местах воспаления возникает утолщение интимы и средней оболочки, обусловленное пролиферацией глад-

комышечных клеток, депозицией коллагена и мукополисахаридов. Нередко отмечается пристеночный тромбоз. В конечной стадии воспалительного процесса или у леченных больных наблюдаются фиброз интимы и адвентиции, явления дегенерации средней оболочки сосуда со скудной мононуклеарной инфильтрацией.

Воспалительный процесс приводит к различным изменениям сосудов. На ранней стадии отмечается утолщение сосудистой стенки, приводящее к ее неровности, но без сужения просвета сосуда. По мере прогрессирования артериита формируются сегментарные стенозы и окклюзии сосудов, которые доминируют при этом заболевании. Они встречаются у 80 — 90% больных.

Наиболее часто наблюдаются стенозы и/или окклюзии левой общей сонной и подключичной артерий (в 70 — 80% случаев), реже — правой общей сонной и подключичной артерий (38 — 60%) [K.Ishikawa,1988]. У 25 — 53% больных артериитом Такаясу имеет место сужение брюшного отдела аорты [Г.Г.Арабидзе и соавт., 1980; А.Е.Зотиков и соавт., 1990; Е.Н.Семенкова и С.Ю.Генералова,1998; J. Park et al., 1989]. Нередко (40%) встречаются стенозы чревного ствола и артерий почек. С меньшей частотой (15%) выявляются изменения коронарных артерий и магистральных артерий нижних конечностей. У 10 — 15% больных в патологический процесс вовлекаются ветви легочной артерии, преимущественно долевые и сегментарные.

Стенозы и окклюзии сосудов при артериите Такаясу носят сегментарный характер, с одновременным поражением нескольких артериальных стволов. Патологические изменения, как правило, локализуются в средней или проксимальной части сосуда, но не у места отхождения артерии от аорты. Нередко отмечается постстенотическое расширение просвета сосуда. Дилатация артерий наблюдается у 30 — 40% больных, преимущественно в области восходящей аорты. Редко (6%) значительное расширение просвета сосуда встречается в подключичных, сонных и других артериях.

У 7 — 22% больных отмечается формирование аневризм сосудов, которые в 14% случаев могут быть единственным проявлением патологического процесса [S.Kumar et al., 1990]. Большая часть из них (до 60%) приходится на грудной отрезок нисходящей аорты и на брюшную аорту. На втором месте по частоте стоит область левой подключичной артерии (12%). При артериите Такаясу характерно наличие множественных аневризм различных сосудов, с преобладанием диффузных (67%) и ме-

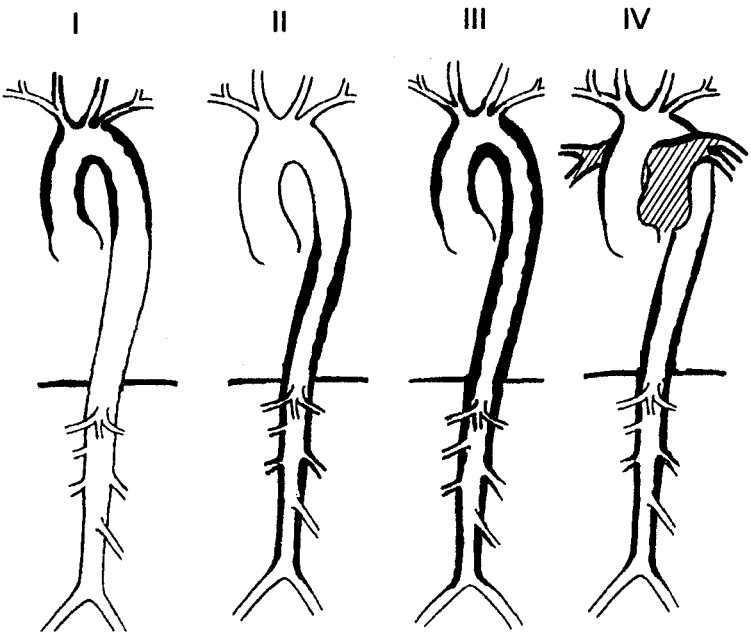


Рис. 13.1. Анатомические типы поражения сосудов при артериите Такаясу

шотчатых (30%) форм. В детском возрасте стенозы магистральных артерий встречаются в 14% случаев, деформация сосудов в 32%, а сочетание аневризматического поражения со стенозами — в 54,4% [Г.А.Лыскина, 1994]. В отличие от взрослых у детей чаще наблюдаются аневризмы и поражение бедренных артерий.

Предложено несколько классификаций патологических изменений сосудов при артериите Такаясу, различия между которыми не носят принципиального характера [А.В.Покровский, 1979; E.Lupi-Herrera et al., 1977; T.Nasu, 1982]. Различают 4 анатомических типа заболевания (рис. 13.1). При первом наблюдаются изменения со стороны дуги аорты и отходящих от нее артерий. При этом варианте часто встречается одновременное поражение левой подключичной и общей сонной артерий. Второй тип характеризуется изолированным поражением грудного и/или брюшного отделов аорты и их ветвей. При третьем типе патологический процесс в дуге аорты и/или ее ветвях со-

Таблица 13.1

Частота выявления основных анатомических типов поражения сосудов при артериите Такаясу

Страна	Число больных	Средний возраст (годы)	Пол (м/ж)	Тип поражения (%)			
				I	II	III	IV
Индия (R.Subramanyan et al., 1989)	88	28,3	34/54	29	14	52	5
Корея (J.H.Park et al., 1989)	47	28,8	7/40	28	23	32	17
Мексика (E.Lupi-Herrera et al., 1977)	44	32,0	6/38	11	9	64	16
Россия:							
дети (Г.А.Лыскина, 1994)	22	9,5	5/17	36	14	36	14
взрослые (собственные данные)	26	34,4	4/22	23,1	7,7	61,5	7,7

четается с изменениями в грудном или брюшном отделах аорты. При четвертом типе поражается основной ствол легочной артерии или ее ветви в сочетании (или без него) с любым из первых трех вариантов.

Между регионами земного шара имеются определенные различия в частоте обнаружения анатомических типов (табл.13.1). Так, в Японии преобладает патология дуги аорты. В Индии, Мексике и России чаще встречается распространенное поражение сосудов, в то время как в Корее все четыре типа встречаются в равной мере.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинические проявления артериита Такаясу условно подразделяют на две основные группы (табл. 13.2). В первую входят неспецифические симптомы, обусловленные системным воспалительным ответом организма, встречающиеся в раннюю стадию заболевания или во время его обострений. Они включают: длительное повышение температуры тела, похудение, слабость, сонливость, миалгии и артралгии, реже симметричный полиартрит, напоминающий РА. Примерно 2 — 6% больных жалуются на отсутствие аппетита, тошноту, иногда рвоту и боли в животе. Иногда беспокоят боли в грудной клетке, кашель. Нередко в дебюте заболевания в течение длительного времени имеют место необъяснимая лихорадка, ускорение СОЭ и анемия.

Таблица 13.2

Частота клинических проявлений при артериите Такаясу

Признак	J.Shelhamer et al., 1985	E.Keystone et al., 1995
Общие:		
слабость	44	59
лихорадка	30	20
похудение	33	14
нарушение осанки	0	65
миалгии/артралгии	41	нд
синовиит	29	нд
Поражение кожи:		
узловатая эритема/панникулит	10	нд
Отсутствие пульса на артериях:		
сонная	5	52
подмышечная	0	15
плечевая	30	нд
локтевая	23	76
лучевая	35	100
бедренная	10	5
Шумы над артериями:		
сонная	69	50
подключичная	65	35
брюшная	63	10
бедренная	21	0
Головокружение	34	нд
Артериальная гипертензия	34	59
Перемежающаяся хромота	44	37
Боли по ходу артерий	4	32
Феномен Рейно	4	10
Поражение глаз:		
нарушение зрения	23	26
сосудистые анастомозы в сетчатке	0	33
другие проявления	6	41
Поражение ЦНС:		
обмороки	2	51
инсульт	7	7
Поражение сердца:		
одышка	27	48
сердцебиение	0	43
сердечная недостаточность	4	36
стенокардия	11	12
перикардит	0	3
Поражение ЖКТ:		
тошнота/рвота	0	15

Ко второй группе относят синдромы, в основе которых лежат ишемические изменения в отдельных органах или тканях, обусловленные прогрессирующим поражением артерий. При этом отсутствие системных воспалительных реакций не исключает активного сосудистого воспаления, в то время как симптомы ишемии не всегда сочетаются с последним.

Течение заболевания характеризуется определенной стадийностью. Выделяют три основные фазы [E.Lupi-Herrera et al., 1977; S.Hall et al., 1985].

В первую фазу у больных, как правило, наблюдаются описанные выше неспецифические общевоспалительные симптомы. Однако, по данным ретроспективных наблюдений, они встречаются только в 16 — 30% случаев, в то время как 10% больных в этот период вообще не предъявляют каких-либо жалоб [B.Sharma et al.,1992; G.Kerr et al., 1994].

Во вторую фазу отмечаются признаки сосудистого воспаления, которые могут проявляться болями в месте проекции пораженного сосуда или болезненностью при его пальпации. Они появляются уже в течение первого года от начала заболевания. Наиболее часто (40%) отмечаются чувство слабости, усталости и боли в мышцах предплечья и плеча, которые носят преимущественно односторонний характер, а их выраженность увеличивается при физической нагрузке. Но отсутствие пульса или снижение его наполнения и напряжения на одной из рук, асимметрия систолического артериального давления на плечевых артериях отмечаются только в 15 — 20% случаев.

У 7 — 15% больных наблюдаются боли в шее, головокружение, преходящие моменты нарушения зрения, повышение артериального давления, одышка и сердцебиение [П.А.Тинигин и соавт.,1986; Е.Н.Семенкова и С.Ю.Генералова,1998]. В этот период в 70% случаев можно выслушать систолический шум на общих сонных артериях, а у 15% больных наблюдается их болезненность (каротидиния) [Е.Н.Семенкова и С.Ю.Генералова,1998]. Подобные физикальные явления нередко выявляются при аускультации и пальпации брюшной аорты, особенно при II и III анатомических типах заболевания.

В третью фазу болезни в сосудах преобладают явления фиброза, отмечаются стенозы артерий и признаки сосудистой недостаточности.

В этот период, по сравнению с ранней стадией заболевания, значительно чаще (50—70%) встречаются симптомы перемежающейся хромоты верхних, нижних конечностей, поражения сердечно-сосудистой системы, головного мозга и легких [Ishikawa K.,1986]. Кроме того, они носят более выраженный

характер. Чувство слабости, усталости, боли в мышцах проксимальных отделов рук, чаще левой, снижение силы кисти возникают при меньшей физической нагрузке, в покое или во время сна. Иногда (20%) боли распространяются на левое плечо, нижнюю челюсть, область шеи и левую половину грудной клетки.

У 85 — 90% больных исчезает пульс на артериях предплечья и наблюдаются различия в систолическом артериальном давлении, измеряемом на плечевых артериях.

При прогрессировании воспалительного процесса в сосудах нарастает как частота, так и выраженность клинических синдромов, обусловленных ишемическими явлениями в отдельных органах или системах. Однако, несмотря на окклюзию подключичных или подмышечных артерий, критическая степень ишемии рук наблюдается редко, что связывают с медленным прогрессированием стеноза и развитием коллатералей.

У детей, особенно до 7 лет, заболевание протекает более остро, чем у взрослых. В дебюте в клинической картине преобладают общевоспалительные проявления: длительная фебрильная лихорадка, миалгии (70%) и артралгии (45%); поражения кожных покровов в виде узловатой эритемы (14%), эритемы на лице (14%), геморрагической или полиморфной сыпи (36%) [Г.А.Лыскина, 1994; C.Hong et al., 1992].

Поражение глаз

Различные офтальмологические расстройства встречаются более чем у половины больных. Они проявляются сужением полей зрения, быстрой утомляемостью глаз, постепенным снижением остроты зрения, диплопией. Возможна внезапная потеря зрения на один глаз в результате острой окклюзии центральной артерии сетчатки и последующей атрофии диска зрительного нерва [S.Sagar et al.,1994].

Поражение сердца

Развитие кардиальной патологии при артериите Такаясу наиболее часто связано с поражением восходящего отдела аорты [А.Б.Сугралиев и соавт., 1995]. Наблюдается его уплотнение, дилатация, формирование аневризм. Часто (7 — 55%) встреча-

ется аортальная недостаточность, связанная с дилатацией аорты [E.Lupi-Herrera et al., 1977; S.Morroka et al., 1981; G.Kerr et al., 1994].

Клинические проявления патологии коронарных сосудов отмечаются у 6 — 38% больных и характеризуются болями в грудной области без четкой локализации, одышкой и сердцебиением, иногда приступами стенокардии и недостаточностью кровообращения, как правило, без характерных изменений на ЭКГ [P.Cipriano et al., 1977]. В основном они обусловлены воспалением стенки аорты и деструкцией устья одной коронарной артерии, чаще левой. Встречаются также изменения и в проксимальных и дистальных отделах венечных сосудов [В.Г.Странин и Л.М.Зыкова, 1986; Y.Emi et al., 1990]. При этом у больных преобладает III анатомический тип заболевания [J.Park et al., 1989]. Иногда отмечаются критические степени стенозов обоих сосудов [K.Tanaka et al., 1990]. Описано наблюдение развития инфаркта миокарда у женщины 45 лет в результате компрессии проксимального отдела огибающей артерии аневризмой левого аортального синуса [T.Nakano et al., 1986]. Наблюдаются случаи тромбоза полостей сердца, венечных сосудов и их аневризмы. Более чем у половины больных с клиническими признаками коронарной патологии нет четких изменений в сосудах на ангиографии.

При болезни Такаясу возможно поражение и миокарда. Результаты эндомиокардиальной биопсии свидетельствуют о том, что морфологические признаки миокардита (некроз миофибрил с мононуклеарной инфильтрацией интерстициальной ткани и образованием фокальных гранулем) встречаются почти у половины больных, наиболее часто в активную фазу заболевания [K.Talawar et al., 1988]. Миокардит рассматривается как одна из причин развития хронической недостаточности кровообращения. Отмечена положительная взаимосвязь между купированием (при проведении активной терапии ГК и цитостатиками) морфологических признаков миокардита и уменьшением выраженности симптомов сердечной недостаточности.

При артериите Такаясу нередко отмечается расширение размеров сердца, обусловленное гипертрофией левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Прослеживается определенная зависимость роста массы миокарда левого желудочка от выраженности аортальной регургитации, артериальной гипертензии и степени стеноза почечных артерий, особенно при наличии их двустороннего поражения. Примерно у 5% больных развивается дилатационная кардиомиопатия [P.Chopraet al., 1977; S.Jalal et al., 1982; R.Subramanyan et al., 1989]. Описаны

случаи фибринозного перикардита [W.Roberts & E.A.Wibin, 1966].

У 7 — 11% больных встречаются структурные изменения митрального клапана и стеноз левого атриовентрикулярного отверстия. Несмотря на частое выявление аортальной недостаточности, изменения со стороны аортального клапана, как правило, ограничиваются лишь утолщением его створок.

Артериальная гипертензия имеет место в 33 — 76% случаев [А.Б.Сугралиев, 1992]. Ее развитие связывают с реноваскулярными механизмами, наиболее часто со стенозом почечных артерий и реже супраренальным сужением брюшного отдела аорты [S.Samantray, 1978; G.Kerr et al.,1994]. Другими возможными причинами артериальной гипертензии являются гиперренинемия, обусловленная нарушением центральной гемодинамики на фоне аортальной регургитации, а также ишемия мозга, снижение эластичности стенки сосудов и нарушение функциональной активности барорецепторов [E.Ask-Upmark, 1961]. Стойкое повышение давления при артериите Такаясу относится к числу факторов, неблагоприятно влияющих на прогноз у больных.

Поражение сердца у детей наблюдается гораздо чаще, чем у взрослых. В острую стадию заболевания оно встречается в 90% случаев [Г.А.Лыскина,1994]. В основном имеет место расширение границ сердца (45,4%). Артериальная гипертензия отмечается у 36% больных. Ее появление наблюдается через 1,5 года от начала заболевания и часто сочетается с умеренной протеинурией. У 14% больных течение заболевания осложняется инфарктом миокарда.

Поражение желудочно-кишечного тракта

При артериите Такаясу наблюдается частое (40—70%) поражение конечного отдела нисходящей части аорты и начального отрезка брюшной аорты. Нередко (36%) патологический процесс распространяется на непарные ветви брюшного отдела аорты — чревный ствол, общие печеночную, селезеночную и верхнюю брыжеечную артерии [А.В.Прокопенко, 1995]. Однако даже при гемодинамически значимых (более 50%) степенях стеноза редко наблюдаются явления ишемии висцеральных органов (печень, селезенка, кишечник), что, по-видимому, связано с коррекцией общего объёма кровотока по коллатералям.

Напротив, 41% детей жалуется на боли в эпигастральной области, которые, как правило, связаны с воспалением брюш-

ной аорты и/или отходящих от нее непарных артерий [Г.А.Лыскина,1994]. В некоторых случаях наблюдается картина острого живота. Упорный характер болей, их нарастание и иррадиация в поясницу требуют исключения расслаивающейся аневризмы брюшной аорты. Последняя встречается в 9% случаев.

Поражение почек

У 24 — 60% больных наблюдается вовлечение в патологический процесс артерий почек (больше левой, чем правой, или обеих). Нередко (28 — 38%) выявляются изменения в анализах мочи. Чаще всего (38%) встречается протеинурия и очень редко (2 — 9%) гематурия и цилиндрурия [Е.Н.Семенкова и С.Ю.Генералова,1998; E.Lupi-Herrera et al., 1977]. Описано развитие тромбоза почечных артерий, фокального гломерулонефрита, IgA нефропатии, почечного амилоидоза, быстропрогрессирующего гломерулонефрита с «полулуниями» (п-АНЦА-позитивного) [C.Pineda et al.,1996]. Нарушения выделительной и концентрационной функции почек практически не наблюдается. Имеются единичные сообщения о развитии хронической почечной недостаточности [R.Weiss et al., 1982].

Поражение легких

По данным ангиографии, поражение легочной артерии наблюдается у 70% больных [S.Sharma et al., 1990; I.Yamada et al., 1992]. Отмечаются стенозы и/или окклюзии лобарных и субсегментарных ее ветвей, особенно кровоснабжающих верхнюю долю правого легкого [K.Ishikawa, 1988; Y.Liu et al., 1994]. Однако клинические проявления наблюдаются менее чем у 25% больных. При этом встречаются периодические боли в грудной клетке, одышка, сухой кашель. У 20% формируется легочная гипертензия. Дилатация и аневризмы легочной артерии развиваются редко. Описано интерстициальное заболевание легких. [N.Green et al., 1986].

У детей поражение легочной артерии наблюдается примерно в 15% случаев. Наряду с одышкой нередко наблюдается кашель с кровохарканьем, что, по-видимому, связано с патологией мелких ветвей легочной артерии [Г.А.Лыскина,1994]. При рентгенологическом исследовании легких отмечается усиление сосу-

дистого рисунка, расширение корней легких, утолщение плевры. При этом на ЭКГ иногда регистрируются изменения, характерные для легочной гипертензии.

Поражение нервной системы

Изменения со стороны ЦНС, наряду с патологией дистальных отделов конечностей, являются одним из ведущих проявлений болезни Такаясу и встречаются почти у двух третей больных. Чаще всего они обусловлены локализацией воспалительного процесса в области экстракраниальных артерий, главным образом левой общей сонной артерии, ее внутренней ветви, правой общей сонной, а также позвоночных артерий. Они объединяются в синдром дисциркуляторной энцефалопатии. Прослеживается определенная взаимосвязь между степенью стеноза левой общей сонной артерии и тяжестью патологических изменений со стороны головного мозга, которая особенно отчетливо выражена при существенном (на 50% и более) сужении просвета сосуда, а также при наличии двустороннего поражения этих артерий. Именно в этой группе больных наиболее часто наблюдаются обморочные состояния, эпизоды острых нарушений мозгового кровообращения. Однако заболевание редко начинается с инсульта [П.А.Тинигин и соавт.,1986; Е.Н.Семенкова и С.Ю.Генералова,1998].

Беспокоят умеренные головные боли в теменной, левой височной областях, не связанные с повышением артериального давления. У 10% больных они носят интенсивный характер, усиливаются во время приема пищи и напоминают таковые при болезни ГКА. Однако, в отличие от последнего заболевания, при артериите Такаясу не определяется болезненности, утолщения височной артерии, и в этом случае происхождение боли, по-видимому, связано с поражением проксимальных отделов левой общей сонной артерии или наружной ее ветви. При поражении позвоночных артерий наблюдаются головокружение, неуверенность походки и другие симптомы патологии со стороны мозжечка, более выраженные слева.

Нередко развиваются нарушения памяти, внимания и снижение работоспособности, которые усиливаются по мере нарастания церебральной ишемии. Более чем у 70% больных выявляются лабильные неврологические нарушения неклассических типов, относящиеся к категории расстройств чувствительности экстралемнисского генеза, а также особые клинические фено-

мены, указывающие на поражение неспецифических структур головного мозга — пароксизмы каталлексии и приступы нарколепсии, расстройства сенсорного генеза, колебания уровня бодрствования и др. [Н.Н.Спирин, 1994]. Отмечаются отчетливые изменения высшей нервной деятельности с преобладанием астеноневротического и неврозоподобного синдромов. Нередко имеет место нарушение памяти, внимания и психической работоспособности модально-неспецифического характера, связанного с поражением стволово-гипоталамического уровня. Выявленные изменения углубляются по мере нарастания степени церебральной ишемии с присоединением нарушения ассоциативно-логической памяти и формированием негрубой интеллектуальной недостаточности органической природы.

Со стороны периферической нервной системы для артериита Такаясу характерно наличие преимущественно симметричной полиневропатии или энцефалополиневрита с отчетливой диссоциацией по оси тела и наиболее выраженной в руках [Н.Н.Спирин, 1994].

У детей цереброваскулярный синдром встречается примерно в половине случаев и в основном проявляется головными болями, обмороками, судорогами, ухудшением зрения (27—36%), связанными с поражением сонных артерий [Г.А.Лыскина,1994].

Другие проявления

Наиболее частым поражением кожи при артериите Такаясу является узловатая эритема и гангренозная пиодермия [S.Hall et al., 1985; C.Frances et al., 1990; G.Kerr et al., 1994]. Встречаются крапивница и панникулит [Е.Н.Семенкова и С.Ю.Генералова,1998]. Реже наблюдается развитие сетчатого ливедо, феномена Рейно и кожного васкулита [A.Mousa et al.,1985].

Описана больная с острой интерстициальной пневмонией и коронарным васкулитом [S.Kreidstein et al., 1993].

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Обычно обнаруживаются нормохромная нормоцитарная анемия, умеренный тромбоцитоз и гипергаммаглобулинемия. Особенно характерно ускорение СОЭ, степень которого коррелирует с воспалительной активностью заболевания [A.Fraga et al., 1972;

E.Lupi-Herrera et al., 1977; S.Hall et al., 1985; Г.А.Лыскина,1994; А.А.Баранов, 1998]. Однако у трети больных, несмотря на клинические признаки воспалительной активности, СОЭ может оставаться в пределах нормы [F.Weaver et al.,1990; G.Kerr et al., 1994]. В анализах мочи отмечается умеренная протеинурия (до 1 г/сутки) и микрогематурия. В активную фазу заболевания у 30 — 40% больных имеет место повышение концентрации фибриногена и α2-глобулинов. Увеличение концентрации СРБ наблюдается в 60 — 70% и более тесно коррелирует с воспалительной активностью, чем СОЭ или другие острофазовые показатели [R.A.Luqmani et al.,1994]. У трети больных в активную фазу болезни наблюдается увеличения концентрации ЦИК и IgM РФ, иногда положительная реакция Кумбса [S.Kanzaki & S.Kanda, 1985]. Увеличение уровня IgE наблюдается у 5 — 8% больных, наличие а-нДНК и АНЦА нехарактерно [Е.Л.Насонов и соавт., 1991; А.А.Баранов, 1998]. Более чем у половины пациентов отмечается снижение концентрации общего белка S, не связанное с наличием АНЦА или АЭКА [А.А.Баранов и соавт., 1996]. Иммунологические изменения, как правило, не коррелируют с анатомическим типом и характером поражения сосудов при артериите Такаясу. Значение аКЛ при этом заболевании подробно рассмотрено в главе 5.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ

При офтальмологическом обследовании отмечается снижение остроты зрения, чаще одностороннее, и выпадение полей зрения. Патология со стороны глазного дна встречается более чем у половины больных. Выделяют 4 стадии ангиопатии. В первую — наблюдается дилатация мелких сосудов, во вторую — образование аневризм, в третью — формирование артериовенозных анастомозов, в четвертую — сосудистые осложнения. При развитии артериальной гипертензии наблюдается типичная картина гипертонической ангиопатии сетчатки.

Одним из основных инструментальных методов обследования больных с артериитом Такаясу является ангиография. Ее результаты имеют важное значение как для подтверждения диагноза, так и для оценки динамики и распространенности воспалительного процесса. [M.Yamato et al., 1986; J.Jackson, D.Allison, 1994]. Ангиографическое обследование позволяет оценить степень развития коллатерального кровообращения и состояние сосудистого русла дистальнее участка стеноза или ок-

клюзии сосуда. Это особенно важно при поражении брахицефального ствола, легочной артерии, коронарных и подключичных артерий. Недостатком этого метода исследования является то, что он характеризует только степень сужения или дилатации сосудов, но не выраженность изменений в самой сосудистой стенке [S.Hall et al., 1990]

В последнее время все большее значение приобретают неинвазивные методы, включая ультразвуковую ангиодопплерографию, компьютерную и магнитно-резонансную томографию [Р.А.Хорошаева, 1992; А.В.Прокопенко, 1995; K.Tanigawa et al., 1992; R.Raninen et al., 1996]. В некоторых случаях, при отсутствии стенозирующих и/или окклюзивных процессов в аорте, ее крупных ветвях, легочной артерии, эти методы позволяют установить диагноз на ранней стадии заболевания, когда наблюдается лишь снижение оптической плотности пораженного участка сосуда, утолщение сосудистой стенки, появление феномена двойного контура и нарушение ламинарного потока крови (рис. 13.2; 13.3; 13.4; 13.5; 13.6).

Выявлена низкая чувствительность сканирования сосудов с использованием меченных индием-111 лейкоцитов для диагностики активности васкулита [C.Chen et al., 1995]. В то же время предварительные результаты свидетельствуют о возможности количественной оценки воспалительных изменений в сосудистой стенке с помощью магнитно-резонансной томографии [S.Fram et al., 1996].

ДИАГНОЗ

Причины поздней диагностики болезни Такаясу связаны, как правило, с недостаточно полным клиническим обследованием больных [Г.Г.Арабидзе и соавт.,1980; П.А.Тинигин и соавт.,1986; Е.Н.Семенкова и С.Ю.Генералова,1998]. Как и при других формах васкулитов, наибольшие трудности в диагностике артериита Такаясу возникают на ранней стадии заболевания, когда отсутствуют дискриминантные признаки этого заболевания. В этот период особенно важно тщательное физикальное и инструментальное обследование больного. Большое значение имеют контрастное ангиографическое исследование [K.Ishikawa et al., 1988; W.Arend et al., 1990] и неинвазивные методы, включающие дуплексное ультразвуковое сканирование сосудов [A.Reed et al., 1989; J.Bond et al., 1990; A.Buckley et al., 1991; H.Maeda et al.,1991], компьютерную томографию [D.Miller et al., 1986; K.Hayashi et

Таблица 13.3

Критерии диагноза болезни Такаясу
(K.Ishikawa,1988)

Критерии	Определение
Обязательный	
Возраст < 40 лет	Возраст больного при установлении диагноза ⩽40 лет или наличие в возрасте до 40 лет (длительностью 1 месяц и более) следующих характерных признаков: *больших:* 1) отсутствие или различие артериального пульса на верхних конечностях 2) невозможность измерения систолического артериального давления на верхних конечностях или его различие > 10 мм рт.ст. 3) быстрая утомляемость или боль в верхних конечностях при физической нагрузке *малых:* 1) необъяснимая лихорадка, ускорение СОЭ 2) боли в шее 3) преходящие нарушения зрения, потеря зрения, обмороки 4) одышка, сердцебиение или их сочетание; артериальная гипертензия, аортальная недостаточность
Большие	
1. Поражение средней части левой подключичной артерии	Сильный стеноз или окклюзия средней части (от 1 см проксимальнее и до 3 см дистальнее отверстия левой позвоночной артерии) левой подключичной артерии, подтвержденные при ангиографии
2. Поражение средней части правой подключичной артерии	Сильный стеноз или окклюзия средней части (от отверстия правой позвоночной артерии до точки на 3 см дистальнее его) правой подключичной артерии, подтвержденные при ангиографии
Малые	
1. Ускоренная СОЭ	Повторные необъяснимые эпизоды ускоренной СОЭ > 20 мм/час во время осмотра больного или в анамнезе
2. Болезненность сонных артерий	Одно- или двусторонняя болезненность при пальпации сонных артерий, исключая болезненность мышц шеи
3. Гипертензия	Повторные эпизоды повышения артериального давления > 140/90 мм рт.ст. на руках или > 160/90 мм рт.ст. на ногах в возрасте ⩽ 40, на момент осмотра или в анамнезе
4. Аортальная недостаточность или расширение корня аорты	Аортальная недостаточность или расширение корня аорты, подтвержденные при аускультации, ангиографии, допплерографии
5. Поражение легочной артерии	Окклюзия долевых или сегментарных ветвей легочной артерии или их эквиваленты, подтвержденные при ангиографии, сцинтиграфии; стеноз, аневризма , изменение просвета легочного ствола, легочной артерии (одностороннее или двустороннее)

Продолжение таблицы

Критерии	Определение
6. Поражение левой общей сонной артерии	Стеноз или окклюзия средней части левой общей сонной артерии на протяжении 5 см, начиная от точки на 2 см дистальнее ее отверстия, подтвержденные при ангиографии
7. Поражение дистального участка брахицефального ствола	Стеноз или окклюзия дистальной трети брахицефального ствола, подтвержденные при ангиографии
8. Поражение нисходящей аорты	Сужение, дилатация, аневризма или изменение просвета нисходящей аорты , а также любые их сочетания, подтвержденные при ангиографии
9. Поражение брюшной аорты	Сужение, дилатация, аневризма или изменение просвета брюшного отдела аорты, а также любые их сочетания, без поражения ее подвздошного сегмента, подтвержденные при ангиографии

Примечание. Обязательный критерий может быть использован для постановки диагноза, даже если возраст больного на момент обследования превышает 40 лет, в случае развития у него одного большого или двух малых характерных признаков заболевания в возрасте до 40 лет.
При наличии у больного обязательного критерия в сочетании с двумя большими критериями, или одного большого критерия и двух и более малых, или четырех и более малых критериев диагноз может быть поставлен с чувствительностью 84%.

al.,1986; J.Park et al.,1995] и магнитно-резонансную томографию [S.Oneson et al.,1992; K.Tanigawa et al.,1992; I.Yamada et al., 1993].

Но, несмотря на хорошо известные клинические проявления заболевания, доступность инструментальных методов обследования, диагноз артериита Такаясу ставится в среднем через 5 — 8 лет от момента заболевания.

Диагноз артериита Такаясу может быть поставлен согласно классификационным критериям, предлагаемым различными авторами [K.Ishikawa, 1988; W.Arend et al., 1990; Н.П.Шилкина и соавт., 1994].

В 1988 году K.Ishikawa на основании тщательного клинико-лабораторного обследования 96 больных артериитом Такаясу разработал критерии его диагноза: один обязательный, два больших и девять малых (табл. 13.3).

Одним из основных недостатков данных критериев является зависимость их чувствительности от активности заболевания. Так, у больных в активную фазу заболевания, независимо от их возраста, чувствительность составляет 94%, а в неактивную — только 66% ($p < 0,005$) [K.Ishikawa, 1988].

Наиболее обоснованным с научной точки зрения является использование классификационных критериев артериита Такая-

Таблица 13.4

Классификационные критерии артериита Такаясу
(W.Arend et al.,1990)

Критерий	Определение
1. Возраст< 40 лет	Начало заболевания в возрасте < 40 лет
2. Перемежающаяся хромота конечностей	Слабость и дискомфорт в мышцах конечностей при движении
3. Ослабление пульса на плечевой артерии	Снижение пульсации на одной или обеих плечевых артериях
4. Разница АД > 10 мм рт.ст.	Разница систолического артериального давления > 10 мм рт.ст. при его измерении на плечевых артериях
5. Шум на подключичных артериях или брюшной аорте	Наличие шума, выявляемого при аускультации, над обеими подключичными артериями или брюшной аортой
6. Изменения при ангиографии	Сужение просвета или окклюзия аорты, её крупных ветвей в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей, не связанные с атеросклерозом, фибромаскулярной дисплазией и др. (фокальные, сегментарные)

Примечание. Наличие у больного трех и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 90,5% и специфичностью 97,8%.

су, разработанных Американской коллегий ревматологов [W.Arend et al.,1990] и Н.П.Шилкиной и соавт.(1994) (табл. 13.4 и 13.5).

В развернутую стадию заболевания, при исключении других возможных причин поражения артерий, диагностика болезни Такаясу не представляет особенной сложности.

Дифференциальная диагностика заболевания проводится с ГКА, атеросклеротическим поражением сосудов, коарктацией аорты, саркоидозом, острой ревматической лихорадкой, фибромускулярной дисплазией почечных сосудов, анкилозирующим спондилоартритом, АФС и туберкулезом.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение артериита Такаясу направлено на подавление острого воспаления в сосудистой стенке, профилактику возможных осложнений и компенсирование симптомов сосудистой недостаточности. Необходимо, однако, подчеркнуть, что примерно у 20% больных наблюдается монофазное течение заболевания с тенденцией к спонтанному выздоровлению.

В начале болезни обычно назначают ГК (1 мг/кг/сутки) в течение 1 месяца, а затем их дозу постепенно снижают до под-

Таблица 13.5

Классификационные критерии артериита Такаясу
(Н.П.Шилкина и соавт.,1994)

Критерий	Определение	Балл
1. Женский пол	—	1
2. Возраст дебюта заболевания < 40 лет	Развитие симптомов болезни в возрасте < 40 лет	2
3. Артериальная гипертензия с асимметрией АД	Разница артериального систолического давления на конечностях > 10 мм рт.ст.	3
4. Снижение пульсации на плечевой артерии и сосудистые шумы	Снижение пульсации на одной или обеих плечевых артериях или сосудистые шумы при аускультации на одной или обеих плечевых, сонных, подключичных артериях или на брюшной аорте	4
5. Синдром абдоминальной ишемии	Диффузные боли в животе, усиливающиеся после приема пищи и/или диарея	2
6. Перемежающаяся хромота верхних конечностей	Боли, слабость или дискомфорт мышц одной или обеих верхних конечностей	3
7. Ишемическая энцефалопатия	Постепенно прогрессирующие органические изменения в мозговой ткани, вследствие хронической сосудистой недостаточности, не связанные с атеросклерозом или эссенциальной гипертензией	2
8. Артериографические или допплерографические изменения сосудов	Сужение или окклюзия всей аорты, ее крупных ветвей или проксимальных артерий конечностей	5

Примечание. «Достоверный» артериит Такаясу — 10 баллов и более при наличии данных артериографии или ультразвукового сканирования; «вероятный» — 7 — 9 баллов.

держивающей. Длительность терапии ГК зависит от динамики основных клинических проявлений, острофазовых показателей (СОЭ и СРБ) и, как правило, составляет не менее 2 — 5 лет. Поддерживающая доза преднизолона не должна превышать 10 мг/сутки. Эффективность монотерапии ГК при артериите Такаясу варьирует от 20 до 100% [A.Fraga et al., 1972; E.Lupi-Herrera et al., 1977]. По данным исследователей Национального института здравоохранения (США), на фоне лечения преднизолоном (1 мг/кг/сутки) у 60% больных удается достигнуть ремиссии, позволяющей отменить препарат. Однако у 50% из них впоследствии наступает обострение болезни, требующее назначения цитотоксических препаратов. По мнению C.Hoffman (1995), примерно 20 процентам больных требуется длительное лечение цитотоксическими препаратами.

А.В.Покровский и соавт.(1990) рекомендуют проводить одно-

кратный курс пульс-терапии ЦФ и метилпреднизолоном для быстрого купирования активности заболевания, обычно для предоперационной подготовки больных.

По нашим данным, предпочтительнее повторные ежемесячные курсы пульс-терапии [А.А.Баранов и соавт.,1996]. Длительность такой терапии в среднем составляет 9 — 12 месяцев. На ее фоне некоторые больные вынуждены принимать ГК, хотя и в меньших дозировках. Уже через 5 — 7 дней от момента начала пульс-терапии отмечается значительное улучшение воспалительного процесса, с уменьшением утолщения сосудистой стенки, подтвержденным УЗИ. Ранее положительную динамику клинических проявлений спустя 1 месяц и уменьшение утолщения сосудистой стенки через два месяца от начала применения высоких доз гормонов (60 мг/день) отмечали K.Tanigawa и соавт.(1992).

В последнее время для лечения артериита Такаясу используют дексаметазон [Н.П.Шилкина и соавт.,1998]. При назначении дексавена (Jelfa) в дозе 2 мг/кг в виде пульс-терапии отмечается быстрая положительная динамика индекса клинической активности васкулита, СОЭ и СРБ.

Следует подчеркнуть, что как монотерапия преднизолоном, так и курсы пульс-терапии метилпреднизолоном не предотвращают развития поражения клапанного аппарата сердца. Так, на их фоне, несмотря на значительное клиническое и лабораторное улучшение, отмечается формирование порока сердца, наиболее часто стеноза левого атриовентрикулярного отверстия, что вынуждает вносить определенные коррективы в лечение. По данным G.Kerr и соавт.(1994), 40% больных нуждаются в назначении цитотоксических препаратов, а у 23% наблюдается хроническое интермитирующее течение болезни.

Если не удается добиться стабилизации воспалительного процесса, для ведения больных с артериитом Такаясу используют МТ [G.Liang et al., 1989; D.Mevorach et al., 1992]. Восемнадцати больным, резистентным к предшествующей терапии, проведено открытое проспективное исследование эффективности МТ в дозе 0,3 мг/кг/сутки (начальная доза не превышала 15 мг/неделю, а максимальная 25 мг/неделю) в сочетании с небольшими дозами ГК [G.Hoffman et al., 1994]. Ремиссия достигнута у 81% пациентов. У 7 больных после отмены препарата наблюдалось обострение заболевания, но повторное назначение МТ позволило вновь затормозить воспалительный процесс. У 9 больных ремиссия была достаточно длительной и составляла от 4 до 34 месяцев (в среднем 18 месяцев). Таким образом, предотвращение прогрессирования болезни на фоне приема МТ на-

блюдалось у половины больных, однако в 20% случаев этот препарат был неэффективен. Полагают, что при артериите Такаясу лечение ЦФ следует назначать больным, которые не отвечают на стандартную терапию ГК и МТ [J.Shelhamer et al., 1985].

Показано положительное влияние на клинические проявления и воспалительную активность заболевания повторных процедур плазмафереза и специфической плазмосорбции [Л.А.Белова и соавт.,1998; T.Zhdanova et al., 1995].

Следует подчеркнуть, что эффективность терапии существенно повышается на стадии гранулематозного сосудистого воспаления, до развития фиброзной гиперплазии интимы сосудов. Большое значение имеет оценка активности воспалительного процесса. Возможными критериями воспалительной активности являются лихорадка, не связанная с инфекционным процессом, вовлечение в патологический процесс за последний месяц новых сосудистых регионов, снижение оптической плотности пораженного участка сосуда, утолщение сосудистой стенки, появление феномена двойного контура, стойкое ускорение СОЭ и СРБ.

При наличии артериальной гипертензии, которая не корригируется хирургически, показано применение бета-блокаторов и ингибиторов АПФ. Однако лечение этими препаратами должно проводиться с осторожностью, особенно у больных со стенозом почечных артерий [I.Ito, 1992]. При тромботических нарушениях, особенно транзиторных ишемических атаках головного мозга, целесообразно назначение дезагрегантов (аспирин и дипиридомол). По мнению А.Н.Лужинского (1990), при этом заболевании эффективно внутривенное капельное введение кавинтона в дозе не менее 20 мг/сутки. В меньших дозах или при приме внутрь он не оказывает достаточного положительного действия на кровоток в артериях верхних конечностей. Длительный прием умеренных доз (10—15 мг/сутки) этого препарата желателен при сочетании расстройств кровообращения в конечностях с расстройствами в системе сонных артерий. В некоторых случаях в терапию включают антагонисты серотонина (перитол) [А.В.Аршинов,1992].

Хирургическое лечение, безусловно, показано при наличии у больного симптомов расслоения аневризмы брюшной аорты, двусторонних гемодинамически значимых стенозах и/или окклюзиях сонных артерий, выраженной артериальной гипертензии в результате коарктации аорты или при сужении одной почечной артерии. По мнению J.T.Lie (1994), до 50% больных артериитом Такаясу нуждаются в хирургическом лечении для

коррекции стеноза или окклюзий аорты, реноваскулярной гипертензии, периферической ишемии, аортальной недостаточности или разрыва аневризм аорты. Однако, по данным других исследователей, оперативные вмешательства проводятся не более 15% больных [K.Ishikawa & S.Maetani,1994].

Установлено, что изолированные стенозы брахиоцефального ствола, подключичных, правой и левой общих сонных артерий не оказывают существенного влияния на функцию сердца и центральную гемодинамику. По данным А.В.Прокопенко (1995), минимальные (30% диаметра сосуда) стенозы в системе сонных артерий, включая брахицефальный ствол, не приводят к уменьшению объём кровотока в каротидной системе. Даже при стенозе одной из них до 60% общий кровоток в ней снижается не более чем на 10% от исходного, а при более выраженных, гемодинамически значимых стенозах имеет место перераспределение кровотока между наружными и внутренними сонными артериями с преимущественным обеднением кровотока по их наружным ветвям. Таким образом, в прогностическом плане наиболее неблагоприятно двустороннее поражение каротидной системы. Однако даже среди больных, относящихся к 2-й *b* и 3-й группам и не леченных оперативно, выживаемость через 10 лет составляет около 75% [R.Subramanyan et al., 1989; K.Ishikawa & S.Maetani,1994], в то время как неблагоприятные исходы хирургического лечения, включая смертельные, встречаются почти в 40% случаев. Наиболее частыми осложнениями при проведении реконструктивных операций на каротидной системе являются внезапное увеличение кровенаполнения головного мозга, аневризмы анастомозов и инсульты. На долю последних от общего числа неблагоприятных исходов операций приходится почти одна треть. В целом смертность при хирургическом лечении артериита Такаясу колеблется от 10 до 20% [G.Kerr et al., 1994].

Полагают, что хирургическое вмешательство на аорте и магистральных сосудах желательно проводить в первые пять лет от момента постановки диагноза [Y.Tada, 1994]. Показанием для его назначения является сужение просвета артерии на 70% и больше в сочетании с ишемическим синдромом. Однако даже при наличии этого условия операция должна проводиться в неактивную стадию заболевания [А.В.Покровский и соавт., 1990; K.Ishikawa,1981; G.Kerr et al., 1994]. В литературе описывается смертельный исход при операции аортокоронарного шунтирования по поводу прогрессирующей стенокардии у мужчины 62 лет с артериитом Такаясу, имеющего морфологические признаки активного воспалительного процесса в дуге аорты и коронар-

ных артериях [R.Sciagra et al., 1986]. Для ликвидации активных воспалительных изменений в артериях проводится активная противовоспалительная терапия ГК, включая пульс-терапию метилпреднизолоном и ЦФ. Отсутствие перед операцией клинических и/или лабораторных признаков активности заболевания не исключает морфологического исследования измененного участка сосуда, по данным которого в 40% случаев выявляют признаки острого или хронического воспаления сосудистой стенки. В этом случае обязательно назначаются ГК.

При артериите Такаясу описано успешное хирургическое лечение остро возникшей аортальной недостаточности [K.Iga et al., 1990]. При выраженном стенозе коронарных артерий и прогрессирующей стенокардии методом выбора является аортокоронарное протезирование. При наличии изолированного сужения почечной артерии и высоком артериальном давлении, не поддающемся контролю лекарственными препаратами, проводят чрескожную траслюминальную ангиопластику. Ее эффективность составляет 56 — 80%, но в течение первого года после ее выполнения наблюдается высокий процент рестенозов [G.Kerr et al., 1994]. В некоторых случаях при тяжелой артериальной гипертензии требуется проведение нефрэктомии или пересадки почки [K.S. Chugh et al., 1992].

ПРОГНОЗ

Несмотря на распространенность процесса, состояние больных долгое время остается удовлетворительным, что, очевидно, связано с развитием коллатерального кровообращения [S.Hall et al., 1985; G.Kerr et al., 1994]. 5 — 10 — 15-летняя выживаемость достигает 80 — 97% [K.Ishikawa, 1988; R.Subramanyan et al., 1989; K.Ishikawa & S.Maetani,1994]. Наиболее частой причиной смерти больных артериитом Такаясу является инсульт (50%) и инфаркт миокарда (около 25%), реже разрыв аневризмы аорты (5%). При поражении коронарных артерий в первые два года от момента появления симптомов кардиальной патологии смертность достигает 56%. K.Ishikawa (1981) предлагает классифицировать течение артериита Такаясу в зависимости от наличия и степени выраженности четырех основных осложнений, непосредственно связанных с данным заболеванием, к которым относятся ретинопатия, артериальная гипертензия, аортальная недостаточность и аневризмы. Больные подразделяются на 4 основные группы. Первую составляют пациенты, не имеющие пере-

численных выше синдромов. Во вторую входят больные с одним осложнением. Данная группа разделяется на две подгруппы: 2*а* (легкие или умеренно выраженные осложнения) и 2*b* (тяжелые осложнения). Под легкими или умеренно выраженными осложнениями подразумевают первую стадию ангиопатии сетчатки, артериальную гипертензию менее 200/110 мм рт.ст. на верхних конечностях, диаметр аневризмы размером, не превышающим два просвета сосуда, и аортальную недостаточность 1—2-й степени. Третью группу составляют больные, имеющие два или более основных осложнений. В 1-й и 2-й *а* группах результаты десятилетней выживаемости от момента постановки диагноза составляют 97%, а во 2-й *b* и 3-й — 58,6%, причем большинство смертельных исходов приходится на первые пять лет.

Литература

Арабидзе Г.Г., Абугова С.П., Матвеева Л.С. и др. Клинические аспекты болезни Такаясу (215 наблюдений) // Тер. арх. — 1980. — N.5. — С.24 — 29.

Аршинов А.В. Медиаторы воспаления в патогенезе сосудистых поражений при ревматических заболеваниях: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. Ярославль,1992.

Баранов А.А. Клинико-иммунные аспекты патологии сосудов при системных васкулитах и некоторых ревматических заболеваниях: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. Ярославль, 1998.

Баранов А.А., Насонов Е.Л., Шилкина Н.П. и др. Клиническое значение определения белка С и S у больных неспецифическим аортоартериитом // Тер.арх. — 1996. — N.4. — С.50 — 52.

Баранов А.А., Шилкина Н.П., Бородин А.Г., Прокопенко А.В. 6-метилпреднизолон и циклофосфан в пульс-терапии системных васкулитов // III Российский нац.конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. М., 1996.С.73.

Белова Л.А., Архакова И.А., Оглоблина О.Г. и др. Лечение больных неспецифическим аортоартериитом с помощью методов экстракорпорального кровообращения // Тер.арх. — 1998. — N.1. — С.26 — 29.

Зотиков А.Е., Суслов А.П., Минкина А.Е. и др. Иммунологические механизмы развития неспецифического аортоартериита// Тер.арх. — 1990. — N.4. — С.114 — 118.

Крылов В.Л. Функциональное состояние нейтрофилов у больных системной красной волчанкой и системными васкулитами: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. Ярославль,1992.

Лужинский А.Н. Коррекция нарушений периферической гемодинамики у больных системными васкулитами и системной красной волчанкой: Автореф. дис. ... канд.мед. наук. Ярославль,1990.

Лыскина Г.А. Системные васкулиты у детей: клиника, диагностика, лечение (узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, болезнь Бехчета, неспецифический аортоартериит): Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. М.,1994.

Насонов Е.Л., Арабидзе Г.Г., Сугралиев А.Б. и др. Нарушение гуморального иммунитета при неспецифическом аортоартериите // Клин.мед. — 1991. — N.6. — С.72 — 75.

Насонов Е.Л., Арабидзе Г.Г., Сугралиев А.Б. и др. Антитела к кардиолипину при неспецифическом аортоартериите // Кардиология. — 1991. — N.10. — С.53 — 56.

Оглоблина О.Г., Белова Л.А., Архакова И.А. и др. Биохимические и клинические аспекты участия гранулоцитов и их протеиназ в поражении стенки сосудов // Тер. арх. — 1996. — N.5. — С.78 — 80.

Покровский А.В. Заболевания аорты и ее ветвей. М., 1979.

Покровский А.В., Варава Б.Н., Зотиков А.Е., Юдин В.И. Первый опыт применения пульс-терапии циклофосфаном и 6-метилпреднизолоном у больных с острой и подострой стадией неспецифического аортоартериита // Тер.арх. — 1990. — N.1. — С.43 — 46.

Прокопенко А.В. Эхоструктурные особенности сосудистых поражений при системных васкулитах: Автореф. дис. ... канд.мед. наук. Ярославль,1995.

Ратнер Н.А., Абугова С.П. Вопросы патогенеза, клиники и лечения панартериита аорты и ее ветвей // Клин.мед. — 1968. — N.3. — С.75 — 82.

Семенкова Е.Н., Генералова С.Ю. Некоторые клинические проблемы неспецифического аортоартериита // Тер.арх. — 1998. — N.11. — С.50 — 53.

Спирин Н.Н. Нейромоторный аппарат, вегетативная нервная система и неспецифические структуры головного мозга при системных васкулитах: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. Ярославль,1994.

Странин В.Г., Зыкова Л.М. Поражение коронарных артерий при неспецифическом аортоартериите // Кардиология. — 1986. — N.12. — С.99 — 102.

Сугралиев А.Б. Клинико-иммунологическая характеристика неспецифического аортоартериита с синдромом артериальной гипертензии: Автореф. дис. ... канд.мед. наук. М.,1992.

Сугралиев А.Б., Арабидзе Г.Г., Насонов Е.Л., Домба Г.Ю. Поражение сердца при неспецифическом аортоартериите // Кардиология. — 1995. — N3. — С.83 — 87.

Тинигин П.А., Котов Н.Б., Хлызов В.И. и др. Особенности клиники и диагностики неспецифического аортоартериита с поражением ветвей дуги аорты // Тер.арх. — 1986. — N.11. — С.112 — 114.

Хорошаева Р.А., Бахритдинов Ф.Ш., Шарапов Н.У. и др. Комплексная диагностика синдрома дуги аорты при неспецифическом аортоартериите // Тер.арх. — 1992. — N.4. — С.48 — 51.

Шилкина Н.П., Баранов А.А., Прокопенко А.В. Диффузные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты: пульс-терапия дексаменом // V Российский нац.конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. М., 1998. С.239.

Aggrawal A., Sinha N., Naik S. Immune response to Mycobacterium tuberculosis in Takayasu's arteritis // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol. 37 (suppl.). — S.266.

Al-Dalaan A., Al Sheikh A., Bahabri S., El-Ramani K. The clinical spectrum of Takayasu's arteritis // Clin.Rheum. — 1994. — Vol.13. — P.385 — 386.

Arend W.P., Michel B.A., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasy arteritis // Arthr.Rheum. — 1990. — Vol.133. — P.1129 — 1134.

Bengtsson B.-A., Andersson R. Giant cell and Takayasu's arteritis // Curr.Opin. Rheum. — 1991. — Vol.3. — P.15 — 22.

Bokareva M.I., Baranov A., Nassonov E., Robert L. Elastin degradation in systemic vasculitis // Path.Biol. — 1996. — Vol.44. — P.254 — 258.

Bond J.R., Charboneau J.W., Stanson A.W. Takayasu's arteritis: carotid duplex sonographic appearance, including color Doppler imaging // J.Ultrasound Med. — 1990. — Vol.9. — P.625 — 629.

Buckley A., Southwood T., Culham G. et al. The role of ultrasound in evaluation of Takayasu's arteritis // J.Rheumatol. — 1991. — Vol.18. — P.1073 — 1080.

Caccanise W.C., Whitman J.F. Pulseless disease. Preliminary case report // Amer.Heart.J. — 1951. — Vol.44. — P.624.

Chen C.C., Kerr G.S., Carter C.S. et al. Lack of sensitivity of Indium-111 mixed leukocyte scans for active disease in Takayasu's arteritis // J.Rheumatol. — 1995. — Vol.22. — P.478 — 481.

Chugh K.S., Jain S., Sakhuja V. et al. Renovascular hypertension due to Takayasu's arteritis among Indian patients // Q.J.Med. — 1992. — Vol.85. — P.833 — 843.

Cipriano P.R., Silverman J.F., Perlroth M.G. et al. Coronary arterial narrowing in Takayasu's aortitis // Amer.J.Cardiol. — 1977. — Vol.39. — P.744.

Danaraj T., Ong W. Primary arteritis of abdominal aorta in children causing bilateral stenosis of renal arteries and hypertension // Circulation. — 1959. — Vol.20. — P.856.

Drew P., Asherson R.A., Zuk R.J. et al. Aortic occlusion in systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid syndrome // Ann.Rheum.Dis. — 1987. — Vol.46. — P.612 — 616.

Dube R., Rook G.A., Steele J. et al. Agalactosyl IgG in inflammatory bowel disease: correlation with C-reactive protein // Gut. — 1990. — Vol.31. — Vol.431 — 435.

Eichorn J., Sima D., Thiele B. et al. Anti-endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis // Circulation. — 1996. — Vol.94. — P.2396 — 2401.

Emi Y., Yamakado T., Futagami Y. et al. Isolated bilateral coronary ostial stenosis in Takayasu's arteritis // Amer.Heart.J. — 1990. — Vol.119. — P.962 — 964.

Fain O., Mathieu E., Seror O. et al. Aortitis: a new manifestation of primary antiphospho lipid syndrome // Brit.J.Rheumatol. — 1995. — Vol.34. — P.686 — 687.

Filley E., Andreoli A., Steele J. et al. A transient rise in agalactosyl IgG correlating with free IL-2 receptors during episodes of erythema nodosum leprosum // Clin.Exp. Immunol. — 1989. — Vol.76. — P.343 — 347.

Fraga A., Mintz G., Valle L. et al. Takayasu's arteritis: frequency of systemic manifestations (study of 22 patients) and favorable response to maintenance steroid therapy with adrenocorticosteroids (22 patients) // Arthr.Rheum. — 1972. — Vol.15. — P. 617.

Framm S.D., Van Dyke C., White R.D., Hoffman G.S. Novel magnetic resonance imaging (MRI) techniques for evaluating active arterial inflammation in Takayasu's disease // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.38 (suppl.). — S.201.

Frances C., Boisnic S., Bletry O. et al. Cutaneous manifestation of Takayasu's arteritis: a retrospective study of 80 cases // Dermatologica. — 1990. — Vol.181. — P.266.

Greene N., Baughman R., Kim C. Takayasu's arteritis associated with intestinal lung disease and glomerulonephritis // Chest. — 1986. — Vol.89. — P.605.

Gronemeyer P., de Mello D. Takayasu's disease with aneurysm of right common illiac artery and illiocaval fistula in a young infant. Case report and review of the literature // Pediatrics. — 1982. — Vol.69. — P.626.

Hall S., Barr W., Lie J.T. ,et al. Takayasu's arteritis. A study of 32 North American patients // Medicine. — 1985. — Vol.64. — P.89 — 99.

Hall S., Buchbinder R. Takayasu's arteritis // Rheum.Clin.North.Amer. — 1990. — Vol.16. — P.411 — 422.

Hayashi K., Fukushima T., Matsunaga N. et al. Takayasu's arteritis: decrease in aortic wall thickening following steroid therapy, documented by CT // Brit.J.Radiol. — 1986. — Vol.59. — P.281 — 291.

Hernandez-Pando R. Reyes P., Espitia C. et al. Raised agalactosyl IgG and antimycobacterial humoral immunity in Takayasu's arteritis // J.Rheumatol. — 1994. — Vol.21. — P.1870 — 1876.

Hoffman G.S. Treatment of resistant Takayasu's arteritis // Rheum.Dis.Clin.North. Amer. — 1995. — Vol.21. — P.73 — 80.

Hoffman G.S., Leavitt R.Y., Kerr G.S. et al. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol. 37. — P.578 — 582.

Hong C.Y., Yun Y.S., Choi J.Y. et al. Takayasu arteritis in Korean children: clinical report of seventy cases // Heart.Vessels. — 1992. — Vol.7. — P.91 — 96.

Iga K., Hori K., Kobashi Y. et al. Successful surgical treatment of acute aortic regurgitation caused by Takayasu's aortitis. A case report // J.Thor.Cardiovasc.Suger. — 1990. — Vol.99. — P.946 — 948.

Ishikawa K. Survival and morbidity after diagnosis of occlusive thromboaortopathy (Takayasu's disease) // Amer.J.Cardiol. — 1981. — Vol.47. — P.1026 — 1032.

Ishikawa K. Patterns of symptoms and prognosis in occlusive thromboaortopathy (Takayasu's disease) // J.Amer.Coll. Cardiol. — 1986. — Vol.8. — P.1041 — 1046.

Ishikawa K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy // J.Amer.Coll. Cardiol. — 1988. — Vol.12. — P. 964 — 972.

Ishikawa K., Maetani S. Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analyses of related prognostic factors // Circulation. — 1994. — Vol.90. — P.855 — 860.

Ito I. Medical treatment of Takayasu's arteritis // Heart Vessels. — 1992. — Vol. 7. — P.133.

Jackson J.E., Allison D.J. The role of angiography in the diagnosis of vasculitis // Rheum.Eur. — 1994. — Vol.23 (suppl.2.). — P.12.

Jalal S., Bhatia M., Chopra P. Non-specific

aortoarteritis with cardiac involvement // Indian Heart J. — 1982. — Vol. 34. — P. 281.
Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference // Arthrits Rheum. — 1994. — Vol.37. — P.187 — 192.
Joseph S., Mandalam K.R., Rao V.R. et al. Percutaneous transluminal angioplasty of the subclavian artery in nonspecific aortoarteritis: results of long-term follow-up // J.Vasc.Interv.Radiol. — 1994. — Vol.5. — P.573 — 580.
Kerr G.S. Takayasy's arteritis // Rheum.Clin. North.Amer. — 1995. — Vol.21. — P.1041 — 1058.
Kinare S.G. Aortitis in early life in India and its association with tuberculosis // J.Pathol. — 1970. — Vol.100. — P.69 — 76.
Kodama K., Kida O., Morotomi Y., Tanaka K. Male siblings with Takayasu's arteritis suggest genetic etiology // Heart.Vessels. — 1986. — Vol.2. — P.51 — 54.
Kreidstein S.H., Lytwyn A., Keystone E.C. Takayasu arteritis with acute interstitial pneumonia and coronary vasculitis: expanding spectrum // Arthritis Rheum. — 1993. — Vol. 36. — P.1175 — 1178.
Kumar S., Subramanyan R., Mandalam K.R. et al. Aneurysmal form of aortoarteritis (Takayasu's disease): analysis of thirty cases // Clin.Radiol. — 1990. — Vol.42. — P.342 — 347.
Liang G.C., Nemickas R., Madayag M. Multiple percutaneous trans luminal angioplasties and low dose pulse methotrexate for Takayasu's arteritis // J.Rheumatol. — 1989. — Vol.16. — P.1370 — 1373.
Lie J.T. Diagnostic histopathology of major systemic and pulmonary vasculitic syndromes // Rheum.Dis.Clin.North.Amer. — 1990. — Vol.16. — P.269 — 292.
Lupi-Herrera E., Sanchez-Torres G., Marchushamer J. et al. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases // Amer. Heart.J. — 1977. — Vol.93. — P.94 — 103.
Maeda H., Handa N., Matsumoto M. et al. Carotid lesions detected by B-mode ultrasonography in Takayasu's arteritis: «macaroni sigh» as an indicator of the disease // Ultrasound Med.Biol. — 1991. — Vol.17. — P.695 — 701.
Mevorach D., Leibowitz G., Brezis M. et al. Induction of remission in a patients with Takayasu's arteritis by a low dose pulse methotrexate // Ann.Rheum.Dis. — 1992. — Vol. 51. — P.904.
Miller D.L., Reining J.W., Volkman D.J. Vascular imaging with MRI: inadequacy in Takayasu's arteritis compared with angiography // Amer.J.Radiol. — 1986. — Vol.146. — P.949 — 954.
Miller G., Thomas M., Med W. Aortic arch syndrome and polymyositis with LE cell in peripheral blood // Brit.Med.J. — 1962. — Vol.1. — P.771 — 772.
Misra R., Aggarwal A., Chang M. et al. Raised anticardiolipin antibodies in Takayasu's arteritis. Lancet. — 1994. — Vol.343. — P.1644 — 1645.
Mousa A.R.M., Marafie A.A., Dajani A.I. Cutaneous necrotizing vasculitis complicating Takayasu's arteritis with a review of cutaneous manifestations // J.Rheumatol. — 1985. — Vol.12. — P.607 — 610.
Nakano T., Okano H., Konishi T., Takezawa H. Aneurysm of the left aortic sinus caused by Takayasu's arteritis: compression of the left coronary producing coronary insufficiency // J.A.C.C. — 1986. — Vol.7. — P.696 — 700.
Numano F., Shimamoto T. Hypersecretion of estrogen in Takayasu's disease // Amer.Heart.J. — 1971. — Vol.81. — P.591 — 596.
Oneson S.R., Lewin J.S., Smith A.S. MR angiography of Takayasu's arteritis // J.Comput.Assist.Tomogr. — 1992. — Vol.188. — P.89 — 94.
Panja M., Kar A.K., Dutta A.L. et al. Cardiac involvement in nonspecific aortoarteritis // Int.J.Cardiol. — 1992. — Vol.34. — P.289 — 295.
Park J.H., Chung J.W., Im J.G. et al. Takayasu's arteritis: evaluation of mural changes in the aorta and pulmonary artery with CT angiography // Radiology. — 1995. — Vol.196. — P. 89 — 93.
Park J.H., Han M.Ch., Kim S.H. et al. Takayasu arteritis: angiographic findings and results of angioplasty // A.J.R. — 1989. — Vol.153. — P.1069 — 1074.
Park M.H., Park Y.B. HLA typing of Takayasu arteritis in Korea // Heart.Vessels. — 1992 (Suppl.). — Vol.7. — P.81 — 84.
Pineda C., Torres R.G., Avila M. et al. Glomerulonephritis associated with Takayasu's arteritis // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39 (suppl.). — S.201.

Raninen R.O., Kupari M., Pamilo M.S. et al. Arterial wall thickness measurements by B mode ultrasonography in patients with Takayasu's arteritis // Ann.Rheum.Dis. — 1996. — Vol. 55. — P. 461 — 465.

Reed A.J., Fincher R — M., Nichols F.T. Case report: Takayasu's arteritis in a middle — aged caucasian women: clinical course correlated with duplex ultrasound and angiography // Amer.J.Med.Sci. — 1989. — Vol. 298. — Vol. 324 — 327.

Roberts W.C., Wibin E.A. Idiopathic panaortitis, supra-aortic arteritis, granulomatous myocarditis and pericarditis // Amer.J.Med. — 1966. — Vol.41. — P.453 — 461.

Robles M., Reyes P.A. Takayasu's arteritis in Mexico: a clinical review of 44 consecutive cases // Clin.Exp.Rheumatol. — 1994. — Vol.12. — P.381 — 388.

Rook G., Lydyard P., Stanford J. Mycobacteris and rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 1990. — Vol.33. — P.431 — 435.

Rook G., Stanford J. Slow bacterial infection or autoimmunity? // Immunol. Today. — 1992. — Vol.13. — P.160 — 164.

Roth L., Kissane J. Panaortitis and aortic vasculitis in progressive systemic sclerosis (scleropderma) // Amer.J.Clin.Pathol. — 1964. — Vol.41. — P.287 — 296.

Sagar S, Kar S., Gupta A., Sharma B.K. Ocular changes in Takayasu's arteritis in India // Jpn.J. Ophthalmol. — 1994. — Vol. 38. — P. 97 — 102.

Sattar M.A., White A.G., Elkof B., Fenech F.F. Takayasu's disease in Arabs // Postgr. Med.J. — 1985. — Vol.61. — P.387 — 390.

Savory D. A case of a young woman in whom the main arteries of both upper extremities and of the left side of neck were throughout completely obliterated // Med.Chir.Trans. Lond. — 1856. — Vol.39. — P.205.

Schamroth C.L., Sareli P., Behr A., Grieve T.P. Takayasu's arteritis and myocardial dysfunction // Amer.Heart.J. — 1987. — Vol.113. — P.1240 — 1243.

Schoenfeld Y., Isenberg D. Mycobacteria and autoimunity // Immunol.Today. — 1988. — Vol.9. — P.178 — 182.

Sciagra R., Tebre U., Rahlf G. et al. Fatal outcome of aortocoronary bypass grafting in a 62-year-old man with unsuspected coronary arteritis // Clin.Cardiol. — 1986. — Vol.9. — P.583 — 586.

Seko Y., Minota S., Kawasaki A. et al. Perforin-secreting killer cell infiltration and expression of a 65 kD heart — shock protein in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis // J.Clin.Invest. — 1994. — Vol.93. — P.750 — 758.

Sharma B.K., Sagar S., Singh A.P. et al. Takayasu arteritis in India // Heart Vessels. — 1992. — Vol. 7. — P. 37.

Sharma S., Kamalakar T., Rajani R. et al. The incidence and patterns of pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis // Clin.Radiol. — 1990. — Vol. 42. — P. 177.

Shelhamer J.H., Volkman D.J., Parrillo J.E. et al. Takayasu's arteritis and its therapy // Ann.Intern.Med. — 1985. — Vol. — 103. — P.121 — 126.

Shilkina N.P., Baranov A.A., Nassonov E.L., Kovalev V.U. Anticardiolipin antibodies in the patients with systemic vasculitis // Clin.Rheumatol. — 1994. — Vol.13. — P.339.

Shimizu K., Sano K. Pulsless disease // J.Neuropath. Clin.Neurol. — 1951. — Vol.1. — P.37.

Subramanyan R., Joy J., Balakrishmnan K.G. Natural history of aortoarteritis (Takayasu's disease) // Circulation. — 1989. — Vol.80. — P.429 — 437.

Takayasu M. A case of a pecular change in the central retinal vessels // Acta Soc. Ophthalmal. Jpn. — 1908. — Vol.12. — P.554.

Takeuchi Y., Matsuki K., Saito Y. et al. HLA-D region genomic polymorphism associated with Takayasu's arteritis // Angiology. — 1990. — Vol.41. — P.421 — 426.

Talwar K.K., Chorpa P., Narula J. et al. Myocardial involvement and its response to immunosupressive therapy in nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease) — a study by endomyocardial biopsy // Int.J.Cardiol. — 1988. — Vol.23. — P.323 — 334.

Tanaka K., Mitzutani T., Yada I. et al. Aorta-coronary bypass grafting for bilateral coronary ostial stenosis caused by Takayasu's aortitis // J.Thor.Cardiolvasc.Surg. — 1990. — Vol.99. — P.948 — 949.

Tanigawa K., Eguchi K., Kitamura Y. et al. Magnetic resonance imaging detection of aortic and pulmonary artery wall thickening in the acute stage of Takayasu arteritis. Improvement of clinical and radiologic findings after steroid therapy // Arthr. Rheum. — 1992. — Vol. 35. — P.476 — 480.

Volkman D.J., Mann D.L., Fauci A.S. Association between Takayasu's arteritis and a B-cell alloantigen in North Americans // N.Engl.J.Med. — 1982. — Vol. 306. — P.464 — 465.

Weawer F.A., Yellin A.E., Campen D.H. et al. Surgical procedures in the management of Takayasu's arteritis // J.Vasc.Surg. — 1990. — Vol.12. — P. 429.

Weiss R.A., Jodorkovsky R., Weiner S. et al. Chronic renal failure due to Takayasu's arteritis: recovery of renal function arter nine months of dialysis // Clin.Nephr. — 1982. — Vol.17. — P.104 — 107.

Weyand C.M., Goronzy J.J. Molecular approaches toward pathologic mechanisms in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis // Curr.Opin.Rheumatol. — 1995. — Vol.7. — P.30 — 36.

Yajima M., Numano F., Park Y., Sagar S. Comparitive studies of patients with Takayasu arteritis in Japan, Korea and India. Comparison of clinical manifestation, angiography and HLA-B antigen // Jpn.Circ.J. — 1994. — Vol.58. — P.9 — 14.

