

Н.В.Бунчук

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЖИЛЫХ (Избранные)

Издание третье, дополненное

УДК 616-053.9/-002.77

ББК 55.5

Б91

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Бунчук, Николай Васильевич.

Б91 Ревматические заболевания пожилых (Избранные) / Н.В.Бунчук. – 3-е изд., доп. – Москва : МЕДпресс-информ, 2020. – 392 с. : ил. ISBN 978-5-00030-755-7

Книга посвящена нескольким ревматическим болезням, возникающим почти исключительно в пожилом возрасте: ревматической полимиалгии и гигантоклеточному артерииту, болезни Форестье, болезням отложения кристаллов кальция и костной болезни Педжета. В третье издание добавлены две новые главы о ревматоидном артрите и спондилоартритах, начинающихся у пожилых. Внимание именно к этим заболеваниям привлекается потому, что сведения о них недостаточно полно изложены в отечественной литературе и распознавание их зачастую значительно запаздывает. Книга создавалась на основе личного опыта автора и анализа данных литературы. Она предназначена для ревматологов, терапевтов, геронтологов.

УДК 616-053.9/-002.77

ББК 55.5

ISBN 978-5-00030-755-7

© Бунчук Н.В., 2010, 2020

© Оформление, оригинал-макет.

Издательство «МЕДпресс-информ», 2010, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения	6
Предисловие	7
Глава 1. Гигантоклеточный артериит (болезнь Хортона)	9
Определение. Терминология. Классификационное положение	9
История описания	11
Распространенность	15
Клиническая картина	18
Диагностика	58
Дифференциальная диагностика	70
Лечение	78
Патологическая анатомия	95
Этиология и патогенез	102
Глава 2. Ревматическая полимиалгия	107
Определение. Терминология	107
История описания	108
Распространенность	110
Клиническая картина	111
Течение болезни	135
Диагностика	137
Дифференциальная диагностика	139
Лечение	146
Исходы	158
Патогенез и этиология	159
Взаимоотношения между РП и ГКА	161
Глава 3. Ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с мягким отеком (синдром РС₃МО)	167

Глава 4. Пирофосфатная артропатия (болезнь отложения кристаллов пирофосфата кальция дигидрата, псевдоподагра)	177
Общие сведения.	177
История изучения.	178
Два главных признака болезни – хондрокальциноз и кристаллы пирофосфата кальция дигидрата	181
Распространенность хондрокальциноза, ПА и связь с пожилым возрастом	187
Клинические проявления	188
Патогенез.	201
Диагностика	205
Лечение	208
Глава 5. Кристаллы основных фосфатов кальция и ревматические заболевания пожилых	211
Кальцификация околосуставных мягких тканей (сухожилий, сумок, энтезисов)	213
Хронические деструктивные артропатии плечевых и других суставов, вызываемые кристаллами основных фосфатов кальция.	216
Лечение	222
Роль кристаллов основных фосфатов кальция в генезе синовита при остеоартрозе	223
Глава 6. Диффузный идиопатический гиперостоз скелета (анкилозирующий гиперостоз позвоночника, болезнь Форестье)	225
Рентгенологическая картина	226
История изучения, эпидемиология, клиническая картина.	236
Лечение	253
Этиология и патогенез	254
Дифференциальная диагностика	257
Глава 7. Костная болезнь Педжета	259
Морфологическая картина	261
Этиология и патогенез	263
Клинические данные	267
Диагностика	272
Дифференциальная диагностика	277
Течение болезни и прогноз.	278

Лечение	281
Раннее выявление КБП	297
Глава 8. Особенности ревматоидного артрита, начинающегося в пожилом возрасте	299
Ранняя диагностика РА у пожилых	299
Дифференциальная диагностика РА у пожилых	307
Системные варианты РА у пожилых	309
Лечение	311
Глава 9. Спондилоартриты у пожилых	345
Поздний дебют СпА	345
Диагностика	355
Дифференциальная диагностика	360
Длительное бессимптомное течение СпА	361
Лечение	362
Литература	368

ПРЕДИСЛОВИЕ

У пожилых возможны любые заболевания, относящиеся к ревматическим. Но у пожилых, так же как и у детей, известны несколько ревматических болезней, которые не встречаются (или почти не встречаются) в другом возрасте, что заставляет предположить их прямую связь со старением. Эта связь установлена клинически и статистически, патогенетические же подробности, как правило, неизвестны. Именно таким болезням в основном посвящена эта книга. В ней рассказывается о гигантоклеточном артериите (болезни Хортона), ревматической полимиалгии, ремиттирующем серонегативном симметричном синовите, сопровождающемся мягким отеком, костной болезни Педжета, болезнях отложения кристаллов пирофосфата кальция и основных фосфатов кальция, а также об идиопатическом генерализованном гиперостозе скелета (болезни Форестье). Описываемые болезни имеют разную природу. В основе одних из них (гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия) лежит яркое воспаление, другие (например, болезнь Форестье и костная болезнь Педжета) вовсе не сопровождаются воспалением, а причиной третьих (болезни отложения кристаллов кальция) является дистрофия (эктопическая кальцификация соединительнотканых структур опорно-двигательного аппарата), сопровождающаяся или не сопровождающаяся воспалением.