Yamada I. Shibuya H., Matsubara O. et al. Pulmonary artery disease in Takayasu's arteritis: angiographic findings // Amer.J.Roent. — 1992. — Vol.159. — P.263.

Yamada I., Numano F., Suzuki S. Takayasu's arteritis: evaluation with MR imaging // Radiology 1993. — Vol.188. — P. 89 — 94.

Yamato M., Lecky J.W., Hiramatsu K., Kohda E. Takayasu's arteritis: radiographic and angiographic findings in 59 patients // Radiology. — 1986. — Vol.161. — P.329 — 334.

Zhdanova T., Ivanova A., Nazarov A. Plasmapheresis in treatment of aortoarteritis // Rheum.Europ. — 1995. — Vol.24. — P.35.

БОЛЕЗНЬ КАВАСАКИ

Определение. Болезнь Кавасаки — артериит, обычно встречающийся у детей, поражающий крупные, средние и мелкие артерии (преимущественно коронарные), иногда и вены, часто сочетающийся со слизисто-кожным лимфонодулярным синдромом [J.C.Jennette et al.,1994].

Первый случай заболевания был выявлен в Японии в 1961 году. Однако приоритет описания болезни принадлежит T.Kawasaki, который в 1967 году представил подробную характеристику 50 больных с данной патологией.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Болезнь встречается главным образом в раннем детском возрасте с одинаковой частотой среди мальчиков и девочек (соотношение 1,4:1,0). Наиболее подвержены ему представители желтой расы. Подавляющее большинство детей заболевают в возрасте до 5 лет, а пик заболеваемости приходится на первые два года жизни ребенка. В Японии ежегодно регистрируется 150 новых случаев заболевания на 100 тыс. детей младше 5 лет. В других странах болезнь встречается гораздо реже. Так, в США заболеваемость ею составляет 10,3, в Германии — 2,9, в Великобритании — 3,4 на 100 тыс. детей в год. Считают,

Е. Л. Насонов, А. А. Баранов

что в США болезнь Кавасаки вышла на первое место среди причин приобретенной патологии сердца, вытеснив острую ревматическую лихорадку [K.Taubert et al., 1991].

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Этиология болезни неизвестна. Не исключается роль наследственной предрасположенности. Наличие эпидемических вспышек, их цикличность (с интервалом 2 — 3 года), более высокая частота заболеваемости в семьях больных, чем в общей популяции, позволяют обсуждать инфекционную природу болезни Кавасаки. В качестве возможных этиологических агентов рассматриваются различные бактерии (Propioni bacterium acnes, Streptococcus sanginis), риккетсии, вирусы (вирус Эпштейна — Барра, вирус герпеса, ретровирусы и др.). C.Nigro и соавт.(1994) с помощью серологических исследований и полимеразной цепной реакции выявили признаки парвовирусной инфекции у 10 из 15 больных болезнью Кавасаки. Однако другие исследователи не подтвердили эти данные [Y.Yoto et al.,1994; B.Cohen,1994]. Отмечено частое начало заболевания после предшествующей инфекции верхних дыхательных путей. Сообщается о высокой частоте обнаружения у больных IgG-антител к эритрогенному токсину А стрептококка. Существует мнение, что при болезни Кавасаки бактериальные токсины выступают в качестве суперантигенов. Об этом свидетельствует селективная экспансия Т-лимфоцитов, несущих Vβ2 и Vβ8 ТКР [J.Abe et al., 1992]. Полагают, что развитие заболевания связано с инфицированием организма ребенка бактериями (стафилококк или стрептококк), которые синтезируют новый тип токсина, вызывающего синдром токсического шока [D.Leung et al., 1993].

ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ

В острую фазу болезни отмечается существенное снижение числа CD8+Т-лимфоцитов, увеличение числа активированных CD4+Т-лимфоцитов, несущих DR-антиген [D.Leung et al., 1982]. Повышено также количество В-лимфоцитов, спонтанно секретирующих IgG и IgM. В сыворотке больных отмечено увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО) и усиление их секреции мононуклеарными клетками in vitro

[S.Furukawa et al., 1988; C.Maury et al., 1988; A.Rowley et al., 1988; T.Matsubara et al., 1990]. Обнаружен высокий уровень рИЛ-2Р, особенно у детей с аневризмами коронарных артерий [K.Barron et al., 1990;T.Matsubara et al., 1990]. По данным T.Matsubara и соавт.(1990), концентрация ФНО, рИЛ-2Р и ИФ-γ у больных с поражением коронарных артерий выше, чем у остальных пациентов.

При болезни Кавасаки обнаружено также увеличение сывороточной концентрации ИЛ-10 [D.Kim, 1996], что объясняет характерную для этого заболевания активацию гуморального иммунитета.

По данным разных авторов, частота обнаружения АНЦА при болезни Кавасаки варьирует от 6 до 91% [C.Savage et al., 1989; N.Birdi et al., 1991; Soppi et al., 1992; J.Gusman et al., 1992]. В большинстве случаев АНЦА дают «атипичный» тип свечения в реакции непрямой иммунофлюоресценции. Установлено, что они реагируют с первичными α-гранулами нейтрофилов, катепсином G [R.Gilbert et al., 1993] и миелопероксидазой [E.Soppi et al.,1992; L.Rider et al., 1993]. Частота обнаружения последних колеблется от 13 до 73%, причем результаты иммуноферментного анализа и данные реакции непрямой иммунофлюоресценции не коррелируют между собой.

Определенное значение в патогенезе заболевания придается АЭКА. Установлено, что в сыворотках больных присутствуют антитела класса IgM, обладающие комплементзависимой антиэндотелиальной цитотоксичностью в культуре эндотелия [K.Kaneko et al., 1993]. Патогенное действие антител усиливается после активации ЭК ФНО, ИЛ-1 и ИФ-γ [D.Leung et al., 1986; D.Leung et al., 1989]. При болезни Кавасаки АЭКА обнаружены также с помощью стандартного иммуноферментного анализа [E.Tizard et al., 1991; K.Kaneko et al., 1994; M.Nash et al., 1995]. Однако наличие данных аутоантител неспецифично для нее. Показано, что уровень АЭКА при болезни Кавасаки хотя и выше, но не отличается от такового в контрольной группе, включающей больных с различными лихорадочными состояниями [J.Guzman et al., 1994; M.Nash et al., 1995].

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

В основе болезни Кавасаки лежит системный васкулит с преимущественным поражением артерий среднего калибра (коронарных, почечных), часто приводящий к развитию их аневризм

[S.Naoe et al., 1991]. Обычно явления артериита сочетаются с воспалительными изменениями во внутренних органах.

В течении васкулита выделяют 4 стадии [H.Fujiwara et al., 1978]. В первые 2 недели заболевания воспалительные изменения затрагивают микрососуды (артериолы, капилляры, венулы), мелкие артерии и вены. Затем патологический процесс распространяется на интиму, адвентицию и периваскулярные пространства артерий мелкого и крупного калибра. Наблюдаются отеки и инфильтрация стенок сосудов нейтрофилами и лимфоцитами. Вторая стадия (с 3-й по 4-ю неделю), с одной стороны, характеризуется уменьшением интенсивности воспаления в микрососудах, мелких артериях и венах, с другой — развитием очагового панваскулита артерий среднего калибра, в первую очередь коронарных, с формированием их аневризм, стенозов и пристеночного тромбоза. В крупных артериях выявляется мононуклеарная инфильтрация стенок сосуда и начало образования гранулем. Панваскулит наблюдается редко. В третьей стадии (с 5-й по 7-ю неделю) морфологические изменения характеризуются образованием гранулем в артериях среднего калибра. Через 7—8 недель (4-я стадия) от момента начала заболевания воспаление в артериях среднего калибра приводит к их аневризматическому расширению или стенозу, утолщению интимы сосуда и тромбозу его просвета.

На секции аневризмы в коронарных артериях выявляются у 90% больных. В 17—38% случаев они локализуются в подвздошных артериях. Редко наблюдается значительное расширение артерий брыжейки и почек.

Патологические изменения со стороны внутренних органов неспецифичны. Нередко отмечаются признаки миокардита, менингита и лимфангиита.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клиническая картина болезни Кавасаки складывается из нескольких синдромов: лихорадки, поражения кожных покровов и слизистых, патологии со стороны оболочек сердца и коронарных артерий, а также системных проявлений воспалительного процесса. Клинические проявления заболевания условно подразделяют на 2 категории — основные и сопутствующие [T.Kawasaki, 1994].

Диагноз болезни Кавасаки может быть поставлен при наличии у больного 5 из 6 симптомов. В случае наличия у пациента

Основные симптомы болезни Кавасаки

1. Резистентная к антибиотикам лихорадка в течение 5 дней и более.
2. Двусторонний конъюнктивит.
3. Типичные изменения губ и полости рта:
   гиперемия, отечность, сухость губ, малиновый язык, диффузное покраснение слизистой полости рта и глотки.
4. Острое негнойное увеличение лимфоузлов шеи.
5. Полиморфная сыпь, преимущественно на туловище.
6. Изменения кистей и стоп:
   эритема ладоней и подошв; в острой стадии отечность кистей и стоп; шелушение кожи пальцев кистей и стоп в период реконвалесценции.

4 симптомов диагноз болезни правомочен при их сочетании с обнаружением (по данным двухмерной эхокардиографии или коронароангиографии) аневризм венечных артерий.

Лихорадка

Начинается заболевание обычно остро, с высокой температуры, которая носит перемежающийся характер, но, как правило, достигает фебрильных (38—40°С) значений. Ее длительность, независимо от приема аспирина или антибиотиков, составляет не менее 1—2 недель, но редко превышает 1 месяц. На фоне лечения аспирином, ГК и особенно при введении ВВИГ наблюдается уменьшение выраженности температурной реакции и укорочение ее продолжительности. Полагают, что длительная лихорадка является неблагоприятным фактором в плане развития аневризм коронарных артерий и летальных исходов заболевания.

Кожа и слизистые оболочки

Поражение кожи и слизистых оболочек развивается уже в первые двое — четверо суток от начала болезни. Почти у 90% больных встречается двусторонний конъюнктивит без выраженных экссудативных явлений с преимущественным поражением бульбарной конъюнктивы. Нередко он сочетается с передним

увеитом. Воспалительные изменения со стороны глаз сохраняются в течение 1 — 2 недель.

Практически у всех больных встречается поражение губ и полости рта. Оно проявляется покраснением, отечностью, сухостью, потрескиванием и кровоточивостью губ, увеличением и покраснением миндалин. В половине случаев отмечается малиновый язык с диффузной эритемой и гипертрофией сосочков.

Одним из наиболее ранних проявлений болезни является полиморфная сыпь на коже. Она появляется в первые 5 дней от начала лихорадки и встречается почти у 70% больных. Наблюдается уртикарная экзантема с крупными эритематозными бляшками и макулопапулезными элементами, которая напоминает многоморфную эритему. Высыпания локализуются на туловище, в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей, в области промежности.

Через несколько дней от момента начала заболевания появляются покраснение и/или отечность кожи ладоней и подошв. Они сопровождаются резкой болезненностью и ограничением подвижности пальцев кистей и стоп. Спустя 2—3 недели в местах поражения наблюдается слущивание эпидермиса.

Лимфаденопатия

У 50 — 70% больных наблюдается одно- или двустороннее болезненное увеличение (более 1,5 см) шейных лимфатических узлов. Лимфаденопатия, как правило, появляется одновременно с лихорадкой. В некоторых случаях она предшествует повышению температуры тела.

Сердечно-сосудистая система

Патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы встречаются почти у половины больных. В острую фазу заболевания наиболее часто (80%) имеют место явления миокардита, проявляющегося тахикардией, появлением ритма галопа, поражением проводящей системы сердца и кардиомегалией. Нередко развивается острая сердечно-сосудистая недостаточность, реже — перикардит.

Поражение клапанов сердца (вальвулит, дисфункция папиллярных мышц) наблюдается нечасто. В отдельных публикациях

приводятся описания развития недостаточности аортального и/или митрального клапанов. К концу первой недели болезни у 15 — 25% больных появляются признаки стенокардии или инфаркта миокарда [H.Kato et al., 1986]. При ангиографии выявляются дилатации и/или аневризмы коронарных артерий, как правило локализующиеся в проксимальных участках сосудов [H.Kato et al., 1975; A.Suzuki et al., 1986].

Другие проявления

К системным проявлениям болезни Кавасаки относится поражение суставов. Оно встречается у 20 — 30% больных и проявляется полиартралгиями или полиартритом мелких суставов кистей и стоп, а также коленных и голеностопных суставов. Длительность суставного синдрома не превышает трех недель.

У части больных наблюдаются изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, понос, боли в животе). В некоторых случаях диагностируются уретрит, асептический менингит.

Характерна необычно высокая возбудимость детей, выраженная в большей степени, чем при других лихорадочных состояниях. У некоторых больных наблюдается образование небольших асептических пустул на локтях, над коленными суставами и в области ягодиц. Отмечается появление поперечной исчерченности ногтей.

Нередко имеет место поражение других артерий — подключичной, локтевой, бедренных, подвздошных — с формированием в местах воспаления аневризм сосудов.

ДАННЫЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В острую фазу заболевания в анализах крови наблюдаются нормохромная анемия, тромбоцитоз, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, резкое ускорение СОЭ и увеличение концентрации СРБ. Отмечается повышение уровня трансаминаз. В анализах мочи имеют место протеинурия и лейкоцитурия, с преобладанием в осадке мононуклеарных клеток. При исследовании спинно-мозговой жидкости выявляется умеренный мононуклеарный цитоз. Содержание глюкозы и белка в ней не изменяется.

На ЭКГ отмечается удлинение интервала PQ, уширение комплекса QT, снижение вольтажа зубца R и депрессия сегмента ST. Нередко выявляются аритмии. При коронароангиографии и эхокардиографии обнаруживаются аневризмы сосудов, сужение и обструкция их просвета.

ЛЕЧЕНИЕ

На ранней стадии болезни самым эффективным методом лечения является назначение ВВИГ. Его применение позволяет предотвратить развитие осложнений заболевания, в первую очередь поражения коронарных артерий [A.Daiani et al., 1994]. Наиболее оптимальный режим — однократное введение ВВИГ в дозе 2 г/кг/сутки в первые 10 дней от начала болезни [J.Newburger et al., 1991; K.Durongpisitkul et al., 1995]. При необходимости через 5—7 дней ВВИГ вводят повторно. Схема лечения, основанная на использовании более низких доз препарата (0,4 г/кг/сутки в течение 4 дней подряд), оказалась менее эффективной.

Для предотвращения тромбоза артерий оправдано сочетание терапии ВВИГ с приемом аспирина (3 — 5 мг/кг/сутки). Монотерапия аспирином как в высоких, так и в низких дозах не предотвращает прогрессирования поражения артерий.

Лечение ГК проводят больным, которые резистентны к ВВИГ и аспирину.

При стенозе коронарных артерий показано длительное применение дипиридамола (5 мг/кг/сутки) или тиклопидина (5 мг/кг/сутки).

Тактика ведения больных, имеющих поражение коронарных артерий, в детском и подростковом возрасте должна включать в себя рекомендации, направленные на исключение факторов риска развития атеросклероза. Полагают, что в некоторых случаях поражение коронарных артерий у взрослых может быть следствием перенесенной в детском возрасте скрыто протекавшей болезни Кавасаки [S.Brecker et al., 1988].

У больных с поражением суставов целесообразно назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, в первую очередь ибупрофена.

При тяжелом изменении коронарных артерий возникает необходимость в проведении аортокоронарного шунтирования [A.Suzuki et al., 1985].

ПРОГНОЗ

В большинстве случаев прогноз при болезни Кавасаки благоприятный. Смертность от нее составляет 0,3 — 3%. Наиболее часто неблагоприятные исходы встречаются в первые 15 — 45 дней от начала заболевания.

Имеется определенная взаимосвязь между стадийностью патологических изменений в коронарных сосудах, сердце и непосредственными причинами смерти. В первую стадию заболевания летальность обусловлена миокардитом или аритмиями, в то время как во вторую — разрывом аневризм или тромбозом коронарных артерий на фоне явлений острой сердечно-сосудистой недостаточности.

При стихании воспалительных изменений и в период реконвалесценции непосредственную причину гибели больных связывают с инфарктом миокарда.

В плане развития летальных осложнений заболевания неблагоприятными прогностическими факторами являются начало заболевания в возрасте старше 5 лет, длительная лихорадка (более 2 недель), снижение гемоглобина (менее чем 100 г/л), тромбоцитоз, лейкоцитоз (более $30x10^9$/л), резкое ускорение СОЭ и длительное (более 30 дней) увеличение концентрации СРБ.

Литература

Abe J., Kotzin B.L., Jujo K. et al. Selective expansion of T cells expressing T-cell receptor variable region Vb1 and Vb8 in Kawasaki disease // Proc.Natl.Acad.Sci. USA. — 1992. — Vol.89. — P.4066 — 4070.

Barron K.S., Montalvo J.F., Joseph A.K. et al. Soluble interleukin-2 receptors in children with Kawasaki disease // Arthr. Rheum. — 1990. — Vol.33. — P.1371 — 1377.

Birdi N., Laxer R.M., Silverman E.D. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in Kawasaki disease // Arthr.Rheum. — 1991. — Vol.34 (suppl.). — S.70.

Brecker S.J.D., Gray H.H., Obedershaw P.J. Coronary artery aneurysm and myocardial infarction: adult sequel of Kawasaki disease // Brit.Heart J. — 1988. — Vol.59. — P.509 — 512.

Daiani A.S., Taubert K.A., Takahashi M. et al. Guidelines for long-management of patients with Kawasaki disease: report from the Committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in young, American Heart Association // Circulation. — 1994. — Vol.89. — P.916 — 922.

Durongpisitkul K., Gurugai V.J., Park J.M., Martin C.F. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment // Pediatr. — 1995. — Vol.96. — P.1057 — 1061.

Furukawa S., Matsubara T., Jojon K. et al. Peripheral blood monocyte/macrophages and serum tumor necrosis factor in Kawasaki disease // Clin.Immunol.Immunopathol. — 1988. — Vol.42. — P.247 — 251.

Guzman J., Fung M., Petty R.E. Diagnostic value of serum antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-endothelial antibodies in early Kawasaki disease // J.Pediatr. — 1994. — Vol.124. — P.17 — 20.

Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et

al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.37. — P.187 — 192.

Kaneko K., Savage C.O.S., Pottinger B.E. et al. Antiendothelial cell antibodies can be cytotoxic to endothelial cells without cytokine pre-stimulation and correlates with ELISA antibody measurement in Kawasaki disease // Clin.Exp.Immunol. — 1994. — Vol.98. — P.264 — 269.

Kato H., Ichionose E., Kawasaki T. Myocardial infarction in Kawasaki disease: clinical analysis in 195 cases // J.Pediatr. — 1986. — Vol.108. — P.923 — 927.

Kawasaki T. Febrile oculo-oro-cutaneo-acrodesquamatous syndrome with or without acute non-supportive: clinical observations of 50 cases // Jpn. — 1967. — Vol.16. — P.178 — 222.

Kim D.S. Increased serum interleukin-10 level in the patients with Kawasaki disease // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39 (suppl.). — S.235.

Kohayashi S., Uada N., Kubo M. Autoantibodies to native type III collagen in the serum of patients with Kawasaki disease // Eur.J.Pediatr. — 1992. — Vol.151. — P.183 — 187.

Leung D.Y.M. New developments in Kawasaki disease // Curr.Opin.Rheum. — 1990. — Vol.3. — P.46 — 55.

Leung D.Y.M., Siegel R.L., Grasy S. et al. Immunoregulatory abnormalities in mucocutaneous lymph node syndrome // Clin.Immunol.Immunopathol. — 1982. — Vol.23. — P.100 — 112.

Leung D.Y.M., Collins T., Lapierre L.A. et al. Immunoglobulin M antibodies present in the acute phase of Kawasaki syndrome lyse cultured vascular endothelial cells stimulated by gamma interferon // J.Clin.Invest. — 1986. — Vol.77. — P.1428 — 1435.

Leung D.Y.M., Meissner H.C., Fulton D.R. et al. Toxic shock syndrome toxin-secreting Staphylococcus aureus in Kawasaki syndrome // Lancet. — 1993. — Vol.342. — P.1385 — 1388.

Matsubara T., Fukuwara S., Yabuta K. Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon-γ in Kawasaki disease involved coronary-artery lesions // Clin.Immunol.Immunopathol. — 1990. — Vol.56. — P.29 — 36.

Mayry C.P.J., Salo E., Pelkonen P. Circulating interleukin-1b in patients with Kawasaki disease // N.Engl.J.Med. — 1988. — Vol.319. — P.1670 — 1671.

Naoe S., Shibuya K., Takahashi K. et al. Pathological observations concerning the cardiovascular lesions in Kawasaki disease // Cardiol.Young. — 1991. — Vol.1. — P.212 — 220.

Nash M.C., Shan V., Reader J.A., Dillon M.J. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and anti-endothelial cell antibodies are not increased in Kawasaki disease // Brit.J. Rheumatol. — 1995. — Vol.34. — P.882 — 887.

Newburger J.W., Takahashi M., Beiser A.S. et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome // N.Engl.J.Med. — 1991. — Vol.324. — P.1633 — 1639.

Nigro G., Zerbini M., Krysztofiak A. et al. Active or recent parvovirus B19 infection in children with Kawasaki disease // Lancet. — 1994. — Vol. 343. — P.1260 — 1261.

Rider L.G., Wener M.H. French J. et al. Autoantibody production in Kawasaki syndrome // Clin.Exp.Rheumatol. — 1993. — Vol.11. — P.445 — 449.

Rowley A.H., Shulman S.T., Preble O.T. et al. Serum interferon concentration and retroviral serology in Kawasaki disease // Pediatr.Infect.Dis.J. — 1988. — Vol.7. — P.663 — 665.

Savage C.O.S., Tizard E.J., Jane T.J. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in Kawasaki disease. Arch.Dis.Child. — 1989. — Vol.64. — P.360 — 363.

Soppi E., Salo E., Pelkonen P. Antibodies against neutrophil cytoplasmic components in Kawasaki disease // Acta Pathol. Microbiol.Scand. — 1992. — Vol.100. — P.269 — 272.

Suzuki A., Kamiya T., Ono Y. et al. Indication of aortocoronary bypass for coronary arterial obstruction due to Kawasaki disease // Heart Vessels. — 1985. — Vol.1. — P.94 — 100.

Taubert K.A., Rowley A.H., Shulman S.T. Nation wide survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever // J.Pediatr. — 1991. — Vol.119. — P.279 — 282.

Tizard E.J., Baguley E., Hughes G.R.V., Dillon M.J. Anti-endothelial cell antibodies detected by cellular ELISA in Kawasaki disease

// Arch.Dis.Child. — 1991. — Vol.66. — P.189 — 192.

Vaarala O., Salo E., Pelkonen P. et al. Anticardiolipin response in Kawasaki disease // Acta Paediatr.Scand. — 1990. — Vol. 79. — P.804 — 809.

Wortmann D.W., Nelson A.M. Kawasaki syndrome // Rheum.Dis.Clinic.North. Amer. — 1990. — Vol.16. — P.363 — 375.

Yoto Y., Kudoh T., Haseyama K. et al. Human parvovirus B19 infection in Kawasaki disease (letter) // Lancet. — 1994. — Vol.344. — P.58 — 59.

БОЛЕЗНЬ БЕХЧЕТА

Е. Л. Насонов, З. С. Алекберова

Определение. Болезнь Бехчета — системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся поражением кожи, слизистой полости рта, половых органов и глаз, нередко нервной системы. В отличие от других васкулитов, при ней изменения локализуются преимущественно в венозном участке сосудистого русла.

В 1937 году турецкий дерматолог Hulusi Behcet опубликовал сообщение о трех случаях заболевания, позднее названного его именем. Типичным проявлением болезни является клиническая триада, включающая рецидивирующий афтозный стоматит, язвы половых органов и рецидивирующий увеит. По современным представлениям, болезнь Бехчета рассматривается как системный васкулит, характеризующийся вовлечением в патологический процесс вен, артерий, капилляров и проявляющийся поражением слизистых, кожи, нервной и сердечно-сосудистой систем, легких, желудочно-кишечного и урогенитального трактов, а также костно-мышечной системы [T.Shimizu et al., 1979; S.Lakhanpal et al., 1985].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Болезнь Бехчета встречается в различных географических зонах земного шара, в том числе и в России. Заболеваемость ею выше в Японии и

странах Средиземноморья, чем в Европе и Северной Америке. В Японии ежегодно регистрируется 10 новых случаев болезни на 100 тыс. населения, в Турции — 190, а в Европе и США — только 6. Заболевание также часто встречается у народов, проживающих в регионах, расположенных вдоль так называемого «древнего шелкового пути».

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Получены многочисленные факты, указывающие на возможную роль инфекций в развитии болезни Бехчета. Еще в ранних исследованиях обращалось внимание на то, что у больных часто встречаются кариес, хронический тонзиллит стрептококковой этиологии и носительство St.sanguini [F.Kaneko et al., 1978]. Стоматологические процедуры нередко вызывали обострение заболевания. Позднее было установлено, что после внутрикожного введения стрептококкового антигена у многих пациентов развивается реакция замедленной гиперчувствительности [Y.Mizushima et al., 1988], а в сыворотках больных выявлено повышение титров антител к некоторым серотипам St.sanguini [E.Isoagai et al., 1989; K.Yokota et al.,1992].

При болезни Бехчета отмечено увеличение титров IgA-антител к hsp-65 туберкулезной микобактерии, которые перекрестно реагировали с некоторыми серотипами St.sanguini [K.Pelvin et al., 1993]. При стимуляции Т-лимфоцитов больных hsp-65 обнаружена их пролиферация и синтез ими ИЛ-6 [S.Hirihata et al., 1993]. По данным экспериментальных исследований, иммунизация крыс Lewis пептидными фрагментами hsp-60 кд (аминокислотные последовательности 336 — 351 и 136 — 150) в 64 — 75% случаев приводит к развитию иридоциклита [M.Sranford et al., 1994]. S.Hirohata и соавт. (1994) установили, что для болезни Бехчета характерна не антиген-специфическая, а общая гиперреактивность Т-лимфоцитов, которая проявляется увеличением иммунного ответа при их стимуляции суперантигеном стафилококка.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

Имеются данные о нарастании случаев болезни Бехчета (или рецидивирующего афтозного стоматита) в семьях больных этим заболеванием [S.Dundar et al., 1985; N.Arber et al., 1991; H.Yazici

et al., 1996]. В Японии и в Израиле отмечена связь с носительством HLA-B51 (относительный риск — 7,9) [S.Ohno et al.,1978; N.Arber et al., 1991].

Болезнь Бехчета чаще встречается в тех популяциях, для которых характерна высокая распространенность носительства HLA-B51 [T.Chajek-Shaul et al.,1987]. Частота последнего выше у больных с изъязвлением половых органов и ниже при тромбофлебитах [G.Azizleri et al.,1994]. По данным R.Shohat-Zabarski и соавт.(1992), имеется четкая связь между носительством HLA-B51 и развитием рецидивирующего афтозного стоматита. Косвенные подтверждения участия этого антигена в развитии болезни Бехчета получены при изучении HLA-B51-позитивных трансгенных мышей, у которых наблюдается увеличение выработки супероксидных кислородных радикалов в ответ на ФМА [T.Sakane et al., 1993]. Примечательно, что у больных с HLA-B51 также имеет место повышение продукции H_2O_2, ФНО-α и ИЛ-8 [A.Sensi et al., 1993; H.Kaneoka et al., 1993].

В ряде работ показано, что развитие болезни Бехчета ассоциируется с носительством HLA-B*5101, а не HLA-B*5102 и HLA-B*5103 антигенов [N.Mizuki et al.,1993]. A.Balboni и соавт.(1992) отметили увеличение частоты встречаемости «расширенного гаплотипа» — B51-DR5-DQW3. Полагают, однако, что антигены II класса ГКГ не играют существенной роли в предрасположенности к этому заболеванию [N.Mizuki et al., 1992].

В США не прослеживается четкой связи между носительством определенных антигенов ГКГ и развитием заболевания [J.O'Duffy, 1990].

Выявлена определенная ассоциация между аллелем гена TAP2C и развитием некоторых клинических проявлений болезни Бехчета, включая афтозный стоматит, узловатую эритему и язвы половых органов.

В реализации генетической предрасположенности к болезни Бехчета могут участвовать и гены ФНО-α. Так, при изучении полиморфизма длины рестрикционных фрагментов ДНК обнаружено, что при этом заболевании существенно увеличена частота встречаемости фрагмента гена ФНО-α с молекулярной массой в 10,5 kд. Напротив, очень редко встречается фрагмент в 5,5 kд. Этот факт имеет важное значение, так как установлено, что присутствие в молекуле ДНК последнего фрагмента соответствует аллелю гена ФНО-α, имеющего аспарагин в позиции 26, что сопровождается увеличением синтеза данного цитокина. Присутствие же аллеля в 10,5 kд с треонином в позиции 26 ассоциируется с низким синтезом ФНО-α. Полагают, что предрасположенность к болезни Бехчета выше у лиц с генетически

детерминированным дефектом синтеза ФНО-α [N.Mizuki et al., 1992].

Обнаружено, что у больных с тромботическими осложнениями чаще, чем у других пациентов, встречается мутация гена V фактора свертывания в участке G1691A [A.Gul et al.,1996]. Установлено, что этот генетический дефект также лежит в основе резистентности к активированному белку С, часто встречающейся при рецидивирующих венозных тромбозах.

ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ

При болезни Бехчета в составе воспалительного инфильтрата обнаруживаются главным образом активированные (HLA-DR+) CD4+Т-лимфоциты и макрофаги [L.Poulter & T.Lechner, 1989; E.Kansu, 1989;1996]. При изучении синтеза цитокинов выявлена избыточная продукция ИФ-γ Т-лимфоцитами in vitro и увеличение его концентрации в сыворотке крови [N.Fuji et al., 1983; T.Bacon et al.,1984]. При митогенной стимуляции лимфоцитов больных наблюдается избыточный синтез ими ИЛ-2 [T.Sakane et al.,1986; G.Sosipovitch et al., 1993]. В периферической крови зарегистрировано увеличение числа Т-лимфоцитов с фенотипом CD4+CD29 (Т-клетки памяти) [A.Kahan et al.,1992], а у больных с неврологическими проявлениями — Vγ9+Vσ2+ +CD45RA клеток.

При болезни Бехчета наблюдается гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-8) [K.Hamzaouki et al., 1990; G.Sosipovitch et al., 1993; J.Mege et al., 1993; T.Katayama et al., 1994; R.Itoh et al., 1994; S.Sahin et al., 1996], а также ИЛ-2Р и pCD8 [T.Akoglu et al., 1990]. Увеличение концентрации рИЛ-2Р коррелирует с тяжелым поражением глаз и общей активностью заболевания [D.Benezda et al., 1993]. Высокий уровень ИЛ-6 имеет место у больных с поражением ЦНС [S.Hirohata, 1993]. По данным B.Turan и соавт. (1996), у 57% больных наблюдается увеличение концентрации ИЛ-10, ИЛ-12 и рФНО-75Р. Примечательно, что уровень последних двух субстанций коррелирует с активностью заболевания.

Изучается возможное участие КСФ в патогенезе заболевания. Установлено, что, несмотря на понижение ответа лейкоцитов на ГМ КСФ, их хемотаксический ответ на ФМА повышен. Кроме того, в периферических предстимулированных клетках больных отмечается увеличение экспрессии информационной РНК ГМ КСФ [H.Takahama et al.,1994]. Эти данные свидетель-

ствуют о том, что лейкоциты пациентов с болезнью Бехчета максимально стимулированы ГМ КСФ in vivo.

При изучении нейтрофилов больных выявлено повышение на их мембране экспрессии молекул адгезии (LFA-1(CD11a/CD18) [S.Ozgun et al.,1993; S.Sahin et al., 1996; S.Sahin et al.,1996]. Кроме того, наблюдается усиление адгезии лейкоцитов к ЭК, увеличение хемотаксической активности периферических моноцитов. В сыворотках больных выявлен высокий уровень растворимой формы маркера активации моноцитов CD14. Все это вместе взятое свидетельствует о выраженной активации нейтрофилов и моноцитов при этом заболевании. A.Hamzaoui и соавт. (1996) обнаружили повышение уровня bcl-2 в Т-лимфоцитах больных в такой же степени, как это наблюдается при других аутоиммунных заболеваниях.

Для болезни Бехчета характерно увеличение в сыворотке крови уровня маркеров активации эндотелия, в первую очередь ФВ:Ar [H.Yazici et al.,1987; A.Aydintug et al., 1993; H.Direskeneli et al.,1993; W.Madanat et al.,1994], положительно коррелирующее с развитием системного поражения сосудов, а также повышением тромбомодулина [S.Ohdama et al., 1994]. При этом заболевании отмечена высокая концентрация эндотелина-1 [R.Manetti et al.,1994; A.Hamzaoui et al.,1996]. В исследовании E.Kanzu (1996) обнаружена связь между увеличением уровня последнего и развитием поражения сосудов. Наиболее высокие значения его зарегистрированы при поражении кожи по типу узловатой эритемы и тромбозе глубоких вен нижних конечностей.

В сыворотках пациентов с болезнью Бехчета присутствует широкий спектр органонеспецифических аутоантител, включая аФЛ, АНЦА [G.Vaiopoulos et al.,1994] и АЭКА [A.Ayditug et al.,1993; R.Cervera et al.,1994]. Отмечена определенная связь между наличием АЭКА и развитием острых тромботических нарушений, васкулита сосудов сетчатки, а также воспалительной активностью болезни [A.Ayditug et al., 1993]. По данным P.Taylor и соавт.(1993), при болезни Бехчета часто встречаются АНФ и антитела к гладкой мускулатуре, но не аКЛ или антитела к растворимым ядерным антигенам (Ro, La, Sm, RNP). Наблюдается также увеличение концентрации иммуноглобулинов, в большей степени IgA, чем IgM и IgG. Определенное значение в поражении сосудов при этом заболевании придают ЦИК [J.Jorizzo et al., 1984].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

В целом болезнь Бехчета в два раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Однако в некоторых странах, даже в различных частях одной страны, соотношение между заболевшими мужчинами и женщинами может существенно различаться. Так, на юге Японии болезнью Бехчета чаще страдают женщины, а на севере — мужчины.

Начало болезни, как правило, приходится на 2 — 4-е десятилетие жизни. Основные клинические проявления заболевания суммированы в таблице 15.1.

Ведущими клиническими признаками болезни Бехчета являются рецидивирующие афтозные язвы в ротовой полости или склонные к слиянию герпетиформные высыпания, а также язвы гениталий и рубцы [T.Chajek & M.Fainaru, 1975]. Они относятся к основным диагностическим критериям заболевания и нередко предшествуют развитию других клинических проявлений.

Количество язв во рту колеблется от 6 до 100, а размер — от 2 до 12 мм. Их локализация разнообразная — преддверие и дно ротовой полости, слизистая щек, язык, небо, десны и др. Продолжительность язвенного стоматита составляет от нескольких дней до месяца. Обычно он завершается образованием небольших рубчиков или проходит бесследно. Особенность язвенного

Таблица 15.1

Клинические проявления болезни Бехчета

Проявления	Частота (%)
Афтозный стоматит	97 — 99
Язвы половых органов	80
Поражение кожи	80
Узловатая эритема	50
Фолликулит	80
Положительный тест патергии	60*
Поражение глаз	59
Артрит	40 — 50
Артериальная окклюзия/аневризмы	4
Тромбофлебит	25
Неврологические нарушения	5
Поражение ЖКТ	0 — 25**
Эпидидимит	5

Примечание. * — в странах Средиземноморья и Японии; ** — в Японии

процесса при болезни Бехчета — резкая болезненность язв и склонность к рецидивированию.

К частым проявлениям болезни Бехчета относится поражение глаз, нередко ведущее к снижению зрения или слепоте. Его развитие связано с передним или задним увеитом («гипопионувеит» — по определению Бехчета), а иногда является следствием васкулита сосудов сетчатки.

Кожные проявления болезни весьма разнообразны. К ним относятся узловатая эритема, псевдофолликулит, папулопустулезные элементы и угреподобные узелки. Важное диагностическое значение имеет положительный тест патергии — эритематозная папула размером более 2 мм, возникающая через 48 часов после подкожного укола стерильной иглой. Данный феномен встречается у 25 — 75% больных.

Часто (75%) наблюдается симметричный или асимметричный полиартрит коленных, реже голеностопных, суставов. Иногда изменения затрагивают локтевые, лучезапястные, мелкие суставы кистей, стоп и очень редко — шейный отдел позвоночника и тазобедренные суставы. У 10% больных имеет место моноартрит. Поражение суставов развивается постепенно, течение артрита хроническое или с эпизодически возникающими обострениями. У больных, позитивных по HLA-B27, обнаруживается сакроилеит.

Из других симптомов заболевания особенно большое значение имеют изменения со стороны периферической и центральной нервной системы. Они выявляются у 3 — 42% больных. Описаны менингит, паралич краниальных нервов, отек соска зрительного нерва.

Поражение желудочно-кишечного тракта встречается у 10% больных и проявляется симптомами гастродуоденита, язвами по ходу всего кишечника, вплоть до анального отверстия. Изредка наблюдается клиника острого живота.

При болезни Бехчета патологические изменения могут выявляться в эндокарде, миокарде и перикарде [Higashihara et al., 1982].

Поражение сосудов

Сосудистые осложнения болезни развиваются в 7,7 — 60% случаев и могут затрагивать практически любые отделы сосудистой системы [Y.Koc et al., 1992]. Васкулит мелких сосудов лежит в основе многих системных проявлений заболевания

[J.O'Duffy, 1990]. Поражение сосудов является высокоспецифичным, но малочувствительным признаком болезни Бехчета и поэтому не входит в диагностические критерии заболевания.

Поражение сосудов чаще встречается у мужчин, чем у женщин (соотношение 4:1). Оно, как правило, сочетается с изменениями кожи по типу узловатой эритемы [Y.Koc et al., 1992].

При гистологическом исследовании участков пораженных сосудов выявляется периваскулярная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками, отек и пролиферация эндотелия, разрушение эластической мембраны, дегенерация медиальной оболочки и васкулит vasa vasorum [J.O'Duffy, 1990].

Венозные тромбозы и тромбофлебит

Тромбозы вен — основной тип сосудистых расстройств при болезни Бехчета [T.Shimizu et al., 1979; A.Mousa et al., 1986]. Это заболевание рассматривается как основная причина патологии вен нижних конечностей среди других ревматических болезней, включая СКВ [E.Kansu et al., 1972; T.Chajek & M.Fainaru, 1975; V.Kalbian & M.Challis, 1979].

Наиболее частой формой поражения венозной системы является поверхностный тромбофлебит нижних конечностей. У 30 — 40% больных диагностируются тромбозы глубоких вен нижних конечностей, туловища (тромбоз верхней и нижней полой вены) и интракраниальных синусов. Они часто сочетаются с явлениями поверхностного тромбофлебита. Описано развитие синдрома Бадда — Киари [A.Al-Dallan et al., 1991].

Поражение артерий и мелких сосудов

В 1991 году Y.Mishima и соавт. впервые описали развитие аневризмы брюшного отдела аорты у 38-летнего японца с болезнью Бехчета. Установлено, что поражение артерий относится к числу редких осложнений этого заболевания. Оно встречается не более чем у 3,6% больных [T.Chajek & M.Fainaru, 1975; Y.Koc et al., 1992]. В целом изменение артерий составляет примерно 12% от всех сосудистых проявлений болезни [Y.Koc et al., 1992].

При болезни Бехчета патологический процесс может затрагивать артериальные сосуды любого калибра и локализации, включая коронарные, но наиболее часто встречается в аорте,

легочной, бедренных, подколенных, подключичных и общих сонных артериях. [J.Park et al., 1984; Y.Koc et al., 1992]. Основной тип поражения — образование аневризм, которые имеют место в 75% случаев. Обычно они множественные [J.Park et al.,1986; S.Bartlett et al., 1988]. Реже наблюдаются окклюзии сосудов или их сочетание с аневризмами [M.Hamza, 1987].

За исключением артериита Такаясу, болезнь Бехчета — единственное приобретенное заболевание, вызывающее развитие аневризмы легочной артерии [P.Grenier et al., 1981; J.T.Lie, 1988]. Ее разрыв — основная причина смерти больных этим заболеванием.

В ранней стадии заболевания морфологические признаки поражения артерий характеризуются интенсивной воспалительной инфильтрацией сосудистой стенки, особенно среднего слоя и адвентиции. Инфильтрат состоит преимущественно из нейтрофилов, лимфоцитов, плазматических клеток, а также гистиоцитов и эозинофилов, изредка гигантских клеток. В поздней стадии наблюдаются исчезновение эластических и мышечных фибрилл, фиброзное утолщение интимы и адвентиции, особенно в области внутренней эластической мембраны, и пролиферация vasa vasorum [T.Matsumoto et al., 1991]. Поражение артериальной стенки часто приводит к развитию аневризмы, в том числе расслаивающейся [T.Matsumoto et al., 1991]. Полагают, что эти изменения являются эквивалентом «афтозного поражения артериальной стенки». При морфологическом исследовании в аневризматическом участке обнаруживаются признаки активного воспаления [D.Huong et al., 1995]. Эти данные позволяют объяснить эффективность ГК и/или иммуносупрессивной терапии, приводящей к уменьшению размеров аневризм [P.Grenier et al., 1981; H.Sticker, R.Malinverni, 1989; F.Erkan & T.Cavdar, 1992; V.Hamuryudan et al., 1994].

Поражение артерий при болезни Бехчета обычно развивается поздно. По данным разных авторов, средний период от начала заболевания и до появления первых признаков патологии артерий колеблется от 3,2 до 7,9 года [Y.Koc et al., 1992; D.Huong et al., 1995], а в некоторых случаях он составляет 25 лет [M.Hamza, 1987]. Однако B.Golden и соавт.(1996) представили клиническое наблюдение больного, у которого заболевание началось с развития рецидивирующих множественных аневризм мышечных артерий и поверхностного тромбофлебита в отсутствие классических синдромов болезни Бехчета. При биопсии артерий были выявлены морфологические изменения, характерные для нее. По мнению авторов, этот случай указывает на возможность развития поражения сосудов, напоминающего та-

ковое при болезни Бехчета, до появления классических клинических признаков этого заболевания.

Признаки васкулита мелких сосудов обнаруживаются при гистологическом исследовании биоптатов кожи, мышц, кишечника, сердца и др. [J.Lie, 1992].

ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ

Наиболее тяжело заболевание протекает у молодых мужчин [H.Yazici et al., 1984]. У одних больных отмечаются только небольшие изъязвления слизистых, у других — имеет место острое лихорадочное состояние с тяжелым полиартритом и висцеральными проявлениями. Поражение ЦНС может приводить к смертельному исходу. Наиболее серьезными осложнениями болезни Бехчета являются увеит, слепота, менингоэнцефалит и разрывы аневризм крупных сосудов.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Лабораторные нарушения при болезни Бехчета неспецифичны. Наблюдаются ускорение СОЭ, увеличение СРБ, лейкоцитоз и гипергаммаглобулинемия. Наиболее высокая концентрация СРБ, а также выраженное ускорение СОЭ отмечены у больных с поражением кожи, слизистых, глаз и суставов [T.Lehner & M.Adinolfi, 1980] или вовлечением в патологический процесс нескольких органов [A.Muftuoglu et al.,1986].

ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагностические критерии болезни Бехчета представлены в таблице 15.2.

Дифференциальный диагноз заболевания проводят с болезнью Крона и Рейтера, гиперэозинофильным синдромом.

ЛЕЧЕНИЕ

Для лечения болезни Бехчета используются разнообразные лекарственные препараты. Нестероидные противовоспалительные

Таблица 15.2

Критерии диагноза болезни Бехчета
(International Study Group for Behcet's disease, 1990)

Рецидивирующее изъязвление полости рта	Мелкие афтозные, крупные афтозные или герпетиформные изъязвления, выявляемые врачом или достоверно наблюдаемые больным, рецидивирующие, по крайней мере, 3 раза в течение 12 месяцев
ПЛЮС 2 из следующих:	
Рецидивирующее изъязвление половых органов	Рецидивирующие генитальные изъязвления или рубцы, особенно у мужчин, выявляемые врачом или достоверно наблюдаемые больным
Поражение глаз	Передний увеит Задний увеит Помутнение стекловидного тела при исследовании со щелевой лампой или васкулит сетчатки, выявляемый офтальмологом
Поражение кожи	Поражение, напоминающее узловатую эритему, выявляемое врачом или достоверно наблюдаемое больным Псевдофолликулит Папулопустулезное поражение или угреподобные узелки, соответствующие болезни Бехчета, выявляемые врачом у больных в постподростковом возрасте, не получавших кортикостероиды
Положительный тест патергии	Эритематозная папула > 2мм через 48 часов после укола стерильной иглой под кожу на глубину 5мм

Примечание. Данные критерии пригодны для постановки диагноза болезни Бехчета только при исключении других заболеваний.

препараты (особенно индометацин) эффективно контролируют поражение суставов, узловатую эритему и лихорадку [H.Simsek et al., 1991].

Широко применяются ГК, которые используются как системно, так и местно в виде мазей и кремов для лечения язв в ротовой полости и в области половых органов. Внутрисуставное введение ГК позволяет купировать проявления артрита, а внутриглазные инъекции хорошо контролируют ирит. Системное назначение ГК в высоких дозах показано больным с поражением ЦНС и системным васкулитом. Однако лечение ими не предотвращает рецидивирование поражения глаз.

Для лечения больных с увеитом назначаются цитотоксические препараты, включая хлорамбуцил, метотрексат, азатиоприн, ЦФ, ЦсА [T.Hashimoto & A.Takeuchi, 1992]. Их использование показано также больным с другими тяжелыми проявлениями

болезни Бехчета, которые недостаточно хорошо контролируются ГК. Сравнительная оценка эффективности различных цитотоксических препаратов до сих пор не проводилась.

Сообщается о высокой эффективности хлорамбуцила у больных с тяжелым поражением глаз [H.Tessler & T.Jennings, 1990]. Имеются данные об использовании пульс-терапии ЦФ для лечения тяжелого увеита и поражения ЦНС [D.L.T.Huong et al., 1990].

По данным двойного слепого контролируемого исследования, азатиоприн предотвращает рецидивирование поражения глаз, хотя и не способен вызывать улучшение функции зрения [H.Yazici et al., 1990].

Имеются многочисленные сообщения о высокой эффективности ЦсА. Так, по данным K.Masuda и соавт. (1989), препарат в дозе 10 мг/кг/сутки более эффективен, чем колхицин в отношении снижения частоты обострений увеита. ЦсА вызывает улучшение зрения, оказывает благоприятное действие на стоматологические и кожные проявления болезни. Показано, что его начальная (5 мг/кг/сутки) и поддерживающая (2 — 3 мг/кг/сутки) дозы обладают не меньшей эффективностью, но на их фоне значительно снижается частота побочных реакций [M.Diaz-Llopis et al., 1990]. Имеются наблюдения успешного лечения больного с тяжелой легочной тромбоэмболией ЦсА (в сочетании с непрямыми антикоагулянтами). Однако при болезни Бехчета ЦсА не оказывает существенного влияния на поражение ЦНС и кишечника.

Определенным клиническим эффектом обладает колхицин в начальной дозе 1,0 — 1,5 мг/сутки. В отдельных исследованиях продемонстрирован благоприятный эффект талидомида [M.Hamza,1986; M.Rustin et al., 1990] и дапсона [K.Sharquie, 1984]. У больных с очень тяжелым течением болезни Бехчета благоприятный, но недолгий эффект оказывает плазмаферез.

В последние годы появилось несколько сообщений о использовании для лечения болезни Бехчета (в первую очередь рефрактерного увеита) препаратов ИФ-γ [G.Fierlbeck et al., 1993] и ИФ-α [S.Dundar et al., 1993; J.Durannd et al., 1993; V.Hamuryudan et al., 1994; E.Feron et al., 1994] или комбинаций этих препаратов [I.Kotter et al., 1996].

Отмечена определенная эффективность в отношении обострений суставного синдрома комбинированной терапии колхицином и пенициллином [M.Calguneri et al., 1990].

Сложной проблемой является ведение больных с сосудистыми и тромботическими осложнениями. Имеются данные об эффективности гепаринотерапии, одновременного назначения не-

прямых антикоагулянтов, ГК и иммунодепрессантов (азатиоприн или ЦФ) [H.Sticker et al., 1989; K.El-Ramahi et al., 1991; V.Hamuryudan et al., 1994], а также сочетанного применения ГК, азатиоприна, колхицина и низких доз аспирина [D.Huong et al., 1997].

ПРОГНОЗ

Прогноз при болезни Бехчета в целом благоприятный. По данным H.Yazici и соавт. (1984), 5-летняя выживаемость больных составляет 100%. Неблагоприятным фактором в отношении прогноза является развитие аневризмы легочной артерии. При ней, несмотря на лечение, летальность составляет до 50% [V.Hamuryudan et al.,1994]. По данным H.Yazici и соавт.(1996), среди 143 больных, наблюдавшихся авторами в течение 10 лет, отмечено 6 смертельных исходов, связанных главным образом с поражением сосудов.

Литература

Akoglu T., Direskeneli H., Yazici H., Lawewnce R. TNF, soluble IL-2R and soluble CD8 in Behcet's disease // J.Rheumatol. — 1990. — Vol.17. — P.1107 — 1108.

Al-Dalaan A., Al-Ballaa S., Ashraf M. et al. Budd — Chiary syndrome in association with Behcet's disease // J.Rheumatol. — 1991. — Vol.18. — P.622 — 666.

Al-Dalaan A.N., Al-Ballaa S.R., Janadi M.A. et al. Association of anti-cardiolipin antibodies with vascular thrombosis and neurological manifestation of Behcet's disease // Clin.Rheumatol. — 1993. — Vol.12. — P.28 — 30.

Arber N., Klein T., Meiner Z. et al. Close association of HLA-B51 in Israeli patients with Behcet's syndrome // Ann.Rheum. Dis. — 1991. — Vol.50. — P.351 — 353.

Aydintug A.O., Tokgoz G., DeCruz D.P. et al. Antibodies to endothelial cells in patients with Behcet's disease // Clin. Immunol.Immunopathol. — 1993. — Vol.67. — P.157 — 162.

Aydintug A.O., Tokgoz G., Jedryka-Goral A. et al. Von Willebrand factor antigen in patients with Behcet's disease // Rev.Med.Intern. — 1993. — Vol.14 (suppl.1). — S.132.

Azizleir G., Aksungur V.L., Sarica R. et al. The association of HLA-B5 antigen with specific manifestations of Behcet's disease // Dermatology. — 1994. — Vol.188. — P.293 — 295.

Bacon T.H., Ozbakir F., Elms C.A., Dennman A.M. Interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells from patients with Behcet's syndrome // Clin.Exp.Immunol. — 1984. — Vol.58. — P.541 — 547.

Balboni A., Pivetti-Pezzi P., Orlando P. et al. Serological and molecular HLA typing in Italia Behcet's patients: significant association of B5-DR-5-DQW5 haplotypes // Tissue Antigens. — 1992. — Vol.39. — P.141 — 143.

Bartlett S.T., McCarthy W.J., Palmer A.S. et al. Multipleaneurysms in Behcet's disease // Arch.Surg. — 1988. — Vol.123. — P.1004 — 1008.

Behcet H. Uber rezidivierende, aphtose, durch ein Virus verursachte Geschwure an Mund, am Auge und an den Genitalien // Derma-

tol.Wochenschr. — 1937. — Vol. 105. — P.1152 — 1157.
Benezda D., Maftzir G., Kalichman I., Barak V. Serum levels of interleukin-2 receptor in ocular Behcet's disease // Amer.J.Ophtalmol. — 1993. — Vol.115. — P.26 — 30.
Calguneri M., Ertenlo I., Kiraz S. et al. Effect of prophylactic benzathine penicilline on mucocutaneous symptoms of Behcet's disease // Dermatology. — 1996. — Vol.192. — P.125 — 128.
Calguneri M., Kiraz S., Ertenli I. et al. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episode in patients with Behcet's disease // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39. — P.2062 — 2065.
Cervera R., Navarro M., Lopez-Soto A. et al. Antibodies to endothelial cells in Behcet's disease. Cell — binding heterogeneity and association with clinical activity // Ann.Rheum.Dis. — 1994. — Vol.53. — P.265 — 267.
Diaz-Llopis M., Cervera M., Menezo J.L. Cyclosporin A treatment of Behcet's disease: a long-term study // Curr.Eye Res. — 1990. — Vol.9 (suppl.). — P.17 — 23.
Dundar S.V., Gencalp U., Simsek H. Familial cases of Behcet's disease // Brit.J. Dermatol. — 1985. — Vol.113. — P.319 — 321.
El-Ramahi K.M., Fawzy M.E., Sieck J.O., Vanhaleweyk G. Cardiac and pulmonary involvement in Behcet's disease // Scand J.Rheumatol. — 1991. — Vol.20. — P.373 — 376.
Erkan F., Cavdar T. Pulmonary vasculitis in Behcet's disease // Am.Rev.Respir.Dis. — 1992. — Vol.146. — P.232 — 239.
Feron E.J., Rothova A., Van Hagen P.M. et al. Interferon-alpha2b for refractory ocular Behcet's disease // Lancet. — 1994. — Vol.343. — P.1428.
Fuji N., Minagawa T., Nakane A. Spontaneous production of gamma-interferon in culture of T-lymphocytes obtained from patients with Behcet's disease // J.Immunol. — 1983. — Vol.130. — P.1683 — 1686.
Golden B.D., Goel A., Mitnick H.J. Behcet's-type vasculopathy in patients without the diagnostic features of Behcet's disease // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol. 39. — P.1926 — 1930.
Grenier P., Bletry O., Cornud F. et al. Pulmonary involvement in Behcet's disease // Amer.J.Roeng. — 1981. — Vol.137. — P.565 — 569.
Gul A., Ozbek U., Ozturk C. et al. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behcet's disease // Brit.J.Rheumatol. — 1996. — Vol.35. — P.1178 — 1180.
Hamuryudan V., Yurdukul S., Moral E. et al. Pulmonary aneurisms in Behcet's syndrome: a report of 24 cases // Brit.J. Rheumatol. — 1994. — Vol.33. — P.48 — 51.
Hamza M. Treatment of Behcet's disease with thalodomide // Clin.Rheumatol. — 1986. — Vol.5. — P.365 — 371.
Hamza M. Large artery involvement in Behcet's disease // J.Rheumatol. — 1987. — Vol.14. — P.554 — 559.
Hamzaoui A., Hamzaoui K., Xhabbou A., Ayed K. Endothelin-1 expression in serum and bronchoalveolar lavage from patients with active Behcet's disease // Brit.J.Rheumatol. — 1996. — Vol.35. — P.357 — 358.
Hashomoto T., Takeuchi A. Treatment of Behcet's disease // Curr.Opin.Rheumatol. — 1992. — Vol.4. — P.31 — 34.
Higashihara M., Mori M., Takeuchi A. et al. Myocarditis in Behcet's disease: a case report and review of the literature // J.Rheumatol. — 1982. — Vol.9. — P.630 — 633.
Hirohata S., Nakanishi K., Hashimoto T. Abnormal T cell responses to bacterial superantigens in Behcet's disease // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.37 (suppl.). — S.266.
Hirohata S., Oka H., Mizushima Y. Streptococcal-related antigens stimulate production of IL-6 and interferon-gamma by T-cells from patients with Behcet's disease // Cell.Immunol. — 1992. — Vol.140. — P.410 — 419.
Hirohata S., Tanimoto K., Ito K. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-6 activity in patients with vasculitides and central nervous system involvement // Clin.Immunol. Immunopathol. — 1993. — Vol.66. — P.225 — 229.
Huong D.L.T., Wechsler B., Papo T. et al. Arterial lesion in Behcet's disease // J.Rheumatol. — 1995. — Vol.22. — P.2103 — 2113.
International Study Group for Behcet's disease // Lancet. — 1990. — Vol.335. — P.1078 — 1080.

Itoh R., Takenaka T., Okitsu-Negishi S. et al. Interleukin 8 in Behcet's disease // J.Dermatol. — 1994. — Vol.21. — P.397 — 404.

Kahan A., Hamzaouki K., Ayed Kh. Abnormalities of T lymphocytes subsets in Behcet's disease demonstrated with anti-CD45RA and anti-CD29 monoclonal antibodies // J.Rheumatol. — 1992. — Vol.19. — P.742.

Kalbian V.V., Challis M.T. Behcet's disease. Report of twelve cases with three manifestations as papilledema // Amer.J. Med. — 1970. — Vol.49. — P.823 — 828.

Kansu E. Endothelial cell disfunction in Behcet's disease. The Vasculitides. Ansel B.M., Bacon P.A., Lie J.T., Yazici H. (Eds.). London, 1996. P.207 — 221.

Kansu E., Ozer F.L., Akalin E. et al. Behcet's syndrome with obstruction of the venae cavae // Q.J.Med. — 1972. — Vol.41. — P.1151 — 1168.

Koc Y., Gullu I., Akpek G. et al. Vascular involvement in Behcet's disease // J.Rheumatol. — 1992. — Vol.19. — P.402 — 410.

Kotter I., Durk H., Eckstein M. et al. Erosive arthritis and posterior uveitis in Behcet's disease: treatment with interferon alpha and interferon gamma // Clin.Exp. Rheumatol. — 1996. — Vol.14. — P.313 — 315.

Lakhanpal S., Tani K., Lie J.T. et al. Pathological features of Behcet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data // Hum.Pathol. — 1985. — Vol.16. — P.790 — 795.

Lehner T., Adinolfi M. Acute phase proteins, CRP, factor B and lysozyme in recurrent oral ulceration and Behcet's syndrome // J.Clin.Pathol. — 1980. — Vol.33. — P.269 — 273.

Lie J.T. Cardiac and pulmonary manifestations of Behcet's syndrome // Pathol.Res.Pract. — 1988. — Vol.18. — P.347 — 352.

Lie J.T. Vascular involvment in Behcet's disease: arterial and venous and vessels of all sizes // J.Rheumatol. — 1992. — Vol.19. — P.341 — 343.

Madanat W., Nassonov E., Alekberova Z. et al. Von Willebrand factor antigen, anti-endothelial cell antibodies and anticardiolipin antibodies in Behcet's disease // Clin.Exp. Rheumatol. — 1994. — Vol.13. — P.390.

Masuda K., Nakajima A., Urayama A. et al. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicne and long- term open study of cyclosporin in Behcet's disease // Lancet. — 1989. — Vol.i. — P.1093 — 1096.

Mege J.L., Dilsen N., Sanguedolce V. et al. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), interleukin (IL)-6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behcet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects // J.Rheumatol. — 1993. — Vol.20. — P.1544.

Mishima Y., Ishikawa K., Kawase S. Behcet's syndrome with aneurysm // Jpn. Circ. — 1961. — Vol.25. — P.1211.

Mizuki N., Inoko H., Ando H. et al. Behcet's disease associated with one of the HLA-B51 subantigens, HLA-B*5101 // Amer.J.Ophtalmol. — 1993. — Vol.116. — P.406 — 409.

Mizuki N., Ohno S., Tanaka H. et al. Association of HLA-B51 and lack of association of class II alleles with Behcet's disease // Tissue Antigens. — 1992. — Vol.40. — P.22 — 30.

Muftuoglu A.U., Yazici H., Yurdakul S. et al. Relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to disease activity // Int.J.Dermatol. — 1986. — Vol.25. — P.235 — 239.

O'Duffy J.S. Vasculitis in Behcet's disease // Rheum.Clin.North.Amer. — 1990. — Vol.16. — P.423 — 431.

Ohdama S., Takano S., Miyake S. et al. Plasma thrombomodulin as a marker of vascular injures in collagen vascular disease // Amer.J.Pathol. — 1994. — Vol.101. — P.109 — 113.

Oimez U., Keskin G., Duzgun W. et al. Serum neopterin levels in the patients with Behcet's disease // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39(suppl.). — S.229.

Poulter L.W., Lehner T. Immunohistology of oral lesions from patients with recurrent oral ulcers and Behcet's syndrome // Clin.Exp.Immunol. — 1989. — Vol.78. — P.189 — 195.

Rustin M.H.A., Gilkes J.J.H., Robinnson T.W.E. Pyoderma gangrenosum associated with Behcet's disease: treatment with thalodomide // J.Amer.Acad.Sci. — 1990. — Vol.23. — P.941 — 944.

Sahin S., Akoglu T., Sen L., Lawrence R. Neutrophil adhesion to endothelial cells and

factor affecting adhesion in patients with Behcet's disease // Ann.Rheum.Dis. — 1996. — Vol.55. — P.128 — 133.

Sahin S., Lawrence R., Direskenel H. et al. Monocyte activation in Behcet's disease // Brit.J.Rheumatol. — 1996. — Vol.35. — P.424 — 429.

Sakane T., Takeno M., Kaneoka H. et al. Neutrophil hyperfunction in HLA-B51 transgenic mice // Rev.Med.Intern. — 1993. — Vol.4 (suppl.1). — S.23.

Sensi A., Galiovi R., Spisani S. et al. HLA-B51 antigen associated with neutrophil hyperreactivity // Dis.Markers. — 1991. — Vol.9. — P.327 — 331.

Sharquie K.E. Suppression of Behcet's disease with dapsone // Br.J.Dermatol. — 1984. — Vol.110. — P.493 — 494.

Stanford M.R., Kasp F., Whiston R. et al. Heart shock protein peptides reactive in patients with Behcet's disease are uveitogenic in Lewis rats // Clin.Exp.Immunol. — 1994. — Vol.97. — P.226 — 231.

Stricker H., Malinverni R. Multiple, large aneurysms of pulmonary arteries in Behcet's disease. Clinical remission and radiologic resolution after corticosteroid therapy // Arch.Intern.Med. — 1989. — Vol.149. — P.925 — 927.

Takahama H., Itoh R., Inoue-Komatsu C. et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in Behcet's disease // J.Dermatol. — 1994. — Vol.21. — P.546 — 552.

Takizawa K., Nabeta H., Takeuchi F. et al. Association of TAP genes with Behcet's disease in Japanese // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol. 39. — S.229.

Taylor P.V., Chamberlain M.A., Scott J.S. Autoreactivity in patients with Behcet's disease // Brit.J.Rheumatol. — 1993. — Vol.32. — P.908 — 910.

Tessler H.H., Jennings T. High-dose, short-term chlorambucil for intractable sympathetic ophtalmia and Behcet's disease // Brit.J.Rheumatol. — 1990. — Vol.74. — P.353 — 357.

Turan B., Gallati H., Erdi H. et al. T-cell regulatory cytokines in Behcet's disease sTNF-75 a biological marker of disease activity // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39 (suppl.). — S.227.

Ural A.U., Yalcin A., Beyan C. et al. Plasma endothelin concentrations in patients with Behcet's disease // Scand.J.Rheumatol. — 1994. — Vol.23. — P.322 — 325.

Vaiopoulos G., Hatzinikolaou P., Tsiroyanni A. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in Adamatiades — Behcet's disease // Brit.J.Rheumatol. — 1994. — Vol.33. — P.406 — 407.

Vaiopoulos G., Stramatelos G., Aessopos A. et al. Asymptomatic pericarditis in Adamantiadis — Behcet's disease // Clin.Exp.Rheumatol. — 1995. — Vol.13. — P.649 — 651.

Vansteenkiste J.F., Peene P., Verschakelen J.A., von de Woestijne K.P. Cyclosporin treatment in rapidly progressive pulmonary thromboembolic Behcet's disease // Thorax. — 1990. — Vol. 45. — P.295 — 296.

Yazici H., Cicek B., Basaran G. et al. Behcet's syndrome with emphasis on clinical genetics and mortality // The Vasculitides. Ansel B.M., Bacon P.A ., Lie J.T., Yazici H. (Eds.). London, 1996. P.199 — 206.

Yazici H., Hekim N., Ozbakir F. et al. Von Willebrand factor in Behcet's disease // J.Rheumatol. — 1987. — Vol.14. — P.305 — 306.

Yazici H., Tuzun Y., Pazali H. et al. Influence of age of onset and sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome // Ann.Rheum.Dis. — 1984. — Vol.43. — P.783 — 789.

Yokota K., Hayashi S., Fujii N. et al. Antibody response to oral Streptococci in Behcet's disease // Microbial Immunol. — 1992. — Vol.36. — P.815 — 822.

ЭССЕНЦИАЛЬНЫЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ

Е. Л. Насонов

Определение. Эссенциальный криоглобулинемический васкулит (ЭКВ) — васкулит с криоглобулинемическими иммунными депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы), преимущественно кожи и клубочков почек, и сочетающийся с сывороточной криоглобулинемией [J.C.Jennette et al.,1994].

Криоглобулины — сывороточные иммуноглобулины, обладающие аномальной способностью к обратимой преципитации или образованию геля при низкой температуре [J.Lospalluto et al., 1962]. Они обнаруживаются при многих заболеваниях внутренних органов, в том числе при болезнях крови, вирусных (вирус Эпштейна — Барра, ВИЧ, HTLV-1, гепатит А, В и С) и бактериальных инфекциях (бактериальный эндокардит, постстрептококковый гломерулонефрит, проказа, сифилис, лаймовская болезнь), паразитарных инвазиях (шистозоматоз, токсоплазмоз, малярия). Криоглобулины также нередко выявляются при диффузных болезнях соединительной ткани (СКВ, РА, УП, синдром Шегрена, ССД), заболеваниях печени и опухолях [Е.Л.Насонов и соавт.,1991; M.Galli, 1995]. Редко эти белки присутствуют в сыворотке крови у здоровых людей, чаще в возрасте старше 60 лет.

В зависимости от состава криоглобулины разделяются на 3 основных типа [J.-C. Brouet et al., 1974; P.Gorevic et al., 1986]. Первый тип состоит из моноклональных иммуноглобулинов преимущественно IgM или IgG, IgA, реже монокло-

нальных легких цепей (белок Бенс-Джонса). Он, как правило, встречается при лимфопролиферативных заболеваниях. Второй тип характеризуется присутствием в кровотоке моноклональных иммуноглобулинов, обладающих антиглобулиновой активностью против поликлонального IgG. При третьем типе (смешанная криоглобулинемия) в состав криоглобулинов входит один или несколько классов поликлональных иммуноглобулинов, а иногда и неиммуноглобулиновых молекул (фибронектин, липопротеиды, С3 компонент комплемента). Смешанная криоглобулинемия II и III типов может быть эссенциальной или встречаться при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях [F.Invernizzi et al., 1983]. В качестве отдельной нозологической формы эссенциальная смешанная криоглобулинемия (ЭСК) была впервые выделена в 1964 году M.Meltzer и соавт.

ЭКВ развивается у 30% больных со II или III типом ЭСК.

ЭТИОЛОГИЯ

Частое обнаружение патологии печени у больных с ЭСК позволило предположить роль гепатотропных вирусов в ее развитии [Y.Levo et al., 1977; P.Gorevic et al., 1986; C.Ferri et al., 1991].

В отдельных клинических наблюдениях обращалось внимание на связь между криоглобулинемией и инфекцией вирусом гепатита А [R.Inman et al., 1986], а также вирусом Эпштейна — Барра [G.Fiorini et al., 1988].

Большое число работ посвящено изучению роли вируса гепатита В при ЭСК. Впервые связь между ней и этой инфекцией была обнаружена G.Realdi и соавт. в 1974 году. По данным ряда авторов, частота выявления маркеров вируса гепатита В при ЭСК варьирует от 0 до 74% [Y.Levo et al., 1977; M.Galli et al., 1980; J.Dienstag, 1981], что, вероятно, обусловлено подбором больных и особенностями распространенности инфекции в разных популяциях. Однако, несмотря на высокую частоту выявления серологических маркеров вируса гепатита В, признаки активной инфекции у больных ЭСК диагностируются очень редко [C.Ferry et al., 1991; V.Agnello et al., 1992]. Полагают, что их обнаружение в сыворотке, в составе криоглобулинов и в тканях во многих случаях является артефактом, обусловленным присутствием РФ [G.Maggiore et al., 1981].

Вирус гепатита С является основной причиной посттрансфузионного и спорадического гепатита С [A.Weiner et al., 1990], а также хронического гепатита. Персистирование этой инфекции

Таблица 16.1

Заболевания и синдромы, в развитии которых определенную роль играет инфекция вирусом гепатита С

Аутоиммунные заболевания	Аутоиммунные заболевания печени СКВ (?) РА (?) АФС (?)
Криоглобулинемия	Гломерулонефрит Васкулит Нейропатия
Системный некротизирующий васкулит (?)	
Мышечно-скелетные поражения	Полиартралгии
Поражение эндокринных и экзокринных желез	Тиреоидит Сиалоденит (синдром Шегрена)
Поражение почек	Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит Мембранозный гломерулонефрит Острый пролиферативный гломерулонефрит
Лабораторные нарушения	РФ АНФ аФЛ Антитела к щитовидной железе Антитела к гладкой мускулатуре Антитела к микросомам

приводит к развитию цирроза и рака печени. В настоящее время вирус гепатита С рассматривается в качестве одной из вероятных причин возникновения широкого спектра аутоиммунных заболеваний и синдромов, в первую очередь криоглобулинемического васкулита (табл. 16.1).

Во многих исследованиях подтверждено наличие связи между инфекцией вирусом гепатита С и развитием ЭСК [M.Pascual et al., 1990; C.Ferri et al., 1991; G.Abel et al., 1993; P.Cacoub et al., 1994;]. Антитела к вирусу гепатита С с использованием тест-систем как первого, так и второго поколения обнаруживаются в сыворотках 30 — 98% больных криоглобулинемией II, реже III типов [C.Ferri et al., 1991; V.Agnello et al., 1992; R.Misiani et al., 1992]. По данным реакции полимеразных цепей, в 71 — 86% случаев выявляется активная репликация вируса [C.Ferri et al., 1991; F.Dammacco et al., 1993]. По данным P.Cacoub и соавт. (1993,1994), обследовавших 115 больных со смешанной криоглобулинемией с использованием для определения маркеров инфекции иммуноферментного метода второго поколения, иммуноблотинга и полимеразной цепной реакции, антитела к вирусу гепатита С встречались у 41% пациентов, в том числе у

52% с эссенциальной и у 27% с вторичной криоглобулинемией. У больных ЭСК, в сыворотках которых обнаруживались антитела к вирусу гепатита С, имели место тяжелые проявления васкулита, высокий уровень сывороточных криоглобулинов и более низкий уровень комплемента. C.Ferri и соавт. (1994) в полимеразной цепной реакции установили признаки инфицированности вирусом гепатита С у 86% больных со смешанной криоглобулинемией. Геномная РНК этого вируса выявлена в мононуклеарных клетках больных. Этот факт свидетельствует о его лимфотропности. РНК вируса гепатита С также присутствует в коже больных ЭКВ [J.Durand et al., 1993; D.Sansonno et al., 1995].

Тем не менее роль инфекции вирусом гепатита С в развитии криоглобулинемии требует дальнейшего изучения. Так, установлено, что смешанная криоглобулинемия развивается только у 13 — 54% больных с хронической инфекцией вирусом гепатита С [M.Galli et al., 1992; P.Cacob et al., 1993; C.Werner et al.,1993; M.Levy et al., 1994].

Недавно появились сообщения об обнаружении у больных криоглобулинемией маркеров инфекции вирусом HTLV-1 [A.Perl et al., 1991].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Патогенез ЭСК определяют 3 основных механизма:

1. Отложение криопреципитирующих ИК в органах-мишенях.
2. Хроническая лимфопролиферация, связанная с образованием моноклональных (и поликлональных РФ), иногда трансформирующаяся в злокачественную лимфому.
3. Хроническая инфекция гепатотропными вирусами, в первую очередь вирусом гепатита С.

Особое значение придают моноклональному РФ и ЛОНП (или ЛПНП), которые очень часто присутствуют в составе криопреципитатов при ЭСК [V.Agnello & P.Romain, 1996]. Высокая частота развития при этом заболевании кожного васкулита, возможно, обусловлена экспрессией на мембране кератиноцитов рецепторов для ЛПНП. Отмечено увеличение частоты аллеля Апо Е2 у больных с ЭСК. Обнаружено, что длительная циркуляция комплексов, состоящих из ЛПНП и Апо Е2-содержащих ЛОНП, стимулирует синтез моноклонального РФ и способствует развитию криоглобулинемии [V.Agnello et al.,1996].

В недавних исследованиях было показано, что у больных с криоглобулинемическим васкулитом наблюдается повышение сывороточной концентрации молекул адгезии (ICAM-1, E-селектин, VCAM-1). При этом высокий уровень последнего показателя коррелировал с периферической нейропатией, артериальной гипертензией и увеличением концентрации СРБ, а повышение E-селектина — с гипокомплементемией [G.Kaplanski et al., 1996]. Установлено, что увеличение концентрации рФНО-Р коррелирует с поражением почек, васкулитом, высоким уровнем СРБ и гипокомплементемией. Кроме того, выявлена корреляция между уровнем рФНО-Р и ICAM-1 [P.Cacoub et al., 1996].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

ЭСК наиболее часто встречается у женщин в возрасте около 50 лет. Клинические проявления этого заболевания представлены в таблице 16.2.

Наиболее частый признак заболевания — пальпируемая пурпура, локализующаяся на нижних конечностях, реже в области

Таблица 16.2

Клинические проявления у 297 больных с эссенциальной смешанной криоглобулинемией
(F.Invernizzi et al., 1983*; A.Tarantino et al., 1986; C.Ferry et al.,1991; P.Gorevic et al., 1996)

Признак	Частота (%, диапазон колебаний)
Женский пол	67 (61 — 75)
Слабость	83,5 (67 — 100)
Лимфаденопатия	16**
Пурпура	95 (88 — 100)
Язвы кожи	20 (10 — 30)**
Феномен Рейно	24,5 (10 — 35)
Артралгии	72,2 (51 — 90)
Полинейропатия	32,6 (2,5 — 69)
Поражение легких	<10**
Поражение почек	42 (8 — 54)
Поражение печени	73,3 (62 — 88)**
Синдром Шегрена	27 (14 — 40)
Спленомегалия	50**

Примечание. * — средний возраст больных 51 год (42—59 лет); ** — исследовались не у всех больных.

живота и ягодиц. Характерно развитие симметричных мигрирующих полиартралгий без утренней скованности, которые встречаются в проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых и коленных суставах, реже в голеностопных и локтевых. У большинства больных наблюдаются признаки полинейропатии, проявляющиеся парестезией и онемением нижних конечностей. У трети больных развивается феномен Рейно. Иногда эти изменения являются первыми признаками заболевания.

Частота обнаружения синдрома Шегрена при ЭСК колеблется от 14 до 40%. На поздних стадиях заболевания выявляются клинические признаки поражения почек. Как правило, наблюдается микрогематурия, протеинурия, нефротический синдром и артериальная гипертензия. Характерно частое поражение печени. Редко течение заболевания осложняется абдоминальными болями, легочными геморрагиями и инфарктом миокарда.

При смешанной криоглобулинемии, связанной с гепатитом С, встречаются разнообразные васкулитные кожные синдромы: пальпируемая пурпура, крапивница, сетчатое ливедо, РФ-позитивный лейкоцитокластический васкулит [P.Kalsberg et al.,1995; N.Dupin et al., 1995; M.Daud et al.,1995]. Отмечается также развитие гломерулонефрита [R.Johnson et al., 1994; C.Stehman-Breen et al., 1995] и множественного мононеврита [S.Khella et al., 1995]. Наряду с лейкоцитокластическим кожным васкулитом на фоне инфекции вирусом гепатита С описаны больные с воспалением сосудов внутренних органов, включая легкие [F.Roithinger et al., 1995] и кишечник [P.Marcellin et al., 1993; S.Gorg et al., 1995].

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Диагностическим признаком заболевания является наличие криоглобулинов в сыворотке крови. Часто встречается IgM РФ в высоком титре. Предполагается, что в состав криоглобулинов также входит IgG3 субкласс с активностью РФ, который принимает участие в поражении сосудов и почек. Как правило, у больных наблюдается снижение концентрации C1q, C4, C2 и CH50 при нормальной концентрации C3. Полагают, что эти изменения отражают холодовую активацию комплемента. Более чем в половине случаев обнаруживается АНФ. Часто у больных ЭСК в сыворотке и криопреципитате выявляются серологические маркеры вируса гепатита С, реже гепатита В.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Криоглобулинемию следует отличать от криофибриногенемии. Последняя связана с присутствием в плазме крови преципитирующего на холоде фибриногена. Криофибриногенемия может быть первичной и вторичной, связанной с опухолями, некрозом, острым или хроническим воспалением, аутоиммунными заболеваниями. Она часто встречается у больных IgA-нефропатией. В составе криопреципитирующего материала обнаруживаются полимерный IgA, IgA-РФ, IgA-антитела, реагирующие с фибронектином.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Основные принципы терапии больных с ЭСК представлены в таблице 16.3.

Таблица 16.3

Подходы к лечению эссенциальной смешанной криоглобулинемии
(A.Tivoni et al., 1995)

Подходы к лечению	Признак
НПВП	Артралгии
Низкие дозы ГК (0,1 — 0,3 мг/кг/сутки)	Пурпура
Диета с низким содержанием белка	Астения Артралгии Чувствительная нейропатия Синдром Шегрена Поражение печени
Высокие дозы ГК (0,5 — 1,5 мг/кг/сутки)	Гломерулонефрит
Цитотоксические препараты (хлорамбуцил, азатиоприн, ЦФ)	Синдром повышенной вязкости Системный васкулит
Плазмаферез	Синдром повышенной вязкости Быстропрогрессирующий гломерулонефрит Полинейропатия
ИФ-α (3 MU 3 раза в неделю)	Кожная пурпура Поражение печени Нефропатия(?) Полинейропатия(?)
Колхицин	Пурпура Артралгии
Циклоспорин А	Кожный васкулит Полинейропатия

Основным симптомом ЭСК является ортостатическая пурпура, усиливающаяся на холоде, в связи с этим больные должны избегать переохлаждения и пребывания на ногах в одной позе в течение длительного времени [P.Gorevic et al., 1980]. В ряде случаев эффективна диета с низким содержанием белка [M.Pietrogrande et al., 1986; C.Ferri et al., 1989; S. Bombardiery et al., 1992].

Нестероидные противовоспалительные препараты позволяют контролировать суставные симптомы. Однако у больных ЭСК они должны применяться с осторожностью из-за их гепатотоксической активности.

Основным методом лечения ЭСК является назначение ГК. Низкие их дозы обычно хорошо контролируют кожную пурпуру и артрит. Высокие дозы ГК (иногда в сочетании с цитостатиками) используются для лечения более тяжелых проявлений заболевания — поражения почек, полинейропатии и серозита. У некоторых больных особенно эффективна пульс-терапия ГК. Появились сообщения об определенной эффективности колхицина (1 мг/сутки) [F.Invernizzi et al., 1993; G.Monti et al., 1995] и ЦсА (2,5 мг/кг/сутки) [M.Ballare et al., 1995].

Широко используются экстракорпоральные методы очищения крови [S.Bombardiery et al., 1983; C.Ferri et al., 1986; L. Moriconi et al., 1989]. Плазмаферез, двойная фильтрация и криоаферез особенно показаны у больных с быстропрогрессирующим нефритом и тяжелыми проявлениями синдрома повышенной вязкости. На фоне проведения экстракорпоральных процедур наблюдается быстрая регрессия клинических проявлений заболевания, но после прекращения лечения в течение 7 — 10 дней развивается синдром «рикошета». В связи с этим процедуры плазмафереза необходимо синхронизировать с активной иммуносупрессивной терапией.

Изучается возможность использования рекомбинантного ИФ-α, который зарекомендовал себя как эффективный метод лечения гепатита, вызванного вирусами В и С [J.Hoofnagle et al., 1986; G.Davis et al., 1989; A.Di Bisceglia et al., 1989; C.Ferri et al., 1993; G.Ideo et al., 1995; S.Migliares & G.Tirri, 1995]. Полагают, что эффективность ИФ-α при ЭКВ связана с его антипролиферативным, противовирусным и иммуномодулирующим эффектами.

Установлено, что назначение ИФ-α приводит к снижению уровня сывороточных криоглобулинов и печеночных ферментов, а также выраженности кожной пурпуры. При этом наблюдается увеличение концентрации С4. Однако после завершения лечения отмечаются обострения заболевания [C.Mazzaro et al.,

1994; R.Misiani, et al.,1994; M.Casato et al., 1991]. По мнению P.Cresta и соавт. (1996), на фоне лечения ИФ-α отмечается четкая связь между исчезновением маркеров репликации вируса гепатита С и криоглобулинемией. Эти результаты свидетельствуют о том, что эффективность ИФ-α связана в первую очередь с противовирусным действием препарата.

По данным C.Ferri и соавт. (1993), лечение ИФ-α не оказывает влияния на полинейропатию. Ряд авторов при его применении отмечают улучшение функции почек [C.Ferri et al., 1993; R.Misiani et al., 1994; C.Mazzaro et al., 1994], в то время как другие не обнаружили такого эффекта [S.Migliaresi & G.Tirri, 1995].

Имеются данные как об эффективности назначения ИФ-α для купирования проявлений васкулита при ЭСК [S.Khella et al., 1995; C.Schirren et al., 1995; A.Shakil et al., 1994; C.Schirren et al.,1995], так и об ее отсутствии [A.Berenga et al., 1995; F.Roithenger et al., 1995; P.Marcelin et al., 1993].

Необходимо иметь в виду, что применение ИФ-α в ряде случаев приводит к обострению васкулита [P.Marcellin et al., 1993; R.Zimmermann et al., 1993; J.Harle et al., 1995] или даже индуцирует его [T.Reid et al., 1992; D.Pateron et al., 1996]. Назначение этого препарата также вызывает системные проявления, напоминающие таковые при аутоиммунных заболеваниях (табл. 16.4). Кроме того, требует дальнейшего изучения дозировка и длительность применения ИФ-α [C.Mazzaro et al., 1995].

Самой частой причиной смерти у больных ЭСК являются поражение печени и почек, болезни сердечно-сосудистой системы и лимфопролиферативные заболевания [G.Monti et al.,1995].

Таблица 16.4

Системные реакции и серологические нарушения, связанные с применением ИФ-α
(R.McMurray & K.Elbourne, 1997)

Серологические нарушения	АНФ Антитела к щитовидной железе
Системные проявления	Лихорадка/потливость Тошнота/рвота Алопеция Лейкопения/тромбоцитопения Волчаночно-подобный синдром Васкулит Аутоиммунный тиреоидит Миалгии/миопатия Депрессия Нарушение сна

Литература

Насонов Е.Л., Баранаускайте А.А., Соловьев С.К. Криоглобулинемия при ревматических заболеваниях // Клин.мед. — 1991. — N.6. — С.23 — 32.

Abel G., Zhang Q-X., Agnello V. Hepatitis C virus infection in type II mixed cryoglobulinemia // Arthr.Rheum. —1993. — Vol.36. — P.1341 — 1349.

Agnello V., Romain P.L. Mixed cryoglobulinemia second to hepatitis C virus infection // Rheum.Dis.Clin.North.Amer. — 1996. — Vol.22. — P.1 — 21.

Ballare M., Bobbio F., Poggi S. et al. A pilot study on the effectiveness of cyclosporin in mixed cryoglobulinemia // Clin.Exp. Rheumatol. — 1995. — Vol.13 (suppl.13). — S.201 — 203.

Bombardiery S., Ferri C. Low antigen content diet in the management of immunomediated disease // Ir.J.Med.Sci. — 1992. — Vol.28. — P.117 — 120.

Brouet J.-C., Clauvel J.-P., Danon F. et al. Biological and clinical significance of cryoglobulins // Amer.J.Med. — 1974. — Vol.57. — P.775 — 788.

Cacoub P., Fabiani F.L., Musset L. et al. Mixed cryoglobulinemia in hepatitis C virus // Amer.J.Med. — 1994. — Vol.96. — P.124 — 132.

Cacoub P., Farnarier C., Kaplanski G. et al. Increased soluble TNF alpha receptor type I and type II in the serum of patients with mixed cryoglobulinemia // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39. (suppl.). — S.147.

Cresta P., Cacoub P., Frangeul L. et al. Efficacy of interferon alpha in patients with cryoglobulinemia and hepatitis C virus. Predictive factors of response to treatment // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39 (suppl.). — S.147.

Dammacco F., Sansonno D., Cornacchiolo V. et al. Hepatitis C virus infection in mixed cryoglobulinemia: a striking association // Int.J.Clin.Lab.Res. — 1993. — Vol.23. — P.45 — 49.

Daud M.S., Gibson L.E., Daud S. et al. Chronic hepatitis C and skin disease: a review // Mayo Clin.Proc. — 1995. — Vol.70. — P.559 — 564.

Davis G.L., Balart L.A., Schiff E.R. et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa // N.Engl.J.Med. — 1989. — Vol.321. — P.1501 — 1506.

Di Bisceglie A.M., Cassianides C., Lisker-Melman M. et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // N.Engl.J.Med. — 1989. — Vol.321. — P.1506 — 1510.

Dupin N., Chosidow O., Lunel F. et al. Essential mixed cryoglobulinemia: a comparative study of dermatologic manifestations in patients infected or noinfected with hepatitis C virus // Acta Dermatol. — 1995. — Vol.131. — P.1124 — 1127.

Durand J.M., Kaplanski G., Richard M.A. et al. Cutaneous vasculitis in a patient infected with hepatitis C: detection of hepatitis C virus RNA in a skin by polymerase chain reaction // Br.J.Dermatol. — 1993. — Vol.128. — P.359 — 360.

Ferri C., Pietrogrande M., Cecchetti R. et al. Low-antigen-content diet in the treatment of mixed cryoglobulinemia patients // Amer.J.Med. — 1989. — Vol.87. — P.519 — 528.

Ferri C., La Civita L., Longombardo C., Zignego A.L. Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia // Br.J.Rheumatol. — 1993. — Vol.328. — P.1121 — 1122.

Ferri C., Marzo E., Longombardo C. et al. Interferon in mixed cryoglobulinemia: a randomized cross — over controlled trial // Blood 1993. — Vol.81. — P.1132 — 1136.

Fiorini G.F., Sinico R.A., Winearls C. et al. EBV infection in patients with type II essential MC // Clin.Immunol.Immunopathol. — 1988. — Vol.47. — P.262 — 292.

Galli M. Viruses and cryoglobulinemia // Clin.Exp.Rheumatol. — 1995. — Vol.13 (suppl.13). — S.63 — 70.

Gorg S., Niederstadt C., Klouche M. et al. Intestinal vasculitis and glomerulonephritis in hepatitis C-associated cryoglobulinemia // Immunitat.Infektion. — 1995. — Vol.23. — P.29 — 31.

Harie J.R., Disdier P., Pelletier J. et al. Dramatic worsening of hepatitis C virus-related cryoglobulinemia subsequent to treatment with interferon alfa // JAMA. — 1995. — Vol.274. — P.126.

Hoofnagle J.H., Mullen K.D., Joned D.B. et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon // N.Engl.J.Med. — 1986. — Vol.315. — P.1575 — 1578.

Ideo G., Bellobuono A., Mondazzi L. et al. Alpha interferon treatment in chronic hepatitis C // Clin.Exp.Rheumatol. — 1995. — Vol.13 (supppl.13). — S.167 — 173.
Inman R.D., Hodge M., Johnston M.E. et al. Arthritis, vasculitis and cryoglobulinemis associated with relapsing hepatitis A virus infection // Ann.Intern.Med. — 1986. — Vol.105. — P.700 — 703.
Invernizzi F., Monti G. Colchicine and mixed cryoglobulinemia // Arthr.Rheum. — 1993. — Vol.36. — P.722 — 723.
Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.37. — P.187 — 192.
Johnson R.J., Wilson R., Yamale H et al. Renal manifestations of chronic hepatitis C virus infection // Kidney Int. — 1994. — Vol.46. — P.1255 — 1263.
Kalsberg P.L., Lee W.M., Casey D.L. et al. Cutaneous vasculitis and rheumatoid factor positivity as presenting signs of hepatitis C virus induced mixed cryoglobulinemia // Arch.Dermatol. — 1995. — Vol.131. — P.1119 — 1123.
Kaplanski G., Cacoub P., Durand J.-M. et al. Elevated soluble adhesion molecules in the serum of patients with mixed cryoglobulinemia // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39 (suppl.). — S.148.
Khella S.L., Frost S., Herman G.A. et al. Hepatitis C infection, cryoglobulinemia and vasculitic neuropathy: treatment with interferon alpha: case report and literature review // Neurology. — 1995. — Vol.45. — P.407 — 411.
Levey M., Bjornsson B., Banner B. et al. Mixed cryoglobulinemia in chronic hepatitis C infection: a clinicopathological analysis of 10 cases and review of recent literature // Medicine. 1994. — Vol.73. — P.53 — 67.
Lospalluto J., Dorward B., Miller W.Jr., Ziff M. Cryoglobulinemia based on interaction between a gamma macroglobulin and 7S gammaglobulin // Amer.J.Med. — 1962. — Vol.32. — P.142 — 145.
Marcellin P., Descamps V., Martinot-Peignoux M. et al. Cryoglobulinemia with vasculitis associated with hepatitis C infection // Gastroenterology. — 1993. — Vol.104. — P.272 — 277.
Mazzaro C., Lacchin T., Moretti M. et al. Effects of two different alpha-interferon regimens on clinical and virological findings in mixed cryoglobulinemia // Clin.Exp. Rheumatol. 1995. — Vol.13 (suppl. 13). — S.181 — 185.
McMurray R.W., Elbourne K. Hepatitis C virus infection and autoimmunity // Semin. Arthritis Rheum. — 1997. — Vol.25. — P.689 — 701.
Meltzer M., Franklin E.C., Ekias K. et al. Cryoglobulinemia. A Clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity // Amer.J.Med. — 1966. — Vol.40. — P.837 — 856.
Migliaresi S., Tiri G. Interferon in the treatment of mixed cryoglobulinemia // Clin.Exp.Rheumatol. — 1996. — Vol.13 (suppl.13). — S.175 — 180.
Misiani R., Bellavita P., Fenili D. et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia // Ann.Intern.Med. — 1992. — Vol.117. — P.573 — 577.
Misiani R., Bellavita P., Fenili D. et al. Interferon alfa 2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C // N.Engl.J. Med. — 1994. — Vol.330. — P.751 — 756.
Monti G., Saccardo F., Pioltelli P. et al. The natural history of cryoglobulinemia: symptoms at onset and during follow-up. A report by the Italian group for study of cryoglobulinemias (GISC) // Clin.Exp. Rheumatol. — 1995. — Vol.13 (suppl. 13). — S.129 — 133.
Monti G., Saccardo F., Rinaldi G. et al. Colchicine in the treatment of mixed cryoglobulinemia // Clin.Exp.Rheumatol. — 1995. — Vol.13 (suppl. 13). — S.197 — 199.
Moriconi L., Ferri C., Puccini R. et al. Double filtration plasmapheresis in the treatment of cryoglobulinemic glomerulonephritis // Int.J.Artif.Organs. — 1983. — Vol.12. — P.83 — 86.
Navoni A., Masca M., Ferri C. et al. Guidelines for the management of essential mixed cryoglobulinemia // Clin.Exp.Rheumatol. — 1995. — Vol.13 (suppl.13). — S.191 — S.195.
Orastein M.H., Phelps R., Kerr L.D. et al. Correlation of liver and skin histopathology with serology in a patient with cutaneous vasculitis and hepatitis infection // South. Med.J. — 1994. — Vol.87. — P.1174 — 1177.
Pateron D., Fain O., Sehonnou J. et al. Severe necrotizing vasculitis in patients with hepatitis C virus infection treating by

interferon // Clin.Exp.Rheumatol. — 1996. — Vol.14. — P.79 — 81.

Perl A., Gorevic P.D., Condemi L.J. et al. Antibodies to retroviral proteins and reverse transciptaseactivity in patients with essential cryoglobulinemia // Arthr.Rheum. — 1991. — Vol.34. — P.1313.

Pietrogrande M., Cefallo A., Nicora F. et al. Dietic treatment of essential mixed cryoglobulinemia // La Ricerca Clin.Lab. — 1986. — Vol.16. — P.413 — 416.

Pioltelli P., Maldifassi P., Vacca A. et al. GISP protocol experience in the treatment of essential mixed cryoglobulinemia // Clin.Exp. Rheumatol. — 1995.Vol.13 (suppl.13). — S.187 — 190.

Realdi G., Alberti A., Rigoli A., Tremolada F. Immune-complexes and Australia antigen in cryoglobulinemic sera // Z.Immunitats forsch.Exp.Klin.Immunol. — 1974. — Vol.147. — P.114 — 126.

Reid T.J., Lombardo F.A., Redmond J. et al. Digital vasculitis associated with interferon therapy // Amer.J.Med. — 1992. — Vol. 92. — P.702 — 703.

Revenga A.F., Diaz D.R., Igiesias D.L. et al. Cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis virus infection: a report of eight cases // Acta Derm.Venerol. — 1995. — Vol.75. — P.234 — 236.

Roithinger F.X., Allinger S., Kirchgatterer A. et al. A lethal course of chronic hepatitis C, glomerulonephritis, and pulmonary vasculitis unresponsive to interferon treatment // Amer.J.Gastroenterol. — 1995. — Vol.90. — P.1006 — 1008.

Sansonno D., Cornacchiulo V., Iacobelli A.R. et al. Localization of hepatitis C in liver and scin tissue of chronic hepatitis C virus-infected patients with mixed cryjglobulinemia // Hepatology. — 1995. — Vol.21. — P.305 — 312.

Schakil A.O., Di Bisceglie A.M. Images in clinical medicine: vasculitis and cryoglobulinemia related to hepatitis // N.Engl.J.Med. — 1994. — Vol.331. — P.1624.

Schirren C.A., Zachoval R., Schirren C.G. et al. A role for chronic hepatitis C virus in patient with cutaneous vasculitis, cryoglobulinemia and chronic liver disease: effective therapy with interferon-alpha // Dig.Dis.Sci. — 1995. — Vol.40. — P.1221 — 1225.

Stehman-Breen C., Wilson R., Alpers C.E. et al. Hepatitis C associated glomerulonephritis // Curr.Opin.Nephrol. Hypertens. — 1995. — Vol.4. — P.287 — 294.

Zimmermann R., Konig V., Bauditz J., Hopf U. Interferon alfa in leukocytoclastic vasculitis, mixed cryoglobulinemia and chronic hepatitis // Lancet. — 1993. — Vol.341. — P.561 — 562.

ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ ТРОМБАНГИИТ (БОЛЕЗНЬ ВИНИВАРТЕРА—БЮРГЕРА)

А. А. Баранов, Н. П. Шилкин

Определение. Облитерирующий тромбангиит (ОТА) — хроническое воспалительное заболевание артерий среднего и мелкого калибра, вен, с преимущественным вовлечением дистальных отделов сосудов верхних и нижних конечностей, редко церебральных и висцеральных, и с последующим распространением патологического процесса на проксимальные зоны сосудистого русла [J.Olin, 1994].

Первое описание ОТА принадлежит F.Winiwarter (1879), который представил патоморфологические признаки заболевания, названного им «облитерирующий эндартериит». Позднее L.Buerger (1908), суммировав материалы клинических и гистологических исследований 11 больных с гангреной дистальных отделов нижних конечностей, выделил ОТА в отдельную нозологическую форму. Он предложил термин «облитерирующий тромбангиит», который был официально принят в 1955 году на Международной ангиологической комиссии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Четких эпидемиологических исследований распространенности ОТА в общей популяции не проводилось. По данным клиники Мейо (Рочестер, Миннесота, США), заболеваемость им с конца 50-х до середины 80-х годов неуклонно сни-

жалась. В 1986 году она находилась на уровне 12,6 случая на 100 тыс. больных, обратившихся в эту клинику [J.Lie, 1987;1989]. В Испании с 1982 по 1990 год был зарегистрирован 41 больной ОТА, что составило 11 случаев на 100 тыс. больных [C.Fernandez-Miranda et al., 1993]. Полагают, что это заболевание встречается у 2,6 — 6,7% больных с патологией сосудов нижних конечностей. ОТА чаще болеют лица, проживающие на Ближнем Востоке, в Юго-Восточной Азии, Японии, Восточной Европе и Южной Америке [T.Tanabe, 1994].

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Среди возможных этиологических причин ОТА обсуждается участие грибковой и риккетсиозной инфекций [M.Bartolo, 1980]. Однако «аллергия» к компонентам табака рассматривается в качестве одного из основных факторов, инициирующих это заболевание. Болезнь редко встречается у некурящих или отказавшихся от курения табака. Полагают, что наметившаяся за последнее время отчетливая тенденция к увеличению распространенности ОТА среди женщин может быть связана с повышением среди них числа курящих. Имеются данные о развитии клеточного и гуморального иммунного ответа на гликопротеиновый компонент табака у больных, страдающих ОТА, а также у злостных курильщиков [M.Papa et al., 1992].

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

Полагают, что генетическая предрасположенность к ОТА связана с носительством А9 и В5 антигенов ГКГ [G.McLoughlin et al., 1976]. В других работах подобной закономерности не прослеживается [J.Mills et al., 1987]. C.Fernandez-Miranda и соавт.(1993) при обследовании 23 испанцев с ОТА отметили более высокую частоту встречаемости среди них HLA B35 и B40.

ПАТОГЕНЕЗ

Данные N.Chaudhury и соавт.(1992) свидетельствуют о важной роли дисфункции эндотелия в развитии ОТА. Так, обнаружено увеличение уровня урокиназы, усиление высвобождения тканe-

вого активатора плазминогена и снижение его ингибитора [N.A. Chaudhury et al., 1992]. У 20% больных выявлено повышение концентрации ФВ:Аг [А.А.Баранов и соавт.,1993]. В развитии тромбоза при ОТА не исключается непосредственное повреждение сосудистой стенки разнообразными агентами — ЦИК, аутоантитела к коллагену I и III типов [R.Adar R et al., 1983]. При ОТА депозиты ИК выявлены в стенке артерий [Н.Е.Ярыгин и соавт.,1990]. Практически у всех больных обнаруживаются антитела к эластину [A.K.Horsch et al.,1985]. Однако уровень эластин-пептидов и активность эластазы сыворотки крови при ОТА ниже, чем у доноров [M.Bokareva et al.,1996].

Предполагается возможное участие эозинофилов и вырабатываемых ими белков в патогенезе заболевания. Установлено, что при ОТА гиперпродукция IgE наблюдается у 46% больных и встречается чаще, чем при других формах системных васкулитов, особенно артериите Такаясу [А.А.Баранов и соавт.,1991]. Описаны случаи развития ОТА на фоне гиперэозинофилии [G.T.Ferguson & G.Starkebaum, 1985]. На ранних стадиях процесса отмечено преобладание эозинофилов в составе воспалительного инфильтрата при биопсии височной артерии [J.T.Lie & C.J.Michet, 1988].

В плазме крови больных ОТА циркулируют лимфоциты, сенсибилизированные к компонентам сосудистой стенки (коллагену I, III, V типов, эластину, ламинину) [R.Adar et al., 1983; M.Hada et al.,1993]. Об активации клеточного звена иммунитета при данном заболевании свидетельствует увеличение у 20% больных концентрации неоптерина сыворотки крови [А.А.Баранов, 1998].

В ряде работ отмечается положительная корреляция между избыточной продукцией активных форм кислорода, уровнем ЦИК и воспалительной активностью ОТА [В.Л.Крылов, 1992; А.С.Полтырев и соавт., 1993; А.Г.Бородин,1994]. Установлено, что при этом заболевании повышенный синтез нейтрофилами реактивных форм кислорода связан с дисбалансом про- и антиоксидантных механизмов кислородзависимого метаболизма этих клеток [А.А.Макарушин, 1996].

Нарушение соотношения между различными типами простагландинов выявлено при некоторых васкулитах, в том числе при ОТА [Ю.Н.Прибытков и соавт.,1989]. При этом заболевании обнаружено преимущественное увеличение концентрации простагландина $F_{2\alpha}$ [А.С.Полтырев и соавт., 1993].

Отмечено также выраженное повышение гистамина и серотонина в плазме крови и дисбаланс ферментативных систем, синтезирующих и инактивирующих эти медиаторы воспаления [А.В.Аршинов,1992].

Большое значение в патогенезе ОТА имеют изменения реологических свойств крови. Наблюдается увеличение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, степень выраженности которой положительно коррелирует с активностью ОТА [Ю.А.Кузнецов, 1985; Н.П.Шилкина и соавт.,1986].

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

При ОТА, как и при других васкулитах, гистологические изменения в сосудах имеют определенную стадийность. В раннем периоде заболевания или во время его обострений отмечается поражение артерий среднего и мелкого калибра [Н.Е.Ярыгин и соавт.,1990]. В них выявляется мукоидное набухание адвентиции и интимы, которое нередко сочетается с плазматическим пропитыванием последней, без фибриноидного некроза стенки артерий. Наблюдается дистрофия и деструкция эндотелия в виде его набухания, вакуолизации, кариолизиса и десквамации. Воспалительные инфильтратры, состоящие из лимфоцитов и макрофагов, выявляются главным образом во внутренней оболочке, реже в наружной и еще реже в средней по ходу vasa vasorum. Все эти изменения характерны для продуктивных артериитов.

Вместе с тем у 20% больных наряду с продуктивными обнаруживаются и некротизирующие артерииты, сопровождающиеся фибриноидным некрозом стенки сосуда и инфильтрацией ее нейтрофилами. В дальнейшем очаги некроза замещаются грануляциями полиморфно-клеточного состава, иногда с примесью гигантских клеток.

Внутренняя и наружная эластические мембраны могут оставаться интактными, либо они расщепляются или подвергаются фрагментации. Деструкция мембран сопровождается усилением воспалительных и склеротических изменений в медии. Разрывы внутренней эластической мембраны способствуют прорастанию в интиму из средней оболочки vasa vasorum.

В это время одной из основных морфологических особенностей ОТА является наличие очаговой инфильтрации тромба нейтрофилами с формированием в нем микроабсцессов [J.T.Lie, 1990]. По мнению Н.Е.Ярыгина и соавт. (1990), у части больных ангиит протекает без тромбоза, а у других он с самого начала является ведущим процессом. Формирование тромбов преимущественно отмечается при деструктивно-инфильтративных и деструктивно-продуктивных артериитах. В дальнейшем в тромбе, как и в средней оболочке сосуда, наблюдается образование

гранулем, состоящих из многоядерных гигантских клеток, эпителиоидных клеток, мононуклеаров. По мере уменьшения экссудативных явлений происходит организация тромба, микроабсцессы в нем исчезают, но остается небольшое количество гигантских клеток.

В этот период наблюдается усиленное образование параартериальных сосудов и vasa vasorum [Н.Е.Ярыгин и соавт., 1980; 1990]. Отмечается увеличение их количества и расширение просвета. Формируются артерии замыкающего типа, параартериальные сосуды устанавливают связь vasa vasorum с сосудистыми каналами организованных тромбов. Эти процессы рассматриваются как приспособительные, способствующие притоку крови по коллатералям и через вновь сформированные сосудистые каналы в организованных тромбах.

В репаративной фазе воспаления в стенке артерий появляются клетки фибробластического ряда, наблюдается разрастание в интиме соединительной ткани, которая впоследствии становится рубцовой и подвергается гиалинозу.

Воспалительный процесс в артериях завершается фиброзным утолщением интимы, средней и наружной оболочек, реканализацией тромба [B.Hagen & S.Lohse,1984]. Эти изменения приводят к стенозу или полной облитерации сосуда. Последняя особенно часто встречается при деструктивно-инфильтративных и деструктивно-продуктивных артериитах. Редко наблюдается дилатация сосуда. В области бедренно-подколенного сегмента возможно формирование аневризм артерий.

Для ОТА характерно поражение вен. Отмечается отек и мукоидное набухание их стенок, дистрофия эндотелия, лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация адвентиции, а иногда — средней и внутренней оболочек сосуда [Н.Е.Ярыгин и соавт.,1990]. Встречается и тромбоз вен. В этих случаях среди клеток инфильтрата можно обнаружить лейкоциты. В исходе флебита развивается флебосклероз различной степени выраженности с сужением просвета вены.

В целом, по мнению Н.Е.Ярыгина и соавт.(1990), при ОТА артериит часто сочетается с продуктивным флебитом, а иногда и с тромбофлебитом. При этом воспалительный процесс в венах, равно как и в артериях, носит рецидивирующий характер.

Кроме того, во всех случаях, наряду с поражением мелких и средних артерий, вен, обнаруживаются микроваскулиты — артериолиты, капилляриты и венулиты. В патологический процесс вовлекаются сосуды параартериального и паравенозного русел, кожи, стромы мышц, эпиневрия, периневрия и эндоневрия нервных стволов, сосудистые каналы новых сосудов и канализован-

ных тромбов, vasa vasorum. Чаще они носят продуктивный, чем деструктивный, характер. В их исходе развивается микроангиосклероз с запустеванием соответствующих сосудов. Полагают, что ишемические проявления при ОТА связаны не только со стенозом артерий, но и с микроангиосклерозом, прежде всего с капилляросклерозом [Н.Е.Ярыгин и соавт., 1990].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Заболевание встречается преимущественно у мужчин молодого возраста (средний возраст больных около 30 лет), имеющих длительный стаж курения [J.W.Joyce,1990]. В 70-х годах женщины составляли не более 2,5% от всех больных ОТА. В последние два десятилетия отмечается отчетливая тенденция к увеличению числа случаев заболевания среди женщин [N. Dehaine-Bamberger et al., 1993; Y.Yorukoglu et al., 1993]. Клинические проявления болезни у них практически не отличаются от наблюдаемых у мужчин [J.Lie, 1987]. Полагают, что у женщин более часто встречаются вазомоторные, но реже трофические нарушения. У них также редко развивается критическая ишемия конечности, требующая ампутации.

Спектр основных клинических проявлений ОТА обусловлен патологическими изменениями, происходящими в артериях и венах, их характером, локализацией и степенью выраженности.

В клинической картине заболевания доминируют симптомы поражения артериального русла нижних конечностей. Основные патологические изменения у больных ОТА отмечаются со стороны сосудов бедренно-подколенного сегмента, артерий голени и стопы. На ранней стадии заболевания наиболее частыми жалобами являются чувство зябкости и онемения пальцев, жжение подошвы стоп, особенно во время ходьбы.

Несмотря на отчетливую пульсацию артерий нижних конечностей, почти у половины больных отмечается образование болезненных язв и некрозов кожных покровов дистальных отделов пальцев стоп, особенно возле ногтевого ложа и под ногтями, часто возникающих после минимальных травм [W.Giblin et al., 1989]. В большинстве случаев их развитие связано с имеющейся в это время функциональной несостоятельностью рецепторного аппарата сосудистой стенки артериального звена, проявляющейся неадекватным увеличением кровотока в ответ на физическую нагрузку и вазоспазмом.

Развитию язвенных дефектов кожи нередко предшествует

появление стойкого цианоза дистальных фаланг одного или нескольких пальцев стопы. Вокруг язв и некрозов отмечаются гиперемия и отек пальцев (рис.17.1). Нередко присоединяется вторичная инфекция. Характерны мучительные боли в пораженных отделах конечностей, усиливающиеся в покое, и особенно ночью. Язвы, некрозы и интенсивные боли в покое не всегда сочетаются с синдромом перемежающейся хромоты нижних конечностей. Данное явление определяется особенностью патологического процесса при ОТА, а именно дистальным типом поражения сосудов. В эту стадию заболевания на чувство усталости и тяжести в стопах предъявляют жалобы лишь 14% больных. Полагают, что в их основе лежит поражение мелких артерий стопы, кровоснабжающих скелетные мышцы.

Наблюдаются и общевоспалительные проявления. Артралгии встречаются у 20% больных, в то время как миалгии и повышение температуры тела имеют место лишь в 5% случаев [O.Neica et al., 1989]. X.Puechal и соавт. (1996) обнаружили поражение суставов у 11 из 107 больных, наблюдавшихся в период с 1975 по 1995 год. Наиболее часто имел место острый, транзиторный, мигрирующий неэрозивный моноартрит крупных суставов. У восьми человек артралгии предшествовали появлению клинических признаков ОТА. У двух больных наблюдалась HLA-B27 позитивная недифференцированная спондилоартропатия. Классический синдром Рейно при ОТА встречается редко (5 — 10%). Преобладает либо покраснение кожи, либо умеренно выраженный цианоз дистальных фаланг пальцев, которые оказываются холодными на ощупь.

По мере прогрессирования заболевания у 69% больных в течение нескольких недель или месяцев пропадает пульсация на артериях стопы или голени. В 26% случаев пульс не определяется на подколенной артерии и в 5% — на бедренной. При распространении воспалительного процесса на последние артерии перемежающиеся боли локализуются преимущественно в мышцах голеней.

При ОТА период между началом заболевания и развитием критических степеней стеноза или окклюзий артерий конечностей занимает относительно короткое время. Обычно его длительность не превышает полугода.

В развернутую стадию заболевания язвы или гангрена пальцев стоп встречаются более чем у 70% больных. В большинстве случаев они сопровождаются интенсивными ишемическими болями, не уменьшающимися в покое.

Имеется определенная зависимость между локализацией, распространенностью поражения сосудистого русла и развити-

ем критических степеней ишемии конечности. Так, при изолированной окклюзии сосудов бедренно-подколенного сегмента или голени, но при хорошем кровотоке по оставшимся артериям дистальная гангрена конечности развивается редко. Преобладают явления перемежающейся хромоты и цианоза стопы [S.Suzuki et al., 1983]. Напротив, у больных с окклюзией бедренной или подколенной артерий, но в сочетании с полной или частичной облитерацией просвета сосудов голени или стопы гангрена встречается в 62% случаев, в то время как перемежающаяся хромота и цианоз — только у 23 и 15% больных.

По данным S.Shionoya (1983), при поражении всех трех артерий голени язвы и некрозы пальцев стоп наблюдаются у 57% больных, в то время как при сохранении кровотока хотя бы по одному сосуду частота указанных осложнений составляет всего 7%. Подобная зависимость прослеживается и при локализации патологических изменений в сосудах стопы. Так, при окклюзии обеих главных артерий стопы даже при наличии коллатералей гангрена пальцев стопы осложняет течение ОТА в 66,7% случаев. При облитерации просвета только одного сосуда критическая степень ишемии встречается у 44,4% больных, а при отсутствии поражения артерий стопы частота развития гангрены составляет 25% [S.Suzuki et al., 1983]. При этом плохое прогностическое значение имеют штопорообразные коллатерали, продолжающиеся до тыла или подошвы стопы, выявляемые при артериографии. Полагают, что они отражают облитерацию основного артериального русла без его реканализации.

При ОТА распространение воспалительного процесса возможно на бедренные и подвздошные артерии. Сочетанное поражение проксимальных и дистальных отделов сосудистой системы встречается в 6,5 — 23% случаев и в половине из них носит двусторонний характер [S.Shionoya et al., 1978; B.Hagen & S.Lohse,1984]. Изменения в проксимальных сосудистых регионах, как правило, развиваются через 2—5 лет от момента начала болезни и появления первых симптомов патологии дистального артериального русла конечностей. В 90% случаев отмечается окклюзия поверхностной подвздошной артерии, почти всегда (92%) сочетающаяся с окклюзией общей бедренной артерии и ее наружной ветви. У 5% больных может также встречаться изолированное поражение бедренной артерии [B.Hagen & S.Lohse,1984].

Полагают, что воспалительный процесс распространяется со стороны дистальных отделов артерий на проксимальные [S.Shionoya et al., 1978; B.Hagen & S.Lohse,1984]. Однако не исключается, что поражение артериальных стволов подвздош-

но-бедренного сегмента начинается раньше, чем возникают изменения в нижележащих артериях. Так, при гистологическом исследовании проксимальных участков поверхностной подвздошной артерии в них наблюдались явления организации тромбоза, в то время как в дистальных ее отделах этот процесс только начинался. При ОТА описаны также случаи тромботической окклюзии нижней трети брюшного отдела аорты, сочетающиеся с поражением артерий бедра и голени.

По данным разных авторов, частота воспалительных изменений в артериях верхних конечностей при ОТА колеблется от 50 до 80% [S.Shionoya., 1983; J.W.Joyce,1990]. Сосуды как правой, так и левой руки поражаются практически одинаково часто (рис.17.2). Несколько чаще (56%) наблюдается стеноз или окклюзия локтевой, чем лучевой (32%), артерии. В литературе приводятся описания развития изолированного стеноза левой подключичной и подмышечной артерий у 26-летней женщины с ОТА [R.Ishimoto et al., 1993].

Одной из характерных особенностей ОТА является патология сосудистых систем двух и более конечностей. По данным S.Shionoya (1983), почти в 75% случаев поражаются артерии трех-четырех конечностей.

При ОТА достаточно редко встречаются эпизоды острых тромбозов крупных или средних магистральных артерий конечностей. Это, по-видимому, связано с особенностями патогенеза этого заболевания, а именно избирательным поражением дистального артериального русла и наличием в нем преимущественно продуктивного воспалительного процесса.

Поражение вен является одной из особенностей, формирующих нозологическое своеобразие ОТА. Поверхностные мигрирующие флебиты встречаются у 25 — 40% больных. По данным флебографии и морфологического исследования сосудов, поражение венозного русла при этом заболевании достигает 60%. Нередко явления флебита предшествуют возникновению стенозов или окклюзий артерий нижних конечностей. В 90% случаев флебиты нижних конечностей начинаются на тыльной поверхности стоп, на голени и постепенно распространяются на область подколенной ямки и бедро. Наблюдается покраснение, уплотнение кожи над веной и болезненность ее при пальпации. Часто флебит сочетается с тромбозом воспаленного отрезка сосуда. У 18% больных наблюдаются флебиты и тромбозы глубоких вен нижних конечностей, приводящие к развитию посттромботической болезни [B.Hagen & S.Lohse,1984].

Полагают, что при наличии мигрирующего флебита заболевание, как правило, носит тяжелый характер, с нередким вовле-

чением в патологический процесс сосудов внутренних органов. В одной трети случаев отмечается сочетание мигрирующих флебитов с патологией со стороны верхних конечностей. При ОТА описан случай развития тромбоза воротной вены.

Патология внутренних органов при ОТА проявляется инфарктами почек, обусловленными тромбозом почечных артерий. Одно из наиболее частых и тяжелых висцеральных проявлений заболевания — поражение коронарных артерий. При ОТА коронариит, как правило, возникает после патологии со стороны сосудов нижних конечностей. Воспалительные изменения в венечных артериях могут приводить к инфаркту миокарда, который часто развивается без предшествующей стенокардии. При этом заболевании наблюдаются случаи повторных инфарктов миокарда, приводящие к формированию аневризмы сердца и тромбозу левого желудочка [Г.А. Гольдберг и соавт., 1989].

К редким проявлениям ОТА относится поражение мезентериальных артерий, которое встречается у 5% больных [E.A.Wolf et al., 1972]. Оно проявляется интенсивными болями в животе, желудочно-кишечными кровотечениями, язвами, абсцессами и некрозами стенки тонкого или толстого кишечника. [C.Fernandez-Miranda et al., 1993]. В большинстве случаев в их основе лежит деструктивно-продуктивный васкулит мелких артерий и вен стенки кишечника [M.Ito et al., 1993; H.Raat et al., 1993]. Отмечаются также тромбозы, окклюзии верхней мезентериальной артерии, чревного ствола и его ветвей, а также портальной вены [M.Ito et al., 1993; R.Kemperzinski, 1993; S.Schellong et al., 1994].

Патологические изменения в мезентериальных артериях обычно возникают через некоторое время после появления у больных тяжелого поражения периферических артерий нижних или верхних конечностей. В 75% случаев они сочетаются с мигрирующим флебитом. E.Broide и соавт.(1993) приводят описание случая развития ОТА с ишемией тонкого кишечника, при котором воспаление артерий желудочно-кишечного тракта предшествовало патологии со стороны сосудов конечностей.

При ОТА могут поражаться ветви височной артерии [J.T.Lie & C.J.Michet, 1988; P.Rispoli et al., 1993]. Встречаются также повторные нарушения мозгового кровообращения в различных областях головного мозга и ишемический неврит зрительного нерва [P.Berlit et al., 1984; O.Neica et al., 1989]. Крайне редко наблюдаются явления орхита [K.Weingartner et al., 1994]. Отмечены случаи изолированного поражения семенного канатика [M.Kuwahara et al.,1993].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В начальных стадиях ОТА на ангиограммах артерий нижних и верхних конечностей выявляются множественные сегментарные стенозы сосудов. Имеют место также нерегулярность внутренней стенки сосуда, феномен «зыби», и явления вазоспазма, [B.Hagen & S.Lohse,1984]. В этот период в бедренно-подколенном сегменте наблюдаются симметричные изменения стенки артерий по типу «трахеи гуся».

В более поздние сроки заболевания наблюдаются множественные сегментарные окклюзии артерий с формированием обширной сети коллатералей [S.Suzuki et al., 1982]. В 80% случаев выявляются «прямые» коллатерали («признак Марторелли»), в виде кольца, соединяющего проксимальный и дистальный участки тромботически окклюзированного сосуда. Полагают, что этот феномен связан с открытием, дилатацией или образованием новых vasa vasorum. Другой тип коллатералей, часто встречающихся при ОТА, имеет штопорообразный вид, временами напоминающий корни дерева. В бедренной и подколенной артериях отмечается резкий обрыв кровотока по сосуду. Иногда встречается диффузное расширение бедренной артерии. Для дистальных отделов артериального русла нижних конечностей характерно постепенное сужение просвета артерии, заканчивающееся ее облитерацией [B.Hagen & S.Lohse,1984]. У 20% больных наблюдается образование артериовенозных шунтов

Полагают, что ангиография облегчает дифференциальную диагностику ОТА с атеросклерозом, а также выбор тактики и объем хирургического вмешательства. С этой целью необходимо проводить повторные исследования сосудов всех четырех конечностей [R.Welling, 1982]. В настоящее время с внедрением более современных технических подходов при ангиографии, а именно с применением низкоосмолярных контрастов, стало возможным определение патологии и мелких сосудов конечностей [I.Yamada et al., 1994]. Большое значение в диагностике ОТА имеет ультразвуковое дуплексное ангиосканирование.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Лабораторные изменения при ОТА неспецифичны. Редко отмечается ускорение СОЭ и лейкоцитоз. Напротив, повышение концентрации СРБ наблюдается у 61,5% больных и коррелирует с индексом клинической активности васкулита [A.A.Baranov et

al., 1997]. В 20% случаев обнаруживаются аКЛ, как правило, в низком титре [A.A.Baranov et al., 1994]. АНЦА при этом заболевании практически не встречаются [А.А.Баранов, 1998; S.M.Schellong et al., 1993].

ДИАГНОЗ

Основные признаки, на которых основывались клиницисты при диагностике ОТА, были предложены еще в 1960 году на Международной ангиологической конференции и в дальнейшем несколько дополнены и модифицированы [H.J.Leu et al., 1985; A.K.Hosch et al., 1985]. Они включают: начало заболевания у мужчин в возрасте до 40 лет, курение, боли в стопах в покое, дистальную гангрену/язвы верхних или нижних конечностей, симптомы перемежающейся хромоты нижних конечностей, миг-

Таблица 17.1

Классификационные критерии облитерирующего тромбангиита
(Н.П.Шилкина и соавт.,1994)

Критерий	Определение	Балл
1. Мужской пол	—	3
2. Возраст дебюта < 45 лет	Развитие симптомов болезни в возрасте < 45 лет	2
3. Курение	Курение не менее 20 сигарет в день в течение 10 лет и более	2
4. Снижение пульсации на тыльной артерии стопы	Снижение пульсации на одной или обеих тыльных артериях стоп	3
5. Перемежающаяся хромота нижних конечностей	Боли, слабость или дискомфорт мышц одной или обеих нижних конечностей	4
6. Трофические язвы	Вновь возникающие или рецидивирующие изъязвления кожи на нижних конечностях	2
7. Тромбофлебиты	Мигрирующие, вновь возникшие или рецидивирующие тромбофлебиты на конечностях, преимущественно нижних	2
8. Биопсия: деструктивно-продуктивный васкулит	Деструктивно-продуктивные или продуктивные тромбоваскулиты средних и мелких артерий и вен	3
9. Допплерографические изменения	Сужение или окклюзия дистальных артерий конечностей при допплерографическом исследовании	5

Примечание. Достоверный ОТА — сумма баллов 10 и более при подтверждении биопсией или допплерографией; вероятный — сумма баллов не менее 8 — 9.

рирующие флебиты, изменения со стороны артерий верхних конечностей, дистальный тип поражения артерий, характерные данные при артериографии (постепенное сужение просвета сосуда, коллатерали, тромбозы) и гистологическом исследовании (деструктивно-продуктивные и продуктивные тромбоваскулиты средних и мелких артерий и вен), отсутствие признаков других заболеваний (атеросклероз, диабет, эрготизм и др.).

В настоящее время предложены следующие классификационные критерии этого заболевания (табл.17.1).

Учитывая определенное сходство клинических признаков, предлагаемых для диагностики ОТА, с синдромами, встречающимися при атеросклеротическом поражении магистральных сосудов конечностей, необходимо подчеркнуть, что при перемежающейся хромоте даже у молодых мужчин необходимо гистологическое исследование биопсии кожно-мышечного лоскута, ангиография или допплерография сосудов.

Дифференциальный диагноз ОТА следует проводить с атеросклеротическим поражением сосудов нижних конечностей, вибрационной болезнью, антифосфолипидной васкулопатией, болезнью Дего (злокачественный атрофический пустулез), атероэмболией, нейрофиброматозом, УП, болезнью Кимуры (ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией).

ЛЕЧЕНИЕ

Несмотря на достаточно высокую продолжительность жизни больных ОТА, по сравнению с атеросклерозом, прогрессирование воспалительного процесса в артериях часто приводит к критической ишемии конечностей, заканчивающейся их ампутацией.

Так, у 38% больных, впервые поступивших в хирургические стационары, проводится ампутация конечностей. При этом в 47% случаев операции выполняются на голенях, у 10% — на нижней трети бедра, у 28% — на пальцах стоп и у 15% — на верхних конечностях [J.Nielubowicz et al.,1980].

Полагают, что самым эффективным способом предотвращения прогрессирования болезни является полный отказ от курения (активного или пассивного) [F.Correli, 1973]. У больных, которые отказались от курения, необходимость в ампутации конечностей возникает очень редко.

Имеются данные о высокой эффективности лечения ОТА синтетическими аналогами простациклина. Так, J.N.Fiessinger и M.Schafer (1990) применяли илопрост у больных ОТА с кри-

тической ишемией нижних конечностей. Авторы отметили хороший эффект при его ежедневных внутривенных инфузиях (доза препарата 2 нг/кг/мин в течение 6 часов, курс — три-четыре недели). Илопрост оказался более эффективным, чем аспирин (100 мг/сутки). По мнению H.Levesque и соавт.(1994), простациклин и его аналоги являются препаратами выбора для лечения больных ОТА.

Первые сообщения о применении для лечения ОТА простагландина E_1 относятся к началу 70-х годов нашего столетия. По данным S.Shionoya и соавт. (1980), при изолированном внутриартериальном введении этого препарата в течение 21 — 79 дней в 72% случаев отмечалось заживление язвенных дефектов кожи конечностей. Хороший эффект от лечения вазапростаном отметили и другие исследователи [А.В.Покровский, А.В.Чупин 1993; A.Pokrovsky et al.,1994].

Мы также назначали вазапростан (Schwarz Pharma) двум больным ОТА, имеющим постоянные ишемические боли, язвы и некрозы пальцев стоп. Препарат вводили внутривенно в дозе 40 мг/сутки в течение трех недель. На фоне его применения отмечалось значительное уменьшение выраженности болевого синдрома и уменьшение язвенных дефектов. Однако положительный эффект от лечения был недолгим и прекратился через 3 — 5 дней после отмены препарата, и только назначение пациентам пульс-терапии ЦФ и дексаметазоном привело к ремиссии заболевания. При ОТА введение вазапростана, по-видимому, необходимо сочетать с назначением ГК или ЦФ.

Другие методы консервативного лечения ОТА основаны на назначении дезагрегантов (аспирин 100 мг/сутки, пентоксифиллин 600 — 800 мг/сутки), прямых антикоагулянтов (гепарин, фраксипарин) и периферических вазодилататоров. Так, по мнению А.Н.Лужинского (1990), при этом заболевании коринфар в дозе 40 мг/сутки в течение 25 — 30 дней оказывает благоприятное воздействие на периферическую и центральную гемодинамику, особенно при наличии у больных коронарного синдрома, артериальной гипертензии или сердечной недостаточности. В ряде случаев, в основном при явлениях вазоспазма, в терапию ОТА включают антагонисты серотонина (перитол) [А.В.Аршинов,1992].

Вместе с тем при ОТА перечисленные выше препараты не всегда приводят к желаемым результатам. В ряде случаев они не являются альтернативой назначению цитотоксиков и ГК. Известно, что у части больных уже на первом году от момента начала болезни наблюдаются тяжелые изменения тканей нижних конечностей, обусловленные в основном поражением сосу-

дов микроциркуляторного русла. При этом у них не отмечается окклюзий основных артериальных стволов, кровоснабжающих бедро, голень, стопу. Через некоторое время воспалительный процесс затихает, но потом присоединяются поражения внутренних органов. У других больных в артериях стопы и голени наблюдается неуклонное прогрессирование деструктивно-продуктивных васкулитов с распространением их на проксимальные сосудистые зоны. Все это диктует необходимость более агрессивного лечения ОТА — с использованием иммуносупрессивных препаратов.

В этих случаях ряд авторов отдает предпочтение сочетанному применению преднизолона (15 — 20 мг/сутки) и азатиоприна (100 — 200 мг/сутки) [Н.Е.Ярыгин и соавт., 1980; Е.Н.Семенкова, 1988; J.Nielubowicz et al.,1980; A.Bollinger et al.,1983]. При такой тактике лечения временная стабилизация процесса наблюдалась у 63,6% больных [Е.Н.Семенкова, 1988].

По нашему мнению, в эту схему более предпочтительно включать ЦФ, вводимый внутривенно в виде пульс-терапии, чем азатиоприн. Так, имеются сообщения об эффективности комбинированной пульс-терапии ГК и ЦФ ОТА, резистентного к вазодилататорам [M.Alcala et al..,1995]. Применение в течение 6 — 9 месяцев повторных ежемесячных курсов пульс-терапии метилпреднизолоном (10 мг/кг/сутки) или дексаметазоном (2 мг/кг/сутки) и ЦФ (10 мг/кг/сутки), в сочетании с приемом аспирина или пентоксифиллина, позволяет достигнуть ремиссии у 54% больных и остановить прогрессирование воспалительного процесса еще в 32% случаев [А.А.Баранов и соавт.,1996].

Подходы к хирургическому лечению ОТА неоднозначны.

Реконструктивные операции при ОТА малоэффективны. Они обычно выполняются у 10 — 20% больных, но при этом часто отмечается облитерация или тромбирование шунта [S.Shionoya et al., 1980; B.Hagen & S.Lohse,1984; J.Mills et al.,1987].

По данным Y.Tada (1994), в 70 — 80 годах в Японии реконструктивные операции выполнялись не более чем 10% больных ОТА. Однако за последнее время была разработана новая техника проведения операции с наложением дистальных шунтов и минимальной травматизацией артерий, результаты использования которой для лечения этого заболевания обнадеживают. Так, T.Sasajima и соавт.(1994) 13 больным ОТА с множественными окклюзиями трех артерий голени выше лодыжек и критическими степенями ишемии стопы наложили обходные анастомозы, дистальная часть которых соединялась с артериями стопы. У 20% пациентов в раннем послеоперационном периоде отме-

чались тромбозы и воспаление анастомоза. Еще в 20% случаев впоследствии (через 3 месяца) была выявлена несостоятельность шунта. Последняя наблюдалась только у больных, продолжающих курить, в то время как у остальных пациентов, прекративших курение, шунты функционировали.

Достаточно сложную проблему при ОТА представляет лечение окклюзий крупных сосудов нижних конечностей, так как при этом заболевании поражение подвздошных и бедренных артерий часто сочетается с облитерацией дистального артериального русла. Кроме того, у 50% больных, которым была выполнена операция протезирования сосудов подвздошно-бедренного сегмента в сочетании с симпатэктомией, уже в течение первого года от момента ее проведения отмечалась окклюзия шунта, а у 75% она развилась через 2 — 3 года [S.Shionoya et al., 1978]. При этом не отмечалось значительного уменьшения симптомов регионарной гипоксии конечности.

В литературе описываются случаи успешного протезирования артерий кишечника у больных ОТА [R.F.Kempezinski et al.,1993; S.M.Schellong et al.,1994].

Часто хирурги при ОТА выполняют поясничную симпатэктомию. Полагают, что ее положительный эффект связан с увеличением кожного кровотока и уменьшением вазоспазма. Так, по данным S. Shionoya и соавт. (1980), у 41% больных, подвергнутых одно- или двусторонней поясничной симпатэктомии, в первые недели после нее отмечается улучшение состояния в виде уменьшения болей в покое и потепления конечностей. В этой группе пациентов только у 11% в дальнейшем потребовалось проведение ампутации пальцев ног.

В то же время ряд авторов указывает, что улучшение после симпатэктомии не носит стойкого характера и его продолжительность не превышает нескольких недель [B.Hagen & S.Lohse,1984; J.Mills et al.,1987]. По мнению A.Gordon и соавт.(1994), не имеется достаточно четких оснований рекомендовать ее выполнение при ишемических болях в конечности, язвах и гангрене у больных с ОТА. Полагают, что при этом заболевании симпатэктомия непосредственно не оказывает влияния на сущность патологического процесса, но является методом паллиативного лечения, в определенной мере стабилизирующего течение заболевания у больных, отказавшихся от курения [R.E.Welling,1982]. При несоблюдении последнего условия положительный эффект от ее проведения практически равен нулю.

При наличии у больных язв и некрозов кожи важное значение в терапии ОТА имеет местное применение лекарственных

препаратов (мази, кремы и др.). В этой связи целесообразно использовать крем аргосульфан (Jelfa), который по нашим данным, хорошо зарекомендовал себя для лечения трофических язв и некрозов кожи при воспалительных заболеваниях сосудов и посттромботической болезни глубоких вен нижних конечностей. Он обладает выраженным противовоспалительным и обезболивающим эффектом, способствует процессам репарации тканей. В некоторых случаях дополнительно к общему лечению показано назначение антибиотиков широкого спектра действия.

Выбор тактики ведения больных ОТА основывается на особенностях течения заболевания, распространенности поражения сосудистого русла и наличии патологии внутренних органов. Полагают, что в основном это заболевание следует лечить терапевтически, без хирургических вмешательств [F.Correli, 1973; B.Hagen & S.Lohse,1984]. Другие исследователи предпочитают выполнять симпатэктомии, реконструктивные операции и ампутации конечностей, без назначения цитотоксиков или ГК.

По нашему мнению, начинать лечение ОТА следует с консервативных мероприятий. При этом основной массе больных их применения бывает достаточно для достижения ремиссии заболевания. Следует отметить, что при ОТА назначение синтетических аналогов простациклина, препаратов простагландина E_1, периферических вазодилататоров и дезагрегантов не является альтернативой агрессивной терапии (иногда пульс-терапии) ЦФ и преднизолоном. Последняя особенно показана при быстропрогрессирующем течении болезни, поражении внутренних органов (кишечник, почки), крупных артерий и рецидивирующих поверхностных флебитах. Однако и она оказывается неэффективной, если у больного на момент ее назначения уже имеются множественные окклюзии всех артериальных стволов голени или стопы и гангрена конечности. В этих случаях имеются абсолютные показания для хирургического вмешательства с назначением впоследствии консервативного лечения ГК и дезагрегантами.

ПРОГНОЗ

Прогноз при ОТА, в отличие от атеросклероза, в целом благоприятный. Смертность больных не превышает таковую в общей популяции. По данным J.Mills и соавт.(1987), она составляет 3,8% в год. Смертельные исходы наиболее часто встречаются

при поражении кишечника, распространенном поражении сосудов верхних и нижних конечностей, при тромбоэмболии ветвей легочной артерии и инфекционных осложнениях заболевания. Однако без адекватного лечения у 70% больных в течение первых трех лет от начала заболевания приходится выполнять ампутации пальцев ног или рук [J.Nielubowicz et al., 1980; J.Mills et al., 1987]. Риск повторных эпизодов обострения гораздо выше у больных, не прекращающих курения.

Литература

Аршинов А.В. Медиаторы воспаления в патогенезе сосудистых поражений при ревматических заболеваниях: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. Ярославль, 1992.

Баранов А.А. Клинико-иммунные аспекты патологии сосудов при системных васкулитах и некоторых ревматических заболеваниях: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. Ярославль, 1998.

Баранов А.А., Шилкина Н.П., Бородин А.Г., Прокопенко А.В. 6-метилпреднизолон и циклофосфан в пульс-терапии системных васкулитов // III Российский нац. конгресс «Человек и лекарство»: Тез.докл. М., 1996. С.73.

Баранов А.А., Шилкина Н.П., Масенко В.П. и др. Гиперпродукция иммуноглобулина Е при облитерирующих заболеваниях периферических артерий // Клин. мед. — 1991. — N.4. — С.45 — 48.

Баранов А.А., Шилкина Н.П., Насонов Е.Л. и др. Антиген фактора Виллебранда при системных васкулитах // Тер. арх. — 1993. — N.5. — С.15 — 19.

Бородин А.Г. Модуляция функциональной активности нейтрофилов при некоторых ревматических заболеваниях: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. Ярославль, 1994.

Гольдберг Г.А., Баранова М.Н., Пружанский И.А. Инфаркт миокарда при облитерирующем тромбангиите // Клин.мед. — 1989. — N.7. — С.119 — 120.

Крылов В.Л. Функциональное состояние нейтрофилов у больных системной красной волчанкой и системными васкулитами: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. Ярославль, 1992.

Кузнецов Ю.А. Реологические изменения крови и диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) при системных васкулитах // Тер.арх. — 1985. — N8. — С.139 — 143.

Лужинский А.Н. Коррекция нарушений периферической гемодинамики у больных системными васкулитами и системной красной волчанкой: Автореф. дис. ... канд.мед. наук. Ярославль, 1990.

Макарушин А.А. Состояние функций кислородзависимого и кислороднезависимого метаболизма нейтрофилов у больных с системной красной волчанкой и системными васкулитами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ярославль, 1996.

Покровский А.В., Чупин А.В. Опыт применения вазапростана у больных с критической ишемией нижних конечностей // Клин.фармакол. и тер. — 1993. — N.4. — С.52.

Полтырев А.С. Клинико-патогенетические аспекты васкулитов у больных некоторыми ревматическими заболеваниями: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. Ярославль, 1993.

Прибытков Ю.Н., Полтырев А.С., Шилкина Н.П. Простагландины в патогенезе сосудистых поражений у больных ревматическими заболеваниями // Ревматология. — 1989. — N.3. — С.7 — 11.

Семенкова Е.Н. Системные васкулиты. М., 1988.

Шилкина Н.П., Кузнецов Ю.А., Лужинский А.Н. Некоторые аспекты патогенеза системных васкулитов // Тер.арх. — 1986. — N.7. — С.62-68.

Шилкина Н.П., Полтырев А.С., Кауфман Е.В. и др. Классификационные критерии системных васкулитов // Клин. мед. — 1994. — N.3. — С.21 — 26.

Ярыгин Н.Е., Насонова В.А., Потехи-

на Р.Н. Системные аллергические васкулиты. М., 1980.

Ярыгин Н.Е., Шилкина Н.П., Романов В.А., Лилеева М.А. Морфологические критерии облитерирующего тромбангиита и атеросклероза сосудов нижних конечностей // Тер.арх. — 1990. — N.10. — С.122 — 125.

Adar R., Papa M.Z., Halpern Z. et al. Cellular sensitivity to collagen in thromboangiitis obliterans // N.Engl.J. Med. — 1983. — Vol.308. — P.1113 — 1116.

Baranov A.A., Shilkina N.P., Nassonov E.L., Kovalev V.U. Anticardioli pin antibodies in the patients with systemic vasculitis // Clin.Rheumatol. — 1994. — Vol.13. — P.385.

Baranov A.A., Shilkina N.P., Nassonov E.L. et al. C-reactive protein in tromboangiitis obliterans // X EULAR Symposium, Vienna, Austria, 1997. P.404.

Bartolo M., Rulli F., Raffi S. Buerger's disease: Is it a rickettsiosis // Angiology. — 1980. — Vol.31. — P.660 — 665.

Berlit P., Kessler C., Reuther K., Krause K.-H. New aspects of thromboangiitis obliterans (von Winiwarter — Buerger's disease) // Eur.Neurol. — 1984. — Vol.23. — P.394 — 399.

Biller J., Asconape J., Challa V.R. et al. A case for cerebral thromboangiitis obliterans // Stroke. — 1981. — Vol.12. — P.686 — 689.

Bokareva M.I., Baranov A., Nassonov E., Robert L. Elastin degradation in systemic vasculitis // Path.Biol. — 1996. — Vol.44. — P.254-258.

Bollinger A., Piquerez M.J. Buerger disease: current diagnostic and therapeutic concepts // Ann.Med.Intern. — 1983. — Vol.134. — P.436 — 440.

Buerger L. Thrombo-angiitis obliterans: a study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene // Amer.J.Med.Sci. — 1908. — Vol.136. — P.567 — 580.

Chaudhury N.A., Piatraszek M.H., Hachiya T. et al. Plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor 1 before and after venous occlusion of the upper limb and thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) // Thromb.Res. — 1992. — Vol.6. — P.321—329.

Correli F. Buerger's disease: A cigarette smoker's disease may always be cured by medical therapy alone. Uselessness of operative treatment // J.Cardiovasc.Surg. — 1973. — Vol.14. — P.28 — 36.