На первый взгляд может показаться, что речь идет о редких болезнях. Но это верно только в отношении ревматической полимиалгии и гигантоклеточного артериита, заболеваемость которыми (несколько случаев в год на 10 000 жителей в возрасте 50 лет и старше) примерно сходна с заболеваемостью системной красной волчанкой. Болезни же отложения кальциевых кристаллов, болезнь Форестье и костная болезнь Педжета встречаются значительно чаще, их распространенность в отдельных странах Европы составляет у лиц пожилого возраста несколько процентов.

Это третье издание книги. Все ранее содержавшиеся в ней главы сохранены, но пересмотрены и при необходимости обновлены. Обновления главным образом относятся к гигантоклеточному артерииту и ревматической полимиалгии, к методам их визуализации и лечения, которые

существенно дополнились в последнее время. В книгу добавлены две новые главы о ревматоидном артрите и спондилоартритах, начинающихся у пожилых. Хотя клинические проявления и методы диагностики этих болезней в пожилом возрасте принципиально не различаются, их дифференциальная диагностика и особенно лечение определенно усложняются и, как нам кажется, заслуживают особого внимания.

1

ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ АРТЕРИИТ (БОЛЕЗНЬ ХОРТОНА)

Определение. Терминология. Классификационное положение

Гигантоклеточный артериит (ГКА) относится к системным васкулитам. Он развивается исключительно во второй половине жизни и имеет ряд клинических и морфологических особенностей. Нозологическая самостоятельность ГКА определяется по крайней мере тремя своеобразными чертами, две из которых являются клиническими, а одна – морфологической.

Первая и главная особенность ГКА – развитие заболевания только во второй половине жизни человека, не ранее 45 лет, а в преобладающем большинстве случаев позже, в пожилом и старческом возрасте. Вторая клиническая особенность – почти обязательное поражение височных артерий, что объясняет существование синонима ГКА – височный (темпоральный) артериит. И наконец, третья особенность заболевания (морфологическая) – наличие гигантских многоядерных клеток в составе воспалительных инфильтратов в стенках артерий. Именно эта особенность и определила наиболее распространенное (по крайней мере, в англоязычной литературе) название заболевания.

Существует и еще один термин, используемый в качестве синонима ГКА преимущественно во франкоязычной литературе, – болезнь Хортон (по имени автора, внесшего значительный вклад в описание заболевания).

Ни одно из приведенных названий заболевания не может считаться исчерпывающим. Наличие гигантских клеток не является привилегией ГКА. Они постоянно встречаются по крайней мере при двух других системных васкулитах: диссеминированном висцеральном гранулематозном ангиите и гранулематозном ангиите центральной нервной системы (ЦНС). Кроме того, гигантские клетки хотя и с меньшим постоянством, но все же довольно часто встречаются в пораженных сосудах и при других системных васкулитах: гранулематозе Вегенера (гранулематозе с полиангиитом), болезни Такаясу, узелковом полиартериите. Термин «височный артериит» не отражает системности поражения артериальной системы,

типичной для этого заболевания. Название «болезнь Хортона» кажется более приемлемым, но также вызывает возражения, поскольку В. Horton не был первооткрывателем этого заболевания, описал его не один, а в соавторстве с Т. Magath и G. Brown, и подметил не все типичные особенности болезни.

Таким образом, в настоящее время все известные названия рассматриваемого заболевания могут быть использованы только с оговорками и не являются идеальными. В этой книге автор предпочитает использовать термин «гигантоклеточный артериит», а в качестве синонима – «болезнь Хортона». Термин же «височный (темпоральный) артериит» применяется только для описания одной из локализаций заболевания – поражения височных артерий.

В классификации системных васкулитов ГКА включается начиная приблизительно с 1950-х годов и, хотя все они построены по морфологическому принципу, занимает в них разное положение. Это зависит от того, какой морфологический признак кладется в основу. В классификации G.G. Hunder и J. Lie (1985), где главным ранжиром служит тип и калибр пораженных сосудов, ГКА отнесен к разряду васкулитов с поражением больших и средних по размеру артерий (аорта, первичные и вторичные ее ветви) и имеет независимое положение. Позже (в 1989 г.) одним из авторов этой классификации (J. Lie) ГКА отнесен к группе ангиитов с поражением не только больших и средних, но и мелких сосудов, к подгруппе гранулематозных (гигантоклеточных) артериитов вместе с диссеминированным висцеральным гранулематозным ангиитом и гранулематозным ангиитом ЦНС. В классификации A. Fauci (Fauci A. et al., 1978) ГКА под названием «темпоральный артериит» включен в группу гигантоклеточных артериитов и объединен с болезнью Такаясу. Наконец, на международной согласительной конференции в 1994 г. была принята номенклатура системных васкулитов, в соответствии с которой ГКА (вместе с артериитом Такаясу) отнесен в разряд поражений сосудов крупного калибра (Jennette J. et al., 1994). Эта позиция ГКА сохранилась и в последующих пересмотрах данной номенклатуры (Jennette J.C. et al., 2013). В отечественной классификации ревматических заболеваний (1997) ГКА входит в группу «других некротизирующих васкулитов» вместе с гранулематозом Вегенера, артериитом Такаясу и другими гигантоклеточными артериитами.