Dehaine—Bamberger N., Amar.R., Touboul C. et al. Maladie de Buerger, aspects cliniques et pronostiques. 83 observations // Presse. Med. — 1993. — Vol.22. — P.945 — 948.

Ferguson G.T., Starkebaum G. Thromboangiitis obliterans associated with idiopathic hypereosinophilia // Arch.Intern. Med. — 1985. — Vol.145. — P.1726 — 1728.

Fernandez—Miranda C., Rubio R., Vicario J.L. et al. Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger). Estudio de 41 casos // Med.Clin.Barc.—1993. — Vol.101. — P.321 — 326.

Fiessinger J.N., Schafer M. Trial of iloprost versus aspirin for critical limb ishaemia of thromboangiitis obliterans // Lancet. — 1990. — Vol.335. — P.555 — 557.

Giblin W., James W.D., Benson P.M. Buerger's disease // Intern.J.Dermatol. — 1989. — Vol.28. — P.638 — 642.

Gordon A., Zechmeister K., Collin J. The role of sympathectomy in current surgical practice // Eur.J.Vasc.Surg. — 1994. — Vol.8. — P.129 — 137.

Hada M., Sakihama T., Kamiya K et al. Cellular and humoral immune responses to vascular components in thromboangiitis obliterans // Angiology. — 1993. — Vol.44. — P.533 — 540.

Hagen B., Lohse S. Clinical and radiologic aspects of Buerger's disease // Cardiovasc. Intervent.Radiol. — 1984. — Vol.7. — P.283 — 293.

Horsch A.K., Horsch S., Morl H. Beitrag zur diagnose der thromboangiitis obliterans (morbus v.Winivarter — Buerger) durch den nachweis von antielastinantikorpen // Vasa. — 1985. — Bd.14. — S.1 — 5.

Ito M., Nihei Z., Ichikawa W., Mishima Y. Intestinal ischemia resulting from Buerger's disease: a report of a case // Surg.Today. — 1993. — Vol.23. — P.988 — 992.

Joyce J.W. Buerger's disease (Thrombo angiitis obliterans) // Rheum.Dis.Clin.North. Amer. — 1990. — Vol.16. — P.463 — 470.

Kempezinski R.F., Clark S.M., Blebea J. et al. Intersitinal ischemia secondary to thromboangiitis obliterans // Ann.Vasc. Sugr. — 1993. — Vol.7. — P.354 — 358.

Levesque H., Cailleux N., Courtois H. Peptides vasoactifs d'origine endotheliale. Perspectives therapeutiques // Press. Med. — 1994. — Vol.23. — P.1172 — 1177.

Lie J.T. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in women // Medicine. — 1987. — Vol.65. — P.65 — 72.
Lie J.T. The rise and fall of resurgence of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) // Acta.Pathol.Jpn. — 1989. — Vol.39. — P.153.
Lie J.T. Diagnostic histopathology of major systemic and pulmonary vasculitic syndromes // Rheum.Dis.Clin.North.Amer. — 1990. — Vol.16. — P.269 — 292.
Lie J.T., Michet C.J. Thromboangiitis obliterans with eosinophilia (Buerger's disease) of the temporal arteries // Hum. Pathol. — 1988. — Vol.19. — P.598 — 602.
Mills J., Taylor L.M., Porter J.M. Buerger's disease in the modern era // Amer.J.Surg. — 1987. — Vol.154. — P.123 — 129.
Nielubowicz J., Rosnowski A., Pruszynski B. et al. Natural history of Buerger's disease // J.Cardiovas.Sugr. — 1980. — Vol.21. — P.529 — 540.
Olin J.W. Thromboangiitis obliterans // Curr.Opin.Rheumatol. — 1994. — Vol.6. — P.44 — 49.
Papa M., Bass A., Adar R. et al. Autoimmune mechanisms in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): the role of tobacco antigen and the major histocompatibility complex // Surgery. — 1992. — Vol.111. — P.527 — 531.
Pokrovsky A., Dan V., Chupin A. Complex treatment of the patients with obliterating thromboangiitis // Intern.Angyol. — 1994. — Vol.13. — Suppl.1. — P.32.
Puechal X., Fiessinger J.N., Menkes C.J. Rheumatic disease in patients with thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39 (suppl.). — S.200.
Raat H., Stockx L., Broeckaert L. et al. Mesenteric involvement of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in wonan // J.Belge.Radiol. — 1993. — Vol.76. — P.245 — 246.
Rispoli P., Castagno P.L., Raso A.M., Muncinelli M. Malattia di Buerger. Descripzionmedi un caso inusualeper sedee manifestazioni cliniche // Minerva.Cardioangiol. — 1993. — Vol.41. — P.331 — 334.
Sasajima T., Kubo Y., Izumi Y. et al. Plantar or dorsalis pedis artery bypass in Bureger's disease // Ann.Vasc.Surg. — 1994. — Vol.8. — P.248 — 257.
Schellong S.M., Bernhards J., Ensslen F. et al. Intestinal type of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) // J.Int. Med. — 1994. — Vol.235. — P.69 — 73.
Schellong S.M., Rautmann A., Gross W.L., Alexander K. No ANCA in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) // Adv.Exp.Med.Biol. — 1993. — Vol. 336. — P.327 — 330.
Shionoya S. Surgical treatment of Buerger's disease? // J.Cardiovasc.Surg. — 1980. — Vol.21. — P.77 — 84.
Shionoya S. What is Buerger's disease? // World.J.Surg. — 1983. — Vol.7. — P.544 — 551.
Shionoya S., Ban I., Nakata Y. et al. Involvement of the iliac artery in Buerger's disease. Pathogenesis and arterial reconstruction // J.Cardiovas.Surg. — 1978. — Vol.19. — P.69—76.
Suzuki S., Mine H., Umehara I. et al. Buerger's disease (thromboangiitis obliterans): an analysis of the arteriograms of 119 cases // Clin.Radiol. — 1982. — Vol.33. — P.235 — 240.
Tada Y. Surgical treatment of intractable vasculitis syndromes with special reference to Buerger disease, Takayasu arteritis, and so-called inflammatory abdominal aortic aneurysm // Nippon.Rinsho. — 1994. — Vol.52. — P.2191 — 2202.
Weingartner K., Gerharz E.W., Kohl U. et al. Fokale nekrotisierende vasculitis des hodens.Testikulare manifestationen immunologischer erkrankungen in der differentialdiagnostik des hodentumors // Urologe. — 1994. — Vol. 33. — P.320 — 324.
Welling R.E. Buerger's disease revisited // Angiology. — 1982. — Vol.33. — P.239 — 250.
Winiwarter F. Uber eine eigentumliche form von endarteriitis und endophlebitis mit gangran des fubes // Arch.Klin.Chir. — 1879. — Vol.23. — P.202 — 226.
Wolf E.A., Sumner D.S., Strandness D.E. Disease of the mesenteric circulation in patients with thromboangiitis obliterans // Vasc. Surg. — 1972. — Vol.6. — P.218 — 223.
Yamada I., Himedo Y., Suzuki S. Angiography in vasculitis // Nippon.Rinsho. — 1994. — Vol.52. — P.2041 — 2046.
Yorukoglu Y., Ilgit E., Zengin M. et al. Thromoboangiitis obliterans (Buerger's disease) in women (a reevaluation) // Angiology. — 1993. — Vol.44. — P.527 — 532.

КОЖНЫЕ АНГИИТЫ (ВАСКУЛИТЫ)

О. Л. Иванов

Проблема сосудистой патологии является одной из наиболее актуальных в современной теоретической и практической медицине, в том числе и дерматологии. Актуальность этой проблемы обусловливается неуклонным ростом сосудистых заболеваний, их тяжелым, зачастую инвалидизирующим течением, недостаточной разработанностью методов борьбы с этой патологией.

О росте сосудистых заболеваний кожи довольно ярко свидетельствует статистика стационара клиники кожных болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова — одного из ведущих учреждений дерматологического профиля. В начале 60-х годов больные различными формами сосудистых заболеваний кожи в стационаре клиники исчислялись буквально единицами за год, в то время как в последнее десятилетие ежегодно через него проходило уже до 100 больных ангиитами.

Группа воспалительных сосудистых поражений кожи в настоящее время чаще всего обозначается термином «васкулиты кожи». Меньшее распространение пока имеет термин «ангииты кожи». Мы даем следующее определение понятия «ангииты (васкулиты) кожи» — это группа дерматозов, в которой первоначальным и ведущим звеном клинической и патоморфологической симптоматики является неспецифическое воспаление стенок дермальных и гиподермальных кровеносных сосудов разного калибра.

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ

Изучение любого заболевания обычно начинается с описания клинической картины, в связи с чем клиническая сторона любой нозологии имеет наиболее длительный период исследования. Это полностью относится и к ангиитам кожи, история клинического изучения которых насчитывает почти два столетия.

Хронологически первой из группы кожных ангиитов, видимо, была описана острая узловатая эритема [Willan, 1798]. С конца XIX века углубленному клиническому изучению дерматозов стало сопутствовать тщательное исследование их патогистологической структуры. В частности, патоморфологию острой узловатой эритемы впервые описал Herba в 1876 году. Таким образом, история изучения кожных ангиитов началась с их глубоких (гиподермальных) форм. В 1898 году Audry выделил хроническую форму узловатой эритемы, существование которой впоследствии подтвердили Galloway (1899), Whitfield (1901), Pick (1904) и др.

Следующей важной вехой клинического изучения проблемы можно считать описание Schoenlein в 1832 году так называемой ревматической пурпуры — основной системной формы геморрагического васкулита. С этого периода началось изучение поверхностных (в первую очередь геморрагических) форм воспалительных сосудистых поражений кожи. В 1868 году Henoch выделил абдоминальную форму пурпуры, а в 1887 году он же описал самую тяжелую форму заболевания — так называемую молниеносную пурпуру. Уже в этот период началось формирование клинических критериев сосудистого воспалительного поражения кожи. Schoenlein, в частности, обращал внимание на типичность для заболевания отечных эритематозных пятен, трансформирующихся в геморрагические волдыри, располагающиеся преимущественно на нижних конечностях. Henoch отметил в тяжелых случаях склонность высыпаний к некрозу.

Особое значение в истории клинического изучения ангиитов имело описание в 1866 году Kussmaul и Maier классической формы УП. Именно с этим событием иногда связывают рождение проблемы аллергических васкулитов вообще и васкулитов кожи в частности. Вплоть до последнего времени многочисленные формы кожных ангиитов рассматривались как разнообразные проявления УП (в основном его доброкачественной формы). Если при классическом варианте Kussmaul и Maier отмечали со стороны кожи только плотные подкожные узелки по ходу сосудов, то впоследствии при кожной форме УП, выделенной Lindberg в 1931 — 1932 гг., были описаны эритематозные и

геморрагические пятна различной величины, ветвистое и сетчатое ливедо, везикулобуллезные и уртикарные высыпания, узлы, некротически-язвенные поражения, папулонекротические и другие элементы [Я.Ф.Жорно, 1940; В.В.Кулага, 1963; О.К.Шапошников и Н.В.Деменкова, 1974; Alkwicz, 1933; Slinger, 1951; Winkelmann & Montgomery, 1960; Jablonska & Chorzelski, 1962; Bradford et al.,1962]. В значительной степени этому явлению способствовала общность патогистологической структуры описанных изменений, которая сводилась к более или менее выраженному острому воспалительному поражению сосудистых стенок, вплоть до их фибриноидного некроза, считающегося патогномоничным для УП. Исходя из данной особенности, американский морфолог Zeek в 1952 — 1953 гг. предложила для обозначения УП и близких к нему форм васкулитов использовать патоморфологический термин «некротизирующий ангиит». Этот термин получил широкое распространение как среди патологоанатомов, так и среди клиницистов многих стран. Им стали обозначать и кожную форму УП, а также многие варианты поверхностного аллергического васкулита кожи [Winkelmann & Ditto, 1964; Gilliam & Smiley, 1976, и др.].

Изучение клиники и патогистологии кожных ангиитов на отмеченном этапе шло в едином русле с изучением клинических и морфологических особенностей различных форм системных аллергических васкулитов. Большой вклад в разработку этой проблемы внесли российские интернисты и патоморфологи Е.М.Тареев (1926; 1965; 1974), В.А.Насонова (1959), З.А.Данилина (1960), Н.А.Куршаков (1962), А.И.Струков (1963), М.И.Теодори (1968), О.М.Виноградова и Е.Н.Семенкова (1969), Н.Е.Ярыгин и К.А.Горнак (1970), И.Е.Тареева и В.И.Ленчик (1972) и др. В.А.Насонова (1959) в противовес классической острой форме пурпуры Шенлейна — Геноха выделила хронический вариант системного геморрагического васкулита, встречающийся все более часто и поэтому имеющий особое практическое значение, в том числе и в дерматологии.

В 1930 — 1940-х годах четко наметилась тенденция к углубленному клиническому и патоморфологическому изучению преимущественно кожных и чисто кожных форм ангиитов. Основополагающую роль в этом плане сыграли работы Gougerot, опубликованные в 1914 — 1951 гг. Фактически Gougerot в 1933 году первым обособил поверхностный острый аллергический кожный васкулит, описав у взрослых преимущественно на нижних конечностях полиморфные высыпания в виде отечных эритематозных пятен, пурпуры и дермогиподермальных узелков, сопровождавшиеся умеренной лихорадкой и артралгиями и

склонные к спонтанному регрессу. Впоследствии Bureau и Barrier (1946) предложили для этой нозологии название «трехсимптомный синдром Гужеро», которое на длительный период стало основным обозначением поверхностных кожных ангиитов. Рамки синдрома в последующие годы были существенно расширены как самим Gougerot, так и работавшим вместе с ним Duperrat, сосредоточившим основное внимание на патогистологии этого заболевания. Gougerot и Duperrat описали случаи неполного «трехсимптомного синдрома», когда отсутствовали те или иные его элементы («бисимптом»), а также случаи с более разнообразными высыпаниями, включавшими пузыри и/или некроз (так называемый «тетрасимптом» и «пентасимптом»). После серии совместных работ этих авторов в литературе за проявлениями «три-, тетра- и пентасимптома» утвердилось название «синдром Гужеро — Дюперра». Разновидность с преобладанием узелковых или мелкоузелковых элементов называли также кожными нодулярными аллергидами Гужеро. В то же время продолжали сохраняться как отдельные нозологии выделенные ранее более редкие клинические формы кожных ангиитов, в частности узелковый некротический дерматит, описанный Werther в 1910 году и впоследствии изучавшийся Duemling (1930;1936), клинические особенности которого довольно легко вытекают из его сравнительно удачного названия (воспалительные узелки с некрозами).

Параллельно работам французских дерматологов появлялись описания различных вариантов кожного васкулита и в других странах, причем сходные, и даже идентичные, клинические формы нередко описывались под разными названиями, что породило большую терминологическую путаницу, резко осложнявшую молодым врачам знакомство с этой группой дерматозов. Вносило свою лепту в терминологический хаос и развивавшееся патогистологическое изучение кожных васкулитов, добавлявшее в обозначение некоторых форм специфические определения. Так, в 1945 году швейцарский дерматолог Miescher описал «геморрагический лейкоцитокластический микробид», проявлявшийся отечными эритематозными и геморрагическими пятнами на конечностях после обострения тонзиллярной инфекции и фактически идентичный пурпуре Шенлейна — Геноха и «бисимптому» Гужеро — Дюперра. Особенность заключалась лишь в подмеченной Miescher резко выраженной лейкоцитоклазии — распаде ядер нейтрофилов, инфильтрировавших сосудистые стенки в очаге поражения. Впоследствии явления лейкоцитоклазии (вплоть до пылевидного распада ядер лейкоцитов) были обнаружены и при других кожных ангиитах преиму-

щественно острого течения, что послужило основанием к постепенному вытеснению в ряде стран обозначений: «синдром Гужеро — Дюперра», «нодулярные аллергиды Гужеро» и даже «некротизирующий васкулит (ангиит)» — патоморфологическим термином «лейкоцитокластический васкулит», все более укрепляющимся в зарубежных дерматологических клиниках [Sams, Thorn, Small, McIntosh, Standford, 1976, и др.].

В 1948 году Ruiter и Brandsma предприняли попытку устранить терминологический разнобой в группе кожных ангиитов, для чего предложили при поверхностном аллергическом васкулите, который они сочли целесообразным назвать кожным артериолитом, различать лишь 4 клинических типа высыпаний: геморрагический, папулонекротический, полиморфно-нодулярный и неклассифицируемый (с различными воспалительными пятнистыми элементами). В последующие годы (1951 — 1964) Ruiter продолжал пропагандировать и совершенствовать свою весьма рациональную концепцию, однако, несмотря на все его усилия, предложенная им простая и удобная терминология была воспринята дерматологическим миром не как замена многочисленных существовавших в то время названий дермальных ангиитов, а как дополнение к ним (!), что еще более усилило терминологическую путаницу, усугубив ее «новой» нозологией — «артериолитом Рюитера».

Расширение возможностей всестороннего лабораторного обследования больных кожными ангиитами также в некоторой степени способствовало выделению новых вариантов этой патологии, идентифицировать которые, естественно, было невозможно без проведения соответствующего лабораторного теста. Ярким примером в этом отношении может служить «гипокомплементемический васкулит», описанный McDuffie и соавт. в 1973 году. Клинически он характеризуется рецидивирующими эритематозно-уртикарными высыпаниями и артритом, что соответствует уртикарному васкулиту (уртикарному типу полиморфного дермального ангиита, по нашей классификации), возможно осложняющему РА. Патоморфологически — это типичный «лейкоцитокластический васкулит». При иммунологическом обследовании выявлено резкое снижение уровня комплемента в сыворотке крови (что, кстати, характерно для многих ангиитов и, видимо, малоспецифично для какой-то одной формы). И вот на основании лишь одного, сугубо относительного лабораторного отличия был выделен «новый» васкулит. Подобные случаи не единичны.

Тем не менее со временем все же сформировалась тенденция к идентификации и интеграции сходных нозологических

форм дермальных ангиитов, причем особый вклад в это направление внесли российские дерматологи [О.К.Шапошников, Ю.А.Ашмарин, В.В.Кулага, Е.В.Вербенко и Т.Б.Прозоровская, В.А.Рахманов и О.Л.Иванов и др.]. В настоящее время все чаще расцениваются как синонимы пурпура при геморрагическом васкулите и геморрагический тип артериолита Рюитера, лейкоцитокластический микробид Мишера — Шторка и упомянутый тип артериолита, узелковый некротический дерматит Вертера — Дюмлинга и папулонекротический вариант артериолита Рюитера, синдром Гужеро — Дюперра и полиморфно-нодулярный тип артериолита. Проявление синдрома Гужеро — Дюперра и артериолита Рюитера в последнее время объединяют под общим названием «болезнь Гужеро — Рюитера». Коснулось это рациональное направление и глубоких ангиитов кожи, в частности мигрирующей узловатой эритемы, выделенной Bavferstadt в 1951 году, и подострого мигрирующего гиподермита, описанного Vilanova и Pinol Aguade в 1956 году. В немалой степени этой интеграции способствует сравнительное патологическое изучение сходных форм ангиитов, обычно констатирующее их полную или почти полную идентичность.

Изучение клиники и патоморфологии глубоких (гиподермальных) ангиитов также шло нелегким путем. Большие трудности были связаны с отделением неспецифических узловатых ангиитов от глубоких туберкулезных поражений, в первую очередь от индуративной эритемы Базена. Первостепенное значение в этом направлении имели работы российских дерматологов В.Я.Некачалова, Л.Н.Машкиллейсона, О.К.Шапошникова, Н.В.Деменковой, О.В.Литовченко, А.А.Штейна, А.И.Бринда, Г.С.Церайдиса и др. На основе этих работ составлена современная схема дифференциальной диагностики между неспецифическими ангиитами и туберкулезными поражениями кожи. В разработке клиники и патоморфологии гиподермальных ангиитов большую роль сыграли также Bavferstadt (1951 — 1954), Perry и Winkelmann (1964), Montgomery, O'Leary и Barker (1944 — 1945), выделившие различные клинические варианты глубоких форм. Существенный вклад в изучение проблемы глубоких воспалительных сосудистых поражений кожи внесли А.И.Бреженко (1967), А.П.Базыка, В.П.Федотов и А.И.Лесницкий (1970), А.И.Бринд и Г.С.Церайдис (1971) и др., установившие клинико-гистологические параллели при различных формах узловатых дермогиподермитов.

В стороне от больших проблем кожных ангиитов шло изучение хронических капилляритов кожи (геморрагически-пигментных дерматозов, гемосидерозов, хронической пигментной пур-

пуры). Первой из этой группы была описана кольцевидная телеангиэктатическая пурпура [Majocchi, 1895], затем прогрессирующая пигментная пурпура [Schamberg, 1901], пурпурозный и пигментный лихеноидный ангиодермит [Gougerot & Blum, 1925] и экзематоидная пурпура [Doucas & Kapetanakis, 1953]. В 1934 году Touraine описал дугообразную телеангиэктатическую пурпуру. В изучении этой группы дерматозов принимали участие российские ученые К.Р.Аствацуров и В.И.Казаков (1927), П.И.Големба (1951;1962), Л.Н.Машкиллейсон и З.Г.Карасева (1962), О.К.Шапошников (1966), В.Г.Коляденко и соавт. (1981), В.Б.Кащенко и В.И.Синица (1982) и др. До сих пор считается спорным вопрос об отнесении первичных гемосидерозов кожи к группе кожных ангиитов. Однако большинство исследователей склоняется к точке зрения, что геморрагически-пигментные дерматозы представляют собой хронические дермальные капилляриты с лимфоцитарной инфильтрацией сосудистых стенок [О.К.Шапошников, 1966; В.Я.Арутюнов и П.И.Големба, 1966; В.И.Маковоз и Л.И.Сыч, 1972; В.В.Кулага, 1976; Lever & Schaumburg-Lever, 1975, и др.].

КЛАССИФИКАЦИЯ АНГИИТОВ КОЖИ

Существует большое число классификаций ангиитов кожи, однако ни одну из предложенных до настоящего времени нельзя признать общепринятой. В основу наиболее распространенных классификаций кожных ангиитов (как и системных васкулитов) положен принцип калибра пораженных сосудов.

В.Я. Арутюнов и П.И. Големба (1966) предложили отечественную классификацию кожных васкулитов, причем, наряду с чисто кожными формами, в нее были включены и системные васкулиты с дерматологическими симптомами.

Выделяют четыре группы васкулитов в зависимости от калибра пораженных сосудов: 1) воспаление крупных (включая магистральные) сосудов (ОТА и др.); 2) воспаление сосудов среднего (мышечного) типа (УП, сосудистые дермогиподермиты и др.); 3) воспаление артериол и венул (геморрагический васкулит, папулез Дегоса и др.); 4) капилляриты (гемосидероз кожи и др.). Внутри группы васкулиты дополнительно классифицируются в зависимости от течения (острые, подострые, хронические), выделяются смешанные и переходные формы.

Ruiter и соавт. создали краткую классификацию дерматологических ангиитов, исключив из нее системные васкулиты. В основу своей классификации они положили принцип лока-

лизации (глубины расположения в коже) пораженных кровеносных сосудов. Согласно этому принципу выделяют две группы кожных ангиитов: 1) *поверхностную* (аллергический артериолит с геморрагическим, папулонекротическим, полиморфно-нодулярным и неклассифицируемым типами) и 2) *глубокую* (доброкачественный УП, узловатые васкулиты). Классификация Ruiter проста и удобна для практического применения, но не включает значительное число известных в настоящее время ангиитов.

О.К.Шапошников и В.В.Кулага (1976) предложили включить в группу поверхностных васкулитов кожи геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна — Геноха), геморрагический лейкоцитокластический микробид Мишера — Шторка, узелковый некротический васкулит Вертера — Дюмлинга, аллергический артериолит Рюитера, трехсимптомный синдром Гужеро — Дюперра и диссеминированные аллергоидные ангииты Роскама. В группу глубоких васкулитов вошли: кожная форма УП, острая узловатая эритема, хроническая узловатая эритема с разновидностями (узловатым васкулитом Монтгомери — О'Лири— Баркера, мигрирующей узловатой эритемой Беверстедта и подострым мигрирующим гиподермитом Вилановы — Пиноля). В.В.Кулага в группу поверхностных васкулитов дополнительно включает хронические капилляриты кожи: кольцевидную телеангиэктатическую пурпуру Майокки (с атипичной разновидностью — дугообразной телеангиэктатической пурпурой Турена), пигментный прогрессивный дерматоз Шамберга (с вариантами — экзематоподобной пурпурой Дукаса и Капетанакиса, зудящей пурпурой Левенталя и другими сходными формами). Кожная форма узелкового полиартериита выделяется в особую (промежуточную между поверхностными и глубокими васкулитами) группу. Дополнительно вводятся четвертая (тромбофлебиты кожи) и пятая (другие сосудисто-аллергические поражения кожи) группы ангиитов.

Среди зарубежных классификаций кожных ангиитов следует выделить классификацию Ryan и Wilkinson (1988), построенную на объединении принципов калибра пораженных сосудов и типа патоморфологических изменений в коже. В каждой из двух основных групп (мелких и крупных сосудов) выделяют по три подгруппы в соответствии с составом инфильтрата (полиморфно-ядерный, лимфоцитарный и гранулематозный); в классификацию, наряду с кожными, включены и некоторые системные васкулиты, и даже диффузные болезни соединительной ткани. В группу мелких сосудов вошли: 1) полиморфно-ядерные васкулиты — «аллергический васкулит кожи», анафилактоидная пурпура, острый нейтрофильный дерматоз, гиперсен-

ситивный ангиит Зик и др.; 2) лимфоцитарные васкулиты — некоторые лекарственные сыпи, многоформная эритема, острый лихеноидный парапсориаз, атрофирующий папулез и др.; 3) гранулематозные васкулиты — гранулематоз Вегенера, аллергический гранулематоз, инфекционные формы (лепра, сифилис, туберкулез), гранулема лица и др. Группа крупных сосудов включает: 1) полиморфно-ядерные васкулиты — УП и поверхностный мигрирующий тромбофлебит; 2) лимфоцитарные васкулиты — узловатую эритему, красную волчанку, озноблення; 3) гранулематозные васкулиты — ГКА, индуративную эритему Базена и нодулярный васкулит.

Создавая классификацию ангиитов кожи (табл.18.1), мы руководствовались рядом соображений, которые в основном сво-

Таблица 18.1

Классификация васкулитов кожи

Клинические формы	Идентичные и сходные болезни и синдромы	Основные проявления
I. Дермальные ангииты		
1. Полиморфный дермальный ангиит	Болезнь Гужеро — Рюитера, артериолит Рюитера, синдром Гужеро-Дюперра, дермальный некротизирующий васкулит, аллергический кожный васкулит, гиперсенситивный ангиит	
Уртикарный тип	Уртикарный васкулит, неклассифицируемый тип артериолита Рюитера	Воспалительные пятна, стойкие волдыри
Геморрагический тип	Геморрагический васкулит, пурпура Шенлейна — Геноха, капилляротоксикоз, геморрагический тип артериолита Рюитера, геморрагический лейкоцитокластический микробид Мишера — Шторка, аллергическая пурпура, криоглобулинемическая пурпура	Петехии, отечная пурпура (геморрагические волдыри, пальпируемая пурпура), экхимозы, геморрагические пузыри
Папулонодулярный тип	Нодулярные дермальные аллергиды Гужеро, стойкая возвышающаяся эритема	Воспалительные узелки и бляшки, мелкие отечные поверхностные узлы
Папулонекротичекий тип	Некротический нодулярный дерматит Вертера — Дюмлинга, парапсориаз Муха — Габермана, атрофирующий папулез Дегоса	Воспалительные узелки с пустулой или некрозом в центре, атрофические («штампованные») рубчики

Продолжение таблицы

Клинические формы	Идентичные и сходные болезни и синдромы	Основные проявления
Пустулезно-язвенный тип	Язвенный дерматит, гангренозная пиодермия	Везикулопустулы, эрозии, язвы, рубцы
Некротически-язвенный тип	Некротическая пурпура, гангренозная пурпура, молниеносная пурпура	Геморрагический некроз, геморрагические пузыри, язвы
Полиморфный тип	Трехсимптомный синдром Гужеро — Дюперра, полиморфно-нодулярный тип артериолита Рюитера	Чаще сочетание волдырей, пурпуры и поверхностных мелких узлов. Возможно сочетание элементов любых типов
2. Хроническая пигментная пурпура	Гемосидерозы кожи, геморрагически-пигментные дерматозы, пигментно-пурпурный дерматоз, болезнь Шамберга—Майокки	
Петехиальный тип	Стойкая прогрессирующая пигментная пурпура Шамберга, болезнь Шамберга	Петехии, пятна гемосидероза
Телеангиэктатический тип	Телеангиэктатическая пурпура Майокки, дугообразная пурпура Турена	Петехии, пятна гемосидероза, телеангиоэктазии
Лихеноидный тип	Пигментный пурпурозный лихеноидный ангиодермит Гужеро — Блюма	Петехии, пятна гемосидероза, телеангиэктазии, лихеноидные папулы
Экзематоидный тип	Экзематоидная пурпура Дукаса — Капетанакиса, зудящая пурпура Левенталя	Петехии, пятна гемосидероза, лихенификация, чешуекорочки, застойная эритема
II. Дермо-гиподермальные ангииты		
1. Нодозный артериит	Доброкачественный узелковый полиартериит, кожная форма узелкового полиартериита, некротизирующий васкулит (ангиит)	Глубокие узелки по ходу сосудов, узлы
2. Ливедо-ангиит	Ливедо-васкулит, кожная форма узелкового полиартериита, некротизирующий васкулит, ливедо с узлами, ливедо с изъязвлениями	Сетчатое или ветвистое ливедо, узлы в области пятен ливедо, некрозы, язвы, рубцы

Продолжение таблицы

Клинические формы	Идентичные и сходные болезни и синдромы	Основные проявления
III. Гиподермальные ангииты		
1. Узловатая эритема	Узловатый васкулит, узловатый ангиит	Узлы (преимущественно на голенях)
Острая	Острый узловатый ангиит	Отечные яркокрасные узлы, артралгии, лихорадка
Подострая (мигрирующая)	Мигрирующая узловатая эритема Беверстедта, вариабельный гиподермит Вилановы — Пиноля, подострый мигрирующий нодулярный панникулит, болезнь Вилановы	Плоский узел, растущий по периферии и разрешающийся в центре, узлы подострого течения с умеренными общими явлениями
Хроническая	Узловатый васкулит	Рецидивирующие узлы без выраженных общих явлений
2. Хронический узловатоязвенный ангиит	Нетуберкулезная индуративная эритема, нодулярный васкулит Монтгомери — О'Лири — Баркера	Плотные узлы с изъязвлением, втянутые рубцы
IV. Смешанные и переходные формы		

дились к следующему: 1) необходимость учета положительных сторон существующих в настоящее время клинических классификаций кожных васкулитов, в первую очередь созданных отечественными авторами; 2) сугубо клиническая направленность с обращением основного внимания на клиническую кожную морфологию, лежащую в основе любого первичного дерматологического диагноза; 3) резкое ограничение, а в дальнейшем и полное исключение из перечня нозологий системных, или преимущественно системных, ангиитов, не относящихся к компетенции дерматологов; 4) исключение заболеваний, поражающих крупные (магистральные) сосуды и, следовательно, находящихся в компетенции хирургов; 5) необходимость интеграции ряда сходных и идентичных вариантов кожных ангиитов с заменой многочисленных «именных» нозологий названиями, этимологически связанными с клинической кожной морфологией, естественно, при сохранении уже утвердившихся обозначений в

качестве синонимов соответствующих клинических форм; 6) соблюдение принципа глубины расположения (соответственно — калибра) пораженных сосудов при выделении основных групп; 7) включение в классификацию всех основных клинических вариантов кожных ангиитов при сохранении ее относительной компактности с целью наибольшего удобства пользования ею в повседневной дерматологической и общеклинической практике.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Среди дермальных (поверхностных) ангиитов основное значение имеет полиморфный дермальный ангиит, являющийся классической формой аллергических васкулитов кожи и встречающийся наиболее часто (в 37,3% случаев, по нашим наблюдениям).

Полиморфный дермальный ангиит

Полиморфный дермальный ангиит имеет как острое, так и хроническое рецидивирующее течение и отличается чрезвычайным разнообразием морфологических проявлений. Первые высыпания обычно появляются на голенях, но могут возникать и на других участках кожного покрова, реже — на слизистых оболочках. Наблюдаются волдыри, геморрагические пятна различной величины, воспалительные узелки и бляшки, поверхностные узлы, папулонекротические высыпания, пузырьки, пузыри, пустулы, эрозии, поверхностные некрозы, язвы, рубцы. Высыпаниям иногда сопутствует лихорадка, общая слабость, артралгии, головная боль. Появившаяся сыпь обычно существует длительный период (от нескольких недель до нескольких месяцев), примерно в половине случаев имеет тенденцию к рецидивам. Начало болезни и ее рецидивы зачастую провоцируются острыми инфекционными заболеваниями (ангина, грипп, ОРЗ), переохлаждением, физическим или нервным перенапряжением, реже — приемом разнообразных медикаментов или пищевой непереносимостью. В зависимости от наличия тех или иных морфологических элементов сыпи выделяют различные типы поверхностного дермального ангиита (табл. 18.1). Однако нередко разные элементы комбинируются, создавая картину полиморфного типа ангиита.

1. Уртикарный тип, как правило, симулирует картину хронической рецидивирующей крапивницы, проявляясь волдырями различной величины, возникающими на разных участках кожного покрова. Однако, в отличие от крапивницы, волдыри при уртикарном ангиите отличаются стойкостью, сохраняясь на протяжении 1 — 3 суток (иногда и более длительно). Вместо выраженного зуда больные обычно испытывают жжение или чувство раздражения в коже. Высыпаниям нередко сопутствуют артралгии, иногда боли в животе, то есть признаки системного поражения. При обследовании может выявляться гломерулонефрит. У больных отмечают также повышение СОЭ, гипокомплементемию, повышение уровня лактатдегидрогеназы, положительные воспалительные пробы, изменения в соотношении иммуноглобулинов. Лечение антигистаминными препаратами обычно не дает эффекта. Больные уртикарным ангиитом, как правило, женщины среднего возраста. Диагноз окончательно разрешается патогистологическим исследованием кожи, обнаруживающим картину лейкоцитокластического ангиита.

2. Геморрагический тип наиболее характерен для поверхностного ангиита. Самым типичным проявлением этого варианта является так называемая «пальпируемая пурпура» — отечные геморрагические пятна-папулы различной величины, локализующиеся обычно на голенях и тыле стоп, легко определяемые не только визуально, но и при пальпации, чем они отличаются от других пурпур, в частности при болезни Шамберга — Майокки. Однако первыми высыпаниями при геморрагическом типе обычно бывают мелкие отечные воспалительные пятна, напоминающие волдыри и вскоре трансформирующиеся в геморрагическую сыпь (рис. 18.1). При дальнейшем нарастании воспалительных явлений на фоне сливной пурпуры и экхимозов могут формироваться геморрагические пузыри, оставляющие после вскрытия болезненные эрозии или язвы. В смягченных случаях изменения могут ограничиваться слегка отечными петехиальными или мелкими пурпурозными элементами без выраженных субъективных ощущений. При диссеминированных формах высыпания распространяются на бедра, ягодицы, туловище, верхние конечности. Патогномоничен ортостатизм — усиление сыпи после пребывания на ногах. Высыпаниям, как правило, сопутствует умеренный отек нижних конечностей. Геморрагические пятна могут появляться на слизистой рта и зева.

Описанные геморрагические высыпания, возникающие остро после перенесенного простудного заболевания (обычно после ангины) и сопровождающиеся лихорадкой, выраженными артралгиями, болями в животе и кровянистым стулом, составляют

клиническую картину пурпуры Шенлейна — Геноха, которая наблюдается чаще у детей. Однако болезнь Шенлейна — Геноха нередко встречается и у взрослых.

Чаще, по нашим наблюдениям, стали встречаться геморрагические пузыри, причем геморрагический характер они могут приобретать не сразу, так как содержимое их вначале может быть серозным, иногда гнойным. Пузыри обычно локализуются на передней поверхности голеней, реже на тыле стоп, имеют напряженную покрышку, размеры их варьируют от спичечной головки до куриного яйца. Среди других клинических особенностей геморрагического типа мы считаем необходимым выделить учащение случаев хронического рецидивирующего течения процесса и нередкие признаки выраженной лабораторной активности, свидетельствующие о системном характере заболевания с латентным или субклиническим поражением других органов (в первую очередь суставов и почек).

Патогистологическая картина геморрагического типа дермального ангиита обычно соответствует лейкоцитокластическому васкулиту, особенно в острых случаях. Основные изменения касаются посткапиллярных венул и подсосочковых артериол, в стенках которых наблюдается отек, набухание эндотелия, муфтообразная инфильтрация с преобладанием сегментоядерных нейтрофилов, фибриноидные изменения. Характерным признаком является лейкоцитоклазия (распад ядер лейкоцитов с образованием «ядерных обломков» и «ядерной пыли»). По ходу измененных сосудов отмечаются эритроцитарные экстравазаты. Изменениям могут подвергаться также капилляры и артериолы и венулы средней дермы. При хронических формах периваскулярный инфильтрат имеет преимущественно лимфогистиоцитарный состав с примесью полинуклеаров, плазматических клеток.

3. Папулонодулярный тип встречается довольно редко. Он характеризуется появлением гладких, уплощенных воспалительных узелков округлых очертаний величиной с чечевицу или мелкую монету, а также небольших поверхностных, нерезко отечных, бледно-розовых узлов величиной до лесного ореха, болезненных при пальпации. В редких случаях возможно формирование бляшек. Высыпания локализуются на конечностях, обычно нижних, редко на туловище, и не сопровождаются выраженными субъективными ощущениями. Больным этим типом дермального ангиита чаще всего выставляют диагнозы хронических папулезных дерматозов (красного плоского лишая, кольцевидной гранулемы, лихеноидного парапсориаза, саркоидаза и т.п.). В связи с обычно хроническим течением процесса пери-

васкулярный инфильтрат при патогистологическом исследовании кожи чаще имеет преимущественно лимфогистиоцитарный состав с примесью полиморфно-ядерных лейкоцитов.

4. Папулонекротический тип проявляется небольшими плоскими или полушаровидными воспалительными нешелушащимися узелками, в центральной части которых вскоре формируется сухой некротический струп, обычно в виде черной корочки. При срывании струпа обнажаются небольшие округлые поверхностные язвочки, а после рассасывания папул остаются мелкие «штампованные» рубчики (рис. 18.2). Высыпания располагаются, как правило, на разгибательных поверхностях конечностей, ягодицах и клинически полностью симулируют папулонекротический туберкулез. Во всех случаях проводится детальное дифференцирование с туберкулезом по известным параметрам (анамнез, рентгенологическое обследование, туберкулиновые пробы, микроскопия и посев на ВК, патогистологическое исследование кожи, в необходимых случаях — противотуберкулезное лечение). Папулонекротический тип ангиита достаточно полно освещен в литературе, поэтому мы остановимся лишь на некоторых его особенностях, имевших место у наших больных. Наряду с типичными по размеру высыпаниями, возможно появление крупных элементов такой же природы. Мы наблюдали на голенях и тыле стоп монетовидные папулонекротические эффлоресценции, оставлявшие при регрессе крупные «штампованные» рубцы величиной до 1-копеечной монеты. Возможно также сочетание папулонекротических и узловатых (нодулярных элементов). Вероятно, подобные случаи ближе стоят к полиморфному типу ангиита. Мы наблюдали полярные типы по распространенности поражения: от многолетних рецидивирующих папулонекротических элементов только на одной голени до генерализованных высыпаний, занимавших весь кожный покров, за исключением лица и волосистой части головы.

Патогистологическая картина папулонекротического типа у большинства больных соответствовала лейкоцитокластическому васкулиту, в ряде хронических случаев периваскулярный инфильтрат имел преимущественно лимфогистиоцитарный состав.

Близок к папулонекротическому ангииту по своей морфологической кожной симптоматике атрофирующий папулез Дегоса, имеющий, как правило, плохой прогноз для жизни и называющийся в связи с этим злокачественным. Эта редкая, но характерная клиническая форма дермального ангиита впервые была описана в 1940 году австрийским врачом Kohlmeier, а в 1942 году французскими дерматологами Degos, Delort и Tricot.

В 1952 году Degos предложил называть это заболевание злокачественным атрофирующим папулезом, или смертельным кожно-кишечным синдромом.

Заболевание характеризуется весьма патогномоничными кожными высыпаниями и присоединяющимися к ним, впоследствии прогрессирующими абдоминальными симптомами. Поражение кожи начинается с появления округлых полусферических отечных бледно-розовых папул диаметром от 2 до 5 мм, слегка возвышающихся над уровнем здоровой кожи. Центральная часть их постепенно западает и становится фаянсово-белой. С течением времени это западание расширяется и покрывается сухими белыми чешуйками и корочками. Элементы могут увеличиваться в размерах и приобретать овальные или неправильные очертания. Развитой высыпной элемент состоит из двух зон: центральной — запавшей, атрофичной, ярко-белой, как бы гофрированной, с неплотно прилегающими чешуйками и корочками — и периферической — валикообразной, ярко-розовой, иногда буроватой или синюшной, отечной, гладкой, часто с телеангиэктазиями. Элементы располагаются изолированно и лишь изредка имеют наклонность к слиянию.

Излюбленная локализация сыпи — туловище и проксимальные отделы конечностей, хотя высыпания могут встречаться на любом участке кожного покрова, за исключением ладоней, подошв и волосистой части головы. В редких случаях поражаются и слизистые оболочки. Высыпания обычно появляются толчкообразно. Сыпь держится довольно стойко. Цикл развития одного элемента, в отличие от обычного папулонекротического ангиита, продолжается много месяцев. На месте исчезнувших папул остаются оспенно-подобные рубчики. Одновременно на коже можно видеть элементы, находящиеся на разных этапах эволюции. Субъективные ощущения, как правило, отсутствуют. Появлению сыпи может предшествовать гриппоподобная продрома.

Через несколько недель, месяцев, а иногда и лет после появления сыпи у больных развиваются неуклонно прогрессирующие абдоминальные симптомы в виде периодически нарастающих болей в животе, нередко сопровождающихся рвотой, стулом черного цвета, лихорадкой. При рентгеноскопии желудочно-кишечного тракта изменений не находят, при гастроскопии иногда обнаруживают мелкие эрозии. В терминальной стадии наблюдается картина тяжелейшего перитонита. Кишечные симптомы объясняются множественными перфорациями различных отделов желудочно-кишечного тракта, преимущественно тонкого кишечника. Болезнь чаще поражает мужчин молодого и зрелого возраста. На секции, а также при лапароскопии и лапаро-

томии в стенке кишечника находят многочисленные вдавленные округлые желтоватые субсерозные бляшки диаметром до 1 см, располагающиеся преимущественно в местах прикрепления брыжейки.

Гистологически в коже и кишечнике определяется пролиферативный эндотромбоваскулит концевых артерий и вен с обширными очагами некроза. Подобные изменения, хотя и менее выраженные, могут встречаться в головном мозгу, почках, мочевом пузыре, миокарде и перикарде, в связи с чем предлагается называть синдром не кожно-кишечным, а кожно-висцеральным. Заболевание в подавляющем большинстве случаев заканчивается летальным исходом, однако между появлением сыпи и смертью больного может пройти много лет.

5. Пустулезно-язвенный тип начинается с небольших везикулопустул, напоминающих acne или фолликулит, быстро трансформирующихся в язвенные очаги с тенденцией к неуклонному эксцентрическому росту за счет распада отечного синюшно-красного периферического валика (рис. 18.3). Возможно более спокойное течение процесса, без прогрессирующего роста язв. Поражение может локализоваться на любом участке кожи, чаще на голенях, пальцах рук, в нижней половине живота, обычно сопровождается болями, повышением температуры. После заживления язв остаются плоские или гипертрофические рубцы, длительно сохраняющие воспалительную окраску.

6. Некротически-язвенный тип является наиболее тяжелым вариантом дермального ангиита. Он имеет острое (иногда молниеносное) начало и последующее затяжное течение (если процесс не заканчивается быстрым летальным исходом). Вследствие острого тромбоза воспаленных кровеносных сосудов возникает омертвение (инфаркт) того или иного участка кожи, проявляющееся некрозом в виде обширного черного струпа, образованию которого может предшествовать обширное геморрагическое пятно или пузырь. Процесс обычно развивается в течение нескольких часов, сопровождается сильными местными болями и лихорадкой. Поражение чаще располагается на нижних конечностях и ягодицах. Гнойно-некротический струп сохраняется длительное время. Образовавшиеся после его отторжения язвы имеют различную величину и очертания, содержат гнойное отделяемое, медленно рубцуются (рис. 18.4).

7. Полиморфный тип характеризуется сочетанием различных высыпных элементов, свойственных другим типам дермального ангиита. Чаще имеет место сочетание отечных воспалительных пятен, геморрагических высыпаний пурпурозного характера и поверхностных отечных мелких узлов, что составляет

классическую картину так называемого трехсимптомного синдрома Гужеро — Дюперра и идентичного ему полиморфно-нодулярного типа артериолита Рюитера.

Таким образом, различные типы полиморфного дермального ангиита отличаются друг от друга в основном клинико-морфологическими особенностями, на основании которых они и выделены нами в нашей клинической классификации кожных ангиитов, в то время как их патогистологическая структура является однотипной и больше зависит от стадии и характера течения заболевания, чем от его клинической формы [О.К. Шапошников].

Хроническая пигментная пурпура

Хроническая пигментная пурпура (болезнь Шамберга — Майокки) является хроническим дермальным капилляритом, поражающим сосочковые капилляры. На основании обобщенных данных литературы и собственного материала мы в зависимости от клинических особенностей считаем целесообразным выделять следующие разновидности (типы):

1) петехиальный тип (стойкая прогрессирующая пигментная пурпура Шамберга, прогрессирующий пигментный дерматоз Шамберга) — основное заболевание этой группы, характеризующееся множественными мелкими (точечными) геморрагическими пятнами без отека (петехиями) с исходом в стойкие буровато-желтые, различной величины и очертаний, пятна гемосидероза; высыпания располагаются чаще на нижних конечностях, не сопровождаются субъективными ощущениями, наблюдаются почти исключительно у мужчин;

2) телеангиэктатический тип (телеангиэктатическая пурпура Майокки, болезнь Майокки) проявляется чаще своеобразными пятнами-медальонами, центральная зона которых состоит из мелких телеангиэктазий (на слегка атрофичной коже), а периферическая — из мелких петехий на фоне гемосидероза, т.е. здесь элементы болезни Шамберга ассоциируются с телеангиэктазиями;

3) лихеноидный тип (пигментный пурпурозный лихеноидный ангиодермит Гужеро — Блюма) характеризуется диссеминированными мелкими лихеноидными блестящими, почти телесного цвета узелками, сочетающимися с петехиальными высыпаниями, пятнами гемосидероза и иногда мелкими телеангиэктазиями, что наводит на мысль о болезни Шамберга — Майокки с лихеноидными высыпаниями;

4) экзематоидный тип (экзематоидная пурпура Дукаса — Капетанакиса) отличается наличием в очагах помимо петехий и гемосидероза явлений экзематизации (отечности, разлитого покраснения, папуловезикул, корочек), сопровождающихся выраженным зудом (рис. 18.5).

Дермо-гиподермальные ангииты

Согласно нашей классификации в эту группу включены наиболее характерные с клинической и патоморфологической точек зрения проявления доброкачественной кожной формы узелкового полиартериита, находящейся обычно в компетенции дерматологов. Поскольку в этих случаях поражаются кровеносные сосуды, расположенные на границе собственно кожи и подкожной клетчатки, причем дополнительно могут вовлекаться как более поверхностные (дермальные), так и глубокие (гиподермальные) артерии и артериолы, мы сочли наиболее подходящим названием для этой группы — «дермо-гиподермальные ангииты».

В этой группе мы выделяем две клинические формы: нодозный артериит и ливедо-ангиит. Наиболее характерной патогистологической особенностью этих клинических форм является поражение более крупных по калибру кровеносных сосудов с развитием в их стенке фибриноидных изменений, вплоть до сегментарного некроза, и значительной долей полиморфно-ядерных лейкоцитов в составе периваскулярного инфильтрата.

Нодозный артериит является «мужским вариантом» кожной формы узелкового полиартериита. Его проявления весьма мономорфны и представлены обычно дермо-гиподермальными узлами различной величины, располагающимися на различных участках кожного покрова. Нередко они локализуются по ходу крупных кровеносных сосудов. Узлы в начале развития можно определить только пальпаторно. Больные их находят при ощупывании в местах появления болезненности. Они плотноватой консистенции, округлые, нерезко контурируются, величиной от горошины до лесного ореха, кожа над ними, как правило, не изменена. Со временем они становятся крупнее, слегка выбухают над поверхностью кожи, окраска которой может становиться синюшно-розовой. Однако чаще узлы остаются мало заметными при осмотре глазом и хорошо определяются пальпаторно. Они обычно весьма болезненны, что составляет основную жалобу больных. Узлы чаще локализуются на конечностях (голенях, бедрах, плечах), реже на туловище, но могут возникать на

любом участке кожного покрова. Болеют, как правило, юноши и молодые мужчины, у которых при обследовании выявляются признаки системности заболевания (артралгии, повышение температуры, общая слабость, бледность кожных покровов, похудение, отклонения в анализах). Характерно рецидивирующее течение процесса с обострениями в холодное или переходное время года.

Ливедо-ангиит наблюдается почти исключительно у женщин, возникая обычно в период полового созревания. Первым его симптомом является стойкое ливедо: синюшные пятна различной величины и очертаний, образующие причудливую петлистую сеть на нижних конечностях, реже на предплечьях, кистях, лице и туловище. Окраска пятен резко усиливается при охлаждении. С течением времени интенсивность ливедо становится более выраженной, на его фоне (преимущественно в области лодыжек и тыла стоп) возникают мелкие кровоизлияния и некрозы, образуются изъязвления. В тяжелых случаях на фоне крупных синюшно-багровых пятен ливедо формируются болезненные узловатые уплотнения, подвергающиеся обширному некрозу с последующим образованием глубоких, медленно заживающих язв. Больные ощущают зябкость, тянущие боли в конечностях, сильные пульсирующие боли в узлах и язвах. После заживления язв остаются белесоватые рубцы с зоной гиперпигментации в окружности (рис. 18.7).

Ливедо-ангиит встречается нередко. Хотя типичным для его начала является пубертатный и молодой возраст, он может возникать и в других возрастных периодах. У одной из наших больных он начался в трехлетнем возрасте, у другой — в 57 лет. Наряду со смягченными формами, проявлявшимися в основном стойким сетчатым или ветвистым ливедо, мы наблюдали и весьма тяжелые случаи заболевания с обширными некрозами и длительно не заживавшими язвами. У одной из уже упомянутых больных, где процесс начался в возрасте трех лет и проявлялся в течение 20 лет распространенным ветвистым ливедо, после сильного и длительного переохлаждения развилась гангрена дистальных отделов конечностей, закончившаяся ампутацией нескольких пальцев рук и ног. Факторами, провоцирующими возникновение или обострение болезни, помимо переохлаждения нередко являются беременность, гинекологические операции, ангины, ОРЗ. Началу болезни может предшествовать длительный субфебрилитет.

Практически у всех больных на том или ином этапе болезни констатируется более или менее выраженная лабораторная активность (повышение СОЭ, снижение гемоглобина, числа эрит-

роцитов и тромбоцитов, повышение общего белка, гипергаммаглобулинемия).

Патогистологическая структура кожных поражений зависит от давности заболевания и стадии развития процесса, но во всех случаях укладывается в картину дермального и/или гиподермального васкулита той или иной степени выраженности. Обычно отмечается отечность сосудистых стенок, набухание и пролиферация эндотелия, инфильтрация сосудистых стенок и их окружности лимфоцитами, гистиоцитами, фибробластами, плазмоцитами, нейтрофилами. Последние могут образовывать скопления по типу абсцессов. Стенки сосудов утолщаются, подвергаются фибриноидным изменениям, нередко гиалинизируются. Просвет сосудов может сужаться, облитерироваться и тромбозироваться. В случаях умеренного ливедо явления васкулита незначительны и ограничиваются набуханием сосудистого эндотелия, отечностью стенок и небольшой периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрацией.

Гиподермальные ангииты. Узловатая эритема

В группе воспалительных поражений сосудов подкожной жировой клетчатки основное место занимают различные варианты узловатой эритемы. Поддерживая традиции российской дерматологии, мы считаем целесообразным сохранить термин «узловатая эритема» для обозначения глубоких ангиитов, в том числе для наименования их подострых и хронических неизъязвляющихся вариантов, хотя в зарубежной литературе в этих случаях обычно пользуются другими названиями («узловатый васкулит», «нодулярный васкулит», «подострый гиподермит» и т.п.). Возможно, со временем привьется термин «узловатый ангиит», но пока более удобным в практическом отношении остается обозначение «узловатая эритема». Принято выделять острую и хроническую узловатую эритему. Отдельно описывают нередкий клинический вариант — «мигрирующую узловатую эритему», имеющую обычно подострое течение. В то же время встречаются случаи узловатой эритемы небольшой давности, отличающиеся по клинике и течению от полярных типов как острой, так и хронической форм, которые мы предлагаем называть подострой узловатой эритемой, включая сюда и мигрирующую узловатую эритему. Таким образом, будет до конца соблюден принцип классификации узловатой эритемы **по течению**

процесса (соответственно по степени выраженности воспалительных явлений и давности процесса). Естественно, и такое деление нам представляется несколько условным, но в то же время нельзя не отметить и его определенной логичности.

1. Острая узловатая эритема является классическим, хотя и не самым частым, вариантом заболевания. Она проявляется быстрым высыпанием на голенях (редко на других участках конечностей) ярко-красных отечных болезненных узлов величиной до детской ладони на фоне общей отечности голеней и стоп. Отмечается повышение температуры тела до 38 — 39° С, общая слабость, головная боль, артралгии. Заболеванию обычно предшествует простуда, вспышка ангины. Узлы исчезают бесследно в течение 2 — 3 недель, последовательно изменяя свою окраску на синюшную, зеленоватую («цветение синяка»). Изъязвления узлов не бывает. Рецидивов, как правило, не наблюдается.

Так протекал процесс почти у всех наших больных. Патогистологические изменения локализовались главным образом в подкожной клетчатке, в то время как в дерме обнаруживалась обычно лишь неспецифическая периваскулярная инфильтрация. В свежих очагах наблюдались рассеянные скопления лимфоидных и гистиоцитарных клеток (иногда с примесью нейтрофилов и эозинофилов) преимущественно между жировыми дольками. Абсцессов или некрозов в жировой ткани не отмечалось. Вовлекались в процесс небольшие вены и мелкие кровеносные сосуды междольковых перегородок, что выражалось воспалительной инфильтрацией их стенок и пролиферацией интимы. В более старых очагах инфильтрат имел почти исключительно лимфогистиоцитарный состав, иногда встречались гигантские клетки.

2. Подострая узловатая эритема отличается от острой склонностью к затяжному течению, меньшей выраженностью воспалительной реакции в очагах, нерезкими общими явлениями и менее высокой лабораторной активностью.

Примерно у половины больных с подострым течением процесса наблюдается так называемая мигрирующая узловатая эритема. Ее иногда можно рассматривать как переходную форму между подострой и хронической узловатой эритемой.

Мигрирующая узловатая эритема обычно имеет подострое течение и своеобразную динамику основного поражения. Процесс, как правило, носит асимметричный характер и начинается одиночным плоским узлом на передне-боковой поверхности голени. Узел имеет розовато-синюшную окраску, тестоватую консистенцию и довольно быстро увеличивается в размерах за счет периферического роста, превращаясь вскоре в крупную глубокую бляшку с запавшим и более бледным центром и широкой

валообразной, более насыщенной периферической зоной. Ему могут сопутствовать единичные мелкие узлы, в том числе на противоположной голени, поражение сохраняется от нескольких недель до нескольких месяцев. Возможны общие явления (субфебрилитет, недомогание, артралгии).

При гистологическом исследовании, наряду с явлениями инфильтративно-продуктивного васкулита мелких гиподермальных сосудов, как правило, выявляется распространенный воспалительный инфильтрат по междольковым перегородкам, что, видимо, и обусловливает эксцентрический рост очагов.

3. Хроническая узловатая эритема — одна из самых частых форм кожного ангиита — отличается упорным рецидивирующим течением, возникает обычно у женщин среднего и пожилого возраста, нередко на фоне общих сосудистых и аллергических заболеваний, хронической очаговой инфекции и воспалительных или опухолевых процессов в органах малого таза (хронический аднексит, миома матки). Обострения чаще возникают весной и осенью, характеризуются появлением небольшого числа синюшно-розовых плотных, умеренно болезненных узлов величиной с лесной или грецкий орех (рис. 18.6). В начале своего развития узлы могут не изменять окраски кожи, не возвышаться над ней, а определяться только при пальпации. Почти исключительная локализация узлов — голени (обычно их передняя и боковая поверхности). Отмечается умеренная отечность голеней и стоп. Общие явления непостоянны и слабо выражены. Рецидивы длятся несколько месяцев, в течение которых одни узлы могут рассасываться, а на смену им появляются другие.

При хронической узловатой эритеме патоморфологическая картина подобна таковой в поздних очагах острого типа. Наряду с явлениями гиподермального васкулита средних и мелких сосудов, часто встречается утолщение стенок и пролиферация эндотелия капилляров междольковых перегородок. Среди клеточного инфильтрата помимо лимфоидных и гистиоцитарных элементов нередко обнаруживаются гигантские клетки. У части больных появлению четко выраженных узлов нередко предшествует довольно продолжительный продромальный период, заключающийся в общей слабости, недомогании, ощущении «усталости ног». К этим неспецифическим симптомам позднее присоединяется отечность голеней и стоп. Описанный продромальный период может удлиняться за счет маскировки первых узлов отеком, а также вследствие отсутствия в первое время воспалительной окраски узлов. Среди других особенностей, отмеченных у наших больных хронической узловатой эритемой, сле-

дует подчеркнуть провоцирующую роль в развитии заболевания помимо очагов хронической инфекции также предшествующих доброкачественных опухолевых или стенозирующих процессов в области малого таза. У 2/3 женщин с хронической узловатой эритемой мы отмечали в анамнезе большую частоту беременностей и родов, нередко протекавших с осложнениями (в частности, в виде послеродовых тромбофлебитов). В то же время у многих больных наблюдалась наследственная предрасположенность к сосудистой патологии (наличие у кровных родственников, в первую очередь у родителей, сердечно-сосудистых заболеваний — гипертонической болезни, инсульта, инфарктов миокарда, тромбофлебитов, сосудистой дистонии и т.п.). Отмечена также в семейном анамнезе повышенная частота опухолевых заболеваний (в частности, смерть родителей от рака разных локализаций), что косвенно свидетельствует об относительной неполноценности иммунной системы. Видимо, комплекс перечисленных факторов и способствует возникновению и хроническому течению этого типа узловатой эритемы.

Узловато-язвенный ангиит в широком смысле можно рассматривать как язвенную форму хронической узловатой эритемы, но с весьма характерными клиническими особенностями, сближающими его с индуративной эритемой. Процесс с самого начала имеет торпидное течение и проявляется плотными, довольно крупными малоболезненными синюшно-красными узлами, склонными к распаду и изъязвлению с образованием вяло рубцующихся язв (рис. 18.8). Кожа над свежими узлами может иметь нормальную окраску, но иногда процесс может начинаться с синюшного пятна, трансформирующегося со временем в узловатое уплотнение и язву. После заживления язв остаются твердые или втянутые рубцы, область которых при обострениях может вновь уплотняться и изъязвляться. Типичной локализацией является задняя поверхность голеней (икроножная область), однако возможно расположение узлов и на других участках. Характерна стойкая пастозность голеней. Процесс имеет хроническое рецидивирующее течение, наблюдается у женщин среднего возраста, иногда у мужчин. Клиническая картина узловато-язвенного ангиита зачастую полностью симулирует индуративную эритему Базена, по поводу которой должен проводиться самый тщательный дифференциальный диагноз. У половины больных отмечены перенесенные или текущие воспалительные, опухолевые или другие стенозирующие процессы тазовой локализации (операции грыжесечения, кесарева сечения, аппендэктомии или ампутации матки, перелом тазовых костей, септические аборты, хронический аднексит, тяжелые роды с послеродо-

вым флебитом, миомы матки, внематочная беременность). Отмечены частые беременности у многих женщин. Большую роль в возникновении узлов играют местные травмы.

Лабораторная активность вариабильна, чаще невысокая. Однако иногда отмечается увеличение СОЭ, умеренный лейкоцитоз или лейкопения с нейтрофилезом и лимфопенией. Лабораторные нарушения обычно коррелируют с прогрессирующей стадией процесса и степенью его выраженности.

При патогистологическом исследовании очагов выявлялась картина инфильтративно-продуктивного, часто гранулематозного гиподермального, васкулита с утолщением и облитерацией артериол и вен подкожной клетчатки, явлениями ее фиброза, образованием между жировыми клетками эпителиоидноклеточных инфильтратов с примесью лимфоидных и гигантских клеток инородных тел или Пирогова—Лангханса по периферии, мелкими фокусами некроза. Периваскулярный и сосудистый инфильтрат носил преимущественно лимфогистиоцитарный характер. Мы считаем обоснованным отнесение узловато-язвенного ангиита к группе гранулематозных васкулитов. Результаты гистохимических исследований подтверждают воспалительно-аллергический характер поражения сосудов при различных типах ангиитов кожи, что сопровождается повышением проницаемости сосудистых стенок с их плазматическим пропитыванием, дегрануляцией тучных клеток, утолщением и разволокнением базальной мембраны сосудов, расщеплением их эластического каркаса, деструкцией коллагенового комплекса, с накоплением кислых и нейтральных мукополисахаридов.

При изучении ультраструктурных особенностей пораженной кожи основное внимание обычно уделяется состоянию сосудистых стенок при ангиитах. Необходимо отметить однотипность обнаруживаемых ультраструктурных изменений при различных клинических вариантах ангиитов кожи. В первую очередь обращает внимание постоянное и значительное изменение клеток сосудистого эндотелия. Эндотелиальные клетки представлялись набухшими, содержали увеличенное число микропиноцитозных пузырьков. На свободной поверхности эндотелиальных клеток определялись в значительном количестве цитоплазматические выросты. Отмечалось также увеличение числа рибосом. Перинуклеарное пространство иногда было расширено. Базальная мембрана сосудов часто бывала утолщенной, а местами разрушенной, расщепленной. Процесс, как правило, локализовался в посткапиллярных венулах, имеющих минимальную мышечную оболочку и значительное число перицитов. Изредка между эн-

дотелиальными клетками встречались щели. Среди клеток инфильтрата обычно превалировали нейтрофилы и мононуклеары. В просвете сосудов встречались скопления тромбоцитов, иногда проникавшие между клетками эндотелия. Описанные изменения были более выраженными при полиморфном дермальном ангиите. Таким образом, данные электронной микроскопии свидетельствуют о различной степени поражения сосудистой стенки при отдельных клинических вариантах кожных ангиитов.

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ КОЖНЫМИ И СИСТЕМНЫМИ ВАСКУЛИТАМИ

Сосуды кожи могут вовлекаться в патологический процесс при любой форме ангиита и рассматриваются как кожный синдром системного заболевания. Вовлечение кожи при системных ангиитах встречается с различной частотой, достигая нередко 100%, например при геморрагическом васкулите. Часты и характерны кожные изменения также при узелковом полиартериите, гранулематозе Вегенера, синдроме Чарга — Стросса и др.

Кожный синдром при системных васкулитах может проявляться различными формами кожного ангиита (чаще дермального, реже дермо-гиподермального). Особенно часто встречаются геморрагический и некротически-язвенный типы полиморфного дермального ангиита, а также нодозный артериит и ливедо-ангиит. Кожный ангиит нередко является также составной частью диффузных болезней соединительной ткани.

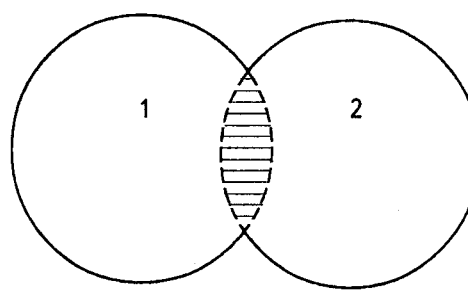
Не меньший интерес представляет выявление системности, т.е. признаков поражения других органов воспалительным сосудистым процессом при ангиитах кожи, что также имеет большое значение для правильной оценки состояния больного и назначения ему правильного лечения. Уже указывалось на частое вовлечение при кожных ангиитах других органов и систем, причем поражение последних обычно носит нерезко выраженный, субклинический и даже латентный характер и зачастую выявляется только тщательным лабораторным обследованием.

По нашим данным и материалам других авторов, наиболее часто встречаются артралгии, субфебрильная температура, мочевой синдром, полинейропатии, реже — миалгии, желудочно-кишечные расстройства, ретинопатия, легочные симптомы и др. Частота этих проявлений варьирует в зависимости от клинической формы кожного ангиита. Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на наличие признаков поражения других органов и си-

стем, преимущественная сосудистая патология касается именно кожи.

Интересно, что абдоминальные симптомы, по нашим наблюдениям, обычно имеют место только у больных геморрагическим типом дермального ангиита, протекавшего по типу геморрагического васкулита. В то же время поражение нервной системы встречается почти исключительно у больных ливедо-ангиитом. Поражение суставов выражается их отечностью, иногда покраснением, всегда упорными ноющими болями, причем обычно эти явления касаются голеностопных суставов, реже коленных и суставов кистей. Поражение почек проявляется протеинурией, эритроцитурией и цилиндрурией различной степени (от следов белка и единичных эритроцитов и цилиндров до настоящей гематурии, когда эритроциты покрывают все поле зрения). Мышечный синдром обычно выражается ноющими и схваткообразными болями в мышцах ног (особенно в икроножных), уплотнением и болезненностью этих мышц при пальпации. Поражение желудочно-кишечного тракта проявляется настоящими абдоминальными кризами с сильными коликообразными болями по всему животу, тошнотой, иногда рвотой и кровянистым или дегтеобразным стулом. Вовлечение нервной системы выражается синдромом полинейропатии с явлениями парестезий, онемения кожи, ползания мурашек, тянущих болей в конечностях, мышечной слабости. Изменения со стороны глаз проявлялись иридоциклитом.

На рисунке 18.9 приводится графическое соотношение между кожными и системными васкулитами.



1 — кожные ангииты
2 — системные ангииты
1 + 2 — кожные ангииты с признаками системности
2 + 1 — системные ангииты с вовлечением кожи

Рис. 18.9. Взаимоотношения между кожными и системными васкулитами

Таким образом, кожные ангииты в значительном числе могут протекать без выраженного вовлечения сосудов других органов, в то время как системные ангииты нередко протекают без поражения кожи. К последним относятся, например, болезнь Такаясу, ГКА.

ДИАГНОСТИКА

Среди клинических критериев диагностики особое внимание обращают на себя полиморфизм высыпаний при ангиитах кожи, нередкое расположение элементов по ходу кровеносных сосудов, склонность к отеку, кровоизлиянию и некрозу, а также первичное или преимущественное расположение сыпи на нижних конечностях. Появление высыпаний без геморрагического компонента (эритематозных пятен, серозных пузырей и т.п.) затрудняет постановку диагноза васкулита. Определенную диагностическую ценность имеет наклонность кожных проявлений к некротическим изменениям с формированием своеобразного геморрагического некроза кожи. Число и размер высыпаний заметно увеличиваются после нагрузки на ноги. Характерно расположение элементов сыпи в области суставов (особенно голеностопных, коленных и локтевых), что, в частности, нередко имеет место при геморрагическом васкулите, стойкой возвышающейся эритеме, папулонекротическом ангиите. Диагностичным считается симметричное расположение сыпи при большинстве форм кожных ангиитов. Случаи асимметричных проявлений встречаются редко, лишь при некоторых формах ангиитов и обычно на ограниченном этапе их развития, как, например, это имеет место в ранних фазах мигрирующей узловатой эритемы. Характерная для кожных ангиитов черта — отсутствие выраженных субъективных ощущений от этих высыпаний. Обычно неприятных ощущений в местах сыпи больные не испытывают, но при тщательном опросе можно установить периодические ощущения напряжения, легкого жжения или болезненности кожи, хотя не исключается возможность довольно сильного зуда (например, при экзематоидной пурпуре Дукаса — Капетанакиса). Умеренная болезненность отмечается обычно со стороны узловатых поражений, особенно к концу дня, когда усиливается отечность нижних конечностей. Единственным исключением из общего правила являются некротически-язвенные поражения, сопровождающиеся почти постоянными, пульсирующими или рвущими, очень сильными болями, требующими обычно

назначения анальгетиков, вплоть до препаратов наркотического ряда.