Эти классификации учитывают только свойственные ГКА морфологические особенности, что, к сожалению, нивелирует индивидуальные клинические черты и игнорирует известные факторы этиологии и патогенеза. Объединение ГКА, скажем, с болезнью Такаясу не учитывает факта редкой встречаемости ГКА в тех регионах (Азия), где болезнь Такаясу наиболее распространена, не говоря уже о клинических и возрастных различиях. Морфологический критерий (гранулематоз, гигантские клетки) сводит вместе ГКА и гранулематоз Вегенера, но резко разводит эти заболевания

(также не говоря о клинике) частое, если не специфичное, обнаружение при гранулематозе Вегенера антинейтрофильных цитоплазматических антител, не выявляемых при ГКА.

С нашей точки зрения, классификации системных васкулитов, построенные по морфологическому принципу, не имеют существенного клинического значения. Любые перестановки ГКА в них не способствуют лучшему пониманию этого заболевания. Если же иметь в виду номенклатуру системных васкулитов, то ГКА должен занимать в ней отдельное и независимое положение, как это предлагается в последней Международной классификации болезней ВОЗ (11-й пересмотр, 2018 г.).

История описания

Приоритет в описании ГКА принадлежит известному английскому клиницисту Jonathan Hutchinson*. В 1889 г. он диагностировал у швейцара своего госпиталя в Лондоне темпоральный артериит. J.Hutchinson писал: «Предметом этого описания является пожилой мужчина, у которого подозревалась подагра. Меня попросили осмотреть его, так как больной отмечал «красные жилы» на голове, которые были настолько болезненными, что не позволяли носить шляпу. «Красные жилы» оказались при осмотре воспаленными и отечными височными артериями. Они хорошо прослеживались от височных областей почти до середины скальпа, где разделялись на несколько ветвей. Изменения были почти симметричными. В течение 1-й недели наблюдения пульс на височных артериях определялся, хотя и был ослаблен, а позже исчез. Затем краснота прошла и височные артерии стали напоминать плотные тяжи... Мы встретились в данном случае с несомненным артериитом, который распространялся вдоль пораженных сосудов, вызывая их отек и очень быстро привел к окклюзии».

Следующий случай темпорального артериита был, видимо, описан M.Schmidt только через 40 лет. Особенностью наблюдения было появление у больного ощущения шума в голове, слышимого при аускультации. Автор этой публикации предполагал развитие внутричерепной аневризмы, но на

* Сэр Jonathan Hutchinson (1828–1913) – английский хирург и патолог, ученик Дж. Педжета. Считается одним из самых разносторонних клиницистов XIX в. Практиковал и преподавал офтальмологию, венерологию, хирургию. Особый научный интерес имел к врожденному сифилису (по его словам, за свою практику видел более миллиона пациентов с этим заболеванием). Опубликовал более 1200 медицинских статей, среди которых много оригинальных наблюдений. Собрал настолько большую коллекцию клинических иллюстраций, что Королевский колледж терапевтов и хирургов не смог принять ее в дар из-за отсутствия достаточного места, позже ее приобрел У.Ослер для медицинской школы Johns Hopkins. Наиболее памятна так называемая триада Гетчинсона, характерная для врожденного сифилиса (изменения зубов, интерстициальный кератит и нейрогенная глухота). Случай височного артериита был опубликован в созданном J.Hutchinson журнале Archives of Surgery, London (*Diseases of the arteries. I. On a peculiar form of thrombotic arteritis of the aged which is sometimes productive of gangrene.* 1889;1:323).



Баярд Хортон

самом деле шум мог быть обусловлен стенозом сосуда.

Биопсия височных артерий в этих первых двух случаях не проводилась. Впервые о морфологических изменениях в биопсированных височных артериях сообщили В.Хортон*, Т.Магэти и Г.Браун из клиники Мейо в статьях, опубликованных в 1932–1937 гг. Им, вероятно, не было известно о предыдущих клинических описаниях височного артериита, так как они не цитировали их и считали, что первыми наблюдали таких больных. Все 7 наблюдавшихся пациентов были пожилого возраста. Клиническая картина характеризовалась ярко выраженным воспалением

височных артерий, болезненностью их при пальпации, узелковым утолщением и отсутствием пульса, головными болями. Кроме того, отмечались общая слабость, анорексия, похудание, анемия и небольшой лейкоцитоз. Гистологические изменения в височных артериях были однотипны у всех больных. Выявлялся артериит гранулематозного типа с наличием в составе гранулем многоядерных гигантских клеток, что послужило основанием для предложения называть данное заболевание «височным артериитом».