Ангииты кожи могут иметь самый разнообразный характер развития, однако наиболее типичным для них является острое или периодически обостряющееся (рецидивирующее) течение. Даже при таких явно хронических формах, как геморрагически-пигментные дерматозы, хроническая узловатая эритема, нодулярный (узловато-язвенный) васкулит, течение процесса, как правило, волнообразное, с сезонными спадами (до полных спонтанных ремиссий) и периодическими обострениями. Ни одна из форм кожного васкулита не имеет неуклонно прогрессирующего течения на протяжении значительного отрезка времени, что наблюдается, например, при некоторых дерматозах другой природы (мастоцитоз, лимфомы кожи и др.).

К характерным клиническим признакам кожных ангиитов относят также частые общевоспалительные симптомы (субфебрилитет, общее недомогание, головные боли и др.), наблюдающиеся за несколько дней до появления высыпаний или их обострения.

Решающее значение в диагностике ангиитов кожи придается патоморфологическим исследованиям. Наиболее характерными признаками кожных ангиитов являются: набухание и пролиферация эндотелия кровеносных сосудов, инфильтрация сосудистых стенок и их окружности лимфоцитами, гистиоцитами, нейтрофилами, эозинофилами и другими клеточными элементами, явления лейкоцитоклазии (разрушение ядер лейкоцитов вплоть до образования «ядерной пыли»), фибриноидные изменения сосудистых стенок и окружающей их ткани, вплоть до сплошного или сегментарного некроза, наличие эритроцитарных экстравазатов. Отмеченные кардинальные патогистологические критерии варьируют в соответствии с клинической формой, стадией и течением ангиита, на что указывают все авторы. Однако основным патогистологическим критерием ангиита всегда остается наличие признаков изолированного воспаления сосудистой стенки.

В общих анализах крови и мочи специфической для кожных ангиитов патологии обнаружить не удается, нередко отклонений при этих исследованиях вообще не отмечается, однако при ангиитах с выраженной активностью процесса находят нормохромную анемию, умеренную эозинофилию, лейкоцитоз, лимфоцитоз, ускорение СОЭ, а в моче — белок, эритроциты, иногда цилиндры.

ЛЕЧЕНИЕ

Первостепенное значение во всех случаях обострений кожного ангиита с основными очагами на нижних конечностях имеет постельный режим, так как у таких больных обычно резко выражен ортостатизм.

Больным, особенно в период обострения, следует соблюдать диету с исключением раздражающей пищи (алкогольные напитки, острые, копченые, соленые и жареные блюда, консервы, шоколад, крепкий чай и кофе, цитрусовые). В дальнейшем больному необходимо дать совет не злоупотреблять этими продуктами. Естественно, больным с четкой непереносимостью определенных пищевых продуктов следует исключить их из питания, по крайней мере, на несколько лет.

Во всех случаях кожного ангиита надо стараться обеспечить по возможности казуальную терапию, направленную на ликвидацию причины заболевания. Если таковой является фокальная инфекция, необходимо провести полную санацию ее очага (например, тонзиллэктомию при ангиите на фоне хронического тонзиллита, радикальное противогрибковое лечение стоп при узловатом ангиите микотического генеза и т.п.). В тех случаях, когда кожный ангиит является синдромом какого-либо общего заболевания (системного васкулита, диффузного заболевания соединительной ткани, лейкоза, злокачественного новообразования, острой или хронической общей инфекции и т.п.), в первую очередь должно быть обеспечено полноценное лечение основного процесса, для чего обычно бывает необходим перевод больного в специализированное отделение. Зачастую требуется большое врачебное искусство, чтобы выявить, идентифицировать и полностью ликвидировать причину кожного ангиита. Следует отметить, что это удается далеко не всегда, в связи с чем на следующем этапе встает вопрос о проведении патогенетического лечения.

Основные методы лечения различных форм кожных ангиитов суммированы в таблице 18.2.

В целях патогенетической терапии необходимо предотвратить воздействие на больного различных провоцирующих обострение факторов (переохлаждения, курения, длительной ходьбы и стояния, ушибов, подъема тяжестей и т.п.). Следует обеспечить с помощью соответствующих специалистов коррекцию выявленных сопутствующих заболеваний, которые могут поддерживать и ухудшать течение кожного ангиита (в первую очередь гипертонической болезни, сахарного диабета, хронической венозной недостаточности, фибромиомы матки и т.п.).

Таблица 18.2

Основные методы лечения кожных ангиитов

Клинические формы	Степень активности	Общая терапия	Местная терапия
Полиморфный дермальный ангиит	I	Нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, хинолины, витамины, антигистамины	Кортикостероидные мази, троксевазин (гель), эссавен (гель), аминокапроновый крем
	II	Нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды, цитотоксики, антибиотики, гепарин, гемодез, реополиглюкин, антигистамины	То же самое При некротически-язвенной форме — вначале примочки или мази с протеолитическими ферментами, затем — дезинфицирующие, анестезирующие и эпителизирующие мази, губки, пленки
Хроническая пигментная пурпура		Хинолины, эпсилон-аминокапроновая кислота, троксевазин, витамины, ангиопротекторы	Аминокапроновый крем, кортикостероидные мази, троксевазин (гель), эссавен (гель)
Ливедоангиит	I	Нестероидные противовоспалительные препараты, хинолины, компламин, периферические гемокинаторы, аевит	Сухое тепло
	II	Нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды, цитотоксики, гепарин, гемодез, реополиглюкин, компламин, ГБО	При некротически-язвенной форме лечение — как при дермальном ангиите II степени
Узловатые ангииты	I	Нестероидные противовоспалительные препараты, йодид калия, хинолины, диуретики, витамины	Аппликация ДМСО Окклюзионные повязки с бутадионовой, гепариновой или кортикостероидными мазями Микроволны, ультразвук, сухое тепло
	II	Кортикостероиды, йодид калия, диуретики, витамины	То же самое

При установлении четкой связи ангиита с какой-либо инфекцией показано назначение антибиотиков широкого спектра в средних терапевтических дозах с учетом анамнестических данных о переносимости. Полезны, например, метациклин (рондомицин) по 0,3 г 2 раза в день, олететрин по 0,25 г 4 раза в день, ципролет по 0,5 г 2 раза в день, другие антибиотики в течение 7 — 10 дней.

В случаях, когда не удается установить связи кожного процесса с какой-либо индуцирующей патологией, проводится неспецифическая противовоспалительная и противоаллергическая терапия. При низкой активности может оказаться достаточным назначение ибупрофена по 0,2 г 3 — 4 раза в день, индометацина (метиндола) по 0,025 г 3 — 4 раза в день в сочетании с антигистаминными препаратами (супрастином, димедролом, диазолином, тавегилом, фенкаролом, пипольфеном) по 1 таблетке 2 — 3 раза в день, кларитином или зиртеком по 1 таблетке 1 раз в день. При геморрагических формах назначают комплекс витаминов, особенно аскорбиновую кислоту и рутин (аскорутин по 1 таблетке 3 раза в день в сочетании с аевитом по 1 капсуле 2 раза в день или декамевит по 2 драже 2 раза в день за едой).

При кожных ангиитах с умеренной или высокой активностью при недостаточной эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, а в особо тяжелых случаях с самого начала, применяют ГК и цитостатики. Лечение ГК следует начинать с адекватных доз, которые зависят от степени активности и стадии процесса, а также от массы тела больного. На адекватной дозе ГК больной должен находиться не менее трех недель.

В тяжелых случаях лечение ГК сочетают с циклофосфамидом или азатиоприном в средних терапевтических дозах (по 100 — 150 мг/сутки) в течение 2 — 3 недель. В острых случаях с высокой активностью, особенно при склонности к некрозу вследствие микротромбозов, полезно использование гепарина (по 5000 ЕД 3 раза в день под кожу живота в течение 2 — 3 недель с последующей постепенной отменой), фраксипарина (1 — 2 раза в сутки).

При хронических кожных ангиитах с низкой активностью применяются аминохинолиновые препараты: делагил по 1 — 2 таблетки в день или плаквенил по 2 — 3 таблетки в день в течение 2 — 3 месяцев. При сопутствующем хроническом отеке нижних конечностей полезны короткие циклы диуретиков (фуросемид или гипотиазид по 1 таблетке утром натощак в течение 3 — 5 дней). При узловатых формах нередко удается получить быстрый эффект от назначения йодида калия (3%-ный раствор по 1 столовой ложке 2 — 3 раза в день, смешав с молоком или фруктовым соком).

Из местных средств в терапии узловатых форм с успехом применяются аппликации ДМСО (диметилсульфоксида, димексида) в виде 25 — 33%-ного раствора в дважды дистиллированной воде. Пораженная конечность обертывается двумя слоя-

ми марли, слегка смоченными в растворе ДМСО, покрывается полиэтиленовой пленкой и укутывается теплым одеялом. Продолжительность ежедневной аппликации 30 — 40 минут, на курс до 25 — 30 аппликаций. Для усиления терапевтического эффекта и предотвращения возможного дерматита очаги поражения перед аппликацией ДМСО рекомендуется смазывать противовоспалительными мазями (преднизолоновой, флуцинаром, фторокортом, латикортом, бутадионовой). В этих случаях повязку можно оставлять на всю ночь.

Достаточно эффективны в местной терапии узловатых ангиитов окклюзионные повязки с бутадионовой, гепариновой или кортикостероидными мазями. Иногда больные лучше переносят сухое тепло (например, в виде шерстяных чулок). Для местного лечения узловатых форм могут использоваться также микроволны, диадинамические токи, ультразвук, фонофорез с гидрокортизоном.

Особого подхода требует местное лечение некротически-язвенных форм, которое должно быть этапным. На первом этапе необходимо добиться полного отторжения некротических масс, а затем очистить язву от гнойного налета. Этой цели лучше служат примочки или мази с протеолитическими ферментами. Для примочек используют 0,5%-ный раствор новокаина с добавлением химопсина (100 мг на 100 мл). Концентрация раствора может меняться (например, при сильных болях увеличивают содержание новокаина, а при уменьшении гнойно-некротического налета снижают концентрацию химопсина). Салфетки, смоченные в растворе, меняются по мере подсыхания. Высокоэффективна мазь «Ируксол», которую наносят на очаги поражения 1 — 2 раза в день на салфетке. Для достижения дезинфицирующего эффекта перед каждой сменой повязки язвенную поверхность промывают перекисью водорода или раствором перманганата калия.

На втором этапе местной терапии, начинающемся после полного очищения язвенных поверхностей от гнойно-некротического струпа, используют эпителизирующие и дезинфицирующие средства, при сильных болях — с добавлением анестетиков (5%-ная ксероформно-анестезиновая или 5%-ная дерматол-анестезиновая мази, левомеколь, левосин, мазь Вишневского, 10%-ная метилурациловая мазь, пена «Пантенол», коллагеновые губки и т.п.). Особенно эффективна мазь «Аргосульфан» (Jelfa) (рис. 18.10 и 18.11).

Эффективно лазерное облучение малой мощности (20 — 25 ежедневных облучений на курс). Полезно на этом этапе включение в терапевтический комплекс гипербарической оксигена-

ции. Из общих воздействий для ускорения рубцевания язв показаны инъекции компламина (по 300 мг 2 раза в день внутримышечно) или прием препарата внутрь (по 2 таблетки 3 раза в день), инъекции ретаболила (1 мл 5%-ного раствора внутримышечно каждые 2 недели) или внутренний прием неробола (метандростенолона) по 1 таблетке 2 раза в день. Значительно ускоряют заживление язв инфузии гемодеза (по 200 мл внутривенно капельно 1 — 2 раза в неделю) или реополиглюкина (по 400 мл внутривенно капельно 1 раз в неделю). Показано назначение периферических гемокинаторов, снимающих сосудистый спазм, улучшающих кровоснабжение тканей (галидор по 0,1 г или бупатол по 0,025 г 2 — 3 раза в день и др.).

В терапии геморрагических форм (в том числе хронической пигментной пурпуры) положительно зарекомендовали себя препараты эпсилон-аминокапроновой кислоты, которые можно применять не только внутрь, но и местно. Эпсилон-аминокапроновую кислоту назначают внутрь в порошках по 2 г 3 раза в день до еды (порошок предварительно растворяют в 1/3 стакана подслащенной воды). Местно используют 5%-ный аминокапроновый крем (на любой мазевой основе), который слегка втирают в пораженные участки 2 — 3 раза в день. Полезно при геморрагических и отечных формах применение венорутона (троксевазина) в капсулах (по 1 капсуле 2 раза в день за едой) и в виде желе (смазывание пораженных мест 2 раза в день), удобен эссавен (гель).

Во всех случаях кожного ангиита лечение не должно заканчиваться с исчезновением клинических проявлений заболевания. Его в уменьшенном объеме следует продолжать до полной нормализации лабораторных показателей, а в последующие полгода — год больных следует оставлять на поддерживающем лечении, для которого обычно используются ангиопротекторы, улучшающие микроциркуляцию и реологические свойства крови, предохраняющие сосудистую стенку от неблагоприятных влияний (продектин, ангинин, пармидин или доксиум по 0,25 г 2 — 3 раза в день), дезагреганты (курантил по 0,025 г 2 — 3 раза в день, компламин по 0,15 г 3 раза в день), периферические гемокинаторы (циннаризин по 0,025 г на ночь) или адаптогены (экстракт элеутерококка по 25 капель 2 раза в день перед едой). Больных следует предупреждать о необходимости соблюдения профилактических мер, исключающих воздействие факторов риска (переохлаждение, физические и нервные нагрузки, длительная ходьба, ушибы и т.п.). В необходимых случаях следует проводить трудоустройство больных, а иногда переводить их на временную инвалидность. Больным необходимо рекомен-

довать здоровый образ жизни (утренняя гимнастика, закаливание, водные процедуры, регулярное сбалансированное питание, прогулки на свежем воздухе, плавание, достаточный сон).

После клинического выздоровления рекомендуется использовать курортное лечение для закрепления полученных результатов. Показаны курорты для сердечно-сосудистых больных с использованием серных, углекислых и радоновых ванн, дозированной ходьбы, морских купаний. Мощное оздоровительное действие при хронических вялотекущих формах (например, при узловато-язвенном васкулите и ливедо-ангиите) часто оказывает перемена климата на более теплый. В этих случаях особенно полезно длительное пребывание в Крыму, на Черноморском побережье Кавказа.

Литература

Айзятулов Р. Ф. Изменение терморегуляционных рефлексов на холодовый и тепловой раздражители у больных аллергическими васкулитами кожи при комплексной терапии. Донецк, 1986.

Анмут С. Я. Нарушения в системе гемостаза и контролируемая антитромботическая терапия при геморрагических васкулитах у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Свердловск, 1988.

Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы. М., 1988.

Баркаган Л. З., Архипов Б. Ф. // Тер. арх. — 1980. — N.9 — С.59 — 62.

Захарова Н. О., Сухов В. М. // Гематол.трансфузиол. — 1987. — N.9. — С. 30 — 32.

Кузнецов Ю. А. Геморрагические и капилляротрофические нарушения у больных системными васкулитами и пути их коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ярославль, 1984.

Семенкова Е. Н. Системные васкулиты. М., 1988.

Суворова А. В. Коррекция коагуляции гемостаза при геморрагическом васкулите у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск, 1987.

Шапошников О. К, Домасаева Т. В., Анатолий С. А., Стогов Ю.Н. // Вестник дерматол. — 1986. — N.6. — С.4 — 8.

Шилкина Н. П. Патогенетическая терапия системных васкулитов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ярославль, 1982.

Alegre V.A., Winkelmann R.K., Diez-Martin J.L., Banks P.M. // J.Amer.Acad. Derm. — 1988. — Vol.19. — Suppl.11. — P. 973 — 978.

Asghar S.S., Wesierhof W., Das P.K. et al. // Arch.Derm.Res — 1985. — Vol.277. — P. 504 — 506.

Barberio G., Manganaro R., Ruggeri C. et al. // Minerva Pediat. — 1981. — Vol.33. — P.817 — 820.

Barlow R., Schuiz E.J. // Clin.Exp. Derm. — 1988. — Vol.13. — P.117 — 120.

Bergman S.M., Krane N.K., Leonard G. et al. // Ann.Intern.Med. — 1988. — Vol.109. — P.83 — 84.

Bianchini G., Lotti T., Fabbri P. // Int.J.Derm. — 1983. — Vol.22. — P.103 — 106.

Bonnefoy M., Cloudy A.L. // Ann.Derm. Venereol. — 1988. — Vol.115. — P.27 — 32.

Callen J. P. // J.Amer.Acad.Derm. — 1985. — Vol. 13. — P.193 — 200.

Cupps T.R., Fauci A.S. The Vasculitides. Philadelphia, 1981.

Drucker C.R., Duncan W.C. // J.Amer. Acad.Derm. — 1982. — Vol.7. — P.359 — 363.

Ely H., Bard J.W. // Cutis. — 1988. — Vol.2. — P.448 — 453.

Gamboa P.M., Tabar A.I., Wong E. // Allerg.Immunopath. — 1988. — Vol.1. — P.53 — 55.

Granier F., Marchand C., Navarrane A.

// Rev.Mfd.Intern. — 1987. — Vol. 8. — P.169 — 172.
Haynes B.F. Allen N.B., Fauci A.S. // Med.Clin.N.Amer. — 1986. — Vol.70. — P.355 — 368.
Jelton R.L., Lazarus G.S. // J.Amer.Acad. Derm. — 1983. — Vol.8. — P.23 — 26.
Li Loong T.C., Coyle P.V., Anderson M.J. // Postgrad.Med.J. — 1986. — Vol.62. — P.493 — 494.
Lin R.Y. // N.Y.St.J.Med. — 1988. — Vol.88. — P.439 — 440.
McCrochan M.B., Huang S.W., Sleasman J.W. et al. // Throm.Haemost — 1987. — Vol.58. — P.850 — 852.
Miralles R., Pedro-Botet J., Farre M., Rubies-Prat I. // Ann.Intern.Med. — 1988. — Vol.109. — P.514.
Moshella K.R., Hurley G.H. Dermatology. Philadelphia, 1985.
Murphy G.F., Sanchez N.P., Flynn T.C. // J.Amer.Acad.Derm. — 1986. — Vol.14. — P.59 — 69.
Nusinow S.R., Federici A.E., Zimmerman T.S., Curd J.G. // Arthr.Rheum. — 1984. — Vol.27. — P.1405 — 1410.
Ondrasik M., Zeiemayova E., Vosmik F., Svec D. // Csl.Derm. — 1985. — Vol.60. — P.264 — 270.
Quin I., Adamski M., Howlin K. et al. // Med.J.Aust. — 1988 — Vol.148. — P.145 — 146.
Sams W.M. // J.Invest.Derm. — 1985. — Vol.85. — Suppl.I. — P.1443 — 1483.
Sams W.M. // Arch.Derm — 1988. — Vol.124. — P.684 — 687.
Sanchez N.P., Van Hale H.M., Su W.P.D. // Ibid. — 1985. — Vol.121. — P.220 — 224.
Shalit M., Flugelman M. Y., Harats N. // Arch.Intern.Med. — 1985. — Vol.145. — P.2051 — 2052.
Smolle J., Kneifel H. // Dermatologica. — 1986. — Vol.172. — P.139 — 143.
Sorber W. A., Herbst V. // Cutis. — 1988. — Vol.42. — P.57 — 58.
Spann C.R., Callen J.P., Yam L.T., Apgar J.T. // Arch.Derm. — 1986 — Vol.122. — P.1057 — 1059.
Suster S., Ronnen M., Bubis J.J., Schewach-Millet M. // Amer.J.Dermatopath — 1986. — Vol.8. — P.386 — 391.
Terui T., Takematsu H., Kato T. // Tohoku J.Exp.Med. — 1987. — Vol. 151. — P.245 — 252.
Welb J. // Aktuelle.Derm. — 1989. — Bd.15. — S.17 — 20.
Werni R., Schwarz Th., Gschmait F. // Dermatologica. — 1986. — Vol.172. — P.36 — 40.
Whittaker S.I. Dover J.S., Greaves M.W. // J.Amer.Acad.Derm. — 1986. — Vol.5. — Suppl.11. — P.1142 — 1145.
Wiles S.C., Hanson R.C., Lynch R.I. // Arch.Derm. — 1985. — Vol.121. — P.802 — 805.
Yamamoto M., Danno K., Shio H., Imamura S. // Ibid. — 1988. — Vol.18. — P.57 — 62.

ВАСКУЛИТЫ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В. А. Насонова, Е. Л. Насонов

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

РА — одно из наиболее частых системных ревматических заболеваний неизвестной этиологии. Его характерной чертой является хронический деструктивный полиартрит. Частота заболевания в популяции колеблется от 1 до 3%. Как и другие аутоиммунные болезни, РА более часто встречается у женщин, что свидетельствует о возможной роли половых гормонов в его развитии.

Современные представления о патогенезе РА основываются на нескольких взаимодополняющих концепциях. Во-первых, большая роль отводится CD4+T-лимфоцитам [G.Panayi et al., 1992]. Во-вторых, не менее важно участие моноцитов и макрофагов, синтезирующих цитокины, которые обладают провоспалительной активностью [F.Brennan et al.,1992; W.Arend & J.-M.Dayer,1994], и, в-третьих, автономных неиммунных механизмов, определяющих опухолеподобный рост синовиальной ткани, приводящий к деструкции хряща [W.Koopman & S.Gay,1993; N.Zvaifler & G.Firestein,1994].

Впервые в 1951 году Sokoloff при исследовании биоптата кожно-мышечного лоскута у больных РА обнаружил воспалительные изменения в стенке мелких артерий. В настоящее время установлено, что в патологический процесс могут одновременно вовлекаться сосуды различного калибра и локализации.

Ревматоидный васкулит условно подразделяется на три основных клинико-гистологических типа:

1. Дигитальный артериит с пролиферацией интимы сосудов и тромбозом. У больных с этим типом васкулита наблюдается поражение ногтевых фаланг.

2. Воспаление венул, мелких артерий, артериол и капилляров кожи с фибриноидным некрозом и инфильтрацией их стенки мононуклеарными клетками, лейкоцитоклазией и экстравазацией эритроцитов. Для него характерны кожные проявления — язвы и пальпируемая пурпура.

3. Некротизирующий артериит с вовлечением артерий мелкого или среднего калибра, приводящий к поражению висцеральных органов и периферических нервов, часто неотличимый от классического УП.

Патогенетические механизмы

Основное внимание в развитии ревматоидного васкулита уделяют комплементфиксирующим ИК, состоящим из IgM и особенно IgG ревматоидных факторов [P.A..Bacon et al.,1996]. Увеличение уровня последнего коррелирует с клиническими проявлениями васкулита [R.Pope & S.J.McDuffy, 1980; C.Allen et al., 1981], а снижение — с эффективностью проводимой терапии [D.Scott et al.,1981]. Присутствие в сыворотке крови IgG РФ сопровождается снижением концентрации С4 и увеличением С3d. Роль АНЦА при РА обсуждена в главе 5.

Клинические проявления

Клинические признаки системного ревматоидного васкулита относятся к числу редких внесуставных проявлений РА. Они встречаются менее чем у 1% больных [R.Panush et al.,1983]. Однако на аутопсии системное поражение сосудов обнаруживается в 14 — 25% случаев.

Основные клиническое синдромы ревматоидного васкулита суммированы в таблице 19.1. Его классическими признаками считаются — периферическая гангрена, множественный мононеврит [F.Hart et al., 1957; C.Pallis & J.Scott, 1965], а также склерит, перикардит и поражение легких. Однако более часто встречается поражение кожи: инфаркты околоногтевого ложа

Таблица 19.1

Клинические проявления ревматоидного васкулита
(K.Chakravarty & G.Scott, 1992)

Признак	Частота (%)
Системные:	83
похудение	82
лихорадка	92
гепатоспленомегалия	21
Кожа:	94
инфаркты в области околоногтевого ложа	61
язвы	50
сыпь	32
гангрена	18
Легкие:	39
фиброзирующий альвеолит	29
плеврит	18
Сердце:	37
перикардит	18
нарушение ритма	14
инфаркт миокарда	7
Почки:	19
гломерулонефрит	12
амилоидоз	5
Желудочно-кишечный тракт:	11
язвы или инфаркт кишечника	8
ишемический колит	4
Нервная система:	47
сенсорная нейропатия	39
моторная нейропатия	21
цереброваскулярные нарушения	6
Глаза:	19
склерит	16
синдром Шегрена	8
Другие:	
инфаркты печени, селезенки и поджелудочной железы	<5

(дигитальный артериит), кожные высыпания и хронические язвы голени (рис. 19.1).

Дигитальный артериит диагностируется у 8% больных классическим РА, чаще у мужчин (15%), чем у женщин (5%). По мнению D.Scott и соавт.(1981), изолированно этот синдром не следует рассматривать как признак ревматоидного васкулита, поскольку он нередко встречается при РА и не ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [E.Bywaters & J.Scott, 1963; M.Weisman & N.Zvaifler, 1980].

К характерным признакам васкулита относятся также мно-

жественные ревматоидные узелки, хотя ряд авторов не разделяет эту точку зрения. Практически у всех больных имеют место общевоспалительные симптомы, такие, как лихорадка и похудение. Полагают, что внезапная быстрая потеря веса у больных РА может быть связана с развитием васкулита.

В половине случаев наблюдается нейропатия (множественный мононеврит, дистальная симметричная сенсорная или сенсорно-моторная нейропатия). Поражение ЦНС встречается редко, но может вовремя не диагностироваться, особенно у пожилых больных с неврологическими расстройствами. Нередко выявляются изменения со стороны сердца и легких.

К факторам, предрасполагающим к развитию ревматоидного васкулита при РА, относятся мужской пол, высокие титры РФ и наличие других внесуставных проявлений [E.Bywaters & J.Scott, 1963; D.Scott et al.,1981; R.Vollertsen et al., 1986; R.Watts et al., 1994; A.Voskuyl et al.,1996].

РЕВМАТОИДНЫЙ ВАСКУЛИТ И УП

Поражение артерий мелкого и среднего калибра, неотличимое от УП, относится к числу крайне редких проявлений РА. Оно встречается не более чем у 1% больных [R.Panush et al., 1983].

Между ревматоидным васкулитом и УП имеются определенные различия (табл. 19.2). Так, общевоспалительные проявления (лихорадка, похудение) более выражены при УП, в то время как вовлечение кожи и костно-мышечной системы — при ревматоидном васкулите. Тяжелое поражение сосудов кишечника наблюдается значительно чаще при УП, чем при РА.

Лабораторные признаки

Важным лабораторным признаком ревматоидного васкулита является снижение С4 компонента комплемента при нормальной концентрации С3 [D.Scott & P.Bacon, 1981; D.Scott et al., 1981; R.Vollerstsen et al.,1986]. В период ремиссии заболевания его значения не отличаются от нормы. Полагают, что мониторирование уровня С4 может быть использовано для оценки эффективности терапии [X.Puechal et al., 1995]. Для ревматоидного васкулита характерно также увеличение концентрации СРБ и ФВ:Аг, а у части больных обнаруживаются п-АНЦА.

Таблица 19.2

Частота (%) клинических и иммунологических проявлений ревматоидного васкулита и узелкового полиартериита
(P.Bacon, 1987; A.Geirsson et al.,1987)

Проявления	Ревматоидный васкулит	Узелковый полиартериит
Лихорадка	20	75
Похудение	53	99
Артрит: эрозивный артрит	100 98	67 <1
Поражение почек	34	75
Васкулит желудочно-кишечного тракта: перфорация кишечника	67 5	67 25
IgM РФ	97	38
IgG РФ	95	9
АНФ	48	11
C1q ИК	100	66
Криоглобулины	96	40
Антиген гепатита В	<5	36
Снижение С3	0	21
Снижение С4	67	25
Увеличение С3d	100	20

Лечение и прогноз

Наиболее эффективный метод лечения ревматоидного васкулита — интермитирующая пульс-терапия ЦФ и ГК [R.Luqmani et al.,1994]. Назначение монотерапии высокими дозами преднизолона не показано из-за высокой частоты обострений васкулита и развития побочных эффектов [D.Conn et al., 1988]. Возможная схема лечения ревматоидного васкулита представлена ниже.

Препарат	Схема
Циклофосфан 10 — 15 мг/кг Метилпреднизолон 1 г	Внутривенно каждые 2 недели в течение 6 недель, с увеличением интервала между введениями до трех недель в течение 9 — 12 месяцев

Иногда на короткий период времени используют хлорамбуцил, но длительное лечение им не рекомендуется из-за риска развития злокачественных новообразований [H.Patapanian et

al.,1988]. Назначение метотрексата менее эффективно, чем других иммунодепрессантов. Кроме того, этот препарат может провоцировать развитие ревматоидных узелков и даже васкулита [P.Karstens et al.,1992].

Агрессивная терапия позволяет довольно быстро (в течение 3 — 6 месяцев) достигнуть ремиссии ревматоидного васкулита. Для ее поддержания используют азатиоприн. В последнее время для этой цели используют пентоксифиллин и талидомид, ингибирующие синтез ФНО-α, но по сравнению с азатиоприном обладающие меньшим числом побочных эффектов. При обострении воспалительных изменений в сосудах целесообразно проведение короткого курса терапии ЦФ. В качестве вспомогательного метода лечения применяется длительный прием дипиридомола, который положительно влияет на деформируемость эритроцитов при РА [C.Lau et al.,1995].

Прогноз при ревматоидном васкулите неблагоприятный. В течение первых 3 — 5 лет от момента его появления выживаемость больных составляет 28 — 40% [R.Vollertsen et al.,1986; X.Puechal et al.,1995], даже несмотря на интенсивную терапию метилпреднизолоном и ЦФ [D.Scott & P.Bacon, 1984]. По данным X.Puechal и соавт.(1995), к предикторам неблагоприятного прогноза относятся кожный васкулит, полинейропатия и снижение уровня С4.

По мнению P.Bacon и D.Carruthers (1995), одной из причин увеличения смертности больных РА является субклинически текущий васкулит, создающий предпосылки для раннего развития атеросклеротического поражения сосудов.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

СКВ — системное ревматическое заболевание, яркий представитель системных аутоиммунных болезней человека [В.А.Насонова, 1972].

При СКВ наблюдается образование широкого спектра аутоантител. Полагают, что в основе таких аутоиммунных нарушений лежат два взаимосвязанных процесса: поликлональная В-клеточная активация и антиген-специфическая Т-зависимая стимуляция синтеза аутоантител. О важной роли последней говорит тот факт, что при СКВ вырабатываются аутоантитела только к 30 из более чем 2000 антигенных компонентов клетки. Результаты изучения особенностей иммунного ответа у экспериментальной модели СКВ — мышей линии NZB/NZW F1 —

свидетельствуют о преобладании на ранних стадиях болезни процессов поликлональной активации, позднее они сменяются антиген-специфическим иммунным ответом.

При СКВ зарегистрированы разнообразные функциональные изменения клеток иммунной системы. В периферической крови, как правило, наблюдается увеличение количества активированных В-клеток, коррелирующее с наличием гипергаммаглобулинемии. Наряду с неспецифической активацией В-клеток выявляется антиген-специфическая пролиферация или врожденный дефект определенных их подтипов, синтезирующих органонеспецифические аутоантитела. Так, в недавних исследованиях было показано, что клон пре-В-клеток, полученный от NZB/NZW F1 мышей, при введении животным с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID) даже в отсутствие Т-клеточных стимулов способен синтезировать IgG-антитела к ДНК. Этот феномен сопровождается развитием волчаночно-подобного синдрома у реципиентов.

С другой стороны, при СКВ обнаружены разнообразные дефекты иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов. В частности, отмечено снижение количества Т-клеток с CD4+/CD45R фенотипом, которые обеспечивают передачу сигнала, индуцирующего супрессорную активность CD8+Т-лимфоцитов. Возможно, это связано с синтезом антилимфоцитарных антител. В целом эти изменения приводят к нарушению супрессорной активности Т-лимфоцитов и способствуют В-клеточной гиперреактивности. Отмечено также увеличение числа клеток с фенотипом CD4- и CD8- (клетки с «двойной негативностью»), которые способны стимулировать синтез антител к ДНК В-лимфоцитами. Примечательно, что на их мембране экспрессируется Т-клеточный тип рецепторов. Кроме того, наблюдается их пролиферация при стимуляции стрессорными белками (семейство hsp 60).

Полагают, что в основе патогенеза СКВ (по крайней мере, В-клеточной гиперреактивности) лежит преобладание Th2-типа иммунного ответа, при котором отмечается снижение синтеза ИЛ-2, ИФ-γ и повышение ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10 [J.Alarcon-Varela et al.,1982; G.Tsokos et al.,1982; M. Al-Janadsi et al.,1993]. При СКВ обнаружено увеличение концентрации ИЛ-6 в сыворотке, коррелирующее с воспалительной активностью болезни [M.Linker-Israeli et al., 1991; P.Spronk et al.,1992; C.Gabay et al.,1993]. Выявлена также гиперпродукция ИЛ-6 В-лимфоцитами больных и гиперэкспрессия его молекул на мембране этих клеток [H.Nagafuchi et al.,1993]. Предполагается, что при СКВ ИЛ-6 выступает в роли фактора активации В-лимфоцитов, сти-

мулирующего усиленный синтез аутоантител, в том числе и к ДНК [A.Kitani et al.,1992].

Сходной аутокринной активностью обладает ИЛ-10, который вырабатывается В-лимфоцитами и также способствует синтезу аутоантител [L.Llorente et al.,1995]. При СКВ зарегистрировано увеличение его концентрации в сыворотке крови. Полагают, что он способен ингибировать активность Th1-клеток. У мышей NXBxNZW F1 введение моноклональных антител к ИЛ-10 замедляет прогрессирование болезни, в то время как инъекции самого ИЛ-10 вызывают обратный эффект [H.Ishida и et al.,1994]. По данным E.Hagiwara и соавт. (1996), при СКВ in vitro наблюдается снижение спонтанной секреции ИФ-γ, ИЛ-2 и увеличение спонтанного синтеза ИЛ-6 и ИЛ-10. Эти изменения коррелируют с активностью заболевания. Основными клетками, продуцирующими ИЛ-2 и ИФ-γ, являются Т-лимфоциты, а ИЛ-6 и ИЛ-10 — моноциты/макрофаги (CD14+ клетки). Установлено также, что у мышей В-клетки, синтезирующие ИЛ-10, принадлежат к субпопуляции CD5+, обладающей способностью синтезировать некоторые типы аутоантител [A.J.Garra et al.,1992]. Все это свидетельствуют о возможном участии ИЛ-10 в патогенезе СКВ [L.Llorente et al.,1994].

Имеются данные о протективной роли ФНО-α в отношении развития некоторых клинических проявлений СКВ. Так, у носителей HLA-DR3 и HLA-DR4 волчаночный нефрит встречается редко. У них также отмечается повышение синтеза ФНО-α. Напротив, при снижении синтеза этого цитокина у носителей DR2/DQw1 часто наблюдается поражение почек.

Данные литературы, касающиеся профиля цитокинов при СКВ, суммированы в таблице 19.3.

Таблица 19.3

Цитокины при активной СКВ

Цитокин	Содержание в сыворотке	Спонтанный синтез in vitro	Стимулированный синтез in vitro
ИФ-γ	↑	↓	↓
ФНО-α	↑ или (↔)	↑ или ↓	↓
ИЛ-1	?	↑	↓
ИЛ-2	↑	↓	↓
ИЛ-4	?	↓	↓
ИЛ-6	↑	↑	?
ИЛ-10	↑ или (↔)	↑ или ↓	↔

Примечание. ↑ — увеличение; ↓ — снижение; ↔ — нормальная концентрация.

Фундаментальным нарушением в иммунной системе у больных с СКВ является дефект апоптоза. Он характеризуется увеличением синтеза растворимой формы Fas-молекулы, которая ингибирует запрограммированную клеточную гибель в процессе пролиферации клеток. В Т-лимфоцитах обнаружена гиперэкспрессия bcl-2 (протоонкоген, предотвращающий развитие апоптоза). Предполагается, что эти изменения связаны с нарушением транскрипции Fas-гена или с усилением транскрипции и экспрессии bcl-гена.

В целом СКВ — мультифакторное заболевание. В его основе лежит большое число предрасполагающих факторов как генетической природы, так и внешней среды, каждый из которых увеличивает риск развития болезни. Выявляемая при СКВ В-клеточная гиперреактивность в сочетании с ослаблением клеточных иммунных реакций указывает на преимущественное участие Th2-клеток и синтезируемых ими цитокинов в развитии гипергаммаглобулинемии и продукции IgG-аутоантител.

Патология сосудов

Характерной особенностью СКВ является широко распространенные и многообразные поражения сосудов [D.Isenberg & A.Horsfall, 1993; P.Bacon & D.Carruthers, 1995; H.Belmont et al., 1996]. Их подразделяют на 2 основные категории: воспалительные и тромботические [H.Belmont et al., 1996].

Воспалительные изменения нередко связаны с локальным отложением иммунных комплексов, в то время как тромботические — с синтезом аФЛ. Иногда оба процесса встречаются одномоментно, как правило, в рамках АФС [J.T.Lie, 1989;1994; E.Goldberger et al., 1992; E.Toussirot et al., 1994; D.Norden et al., 1995; C.Drenkard et al., 1997].

В литературе приводится описание 5 больных с классической СКВ в дебюте заболевания, у которых в дальнейшем заболевание трансформировалось в классический системный васкулит (гранулематоз Вегенера — 2, УП — 2, синдром Чарга—Стросса — 1) [D.D'Cruz et al., 1993]. Примечательно, что в сыворотках всех больных обнаруживались п-АНЦА.

ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ВАСКУЛОПАТИЯ

Общая частота развития васкулита при СКВ неизвестна. J.Font и соавт.(1992) полагают, что его признаки встречаются у 10%

мужчин и 14% женщин с этим заболеванием. В дебюте СКВ васкулит наблюдается соответственно у 3 и 5% больных. По данным C.Drenkard и соавт.(1997), наблюдавших 667 больных СКВ, у 194 (36%) из них имелись признаки воспаления сосудов, а общая частота встречаемости васкулита в течение 10 лет наблюдения составила 41%. Среди них преобладали признаки кожного васкулита, в то время как поражение сосудов висцеральных органов имело место только у 6% больных.

Патогенетические механизмы

Развитие васкулита при СКВ обычно связывают с локальным отложением в стенках сосудов ИК, содержащих антитела к нативной ДНК. Экспериментальными моделями иммунокомплексного васкулита при СКВ являются острая реакция Артюса и экспериментальная сывороточная болезнь [H.Belmont et al., 1996].

У некоторых больных васкулит мелких сосудов (особенно при поражении ЦНС) развивается в отсутствие депозитов иммунных комплексов в сосудистой стенке [H.Belmont et al., 1986; 1994; P.Hopkins et al., 1988]. Полагают, что в основе этого процесса лежит комплементзависимое повреждение сосудов, не связанное с образованием ИК [H.Jacob et al., 1980; D.Chenoweth et al., 1981; R.Hakim et al., 1984], напоминающее феномен Шварцмана [H.Belmont et al., 1996]. Его развитие объясняют ИЛ-1- и ФНО-зависимой активацией эндотелия, ведущей к гиперэкспрессии на их мембране молекул адгезии (ICAM-1 и E-селектин) [H.Belmont et al., 1994], а также активацией системы комплемента с образованием анафилотоксинов [H.Belmont et al., 1986; P.Hopkins et al., 1988]. Наблюдается активация и нейтрофилов, проявляющаяся возникновением на их поверхности β2-интегрина (CD11b/CD18) [J.Buyon et al., 1988; M.Philips et al., 1989]. Считают, что этот механизм имеет особенно большое значение при поражении органов, отделенных от кровяного русла гематоэнцефалическим барьером и недоступных для отложения ИК (например, ЦНС). Не исключается его участие в нарушении кишечной циркуляции (СКВ-энтерит) [P.Hopkins et al., 1988] и острой обратимой гипоксии тканей, наблюдаемой при СКВ [S.Abramson et al., 1991]. У некоторых больных развитие сосудистой патологии может напоминать синдром системного воспалительного ответа, медиаторами которого также являются ИЛ-1 и ФНО-α.

КОЖНЫЙ ВАСКУЛИТ

Как отмечалось выше, наиболее часто васкулит при СКВ проявляется поражением кожи, а именно пальпируемой пурпурой, микроинфарктами в области ногтевого ложа [R.Asherson et al., 1991]. Реже встречаются крапивница, язвы, эритематозные пятна и бляшки. Очень редко наблюдается панникулит. Морфологической основой этих изменений является лейкоцитокластический васкулит. У 18 — 34% больных СКВ наблюдается феномен Рейно.

ВИСЦЕРАЛЬНЫЙ (СИСТЕМНЫЙ) ВАСКУЛИТ

В основе системного поражения сосудов, как правило, лежит воспалительная ангиопатия, наиболее часто затрагивающая мелкие сосуды почек, реже сердца [N.Doherty & R.Siegel, 1985; B.Mandel, 1987; G.Strufelt et al., 1992], легких [E.Scwab et al., 1993], желудочно-кишечного тракта [M.Kistin et al., 1978; T.Zizic et al., 1982; T.Helliwell et al., 1985; T.Laining, 1988] и кожи [R.Winkelmann et al., 1974; J.Gilliam & J.Smiley, 1976], ЦНС [O.Marin & Estanol, 1973; S.Ellis & M.Verity, 1979]. Иногда изменения локализуются в сосудах плаценты [C.Abramowsky et al., 1980]. В их основе лежит капиллярит, который в почках проявляется сегментарным некротизирующим гломерулонефритом, а в легких — легочными альвеолярными геморрагиями. Развитие последних сопровождается высокой (40 — 92%) летальностью [G.Mintz et al., 1978; J.Leatherman et al., 1984; C.Abud-Mendoza et al., 1985; K.Onomura et al., 1991].

НЕВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ВАСКУЛОПАТИЯ

Хроническое умеренное нарушение коагуляции наблюдается у многих больных с активной СКВ. Синдром ДВС развивается очень редко, и как правило — при АФС.

Тромбоэмболические осложнения встречаются примерно у 30% больных СКВ с аФЛ. Они проявляются закупоркой крупных артерий и вен, приводя к развитию ишемической гангрены конечностей, инфарктам печени и кишечника, реноваскулярной гипертензии и ишемии мозга [R.Cervera et al., 1995]. У 50% больных с диффузным или очаговым пролиферативным гломерулонефритом встречается гломерулярный тромбоз [K.Kant et

al., 1981; M.Hughson et al., 1992; G.Nesher et al., 1994; R.Jain et al., 1994].

К характерным проявлениям тромботической микроангиопатии при СКВ относят окклюзивное поражение сосудов головного мозга [E.Harris et al., 1984; R.Derkson et al., 1986; M.Hughson et al., 1993].

Описано развитие острого респираторного дистресс-синдрома взрослых с легочными геморрагиями и распространенным сосудистым микротромбозом [R.Asherson et al., 1988; A.Andonopoulos, 1991; G.Hillerdal et al., 1991; E.Gertner & J.Lie, 1993].

Кожные проявления АФС при СКВ включают сетчатое ливедо, язвы, пурпуру и др. Их основу составляет тромбоз микрососудов кожи [V.Alerge et al., 1989; J.Grob & J.Bonerandi, 1989; C.McCalmont et al., 1992; E.Gertner & J.Lie, 1994].

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА

Иногда обострение СКВ приводит к развитию вторичной тромботической тромбоцитопенической пурпуры с лихорадкой, микроангиопатической гемолитической анемией, поражением почек и неврологическими нарушениями [R.Stricker et al., 1992]. В отсутствие аФЛ ее морфологическим признаком является наличие эозинофильных гиалиновых микротромбов. В сыворотках больных присутствует крупный мультимерный ФВ, который способен вызывать диссеминированную внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов [C.Cockerell et al., 1993].

СИНДРОМ ШЕГРЕНА

Синдром Шегрена (СШ) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся лимфоцитарной инфильтрацией экзокринных желез. Его основные клинические признаки включают ксеростомию и ксерофтальмию. Эти проявления могут быть первичными (первичный СШ, или болезнь Шегрена). Они также могут встречаться при диффузных болезнях соединительной ткани или других аутоиммунных процессах (аутоиммунный тиреоидит, билиарный цирроз печени).

Болезнь Шегрена чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение 10 — 25:1), в возрасте старше 30 лет, и очень редко у детей.

Клинические синдромы болезни подразделяются на 2 основные группы — симптомы, связанные с поражением секретирующих эпителиальных желез, и системные проявления заболевания.

Патология экзокринных желез включает кератоконъюнктивит, обусловленный снижением выработки слезной жидкости. Поражение слюнных желез проявляется их увеличением, ксеростомией и хроническим паренхиматозным паротитом. Кроме того, наблюдается сухость слизистых оболочек носа, глотки, гортани, трахеи, бронхов, наружных половых органов, влагалища и кожи. У многих больных диагностируется хронический атрофический гастрит с секреторной недостаточностью, поражение 12-перстной кишки (гипомоторная дискинезия), кишечника (запоры, неустойчивый стул, боли при пальпации толстой кишки) и хронический панкреатит.

Более чем у половины больных СШ выявляются системные проявления [H.Moutsopoulos et al., 1980]. Они весьма многообразны. К ним относятся поражение суставов (75 — 85%) в виде артралгий, небольшой утренней скованности или рецидивирующего неэрозивного артрита мелких суставов. Могут беспокоить умеренные миалгии (10 — 15%). Тяжелый миозит встречается редко. Характерно развитие региональной или генерализованной лимфаденопатии. Примерно у 5% больных заболевание трансформируется в лимфопролиферативные опухоли.

У части пациентов в клинической картине доминирует поражение легких в виде интерстициальной пневмонии, обусловленной лимфоидной инфильтрацией легких, или интерстициального легочного фиброза. Иногда встречается плеврит.

Поражение почек наблюдается редко и может быть связано с канальцевым ацидозом, генерализованной аминоацидурией и фосфатурией, а также хроническим интерстициальным нефритом. Очень редко на фоне тяжелой криоглобулинемии наблюдается развитие гломерулонефрита, ведущего к почечной недостаточности.

Поражение сосудов

При болезни Шегрена в патологический процесс могут вовлекаться сосуды мелкого и среднего калибра. Описаны 4 морфологических типа васкулита [M.Tsokos et al., 1987].

1. Острый некротизирующий васкулит, напоминающий УП, но без образования аневризм. При нем наблюдается поражение

всех компонентов стенки артерий мелкого и среднего калибра с инфильтрацией их лейкоцитами и фибриноидным некрозом.

2. Лейкоцитокластический кожный васкулит. Для него характерна лейкоцитарная инфильтрация, фибриноидный некроз капилляров и посткапиллярных венул, экстравазация эритроцитов.

3. Лимфоцитарный васкулит проявляется инфильтрацией сосудистой стенки капилляров и венул лимфоцитами, плазматическими клетками и гистоцитами в отсутствие некроза. При этом васкулите изменения обычно находят в коже, реже в мышцах и периферических нервах.

4. Облитерирующий эндартериит — невоспалительная обструктивная васкулопатия сосудов среднего калибра, обычно развивающаяся у больных с длительно текущим васкулитом.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Васкулит осложняет течение болезни Шегрена в 5 — 10% случаев. Наиболее частыми его проявлениями являются поражение кожи (пурпура, рецидивирующая крапивница, язвы) и полинейропатия (сенсорная и сенсорно-моторная). Эти изменения часто сочетаются с феноменом Рейно [A.Kraus et al.,1992]. Описано поражение сосудов внутренних органов, включая почки, желудочно-кишечный тракт, селезенку и молочные железы. Иногда уртикарный васкулит может быть первым проявлением первичного СШ [W.Gammon & C.Wheeler, 1973].

Лабораторные признаки

У больных с васкулитом, как правило, наблюдается выраженная гипергаммаглобулинемия, высокие титры РФ и антитела к Ro/La [M.Tsokos et al., 1987; E.Alexander et al., 1983] (табл. 19.4). Имеет место положительная связь между наличием антител Ro/SSA и васкулитом кожи, высокими титрами РФ, криоглобулинемией и гипокомплементемией [E.Alexander et al.,1993]. У больных с этими антителами морфологические изменения в сосудах чаще соответствуют лейкоцитокластическому васкулиту, а без них — лимфоцитарному [R.Molina et al.,1985]. При этом АНЦА не обнаруживаются.

Часто встречается криоглобулинемия, обычно смешанная моноклональная II типа, с моноклональным IgMκ РФ [A.Tzioufaz

Таблица 19.4

Лабораторные нарушения у больных первичным синдромом Шегрена и васкулитом
(R.Molina et al.,1985; M.Tsokos et al.,1987)

Признак	Частота (%)
Ревматоидный фактор	100
Антинуклеарные антитела	100
Криоглобулинемия	100
Антитела к RO/SSA: нейтрофильный тип лимфоцитарный тип	 74 11
Антитела к La/SSB: нейтрофильный тип лимфоцитарный тип	 44 11
Снижение уровня комплемента	77

et al., 1988]. Установлено, что у больных СШ с системными проявлениями в 100% случаев в моче и в 80% случаев в сыворотке крови присутствуют легкие цепи моноклональных иммуноглобулинов, в то время как у остальных пациентов они выявляются значительно реже (соответственно в 43 и 25% случаев) [H.Moutsopoulos et al.,1983]. Моноклональный IgM РФ при первичном СШ экспрессирует перекрестнореагирующие идиотипы (17109 и G6), которые не встречаются у больных СШ на фоне РА [R.Fox et al., 1986]. Следует отметить, что его уровень выше при системных проявлениях болезни и моноклональной криоглобулинемии [P.Katsikis et al.,1990]. Отмечена достоверная корреляция между экспрессией перекрестнореагирующего идиотипа и развитием периферической нейропатии и гломерулонефрита [A.Tzioufas et al., 1996].

Лечение

Кожный васкулит при СШ хорошо поддается лечению ГК. Лечение системного васкулита основано на применении ЦФ (1г/м^2) и преднизолона (0,5 — 1,0 мг/кг/сутки) в сочетании с повторными процедурами плазмафереза [В.И.Васильев и соавт., 1987]. Показано также назначение дезагрегантов (пентоксифиллин).

СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

Системная склеродермия (ССД) — системное заболевание соединительное ткани, характеризующееся дегенерацией, воспалением и прогрессирующим фиброзом кожи, кровеносных сосудов, синовиальной оболочки, скелетной мускулатуры и внутренних органов (желудочно-кишечный тракт, легкие, сердце, почки). В рамках болезни выделяют несколько основных форм: диффузную, лимитированную, перекрестные синдромы (ССД/полимиозит, ССД/РА и др.) [Н.Г.Гусева,1993].

Заболевание чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение 3:1), в возрасте 30 — 60 лет.

Клинические проявления

В большинстве случаев заболевание начинается с феномена Рейно, отека кистей, полиартралгий или полиартрита мелких суставов кистей, реже полимиозита, поражения желудочно-кишечного тракта и легких.

Феномен Рейно встречается у 85% больных диффузной и 95% — лимитированной ССД. Его отсутствие ассоциируется с увеличением риска развития патологии почек.

Поражение кожи проявляется следующими симптомами: двусторонним отеком кистей, затем утолщением кожи пальцев, лица, предплечий, туловища и, наконец, развитием ее индурации и атрофии. При диффузной форме наблюдается быстрое распространение патологического процесса на предплечье, плечо, живот и верхнюю часть грудной клетки. При лимитированной форме эти изменения затрагивают пальцы и лицо. Только у 5% больных изменения кожи отсутствуют.

Характерно развитие телеангиоэктазий, подкожного кальциноза, гиперпигментации кожи и участков ее депигментации, трофических нарушений (язвы, гнойники, деформация ногтей, облысение).

Поражение суставов представлено полиартралгиями или полиартритом мелких и крупных суставов. На ранних стадиях болезни оно может напоминать РА. Имеют место теносиновиты, сгибательные контрактуры, которые связаны как с поражением связок, так и прогрессирующим уплотнением кожи. Нередко наблюдается остеолиз ногтевых фаланг.

Поражение мышц встречается в 20% при диффузной и в 10% при лимитированной форме заболевания. Описано разви-

тие диффузной мышечной атрофии, связанной с ограничением подвижности в суставах, непрогрессирующей проксимальной миопатии, сопровождающейся умеренным увеличением концентрации КФК, и невоспалительного мышечного фиброза. В некоторых случаях наблюдается воспалительная миопатия, неотличимая от таковой при полимиозите/дерматомиозите.

Поражение желудочно-кишечного тракта представлено картиной эзофагита, диффузным расширением или сужением пищевода в нижней трети, ослаблением его перистальтики. Реже наблюдаются изменения со стороны желудка, 12-перстной кишки, тонкого и толстого кишечника.

Изменения в легких характеризуются базальным или диффузным пневмофиброзом. Иногда встречается плеврит. У 10%, больных с лимитированной формой развивается легочная гипертензия.

При поражении сердца наблюдается нарушение функции левого желудочка. Клинические признаки миокардиального фиброза встречаются редко (10%), и преимущественно при диффузной форме. Развитие миокардита наблюдается только у больных с клиникой полимиозита. Иногда встречается перикардит и эндокардит с формированием пороков сердца (митрального, трехстворчатого, реже аортального).

К основным проявлениям патологии почек относят протеинурию, снижение клубочковой фильтрации или артериальную гипертензию. При морфологическом исследовании почек изменения в них выявляются почти у 80% больных. Тяжелым осложнением ССД является развитие «истинной склеродермической почки», в основе которой лежит первичное поражение почечных артериол. Это осложнение наблюдается примерно у 10% больных диффузной формой и крайне редко при лимитированной форме ССД. Оно, как правило, появляется в первые 5 лет болезни у больных с быстро прогрессирующим поражением кожи.

Поражение нервной системы характеризуется следующими признаками: полиневритическим синдромом, который может быть связан с феноменом Рейно или с первичным поражением периферических нервов, тригеминальной сенсорной нейропатией и другими формами краниальной нейропатии.

Вариантом ССД является CREST-синдром (кальциноз, синдром Рейно, поражение пищевода, склеродактилия, телеангиэктазии). Другие клинические проявления ССД включают синдром Шегрена, поражение щитовидной железы (тиреоидит Хашимото или фиброзная атрофия), первичный билиарный цирроз.

Развитие васкулита относится к числу редких, но очень тяжелых осложнений заболевания [C.Oddis et al., 1987]. Возраст

таких больных старше 60 лет, а длительность заболевания варьирует от 1 года до 33 лет. Имеются данные о более высокой частоте развития васкулита у больных CREST-синдромом и синдромом Шегрена. Наиболее частые проявления васкулита — пурпура или язвы кожи, нейропатия (обычно сенсорная). Редко наблюдается дистальная гангрена пальцев стопы [A.Herrick et al.,1994]. У больных с CREST-синдромом описано развитие системного васкулита, неотличимого от УП, с лихорадкой, кожными язвами и поражением почек [O.Ishikawa et al.,1993].

ПОЛИМИОЗИТ/ДЕРМАТОМИОЗИТ

Идиопатические воспалительные миопатии характеризуются слабостью проксимальной мускулатуры, мышечным некрозом и воспалением мышц. Выделяют следующие их типы:

- первичный полимиозит (ПМ);
- первичный дерматомиозит (ДМ);
- полимиозит/дерматомиозит, осложняющий диффузные болезни соединительной ткани;
- ювенильный дерматомиозит;
- полимиозит/дерматомиозит, осложняющий злокачественные новообразования;
- миозит с включениями.

Болезнь встречается преимущественно у женщин, за исключением опухолевого миозита, который чаще встречается у мужчин. Заболевание может начаться в любом возрасте, но пик заболеваемости приходится на 2 возрастных периода: детский и средний/пожилой возраст.

Клинические проявления

Наиболее характерно острое или постепенное развитие проксимальной мышечной слабости верхних и нижних конечностей. Часто встречается поражение кожи — гелиотропная сыпь и отек в периорбитальной области, эритема в зоне «бабочки» и «декольте», фотосенсибилизация (при ДМ). Наблюдаются также эритематозные, шелушащиеся высыпания над мелкими суставами кистей (симптом Готрона), покраснение и шелушение кожи ладоней («рука механика»). У части больных имеют место дисфагия, феномен Рейно, синдром Шегрена, интерстициальный легочный фиброз и поражение миокарда (нарушение рит-

ма и проводимости вплоть до полной поперечной блокады). Описано развитие дилатационной кардиомиопатии. Поражение суставов выявляется примерно в 40% случаев, нередко оно предшествует развитию мышечной патологии. Чаще всего изменения касаются мелких суставов кистей (пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые) и лучезапястных суставов, реже других областей.

Кожный васкулит встречается главным образом при ПМ/ДМ, ассоциирующемся с ДБСТ, а также при опухолевом и ювенильном ДМ [D.Feldman et al.,1983; N.Sequin et al.,1990; E.Koh et al., 1993]. При первичном ПМ/ДМ взрослых васкулит бывает крайне редко.

СМЕШАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Смешанное заболевание соединительной ткани рассматривается как перекрестный синдром с клиническими признаками СКВ, ПМ и ССД. Его выделение в отдельную нозологическую форму основано на частом обнаружении антител к рибонуклеопротеину, редкости поражения почек и более благоприятном прогнозе, чем при перечисленных выше заболеваниях.

Болезнь встречается преимущественно у женщин (соотношение женщин и мужчин 8:1) в возрасте от 5 до 80 лет (средний возраст 37 лет).

Клинические проявления

К волчаночно-подобным проявлениям заболевания относят артрит (75%) и артралгии (95%). У трети больных наблюдается развитие как недеформирующего, так и эрозивного артрита с деформацией суставов, напоминающего РА. Характерен моно- или олигоартрит. У 40% больных отмечается волчаночно-подобная сыпь («бабочка», диффузная эритема и дискоидные элементы), а также алопеция. Поражение почек в отличие от СКВ наблюдается только в 10% случаев. Оно проявляется протеинурией, гематурией и редко приводит к нарушению функции почек. Изменения со стороны нервной системы не относятся к числу ведущих клинических проявлений болезни. В отдельных случаях имеют место сенсорная нейропатия, психические рас-

стройства, головные боли, асептический менингит, судороги. У трети больных отмечается лихорадка, лимфаденопатия, серозит, гепатоспленомегалия.

Полимиозитоподобные симптомы включают проксимальную мышечную слабость, редко миалгии, гелиотропный отек, симптом Готрона и увеличение концентрации мышечных ферментов.

Среди склеродермоподобных проявлений самым частым является феномен Рейно (85%), который нередко в течение многих лет может быть первым и единственным признаком заболевания. Весьма характерно появление телеангиэктазий, участков гипер- и гипопигментации. Несколько реже развивается плотный отек кистей (75%) и склеродактилия (50%). Крайне редко встречаются генерализованное поражение кожи, ишемические некрозы и изъязвления кончиков пальцев. Почти у 80% наблюдается поражение легких, в большинстве случаев бессимптомное, выявляемое функциональными методами исследования в виде снижения диффузионной способности легких. В единичных случаях отмечается тяжелый интерстициальный легочный фиброз и легочная гипертензия.

Более чем у половины больных (чаще у детей) имеет место поражение сердца: перикардит, реже миокардит и поражение аортального клапана.

Васкулит при этом заболевании развивается очень редко. В литературе приводятся отдельные клинические наблюдения лейкоцитокластического васкулита [W.Hirose et al., 1993] и цереброваскулита [W.Graf et al.,1993].

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ПОЛИХОНДРИТ

Рецидивирующий полихондрит — редкое заболевание, характеризующееся воспалением хрящевой ткани с различной локализацией (ушная раковина, нос, суставы и др.). Болезнь с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин. Средний возраст больных в начале болезни около 40 лет.

Основные клинические проявления — болезненность и покраснение наружного отдела ушной раковины (80%), ее отек, а затем и размягчение. Имеют место седловидная деформация носа, ринорея, кровохарканье и ухудшение слуха (при поражении среднего уха). В половине случаев наблюдается поражение глаз в виде эписклерита, конъюнктивита или ирита. Реже патологический процесс затрагивает трахею и бронхи.

Изменения суставов встречаются у большинства (80%) боль-

ных. Артрит нередко является первым симптомом болезни. Поражаются мелкие суставы кистей, коленные и голеностопные суставы, позднее вовлекается позвоночник и крестцово-подвздошные сочленения. Выделяют 2 типа артрита: асимметричный мигрирующий эпизодический и симметричный хронический двусторонний.

Поражение сосудов имеет место у 5 — 14% больных. Наиболее часто наблюдается кожный лейкоцитокластический васкулит, реже — мигрирующие болезненные подкожные узелки, напоминающие узловатую эритему. Встречаются тромбофлебиты поверхностных вен, панникулит, сетчатое ливедо, крапивница и многоморфная эритема.

Примерно в 10% случаев развивается системный васкулит, напоминающий УП. Он проявляется полинейропатией или асимметричным невритом, краниальной нейропатией, а также сегментарным некротизирующим нефритом. Описано сочетание рецидивирующего полихондрита и артериита Такаясу.

В активную фазу болезни у большинства больных встречается анемия и резкое ускорение СОЭ. Нередко выявляется РФ, но, как правило, в низком титре. У больных с васкулитом в сыворотке присутствуют криоглобулины.

Лечение рецидивирующего полихондрита основано на применении нестероидных противовоспалительных препаратов (особенно у больных с поражением суставов). При тяжелом течении заболевания и признаках васкулита показано назначение ГК, а при их неэффективности — цитотоксических препаратов (азатиоприн, ЦФ, хлорбутин или ЦсА).

СИНДРОМ КОГАНА

Синдром Когана — редкое заболевание, при котором имеют место интерстициальный кератит и аудиовестибулярные симптомы.

Его основными клиническими признаками являются интерстициальный кератит (эритема, фотофобия, дискомфорт и нарушение остроты зрения), головокружения, сопровождающиеся тошнотой, рвотой, ухудшением слуха. Часто встречаются лихорадка, похудение, ощущение усталости, головные боли, неприятные ощущения в шейном отделе позвоночника, артралгии и миалгии. У некоторых больных отмечаются боли в животе и даже эпизоды желудочного кровотечения.

Системные проявления заболевания обусловлены васкулитом, с вовлечением сосудов кожи, почек, дистальных отделов

коронарных артерий. Они, как правило, развиваются в течение первого года болезни. Описано формирование аортальной недостаточности, связанное с вальвулитом или аортитом.

Лечение основано на применении ГК в дозе 20 — 60 мг/сутки.

Литература

Васильев В.И., Соловьев С.К., Чикликчи А.С. и др. Положительное воздействие комбинированной терапии (плазмаферез в сочетании с пульс-терапией) на течение криоглобулинемического гломерулонефрита и язвенно-некротического васкулита у больной болезнью Шегрена // Тер.арх. — 1987. — N.11. — С.54 — 57.

Гусева Н.Г. Диагностика и лечение системной склеродермии // Клин.ревматол. — 1993. — N.1. — С.48 — 54.

Abramowsky C.R., Vegas M.E., Swinehart G., Gyvers M.T. Decidual vasculopathy of placenta in lupus erythematosus // N.Engl.J. Med. — 1980. — Vol.303. — P.668 — 672.

Abud-Mendoza C., Diaz-Jananen E., Alarcon-Segovia D. Fatal pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus // J.Rheumatol. — 1985. — Vol.2. — P.558 — 561.

Alegre V.A., Gastineau D.A., Winkelmann R.K. Skin lesions associated with circulating lupus anticoagulant // Brit.J.Dermatol. — 1989. — Vol.120. — P.419 — 429.

Alexander E.L., Arnett F.C., Provost T.T., Stevens M.B. Sjogren's syndrome: association of anti-Ro/SSA antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities and serologic hyperactivity // Ann.Intern.Med. — 1983. — Vol.98. — P.155 — 159.

Allen C., Elson C.J., Scott D.G.I., Bacon P.A. et al. IgG antiglobulins in rheumatoid arthritis and other arthritides: relationship with clinical features and other parameters // Ann.Rheum.Dis. — 1981. — Vol.40. — P.386 — 391.

Asherson R., D'Cruz D., Stephens J.M., et al. Urticarial vasculitis in a connective tissue disease clinics: patterns, presentations, and treatment // Semin.Arthr.Rheum. — 1991. — Vol.20. — P.285 — 296.

Bacon P.A. Vasculitis — clinical aspects and therapy // Acta Med.Scand. — 1987. — Vol.715. — P.157 — 163.

Bacon P.A., Curruthers D.M. Vasculitis associated with connective tissue disorders // Rheum.Dis.Clin.North Amer. — 1995. — Vol.21. — P.1077 — 1096.

Bacon P.A., Luqmani R.A., Scott D.G.I. Rheumatoid vasculitis // The vasculitis. Ansell B.M., Bacon P.A., Lie J.T, Yazici H. (eds). London, 1996. P.267 — 276.

Belmont H.M., Buyon J., Giorno R., Abramson S. Up-regulation of endothelial cell adhesion molecules characterizes disease activity in systemic lupus erythematosus: the Shwartzman phenomenon revisited // Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.37. — P.376 — 383.

Belmont H.M., Hopkins P., Edelson H.S. et al. Complement activation during systemic lupus erythematosus C3a and C5a anaphylatoxins circulate during exacerbation of disease // Arthr.Rheum. — 1986. — Vol.29. — P.1085 — 1089.

Bywaters E.G.L., Scott J.T. The natural history of vascular lesions in rheumatoid arthritis // J.Chronic.Dis. — 1963. — Vol.16. — P.905 — 914.

Cervera R., Asherson R.A., Lie J.T. Clinicopathologic correlations in antiphospholipid syndrome// Semin.Arthritis Rheum. — 1995. — Vol.24. — P.262 — 272.

Cockerell C.J., Lewis J.E. Systemic lupus erythematosus-like illness associated with syndrome of abnormally large von Willebrand's factor multimers // South.Med.J. — 1993. — Vol.86. — P.951 — 953.

Conn D.L., Tompkins R.B., Nichols W.L. Glucocorticoids in the management of vasculitis — a double adged sword? // J.Rheumatol. — 1988. — Vol.15. — P.1181 — 1183.

D'Cruz D., Cervera R., Aydintug A. et al. Systemic lupus erythematosus evolving into systemic vasculitis: a report of five cases // Brit.J.Rheumatol. — 1993. — Vol.32. — P.154 — 157.

Dalakas V. Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion — body myositis // New Engl.J. Med. — 1991. — Vol.21. — P.1487 — 1498.
Doherty N.E., Siegel R.J. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus // Amer.Heart.J. — 1985. — Vol.110. — P.1257 — 1265.
Donohoe J.F. Scleroderma and the kidney // Kidney Intern. — 1992. — Vol.41. — P.462 — 477.
Drenkard C., Villa A.R., Reyes E. et al. Vasculitis in systemic lupus erythematosus // Lupus. — 1997. — Vol.6. — P.235 — 242.
Ellis S.G., Verity M.A. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases., 1955 — 1977 // Semin. Arthritis Rheum. — 1979. — Vol.8. — P.212 — 221.
Feldman D., Hochberg M., Zizic T. et al. Cutaneous vasculitis in adult polymiositis/ dermatomyositis // J.Rheumatol. — 1983. — Vol.10. — P.85 — 89.
Font J., Cervera R., Navarro M. et al. Systemic lupus erythematosus in men: clinical and immunological characteristics // Ann.Rheum.Dis. — 1992. — Vol.51. — P.1050 — 1052.
Gammon W.R., Wheeler C.E. Urticarial vasculitis // Arch.Dermatol. — 1979. — Vol.115. — P.76 — 80.
Gertner E., Lie J.T. Pulmonary capillaritis, alveolar hemorrhage, and recurrent microvascular thrombosis in primary antiphospholipid syndrome // J.Rheumatol. — 1993. — Vol.20. — P.1224 — 1228.
Giersson A.J., Sturfelt G., Truedsson L. Clinical and serological features of severe vasculitis in rheumatoid arthritis: prognostic implications // Ann.Rheum.Dis. — 1987. — Vol.46. — P.727 — 733.
Graf W.D., Milstein J.M., Sherry D.D. Stroke and mixed connective tissue disease // J.Child Neurol. — 1993. — Vol.8. — P.256 — 259.
Grob J.J., Bonerandi J.J. Thrombotic skin disease as a marker of the anticardiolipin syndrome: livedo vasculitis and distal gangrene associated with abnormal serum antiphospholipid activity // J.Amer.Acad. Dermatol. — 1989. — Vol.20. — P.1063 — 1069.
Hammad A., Tsukada Y., Torre N. Cerebral occlusive vasculopathy in systemic lupus erythematosus and speculation on they part play by complement // Ann.Rheum.Dis. — 1992. — Vol.51. — P.550 — 552.
Hanley J.G., Walsh N.M.G., Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus // J.Rheumatol. — 1992. — Vol.19. — P.732 — 741.
Hart F.D., Golding J.R., Mackenzie D.H. Neuropathy in rheumatoid disease // Ann. Rheum.Dis. — 1957. — Vol.16. — P.471 — 480.
Helliwell T.R., Flook D., Whitworth J., Day D.W. Arteritis and venulitis in systemic lupus erythematosus resulting in massive lower intestinal hemorrhage // Histopathology. — 1985. — Vol.9. — P.1103 — 1113.
Herrick A.L., Oogarah P.K., Freemont A.J. et al. Vasculitis in patients with systemic sclerosis and severe digital ischemia requiring amputation // Ann.Rheum.Dis. — 1994. — Vol.53. — P.323 — 326.
Hirose W., Nakane H., Misumi J. et al. Duodenal hemorrhage and dermal vasculitis associated with mixed connective tissue disease // J.Rheumatol. — 1993. — Vol.20. — P.151 — 154.
Hughson M.D., Nadasdy T., McCarty G.A. et al. Renal thrombotic microangiopathy in patients with systemic lupus erythematosus. and the antiphospholipid sysndrome // Amer.J.Kidney Dis. — 1992. — Vol.20. — P.150 — 158.
Hughson M.D., McCarty G.A., Sholer C.M. et al. Thrombotic cerebral arteriopathy in patients with antiphospholipid syndrome // Mol.Pathol. — 1993. — Vol.6. — P.644 — 653.
Igarashi T., Nagaoka S., Matsunaga K. et al. Aortitis syndrome (Takayasu's arteritis) associated with systemic lupus erythematosus // J.Rheumatol. — 1989. — Vol.16. — P.1579 — 1583.
Ishikawa O., Tamura T., Ohnishi K. et al. Systemic sclerosis terminating as systemic necrotising vasculitis // Brit.J.Dermatol. — 1993. — Vol.129. — P.736 — 738.
Jain R., Chartash S., Susin M., Furie R. Systemic lupus erythematosus complicated by thrombotic microangiopathy // Semin. Arthritis Rheum. — 1994. — Vol.24. — P.173 — 182.
Kant K.S., Pollac V.E., Weiss M.A. et al. Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and significance. Medicine (Baltimore). — 1981. — Vol.60. — P.71 — 87.