Первую пациентку Б.Хортон наблюдал в 1931 г. Это была 50-летняя женщина с типичными симптомами: головная боль, болезненность скальпа, лихорадка, снижение массы тела, повышение СОЭ. Уже при первом осмотре отмечались выбухание, отек и узелковое уплотнение височных артерий. Сначала предполагалось метастазирование опухоли неуточненной локализации. При биопсии височной артерии выявлен гранулематозный артериит. Культуральное исследование биоптата привело к обнаружению

* **Bayard Taylor Horton** (1869–1949) – американский врач. С его именем связаны многочисленные работы в области изучения головной боли. В.Хортон описал не только клиническую картину и морфологию височного артериита у серии больных (в соавторстве с Thomas Byrd Magath и George Elgie Brown: *An undescribed form of arteritis of the temporal vessels*. Mayo Clinic Proceedings, Rochester, Minnesota, 1932,7: P. 700–701; *Arteritis of the temporal vessels. A previously undescribed form*. Archives of Internal Medicine, Chicago, 1934,53: P. 400–409), но и другое заболевание, которое преимущественно в неврологической литературе называют болезнью, синдромом или невралгией Хортона. Это так называемая пучковая (кластерная) головная боль. Она не имеет отношения к ГКА. Это приступообразная, кратковременная, односторонняя боль в виске, области глаза и шее, сопровождающаяся вегетативными нарушениями на стороне боли (покраснение глаза, заложенность половины носа). Развивается преимущественно у мужчин среднего возраста. Характерны серии (кластеры) приступов в течение нескольких недель с последующими многомесячными или многолетними светлыми промежутками.

этих болезней. И хотя его концепция остается до сих пор недоказанной, но она несомненно способствовала более внимательному отношению к больным с внешне изолированной ревматической полимиалгией, более продуманному их лечению. Обзор литературы и собственные наблюдения В. Hamrin, опубликованные в 1972 г. в приложении к журналу *Acta Medica Scandinavica*, можно и сейчас рекомендовать как одно из самых интересных и содержательных клинических описаний ГКА и ревматической полимиалгии.

Вполне возможно, что ГКА существовал до появления первых описаний в медицинской литературе. Внешние проявления болезни (главным образом резко утолщенные височные артерии) определяются у персонажей картин известных художников средневековья. Предполагается, что один из персонажей египетского памятника искусства («слепой арфист», изображенный на каменной тумбе Pa-Aton-Em-Heb; 1350 г. до н.э.; рис. 1.1) ослеп в результате ГКА.

В отечественной литературе первое описание собственного наблюдения ГКА принадлежит сотрудникам кафедры неврологии 1-го Московского медицинского института З.Л. Лурье, М.А. Явчуновской и Б.И. Аравской (1957).

Количество наблюдений ГКА быстро накапливалось, и к 1954 г. T. Andersen собрал в литературе 248 случаев этого заболевания.

Уже в первые годы после получения синтетических глюкокортикостероидов (ГКС) они были с успехом применены у больных ГКА. К 1957 г. N. Birkhead и соавт. подвели первые итоги применения кортизона у 55 больных ГКА и показали, что слепота развивалась у этих больных существенно реже (у 20%), чем в период до применения ГКС (примерно у 50% больных).



Рис. 1.1. Слепой арфист.

В середине 1970-х годов были опубликованы данные R. Klein и соавт., свидетельствующие о нередком развитии у больных ГКА клинических и ангиографических признаков поражения аорты и крупных артериальных стволов, отходящих от нее к конечностям и головному мозгу, что расширило представления о клинической картине ГКА. В последующем постепенно накопились свидетельства в пользу возможности поражения при ГКА и мелких артерий, в том числе внутриорганных, что ранее считалось нетипичным для этого заболевания.

В последние 10 лет для диагностики некоторых локализаций ГКА стали с успехом применяться различные

Таблица 1.1 Заболеваемость ГКА по данным эпидемиологических исследований (ежегодная частота выявления новых случаев заболевания на 100 000 жителей в возрасте 50 лет и старше)

Место проведения исследования	Период проведения исследования (годы)	Заболеваемость ГКА
Европа		
Норвегия, графство Vest Agder	1992–1996	32,8
Шотландия, регион Lothian	1964–1977	4,2
Швеция, г. Гетеборг	1973–1975	16,8
	1976–1986	18,6
	1976–1995	22,2
Дания, графство Ribe	1982–1985	22,3
Франция, департамент Loire-Atlantique	1970–1979	9,4
Италия, регион Emilia	1980–1982	6,9
Испания, регион Lugo	1981–1998	10,24
США		
штат Миннесота, графство Olmstead	1965–1969	14,6
	1970–1974	19,8
	1975–1979	21,7
	1980–1984	25,5
	1985–1991	19,1
	2000–2009	19,8
штат Теннесси, г. Мемфис и графство Shelby	1971–1980	1,6
Северная Африка		
Израиль, Иерусалим	1960–1978	0,49
	1980–1991	10,2
Австралия	1992–2011	3,2
Япония	1997	1,47

в возрасте 50 лет и старше, что в 20 раз превышало заболеваемость ГКА (0,49) за период 1960–1978 гг.

Можно полагать, что наиболее полные и точные данные в отношении долгосрочной динамики заболеваемости ГКА содержатся в периодически публикуемых результатах мониторинга, который проводится начиная с 1950 г. у жителей одной и той же местности в США (графство Olmsted, штат Миннесота), примечательной тем, что там расположена клиника Мейо (Huston K.A. et al., 1978). Последний анализ этих данных, опубликованный А.К.Chandran и соавт. в 2015 г., позволил установить, что в течение 59 лет (с 1950-го по 2009 г.) было выявлено 248 новых случаев ГКА (у преобладающего большинства больных диагноз был подтвержден результатом биопсии височной артерии). Средняя заболеваемость в расчете на 100 000 жителей США (с белым цветом кожи) в возрасте 50 лет и старше варьировала за этот

период наблюдения от 5,0 до 22,9. У женщин она была достоверно выше (примерно в 3 раза), чем у мужчин, и значимо увеличивалась по мере нарастания возраста, достигая максимума в возрасте 80 лет и старше (73,9; данные за 2000–2009 гг.). Самый интересный вывод из этого эпидемиологического исследования состоял в том, что наблюдалось регулярное (примерно через каждые 7–10 лет) двукратное возрастание ежегодной заболеваемости ГКА, длившееся каждый раз около 3 лет. Это наблюдение, по мнению авторов, заставляет обсуждать значение инфекционных факторов в происхождении ГКА, так как цикличность заболеваемости свойственна в первую очередь инфекционным болезням. Данные о цикличности заболеваемости ГКА не были, однако, подтверждены результатами 20-летнего исследования в Швеции.

Имеются данные о расовых различиях в частоте возникновения болезни Хортона. Так, установлено, что заболеваемость ГКА у белокожих жителей графства Shelby (США, штат Теннесси) примерно в 6 раз выше, чем у чернокожих. В другом исследовании, также проведенном на юге США, подобных различий не найдено. Показано, что частота ГКА в Израиле была ниже у евреев-сефардов (выходцев из Средиземноморья), чем у евреев-ашкенази (выходцев из стран Европы). Различия объясняются, вероятно, не столько цветом кожи, а генетическими, в частности иммуногенетическими, особенностями. В Италии, например, отмечено, что относительно небольшая заболеваемость ГКА ассоциируется с низкой частотой у жителей этой страны HLA-DR4 (14%). В странах, где заболеваемость ГКА выше, этот антиген гистосовместимости выявляется с большей частотой (25–28%) как в общей

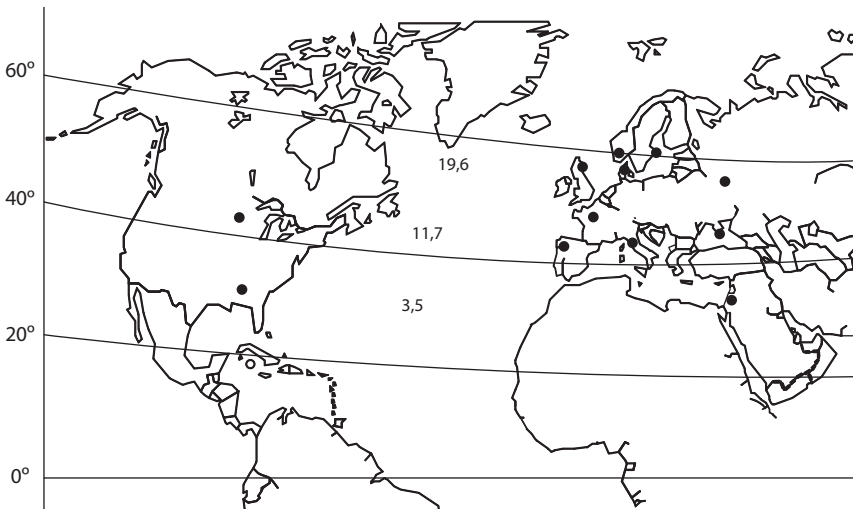


Рис. 1.2. Распространенность ГКА по данным эпидемиологических исследований. Объяснения в тексте.

популяции, так и у больных ГКА. Известно, что у чернокожих жителей США частота данного антигена ниже (10–14%), чем у белокожих (25–28%).

Существующие сведения позволяют предположить, что ГКА заболевают чаще, чем любыми другими системными васкулитами. По данным ряда многолетних эпидемиологических исследований, проведенных в нескольких регионах Европы (Англия, Испания, Скандинавия), средняя ежегодная заболеваемость первичными системными васкулитами (кроме ГКА) составляет примерно 20 случаев на 1 млн взрослых жителей. В частности, заболеваемость гранулематозом Вегенера составляет 5–10, микроскопическим полиангиитом 6–8, а синдромом Черджа–Строс – 1–3 на 1 млн жителей (Scott D., Watts R., 2000), что примерно в 2,5 раза ниже, чем заболеваемость ГКА. Косвенным образом это подтверждается данными, содержащимися в исследовании, которое посвящено изучению диагностических критериев различных системных васкулитов. Оно было проведено по инициативе Американской коллегии ревматологов (ACR) в 1982–1987 гг. Хотя это исследование не являлось эпидемиологическим, но у выявленных различными центрами в США, Канаде и Мексике 807 больных васкулитами чаще всего устанавливался диагноз ГКА (214 больных). Несколько приближалось к нему лишь число больных узелковым полиартериитом (118 больных) и гиперсенситивными васкулитами (93 больных), а количество больных с другими формами васкулитов было заметно меньшим.

При сравнении распространенности ГКА с другими воспалительными ревматическими заболеваниями целесообразно обратиться к результатам эпидемиологических исследований, проведенных (правда, в разные годы) в одном регионе – штате Миннесота, США. Заболеваемость ГКА (в расчете на 100 000 жителей всех возрастов в год) составляла 2,4 и была близка к заболеваемости системной красной волчанкой (1,8), уступая примерно в 3 раза анкилозирующему спондилиту (6,6) и почти в 30 раз ревматоидному артриту (РА) (67 случаев в год на 100 000 жителей в возрасте старше 15 лет).