Katsikis P.D., Youinou R.Y., Galanopoulou V. et al. Monoclonal process in primary Sjogren's syndrome and rheumatoid factor associated cross reactive idiotype // Clin.Exp.Imunol. — 1990. — Vol.82. — P.509 — 514.

Kerstens P.J.S.M., Boerbooms A.M.T., Jeurissen M.E.C. et al. Accelerated nodulosis during low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. An analysis of ten cases // J.Rheumatol. — 1992. — Vol.19. — P.867 — 871.

Kipps T.J., Tomhave E., Chen P.P., Fox R.I. Molecular characterization a major autoantibodies associated cross-reactive idiotype in Sjogren's syndrome and rheumatoid factor cross reactive idiotype // J.Immunol. — 1989. — Vol.142. — P.4261 — 4268.

Kistin M.G., Kaplan M.M., Harrington J.T. Diffuse ischemic colitis associated with systemic lupus erythematosus: responce to subtotal colectomy // Gastroenterology. — 1978. — Vol.75. — P.1247 — 1151.

Koh E.T., Seow A., Ong B. et al. Adult onset polymiositis/dermatomiositis: clinical and laboratory features and treatment response in 75 patients // Ann.Rheum.Dis. — 1993. — Vol.52. — P.857 — 861.

Kraus A., Cballero-Uribe C., Jakez J. et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. Association with other extraglandular features // J.Rheumatol. — 1992. — Vol.19. — P.1572 — 1574.

Lau C.S., Saniabadi A.R., Belch J.J.F. Reduced red blood cell deformability in patients with rheumatoid vasculitis // Arthr. Rheum. — 1996. — Vol.38. — P.248 — 253.

Liang T.J. Gastrointestinal vasculitis and pneumatosis intestinalis due to systemic lupus erythematosus: successful treatment with pulse intravenous cyclophosphamide // Amer.J.Med. — 1988. — Vol.85. — P.555 — 558.

Luqmani R., Watts A.R., Scott D.G.I. et al. Treatment of vasculitis in rheumatoid arthritis // Ann.Intern.Med. — 1994. — Vol.145. — P.566 — 576.

Martin O.S.M., Estanol B.V. Cerebral vasculitis presenting as a meningoencephalitis: a case of systemic lupus erythematosus // Gelaware Med.J. — 1973. — Vol.45. — P.315 — 319.

McCalmot C.S., McCalmot T.H., Jorizzo J.L. et al. Livedo vasculitis: vasculitis or thrombotic vasculopathy? // Clin.Ex. Rheumatol. — 1992. — Vol.17. — P.4 — 8.

Mitchet C.J. Vasculitis and relapsing polychondritis // Rheum.Dis.Clin.North. Amer. — 1990. — Vol.16. — P.441 — 444.

Molina R., Provost T.T., Alexander E.L. Two histologic prototypes of inflammatory vascular disease in Sjogren's syndrome: differential association with seroreactivity to rheumatoid factor and antibodies to Ro/SSA and with hypocomplementemia // Arthr.Rheum. — 1985. — Vol.28. — P.1251 — 1258.

Moutsopoulos H/M., Steinberg A.D., Fauci A.S. et al. High incidence of free monoclonal lambda light chains in the sera of patients with Sjogren's syndrome // J.Immunol. — 1983. — Vol.130. — P.2263 — 2265.

Nesher G., Hanna V.E., Moore T.L. et al. Thrombotic microangiopathic hemolitic anemia in systemic lupus erythematosus // Semin.Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.24. — P.165 — 172.

Norden D.K., Ostrov B.E., Shafritz A.B., von Feldt J.M. Vasculitis associated with antiphospholipid syndrome // Semin.Arthr. Rheum. — 1995. — Vol.24. — P.273 — 281.

Oddis C.V., Eisenberg C.H., Reidbold H.E. et al. Vasculitis in systemic sclerosis: association with Sjogren's syndrome and the CREST syndrome variant // J.Rheumatol. — 1987. — Vol.14. — P.942 — 948.

Onomura K., Nakata H., Tanaka Y., Tsuda T. Pulmonary hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus // J.Thorac. Imag. — 1991. — Vol.6. — P.57 — 61.

Pallis C.A., Scott J.T. Peripheral neuropathy in rheumatoid vasculitis // Brit.J. Rheumatol. — 1965. — Vol.1. — P.1141 — 1147.

Panush R.S., Katz P., Longley S. et al. Rheumatoid vasculitis: diagnostic and therapeutic decision // Clin.Rheumatol. — 1983. — Vol.2. — P.321 — 330.

Puechal X., Said G., Hilliquin P. et al. Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis. A clinico-pathologic and prognostic study of 32 patients // Arthr.Rheum. — 1995. — Vol.38. — P.1618 — 1629.

Saxe P.A., Altman R.D. Takayasu's arteritis syndrome associated with systemic lupus erythematosus // Semin.Arthr.Rheum. — 1992. — Vol.21. — P.295 — 305.

Saxe P.A., Altman R.D., Igarashi T. et al.

Aortitis syndrome (Takayasu's arteritis] associated with systemic lupus erythematosus // J.Rheumatol. — 1990. — Vol.17. — P.1251 — 1252.

Schwab E.P., Schumacher H.R., Freundlich B., Calligari P.E. Pulmonary alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus // Semin.Arthr.Rheum. — 1993. — Vol.23. — P.8 — 15.

Scott D.G.I., Bacon P.A. Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolon in treatment of systemic rheumatoid vasculitis // Q.J.Med. — 1984. — Vol.76. — P.777 — 784.

Scott D.G.I., Bacon P.A. Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases // Medicine (Baltimore). — 1981. — Vol.60. — P.288 — 297.

Scott D.G.I., Bacon P.A., Allen C. et al. IgG rheumatoid factor, complement and immune complexes in rheumatoid synovitis and vasculitis: comparative and serial studies during cytotoxic therapy // Clin.Exp. Immunol. — 1981. — Vol.43. — P.54 — 63.

Sequin N.B., Roujeau J.C., Gherardi R. et al. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. A study of 32 cases // Arch.Dermatol. — 1990. — Vol.126. — P.633 — 637.

Stricker R.B., Davis J.A., Gershow J. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating systemic lupus erythematosus: case report and literature review from plasmaphersis era // J.Rheumatol. — 1992. — Vol.19. — P.1469 — 1473.

Sturfelt G., Eskilsson J., Nived O. et al. Cardiovascular disease in systemic lupus erythamatosus // Medicine (Baltimore). — 1992. — Vol.71. — P.216 — 223.

Tsokos M., Lazarou S.A., Moutsopoulos H.M. Vasculitis in primary Sjogren's syndrome. Histologic classification and clinical presentation // Amer.J.Clin. Pathol. — 1987. — Vol.88. — P.26 — 31.

Tzioufas A.G., Manoussakis M.N., Costello R. et al. Cryoglobulinemia in autoimmune rheumatic diseases. Evidence of circulating monoclonal cryoglobilins in patients with primary Sjogren's syndrome // Arthr.Rheum. — 1988. — Vol.29. — P.1098 — 1104.

Tzioufas A.G., Skopouli F.N., Moutsopoulos H.M. Vasculitis in primary Sjogren's syndrome // The vasculitis. Ansell B.M., Bacon P.A., Lie J.T, Yazici H. (eds). London, 1996. P. 277 — 282.

Vollerstein R.S., Conn D.L., Ballard D.J. et al. Rheumatoid vasculitis: survival and associated risk factor // Medicine (Baltimore). — 1986. — Vol.65. — P.365 — 375.

Vollerstein R.S. Vasculitis and Cogan's syndrome // Rheum.Dis.Clin.North.Amer. — 1990. — Vol.16. — P.433 — 439.

Voskuyl A., Zwinderman A.H., Westedt M.L. et al. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study // Ann.Rheum.Dis. — 1996. — Vol.55. — P.190 — 192.

Watts R.A., Carruthers D.M., Symmons D.P.M., Scott D.G.I. The incidence of rheumatoid vasculitis in Norwich Health Authority // Brit.J.Rheumatol. — 1994. — Vol.33. — P.832 — 833.

Weisman M.H., Zvaifler N.J. Vasculitis in connective tissue diseases // Clin.Rheum. Dis. — 1980. — Vol.6. — P.351 — 372.

Winkelmann R.K., Schrorder A.L., Kierland R.R., Ryan T.M. Clinical studies of livedoid vasculitis (segmental hyalinizing vasculitis) // Mayo Clin.Proc. — 1974. — Vol.49. — P.746 — 750.

Zizic T.M., Classen J.N., Stevens M.B. Acute abdominal complications of systemic lupus erythematosus and polyarthritis nodosum // Amer.J.Med. — 1982. — Vol.73. — P.525 — 531.

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ (СИНДРОМ HUGHES)

Антитела к фосфолипидам (аФЛ) — гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с отрицательно заряженными, реже нейтральными, фосфолипидами и/или фосфолипидсвязывающими сывороточными белками (табл. 20.1).

Таблица 20.1

Спектр антител, присутствующих в сыворотках больных с АФС

1. аФЛ, выявляемые твердофазным иммуноферментным методом, в котором в качестве антигена используется кардиолипин
аКЛ
Анти-β2 ГПI
Антитела к другим фосфолипидсвязывающим белкам
2. аФЛ, выявляемые с помощью фосфолипидзависимых коагуляционных тестов
Волчаночный антикоагулянт
Антитела к протромбину
Анти-β2 ГПI
Антитела к фактору V
Антитела к фактору X
Антитела к ФЛ
3. Антитела, не выявляемые стандартными методами определения аФЛ
АЭКА
Антитела к белку С
Антитела к белку S
Антитела к тромбомодулину
Антитела к гепарансульфату
Антитела к аннексину V
Антитела к CD36
Антитела к высоко- и низкомолекулярному кининогену
Антитела к фосфолипазе А2 (?)
Антитела к окисленным липопротеидам низкой плотности
Антитела к Апо А1

В зависимости от метода определения аФЛ условно подразделяются на 3 основные группы: выявляемые с помощью иммуноферментного метода с использованием иммобилизованного на твердой фазе кардиолипина, реже других фосфолипидов; антитела, обнаруживаемые с помощью функциональных тестов (волчаночный антикоагулянт и др.), и антитела, которые не диагностируются с помощью стандартных методов определения аФЛ [H.McNeil et al., 1991; R.Roubley, 1996].

Изучение аФЛ началось еще в 1906 году, с разработки Вассерманом серологического метода диагностики сифилиса. В начале 40-х годов было установлено, что основным компонентом, с которым реагируют антитела в реакции Вассермана, является отрицательно заряженный фосфолипид — кардиолипин. При эпидемиологических исследованиях оказалось, что положительная серологическая реакция Вассермана наблюдается и в отсутствие сифилитической инфекции. Этот феномен получил название «биологическая ложноположительная реакция Вассермана» (ЛПРВ). Тогда же было отмечено, что ЛПРВ особенно часто наблюдается у больных СКВ и другими аутоиммунными ревматическими заболеваниями.

C.L.Conley и R.C.Hartman (1952) в плазме больных СКВ обнаружили циркулирующий ингибитор свертывания крови — волчаночный антикоагулянт (ВА). Оказалось, что он выявляется не только при СКВ, но и при других заболеваниях человека и нередко его присутствие сочетается с ЛПРВ. E.J.W.Bowie и соавт. (1963) обратили внимание на то, что при СКВ продукция ВА сопровождается не кровоточивостью, а парадоксальным увеличением частоты тромботических осложнений.

Разработка в 1983 году радиоиммунного, а затем и ИФМ определения аКЛ способствовала расширению исследований, касающихся роли аФЛ при заболеваниях человека [G.Hughes, 1983]. Оказалось, что они являются серологическим маркером своеобразного симптомокомплекса, включающего венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии (в первую очередь привычное невынашивание беременности), тромбоцитопению, а также разнообразные неврологические, кожные, сердечно-сосудистые, гематологические и другие нарушения. В 1986 году G.Huges и соавт. предложили обозначить его как антифосфолипидный синдром (АФС). В 1994 году на VI Международном симпозиуме по аФЛ он получил название «синдром Hughes», по имени английского ревматолога, впервые описавшего его и внесшего наибольший вклад в разработку этой проблемы [M.Khamashta & R.Asherson,1995].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Истинная распространенность АФС в популяции до сих пор неизвестна. Частота обнаружения IgG аКЛ в сыворотках здоровых людей варьирует от 0 до 14%, в среднем составляя 2 — 4%. В высоком титре они встречаются менее чем у 0,2% доноров. Несколько чаще аФЛ выявляются у лиц пожилого возраста [M.Manousakis et al., 1987]. Нарастание частоты встречаемости аФЛ отмечено у больных некоторыми воспалительными, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, на фоне приема широко распространенных лекарственных препаратов (оральные контрацептивы, психотропные средства и др.).

Заболевание развивается преимущественно в молодом возрасте. АФС нередко диагностируется у детей, и даже у новорожденных [Е.Л.Насонов и соавт.,1996]. В общей популяции он чаще выявляется у женщин. Однако среди больных первичным АФС большую долю составляют мужчины [R.Asherson et al.,1989; M.Rosove & P.Brewer, 1992; J.Vianna et al., 1994]. Клинические проявления АФС развиваются у 30% больных с ВА и у 30 — 50% больных, имеющих умеренный или высокий уровень IgG аКЛ. Обнаружены аФЛ у 21% больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте, и у 18% пациентов с инсультом. У мужчин высокий уровень аКЛ ассоциируется с повышенным риском развития венозных тромбозов, а не ишемического инсульта [K.Ginsburg et al., 1992].

По данным O.Vaarala и соавт.(1994), наличие у мужчин среднего возраста высоких титров аКЛ сопряжено с увеличением риска развития у них инфаркта миокарда.

E.Oger и соавт.(1997) в общей популяции больных с тромбозами глубоких вен голени обнаружили увеличение частоты встречаемости аКЛ, особенно изотипа IgM.

аФЛ выявляются у 5 — 15% женщин с рецидивирующими спонтанными абортами [M.Stephenson, 1996]. При наличии у больных высокого титра IgG аКЛ частота развития этого осложнения беременности возрастает до 28%, что значительно выше, чем в общей популяции (7%) [A.Lynch et al.,1994].

ЭТИОЛОГИЯ

Причины АФС неизвестны. Увеличение уровня аФЛ, как правило транзиторное, наблюдается на фоне бактериальных и ви-

русных инфекций [O.Vaarala, 1991; S.Loizou et al.,1996]. При хламидийной инфекции аКЛ перекрестно реагируют с липополисахаридами, по структуре напоминающими фосфолипиды. По данным ряда авторов, латентная инфекция (Chlamidia pneumonia и др.) рассматривается как независимый фактор риска инсультов [J.Syrianen, 1993] и инфаркта миокарда [M.Nieminen et al.,1993]. Но, несмотря на частое присутствие аФЛ в сыворотках больных с инфекциями, тромботические осложнения у них развиваются редко. Это связывают с различиями в иммунных свойствах аутоантител при АФС и инфекционных заболеваниях (табл. 20.2). В то же время S.Loizou и соавт.(1997) обнаружили, что у больных с инфекцией парвовирусом B19 имеет место увеличение уровня β2-ГП1-зависимых IgG аКЛ, сходных с антителами, которые присутствуют в сыворотках больных АФС. Примечательно, что хроническая парвовирусная инфекция нередко сопровождается развитием широкого спектра клинических проявлений, имитирующих СКВ [G.Nesher et al., 1995]. При иммунизации лабораторных животных компонентами грамположительных и грамотрицательных бактерий (липотейхоевой кислотой и липидом А) также образуются β2-ГП1-зависимые аФЛ [M.Gotoh & J.Matsuda, 1996]. Кроме того, установлено, что у больных ВИЧ-инфекцией с нарушениями мозгового кровообращения часто встречаются аФЛ [D.Keeling et al.,1990].

Следует отметить, что развитие венозных и артериальных тромбозов при АФС связывают с синтезом аКЛ, относящихся ко 2-му субклассу IgG [L.Samaritano,1996]. К нему же относятся и антитела к β2-ГП1 [J.Arvieuw et al.,1994]. Синтез IgG2 антител является Т-независимым и инициируется углеводсодержащими и полисахаридными антигенами, включая бактериальные капсульные и некоторые вирусные антигены [P.Schur,1987]. Эти данные позволяют предположить, что развитие тромботических осложнений в рамках АФС может быть связано с обострением латентной инфекции.

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

Имеются данные об иммуногенетической предрасположенности к повышенному синтезу аФЛ. Отмечено повышение частоты встречаемости аФЛ в семьях больных АФС. Описаны случаи развития этого синдрома, чаще первичного, у нескольких членов одной семьи [S.Kingsmore et al.,1994; I.Crassad et al.,1996].

S.Goldberg и соавт.(1995) при обследовании 87 кровных родственников 23 больных АФС обнаружили у них IgG аКЛ в 33%, а IgM аКЛ — в 10% случаев. Выявлена определенная связь между аФЛ и носительством некоторых антигенов ГКГ (HLA-DR7, HLA-DR4, HLA-DQw7, HLA-DRw53, HLA-DQB1*0301) [F.Arnett et al., 1991], а также генетическими дефектами комплемента (дефицит C4A/C4B) [W.Wilson et al., 1988; 1995]. S.Fujisao и соавт.(1996) установили, что последовательность β2-ГПI, состоящая из 13 аминокислот и связывающаяся с HLA-DR9, может иметь отношение к эпитопу, индуцирующему синтез аФЛ.

ХАРАКТЕРИСТИКА АФЛ

В большинстве случаев в сыворотках больных АФС одномоментно обнаруживаются антитела к нескольким фосфолипидам и/или фосфолипидсвязывающим белкам. Синтез аФЛ контролируется Т-лимфоцитами. Об этом свидетельствуют результаты, полученные в процессе изучения Т-лимфоцитов [T.Papo et al.,1994], антигенов ГКГ [F.Arnett et al.,1991], распределения IgG субклассов аФЛ [S.Loizou et al.,1992] и V-генов аКЛ [Y.Kita et al.,1994]. Кроме того, по данным экспериментальных исследований, Т-лимфоциты определяют возможность переноса АФС реципиентам при пересадке костного мозга от мышей с АФС [M.Blank et al., 1994].

Клиническое значение аФЛ зависит в первую очередь от того, связано ли их присутствие в сыворотке крови с развитием проявлений, характерных для АФС, или такая связь отсутствует. При большинстве инфекционных заболеваний образование аФЛ, как правило, не приводит к развитию тромбозов.

При СКВ частота обнаружения ВА колеблется от 6 до 65%, а аКЛ — от 17 до 61%. В среднем аФЛ выявляются примерно у трети больных СКВ. В случае наличия этих аутоантител риск развития тромбозов составляет 60 — 70%, а при их отсутствии — 10 — 15%.

Как уже отмечалось, аФЛ — гетерогенная популяция антител, реагирующих с широким спектром фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков. По современным представлениям, их взаимодействие с фосфолипидами является сложным феноменом, в реализации которого важную роль играют кофакторы.

В 1990 году независимо друг от друга три группы исследователей представили данные о том, что аКЛ связываются с кар-

диолипином в присутствии «аКЛ кофактора». Последний был идентифицирован как β2-ГПІ [M.Galli et al., 1990; E.Matsuura et al.,1990; H.McNeil et al., 1990]. β2-ГПІ — гликопротеин с молекулярной массой 50 кд. Его концентрация в плазме составляет примерно 200 мкг/мл, причем он циркулирует в кровотоке ассоциированный с липопротеинами. β2-ГПІ также обозначается как аполипопротеин Н [E.Polz et al.,1980]. β2ГПІ связывается с анионными фосфолипидами [H.Wurm, 1984]. Фосфолипидсвязывающим участком β2-ГПІ является богатый лизином пятый домен молекулы [J.Hunt et al., 1994; Z.Kertesz et al., 1995].

Физиологическая функция β2-ГПІ in vivo до конца неясна. In vitro он обладает естественной антикоагулянтной активностью. β2-ГПІ ингибирует активность протромбиназы, контактную активацию свертывания крови, АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, образование фактора Ха тромбоцитами, а также модулирует антикоагулянтные эффекты белка С и S [T.Mori et al., 1996]. Однако гетерозиготный и гомозиготный дефицит β2-ГПІ не сопровождается увеличением риска тромбозов [L.Bancsi et al., 1992]. Последнее связывают с его низкой аффинностью к анионным фосфолипидам [R.Roubey et al.,1995].

В настоящее время получены данные о том, что антитела, присутствующие в сыворотках больных АФС, на самом деле распознают не антигенные детерминанты кардиолипина, а конформационные эпитопы, формирующиеся в процессе взаимодействия фосфолипида и β2-ГПІ. Этот эпитоп может экспрессироваться в молекуле кардиолипина [S.Pierangeli et al., 1992] или, что более вероятно, в молекуле β2-ГПІ [D.Borchman et al., 1995]. Не исключается, что основной антигенной детерминантой является линейная последовательность, располагающаяся в С-терминальном участке его молекулы [A.Tincani et al.,1996]. Об этом, в частности, свидетельствуют данные многих авторов, подтверждающие присутствие в сыворотках больных АФС антител, реагирующих с β2-ГПІ в отсутствие кардиолипина [J.Arveux et al., 1991; J.-P.Viard et al.,1992; E.Matsuura et al.,1994; Roubey et al.,1995; V.Pengo et al., 1995]. Полагают, что, поскольку антитела к β2-ГПІ отличаются низкой аффинностью в жидкой фазе [R.Roubey et al., 1995], для их выявления необходима или очень высокая плотность иммобилизованного антигена на твердой основе [R.Roubey et al.,1995; A.Tincani et al.,1996] или экспрессия конформационного эпитопа в молекуле β2-ГПІ [E.Matsuura et al., 1995].

Наши результаты, полученные при изучении ингибирующей активности пептидных фрагментов β2-ГПІ, показали, что пептид (FCKNKEKKCS), соответствующий последовательности

Таблица 20.2

Сравнительная характеристика «аутоиммунных» и «инфекционных» аФЛ

Признак	«Аутоиммунные» аФЛ	«Инфекционные» аФЛ
Титр	Высокий	Низкий
Изотип	IgG > IgM	IgM > IgG
Авидность	Низкая	Очень низкая
IgG-субкласс	IgG2, IgG4	IgG1, IgG3
Легкие цепи	Ламбда	Каппа
Связывание в присутствии β2-ГПI	Усиление	Подавление

274 — 288 молекулы β2-ГПI, препятствует связыванию IgG-фракции, выделенной из сывороток больных АФС, с кардиолипином [М.Е.Палькеева и соавт., 1996]. Это соответствует полученным ранее данным о том, что подвергнутый ферментному расщеплению β2-ГПI теряет кофакторную активность [J.Hunt & S.Krilis, 1994; M.-X.Wang et al., 1995]. Таким образом, в сыворотках больных АФС содержатся антитела, не только к конформационному, но и к линейному эпитопу β2-ГПI.

Антитела, реагирующие с β2-ГПI, обнаружены в сыворотках больных АФС очень многими исследователями [D.Keeling et al.,1992; J.Matsuda et al., 1994; G.Balestriery et al., 1995; J.Cabiedes et al., 1995; A.Cabral et al.,1995; H.El-Kadi et al., 1995; M.Martinuzzo et al., 1995; T.McNally et al.,1995]. Напротив, при инфекционных заболеваниях выявляются главным образом антитела, реагирующие с кардиолипином в отсутствие β2-ГПI [E.Matsuura et al., 1992].

Сравнительная характеристика аФЛ, встречающихся при АФС и инфекциях, представлена в таблице 20.2.

ПАТОГЕНЕЗ

Получено много клинических и экспериментальных данных о том, что синтез аФЛ является не «эпифеноменом», а действительно имеет патогенетическое значение в развитии тромбозов, акушерской патологии и цитопении при АФС. Об этом свидетельствуют следующие факты:

1. У лабораторных животных с экспериментально индуцированным или спонтанным синтезом аФЛ развиваются некоторые проявления АФС, включая акушерскую патологию и тромбоцитопению [P.Fishman et al.,1993].

2. Введение моноклональных аФЛ, полученных при гибридизации лимфоцитов больных АФС, лабораторным животным in vivo ассоциируется с венозным тромбозом [T.Olee et al., 1996].

3. Моноклональные антитела к фосфолипидсвязывающему участку β2-ГПI, введенные лабораторным животным, обладают тромбогенной активностью и вызывают активацию ЭК. Они, в частности, усиливают экспрессию молекул адгезии на мембране ЭК [S.Pierangeli et al.,1997].

4. Молекулы, с которыми реагируют аФЛ, принимают участие в регуляции свертывания крови.

5. Уровень аФЛ коррелирует с частотой (или риском) развития тромбозов.

Однако конкретные механизмы, лежащие в основе тромботической васкулопатии, при АФС расшифрованы далеко не полностью (табл. 20.3).

Наши результаты [П.Юну и соавт.,1995; M.Le Tonqueze et al., 1995] и данные других авторов [P.Hasselear et al., 1990; R.Cervera et al., 1991] свидетельствуют о том, что аФЛ способны перекрестно реагировать с компонентами сосудистого эндотелия, включая фосфатидилсерин и другие отрицательно заряженные молекулы (гепарансульфат, хондроэтинсульфатный компонент тромбомодулина).

В опытах in vitro было показано, что аФЛ подавляют синтез простациклина в культуре клеток аорты [L.Carrera et al., 1981] и эндотелия пупочной вены [N.Lindsey et al., 1994], стимулируют синтез ФВ [N.Lindsey et al., 1993], а также индуцируют активность тканевого фактора ЭК, особенно в присутствии ФНО-α [P.Haasellaar et al., 1989], стимулируют прокоагулянтную активность ЭК [J.Oosting et al., 1992].

аФЛ препятствуют гепаринзависимой активации антитромбина III [L.Chamley et al., 1993] и гепаринопосредованному образованию антитромбин-III-тромбинового комплекса [S.Shibata et al.,1994]. Кроме того, аФЛ-положительные сыворотки усиливают синтез фактора активации тромбоцитов ЭК [R.Silver et al.,1991]. Представляет интерес тот факт, что при СКВ с АФС и первичном АФС хотя и наблюдается ассоциация между обнаружением АЭКА и аФЛ, но способность сывороток больных ингибировать синтез простациклина ЭК in vitro лучше коррелирует с антиэндотелиальной, чем с антифосфолипидной, активностью [N.Lindsey et al.,1994].

В клинических исследованиях выявлена определенная связь между увеличением уровня АЭКА, аФЛ и/или развитием тромботических осложнений при СКВ [Е.Л.Насонов и соавт.,1996; R.Cervera et al.,1991], синдроме Снеддона [C.Frances et al.,1995],

болезни Бехчета [A.Aydintug et al.,1993] и ТТП [Y.Adler et al.,1994].

Предполагается, что наиболее важную роль в процессе взаимодействия аФЛ и ЭК играет β2-ГПI. При АФС отмечена достоверная корреляция между обнаружением аФЛ, АЭКА и антител к β2-ГПI [M.Navarro et al.,1996]. Установлено, что последний может присутствовать на мембране ЭК [N. Del Papa et al.,1995]. По нашим данным, in vitro β2-ГПI индуцирует взаимодействие аФЛ с ЭК [M.Le Tonqueze et al., 1995]. Сходные результаты получены и другими авторами, которые показали, что связанный с ЭК β2-ГПI экспрессирует эпитопы, реагирующие с антителами к β2-ГПI [P.Meroni et al.,1997]. При этом β2-ГПI-зависимое связывание аФЛ и ЭК приводит к активации последних и появлению на их мембране молекул адгезии (Е-селектин, VCAL-1, ICAM-1) [N.Del Papa et al., 1997], увеличению прилипания моноцитов к поверхности эндотелия [R.Simantov et al.,1995].

Поликлональные и моноклональные антитела к β2-ГПI in vitro вызывают появление Е-селектина (ELAM-1) на мембране ЭК [N.Del Papa et al., 1995; 1997] и стимулируют синтез ими провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-6) и простагландина E_2 [N.Del Papa et al.,1997]. По данным A.Komberg и соавт.(1994), аФЛ индуцирует продукцию тканевого фактора моноцитами. Моноклональные антитела к β2-ГПI могут вызывать активацию и дегрануляцию нейтрофилов человека и усиливать их адгезию к монослою ЭК [J.Arvieux et al.,1994]. Этот эффект частично обусловлен связыванием их с Fcγ-III-рецепторами нейтрофилов. Таким образом, аФЛ in vitro имитируют эффекты провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО-α), обладающих выраженной прокоагулянтной активностью.

В недавних исследованиях было показано, что аФЛ взаимодействуют с поверхностью ЭК, подвергнутых апоптозу [L.Casiolo-Rosen et al.,1996]. Кроме того, они сами индуцируют этот процесс [N.Nakamura et al.,1994; M.Dueymes et al.,1997]. По данным B.Price и соавт.(1996), связывание аФЛ с находящимися в апоптозе клетками зависит от присутствия β2-ГПI. D.Goldman и G.Phillips (1995) обнаружили антитела к подвергнутым апоптозу ЭК у 62% больных СКВ, чаще в аКЛ-позитивных сыворотках. По мнению авторов, они представляют собой смесь аКЛ и АЭКА. Известно, что в процессе апоптоза ЭК обладают более выраженной прокоагулянтной активностью.

Мишенью для аФЛ могут являться отдельные субстанции, регулирующие коагуляционный каскад, такие, как белки С и S [J.Oosting et al.,1993], тромбомодулин, находящиеся на мембра-

не ЭК. У больных с АФЛ наблюдается снижение уровня свободного белка S [A.Paske et al.,1992; R.Forastiero et al., 1994; J.Ginsberg et al., 1995]. По данным T. Atsumi и соавт.(1996), моноклональные аКЛ связываются с ним только в присутствии β2-ГПІ и кардиолипина. Таким образом, дефицит свободного белка S, индуцированный β2-ГПІ-зависимыми аФЛ, является одним из важных патогенетических механизмов развития тромбозов при АФС.

Возникновение акушерской патологии при АФС также связано с синтезом β2-ГПІ-зависимых аФЛ [K.Aoki et al.,1995; M.Ogasawara et al.,1996]. Полагают, что в основе внутриутробной гибели плода лежит гипоксия, обусловленная недостаточным фетоплацентарным кровотоком, вследствие тромбоза сосудов плаценты [D.Branch, 1994], или нарушением имплантации эмбриона [Z.Sthoeger et al., 1993]. Инфаркты плаценты, по-видимому, обусловлены снижением экспрессии аннексина V на поверхности плацентарных ворсинок [J.Rand et al., 1994] и синтезом антител к трофобласту [K.McCrae et al., 1993]. По данным A.Peaceman и K.Rehnberg (1995), IgG-фракция, выделенная из сыворотки, содержащей ВА, увеличивает синтез плацентарного тромбоксана без компенсаторного увеличения продукции простациклина. Данный факт может иметь большое значение в развитии акушерской патологии во втором триместре беременности. В других исследованиях показано, что поликлональные аКЛ ингибируют синтез плацентарного хорионического гонадотропина [S.Shultz et al., 1993]. Обнаружено, что моноклональные аФЛ перекрестно реагируют с плацентарным гликопротеином IIIa [S.Tokita et al., 1996].

Развитие тромбоцитопении при АФС также определяется способностью аФЛ реагировать с β2-ГПІ [W.Shi et al., 1993; J.Arvieux et al., 1993; J.Vazquez-Mellado et al., 1994] или протромбином [W.Shi et al.,1993], связанными с мембраной тромбоцитов. Появление этого синдрома может быть обусловлено и синтезом антител к CD36 [G.Rock et al.,1994]. В то же время такое гематологическое проявление АФС, как «идиопатическая» гемолитическая анемия, вызывается β2-ГПІ-независимыми аФЛ, представляющими собой IgM-антитела к нейтральным фосфолипидам (фосфатидилхолину) [D.Alarcon-Segovia & A.R.Cabral, 1996].

Возможные патогенетические механизмы, лежащие в основе АФС, суммированы в таблице 20.3.

Таблица 20.3

Возможные механизмы патогенетической активности аФЛ

Подавление активности антикоагулянтных белков
Белок С Антитромбин III β2-ГПI
Нарушение процесса фибринолиза
Стимуляция выработки ингибитора тканевого активатора плазминогена Подавление фактор-XII-зависимого фибринолиза
Активация/повреждение эндотелия
Усиление прокоагулянтной активности Усиление экспрессии тканевого фактора Усиление экспрессии молекул адгезии Нарушение синтеза простациклина Усиление синтеза фактора Виллебранда Нарушение функциональной активности тромбомодулина Индукция апоптоза
Активация тромбоцитов
Усиление синтеза тромбоксана Усиление синтеза фактора активации тромбоцитов Агрегация тромбоцитов
Активация нейтрофилов **Нарушение клиренса иммунных комплексов**

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АФС

Поскольку в основе АФС лежит невоспалительная тромботическая васкулопатия, затрагивающая сосуды любого калибра и локализации, спектр его клинических проявлений чрезвычайно разнообразен [З.С.Алекберова и соавт.,1995; Е.Л.Насонов и соавт.,1995; J.Lie, 1989;1994; S.Ford et al., 1994; M.Hudson et al., 1995]. В рамках АФС описана патология ЦНС, сердечно-сосудистой системы, нарушение функции почек, печени, эндокринных желез и желудочно-кишечного тракта. С тромбозом сосудов плаценты склонны связывать развитие некоторых форм акушерской патологии [Е.Л.Насонов и соавт, 1995].

Характерной особенностью АФС является частое рецидивирование тромбозов. По данным M.Rosove и P.Brewer (1992), в течение 6 лет наблюдения повторные тромбозы имели место у 37 из 70 больных АФС. Установлено, что если первым проявлением заболевания был артериальный тромбоз, то в дальнейшем в 100% случаев также наблюдалось тромбирование артерий. Подобная взаимосвязь прослеживается и для 94% больных, у которых в дебюте АФС имели место тромбозы вен.

Клинические проявления АФС представлены в таблице 20.4.

Таблица 20.4

Основные клинические и лабораторные проявления АФС

Локализация изменений	Возможные клинические или лабораторные проявления
1. Вены	
Конечности	Тромбоз глубоких вен, тромбофлебит
Мозг	Тромбоз венозных синусов
Печень	
Крупные сосуды	Синдром Бадда — Киари
Мелкие сосуды	Гепатомегалия, увеличение уровня печеночных ферментов
Почки	Тромбоз почечных вен с инфарктом или без
Надпочечники	Тромбоз центральной вены, геморрагии, инфаркт, надпочечниковая недостаточность
Легкие	Легочная тромбоэмболия, капилляриты с легочными геморрагиями, легочная гипертензия
Крупные вены	Синдром верхней и нижней полой вены
Кожа	Сетчатое ливедо, кожные узелки, пурпура
Глаза	Тромбоз вены сетчатки
2. Артерии	
Конечности	Ишемия, гангрена
Мозг	
Крупные сосуды	Инсульт, транзиторные ишемические атаки, синдром Снеддона
Мелкие сосуды	Острая ишемическая энцефалопатия, мультиинфарктная деменция
Плацента	Инфаркт плаценты, внутриутробная гибель плода
Сердце	
Крупные сосуды	Инфаркт миокарда, тромбоз шунта после АКШ
Мелкие сосуды	Острая сердечная недостаточность, кардиомиопатия
Клапаны сердца	Вегетация, регургитация, стеноз
Полость сердца	Внутрисердечный тромб
Почки	
Крупные сосуды	Тромбоз почечной артерии, инфаркт почки
Мелкие сосуды	Почечная тромботическая микроангиопатия
Печень	Инфаркт печени, узловая регенеративная гиперплазия
Аорта	
Сосуды дуги аорты	Синдром дуги аорты
Брюшной отдел	Ишемия кишечника
Кожа	Дигитальная гангрена, поверхностные пятна, напоминающие васкулиты, хронические язвы голени, геморрагии в подногтевое ложе
Глаза	Тромбоз артерий сетчатки
Кости	Асептический некроз
3. Лабораторные нарушения	Тромбоцитопения, Кумбс-положительная гемолитическая анемия, ЛПРВ, удлинение АЧТВ, нарушения липидного обмена
4. Иммунологические нарушения	аКЛ, ВА, антитела к β2-ГПІ и др.; АНФ (часто), антитела к ДНК (редко)

Венозный тромбоз

Венозный тромбоз является основным проявлением АФС [З.С.Алекберова и соавт.,1996]. Он обычно локализуется в глубоких венах нижних конечностей, нередко в поверхностных, а также в почечных, печеночных и др. Характерны повторные эмболии в легкие, иногда приводящие к легочной гипертензии. Полагают, что АФС (чаще первичный, чем вторичный) — вторая по частоте причина синдрома Бадда — Киари [S.Pelletier et al., 1994]. Тромбоз центральной вены надпочечников может приводить к надпочечниковой недостаточности.

ЦНС

Тромбоз внутримозговых артерий, приводящий к инсульту и транзиторным ишемическим атакам, — наиболее частая локализация артериального тромбоза при АФС (табл. 20.5). Рецидивирующие ишемические микроинсульты иногда протекают без ярких неврологических нарушений и могут манифестировать с судорожного синдрома, расстройств психики, мультиинфарктной деменции, напоминающей болезнь Альцгеймера.

Полагают, что у лиц моложе 50 лет частота инсультов, ассоциирующихся с АФС, достигает 40%. При этом риск повторно-

Таблица 20.5

Неврологические проявления АФС
(S.Levine & R.Brey, 1996)

Цереброваскулярная ишемия	Инсульт Преходящие нарушения мозгового кровообращения Тромбоз синусов
Окулярная ишемия	
Деменция	
Острая ишемическая энцефалопатия	С синдромом Снеддона Без синдрома Снеддона
Атипичные мигренеподобные нарушения Судороги Хорея Поперечный миелит Синдром Гийена — Барре Психические нарушения Ортостатическая гипотония	

го нарушения мозгового кровообращения в течении первого года составляет 20%, а в течении всей жизни — 60% [M.Rosov et al., 1992].

Вариантом АФС является синдром Снеддона. Это понятие включает рецидивирующие тромбозы мозговых сосудов, сетчатое ливедо, а также артериальную гипертензию [Л.А.Калашникова и соавт., 1992; L.Kalashnikova et al.,1994]. Описаны другие неврологические нарушения, в том числе мигренозные головные боли, эпилептиформные приступы, хорея, поперечный миелит. Однако они не всегда связаны с сосудистым тромбозом [И.В.Травкина и соавт., 1992]. Иногда неврологические нарушения при АФС напоминают таковые при рассеянном склерозе [T.Scot et al., 1994].

Сердечно-сосудистая система

Поражение клапанов сердца — частый кардиологический признак АФС. Оно варьирует от минимальных нарушений, выявляемых только при эхокардиографии (небольшая регургитация, утолщение створок клапанов), до пороков сердца (стеноз или недостаточность митрального, реже аортального или трикуспидального клапанов).

В некоторых случаях быстро развивается очень тяжелое поражение клапанов с вегетациями, обусловленными тромботическими наслоениями, неотличимыми от инфекционного эндокардита [Е.Л.Насонов и соавт.,1994; M.Hojnic et al.,1996]. Выявление вегетаций на клапанах, особенно если они сочетаются с геморрагиями в подногтевое ложе и «барабанными» пальцами, создает сложные диагностические проблемы в дифференциальной диагностике с инфекционным эндокардитом. Описано развитие сердечных тромбов, имитирующих миксому сердца.

Как у взрослых, так и у детей тромбоз коронарных артерий является одной из возможных локализаций артериального тромбоза, связанного с синтезом аФЛ [R.Asherson et al., 1986; 1989; Y.Maaravi et al., 1989; S.Kaplan et al., 1992; P.Ames et al., 1993; D.Miller et al., 1995]. Инфаркт миокарда развивается приблизительно у 5% аФЛ-положительных больных [R.Asherson & R.Cervera, 1991]. Увеличение уровня аФЛ обнаружено у 4,4 — 43% лиц, перенесших его в молодом возрасте [A.Hamstein et al., 1986; K.Sletnes et al., 1992; Y.Adler et al., 1995]. Наши результаты [Ю.А.Карпов и соавт.,1995], а также данные других авторов [W.Leung et al., 1990] свидетельствуют о том, что эхокардиогра-

фические изменения, отражающие ишемическое поражение миокарда (очаговая акинезия или диффузная гипокинезия), чаще выявляются у тех больных СКВ, в сыворотках которых присутствуют аФЛ. При этом у мужчин с СКВ тромбоз коронарных артерий — наиболее частая форма сосудистого тромбоза [Е.Л.Насонов и соавт., 1996]. Y.Adler и соавт.(1995) выявили аФЛ у 6,9% больных острым инфарктом миокарда. Все больные были мужчины моложе 50 лет, и у большинства из них отсутствовали другие факторы риска ИБС, включая курение, артериальную гипертензию, сахарный диабет и гиперхолестеринемию. Интересно, что увеличение титров аФЛ имело место уже в ранний период заболевания, что свидетельствует о том, что наличие этих антител не является следствием повреждения сердечной мышцы.

Нами обследовано 22 больных острым инфарктом миокарда и 9 больных нестабильной стенокардией. Увеличение концентрации аФЛ отмечено соответственно у 41 и 55% пациентов. При клиническом анализе полученных данных выявлена достоверная связь между увеличением уровня аФЛ, наличием у больных инфаркта миокарда в анамнезе и внутриполостного тромбоза левого желудочка. Уровень аФЛ был повышен у 7 из 9 больных с инфарктом миокарда в анамнезе и только у 7 из 22 без него [Е.Л.Насонов и соавт.,1993].

Другими формами коронарной патологии при АФС являются острый или хронический рецидивирующий тромбоз мелких внутримиокардиальных сосудов, развивающийся в отсутствие признаков воспалительного или атеросклеротического поражения основных ветвей коронарных артерий. Полагают, что этот процесс может вести к патологии миокарда, напоминающей кардиомиопатию с признаками регионарного или общего нарушения сократимости миокарда и гипертрофией левого желудочка [J.Brown et al., 1988; J.Murphy & I.Leach, 1989; N.Katwinkel et al., 1992]. S.Gleisman и соавт. (1991) при аутопсийном исследовании двух больных с АФС, погибших при явлениях инфаркта миокарда, обнаружили фибриновые интрамиокардиальные тромбы в отсутствие атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Частое осложнение АФС — артериальная гипертензия. Она может быть лабильной, сочетающейся с сетчатым ливедо и поражением церебральных артерий в рамках синдрома Снеддона, или стабильной, злокачественной, проявляющейся симптомами гипертонической энцефалопатии. Развитие артериальной гипертензии при АФС может быть связано со многими причинами, в том числе тромбозом брюшного отдела аорты («псевдокоаркта-

ция») или сосудов почек, их инфарктом, а также интрагломерулярным тромбозом почек. Отмечена связь между наличием аФЛ и развитием фибромышечной дисплазии почечных артерий.

Почки

Поражение почек при АФС связано с внутриклубочковым микротромбозом и определяется как «почечная тромботическая микроангиопатия». Полагают, что эти изменения приводят к развитию гломерулосклероза и нарушению функции почек [R.Asherson et al., 1993; J.Piette et al., 1994].

Легкие

Редко при АФС встречается легочная гипертензия, связанная как с рецидивирующими эмболиями, так и с местным (in situ) тромбозом сосудов. При обследовании больных с первичной легочной гипертензией нами обнаружено увеличение уровня аФЛ только у больных с вено-окклюзивной болезнью и тромбированием легочных сосудов [И.Е.Чазова и соавт.,1994]. Описано несколько больных с первичным АФС, у которых поражение легких характеризовалось альвеолярными геморрагиями, легочным капилляритом и микрососудистым тромбозом, вплоть до развития «шокового» легкого [R.Asherson & R.Cervera, 1995].

Акушерская патология

Одним из наиболее характерных признаков АФС является акушерская патология: привычное невынашивание беременности, рецидивирующие спонтанные аборты, внутриутробная гибель плода, преэклампсия. По нашим данным, частота плодных потерь при СКВ составляет 91% у больных с аФЛ и только 6% у больных без аФЛ. В других исследованиях было показано, что у женщин с АФС частота акушерской патологии достигает 81%. Риск выкидышей коррелирует с увеличением концентрации IgG аКЛ. Потеря плода может наступать в любые сроки беременности, но несколько чаще во втором и третьем триместрах. Кроме того, синтез аФЛ ассоциируется и с другими формами акушер-

ской патологии, в том числе с поздним гестозом, преэклампсией и эклампсией, задержкой внутриутробного развития плода, преждевременными родами [Н.Ю.Карпов и соавт.,1997]. Описано развитие тромботических осложнений у новорожденных от матери с АФС, что свидетельствует о возможности трансплацентарной передачи аФЛ.

Предполагается, что основу акушерской патологии при АФС составляет тромбоз сосудов плаценты и трофобласта, что ведет к инфаркту плаценты и последующей плацентарной недостаточности. Другой механизм связан с подавлением синтеза простациклина, дефицит которого может вызывать гипертонус матки.

Кожа

Поражение кожи при АФС характеризуется разнообразными клиническими проявлениями (табл. 20.6).

Описано увеличение уровня аФЛ при болезни Дего — редкой системной васкулопатии, проявляющейся распространенными тромбозами кожи, ЦНС и желудочно-кишечного тракта.

Таблица 20.6

Кожные проявления АФС

Сетчатое ливедо	
Язвы кожи	Язвы, напоминающие поражение кожи при ливедо-васкулите Крупные язвы, напоминающие гангренозную пиодермию Постфлебитические язвы
Псевдоваскулитные и васкулитные поражения	Пурпура Ладонная и подошвенная эритема Узелки Пустулы
Поверхностный кожный некроз	
Дигитальная гангрена	
Поверхностный тромбофлебит	
Злокачественные атрофические папулезоподобные поражения	
Множественные геморрагии в подногтевое ложе	

Гематологические нарушения

Для АФС типична тромбоцитопения. Обычно количество тромбоцитов колеблется от $70x10^9$/л до $100x10^9$/л и не требует специального лечения. Развитие геморрагических осложнений наблюдается редко и, как правило, связано с сопутствующим дефектом специфических факторов свертывания крови, патологией почек или передозировкой антикоагулянтов. Нередко наблюдается Кумбс-положительная гемолитическая анемия, реже встречается синдром Эванса (сочетание тромбоцитопении и гемолитической анемии).

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Лабораторная диагностика АФС основана на определении ВА с помощью функциональных тестов и аКЛ иммуноферментным методом с использованием иммобилизованного на твердой фазе кардиолипина. Антитела к кардиолипину могут относиться к различным изотипам иммуноглобулинов (IgG, IgM и IgA). В целом ВА обладают более высокой специфичностью, а аКЛ — большей чувствительностью для диагностики АФС. С развитием клинических проявлений АФС лучше всего коррелируют IgG аКЛ, особенно если они выявляются в высоких титрах. Иногда в сыворотках больных с тромбозами и акушерской патологией обнаруживаются только IgM или IgA аКЛ [E.Nassonov et al.,1992].

ВА и аКЛ выявляются соответственно у 30 — 40 и 40 — 50% больных СКВ [D.Alarcon-Segovia et al., 1989; P.Love & S.Santoro, 1990; H.McNeil et al., 1991]. Больные с СКВ или пациенты с волчаночно-подобным синдромом составляют более половины лиц, в сыворотках которых обнаруживаются аФЛ. Присутствие последних сопровождается 40%-ным риском развития тромбозов, в то время как в их отсутствие он не превышает 15%.

В настоящее время интенсивно изучается клиническое значение антител к другим фосфолипидсвязывающим белкам, в первую очередь к β2-ГПІ. Выше уже отмечалось, что синтез именно β2-ГПІ-зависимых аФЛ ассоциируется с развитием тромботических нарушений в рамках АФС. Установлено, что в стандартном иммуноферментном методе определения аКЛ выявляются как β2-ГПІ-зависимые, так и β2-ГПІ-независимые антитела. Например, аКЛ обнаруживаются на фоне сифилитической инфекции (6%), туберкулеза (5%), клебсиелеза (64%), ВИЧ

Таблица 20.7

Чувствительность и специфичность определения антител к β2-ГПІ и аКЛ
(Roubley et al., 1996)

Признак	Антитела к β2-ГПІ	аКЛ
> 10 GPL		
Чувствительность	57%	57%
Специфичность	82%	43%
Вероятность тромбозов	35%	14%
> 20 GPL		
Чувствительность	22%	35%
Специфичность	94%	79%

(47%), но только у 7,4% больных ВИЧ выявляются β2-ГПІ-зависимые антитела [L.Weiss et al., 1995].

По данным A.Tsutsumi и соавт. (1996), только использование в иммуноферментном методе иммобилизованного на твердой фазе «чистого» β2-ГПІ коррелирует с обнаружением β2-ГПІ-зависимых аФЛ. Вероятность развития тромбозов у больных с последними антителами составляет 29%, а чувствительность их определения у больных с тромбозами — 24%. По данным R.Roubey и соавт. (1996), антитела к β2-ГПІ лучше коррелируют с развитием тромбозов, чем аКЛ (табл. 20.7).

Клиническое значение антител к другим фосфолипидсвязывающим белкам (в первую очередь антител к протромбину) требует дальнейшего изучения.

ДИАГНОЗ

Разработаны классификационные критерии АФС, основанные на определенных сочетаниях клинических признаков и титров аФЛ (табл. 20.8).

Наши данные, полученные на основании длительного проспективного наблюдения 260 больных СКВ [З.С.Алекберова и соавт.,1996], свидетельствуют о том, что использование критериев, предложенных D.Alarcon-Segovia и соавт.(1989), позволяет часто диагностировать АФС при СКВ. Однако не вызывает сомнения необходимость включения в число серологических критериев АФС результатов определения не только аКЛ, но и ВА. Имеются данные о том, что присутствие последнего в плазме крови лучше коррелирует с некоторыми проявлениями АФС (например, акушерской патологией), а также развитием синд-

Таблица 20.8

Классификационные критерии АФС
(D.Alarcon-Segovia et al.,1989; в модификации J.-C.Piette, 1996)

А. Клинические проявления	Сетчатое ливедо Тромбоцитопения Привычное невынашивание беременности Венозный тромбоз Гемолитическая анемия Артериальный тромбоз Язвы голени Легочная гипертензия Поперечный миелит		
Б. Классификационные группы			
Уровень аКЛ	Число клинических проявлений		
	2	1	0
Высокий/умеренный	Определенный	Вероятный	Сомнительный
Низкий	Вероятный	Сомнительный	Отсутствует
Отсутствует	Сомнительный	Отсутствует	Отсутствует

рома Снеддона [L.Kalashnikova et al.,1994]. Выделение «вероятного» и «сомнительного» АФС (в том числе «аФЛ-негативного») имеет важное значение для его ранней диагностики. Кроме того, положительные результаты определения аКЛ должны быть подтверждены серийным, по крайней мере двукратным, тестированием антител.

Дифференциальная диагностика АФС проводится с широким кругом заболеваний, протекающих с сосудистыми нарушениями, в первую очередь с системными васкулитами. Необходимо подчеркнуть, что при АФС наблюдается очень большое количество клинических проявлений, которые могут имитировать васкулиты, инфекционный эндокардит, опухоли сердца, рассеянный склероз, гепатит, нефрит и др. С другой стороны, АФС может сочетаться с различными заболеваниями, например системными васкулитами [А.А.Баранов и соавт.,1992; Е.Л.Насонов и соавт.,1995].

АФС должен быть заподозрен в случаях развития тромботических нарушений (особенно множественных, рецидивирующих, с необычной локализацией), тромбоцитопении, акушерской патологии у лиц молодого и среднего возраста. Его следует исключать при необъяснимом тромбозе у новорожденных, в случае некроза кожи на фоне лечения непрямыми антикоагулянтами и у больных с удлиненным АЧТВ при скрининговом исследовании.

ФОРМЫ И ВАРИАНТЫ АФС

Выделяют следующие клинические и лабораторные варианты АФС.

I. Клинические варианты:

1) первичный АФС;

2) вторичный» АФС при:

а) ревматических и аутоиммунных заболеваниях; б) злокачественных новообразованиях; в) применении лекарственных препаратов; г) инфекционных заболеваниях; д) наличии иных причин;

3) другие варианты:

а) «катастрофический» АФС; б) ряд микроангиопатических синдромов (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, HELLP-синдром); в) синдром гипотромбинемии; г) диссеминированная внутрисосудистая коагуляция; д) АФС в сочетании с васкулитом.

II. Серологические варианты:

1) «серопозитивный» АФС с аКЛ и/или ВА;

2) «серонегативный» АФС:

а) с IgM аФЛ, реагирующими с фосфатидилхолином; б) с аФЛ, реагирующими с фосфатидилэтаноламином (кофактор — кининоген или кининоген-кининогенсвязывающий белковый комплекс); в) с антителами, реагирующими с β2-ГПI.

Течение АФС, тяжесть и распространенность тромботических осложнений при нем непредсказуемы и в большинстве случаев не коррелируют с изменением титров аФЛ и активностью (при вторичном АФС) заболевания. У одних больных он проявляется преимущественно венозными тромбозами, у других — инсультом, у третьих — акушерской патологией или тромбоцитопенией. Полагают, что примерно в половине случаев встречается первичный АФС. Однако вопрос о его нозологической самостоятельности до конца не решен. Показано, что первичный АФС иногда может быть вариантом начала СКВ [Е.Л.Насонов и соавт.,1996; F.Mujic et al., 1995]. Наоборот, у некоторых больных с классической СКВ в дебюте в дальнейшем на первый план выходят признаки АФС. Наши исследования [Л.А.Калашникова и соавт., 1993] и данные литературы [J.Vianna et al., 1994] свидетельствуют об отсутствии существенных различий в спектре клинических проявлений АФС у больных с первичной и вторичной формой заболевания.

В последние годы обсуждается возможность существования так называемого «аФЛ-негативного» варианта АФС, при котором имеются классические клинические проявления патологии, но отсутствуют основные ее серологические маркеры — ВА и аКЛ. В сыворотках некоторых таких больных обнаруживаются антитела к другим фосфолипидсвязывающим белкам, в первую очередь β2-ГПИ [C.Gabral et al., 1996].

ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Профилактика повторных тромбозов при АФС представляет сложную задачу. Это обусловлено неоднородностью патогенетических механизмов, лежащих в основе этого синдрома, полиморфизмом его клинических проявлений, отсутствием достоверных клинических и лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать рецидивирование тромботических нарушений. Без клинических симптомов не рекомендуется проведение профилактического лечения больных первичным и вторичным АФС.

Полагают, что риск рецидивирования тромбозов особенно велик в следующих случаях:

- у больных молодого возраста с постоянно высоким уровнем аКЛ (β2-ГПИ-зависимой популяции антител), ВА [D.Horbach et al., 1996] или антител к β2-ГПИ [A.Cabral et al., 1995; H.El-Kadi et al., 1995; G.Balestrieri et al.,1995];
- при одномоментном обнаружении аКЛ и ВА;
- при наличии рецидивирующих тромбозов и/или акушерской патологии в анамнезе;
- при наличии других факторов риска тромботических нарушений (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, курение, прием оральных контрацептивов), активности патологического процесса (при СКВ) [M.Petri, 1996];
- при быстрой отмене непрямых антикоагулянтов [J.Ginsberg et al., 1995];
- в случаях сочетания высоких титров аФЛ с другими нарушениями свертывания, в первую очередь мутацией фактора V [B.Mantaruli et al., 1996], а возможно и дефицитом других коагуляционных белков (антитромбин III, белок С или белок S).

Таблица 20.9

Общие принципы лечения больных с АФС

Основные препараты	Дополнительные препараты
Непрямые антикоагулянты Прямые антикоагулянты (гепарин, фраксипарин) Аспирин (низкие дозы)	Антималярийные средства (плаквенил) Глюкокортикоиды (только при СКВ) Даназол (тромбоцитопения) Внутривенный иммуноглобулиин (акушерская патология) Плазмаферез + циклофосфамид («катастрофический» АФС)
Экспериментальные препараты	
Простациклин, полиненасыщенные жирные кислоты, ингибиторы ЦОГ-2, антиоксиданты, витамины (B12, B6, фолиевая кислота), тиклопидин, пентоксифиллин, гируидин, антикоагулянтные пептиды, моноклональные антитела к тромбоцитам, RGD-пептиды, ингибиторы апоптоза, цитокины (ИЛ-3)	

Ведение больных АФС основывается на назначении антикоагулянтов непрямого действия [M.Rosove & P.Brewer, 1992; R.Derksen et al., 1993; M.Khamashta et al., 1995] и антиагрегантов (низкие дозы аспирина), которые широко используются для профилактики тромбозов, не связанных с АФС. Однако лечение больных АФС имеет и свои особенности (табл. 20.9). Это в первую очередь связано с очень высокой частотой рецидивирования тромбозов.

У больных с высоким уровнем аФЛ в сыворотке, но без клинических признаков АФС (в том числе у беременных женщин без акушерской патологии в анамнезе), можно ограничиться назначением небольших доз аспирина (75 мг/сутки). Эти лица требуют тщательного динамического наблюдения, так как риск тромботических осложнений у них весьма высок [M.Lockshin, 1993; B.Hunt & M.Kamashta, 1996].

При первичном и вторичном АФС показано лечение высокими дозами варфарина, позволяющими поддерживать состояние гипокоагуляции на уровне 3 единиц и более по международному уровню нормализации (International Normalisation Ratio — INR). Такая терапия позволяет достоверно снизить частоту рецидивирования тромботических осложнений [M.Rosove & P.Brewer, 1992; M.Khamashta et al.,1995]. Однако использование варфарина ассоциируется с высокой частотой кровотечений, пропорциональной степени удлинения INR [C.Landefeld et al.,1989]. Каждое его повышение на одну единицу увеличивает риск их развития на 42% [F. van der Meer et al.,1993]. Так,

частота геморрагического инсульта повышается примерно в 2 раза у больных, имеющих INR в пределах 3,7 — 4 [E.Hylek et al., 1994]. Кроме того, установлено, что у больных АФС часто наблюдаются выраженные спонтанные колебания INR, что существенно затрудняет использование этого показателя для мониторинга лечения варфарином [S.Moll & T.L.Ortel, 1996]. Необходимо иметь в виду, что варфарин может взаимодействовать с рядом лекарственных препаратов, которые снижают его активность, например азатиоприном [J.Singelton & L.Conyers, 1992; G.River et al., 1993].

В другом исследовании было показано, что использование аспирина (100 мг/сутки) в сочетании с преднизолоном (10 — 15 мг/сутки) не уступает по эффективности низким дозам варфарина (INR 2 — 2,6), но существенно превосходит иммуносупрессивную терапию (преднизолон 0,5 — 1,0 мг/кг/сутки в сочетании с азатиоприном или ЦФ) [P.Vlachoyiannopoulos et al., 1994]. Частота повторных инсультов или преходящих нарушений мозгового кровообращения ниже на фоне лечения варфарином, чем дипиридамолом в сочетании с аспирином [S.Levine et al., 1992]. Совсем недавно были получены данные о том, что лечение варфарином в дозе, позволяющей поддерживать INR в пределах 2,0 — 2,9, столь же эффективно для профилактики рецидивирования тромбозов, как и более высокие дозы препарата (INR — 3,0 — 4,5) [S.Krnic et al.,1997].

При АФС назначение ГК и цитотоксических препаратов, как правило, неэффективно [R.Asherson et al., 1991], за исключением случаев, протекающих на фоне высокой активности СКВ, или катастрофического его варианта. Более того, предварительные результаты указывают на то, что длительная терапия ГК увеличивает риск рецидивирования тромбозов.

Умеренная тромбоцитопения при АФС, как правило, не требует лечения или коррегируется небольшими дозами ГК. Описаны резистентные к такой терапии формы тромбоцитопении, при которых эффективными были низкие дозы аспирина [D.Alarcon-Segovia et al., 1989], дапсон [J.Durand et al., 1993], даназол, хлорохин [I.Martin-Suarez et al., 1996] и варфарин [M.Yamazaki et al., 1994]. По мнению B.Hunt и M.Khamashta (1996), у больных с тромбоцитопенией в пределах 50 — $100x10^9$/л можно использовать небольшие дозы варфарина (INR — 2 — 3), более существенное снижение уровня тромбоцитов диктует необходимость назначения ГК или даже ВВИГ.

Применение варфарина во время беременности противопоказано, так как оно приводит к развитию эмбриопатии, характеризующейся нарушением роста эпифизов, гипоплазией носовой

перегородки, а также неврологическими нарушениями. Лечение средними и/или высокими дозами ГК, популярное в 80-х годах, в настоящее время практически не применяется из-за развития побочных эффектов как у матери (синдром Кушинга, артериальная гипертензия, диабет), так и у плода. Назначение гепарина (5000 ЕД 2 — 3 раза в день), особенно низкомолекулярного (фраксипарин), в сочетании с низкими дозами аспирина женщинам с привычным невынашиванием беременности позволяет в 2 — 3 раза повысить частоту успешных родов [D.Brach et al., 1992; W.Kutteh, 1996; F.Lima et al., 1996]. Оно существенно превосходит по эффективности гормональную терапию [Lockshin et al., 1989; F.Cowchock et al., 1992]. Однако необходимо иметь в виду, что длительная гепаринотерапия (особено в сочетании с ГК) может приводить к развитию остеопороза [J.Douketis et al., 1996]. В единичных работах сообщается об эффективности плазмафереза, введения ВВИГ, простациклина, фибринолитических препаратов и рыбьего жира у женщин с акушерской патологией [Н.Ю.Карпов и соавт.,1998; B.Hunt & M.Khamashta, 1996].

Антималярийные препараты, которые широко применяются для лечения СКВ и других ревматических заболеваний, наряду с противовоспалительным действием, обладают антитромботической (подавляют агрегацию и адгезию тромбоцитов, уменьшают размер тромба) и гиполипидемической активностью [Е.Л.Насонов,1996]. Имеются данные о снижении частоты тромботических осложнений у больных АФС, получавших гидроксихлорохин [M.Petri, 1996]. Антитромботическое действие гидроксихлорохина продемонстрировано при экспериментальном моделировании тромбоза у мышей, индуцированного введением аФЛ человека [S.Pireangeli & E.Harris, 1996].

Большие надежды возлагают на использование низкомолекулярного гепарина [O.Inbar et al., 1993], тиклопидина и пентоксифиллина, а также на внедрение в практику новых методов антикоагулянтной терапии, основанных на использовании аргиналов, гируидинов, антикоагулянтных пептидов и антитромбоцитарных агентов (моноклональные антитела к тромбоцитам и их рецепторам, RGD-пептиды).

Такие проявления АФС, как тромбоцитопения и артериальный тромбоз [C.Drenkard et al.,1994], а также персистирующее увеличение уровня IgM аКЛ существенно ухудшают выживаемость больных СКВ [P.Gulko et al., 1993].

Литература

Алекберова З.С., Насонов Е.Л., Прудникова Л.З. и др. Клиническое значение определения волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину // Тер.арх. — 1988. — N.7. — С.84 — 86.

Алекберова З.С., Решетняк Т.М., Кошелева Н.М. и др. Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке: оценка диагностических и классификационных критериев // Клин.мед. — 1996. — N.6. — С.39 — 42.

Алекберова З.С., Решетняк Т.М., Роденска-Лоповок С.Г. и др. Васкулопатия у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом // Тер. арх. — 1995. — N.5. — С.41 — 44.

Баранов А.А., Шилкина Н.П., Насонов Е.Л. и др. Клиническое значение антител к фосфолипидам при узелковом периартериите // Ревматология. — 1992. — N.2-4. — С.27 — 32.

Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Борисенко В.В. и др. Синдром Снеддона: кардиальная патология и антифосфолипидные антитела // Клин.мед. — 1990. — N.6. — С.37 — 41.

Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Стоянович Л.З. и др. Синдром Снеддона и первичный антифосфолипидный синдром // Тер.арх. — 1993. — N.3. — С.64.

Карпов Н.Ю., Баранов А.А., Александров С.Е. и др. Применение низких доз внутривенного иммуноглобулина при лечении привычного невынашивания беременности, связанного с наличием антител к фосфолипидам // Юбилейная конф. ассоц.ревматологов России: Тез.докл.М., 1998. С.28.

Карпов Н.Ю., Баранов А.А., Шилкина Н.П. и др. Антитела к фосфолипидам при беременности высокого риска // II Всероссийский съезд ревматологов: Тез. докл. Тула, 1997. С.81.

Карпов Ю.А., Насонов Е.Л., Вильчинская М.Ю. и др. Проявления ИБС и состояние коронарных артерий у больных антифосфолипидным синдромом // Тер. арх. — 1995. — N.10. — С.27 — 31.

Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром: клиническая и иммунологическая характеристика // Клин.мед. — 1989. — N.1. — С.5 — 13.

Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Александрова Л.З. и др. Антитела к кардиолипину: метод определения и клиническое значение // Клин.мед. — 1987. — N.11. — С.100 — 104.

Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Клюквина Н.Г. и др. Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке у мужчин // Клин.мед. — 1996. — N.4. — С.18 — 22.

Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П., Алекберова З.С. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме (клиника, диагностика, лечение). Москва; Ярославль, 1995.

Насонов Е.Л., Карпов Ю.А., Алекберова З.С. и др. Антифосфолипидный синдром: кардиологические аспекты // Тер. арх. — 1993. — N.11. — С.80.

Насонов Е.Л., Карпов Ю.А., Алекберова З.С. и др. Артериальная гипертензия и антифосфолипидный синдром // Тер. арх. — 1996. — N.2. — С.37 — 40.

Насонов Е.Л., Рябова Т.В., Шпитонкова О.В., Александрова Е.Н. Антифосфолипидный синдром в педиатрии // Детская ревматология. — 1995. — N.1. — С.67 — 72.

Палькеева М.Е., Сидорова М.В., Кузнецова Т.В. и др. Синтез и исследование антигенных свойств пептидных фрагментов β2-ГПI // Биоорг. химия. — 1996. — N.9. — С.678 — 685

Сергакова Л.М., Фомичева О.А., Вильчинская М.Ю. и др. Особенности поражения клапанов сердца при антифосфолипидном синдроме // Клин.мед. — 1996. — N.9. — С.39 — 42.

Травкина И.В., Иванова М.М., Насонов Е.Л. Антитела к кардиолипину при системной красной волчанке с поражением центральной нервной системы // Клин. мед. — 1992. — N.2. — С.10 — 12.

Юну П., Саложин К.В., Насонов Е.Л., Насонова В.А. Клиническое значение антител к сосудистому эндотелию // Клин. мед. — 1995. — N.5. — С.5 — 7.

Adler Y., Finkelstein Y., Zandeman-Goddard G. et al. The presence of antiphospholipid antibodies in acute myocardial infarction // Lupus. — 1995. — Vol.4. — P.309 — 313.

Alarcon-Segovia D., Cabral A.R. The concept and classification of antiphospholipid/cofactor syndrome // Lupus. — 1996. — Vol.5. — P.364 — 367.

Alarcon-Segovia D., Sanchez-Guerrero J. Correction of thrombocytopenia with small dose aspirin in the primary antiphospholipid syndrome // J.Rheumatol. — 1989. — Vol.16. — P.482 — 488.

Alarcon-Segovia D., Perez-Vazquez M.E., Villa A.R. et al. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients // Medicine. — 1989. — Vol.21. — P.275 — 286.

Arnett F.C., Olsen M.L., Anderson K.L., Reveille J.D. Molecular analysis of major histocompatibility complex alleles associated with the lupus anticoagulant // J.Clin. Invest. — 1991. — Vol.87. — P.1490 — 1495.