Клиническая картина

ГКА является системным васкулитом, точнее, артериитом, так как вены и сосуды микроциркуляции при этом заболевании не поражаются. Системность патологического процесса приводит к возникновению разнообразных клинических проявлений и их комбинаций, т.е. создает «разноликость» клинической картины.

Одно из главных отличий ГКА от других системных васкулитов заключается в необъяснимо частой подверженности воспалению височных и глазных артерий, а также в развитии своеобразных по локализации полимиалгий. Триада соответствующих синдромов (темпоральный артериит, нарушения зрения и ревматическая полимиалгия), отмечающаяся к тому же исключительно у лиц пожилого возраста, определяет клиническую

специфику болезни Хортона. В отличие от большинства других системных васкулитов для ГКА нетипичны признаки поражения внутренних органов, так как мелкие (в том числе и внутриорганные) артерии вовлекаются в патологический процесс не столь закономерно, как при узелковом полиартериите или гранулематозе Вегенера.

Большой ГКА может обратиться к врачу не только с выраженной головной болью или с преимущественно офтальмологическими проблемами (внезапная слепота). Известны случаи, когда на первый план выходят бездвигивающие полимиалгии или стойкая лихорадка в сочетании со значительно повышенной СОЭ и похуданием, что рождает подозрение на скрыто протекающую опухоль или инфекцию. Возможны и другие варианты начала заболевания, когда ГКА напоминает болезнь Такаюсу, болезнь Бюргера или узелковый полиартериит. Варианты ГКА классифицируются и подробно разбираются в специальном разделе.

В таблице 1.2 приведены сравнительные данные о частоте и специфичности отдельных проявлений ГКА, полученные в ходе сопоставления их с другими системными васкулитами. Частота встречаемости отдельных клинико-лабораторных симптомов при ГКА не совпадает с их специфичностью, т.е. степенью уникальности, характерности именно для этого заболевания

Таблица 1.2 Частота и специфичность некоторых проявлений ГКА (Hunder G.G. et al., 1990)

Наиболее часто встречающиеся проявления ГКА (в скобках указана специфичность в %)		Наиболее специфичные проявления ГКА (в скобках указана частота в %)	
1. Возраст начала болезни 50 лет и старше	98,6 (63,8)	1. Перемежающаяся «хромота» языка	99,8 (2,8)
2. СОЭ >50 мм/ч	86,5 (47,7)	2. Односторонняя слепота	99,7 (3,3)
3. «Новая» головная боль	64,5 (81,9)	3. Болезненность височных артерий	99,4 (22,2)
4. Различные локальные изменения височных артерий (болезненность и/или снижение пульсации)	57,3 (96,8)	4. Узелки в скальпе	99,5 (13,7)
5. Ревматическая полимиалгия	52,9 (79,3)	5. Двусторонняя слепота	99,1 (2,3)
6. Болезненность или узелки скальпа	43,9 (97,4)	6. Перемежающаяся «хромота» при глотании	99,0 (4,2)
7. Перемежающаяся «хромота» языка, и/или жевательных мышц, и/или мышц глотки	40,6 (97,6)	7. Частичная односторонняя потеря зрения	99,0 (4,2)
8. Перемежающаяся «хромота» при жевании	38,5 (97,9)	8. Ишемический неврит зрительного нерва	98,4 (7,5)
9. Снижение пульсации височных артерий	35,2 (97,9)	9. Перемежающаяся «хромота» при жевании	97,9 (38,5)
10. Нарушения зрения	27,6 (88,8)	10. Снижение пульсации височных артерий	97,9 (35,2)

по сравнению с другими, сходно протекающими. Патогномоничные, «ключевые» симптомы наблюдаются при ГКА реже неспецифичных.

Из таблицы 1.2 видно, что такие наиболее специфичные для ГКА симптомы, как «новая» головная боль, различные локальные изменения височных артерий, ревматическая полимиалгия, перемежающаяся «хромота» при жевании, нарушения зрения встречаются далеко не постоянно – соответственно у 64,5; 57,3; 52,9; 38,5 и 27,6% больных. С другой стороны, считающиеся типичными и часто отмечающиеся при ГКА признаки, такие как пожилой возраст начала болезни, значительно увеличенная СОЭ (соответственно у 63,8 и 47,7% пациентов), по сравнению с другими системными васкулитами не столь уж специфичны.

Возраст в начале болезни. Пол

Считается правилом, почти не имеющим исключений, что ГКА не начинается ранее 45 лет. В известных диагностических критериях болезни возрастные ограничения всегда включаются в качестве одного из обязательных признаков, причем нижний предел составляет обычно 50 или 55 лет. По данным эпидемиологических исследований, в возрасте до 50 лет ГКА начинается крайне редко. Описания же типичного ГКА в возрасте до 45 лет в литературе, известной автору, нет. Имеются, однако, примеры развития других гигантоклеточных васкулитов (гранулематозный диссеминированный висцеральный ангиит, гранулематозный ангиит ЦНС) в молодом, среднем возрасте и даже у детей. Но эти васкулиты не имеют характерных клинических свойств, присущих ГКА, хотя иногда с ним ошибочно смешиваются.