Arviex J., Roussel B., Jacob M.C., Colomb M.G. Measurement of antiphospholipid antibodies by ELISA using beta2-glycoprotein I as an antigen // J.Immunol.Method. — 1991. — Vol.143. — P.223 — 229.

Arvieux J., Roussel B., Pouzol P., Colomb M.G. Platelet activating properties of murine monoclonal antibodies to beta2-glycoprotein I // Thromb.Haemost. — 1993. — Vol.70. — P.336 — 341.

Arvieux J., Roussel B., Ponard D. et al. IgG2 subclass restriction of anti-beta2-glycoprotein I antibodies in autoimmine patients // Clin.Exp.Immunol. — 1994. — Vol.95. — P.310 — 315.

Asherson R.A. The catastrophic antiphospholipid syndrome // J.Rheumatol. — 1992. — Vol.19. — P.508 — 512.

Asherson R.A., Cervera R. Antiphospholipid antibodies and the heart: lessons and pitfalls for cardiologist // Circulation. — 1991. — Vol.84. — P.920 — 922.

Asherson R.A., Cervera R. «Primary», «secondary» and other variants of the antiphospholipid syndrome // Lupus. — 1994. — Vol.3. — P.293 — 298.

Asherson R.A., Cervera R. Antiphospholipid antibodies and the lung // J.Rheumatol. — 1995. — Vol.22. — P.62 — 66.

Asherson R.A., Cervera R., Lahita R. Latent, incomplete or lupus at all? // J.Rheumatol. — 1991. — Vol.18. — P.1783 — 1786.

Asherson R.A., Baguley E., Pal C., Hughes G.R.V. Antiphospholipid syndrome: fiveyeras follow-up // Ann.Rheum.Dis. — 1991. — Vol.50. — P.182 — 185.

Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., Shoenfeld Y. The antiphospholipid syndrome: history, definition, classification, and differential diagnosis. The antiphospholipid syndrome. Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., Shoenfeld Y. (eds.). CRC Press. Boca Raton, 1996. P.3 — 12.

Asherson R.A., Khamashta M.A, Baguley E. et. al. Myocardial infarction and antiphospholipid antibodies in SLE and related disorders // Q.J.Med. — 1989. — Vol.73. — P.103 — 1115.

Asherson R.A., Khamashta M.A., Ordi — Ros J. et al. The «primary» antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features // Medicine. — 1989. — Vol.68. — P.366 — 374.

Aydintug A.O., Tokgoz G., D'Cruz D.P. Antibodies to endothelial cells in patients with Behcet's disease // Clin.Immunol.Immunopathol. — 1993. — Vol.67. — P.157 — 162.

Baker W.F., Bick R.L. Antiphospholipid antibodies in coronary artery disease: a review // Semin.Thromb.Hemost. — 1994. — Vol.20. — P.27 — 45.

Bancsi L.F., van der Linden I.K., Bertina R.M. Beta2-glycoprotein I deficiency and risk of thrombosis // Thromb.Haemost. — 1992. — Vol.67. — P.649 — 653.

Blank M., Krause I., Lanir N. et al. Transfer of experimental antiphospholipid syndrome by bone marrow cell transplantation: the importance of the T cell // Arthr.Rheum. — 1995. — Vol.38. — P.115 — 122.

Bowie E.J.W., Thompson J.H., Pascuzzi C.A., Owen C.A. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulant // Arthr.Rheum. — 1963. — Vol.62. — P.416 — 430.

Branch D.W. Through on the mechanism of pregnancy loss associated with the antiphospholipid syndrome // Lupus. — 1994. — Vol.3. — P.275 — 280.

Branch D.W., Silver R.M., Blackwell J. et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience // Obstet.Gynecol. — 1992. — Vol.80. — P.614 — 618.

Cabiedes J., Cabral A.R., Alarcon-Segovia D. Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus associate more strongly with anti-beta2-glycoprotein-I than with antiphospholipid antibodies // J.Rheumatol. — 1995. — Vol.22. — P.1899 — 1906.

Cabral A.R., Cabiedes J., Alarcon-Segovia D. Antibodies to phospholipid-free beta2-glycoprotein-I in patients with primary antiphospholipid syndrome // J.Rheumatol. — 1995. — Vol.22. — P.1894 — 1898.

Carreras L.O., Defreyn G., Machin S.J. et al. Arterial thrombosis, intrauterine death and «lupus» anticoagulant: detection of immunoglobulin interfering with prostacycline formation // Lancet. — 1981. — Vol.i. — P.244 — 246.

Cervera R., Asherson R.A., Lie J.T. Clinicopathologic correlations of the antiphospholipid syndrome // Semin.Arthr. Rheum. — 1995. — Vol.24. — P.262 — 272.

Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et al. Antiendothelial cell antibodies in patients with the antiphospholipid syndrome // Autoimmunity. — 1991. — Vol.11. — P.1 — 6

Chamley L.W., McKay E.J., Pattison N.S. Inhibition of heparin/antithrombin III cofactor activity by anticardiolipin antibodies: a mechanism of thrombosis // Thromb.Res. — 1993. — Vol.71. — P.103 — 111

Conley C.L., Hartmann R.C. Haemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus // J.Clin.Invest. — 1952. — Vol.3. — P.621 — 622.

Cortellaro M., Boschett C., Cardillo M., Barbui T. Antiphospholipid antibodies in patients with previous myocardial infarction // Lancet. — 1992. — Vol.339. — P.929 — 930.

Cowchock F.S., Reece E.A., Balaban D. et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisolone with low-dose heparine treatment // Amer.J. Obstet.Gynecol. — 1992. — Vol.166. — P.1318 — 1323.

Del Papa N., Guidali L., Spatola L. et al. Relationship between anti-phospholipid and anti-endothelial cell antibodies III: beta2-glycoprotein mediates the antibody binding to endothelial membrane and induces the expression of adhesion molecules // Clin.Exp.Rheumatol. — 1995. — Vol.13. — P.179 — 185.

Del Papa N., Guidali L., Sala A. et al. Endothelial cells as target for antiphospholipid antibodies // Arthr.Rheum. — 1997. — Vol.40. — P. 551 — 561.

Douketis J.D., Ginsberg J.S., Burrows R.D. et al. The effects of long-term heparin therapy during pregnancy on bone density: a prospective matched cohort study // Thromb.Haemost. — 1996. — Vol.75. — P.254 — 257.

Drenkard C., Villa A.R., Alarcon-Segovia D., Perez-Vazquez M.E. Influence of the antiphospholipid syndrome in the survival of patients with systemic lupus erythematosus // J.Rheumatol. — 1994. — Vol.21. — P.1067 — 1072.

Dueymes M., Levy Y., Jamin C. et al. Anti-endothelial cell antibody binding cause apoptosis of endothelial cells // Arthr.Rheum. — 1997. — Vol.40 (suppl.). — S.103.

Durand J.M., Lefere P., Kaplanski G. et al. Correction of thrombocytopenia with dapsone in the primary antiphospholipid syndrome // J.Rheumatol. — 1993. — Vol.20. — P.1777 — 1778.

Eber B., Schumacher M., Auer-Grumbach P. et.al. Increased IgM anticardiolipin antibodies in patients with restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty // Amer.J.Cardiol. — 1992. — Vol.69. — P.1255 — 1258.

El-Kadi H., Keil L.B., DeBari V.A. Analytical and clinical relationships between human IgG autoantibodies to beta2 glycoprotein I and anticardiolipin antibodies // J.Rheumatol. — 1995. — Vol.22. — P.2233 — 2237.

Fishman P., Falach-Vaknine E., Zigelman R. et al. Prevention of fetal loss in experimental antiphospholipid syndrome by in vivo administration of interleukin-3 // J.Clin.Invest. — 1993. — Vol.91. — P.1834 — 1837.

Forastiero R., Kordich L., Basilotta E., Carreras L. Differences in proptein S and C4b-binding protein levels in different group of patients with antiphospholipid antibodies // Blood Coag.Fibrinol. — 1994. — Vol.37. — P.1453 — 1461.

Ford S.E., Kennedy L., Ford P.M. Clinicopathologic correlations of antiphospholipid antibodies: an autopsy study // Arch.Pathol. Lab.Med. — 1994. — Vol.118. — P.491 — 495.

Frances C., M., Salozhin, Le Tonqueze K. et al. Anti-endothelial cell antibodies (AECA) in large series of Sneddon's syndrome // J.Amer.Acad.Dermatol. — 1995. — Vol.33. — P.64 — 68.

Frances C., Piette J.-C. Cutaneous manifestations of Hughes syndrome occurring

in the context of lupus erythematosus // Lupus. — 1997. — Vol.6. — P.139 — 144.
Galli M., Comfurius H., Hemker M. et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to plasma protein cofactor // Lancet. — 1990. — Vol.335. — P.952 — 953.
Ginsberg J.S. Acquired free protein S deficiency is associated with antiphospholipid antibodies and increased thrombin generation in patients with systemic lupus erythematosus // Amer.J.Med. — 1995. — Vol.98. — P.379 — 383.
Goldberg S.N., Conti-Kelly A.M., Greco T.P. A family study of anticardiolipin antibodies and associated clinical conditions // Amer.J.Med. — 1995. — Vol.99. — P.473 — 479.
Goldman D., G.Philips G. Binding of SLE antibodies to apoptotic endothelial cells // Arthr.Rheum. — 1995. — Vol.38 (suppl.). — S.214.
Gotoh M., Matsuda J. Induction of anticardiolipin antibody and/or lupus anticoagulant in rabbits by immunization with lipoteichoic acid,lipopolysaccharideand lipid A // Lupus. — 1996. — Vol.5. — P.593 — 597.
Greisman S.G., Thayaparan R., Godwin T.A. et al. Occlusive vasculopathy in systemic lupus erythematosus // Arch.Int.Med. — 1991. — Vol.151. — P.289 — 392.
Gulko P.S., Reveille J.D., Koopman W.J. et al. Anticardiolipin antibodies in systermic lupus erythematosus: clinical correlates, HLA association, and impact on survival // J.Rheumatol. — 1993. — Vol.20. — P.1684 — 1693.
Hamsten A., Norberg R., Bjorkholm M. et.al. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: an association with recurrent cardiovascular events // Lancet. — 1986. — Vol.2. — P.113 — 115.
Harris E.N., Charavi A.E., Boey M.L. et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus // Lancet. — 1983. — Vol.2. — P.1211 — 1214.
Hasselear P., Derksen R.H.W.M., Blokzij L., de Groot P.G. Crossreactivity of antibodies directed against cardiolipin, DNA, endothelial cells and blood platelets // Thromb.Haem. — 1990. — Vol.63. — P.169 — 173.
Hasselear P., Derksen R.H., Oosting J.D. et al. Synergistic effect of low doses of tumor necrosis factor and sera from patients with systemic lupus erythematosus on the expression of procoagulant activity by cultured endothelial cells // Thromb. Haemost. — 1989. — Vol.62. — P.654 — 660.
Hojnik M., George J., Ziponen L., Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman — Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome// Circulation. — 1996. — Vol.93. — P.1579 — 1587.
Hughes G.R.V. The antiphospholipid syndrome: ten years on // Lancet. — 1993. — Vol.324. — P.341 — 344.
Hughes G.R.V., Gharavi A.E., Harris A.E. The anticardiolipin syndrome // J.Rheumatol. — 1986. — Vol.13. — P.486 — 489.
Hughson M.D., McCarty-Farid G.A., Brumback R.A. Spectrum of vascular pathology affecting patients with antiphospholipid syndrome // Hum. Pathol. — 1995. — Vol.26. — P.491 — 495.
Hunt B.J., Khamashta M.A. Management of the Hughes syndrome // Clin.Exp.Rheumatol. — 1996. — Vol.14. — P.115 — 117.
Hunt J., Krilis S. The fifth domain of beta2-glycoprotein I contains a phospholipid binding site (cys281 — cys288), and region recognized by anticardiolipin antibodies // J.Immunol. — 1994. — Vol.152. — P.653 — 659.
Inbar O., Blank M., Faden D. et al. Prevention of fetal loss in experimental antiphospholipid syndromeby low molecular weight heparine // Amer.J.Obstet.Gynecol. — 1993. — Vol.169. — P.423 — 426.
Kalashnikova L.A., Nasonov E.L., Stoynovich L.Z. et al. Sneddon's syndrome an the primary antiphospholipid syndrome // Cerebrovascular Dis. — 1994. — Vol.4. — P.76 — 82.
Kattwinkel N., Villanueva A.G., Labib S.B. et.al. Myocardial infarction caused by microvasculopathy in a patient with primary antiphospholipid syndrome // Ann.Int. Med. — 1992. — Vol.116. — P.974 — 976.
Keeling D.M., Campbell S.J., Mackie J. et al. The fibrinolitic response to venous occlusion and the natural anticoagulants in patients with antiphospholipid antibodies both with and without systemic lupus erythematosus // Brit.J.Haematol. — 1991. — Vol.77. — P.354 — 359.
Keeling D.M., Wilson A.J.G., Mackie I.J. et al. Some antiphospholipid antibodies bind

to beta2-glycoprotein 1 in the absence of phospholipid // Brit.J.Haematol. — 1992. — Vol.82. — P.571 — 574.

Khamashta M.A. Management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome // Lupus. — 1996. — Vol.5. — P.463 — 466.

Khamashta M.A., Asherson R.A. Hughes syndrome: antiphospholipid antibodies move to thrombosis in 1994 // Brit.J.Rheumatol. — 1995. — Vol.34. — P.493 — 494.

Khamashta M.A., Guadrado M.J., Mujic F. et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome // N.Engl.J.Med. — 1995. — Vol.332. — P.993 — 997.

Kita Y., Sumida T., Iwamoto I. et al. V gene analysis of anti-cardiolipin antibodies from (NZWXBXSB) F1 mice // Immunology. — 1994. — Vol.82. — P.494 — 501.

Klemp P., Cooper R.C., Strauss F.J. et.al. Anticardiolipin antibodies in ischemic heart disease // Clin.Exp.Immunol. — 1988. — Vol.74. — P.254 — 257.

Komberg A., Blanc M., Kaufman S., Shoenfeld Y. Induction of tissue factor like activity in monocyte by anicardiolipin antibodies // J.Immunol. — 1994. — Vol.153. — P.1328 — 1332.

Krause I., Blank M., Gilbrud B., Shoenfeld Y. The effect of aspirine on reccurent fetal loss in experimental antiphospholipid syndrome // Amer.J.Reprod.Immunol. — 1993. — Vol.29. — P.155 — 161.

Kutteh W.H. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low dose aspirin // Amer.J.Obstet.Gynecol. — 1996. — Vol.174. — P.1584 — 1589.

Laurel A., Nilsson I.M. Hypergammaglobulinaemia, circulating anticoagulant, and biologic false positive Wasserman reaction // J.Lab. Clin.Med. — 1957. — Vol.49. — P.694 — 707.

Le Tonqueze M., Salozhin K., Dueymes M. et al. Role of beta2-glycoprotein 1 in the antiphospholipid antibody binding to endothelial cells // Lupus. — 1995. — Vol.4. — P.179 — 186.

Leung W.H., Wong K.L., Lau C.P. et al. Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus // Amer.J.Med. — 1990. — Vol.89. — P.411 — 419.

Levine S.R., Brey R.L. Neurological aspects of antiphospholipid antibody syndrome // Lupus. — 1996. — Vol.5. — P.347 — 353.

Lie J.T. Vasculopathy in theantiphospholipid syndrome: thrombosis or vasculitis, or both? // J.Rheumatol. — 1989. — Vol.16. — P.713 — 715.

Lie J.T. Vasculopathy in theantiphospholipid syndrome: culprit or consort? // J.Rheumatol. — 1994. — Vol.21. — P.397 — 399.

Lima F., Khamashta M.A., Buchanan N.M.M. et al. A study of 60 pregnancies in patients with theantiphospholipid syndrome // Clin.Exp.Rheumatol. — 1996. — Vol.14. — P.1318 — 1323.

Lindsey N.J., Dawson R.A., Henderson F.I. et al. Stimulation of von Willebrand factor antigen release by immunoglobulin from thrombosis phone patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome // Brit.J.Rheumatol. — 1993. — Vol.32. — P.123 — 126.

Lindsey N.J., Henderson F.I., Malia R. et al. Inhibition of prostacyclin release by endothelial binding anticardiolipin antibodies in thrombosis — phone patients with systemic lupus erythematosus and theantiphospholipid syndrome // Brit.J.Rheumatol. — 1994. — Vol.33. — P.20 — 26.

Lockshin M.D. Which patients with antiphospholipid antibody should betreated and how? // Rheum.Dis.Clin.North.Amer. — 1993. — Vol.32. — P.227 — 230.

Lockshin M.D., Druzin M.L., Qamar T. Prednisolone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody // Amer.J.Obstet.Gynecol. — 1989. — Vol.160. — P.439 — 443.

Loizou S., Cofiner C., Weetman A.P., Walport M.J. Immunoglobulin class and IgG subclass distribution of anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and associated disorders // Clin.Exp.Immunol. — 1992. — Vol.90. — P.434 — 439.

Loizou S., Cazabon J.K., Walport M.J. et al. Similarities of specificity and cofactor dependency in serum antiphospholipid antibodies from patients with human parvovirus B19 infection and from those with systemic lupus erythematosus // Arthr.Rheum. — 1997. — Vol.40. — P.103 — 108.

Loizou S., Walport M.J., Davies K.A. The antiphospholipid syndrome in infectious

disease. The antiphospholipid syndrome. Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., Shoenfeld Y. (eds.). CRC Press. Boca Raton, 1996.

Love P.E., Santoro S.A. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders // Ann.Intern.Med. — 1990. — Vol.112. — P.628 — 698.

Lynch A., Malar R., Murphy J. et al. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome: a prospective study // Ann.Intern.Med. — 1994. — Vol.120. — P.470 — 475.

Manousakis M.N., Tzioufas A.G., Silis M.P. et al. High prevalenceof anticardiolipin and other autoantibodies in a healthy eldery population // Clin.Exp.Immunol. — 1987. — Vol.69. — P.557 — 565.

Martinuzzo M.E., Forastiero R.R., Carreras L.O. Anti beta 2 glycopritein I antibodies: detection and association with thrombosis // Brit.J.Haematol. — 1995. — Vol.89. — P.397 — 402.

Matsuura E., Igarashi Y., Yasuda T. et al. Heterogeneity of anticardiolipin antibodies defined by the anticardiolipin cofactor // J.Immunol. — 1992. — Vol.148. — P.3885 — 3891.

Matsuura E., Igarashi Y., Yasuda T. et al. Anticardiolipin antibodies recognize beta2-glycoprotein-I structure altered by interacting with an oxygen modified solid phase surface // J.Exp.Med. — 1994. — Vol.179. — P.457 — 462.

McCrae K.R. Antiphospholipid antibody associated thrombosis: a consensus for treatment // Lupus. — 1996. — Vol.5. — P.560 — 570.

McCrae K.R., DeMichele A.M., Pandhi P. et al. Detection of antitrophoblast antibodies in the sera of patients with anticardiolipin antibodies and fetal loss // Blood. — 1993. — Vol.82. — P.2730 — 2741.

McNally T., Mackie I.J., Machin S.J., Isenberg D.A. Increased levels of beta2 glycoprotein-I antigen and beta2 glycoprotein-I binding antibodies are associated with a history of thromboembolic complications in patients with SLE and primary antiphospholipid syndrome // Brit.J.Rheumatol. — 1995. — Vol.34. — P.1031 — 1036.

McNeil H.P., Chesterman C.N., Kliris S.A. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies // Adv.Immunol. — 1991. — Vol.49. — P.193 — 280.

McNeil H.P., Simpson R.J., Chesterman C.N., Kliris S.A. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that induces a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta2 glycoprotein I (apolipoprotein H) // Proc.Natl.Acad.Sci. USA. — 1990. — Vol.87. — P.4120 — 4124.

Meroni P.L., Del Papa N., Raschi E. et al. Beta 2 glycoprotein I binds to endothelial monolayers through thephospholipid binding site and offers suitable antigenic epitopes for circulating anti-beta2 glycoprotein I antibodies // Arthr.Rheum. — 197. — Vol.40 (suppl.). — S.103.

Montaruri B., Borchiellini A., Tamponi G. et al. Factor V Arg506 → Gln mutation in patients with antiphospholipid antibodies // Lupus. — 1996. — Vol.5. — P.303 — 306.

Moore J.R., Lutz W.B. The natural history of systemic lupus erythematosus: An approach to its study through chronic biologic false positive reactions // J.Chronic.Dis. — 1955. — Vol.1. — P.297 — 316.

Mori T., Takeya H., Nishioka J. et al. Beta2-glycoprotein I modulates the anticoagulant activity of activated protein C on the phospholipid surface // Thromb. Haemost. — 1996. — Vol.75. — P.49 — 55.

Morton K., Gavaghan T., Krilis S., et. al. Coronary artery bypass graft failure — an autoimmune phenomenon? // Lancet. — 1986. — Vol.2. — P.1353 — 1357.

Mujic F., Cuadrado M.J., Lloyd M. et al. Primary antiphospholipid syndrome involving into systemic lupus erythematosus // J.Rheumatol. — 1995. — Vol.22. — P.1589 — 1592.

Nassonov E.L., Kovalev V.Yu., Alekberova Z.S., Solovjov S.K. Prediction of thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: the role of antibodies to cardiolipin // Sov.Arch.Intern.Med. — 1992. — Vol.64. — P.348 — 353.

Navarro M., Cervera R., Teixido M. et al. Antibodies to endothelial cells and to beta2-glycoprotein I in the antiphospholipid syndrome: prevalence and isotype distribution // Brit.J.Rheumatol. — 1996. — Vol.35. — P.523 — 528.

Nesher G., Osborn T.G., Moore T.L. Parvovirus infection mimicking systemic lupus

erythematosus // Semin.Arthr.Rheum. — 1995. — Vol.24. — P.297 — 303.

Nieminen M.S., Mattila K., Valtonen V. Infection and inflammation as risk factors for myocardial infarction // Eur.Heart. J. — 1993. — Vol.14(suppl. K). — P.12 — 16.

Norden D.K., Ostrov B.E., Shafritz A.B., Feldt J.M. Vasculitis associated with antiphospholipid syndrome // Semin.Arthr. Rheum. — 1995. — Vol.24. — P.273 — 281.

Ogasawara M., Aoki K., Matsuura E. et al. Anti-beta2 glycoprotein antibodies and lupus anticoagulant in patients with recurrent pregnancy loss: prevalence and clinical significance // Lupus. — 1996. — Vol.5. — P.587 — 592.

Oger E., Leroyer C., Le Moigne E. et al. Association between IgM anticardiolipin antibodies and deep venous thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus // Lupus. — 1997. — Vol.6. — P.455 — 461.

Olee T., Pierangeli S.S., Handley H.H. et al. A monoclonal IgG anticardiolipin antibody from a patient with the antiohospholipid syndrome is thrombogenic in mice // Proc.Natl.Acad.Sci.USA. — 1996. — Vol.93. — P.8606 — 8611.

Oosting J.D., Derksen R.H., Blokzijl L. et al. Antiphospholipid antibody positivesera enhance endothelial cell procoagulant activity: studies in a thrombosis model // Thromb. Haemost. — 1992. — Vol.68. — P.278 — 284.

Oosting J.D., Derksen R.W.M., Bobbink I.W.G. et al. Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C, or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? // Blood. — 1993. — Vol.81. — P.2618 — 2625.

Pand J.H., Wu X.X., Guller S. et al. Reduction of annexin-V (placental anticoagulant protein-I) on placenta vili of women with antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortion // Amer.J.Obstet.Gynecol. — 1994. — Vol.171. — P.1566 — 1572.

Pangborn M.C. A new serologically active phospholipid from beef heart // Proc.Soc. Exp.Biol.Med. — 1941. — Vol.48. — P.484 — 486.

Papo T., Piette J.-C., Legao E. et al. T lymphocytes subsets in primary antiphospholipid syndrome// J.Rheumatol. — 1994. — Vol.21. — P.2242 — 2245.

Peacemn A.M., Rehnberg K.A. The effect of immunoglobulin G fraction from patients with lupus anticoagulant on placental prostacyclin and thromboxane production // Amer.J.Obstet.Gynecol. — 1995. — Vol.199. — P.1403 — 1406.

Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis // Lupus. — 1996. — Vol.5 (suppl.1). — S.16 — 22.

Petri M. Thrombosis and systemic lupus erythematosus: the Hopkins lupus cohort perspective // Scand.J.Rheumatol. — 1996. — Vol.25. — P.191 — 193.

Pierangeli S.S., Harris E.N. In vivo models of thrombosis for the antiphospholipid syndrome // Lupus. — 1996. — Vol.5. — P.451 — 455.

Pierangeli S.S., Harris E.N., Davis S.A., DeLorenzo G. Beta2-glycoprotein I enhances cardiolipin binding activity,but is not antigen for antiphospholipid antibodies // Brit.J.Haematol. — 1992. — Vol.82. — P.565 — 570.

Pierangeli S.S., Wei Lei X., Colden-Stanfeld M., Harris E.N. Antiphospholipid antibodies activate endothelial cells in vitro and in vivo // Arthr.Rheum. — 1997. — Vol.40 (suppl.). — S.103.

Pierangeli S.S., Wei Lei X., Harris E.N., Gharavi A.E. Murine monoclonal antibodies against phospholipid binding site of human beta2 glycoprotein I are thrombogenic and activated endothelial cells // Arthr. Rheum. — 1997. — Vol.40 (suppl.). — S.103.

Piette J.-C. 1996 diagnostic and classification criteria for theantiphospholipid syndrome: a «mission» impossible // Lupus. — 1996. — Vol.5. — P.354 — 363.

Piette J.-C., Cacoub P., Wechsler B. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome // Semin.Arthr.Rheum. — 1994. — Vol.23. — P.357 — 366.

Polz E., Wurm H., Kostner G.M. Investigations on beta2-glycoprotein-1 in the rat: isolation from serum and demonstration in lipoprotein density fractions // J.Biochem. — 1980. — Vol.11. — P.265 — 270.

Price B.E., Rauch J., shia M.A. et al. Antiphospholipid autoantibodies bind to apoptotic, but not viable, thymocytes ib a beta2-glycoprotein I-dependent manner // J.Immunol. — 1996. — Vol.157. — P.2201 — 2208.

River G., Khamashta M.A., Hughes G.R.V.

Warfarin and azathioprine: a drug interaction dies exist // Amer.J.Med. — 1993. — Vol.95. — P.342.

Rock G., Chauhan K., Jamieson G.A., Tandon N.N. Anti-CD36 antibodies in patients with lupus anticoagulant and thrombotic complications // Brit.J.Haematol. — 1994. — Vol.88. — P.878 — 880.

Roubey R.A. Antibodies to phospholipid-binding plasma proteins. A new view of lupus anticoagulants and other «antiphospholipid» autoantibodies // Blood. — 1994. — Vol.84. — P.2854 — 2867.

Roubey R.A. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome // Arthr. Rheum. — 1996. — Vol.39. — P.1444 — 1454.

Roubey R.A.S., Maldonado M.A., Byrd S.N. Comparison of an enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to beta2-glycoprotein I and conventional anticardiolipin immunoassay // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39. — P.1606 — 1607.

Roubey R.A.S., Eisenberg R.A., Harper M.F., Winfield J.B. «Anticardiolipin» antibodies recognize beta2-glycoprotein I in the absence of phospholipid. Importance of Ag density and bivalent binding // J.Immunol. — 1995. — Vol.154. — P.954 — 960.

Samaritano L.R. Significance of aPL IgG subclasses // Lupus. — 1996. — Vol.5. — P.435 — 439.

Schur P.H. IgG subclasses: a review // Ann.Allergy. — 1987. — Vol.58. — P.89 — 100.

Scott T.F., Hess D., Brillman J. Antiphospholipid antibody syndrome mimicking multiple sclerosis clinically and by magnetic resonance imaging // Arch.Intern.Med. — 1994. — Vol.154. — P.917 — 920.

Shi W., Chong B.H., Chesterman C.N. Beta2-glycoprotein I is a requirement for anticardiolipin antibodies binding to activated platelets: differences with lupus anticoagulant // Blood. — 1993. — Vol.81. — P.1255 — 1262.

Silver R.K., Adler L., Hageman J.R., Hickman A.R. Anticardiolipin antibody-positive serum enhances endothelial cell platelet-activating factor production // Amer.J.Obstet.Gynecol. — 1991. — Vol.165. — P.1748 — 1752.

Simantov R., Lo S.K., Gharavi A. et al. Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies // J.Clin.Invest. — 1995. — Vol.96. — P.2211 — 2219.

Sletnes K.E., Smith P., Arnesen H., Wisloff F. Antiphospholipid antibodies after myocardial infarction and their relation to mortality, reinfarction and non-haemorrhagic stroke // Lancet. — 1992. — Vol.339. — P.451 — 453.

Stephenson M.D. Frequency of factor associated with habitual abortion in 197 couples // Fertil.Steril. — 1996. — Vol.66. — P.24 — 29.

Sthoeger Z.M., Mozes E., Tartakovsky B. Anti-cardiolipin antibodies induce pregnancy failure by impairing embryonic implantation // Proc.Natl.Acad.Sci.USA. — 1993. — Vol.90. — P.6464 — 6467.

Syrjanen J. Infection as a risk factor for cerebral infarction // Eur.Heart.J. — 1993. — Vol.14 (suppl.K). — P.17 — 19.

Tincani A., Spatola L., Prati E. et al. The anti-beta2-glycoprotein activity in human antiphospholipid syndrome sera is due to monoreactive low-affinity autoantibodies directed to epitope located on native beta2-glycoprotein I and preserved during species evolution // J.Immunol. — 1996. — Vol.157. — P.5732 — 5738.

Tokita S., Arai M., Yamamoto N. et al. Specific cross-reaction of IgG antiphospholipid antibody with platelet glycoprotein IIIa // Thromb.Haemost. — 1996. — Vol.75. — P.168 — 174.

Tsutsumi A., Matsuura E., Ichikawa K. et al. Antibodies to beta2-glycoprotein I and clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus // Arthr. Rheum. — 1996. — Vol.39. — P.1466 — 1474.

Vaarala O. Binding profiles of anticardiolipin antibodies in sera of patients with SLA and infectious diseases // J.Autoimmun. — 1991. — Vol.4. — P.819 — 830.

Varquez-Mellado J., Llorente I., Richaud-Patin Y., Alarcon-Segovia D. Exposure of anionic phospholipid upon platelet activation permits binding of beta2-glycoprotein I and through it that IgG antiphospholipid antibodies: studies in platelets from patients with antiphospholipid syndrome and normal subjects // J.Autoimmun. — 1994. — Vol.7. — P.335 — 348.

Vianna J.L., Haga H.J., Tripathi P. et al.

Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome; a European multicenter study of 114 patients // Amer.J.Med. — 1994. — Vol.96. — P.3 — 9.

Wang M.-X., Kandiah D.A., Ichikawa K. et al. Epitope specific of monoclonal anti-beta2-glycoprotein I antibodies derived from patients with theantiphospholipid syndrome // J.Immunol. — 1995. — Vol.155. — P.1629 — 1636.

Wasserman A. Uber die entwicklung und den gegenwartigenstand der serodiagnostik gegenuber syphilis // Berl.Klin.Wchnschr. — 1907 — Bd.44. — P.1599.

Weiss L., You J.-F., Giral P. et al. Anticardiolipin antibodies are associated with anti-endothelial cell antibodies, but not with anti-beta2-glycoprotein I antibodies in HIV infection // Clin.Immunol.Immunopathol. — 1995. — Vol.77. — P.69 — 74.

Wilson W.A. Histocompatibility genes in antiphospholipid antibody syndrome // Lupus. — 1996. — Vol.5. — P.259 — 262.

Wilson W.A., Scopelitis E., Michalski J.P. et al. Familial anticardiolipin antibodies and C4 deficiency genotype that coexist with MHC DQB1 risk factors // J.Rheumatol. — 1995. — Vol.22. — P.227 — 235.

Wurm H. Beta2-glycoprotein I (apolipoprotein H) interactions with phospholipid vesicles // Int.J.Biochem. — 1984. — Vol.16. — P.511 — 515.

Yamazaki M., Asakura H., Matsuda T. Resolution of thrombocytopenia in patients with lupus anticoagulant who received warfarin therapy // Acta Haematol. — 1994. — Vol.92. — P.52 — 53.

ПОРАЖЕНИЕ СОСУДОВ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: СВЯЗЬ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Раннее атеросклеротическое поражение сосудов (в первую очередь коронарных и мозговых артерий) относится к числу частых причин преждевременной смерти больных СКВ [S.Rosner et al.,1982; E.Badui et al.,1985; M.Abu-Shakra et al.,1995; Y.Farhey & E.Hess, 1997] и РА [P.Prior et al., 1984; D.Mitchell et al.,1986; O.Mutru et al., 1989; F. Wolfe et al., 1994; R.Myllykangas-Luosujarvil et al.,1995]. Например, при СКВ наблюдается бимодальное распределение причин смертности, а именно молодые больные с активным заболеванием чаще погибают от инфекционных осложнений. Напротив, на одно из первых мест среди причин летальности в среднем и пожилом возрасте выходит инфаркт миокарда и другие сосудистые осложнения, связанные с тромбозом на фоне атеросклеротического поражения сосудов или без него [M.Urowitz et al., 1976; L.Rubin et al., 1985]. M.Pistiner и соавт.(1991), наблюдавшие 570 больных СКВ в период с 1980 по 1989 год, показали, что инфаркт миокарда и инсульт занимают второе место среди причин гибели больных СКВ, а общая частота этих осложнений достигает 15%. По данным аутопсийных исследований, изменения в коронарных артериях встречаются значительно чаще — в 23 — 45% случаев. При сканировании миокарда с таллием нарушение перфузии, отражающее ишемию миокарда, выявляется почти у половины больных. Смертельные исходы, связанные с поражением коронарных ар-

терий, при СКВ имеют место у 3,5 — 36,4% больных [M.Petri et al.,1992; G.Sturfelt et al.,1992; J. De Inocencio & D.Lowell, 1994; D.Boumpas et al.,1995; G.Moroni et al.,1995].

Важной особенностью сосудистой патологии при СКВ является необычно раннее развитие атеросклеротического поражения коронарных артерий. Оно встречается уже в молодом возрасте, особено у больных, погибших от острого инфаркта миокарда [T.Kong et al., 1962; V.Tsakrakides et al., 1974; Y.Haider et al., 1981]. По данным M.Petri и соавт. (1992), при среднем возрасте больных СКВ в 38 лет частота ИБС у них составляет 8,3%. Еще около 40% пациентов имеют бессимптомное поражение коронарных артерий. Сходные результаты приводят и другие исследователи, которые выявили признаки ИБС у 6% в общей популяции больных СКВ (средний возраст 37 лет) [M.H.Jeart-Holmes et al., 1995] и у 16% больных с активной СКВ [E.Badui et al., 1985]. N.Doherty и R.Siegel при этом заболевании обнаружили атеросклеротическое поражение коронарных артерий у 12 из 28 больных в возрасте до 35 лет с клиническими признаками ИБС.

Результаты эпидемиологического анализа свидетельствуют о том, что у больных СКВ развитие инфаркта миокарда наблюдается в 10 раз чаще, чем в общей популяции [S.Rossner et al., 1982]. При этом риск смерти, связанной с поражением коронарных сосудов, в 9 раз выше, чем у остальных индивидуумов. По данным проспективного исследования, основными факторами риска развития коронарной патологии при СКВ являются длительное лечение ГК, пожилой возраст, артериальная гипертензия, избыточная масса тела и гиперлипидемия [M.Petri et al., 1992].

Материалы, полученные в процессе клинико-эпидемиологических исследований, подтверждаются результатами контролируемых морфологических исследований. Так, при СКВ патологические изменения в коронарных артериях развиваются раньше, а средняя толщина коронарных артерий значительно больше, чем в контрольной группе, сопоставимой по полу и возрасту [S.Fukumoto et al., 1987].

По данным эпидемиологического исследования, в Финляндии при РА уровень смертности от ИБС увеличивается в 1,5 раза. В целом поражение сердечно-сосудистой системы при этом заболевании приводит к гибели больных в 40% случаев [R.Myllykangas-Lousujarvi et al., 1995].

Причины и механизмы развития патологии сердечно-сосудистой системы при ревматических заболеваниях весьма многообразны. К ним относят:

- 1) воспаление сосудистой стенки;
- 2) тромбоз на фоне гиперпродукции аФЛ;
- 3) атеросклеротическое поражение сосудов, в том числе связанное и с длительной терапией ГК.

Нарушение липидного обмена

Известно, что к нарушениям липидного обмена, предрасполагающим к развитию сердечно-сосудистой патологии, относится увеличение уровня холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [T.Gordon et al., 1977; J.Alberts et al., 1978; G.Miller, 1980; N.Ward et al., 1994]. В недавних исследованиях было показано, что риск тромботических осложнений положительно коррелирует с уровнем Апо В (основной компонент ЛПНП-ХС) и отрицательно — с Апо А1 (основной компонент ЛПВП-ХС) [R.Reinhart et al., 1990; T.O'Brien et al., 1995].

Возможным медиатором сосудистого повреждения является липопротеид (а) — Лп(а), увеличение уровня которого рассматривается как важный фактор риска ИБС и инсульта [В.Н.Титов, 1993; A.Scanu, 1991]. По структуре он напоминает ЛПНП, но содержит уникальный аполипопротеин (а), который соединен с Апо В-100 дисульфидной связью [J.Gaubatz et al., 1983; A.Scanu & G.Fless, 1990]. Лп(а) принимает участие в отложении липидов в сосудистую стенку [M.Rath et al., 1989; A.Scanu et al., 1991; R.Nachman, 1992]. Полагают, что, поскольку он имеет структурную гомологию с плазминогеном [J.Mclean et al., 1987], Лп(а) играет определенную роль в развитии тромбоза у больных с атеросклеротическим поражением сосудов [J.Loscalzo, 1990; A.Scanu et al., 1991].

Имеются данные о том, что in vitro Лп(а) обладает способностью ингибировать активацию плазминогена, конкурирует с плазминогеном и тканевым активатором плазминогена за связывание с фибрином [J.Loscalzo et al., 1990]. Кроме того, он подавляет поглощение и разрушение фибриногена мононуклеарными клетками [A.Ezraty et al., 1993], модулирует экспрессию ингибитора тканевого активатора плазминогена клетками сосудистого эндотелия [O.Ettinger et al., 1991], а также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [D.Grainger et al., 1993]. Иногда Лп(а) ведет себя как острофазовый белок. Так, его уровень повышается в острый период

инфаркта миокарда и после оперативных вмешательств [R.Rosenson, 1993]. Полагают, что увеличение концентрации Лп(а) в определенной степени отражает активность атеросклеротического поражения сосудов [В.Н.Титов, 1993].

Нарушение липидного обмена — одна из возможных причин атеросклеротического поражения сосудов при СКВ. Оно может быть связано как с длительным лечением ГК, так и особенностями иммунных нарушений заболевания, приводящими к дислипопротеинемии. У больных детского и взрослого возраста, не получавших ГК, отмечено увеличении уровня триглицеридов (ТГ) и ХС-ЛПОНП и снижение уровня ХС-ЛПВП [W.Ettinger, 1987;1988; N.Ilowite et al., 1988; S.Rossner, 1993]. Лечение ГК сопровождается повышением концентрации ТГ и ХС-ЛПОНП и нормализацией ХС-ЛПВП, а также увеличением уровня ЛПНП и Апо В [S.Rossner, 1978]. По данным K.Leong и соавт. (1994), обследовавших 100 больных СКВ, дислипопротеинемия имела место у 73%. У 35 больных отмечено существенное изменение концентрации ХС, ТГ, ЛПНП, соотношения ХС/ЛПВП и снижение уровня ЛПВП. При этом нарушение липидного профиля тесно коррелировало с развитием нефротического синдрома. У больных без поражения почек, но с высокой активностью болезни отмечено увеличение концентрации ТГ и снижение уровня ЛПВП [N.Illowate et al., 1988; K.Leong et al.,1994].

S.Lawrence и соавт.(1996) выявили нарушение липидного обмена у 61% из 57 обследованных детей с СКВ. Ими отмечено существенное увеличение уровня ХС, ТГ, снижение соотношений ЛПВП/ЛПНП и ЛПВП/ХС. При этом доза ГК коррелировала с увеличением концентрации ЛПНП и ХС.

Другие авторы обнаружили связь между увеличением концентрации ТГ и суточной дозой ГК при СКВ у взрослых [M.Hearth-Holmes et al., 1995]. По мнению N.Ilowite и соавт. (1995), при СКВ имеют место 2 основных типа нарушений липидного обмена, один из которых ассоциируется с воспалительной активностью болезни, а другой — определяется длительным применением ГК. При первом типе наблюдается снижение концентрации ХС-ЛПВП и увеличение уровня ХС-ЛПНП, ТГ, а при втором — увеличение уровня общего ХС и ТГ. При этом оба они являются атерогенными [В.Н.Титов, 1991].

Полагают, что при СКВ развитие дислипопротеинемии на фоне высокой активности иммуновоспалительного процесса и в отсутствие терапии ГК в первую очередь связано со снижением активности липазы ЛП. Установлено, что провоспалительные цитокины, играющие важную роль в патогенезе СКВ (ФНО, ИЛ-1 и ИФ-γ), подавляют активность этого фермента [B.Beutler

et al., 1985; R.Kuzcock et al., 1986]. По данным D.Magilavy и соавт. (1993), снижение активности печеночной липазы может иметь значение в нарушении липидного обмена у мышей со спонтанным волчаночно-подобным синдромом. По мнению ряда авторов, развитие дислипопротеинемии при СКВ связано с увеличением уровня острофазовых белков, которые, связываясь с липопротеинами, нарушают их метаболизм [L.Bausserman et al., 1984; G.Marhang et al., 1981].

Многочисленные исследования посвящены анализу влияния ГК на обмен липопротеинов [M.Stern et al., 1973; J.Zimmerman et al., 1984]. Показано, что преднизолон стимулирует синтез в печени ЛПОНП, что в свою очередь обусловливает повышение концентрации ХС и ТГ в плазме крови. Кроме того, на фоне приема ГК наблюдается увеличение концентрации ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП. Последнее может быть связано с их способностью ингибировать опосредованное клеточными рецепторами удаление ЛПНП из циркуляции. К другим механизмам ГК-индуцированной дислипопротеинемии относят увеличение активности липопротеинлипазы и лецитиновой холестеринацетилтрансферазы, а также снижение активности печеночной триглицеридлипазы.

При СКВ наблюдается обратная корреляция между увеличением концентрации Лп(а) и содержанием альбумина в сыворотке крови в период обострения нефрита [M.Okawa-Takatsuji et al.,1996]. Следует отметить, что при нефротическом синдроме выявлена такая же зависимость, в то время как уровень Лп(а), общий ХС сыворотки и выраженность протеинурии прямо коррелируют между собой [C.Wanner et al., 1990; T.Fujita et al., 1992; P.Stevinkel et al., 1993].

E.F.Borba и соавт. (1994) хотя и обнаружили увеличение концентрации Лп(а) в сыворотках больных СКВ по сравнению с контролем, но не выявили взаимосвязи между уровнем Лп(а) и особенностями развития болезни, включая активность процесса, тромботические осложнения, лечение ГК. Однако, по мнению других авторов, применение последних приводит к снижению уровня Лп(а) при ревматических заболеваниях, включая и СКВ [K.Aoki & S.Kawai, 1993]. S.Kawai и соавт. (1995) обнаружили тенденцию к повышению концентрации Лп(а) у больных СКВ, перенесших инфаркт миокарда и инсульт. По данным M.Petri и соавт.(1995), при СКВ увеличение уровня Лп(а) ассоциируется с увеличением риска развития инфаркта миокарда, но не других тромботических нарушений. В других исследованиях показано, что его высокая концентрация рассматривается как фактор риска развития тромбозов и при болезни Бехчета. Есть дан-

ные о высоком уровне Лп(а) при ОТА [P.Caramaschi et al., 1996]

Имеется большое число фактов, свидетельствующих о взаимосвязи между аутоиммунными нарушениями и дислипопротеинемией. Так, у больных СКВ и при экспериментальной модели этой болезни (мыши линии NZB/NZW) нарушения липидного обмена выявляются уже на ранней стадии заболевания, до назначения ГК. Установлено, что при СКВ частота развития тромбозов выше у тех пациентов, у которых наличие аФЛ сочеталось с нарушениями липидного обмена в виде гипертриглицеридемии [J.Garrido et al., 1994]. По данным R.G.Lachita и соавт. (1993), у больных СКВ, не получавших ГК, отмечено снижение уровня общего ХС. При этом пациенты с аФЛ имели более низкий уровень ХС, ЛПВП и Апо А1 по сравнению с остальными. M.Leandro и соавт. (1996), обследовав 59 больных с АФС (37 с первичным и 22 с вторичным), обнаружили высокую концентрацию Лп(а) (более 30 мг%) у 35% больных с первичным и у 32% — с вторичным АФС. Средний уровень этого показателя у больных с АФС был достоверно выше нормы, но не коррелировал с титрами аФЛ и антителами к β2-ГПI.

Нами обследовано 24 больных (12 женщин и 12 мужчин) с СКВ. Возраст больных колебался от 15 до 44 лет (средний возраст 29,1±9,7 года), длительность заболевания варьировала от 2 до 336 месяцев (в среднем 119,4±86,4 месяца). У 12 больных был установлен достоверный и у 3 — вероятный АФС [D.Alarcon-Segovia et al.,1989]. Тромбозы вен имели место у 9 больных, артерий — у 6, рецидивирующие спонтанные аборты — у 4, сетчатое ливедо — у 6, поражение клапанов сердца — у 5, хронические язвы голени — у 2, тромбоцитопения — у 10, гемолитическая анемия — у 12. На момент обследования 13 из 24 больных не получали ГК, остальные принимали преднизолон в дозе 5 — 15 мг/сутки в течение 3 — 6 лет.

Уровень Лп(а) в сыворотках больных СКВ варьировал от 0 до 116 мг/%. Увеличение его (более 30 мг/дл) отмечено у 6 (25%) из 24 больных. Установлено, что тромботические осложнения достоверно чаще встречались у больных с повышенным, чем с нормальным, уровнем Лп(а). Кроме того, средний уровень Лп(а) при венозных тромбозах составил 51,6±49,7 мг/дл и был достоверно выше, чем у больных без них (6,4±18,5 мг/дл; $p<0,03$). Примечательно, что поражение коронарных артерий (ИБС у двух больных и инфаркт миокарда — у одного) наблюдалось только при высоких значениях Лп(а) ($p=0,009$). У 5 (83%) из 6 пациентов с повышенным уровнем Лп(а) имел место определенный АФС, который характеризовался рецидивирующими артериальными и/или венозными тромбозами, высокими зна-

чениями IgG аКЛ (у четырех больных) и IgM аКЛ (у двух больных). При нормальной концентрации Лп(а) определенный АФС был диагностирован только в 6 (33%) случаях. Наиболее частыми проявлениями его были не артериальные, а венозные тромбозы (четверо больных). В целом по группе имела место определенная связь между уровнем Лп(а) и IgG аКЛ ($r=0,39$; $p<0,05$), а также фибриногеном ($r=0,37$; $p<0,05$). Результаты данной работы свидетельствуют о том, что у больных СКВ молодого возраста нередко встречается увеличение уровня Лп(а) в сыворотке крови, которое ассоциируется с развитием тромбозов и гиперпродукцией аФЛ.

Дислипопротеидемия является характерным осложнением РА [D.Situnayake & G.Kitas, 1997]. По данным ряда авторов, при этом заболевании наблюдается повышение концентрации Лп(а), снижение ТГ, ЛПВП-ХС и Апо А1 [M.Lorber et al., 1985; K.Svensson et al., 1987; B.Seriolo et al.,1996]. Кроме того, у аКЛ-позитивных больных РА отмечено более существенное снижение ЛПВП-ХС, Апо А1 и соотношения Апо А1/Апо В, чем у остальных пациентов. В этой группе больных имела место положительная корреляция между уровнем Лп(а) и лабораторными маркерами активности воспаления (СОЭ, СРБ и фибриноген). Ранее S.Rantapaa-Dahlqvist и соавт. (1991) также обнаружили связь между активностью РА и увеличением концентрации Лп(а). По мнению S.Seiolo и соавт. (1995), увеличение концентрации Лп(а) и аКЛ является фактором риска развития тромбозов при РА.

B.Seriolo и соавт. (1996) при ГКА обнаружили достоверное снижение уровня ЛПВП и Апо А1 в группе больных с аКЛ. Кроме того, у них отмечалось значительное увеличение концентрации Лп(а). Примечательно, что при этом васкулите наблюдалось увеличение частоты тромботических осложнений, развитие которых в определенной степени ассоциировалось с наличием аКЛ.

Нарушения в системе гемостаза

По данным ряда авторов, у больных СКВ, особенно на фоне гиперпродукции аФЛ, наблюдается ослабление фибринолитической активности плазмы крови [D.Tsakiris et al., 1989]. Она часто сочетается с повышением концентрации ингибитора тканевого активатора плазминогена [F.Violi et al., 1990; D.Keeling et al., 1991; M.Jurado et al., 1992]. Известно, что локальное или

системное увеличение уровня последнего играет важную роль в развитии атеросклероза [I.Juan-Vague & M.Alessi, 1993]. Наши результаты [E.Nassonov et al., 1994] и данные других авторов [N.Lindsey et al., 1993; C.Mackworth-Young et al., 1995] свидетельствуют о том, что при СКВ наличие аФЛ сопровождается повышением концентрации ФВ. В других исследованиях показано, что высокие значения последнего и фибриногена ассоциируются с нарастанием частоты тромботических осложнений на фоне гиперпродукции аФЛ [P.Ames et al., 1993]. Кроме того, по данным эпидемиологических исследований, увеличение концентрации ФВ и фибриногена является фактором риска развития как атеросклероза, так и тромбоза сосудов [L.Wilhelmsen et al.,1984; J.Janson et al., 1991].

M.Yamazaki и соавт.(1994) обнаружили, что при АФС наблюдается положительная корреляция между увеличением уровня ингибитора активатора плазминогена типа I (ИАП-I) и Лп(а). По данным M.Leandro и соавт. (1996), при этом синдроме у больных с нормальной концентрацией Лп(а) уровень данного ингибитора ниже, чем у пациентов с высокими значениями Лп(а). У здоровых людей с повышенной концентрацией Лп(а) также отмечается увеличение концентрации ИАП-I [W.Terres et al., 1993]. Примечательно, что при СКВ наблюдается ослабление фибринолиза [W.Tsakiris et al., 1989], нередко сочетающееся с увеличением концентрации ИАП [F.Violi et al., 1990; D.Keeling et al., 1991]. Однако эти изменения не всегда коррелируют с наличием аФЛ или развитием тромбозов [H.Awada et al.,1988; M.Jarado et al.,1992]. Кроме того, известно, что снижение фибринолитической активности плазмы крови рассматривается как фактор, определяющий предрасположенность к рецидивированию тромбозов глубоких вен голени и легочной эмболии [V.Grimaudo et al.,1992]. Последние в свою очередь относятся к числу характерных клинических проявлений АФС.

Роль антител к липопротеинам

В настоящее время активно изучается роль окислительной модификации ЛПНП в реализации их атерогенной активности [J.Witztum, 1991; 1994]. Установлено, что окисленные ЛПНП (оЛПНП) более активно, чем нативные, аккумулируются в макрофагах атеросклеротических бляшек. Они также вызывают трансформацию макрофагов в пенистые клетки и индуцируют повреждение сосудистого эндотелия за счет активации взаимо-

действия лейкоцитов и ЭК [D.Steinberg et al., 1985; J.Brliner et al.,1990; M.Lopes-Virella et al, 1991; H.Lehr et al., 1993]. Кроме того, окисление ЛПНП усиливает их иммуногенную активность.

Полагают, что взаимодействие малонового альдегида (конечный продукт перекисного окисления липидов) с лизиновыми остатками Апо В приводит к формированию аутоантигенного эпитопа, стимулирующего синтез антител к оЛПНП (анти-оЛПНП) [U.Steinbrecher et al., 1984; W.Palinsky et al., 1990]. В свою очередь формирование последних создает предпосылки для образования оЛПНП-содержащих иммунных комплексов [V.Tertov et al., 1990], которые за счет Fc-рецепторного связывания особенно активно захватываются макрофагами, приводя к их модификации в пенистые клетки [J.Khoo et al., 1992].

Интересный механизм атерогенности при СКВ, возможно имеющий отношение к патогенезу АФС, рассмотрен A.Kabakov и соавт. (1992). По их данным, взаимодействие иммунных комплексов, состоящих из ДНК и антител к ней, с культивируемыми гладкомышечными клетками и эндотелием аорты человека существенно усиливается в присутствии ЛПНП, что, по мнению авторов, отражает образование ЛПНП-ДНК-анти-ДНК иммунных комплексов. Комплексы такого состава способны индуцировать накопление ХС в культуре этих клеток, то есть обладают атерогенной активностью [V.Tertov et al., 1990].

Как уже отмечалось в главе 20, аФЛ, присутствующие в сыворотках больных СКВ, реагируют с антигенным эпитопом, образующимся в процессе взаимодействия фосфолипидов и фосфолипидсвязывающего белка — β2-ГПИ. Очевидно, что, поскольку поверхностная структура ЛПНП включает Апо В и монослой, состоящий из фосфолипидов и холестерина, анти-оЛПНП в определенной степени могут рассматриваться как разновидность аФЛ.

В низких титрах анти-оЛПНП обнаруживаются в сыворотках здоровых людей, но увеличение их концентрации ассоциируется с развитием атеросклеротического поражения коронарных сосудов [V.Armstrong et al., 1994; E.Maggi et al., 1994], прогрессированием атеросклероза каротидных артерий [J.Salonen et al., 1992] и развитием инфаркта миокарда [M.Puurunen et al., 1994]. Представляет интерес тот факт, что анти-оЛПНП также встречаются у больных с воспалительным поражением аорты (периаортитом) [D.Parums et al., 1990] и при преэклампсии [D.Branch et al., 1994]. Примечательно, что развитие последней, с одной стороны, сопровождается выраженным нарушением липидного метаболизма и увеличением уровня продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови, а с другой —

это осложнение беременности рассматривается как одно из проявлений АФС.

Установлено, что анти-оЛПНП часто присутствуют в сыворотках больных СКВ, содержащих аФЛ [O.Vaarala et al., 1993; M.Scheinberg & V.Kumar, 1996]. Они также перекрестно реагируют с отрицательно заряженными фосфолипидами [O.Vaarala et al., 1996]. Данные, касающиеся взаимосвязи между гиперпродукцией анти-оЛПНП и развитием тромбозов, противоречивы. Результаты, полученные K.Aho и соавт. (1996), свидетельствуют о том, что увеличение концентрации анти-оЛПНП хотя и коррелирует с наличием аФЛ, но не ассоциируется с тромботическими нарушениями. По данным M.Scheinberg и V.Kumar (1996), при СКВ уровень анти-оЛПНП коррелирует с активностью СКВ (индекс SLEDAI) и присутствием аФЛ. В то же время O.Amengual и соавт.(1996), обследовав 107 больных с АФС (58 с первичным и 49 с вторичным), выявили более высокий уровень анти-оЛПНП в группе больных с артериальными тромбозами, чем без таковых. По мнению O.Vaarala и соавт.(1995), наличие аФЛ является фактором риска развития инфаркта миокарда у мужчин среднего возраста. Кроме того, аФЛ и анти-оЛПНП рассматриваются как независимые факторы риска коронарного тромбоза, а одномоментное присутствие их в сыворотке крови усиливает их патогенный потенциал. M.Cuadrado и соавт. (1997) также обнаружили связь между увеличением уровня анти-оЛПНП и артериальными тромбозами (относительный риск равен 2,24) у больных АФС.

Интересные данные получены в процессе изучения АФС у мышей линии (NZW×BXSB) F1. У них в возрасте десяти недель спонтанно развиваются тромбоцитопения и окклюзивное поражение коронарных артерий, а в сыворотках обнаруживаются аФЛ [L.Hang et al., 1981; H.Yoshida et al., 1987; Y.Hashimoto et al., 1992;]. Животные погибают в очень молодом возрасте от инфаркта миокарда до появления типичного атеросклероза [L.Hang et al., 1981]. При морфологическом исследовании обнаруживаются интактные эпикардиальные коронарные артерии, в то же время имеет место утолщение интимы, эндотелия, стенозирование просвета мелких интрамиокардиальных сосудов или их окклюзия тромбом [H.Mizutani et al., 1993]. При реципрокной пересадке костного мозга от этих мышей нормальным животным показано, что тромбогенные свойства аФЛ играют важную роль в этих патологических изменениях [H.Mizutani et al.,1993].

У мышей [NZB×BXSB] F1 наблюдается корреляция между аФЛ и анти-оЛПНП [H.Mizutani et al.,1995]. При этом β2-ГПІ-

зависимые моноклональные аФЛ, полученные от этих животных, перекрестно реагируют с оЛПНП, в то время как аФЛ, активность которых не зависит от β2-ГПІ, не связываются с ними. Интересно, что β2-ГПІ частично ингибирует захват и протеолитическое расщепление оЛПНП макрофагами, которое, однако, существенно усиливается при добавлении в систему моноклональных или поликлональных антител к β2-ГПІ, полученных при иммунизации мышей линии BALB/c [E.Matsuura et al., 1996].

Установлено, что in vitro захват оЛПНП макрофагами возрастает в присутствии аФЛ [Y.Hasunuma et al., 1997]. Кроме того, имеются данные о том, что введение мышам с дефицитом рецепторов для ЛПНП β2-ГПІ ускоряет развитие атеросклеротического поражения сосудов. Наконец, показано, что Лп(а) способен связываться с β2-ГПІ [S.Kochl et al.,1997].

Нами обследован 51 больной (39 женщин и 12 мужчин) с СКВ, в возрасте от 15 до 44 лет (средний возраст 28,6±6,7 года). Длительность заболевания варьировала от 2 до 336 месяцев. Концентрацию анти-оЛПНП определяли иммуноферментным методом. В контрольную группу вошли 67 здоровых доноров. Верхняя граница нормы ($M+2\sigma$) при определении анти-оЛПНП составила 27,2 усл.ед. (УЕ).

В результате проведенных исследований оказалось, что средние значения анти-оЛПНП у больных СКВ составили 49,3±13,6 УЕ и были достоверно выше, чем у доноров (15,0±6,1 УЕ; $p<0,001$). У 15 (29,4%) из 51 больного их уровень превышал верхнюю границу нормы.

В группе пациентов, положительных по анти-оЛПНП, отмечено увеличение числа пациентов с подострым течением заболевания. При оценке активности по индексу SLAM установлено, что у больных с анти-оЛПНП среднее значение баллов составило 12,2±7,2 и было достоверно выше, чем у больных без данных аутоантител (8,2±4,5 балла; $p=0,01$).

Установлена достоверная связь между гиперпродукцией анти-оЛПНП и поражением слизистых (энантема и язвенный стоматит) и кожи (язвы, некрозы). Другие клинические проявления СКВ (артралгии/артрит, полисерозит, нефрит, поражение ЦНС) также несколько чаще встречались в группе больных, положительных по анти-оЛПНП, однако эти различия были статистически недостоверны. Частота гематологических и иммунологических нарушений в сравниваемых группах была сходной

АФС был диагностирован у 10 (66,6%) из 15 больных, положительных по анти-оЛПНП. Однако и у остальных пациентов он встречался достаточно часто — у 21 (58,3%) из 36 больных.

Примечательно, что у больных с анти-оЛПНП основными клиническими проявлениями АФС были венозные тромбозы (у 3), акушерская патология (у 4), сетчатое ливедо (у 7), поражение клапанов сердца (у 3), тромбоцитопения и гемолитическая анемия (соответственно у 5 и 4 больных). Напротив, артериальные тромбозы имели место только у больных без данных аутоантител (10 пациентов).

При анализе взаимоотношений между гиперпродукцией аФЛ и анти-оЛПНП установлено, что увеличение уровня IgG аКЛ достоверно чаще встречалось у больных с анти-оЛПНП (80,0%), чем без них (38,8%) (p=0,01). Средний уровень анти-оЛПНП в группе больных, позитивных по IgG аКЛ (33,1±19,6 УЕ), был достоверно выше, чем у больных, негативных по IgG аКЛ (20,3±10,2 УЕ) (p=0,005). Повышение уровня IgM аКЛ также несколько чаще встречалось в первой группе пациентов, однако эти различия были статистически недостоверны. ВА выявляли в сравниваемых группах примерно с одинаковой частотой. При анализе взаимоотношений между анти-оЛПНП и содержанием липидов в сыворотке крови у больных с анти-оЛПНП отмечена обратная корреляция между уровнем данных антител и концентрацией ХС-ЛПНП (r=-0,5; p=0,05), ХС-ЛПВП (r=-0,33; p=0,01) и Апо А1 (r=-0,36; p=0,009).

Обсуждается роль оЛПНП при РА. В синовиальной оболочке больных РА выявлено окислительное повреждение ЛПНП [P.Vinyard et al., 1993]. По данным L.Paimela и соавт. (1996), анти-оЛПНП встречаются у 14% больных РА. При этом их наличие и уровень коррелировали с титрами аФЛ и активностью болезни.

Другим липопротеином, который может быть мишенью для взаимодействия с аФЛ, является Апо А1. Снижение его уровня ассоциируется с высоким риском развития атеросклероза. Как уже отмечалось выше, при СКВ низкая концентрации Апо А1 наблюдается при гиперпродукции аФЛ [R.Lahita et al.,1993]. В недавних исследованиях, выполненных той же группой авторов, было показано, что аФЛ перекрестно реагируют с Апо А1, а в сыворотках больных СКВ часто (35,7%) присутствуют антитела к ним [J.Merril et al., 1995; 1996].

В целом все эти данные свидетельствуют о том, что гуморальный иммунный ответ к оЛПНП или другим ЛП тесно связан с синтезом аФЛ и антител к β2-ГПИ и может иметь важное значение в развитии как тромботических нарушений, так и атеросклеротического процесса при АФС.

Роль гомоцистеинемии

Гомоцистеин — незаменимая серосодержащая аминокислота, образующаяся в процессе трансаминации аминокислот. У больных с семейной гомоцистеинемией обнаружено развитие преждевременного атеросклероза [R.Clarke et al., 1991]. Предполагается, что гомоцистеин оказывает прямой токсический эффект на ЭК и/или индуцирует синтез факторов активации ЭК, вызывающих пролиферацию гладкомышечных клеток и подавляющих рост эндотелия. Установлено, что небольшая гомоцистеинурия ассоциируется с окклюзивным поражением сосудов, увеличением риска развития ИБС, инфаркта миокарда, инсульта и поражения каротидных артерий [I.Perry et al., 1995; J.Selhub et al., 1995; M.Stamper et al., 1992], а также с возникновением рецидивирующего венозного тромбоза [M.Den Heijer et al., 1995]. В этой связи особенно большой интерес представляют данные о том, что при СКВ увеличение концентрации гомоцистеина рассматривается как независимый фактор риска инсульта (относительный риск=2,4) и артериальных тромбозов (относительный

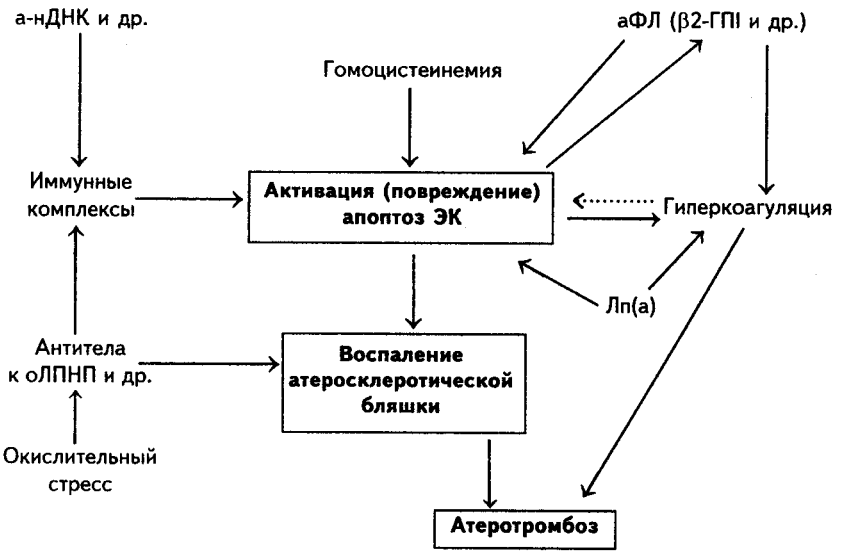


Рис. 21.1. Факторы, предрасполагающие к раннему развитию атеротромбоза при системных ревматических заболеваниях

риск=3,5) [M.Petri et al., 1996]. Показано, что у больных РА также наблюдается увеличение уровня гомоцистеина в плазме [A.Hemanz et al., 1996; R.Roubenoff et al., 1997]. Кроме того, по данным O.Olin и соавт.(1996), высокие значения этой аминокислоты обнаружены у 9 (22,5%) из 40 больных ОТА. При этом они коррелировали с эпизодами венозных тромбозов, а также выраженной ишемией конечности.

Таким образом, развитие атеросклеротического поражения сосудов и тромботических осложнений при ревматических заболеваниях тесно связано с нарушениями в системе иммунитета, составляющими основу патогенеза этих болезней (рис. 21.1).

Дальнейшее изучение этой проблемы может иметь не только важное теоретическое, но и большое практическое значение, выходящее за рамки ревматологии, связанное с разработкой новых подходов к профилактике и лечению атеросклеротического поражения сосудов.

Литература

Карпов Ю.А., Насонов Е.Л., Вильчинская М.Ю. и др. Проявления ИБС и состояние коронарных артерий у больных антифосфолипидным синдромом // Тер. арх. — 1995. — N.10. — С.27 — 31.

Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П., Алекберова З.С. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме. Москва;Ярославль, 1995.

Насонов Е.Л., Карпов Ю.А., Алекберова З.С. и др. Антифосфолипидный синдром: кардиологические аспекты // Тер. арх. — 1993. — N.11. — С.80 — 86.

Насонов Е.Л., Ноева Е.А., Ковалев В.Ю. и др. Антитела к кардиолипину у больных острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией // Кардиология. — 1992. — N.5. — С.32 — 34.

Титов В.Н. Биохимические факторы риска коронарного атеросклероза // Тер. арх. — 1991. — N.4. — С.141 — 146.

Титов В.Н. Аполипопротеин(а) — маркер активности атеросклеротического процесса // Тер.арх. — 1993. — N.12. — С.79 — 87.

Abu-Shakra M., Urowitz M.B., Gladman D.D., Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. Cause of death // J.Rheumatol. — 1995. — Vol.22. — P.1259 — 1264.

Aho K., Vaarala O., Tenkanen L. et al. Antibodies binding to anionic phospholipids but not to oxidized low-density lipoprotein are associated with thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus // Clin.Exp.Rheumatol. — 1996. — Vol.14. — P.499 — 506.

Ames P.R.J. Antiphospholipid antibodies, thrombosis and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: a unifying «membrane stress syndrome» hypothesis // Lupus. — 1994. — Vol.3. — P.371 — 377.

Aoki K., Kawai S. Glucocorticoid therapy decreases serum lipoprotein(a) concentration in rheumatic disease // Intern.Med. — 1993. — Vol.32. — P.382 — 386.

Armstrong V.W., Wieland E., Diedrich F. et al. Serum antibodies to oxidised low-density lipoprotein in pre-eclampsia and coronary heart disease (letter) // Lancet. — 1994. — Vol.343. — P.1570.

Awada H., Barlowatz-Meimon G., Dougados M. et al. Fibrinolysis abnormalities in systemic lupus erythematosus and their relation to vasculitis // J.Clin.Lab.Med. — 1988. — Vol.111. — P.229 — 236.

Berliner J.A., Territo M.C., Sevanian A. et al. Minimally modified low-density lipoprotein stimulates monocyte endothelial interactions // J.Clin.Invest. — 1990. — Vol.85. — P.1260 — 1266.

Beutler B.A., Mahoney J., LeTrang N. et al. Purification of cachechtin, a lipoprotein lipase-suppressing hormone secreted by endotoxin induced raw 264.7 cells // J.Exp.Med. — 1985. — Vol.161. — P.984 — 995.

Bonfiglio T.A., Botti R.E., Hagstrom J.W.C. Coronary arteritis, occlusion and myocardial infarction due to lupus erythematosus // Amer.Heart J. — 1972. — Vol.83. — P.153 — 158.

Borba E.F, Santos R.D., Bonfa E. et al. Lipoprotein(a) levels in systemic lupus erythematosus // J.Rheumatol. — 1994. — Vol.21. — P.220 — 223

Branch D.W., Mitchell M.D., Miller E. et al. Pre-eklampsia and serum antibodies to oxidised low-density lipoprotein // Lancet. — 1994. — Vol.343. — P.645 — 646.

Bulkey H.B., Robets W.S. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes inducted in it by corticosteroid therapy // Amer.J.Med. — 1975. — Vol.58. — P.243 — 264.

Caramashi P., Poli G., Biasi D. et al. A case of Burger's disease with very high levels of lipoprotein(a) // Clin.Exp.Rheumatol. — 1996. — Vol.14. — P. 347 — 348.

Clarke R., Daly L., Robinson K. et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease // N.Engl.J. Med. — 1991. — Vol.324. — P.1149 — 1155.

D'Angelo A., Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease // Blood. — 1997. — Vol.90. — P.1 — 11.

Dahlen G.H. Indications of an autoimmune component in Lp(a) associated disorders // Eur.J.Immunogenet. — 1994. — Vol.21. — P.301.

Den Heijer M., Blom H.J., Gerrits W.B. et al. Is hyperhomocysteinaemia a risk factor for recurrent venous thrombosis // Lancet. — 1995. — Vol.345. — P.882 — 885.

Esmon C.T. Thrombomodulin as a model of molecular mechanisms that modulate protease specificity and function at the vessel surphase // Faseb.J. — 1995. — Vol.9. — P.946 — 955.

Ettinger O.R., Hajjar D.P., Hajjar K.A. et al. Lipoprotein(a) regulates plasminogen activator inhibitor expression in endothelial cells. A potential mechanism of thrombosis // J.Biol.Chem. — 1991. — Vol.226. — P.2459 — 2468.

Ettinger W.H., Goldberg A.P., Appelbaum-Bowden D., Hazzard W.R. Dislipoproteinemia in systemic lupus erythematosus // Amer.J.Med. — 1987. — Vol.83. — P.503 — 508.

Ezratty A.M., Simon D.I., Fless G., Scanu A.M. Lipoprotein(a) inhibits fibrinogen uptake and degradation by mononuclear cells // Clin.Res. — 1993. — Vol.41. — P.183.

Farhey Y., Hess E.V. Accelerated atherosclerosis and coronary disease in SLE // Lupus. — 1997. — Vol.6. — P.572 — 577.

Fickl H., Van Antwerpen V.L., Richards G.A. et al. Increased levels of autoantibodies and oxidised low density lipoprotein are inversely associated with plasma vitamin C status in cigarette smokers // Atherosclerosis. — 1996. — Vol.124. — P.75 — 81

Fukumoto S., Tsumagari T., Kinjo M., Tanaka K. Coronary atherosclerosis in patients with systemic with systemic lupus erythematosus at autopsy // Acta Pathol.Jpn. — 1987. — Vol.37. — P.1 — 9.

Garrido J.A., Peromingo J.A.D., Sesma P., Pia G. More about the link between thrombosis and atherosclerosis in autoimmune disease: triglicerides and risk for thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies // J.Rheumatol. — 1994. — Vol.21. — P.2394.

Gaubatz J.W., Heideman C., Gotto A.M. et al. Human plasma lipoprotein(a): structural properties // J.Biol.Chem. — 1983. — Vol.258. — P.4582 — 4586.

George J., Shoenfeld Y. Theantiphospholipid (Huges) syndrome: a crossroads of autoimmunity and atherosclerosis // Lupus. — 1997. — Vol.6. — P.559 — 560.

Grainger D.J., Kirschenolhr H.L., Metcalf J.C. et al. Proliferation of human smooth muscle cells promoted by lipoprotein(a) // Science. — 1993. — Vol.260. — P.1655 — 1660.

Haider Y.S., Roberts W.C. Coronary arterial disease in systemic lupus erythematosus. Quantification of degrees of narrowing in 22 necroscopy patients (21 women) aged 16 to 37 // Amer.J.Med. — 1981. — Vol.70. — P.775 — 781.

Hang L.M., Izui S., Dixon F.J. (NZBxBXSB)F1 hybrid, a model of acute lupus and coronary vascular disease with myocardial infarction // J.Exp.Med. — 1981. — Vol.154. — P.216 — 221.

Hashimoto Y., Kawamura M., Ichikawa K. et al. Anticardiolipin antibodies in NZBxBXSB F1 mice. A model of antiphospholipid syndrome// J.Immunol. — 1992. — Vol.149. — P.1063 — 1068.

Hearth-Holmes M., Baethge B., Broadwell L., Wolf R.E. Dietary treatment of hyperlipidemia in patients with systemic lupus erythematosus // J.Rheumatol. — 1995. — Vol.22. — P.450 — 454.

Hemanz A., Plaza M.A., Mayordomo L. et al. High plasma homocysteine levels in rheumatoid arthritis. A cause of the high incidence of ischemic heart disease in these patients? // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39 (suppl.). — S.242.

Ilowate N.T., Samuel P., Ginzler E., Jacobson M.S. Dyslipoproteinemia in pediatric systemic lupus erythematosus // Arthr. Rheum. — 1988. — Vol.31. — P.859 — 863.

Jansson J.H., Niksson T.K., Johnson O. Won Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death // Brit.J.Rheumatol. — 1991. — Vol.66. — P.351 — 355.

Juan-Vague I., Alessi M.C. Plasminogen activator inhibitor 1 and atherothrombosis // Thromb.Haemost. — 1993. — Vol.70. — P.138 — 143.

Jurado M., Paramo J.A., Gutierrez-Pimentel M. et al. Fibrinolityc potential and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus and other connective tissue disorders // Thromb.Haemost. — 1992. — Vol.68. — P.516 — 520.

Kabakov A.E, Tertov V.V., Saenko V.A. et al. The atherogenic effect of lupus sera systemic lupus erythematosus-derived immune complexes stimulated the accumulation of cholesterol in cultured smooth muscle cells from human aorta // Clin.Immunol.Immunopathol. — 1992. — Vol.63. — P.214 — 220.

Kawai S., Mizushima Y., Kaburaki J. Increased serum lipoprotein(a) levels in systemic lupus erythamatosus with myocardial and cerebral infarction // J.Rheumatol. — 1995. — Vol.22. — P.1210 — 1211.

Keeling D.M., Campbell S.J., Mackie J. et al. The fibrinolitic response to venous occlusion and the natural anticoagulants in patients with antiphospholipid antibodies both with and without systemic lupus erythematosus // Brit.J.Haematol. — 1991. — Vol.77. — P.354 — 359.

Khoo J.C., Miller E., Pio F. et al. Monoclonal antibodies against LDL further enhance macrophage uptake of LDL aggregates // Arterioscler.Thromb. — 1992. — Vol.12. — P.1258 — 1266.

Kochl S., Fresser F., Lobentanz E. et al. Novel interaction of apolipoprotein (a) with beta2 glycoprotein I mediated by the Kringle IV domain // Blood. —1997. — Vol.90. — P.1482 — 1489.

Kong T.Q., Kellum R.E., Haserick J.R. et al. Clinical diagnosis of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. A correlation of clinical and autopsy findings in thirty patients // Circulation. — 1962. — Vol.26. — P.7 — 11.

Kurzrock R., Rohde M.F., Quesala J.R. et al. Recombinant gamma-interferon induced hypertridlyceridemia and inhibits post-heparine lipase in cancer patients // J.Exp.Med. — 1986. — Vol.164. — P.1093 — 1101.

Lahita R.G., Rivkin E., Cavanagh I., Romano P. Low levels of total cholesterol, high density lipoprotein and apolipoprotein A1 in association with anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus // Arthr.Rheum. — 1993. — Vol.36. — P.1566 — 1574.

Lawrence S., McCrindle B., Quenneville J. et al. Dislipoproteinemia in childhood systemic lupus erythematosus (SLE) and risk factors for premature atherosclerosis and coronary artery disease(CAD) // Arthr. Rheum. — 1996. — Vol.39 (suppl). — S.189.

Leandro M.I., Atsumi T., Khamashta M. et al. High plasma levels of lipoprotein(a) in patients with primary and secondary antiphospholipid syndrome // Arthr. Rheum. — 1996. — Vol.39 (suppl.). — S.96.

Lehr H.A., Krober M., Hubner C. et al. Stimulation of leukocyte/endothelial interaction by oxidized low-density lipiprotein in hairless mice. Involvement of CD11/CD18 adhesion receptor complex // Lab.Invest. — 1993. — Vol.68. — P.388 — 395.

Lie J.T. Vasculitis in the antiphospholipid syndrome: culprit or consort? // J.Rheumatol. — 1994. — Vol.21. — P.397 — 398

Lopes-Virella M.F., Friffin R.L., Shunk K.A., Virella G. Enhanced uptake and impaired intracellular metabolism of low density lipoprotein complexes with anti-low density lipoprotein antibodies // Arterioscler.Thromb. — 1991. — Vol.11. — P.1356 — 1367.

Loscalzo J. Lipoprotein(a): a unique risk factor for atherothrombotic disease // Arteriosclerosis. — 1990. — Vol.10. — P.672 — 679

Loscalzo J., Weinfeld M., Fless G. et al. Lipoprotein(a),fibrin binding and plasminogen activation // Arteriosclerosis. — 1990. — Vol.10. — P.240 — 248.

Maaravi Y., Raz E., Gilon D., Rubinow A. Cerebrovascular accident and myocardial infarction associated with anticardiolipin antibodies in a young woman with systemic lupus eryhematosus // Ann.Rheum.Dis. — 1989. — Vol.48. — P.853 — 855.

Mackworth-Young C.G., Andreotti F., Harmer I. et al. Endothelium-derived factors and the antiphospholipid syndrome // Brit.J.Rheumatol. — 1995. — Vol.34. — P.201 — 206.

Maggi E., Perani G., Falaschi F. et al. Antibodies against oxidized low-density lipoproteins in patients with coronary atherosclerosis // Presse Med. — 1994. — Vol.23. — P.1158 — 1162.

Magilavi D.B., Zhan R., Black D.D. Modulation of murine hepatic lipase activity by exogenous and endogenous Kupffer cell activity // Biochem.J. — 1993. — Vol.292. — P.249 — 252.

Mclean J.W., Tomilinson J.E., Kuang W.J. et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen // Nature. — 1987. — Vol.30. — P.132 — 137.

Merrill J.T., Rivkin E., Shen C., Lahita R. Selection of a gene for apolipoprotein A1 using autoantibodies from a patient with systemic lupus erythematosus // Arthr. Rheum. — 1995. — Vol.38. — P.1655 — 1659.

Merril J.T., Weinstein A., Dinu A. et al. Antibodies to apolipoprotein A1 in lupus population: cross-reactivity with anti-beta2 glycoprotein-1 // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39 (suppl.). — S.93.

Miller D.J., Maisch S.A., Perez M.D. et al. Fatal myocardial infarction in an 8-year-old girl with systemic lupus erythematosus, Raynaud's phenomenon, and secondary antiphospholipid antibody syndrome // J.Rheumatol. — 1995. — Vol.22. — P.768 — 773.

Mitchell D.M., Spitz P.W., Young D.Y. et al. Survival, prognosis and cause of death in rheumatoid arthritis // Arthr.Rheum. — 1986. — Vol.29. — P.706 — 714.

Mizutani H., Engelman R.W., Kinjoh K. et al. Prevention and induction of occlusive coronary vascular disease in autoimmune (W/B)F1 mice by haploidentical bone marrow transplantation: a possible role for anticardiolipin autoantibodies // Blood. — 1993. — Vol.82. — P.3091 — 3097.

Myllykangas-Lousujarvi R., Aho K., Kautiainen H., Isomaki H. Mortality in rheumatoid arthritis // Semin.Arthr. Rheum. — 1995. — Vol.25. — P.193 — 202.

Nachman R.L. Thrombosis and atherogenesis: molecular connections // Blood. — 1992. — Vol.79. — P.1897 — 1906.

Nassonov E., Baranov A., Kovaliov V. Von Willebrand factor antigen and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus // Clin.Exp.Rheumatol. — 1994. — Vol.12 (suppl.11). — S.97.

O'Brien T., Nguyen T.T., Hallaway B.J. et al. Theroleof lipoprotein A0l and lipoprotein A-I/A-II in predicting ccronary artery disease // Arterioscler.Thromb.Vasc.Res.Biol. — 1995. — Vol.15. — P.228 — 231.

Okawa-Takatsuji M., Aotsuka S., Ohta H. et al. Clinical significance of the serum lipoprotein(a) level in patients with systemic lupus erythematosus: its elevation during disease flare // Clin.Exp.Rheumatol. — 1996. — Vol.14. — P.531 — 536.

Olin J.W., Childs M.B., Bartholomw J.R. et al. Anticardiolipin antibodies and homocysteine in patients with thromboangiitis obliterans // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39. — S.47.

Orema A., Gegero O., Memis O. et al. Lp(a) lipoprotein levels as a predictor of risk factor for thrombogenic events in patients with Behcet's disease // Ann.Rheum.Dis. — 1995. — Vol.54. — P.726 — 729.

Paimela L., Helve T., Leirisalo-Repo M. et al. Clinical significance of antibodies against oxidized low density lipoprotein in early RA // Ann.Rheum.Dis. — 1996. — Vol.55. — P.558 — 559.

Perry I.J., Refsum H., Morris R.W. et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in midle-aged British men // Lancet. — 1995. — Vol.346. — P.1395 — 1398.

Petri M., Miller J., Ebert R.F., Goldman D. Lipoprotein (a) is predictiveof myocardial infarction in SLE // Arthr.Rheum. — 1995. — Vol.38 (suppl.). — S.220.

Petri M., Perez-Gutthann S., Spence D.,

Hochberg M.C. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus // Amer.J.Med. — 1992. — Vol.93. — P.513 — 519.

Petri M., Roubenoff R., Dallal G.E. et al. Plasma homocystein as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus // Lancet. — 1996. — Vol.348. — P.1120 — 1124.

Pistiner M., Walace D.J., Nessim S. et al. Lupus erythematosus in the 1980; a survey of 570 patients // Semin.Arthritis Rheum. — 1991. — Vol.21. — P.55 — 64.

Prior P., Symmons D.P., Scott D.L. et al. Cause of death in rheumatoid arthritis // Brit.J.Rheumatol. — 1984. — Vol.23. — P.92 — 99.

Rantapaa-Dahlqvist S., Wallberg-Johnsson S., Dahlen G. Lipoprotein (a), lipids, and lipoproteins in patients with rheumatoid arthritis // Ann.Rheum.Dis. — 1991. — Vol.50. — P.366 — 368.

Reinhart R.A., Gani K., Arndt M.R., Broste S.K. Apolipoprotein A1 and B as predictors of angiographically defined coronary artery disease // Arch.Intern.Med. — 1990. — Vol.150. — P.1629 — 1633.

Rosenson R.S. Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism // J.Amer.Coll.Cardiol. — 1993. — Vol.22. — P.933 — 940.

Rossner S., Ginzler E.M., Diamond H.S. et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death // Arthr.Rheum. — 1982. — Vol.25. — P.612 — 617.

Roubenoff R., Dellaripa P., Nadeau M.R. et al. Abnormal homocysteine metabolism in rheumatoid arthritis // Arthr.Rheum. — 1997. — Vol.40. — P.718 — 722.

Rubin L.A., Urowitz M.B., Gladman D.D. Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal pattern revisited // Q.J.Med. — 1985. — Vol.55. — P.87 — 98.

Salonen J.T., Yla-Herttuala S., Yamamoto R. et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis // Lancet. — 1992. — Vol.339. — P.883 — 887.

Scanu A.M., Lawn R.M., Berg K. Lipoprotein(a) and atherosclerosis // Ann.Intern. Med. — 1991. — Vol.115. — P.209 — 218.

Scheinberg M.A., Kumar V. Autoantibodies directed against oxidised low density lipoproteins in systemic lupus erythematosus // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39 (suppl.). — S.293.

Selhub J., Jacques P.F., Bostom A.G. et al. Association between plasma homocystein concentrations and extracranial carotid-artery stenosis // N.Engl. J.Med. — 1995. — Vol.332. — P.286 — 291.

Seriolo B., Accardo S., Fasciolo D. et al. Lipid profile and anticardiolipin antibodies and giant cell arteritis // Arthr.Rheum. — 1996. — Vol.39 (suppl.). — S.200.

Seriolo B., Accardo S., Fasciolo D. et al. Lipoprotein (a) and anticardiolipin antibodies as risk factors for vascular disease in rheumatoid arthritis // Thromb.Haemost. — 1995. — Vol.74. — P.799 — 800.

Seriolo B., Accardo S., Fasciolo D. et al. Lipoproteins, anticardiolipin antibodies and thrombotic events in rheumatoid arthritis // Clin.Exp.Rheumatol. — 1996. — Vol.14. — P.593 — 599.

Situnayake R.D., Kitas G. Dyslipidemia and rheumatoid arthritis // Ann.Rheum.Dis. — 1997. — Vol.56. — P.341 — 342.

Stamper M.J., Malinow M.R., Willett W.C. et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians // JAMA. — 1992. — Vol.268. — P.877 — 881.

Stern M.P., Kolterman O.G., Fries J.F. et al. Adrenocortical steroid treatment of rheumatic disease. Effects on lipid metabolism // Arch.Intern.Med. — 1973. — Vol.132. — P.97 — 101.

Stevinkel P., Berglund L., Heimburger O. et al. Lipoprotein(a) in nephrotic syndrome // Kidney Int. — 1993. — Vol.44. — P.1116 — 1123.

Terress W., Krewitt M., Hamm C.W. Effects of lipoprotein(a) in vitro lysis of whole blood thrombi from healthy volunteers // Thromb.Res. — 1993. — Vol.69. — P.479.

Tertov V.V., Orekhov A.N., Kacharava A.G. et al. Low density lipoprotein-containing circulating immune complexes and coronary atherosclerosis // Exp.Mol. Pathol. — 1990. — Vol.52. — P.300 — 308.

Tsakraklides V.G., Bliden I.C., Edwards J.E. Coronary atherosclerosis and myocardial infarction associated with systemic lupus erythematosus // Amer.Heart J. — 1974. — Vol.87. — P.637 — 641.

Utermann G. Themysteries of lipoprotein(a) // Science. — 1989. — Vol. 246. — P.904 — 910.

Vaarala O. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis // Lupus. — 1996. — Vol.5. — P.442 — 447.

Vaarala O., Alfthan G., Jauhiainen M., Leirisalo-Repo M. et al. Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and cardiolipin in systemic lupus erythematosus // Lancet. — 1993. — Vol.341. — P.923 — 925.

Vaarala O., Manttari M., Manninen V. et al. Anticardiolipin antibodies and risk of miocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men // Circulation. — 1995. — Vol.91. — P.23 — 27.

Vaarala O., Puurunen M., Lukka M. et al. Affinity-purified cardiolipin-binding antibodies show heterogeneity in their binding to oxidised low-density lipoprotein // Clin.Exp. Immunol. — 1996. — Vol.104. — P.269 — 274.

Vinyard P.G., Tatzber F., Esterbauer H. et al. Presence of foam cell containing oxidised low density lipoprotein in the synovial membrane from patients with rheumatoid arthritis // Ann.Rheum.Dis. — 1993. — Vol.52. — P.677 — 680.

Wanner C., Rader D., Bartens W. et al. Elevated plasma lipoprotein(a) in patients with nephrotic syndrome // Ann.Intern. Med. — 1993. — Vol.119. — P.263 — 269.

Ward N.J., Law M., Watt H.C. et al. Apolipoproteins and ischemic heart disease, implication for screening // Lancet. — 1994. — Vol.340. — P.75 — 79.

Wilhelmsen L., Svardsudd E., Korsan-Bengtsen K. et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction // New Engl.J.Med. — 1984. — Vol.311. — P.501 — 505.

Witztum J.L. The oxidation hypothesis of atherosclerosis // Lancet. — 1994. — Vol.344. — P.793 — 795.

Witztum J.L., Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis // J.Clin.Invest. — 1991. — Vol.88. — P.1785 — 1792.

Wolfr F., Mitchell D.M., Sibley J.T. et al. The mortality of rheumatoid arthritis // Arthr. Rheum. — 1994. — Vol.37. — P.481 — 494.

Yamazaki M., Asakura H., Jokaji H. et al. Plasma levels of lipoprotein (a) areelevated in patients with antiphospholipid antybody syndrome // Thromb.Haemost. — 1994. — Vol.71. — P.424 — 427.

Yoshida H., Fujiwara H., Fujiwara T. et al. Quantitative analysis of myocardial infarction in (NZWxBXSB)F1 hybrid mice with systemic lupus erythematosus and small coronary artery disease // Amer.J.Pathol. — 1987. — Vol.129. — P.477 — 485.

Zimmerman J., Fainaru M., Eisenberg S. The effects of prednisolone therapy on plasma lipoproteins and apolipoproteins: a prospective study // Metabolism. ? 1984. — Vol.33. — P.521 — 526.

ЗАБОЛЕВАНИЯ СОСУДОВ, НАПОМИНАЮЩИЕ ВАСКУЛИТЫ (ВАСКУЛОПАТИИ)

А. А. Баранов, Е. Л. Насонов

Васкулопатия — термин, предложенный для определения патологии сосудов, при которой отсутствуют четкие морфологические признаки воспалительно-клеточной инфильтрации сосудистой стенки и периваскулярного пространства. Полагают, что гистологические изменения при этих заболеваниях ограничиваются микротромбозом, дистрофией, некрозом или десквамацией эндотелиальных клеток, а также пролиферацией клеточных элементов интимы. Кроме того, наблюдаются отек, плазматическое пропитывание, разволокнение, фрагментация и фибриноидный некроз базальной мембраны [С.Г.Раденска и В.А.Насонова, 1998].

Многие клинические проявления васкулопатий, а также изменения, выявляемые с помощью инструментальных и даже морфологических методов исследования, весьма напоминают таковые при васкулитах [J.Lie.,1992]. Условно их можно разделить на несколько групп (табл. 22.1).

Поражение сосудов при опухолях

Васкулит относится к числу нередких проявлений паранеопластического синдрома. Среди возможных факторов его развития обсуждаются иммунокомплексные механизмы, образование АЭКА, сужение (или окклюзия) просвета сосуда опухолевыми клетками, в том числе инфиль-

Таблица 22.1

Заболевания или синдромы, при которых встречаются васкулопатии

Опухоли
Миксома
Лейкозы
Лимфомы (включая злокачественную ангиоэндотелиому)
Миелома
Эритремия
Саркоидоз
Солидные опухоли
Первичные сосудистые опухоли
Феохромоцитома
Врожденные дефекты
Синдром Эллерса — Данлоса
Нейрофиброматоз
Псевдоксантома эластикум
Травмы сосудов
Внешние: синдром гипотенора
Внутренние: артериальная гипертензия, расслоение аорты
Окклюзии сосудов
Атероэмболизация
Другие типы эмболий (воздух, жир, опухолевые клетки)
Парапротеинемия
Тромбофилии
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром
Первичный АФС
Повреждение сосудов при воздействии на них определенных субстанций
α1-антитрипсин
Амилоидоз
Болезнь Андерсона — Фабри
Гомоцистеинемия
Поливинилхлорид
Радиация
Другие
Лекарственная аллергия
Болезнь Моуамоуа
Фибромускулярная дисплазия
Гестоз
Нейротрофический дерматоз
Гангренозная пиодермия
Цинга

трация ими сосудистой стенки (волосато-клеточный лейкоз, Т-клеточные опухоли и др.).

Васкулит чаще встречается при гемобластозах, чем при солидных опухолях. Так, по данным J.M.Greeret и соавт. (1988), его частота при болезнях крови составляет 0,005% (8 на 1730), в то время как при обследовании 13160 больных с опухолевыми процессами другой природы развитие васкулита не было отмечено ни в одном случае.

Васкулит кожи чаще выявляется при миелопролиферативных (62%), чем при лимфопролиферативных заболеваниях (23%) или множественной миеломе (15%). Его клинические проявления в основном ограничиваются изменениями в виде макулопапулезных высыпаний, петехий, язв и гангрены мягких тканей конечностей.

Различные типы васкулитов (от кожного до васкулита, напоминающего УП) могут развиваться при волосато-клеточном лейкозе. При этом заболевании описана патология височных и коронарных артерий [S.Gabiel et al.,1986]. При гистологическом

исследовании в пораженных участках сосудов обнаруживаются периваскулярные инфильтраты, состоящие из опухолевых клеток.

При миеломной болезни также встречаются разнообразные сосудистые осложнения, включая криоглобулинемию, лейкоцитокластический васкулит, амилоидоз, реже наблюдается развитие классического васкулита Так, по данным J.M.Kois и соавт.(1991), обследовавших 115 больных с множественной миеломой, у 21 из них отмечено поражение кожи, причем у 12 — нетромбоцитопеническая пурпура и только у 1 — кожный васкулит. Полагают, что воспалительные изменения в сосудах кожи чаще встречаются у больных IgA-миеломой.

Спонтанная кристаллизация парапротеинов при низких температурах была впервые описана в 1938 году B. Von Bonsdorff и соавторами. Впоследствии она получила название — криокристаллоглобулинемия. В большинстве случаев криокристаллоглобулины представляют собой интактные иммуноглобулины в комплексе с альбумином или без него. При этом они могут откладываться в костном мозге, роговице, синовиальной оболочке, сосудах почек, легких, печени и селезенки. Клинические проявления у этих больных весьма напоминают таковые при геморрагическом васкулите или УП, но при гистологическом исследовании не отмечается воспалительных изменений сосудов, характерных для васкулитов. В просвете мелких и средних артерий, а также периваскулярно наблюдается отложение кристаллического вещества, которое и приводит к сужению просвета, ведущего к ишемическим изменениям в органах и тканях. G.C.Stone и соавт. (1989) приводят описание двух больных, у которых наблюдались геморрагические высыпания, с образованием в одном случае некротических язвенных дефектов на коже нижней трети голени, а в другом — некротических язв носовой перегородки. У обоих пациентов наблюдалось прогрессирование ишемии нижних конечностей, потребовавшее у одного из них ампутации ног. При гистологическом исследовании участков повреждения выявлены геморрагии с небольшой периваскулярной эозинофильной инфильтрацией и наличием в просвете сосуда и периваскулярном пространстве кристаллических структур, идентифицированных как λ-легкие цепи иммуноглобулинов. Несмотря на лечение (плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизолоном и ЦФ), оба больных погибли на фоне быстропрогрессирующей почечной недостаточности. При аутопсии были обнаружены кристаллические депозиты в сосудах почек (клубочки и канальцы), селезенке и легких.

Описано еще 5 случаев множественного отложения кристаллов, состоящих из различных типов парапротеинов (IgG-κ, IgA-κ, IgG-λ и IgD-λ). В половине из них наблюдалось поражение сосудов, а также почек (100%), кожи и легких (50%), печени и селезенки (42%), миокарда (28%).

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ АНГИОЭНДОТЕЛИОМАТОЗ

Злокачественный ангиоэндотелиоматоз (внутрисосудистый лимфоматоз) — редко встречающееся заболевание, характеризующееся поражением сосудов коры головного мозга с развитием быстропрогрессирующего нарушения ее функции. Впервые оно было описано в 1959 году L.Pfleger и J.Tappeiner. При морфологическом исследовании обнаруживается окклюзия мелких артерий головного мозга и его геморрагические или ишемические инфаркты. Клетки, закупоривающие просвет сосудов, не имеют на своей мембране молекул, характерных для ЭК, но экспрессируют антигенные детерминанты лимфоцитов (CD45+, LN-1, LN-2) [J.Lie,1992]. Некоторые исследователи полагают, что термин «внутрисосудистый лимфоматоз» более правильно отражает сущность этого заболевания.

Различают злокачественную и доброкачественную формы заболевания. При злокачественной форме поражение сосудов ЦНС имеет диффузный характер, и больные погибают в течение первых 6 месяцев от начала болезни. При доброкачественной форме отмечается изолированное поражение отдельных областей головного мозга, а прогноз более благоприятен [A.Gupta et al.,1986].

Заболевание клинически и ангиографически напоминает первичный васкулит ЦНС. По данным J.T.Lie (1992), наблюдавшего в течение 20 лет 22 больных с васкулитом ЦНС, в 3 случаях имел место злокачественный ангиоэндотелиоматоз. Начало болезни обычно острое, в виде прогрессирующего нарушения психики, вплоть до развития деменции. Психические симптомы часто предшествуют или развиваются одновременно с преходящими нарушениями зрения, диффузными головными болями. Иногда ангиоэндотелиоматоз дебютирует как острое нарушение мозгового кровообращения. Изредка наблюдаются общевоспалительные признаки — лихорадка, похудение, артралгии и миалгии. У некоторых больных встречается поражение кожи, а именно геморрагические или негеморрагические подкожные образования, бляшки, телеангиоэктазии и некротические язвы [J.Bhawan, 1987].

Лабораторные нарушения неспецифичны, но характерно резкое увеличение СОЭ. Не наблюдается изменений со стороны спинно-мозговой жидкости. Криоглобулины, РФ, АНФ, ЦИК, снижение концентрации комплемента, как правило, не выявляются. При ангиографии сосудов головного мозга обнаруживаются участки сужения артерий и их окклюзии. Данные компьютерной томографии свидетельствуют о диффузной атрофии, инфарктах вещества мозга. Диагноз заболевания редко ставится при жизни больного. Наиболее информативно проведение биопсии головного мозга с морфологическим и иммуногистологическим исследованием.

ОСЛОЖНЕНИЯ ОТ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

Терапия опухолей иногда приводит к возникновению сосудистых осложнений. По данным T.Saphner и соавт. (1991), артериальные или венозные тромбозы у больных, получающих химиотерапию по поводу злокачественного образования молочных желез, встречаются в 5,4% случаев, в то время как у не леченных больных они составляют только 1,6%. После трансплантации костного мозга описаны случаи возникновения АНЦА-позитивного васкулита, клинически напоминающего гранулематоз Вегенера [M.Seiden et al.,1990].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Мошкович) и гемолитико-уремический синдром

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — тяжелое, редко встречающееся заболевание, характеризующееся следующими основными синдромами: микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией, неврологическими нарушениями и лихорадкой [G.Neid, 1994]. При нем также наблюдается поражение почек и развитие легочной недостаточности.

Первое описание в литературе ТТП представлено в 1924 году E.Moschcowitz. В течение нескольких десятилетий обсуждался вопрос о включении ТТП в группу системных васкулитов, но изменения, выявляемые при гистологическом исследовании пораженных сегментов сосудов, не укладываются в общеприня-

тые представления о васкулитах. В настоящее время это заболевание относят к группе васкулопатий, а некоторые авторы рассматривают его среди болезней крови.

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) впервые был описан в 1955 году C.Gasser и соавторами. Его основными клиническими проявлениями являются гематологические нарушения, характерные для ТТП, в сочетании с поражением почек [G.Neid, 1994].

По своей сущности ТТП очень близка к гемолитико-уремическому синдрому, и для обозначение этой патологии часто используют термин ТТП/ГУС.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ТТП/ГУС

Выделяют первичную (идиопатическую) и вторичную формы ТТП. Последняя осложняет течение вирусных и бактериальных инфекций, ревматических и опухолевых заболеваний, а также отмечается на фоне приема некоторых лекарственных веществ. Заболевание может начинаться в любом возрасте, но наиболее часто — в сорок—шестьдесят лет. Отмечается преобладание заболевших женщин над мужчинами (соотношение 2:1). Ежегодно регистрируется 0,1 нового случая ТТП на 100 тыс. населения.

В настоящее время принято выделять и две формы ГУС: с нарушением функции кишечника (диарея) и без таковой. При первой (эпидемической) форме, встречающейся в основном у детей в возрасте до 5 лет, началу заболевания предшествует кровавая диарея. Второй вариант наиболее часто развивается у взрослых (средний возраст 40 лет), преимущественно у женщин (соотношение с мужчинами 3:1).

ЭТИОЛОГИЯ

В качестве возможных этиологических факторов формы ГУС, ассоциированного с диареей, наибольшее значение придается 1-му серотипу Shigellia dysenteria и серотипу 0157:H7 E.coli, которые продуцируют шигеллоподобные экзотоксины 1 и 2 [S.Ashkenazi,1993].

В норме в организме человека синтезируется достаточное количество антител, нейтрализующих эти токсины. Структурные единицы (В-части) токсина шигелл способны высокоаффинно связываться с мембранами ЭК почек и других сосудистых бассейнов. Этот процесс опосредован через дисахаридный

компонент (глоботриозилцерамид — Gb3). При поступлении токсинов в кровоток происходит их взаимодействие через Gb3 или другие рецепторы с эндотелиальными клетками капилляров клубочков почек. Отмечается набухание последних, активация и продукция ими ФВ и других субстанций. Кроме того, наблюдается связывание В-единицы токсинов с рецепторами эритроцитов (Pl антиген), имеющих гомологию с ними в конечной части молекулы. В опытах in vitro показано, что токсин шигелл обладает прямым цитотоксическим действием на пролиферирующие ЭК. При этом ЛПС, ИЛ-1 и ФНО-α увеличивают экспрессию на поверхности эндотелия Gb3 и тем самым потенцируют эффект экзотоксинов [N. Van de Kar et al.,1990]. Кроме того, вырабатываются антитела, направленные на поврежденные структуры эндотелия, а также имеет место активация нейтрофилов с высвобождением ими кислородных радикалов и протеолитических ферментов.

Причины другой формы ГУС до конца неясны. Описаны случаи его развития на фоне лечения митомицином, ЦсА, хинидином, при приеме гормональных контрацептивов, во время беременности или вирусных инфекций. В последнее время появились сообщения о начале ГУС после инфекций желудочно-кишечного тракта [G.Neild,1994]. Как у детей, так и взрослых обнаружены семейные случаи заболевания. При этом у различных представителей одной семьи клинические проявления трактовались или как ГУС, или как ТТП. Полагают, что в патогенезе этих заболеваний важное значение имеют генетические дефекты, возможно связанные с дефицитом плазменного фактора, стимулирующего выработку простациклина ЭК, либо с их гиперреактивностью.

Наличие сходных клинических и гистологических проявлений при ГУС и ТТП часто делает затруднительным дифференциальную диагностику между этими двумя заболеваниями. Как ТТП, так и ГУС часто развиваются после приема лекарственных препаратов, во время беременности и при инфекции ВИЧ. Оба заболевания могут начинаться с внутрисосудистой агрегации тромбоцитов. Полагают, что если имеет место генерализованная агрегация тромбоцитов и преимущественное поражение ЦНС, то заболевание расценивается как ТТП; если же агрегация тромбоцитов менее выражена и патологические изменения затрагивают только почки — то его относят к ГУС [J.Moake, 1994]. По мнению G.H.Neild (1994), термином ТТП следует именовать патологический процесс, имеющий черты ГУС, но в сочетании с лихорадкой, поражением кожи и ЦНС, развивающийся только у взрослых, особенно у женщин.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Основным типом патологии при ТТП и ГУС является тромботическая микроангиопатия [P.Ruggenentti & G.Remuzzi, 1996].

При ТТП практически во всех органах и системах наблюдаются сегментарные окклюзии артериол, капилляров и венул гиалиновыми тромбами. Депозиты гиалина выявляются и в субэндотелии. Они соединены с тромбом, расположенным в просвете сосуда. Не наблюдается воспалительно-клеточной инфильтрации стенок сосуда и периваскулярного пространства. Тромботические массы содержат осколки тромбоцитов, PAS-положительные эндотелиальные фибриллы, IgG [R. Bukowski, 1982]. Кроме того, в их составе обнаруживается избыточное количество ФВ и незначительное фибриногена или фибрина [Y.Asada et al.,1985]. Наибольшие изменения встречаются в головном мозге, сердце, селезенке. Окклюзии сосудов приводят к развитию преходящей ишемии органов, а временами и инфарктов.

Поражение сосудов при ГУС неоднородно и зависит от формы заболевания. При ГУС у детей, ассоциированном с диареей, не отмечается признаков активации, пролиферации или отслойки эндотелия, что, напротив, характерно для этого заболевания у взрослых или для ТТП [J.Moake, 1994]. При ГУС, развившемся после поражения желудочно-кишечного тракта, наблюдаются внутрисосудистые тромбоцитарные тромбы с небольшим количеством фибрина, окклюзирующие капилляры и приносящие артериолы клубочков. При другой его форме тромбы выявляются только в артериолах и мелких артериях почек.

Гистологические данные, отсутствие нарушений свертывания крови, тромбоцитопения свидетельствуют о том, что патология эндотелия и агрегация тромбоцитов в микрососудах почек лежат в основе патогенеза ГУС. Полагают, что при этом заболевании активация свертывания крови и образование фибрина являются вторичными. Полная закупорка сосудов может приводить к некрозу клубочков и канальцев с развитием артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности.

ПАТОГЕНЕЗ

Еще в конце 40-х годов существовала гипотеза о том, что при ТТП патологические изменения в основном затрагивают эндотелий и субэндотелиальное пространство [I.Gore & N. Friedman,1948; I.Feldman et al.,1966]. По мнению J.Moake (1994), развитие клинических проявлений ТТП — результат диссеми-

нированной агрегации тромбоцитов в микрососудах ЦНС и других органов.

Установлено, что в плазме больных присутствует вещество, вызывающее спонтанную агрегацию тромбоцитов. Это белок — с молекулярной массой около 37 — 59 kd. Он оказался Са-зависимой протеазой, имеющей в составе своего активного центра цистеин и расщепляющей мультимеры ФВ на фрагменты, обладающие высокой способностью связываться с тромбоцитами. Кроме того, под воздействием этого белка из ФВ образуются необычно большие его формы [J.Moake, P.McPherson,1989]. Известно, что мономеры ФВ связаны между собой дисульфидными мостиками в мультимеры, имеющие различную молекулярную массу (от нескольких сотен тысяч до миллиона kd). Мультимеры ФВ синтезируются мегакариоцитами, эндотелием, сохраняются в α-гранулах тромбоцитов и тельцах Wiebel — Palade ЭК. Плазменный пул ФВ в основном вырабатывается ЭК. В норме наибольшее количество ФВ циркулирует в виде мультимеров, однако присутствуют и необычно большие его формы. Последние более эффективно связываются с мембранными рецепторами тромбоцитов (GPIb-IX, GPIIb-IIIa). В плазме содержатся и вещества, которые расщепляют эти гигантские формы, однако они не действуют на ФВ, секретируемый ЭК в субэндотелиальное пространство [J.Frangos et al.,1989].

Во время обострения ТТП происходит интенсивная стимуляция ЭК, сопровождающаяся увеличением выработки ими в плазму крови избыточного количества больших форм ФВ. Последние, не подвергаясь расщеплению, взаимодействуют с рецепторами тромбоцитов, вызывая как их агрегацию, так и их прикрепление к субэндотелию. Установлено, что мультимеры ФВ исчезают из кровотока при прогрессировании заболевания или при развитии тромбоцитопении. Они также не обнаруживаются и в ремиссию болезни. В межприступный период их наличие в кровотоке, как правило, свидетельствует о продолжающейся стимуляции ЭК, что является неблагоприятным фактором последующих обострений заболевания.

Возможно, что в основе рецидивирующей формы ТТП лежит наследственный дефект выработки мультиформ ФВ. Полагают, что вначале они связываются с GPIb-IX-рецепторами неактивированных тромбоцитов и обеспечивают их адгезию к субэндотелию. Затем в процессе активации этих клеток мультимеры ФВ взаимодействуют и с другими рецепторами тромбоцитов, ответственными за их агрегацию (GPIIb-IIIa). Установлено, что экзотоксины шигелл способны стимулировать ЭК без их поврежде-

ния, вызывая увеличение продукции ими мультиформ ФВ. При этом в микрососудах почек создаются условия, благоприятные для взаимодействия последних с тромбоцитами (сужение просвета сосудов набухшими ЭК, контакт с субэндотелием и мезангиальными клетками). Все это способствует агрегации тромбоцитов, их адгезии к субэндотелию и образованию тромбов в микрососудах [J.Moake, 1994]. Подобные механизмы могут лежать и в основе ГУС.

Среди других возможных механизмов патогенеза ТТП и ГУС обсуждается также уменьшение синтеза ЭК как простациклина, так и вещества, стимулирующего его выработку. Кроме того, при этих заболеваниях обнаружено уменьшение концентрации свободного белка S, увеличение выработки ингибитора тканевого активатора плазминогена и локальные нарушения фибринолиза.

Полагают, что в основе развития микроангиопатической гемолитической анемии при ТТП и ГУС лежит несколько взаимосвязанных механизмов. Так, повреждение эритроцитов может иметь место при их прохождении через окклюзированные сосуды. С другой стороны, в этом процессе принимают участие ФВ и ЭК. Установлено, что на мембранах молодых эритроцитов находятся рецепторы, подобные тромбоцитарным, с которыми также взаимодействуют мультиформы ФВ. Кроме того, на их мембранах располагаются рецепторы, связывающие тромбоспондин, секретирующийся α-гранулами тромбоцитов. При этом на мембранах ЭК находятся подобные рецепторы (GPIb,GPIIb-IIa) для ФВ, способные также контактировать с тромбоспондином [K. Sugihara et al.,1992; T.Wick et al.,1993]. Таким образом, ретрикулоциты и другие юные формы эритроцитов, прикрепляясь к ЭК через мультимеры ФВ или тромбоспондин, могут быстрее подвергаться разрушению, а также участвовать в тромбообразовании [J.Moake, 1994].

В недавних исследованиях было показано, что плазма больных ТТП и спорадической формой ГУС способна индуцировать апоптоз микрососудистого эндотелия, полученного из кожи, почек и мозга, а также экспрессию на их мембране Fas (CD95)-молекулы, связанной с апоптозом [D.Mitra et al., 1997]. Сходные данные получены при изучении больных с идиопатической и ВИЧ-ассоциированной формами ТТП [J.Laurence et al., 1996]. Примечательно, что ЭК легочных и печеночных микрососудов устойчивы к данным изменениям. Эти результаты позволяют объяснить причины редкого поражения сосудов легких и печени при ТТП/ГУС. Имеются сведения о том, что токсины (верацитотоксин-1), принимающие участие в патогенезе ГУС, ассо-

циированного с диареей, также вызывают апоптоз микрососудистого эндотелия in vitro [J.Mahan et al.,1996].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Течение заболевания у большинства больных ТТП острое, но в 10% случаев оно может носить хронический характер. В дебюте болезни отмечаются лихорадка (98%), геморрагии (96%), резкая бледность кожных покровов (96%), желтуха (42%) и слабость (34%). Изменения со стороны опорно-двигательного аппарата встречаются редко (7%) и в большинстве случаев носят характер артралгий.

Ведущим синдромом в клинической картине заболевания является поражение головного мозга, которое встречается практически у всех больных (92%). Характерны головные боли, судороги, парестезии, нарушение речи и зрения, психозы и более тяжелые нарушения сознания, вплоть до комы. Обычно их длительность не превышает двух-трех суток, но почти в половине случаев отмечаются их повторные эпизоды. Полагают, что в основе этих клинических проявлений лежит нарушение кровотока по сосудам, кровоснабжающим кору головного мозга. Окклюзии сосудов приводят к развитию диффузных инфарктов и геморрагий.

У части больных имеет место поражение глаз в виде отека сетчатки и кровоизлияний в нее.

Анемия при ТТП, как правило, тяжелая, с классическими микроангиопатическими изменениями, включая фрагментацию эритроцитов (шизоцитоз), сфероцитоз и ретикулоцитоз. Выраженность тромбоцитопении также значительна. Среднее количество тромбоцитов колеблется от 8 до $40x10^9$/л. Отмечается также сокращение средней продолжительность жизни тромбоцитов.

Поражение почек встречается почти у 70% больных ТТП и наиболее часто проявляется умеренной протеинурией, микрогематурией, как правило, без значительного нарушения функции почек. Редко отмечается острая почечная недостаточность.

Множественный тромбоз сосудов микроциркуляторного русла часто приводит к диффузным изменениям в миокарде. У 10 — 25% больных в патологический процесс вовлекаются сосуды желудочно-кишечного тракта, что проявляется болями в животе, кишечными кровотечениями, иногда картиной острого живота. Увеличение печени и селезенки нехарактерно.

Клиническая картина ГУС во многом сходна с наблюдаемой при ТТП. У детей заболевание чаще, чем у взрослых, дебютиру-

ет с лихорадки и кишечных нарушений. Со стороны кожных покровов и слизистых наблюдаются изменения в виде геморрагий и синяков.

Тяжесть неврологической симптоматики при ГУС выражена меньше, чем при ТТП. В основном преобладают нарушения речи и умственных способностей, но могут встречаться и нарушения сознания, вплоть до комы. Поражение ЦНС при ГУС, наряду с патологическими изменениями в сосудах головного мозга (тромбоз, геморрагии), может быть связано с нарушением функции почек или с тяжелой артериальной гипертензией.

Для ТТП и спорадической формы ГУС нехарактерно поражение сосудов легких и печени. Но в то же время тромбоз легочных микрососудов часто встречается у детей с ГУС, ассоциированным с диареей, а также при заболевании, вызванном приемом лекарственных препаратов.

Клинически ГУС отличается от ТТП только более частым поражением при нем почек с развитием острой или хронической почечной недостаточности, артериальной гипертензии и признаков внутрисосудистого гемолиза.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Лабораторные нарушения при ТТП/ГУС включают тромбоцитопению, Кумбс-отрицательную гемолитическую анемию, изменение формы эритроцитов (фрагментацию), а также ретикулоцитоз. В 60% случаев отмечается умеренный нейтрофильный лейкоцитоз. Биохимические нарушения заключаются в умеренном повышении концентрации непрямого билирубина и лактатдегидрогеназы. Изменения со стороны свертывающей системы крови не выражены и носят вторичный характер. Редко наблюдается появление в плазме крови продуктов деградации фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов. Отмечается уменьшение концентрации продуктов метаболизма простациклина и, напротив, повышение уровня тромбоксана A_2. У 1 — 5% больных обнаруживаются ЛПРВ, криофибриногенемия, аФЛ или антитела к ВИЧ.

ЛЕЧЕНИЕ

Одним из основных методов лечения ТТП является переливание свежезамороженной плазмы. Оно оказывает положительный эффект на течение заболевания почти у 70% больных.

Полагают, что это связано с введением большого количества нормального фактора VIII и ФВ, а также коррекцией гематологических нарушений. Обычно в течение первых дней суточная доза составляет от 20 до 40 мл/кг массы тела. Инфузии плазмы проводятся до восстановления нормального количества тромбоцитов, отсутствия признаков гемолиза эритроцитов, нормализации уровня лактатдегидрогеназы и восстановления функций ЦНС [W.Bell et al.,1991]. В большинстве случаев клинический эффект от такого лечения наступает через несколько дней (2 — 3) от ее начала. Иногда требуется более длительное введение плазмы (до одного месяца).

Плазмаферез по эффективности (70%) не уступает использованию плазмы. Лечение начинают с удаления в сутки 50 — 60 мл/кг плазмы. Общий объем эксфузий зависит от состояния больного. Повторные процедуры плазмафереза, особенно в сочетании с введением свежезамороженной плазмы, применяются в тяжелых случаях заболевания. Особенно они показаны при развитии у больных острой почечной недостаточности [G.Rjck et al.,1991]. Эффективность такой терапии при ТТП доходит до 80%.

На ранней стадии заболевания положительный эффект могут оказать повторные внутривенные инфузии простациклина (в дозе 2 — 5 нг/кг/сутки), которые назначаются вместе с плазмаферезом или с введением свежезамороженной плазмы. Изолированное применение простациклина менее предпочтительно. Следует отметить, что у детей простациклин может усилить диарею, что отрицательно сказывается на последующем течении заболевания.

При ТТП/ГУС монотерапия дезагрегантами неэффективна почти у 60% больных. Применение этих препаратов, как и простациклина, наиболее оправдано в начальной стадии заболевания, в сочетании с перечисленными выше методами лечения. На более поздних этапах заболевания их эффективность сомнительна.

В некоторых случаях ведение больных ТТП сочетают с применением ГК (преднизолон 1 мг/кг/сутки). Иногда проводят пульс-терапию. Однако изолированное их назначение неэффективно почти в 90% случаев. Редко в схему ведения больных с ТТП/ГУС включают цитостатики (азатиоприн 100 — 150 мг/сутки), как правило, вместе с преднизолоном и повторными курсами плазмафереза.

При ТТП не оправдано проведение спленэктомии или гемодиализа.

Для предотвращения ранних эпизодов обострения в течение

первых шести месяцев от момента начала заболевания показан прием дезагрегантов (аспирин, дипиридамол).

Терапия ГУС мало чем отличается от ведения больных с ТТП. Основным методом его лечения как у детей, так и у взрослых является применение плазмафереза в сочетании с заместительной терапией компонентами крови (свежезамороженная плазма, эритроцитарная масса). У взрослых чаще, чем у детей, возникает потребность в повторных процедурах плазмафереза или даже в гемодиализе.

ГК, прямые антикоагулянты (гепарин), дезагреганты обычно неэффективны при ГУС у детей. Напротив, у взрослых имеются сообщения об эффективности комбинированной терапии дезагрегантами. На ранней стадии заболевания положительное воздействие оказывают повторные внутривенные инфузии простациклина (в дозе 2 — 5 нг/кг/сутки). В эту стадию также показано применение дезагрегантов и антикоагулянтов, эффективность которых сомнительна в более позднем периоде.

В случаях стойкого нарушения функции почек решается вопрос о программном гемодиализе или пересадке почек.

ПРОГНОЗ

Без лечения прогноз при ТТП крайне неблагоприятный: около 80% больных погибает уже в течение первых трех месяцев от начала заболевания. Однако применение плазмафереза и переливание свежезамороженной донорской плазмы позволяют добиться выздоровления в 80 — 90% случаев.

У детей с ГУС прогноз благоприятен в 90% случаев. У взрослых, несмотря на проведение адекватной терапии, в 40% случаев наблюдаются смертельные исходы.

Редкие формы васкулопатий

ЭМБОЛИЗАЦИЯ ХОЛЕСТЕРИНОМ (АТЕРОЭМБОЛИЗМ)

Эмболизация кристаллами холестерина может симулировать клинические проявления ангиита, в первую очередь — кожного васкулита, классического УП, геморрагического васкулита и ОТА.

По данным J.Lie (1992), на аутопсии атероэмболизм встречается примерно у 3% больных, подвергшихся ангиографическому исследованию или перенесших оперативные вмешательства

на магистральных сосудах. Обычно при эмболизации холестерином или компонентами распадающейся атеросклеротической бляшки поражаются мелкие и средние артерии кожи, нижних конечностей, ЦНС и почек [F.Antonucci et al.,1989; R.Cappiello et al.,1989]. По мнению M.Fine и соавт.(1987), атероэмболизм следует в первую очередь заподозрить у больных пожилого возраста (старше 50 лет) с тяжелым атеросклеротическим поражением сосудов, у которых после реконструктивных операций на сосудах внезапно развилась почечная недостаточность в сочетании с артериальной гипертензией и поражением кожи.

Изменения кожи наблюдаются примерно у трети больных и наиболее часто проявляются сетчатым ливедо, геморрагическими высыпаниями, язвами, подкожными узелками и гангреной мягких тканей пальцев нижних конечностей [V.Falanga et al., 1986]. Со стороны других органов описаны случаи перфорации стенки кишечника и поражения поджелудочной железы [W.Anderson et al., 1991].

При лабораторном обследовании у 40 — 90% больных имеет место лейкоцитоз с небольшой эозинофилией и умеренное ускорение СОЭ, иногда тромбоцитопения [D.Young et al.,1986; R.Cappiello et al.,1989]. При поражении почек наблюдаются микрогематурия и протеинурия, увеличение концентрации креатинина. Антитела к ДНК, криоглобулины и РФ обычно не обнаруживаются, но может отмечаться повышение концентрации ЦИК и гипокомплементемия.

Для подтверждения диагноза требуется проведение биопсии пораженного органа или тканей (кожа, мышцы, почки), позволяющей выявить кристаллы холестерина в мелких и средних артериях.

МИКСОМА

При предсердной миксоме иногда наблюдается развитие микроаневризм, напоминающих поражение сосудов при УП [K.Boussen et al.,1991]. В основе этого феномена лежит способность микроэмболов к пенетрации эндотелия, с последующим ростом и разрушением структур сосуда (внутренняя эластическая мембрана, средняя оболочка). Патологический процесс в сосудах не прекращается даже с удалением опухоли. Кроме того, у больных с миксомой имеет место широкий спектр иммунологических нарушений, напоминающих таковые при аутоиммунных заболеваниях человека.

ФИБРОМУСКУЛЯРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ

Фибромускулярная дисплазия — заболевание, встречающееся преимущественно у молодых женщин. Наиболее часто патологические изменения локализуются в местах отхождения почечных артерий от брюшной аорты. В некоторых случаях выявляются множественные участки дисплазии в виде стенозов, чередующиеся с микроаневризмами почечных артерий, что напоминает УП. Иногда наблюдается поражение других артерий, включая сосуды ЦНС и внутренних органов [G. Den Butter et al.,1988].

Болезнь обычно проявляется реноваскулярной артериальной гипертензией. Диагноз подтверждается с помощью ангиографии.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭРГОТИЗМ

Случаи этого заболевания были описаны еще в XVII веке. Их связывают с поступлением в организм человека грибка Claviceps purpurea или продуцируемого им токсина. В настоящее время заболевание встречается редко, в основном у больных, получающих лечение препаратами спорыньи по поводу мигрени [R.Magee,1991].

При хроническом эрготизме может встречаться стенотическое и окклюзионное поражение артерий головного мозга, сердца и конечностей, напоминающее таковое при УП, болезни Такаясу и ОТА. Развитие заболевания часто непосредственно не связано с приемом препаратов спорыньи. Применение цитостатиков или ГК для лечения неэффективно и даже способствует прогрессированию стенозов сосудов. Наиболее оправдано назначение антагонистов кальция и других вазодилататоров.

РАДИАЦИОННОЕ ПОРАЖЕНИЕ СОСУДОВ

Возможность развития поражения сосудов после воздействия радиации на организм человека была известна уже в конце XIX века [A.Gassman, 1899]. Изменения, как правило, затрагивают артерии среднего или крупного калибра. В участках, подвергшихся облучению, выявляются утолщение интимы, пристеночный тромбоз, стенозы и/или окклюзии сосудов. Встречается также образование аневризм и их разрывы [L.Fajardo & M.Berthong,1988]. Через 10 и более лет после воздействия ионизирующего облучения развивается прогрессирующий фиброз сосудистой стенки и периваскулярного пространства. Отмечено

раннее появление признаков атеросклеротического поражения сосудов.

У больных, получающих радиационную терапию, васкулопатию следует дифференцировать от поражения сосудов при опухолях. В отличие от последнего при васкулопатии изменения локализуются в средних и крупных артериях, а также отсутствуют другие проявления паранеопластического синдрома.

СЕРПОВИДНО-КЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ

Серповидно-клеточная анемия — заболевание, характеризующееся хронической гемолитической анемией, иногда сопровождающейся окклюзирующим поражением артерий различного калибра.

МУКОИДНАЯ ВАСКУЛОПАТИЯ

Мукоидная васкулопатия — редкая болезнь, в основе которой лежит отложение кислых мукополисахаридов в стенках артерий, вен и vasa nervorum. Заболевание было впервые описано в Индии в 1991 году S.Sandhyamani и получило название «мукоидная васкулопатия неизвестной этиологии». Оно встречается в молодом возрасте, преимущественно у мужчин.

В патологический процесс вовлекаются практически все кровеносные сосуды. При гистологическом исследовании выявляются диффузные депозиты кислых мукополисахаридов и гликозаминогликанов во внутренней и средней оболочке артерий с гиперплазией клеточных элементов сосудистой стенки. Эти процессы приводят к концентрическому утолщению интимы, средней оболочки артерий и сужению просвета сосуда. При этом не отмечается воспалительно-клеточной инфильтрации сосудистой стенки, разрушения коллагеновых и эластических волокон. Иногда наблюдается дистрофическая минерализация внутренней эластической мембраны с большим количеством отложений кислых мукополисахаридов. На ощупь артерии становятся плотными, напоминающими хрящ.

В венах также имеет место утолщение и уплотнение их стенки. Часто они макроскопически неотличимы от артерий и имеют сходные гистологические изменения. Наиболее характерные изменения встречаются в адвентиции, в области vasa nervorum. В области нервных пучков также обнаруживаются большие скопления кислых мукополисахаридов.

Причины и механизмы этого заболевания неизвестны. Сходные гистологические проявления наблюдаются при дегенеративных процессах, обусловленных недостаточным питанием.

БОЛЕЗНЬ АНДЕРСОНА — ФАБРИ

Болезнь Андерсона — Фабри (диффузная ангиокератома) — редкое наследственное заболевание. Впервые оно было описано в 1898 году хирургом W.Anderson и терапевтом J.Fabry. В основе болезни лежит наследственный Х-сцепленный рецессивный дефект обмена сфинголипидов. В результате снижения активности ферментов лизосомной α-галактозидазы или церамидтриоксозид-α-галактозидазы в эндотелии, перителии и гладкомышечных клетках сосудов накапливаются гликолипиды — церамидтригексозид и церамиддигалактозид. Эти процессы приводят к нарушению структуры и функции многих органов и систем, включая центральную и периферическую нервную систему, кожу, легкие, сердце, печень, почки и мышечную ткань.

По данным K.W.Radcliffe и B.A.Evans (1990), в популяции заболевание встречается с частотой 1 на 40 000 населения. Обычно оно дебютирует в возрасте 6 — 7 лет. На симметричных участках кожи нижних конечностей, в пояснично-крестцовой и околопупочной областях, на ягодицах появляются обильные высыпания (ангиокератомы) ярко-красного, синюшного или темно-бордового цвета, в некоторых случаях напоминающие таковые при геморрагическом васкулите. Однако в отличие от последнего они мягкие на ощупь, чуть выступают над уровнем кожи, бледнеют при надавливании и кровоточат при травме [М.М.Мендельсон и соавт.,1987; А.В.Густов и соавт.,1998]. На поверхности некоторых узелков имеются участки гиперкератоза. Характерно поражение нервной системы. Типичны приступы жгучих акропарестезий в пальцах рук и ног, временами по типу болевых «кризов», сопровождающиеся лихорадкой и ускорением СОЭ. Кроме того, встречаются атаксия, нистагм, демиелинизирующая и аксональная полинейропатия, менингиальные симптомы. Наблюдается также дистрофия роговицы, двусторонние аневризматические расширения малых вен конъюнктивы, параорбитальные отеки.

Тяжесть заболевания в основном определяется патологией со стороны внутренних органов, которая развивается на второмтретьем десятилетии жизни. Со стороны сердца отмечается развитие различных блокад, патологии клапанного аппарата, дилатационной кардиомиопатии с прогрессирующей сердечной не-

достаточностью. Нередко причиной смерти больных является инфаркт миокарда в молодом возрасте. Характерно поражение почек в виде липидурии и протеинурии. Прогрессирование изменений в почках часто приводят к хронической почечной недостаточности. У части больных в молодом возрасте (20 — 30 лет) развиваются инсульты с двигательными и речевыми нарушениями.

Диагноз заболевания основывается на характерных клинических проявлениях (ангиокератомы, акропарестезии, поражение внутренних органов), снижении активности α-галактозидазы в лейкоцитах и плазме крови, а также данных морфологического гистохимического исследования биоптатов кожи.

Литература

Густов А.В., Копишинская С.В., Удалова О.В. Болезнь Фабри // Неврологический журнал. — 1998. — N.6. — С.29 — 32.

Мендельсон М.М., Ливандовский Ю.А., Видершайн Г.Я. Диагностика болезни Фабри // Тер.арх. — 1987. — N.8. — С.137 — 141.

Раденска С.Г., Насонова В.А. Васкулиты и васкулопатии: общие признаки и характерные особенности // Тер.арх. — 1998. — N.11. — С.58 — 59.

Anderson W.R., Braverman T. Colon perforation due to cholesterol embolism // Hum.Pathol. — 1991. — Vol.22. — P.839–841.

Antonucci F., Pizzolitto S., Travaglini M. et al. Atheroembolic renal disease: clinicopathologic correlations // Adv.Exp.Med.Biol. — 1989. — Vol.252. — P.59 — 63.

Asada Y., Sumiyoshi A., Hayashi T. et al. Immunohistochemistry of the vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen // Thromb.Res. — 1985. — Vol.38. — P.469 — 479.

Ashkenazi S. Role of bacterial cytotoxins in hemolitic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura // Ann.Rev. Med. — 1993. — Vol.44. — P.11 — 18.

Bell W. Thrombotic thrombocytopenic purpura // JAMA. — 1992. — Vol. 256. — P. 91 — 93.

Bell W.R., Braine H.G., Ness P.M., Kickler T.S. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndrome — clinical experience in 108 patients // N.Engl.J.Med. — 1991. — Vol.325. — P.398 — 402.

Bhawan J. Angioendotheliomatosis proliferans systemisata: an angiotropic neoplasm of lymphoid origin // Semin.Diagn.Pathol. — 1987. — Vol.4. — P.18 — 27.

Boussen K., Moalla M., Blondeau P., Lie J.T. Embolisation of cardiac myxoma masquerading as polyarteritis nodosa // J.Rheumatol. — 1991. — Vol.18. — P.283 — 285.

Bukowski R.M. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a review // Prog.Hemost.Thromb. — 1982. — Vol.6. — P.287 — 337.

Cappiello R.A., Espinosa L.R., Adelman H. et al. Cholesterol embolism: a pseudovasculitic syndrome // Sem.Arthr.Rheum. — 1989. — Vol.18. — P.240 — 246.

Den Butter G., van Bockel J.H., Aarts J.C.N.M. Arterial fibrodysplasia: rapid progression complicated by rupture of a visceral aneurism into the gastrointestinal tract // J.Vasc.Surg. — 1988. — Vol.7. — P.449 — 453.

Fajardo L.H., Berthong M. Vascular lesions following radiation // Pathol.Ann. — 1988. — Vol.23. — P.297 — 300.

Falanga V., Fine M.J., Kapoor W. The cutaneous manifestations of cholesterol crystal embolization // Arch.Dermatol. — 1986. — Vol.122. — P.1194 — 1198.

Fine M.J., Kapoor W., Falanga V.

Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in the English literature // Angiology. — 1987. — Vol.38. — P.769—784.

Frangos J.A., Moake J.L., Nolasco L. et al. Cryosupernatant regulates accumulation of unusually large vWF multimers from endothelial cells // Amer.J.Physiol. — 1989. — Vol. 256. — P.1635 — 1644.

Gabriel S., Conn D., Phyliky R. et al. Vasculitis in hairy cell leukemia: review of literature and consideration of possible pathogenic mechanisms // J.Rheumatol. — 1986. — Vol.13. — P.1167 — 1172.

Gasser C., Gautier E., Steck A. et al. Hamolytischuramische syndrome: bilaterale nierenrindennekrosen bie akuten erworbenen hamolytischen anamien // Schweiz.Med.Wochenschr. — 1955. — Vol.85. — P.905 — 909.

Greer J.M., Longley S., Edwards N.L. et al. Vasculitis associated with malignancy: experience with 13 patients and literature review // Medicine. — 1988. — Vol.67. — P.222 — 230.

Gupta A.K., Lipa M., Haberman H.F. Proliferating angioendotheliomatosis: case with long survival and review of literature // Arch.Dermatol. — 1986. — Vol.122. — P.314 — 319.

Heyderman R.S., Fitzpatrick M.M., Barclay G.R. Hemolitic—uremic syndrome // Lancet. — 1994. — Vol.343. — P.1042.

Kois J.M., Sexton M., Lookingbill D.P. Cutaneous manifestations of multiplemyeloma // Arch.Dermatol. — 1991. — Vol.127. — P.69 — 74.

Laurence J., Mitra D., Steiner M., et al. Plasma from patients with idiopathic and human immunodeficiency virus—associated thrombotic thrombocytopenic purpura induces apoptosis in microvascular endothelial cells // Blood. — 1996. — Vol.87. — P.3245.

Lie J.T. Malignant angioendotheliomatosis (intravascular lymphomatosis) clinically simulating primary angiitis of the central nervous system // Arthr.Rheum. — 1992. — Vol.35. — P.831 — 834.

Lie J.T. Vasculitis simulators and vasculitis look—alikes // Curr.Opin.Rheumatol. — 1992. — Vol.4. — P.47 — 55.

Magee R. Saint Anthony's fire revisited: vascular problems associated with migraine medication // Med.J.Aust. — 1991. — Vol.154. — P.145 — 149.

Mahan J.D., McAllister C., Karmali M. Verocytotoxin—1 (VT—1) induction of apoptosis in human glomerular capillary endothelial cells (GCEC) in vitro is dependent on cytokines, cell confluence and cell cycle // J.Amer.Soc.Nephrol. — 1996. — Vol.7. — P.1161.

Mertz L.E., Conn D.L. Vasculitis associated with malignancy // Cur.Opin.Rheum. — 1992. — Vol.4. — P.39 — 46.

Mitra D., Faffe E.A., Weksler B. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolityc—uremic syndrome plasmas induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells // Blood. — 1997. — Vol.89. — P.1224 — 1234.

Moake J.L. Haemolytic—uraemic syndrome: basic science // Lancet. — 1994. — Vol.12. — P.393 — 397.

Moake J.L., McPherson P.D. Abnormalities of von Willebrand factor multimirs in thrombotic thrombocytopinic purpura and the hemolytic—uremic syndrome // Amer.J. Med. — 1989. — Vol.87. — P.3 — 15N.

Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease // Proc.N.Y.Pathol.Soc.—1924. — Vol.24. — P.21 — 24.

Neild G.H. Haemolytic—uraemic syndrome in practice // Lancet. — 1994. — Vol.12. — P.398 — 401.

Pfleger L., Tappeiner J. Zur Kenntnis der Systemisierten Eddotheliomatose der Cutanen Blutgefasse (Reticuloendotheliose?) // Hauterzt. — 1959. — Vol.10. — P.359 — 363.

Radcliffe K.W., Evans B.A. Anderson — Fabry disease (Angiokeratoma corporis diffusum universale) // Ginitourin.Med. — 1990. — Vol.66. — P.399 — 400.

Rock G.A., Sumak K.H., Buskard N.A. et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura // N.Engl.J. Med. — 1991. — Vol.325. — P.393 — 397.

Ruggenenti P., Remuzzi G. The pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura // Eur.J.Hematol. — 1996. — Vol.56. — P.191.

Sanchez—Guerrero J., Gutierrez—Urena S., Vidaller A. et al. Vasculitis as a paraneoplastic syndrome: report of 11 cases and review of literature // J.Rheumatol. — 1990. — Vol.17. — P.1458 — 1462.

Sandhyamani S. Mucoid vasculopathy of unknown etiology // Angiology. — 1991. — Vol.42. — P.48 — 51.

Saphner T., Tormey D.C., Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received aduvant therapy for breast cancer // J.Clin.Oncol. — 1991. — Vol.9. — P.286 — 294.

Seiden M.V., O'Donnell W.J., Weinblatt M., Licht J. Vasculitis with recurrent pulmonary hemorrhage in a long—term survivor after autologous bone marrow transplantation // Bone.Marrow.Transplant. — 1990. — Vol.6. — P.345 — 347.

Stone G.C., Wall B.A., Oppliger I.R. et al. A vasculopathy with deposition of lambda light chain crystals // Ann.Intern.Med. — 1989. — Vol.110. — P.275 — 278.

Sugihara K.,Sugihara T., Mohandas N., Hebbel R.P. Thrombospondin mediated adherence of CD36 — sickle reticulocytes to endothelial cells // Blood. — 1992. — Vol.80. — P.2634 — 2642.

Van der Kar N.C.A.J., Monnens L.A.H., Karmali M.A., van Hinsbergh V.W.M. Tumor necrosis factor and interleukin-1 induce expression of the verocytotoxin receptor globotriasylceramide on human endothelial cells: implication for the pathogenesis of the hemolytic uremic syndrome // Blood. — Vol. 1992. — P.80. — P.2755 — 2764.

Von Bonsdorff B., Groth H., Packalen T. On the presence of a high molecular crystalizable protein in blood serum in myeloma (abst.) // Folia.Haematol. — 1938. — Vol.59. — P.184 — 208.

Wick T.M., Moake J.L., Udden M.M., McIntire L.V. Unusually large von Willebrand factor multimers preferentially promote young sickle and non-sickle young erythrocyte adhesion to endothelial cells // Amer.J.Hematol. — 1993. — Vol.42. — P.284 — 292.

Е.Л. Насонов
А.А. Баранов
Н.П. Шилкина

ВАСКУЛИТЫ И ВАСКУЛОПАТИИ

Научное издание

Редактор
Т.Н. Спирина

Макет и
оформление
Т.А. Ключарёвой

ЛР № 10008 от 30.12.96.
Сдано в набор 21.07.99. Подписано в печать 22.10.99.
Формат 60x90/16. Бумага писчая. Гарнитура «QuantAntiqua».
Усл. п. л. 41,4 + вкл.1,2. Уч.-изд. л. 42,7 + вкл. 1,4.
Тираж 3500 экз. Заказ 853.
Издательство «Верхняя Волга»
Министерства Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых коммуникаций
150000, Ярославль, ул. Трефолева, 12

ОАО «Ярославский полиграфкомбинат»
150049, Ярославль, ул. Свободы, 97