С увеличением возраста частота ГКА нарастает (табл. 1.3). До 60 лет частота ГКА составляет (по отношению ко всем случаям заболевания) не более 21%, до 70 лет – около 51%, а до 80 лет – 92%. Таким образом, пик начала ГКА приходится на возраст 70–80 лет. После 80 лет частота ГКА несколько снижается, что, вероятно, связано с относительно небольшой (в процентном отношении) долей лиц этого возраста в обследованных популяциях.

Таблица 1.3 Возраст начала ГКА (данные эпидемиологических исследований) (проценты)

Возраст, годы	Авторы исследований		
	G.Hunder et al. (1990)	C.Salvarani et al. (1991)	B.Bengtsson, B.Malmvall (1981)
45–59	8,9	20,9	9,5
60–69	38,3	32,6	31,7
70–79	44,4	37,2	42,1
80 и более	7,9	9,3	16,7

Женщины болеют ГКА чаще мужчин. По данным эпидемиологических исследований, соотношение мужчины : женщины составляет от 1:1,9 до 1:3.

Клинические симптомы, обусловленные поражением височных артерий и других ветвей наружных сонных артерий

Височные и другие ветви наружных сонных артерий с клинической точки зрения являются наиболее частыми и одновременно наиболее специфичными для ГКА регионами поражения артериального русла. Распознавание симптомов, соответствующих этим артериям, можно считать основным ключом к диагностике заболевания.

Наружная сонная артерия отходит от общей сонной на уровне верхнего края щитовидного хряща или тела подъязычной кости. Ветви ее не проникают в полость черепа. Клинические проявления ГКА чаще обусловлены поражением поверхностной височной (a. temporalis superficialis), верхнечелюстной (a. maxillaris), язычной (a. lingualis) и восходящей глоточной артерий (a. pharyngea ascendens). Другими ветвями наружной сонной артерии являются верхняя артерия щитовидной железы (a. thyroidea superior), затылочная артерия (a. occipitalis), лицевая артерия (a. facialis), задняя ушная артерия (a. auricularis posterior) и грудино-ключично-сосцевидная артерия (a. sternocleidomastoidea).

Височная артерия (рис. 1.3) начинается у шейки суставного отростка нижней челюсти. Ствол артерии проходит в толще околоушной железы, далее – между наружным слуховым проходом и суставной головкой нижней челюсти и затем располагается под кожей на фасции височной мышцы, где легко может быть пропальпирован. Несколько выше артерия разделяется на две ветви: лобную (ramus frontalis) и теменную (ramus parietalis). Они, в свою очередь, разветвляются в области темени и виска, анастомозируя с аналогичными ветвями противоположной стороны и с ветвями затылочных артерий. Височные артерии кровоснабжают преимущественно кожу черепа и его апоневроз. Отдельные их веточки принимают участие в кровоснабжении околоушных желез, мимических мышц, ушных раковин, височных и орбитальных мышц. Одна из веточек височной артерии, направляясь к наружному углу глаза, анастомозирует с надблоковой артерией (a. supratrochlearis) – конечной ветвью глазной артерии (система внутренней сонной артерии).

Височный (темпоральный) артериит

Клинические симптомы поражения височных артерий – самые частые из всех сосудистых симптомов ГКА. По секционным данным, артериит височных артерий выявляется при ГКА в 90–100%.

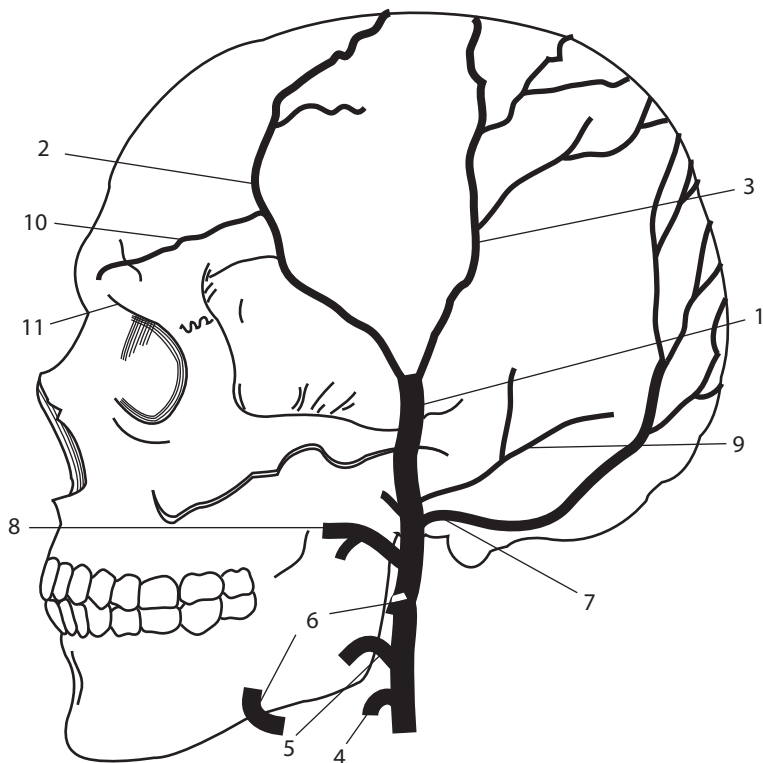


Рис. 1.3. Анатомия наружной сонной и височной артерий (схема): 1 – поверхностная височная артерия; 2 – лобная ветвь височной артерии; 3 – теменная ветвь височной артерии; 4 – верхняя артерия щитовидной железы; 5 – язычная артерия; 6 – лицевая артерия; 7 – затылочная артерия; 8 – верхнечелюстная артерия; 9 – задняя ушная артерия; 10 – конечная ветвь височной артерии, анастомозирующая с надблоковой артерией (11).

Жалобы и объективные изменения, свойственные темпоральному артерииту, представлены в таблице 1.4. Данные заимствованы у авторов, располагающих наибольшим числом наблюдений.

Различия в приведенных показателях обусловлены разной степенью внимания авторов к выявлению отдельных признаков. Наиболее обстоятельными могут считаться данные G.Hunder и соавт. (1990).

Головная боль – основная жалоба больных с темпоральным артериитом. Она оценивается больными как «новая», ранее неизвестная. Ее особенностями являются постоянный, изнуряющий характер, болезненность при дотрагивании до кожи головы (в местах болей), усиление при давлении подушки, что нередко нарушает сон. Головная боль при темпоральном артериите чаще всего развивается остро, в один день, может быстро

Таблица 1.4 Характер и частота жалоб (в процентах) и клинических симптомов, наблюдающихся у больных височным артериитом

Жалобы, симптомы	Авторы			
	B.W.Goodman (1979), n=729	J.Vilaseca et al. (1987), n=103	A.Dutoit et al. (1988), n=100	G.Hunder et al. (1990), n=214
Головная боль	60 (36–100)	61,2	80	64,5
Болезненность височных артерий при пальпации	55 (28–91)	61,2	80	пр. – 23,1 л. – 21,3
Снижение пульсации височных артерий или отсутствие пульса	51 (23–72)	не ук.	не ук.	пр. – 35,2 л. – 28,7
Болезненность скальпа при пальпации	57 (28–97)	не ук.	40	40,6
Узелки в скальпе	35 (8–48)	не ук.	не ук.	13,7
Суммарная частота различных объективных изменений	не ук.	57,3	не ук.	57,3

Примечания: n – число наблюдений; в скобках указаны крайние значения частоты признаков по данным отдельных авторов; пр. – правая, л. – левая височные артерии; не ук. – данные не указаны.

нарастать, принимая нестерпимый характер, но чаще ее выраженность умеренная. Очень характерна локализация. Боль почти всегда захватывает височные области, нередко распространяется также на лоб и темя, что соответствует разветвлениям височных артерий. Боль чаще двусторонняя, но может быть и односторонней, более выраженной с одной стороны. Она нередко усиливается при жевании, широко открывании рта, так как при этом напрягаются височные мышцы, кровоснабжающиеся темпоральными артериями. Головные боли при ГКА могут распространяться на затылочную область, захватывая таким образом весь череп. Это бывает при вовлечении в патологический процесс затылочных артерий. Затылочные артерии могут быть в редких случаях ГКА поражены изолированно или преимущественно (см. ниже), у таких больных отмечаются только (или преимущественно) затылочные боли.

Одновременно больные могут отмечать набухание, отечность височных артерий, особенно ее лобных (более заметных) ветвей. Реже отмечается гипертермия и еще реже – гиперемия кожи над височными артериями. Возможно появление болезненных узелковых утолщений в области скальпа, которые действительно выявляются при пальпации. Очень редко васкулит сопровождается некрозом окружающих тканей, в том числе и кожи (см. рис. 1.4, *цв. вкл.*).

Для темпорального артериита характерны пальпаторные изменения височных артерий: болезненность и ослабление пульсации. Болезненны обычно весь ствол височной артерии и ее ветви, но может отмечаться и

Патологическая анатомия

Считается, что продолжительность жизни больных ГКА, по сравнению с популяцией людей того же возраста, не укорочена. Лишь E.Graham и соавт. (1981) отметили снижение продолжительности жизни у женщин, больных ГКА; но эти авторы наблюдали особо тяжелых больных, находившихся в неврологическом и офтальмологическом отделениях клиники.

Структура смертности при ГКА формально также не отличается от популяционной (для соответствующего возраста). На 1-м месте среди причин смерти находятся сердечно-сосудистые заболевания, они составляют 57% (43 из 76 случаев, по суммарным данным нескольких авторов), на 2-м (17%) – опухоли, далее следуют другие самые разнообразные причины. Следует, однако, указать на затруднения, которые могут возникать в определении непосредственной причины смерти при ГКА из-за нередкого наличия нескольких «конкурирующих» заболеваний, в частности обнаружения в одном сосуде (церебральном, коронарном или аорте) как воспалительных, так и атеросклеротических изменений. Тем не менее случаи, в которых именно артериит был непосредственной причиной смерти больных ГКА, хорошо известны (инсульт, инфаркт миокарда, разрыв аневризмы арты и др.), хотя относительно малочисленны.

Макроскопическая картина

Макроскопические изменения при ГКА выявляются прежде всего в аорте и крупных артериальных сосудах. Изменения внутренних органов для этой болезни нехарактерны.

В аорте наблюдаются диффузное утолщение и «изящная» складчатость интимы, иногда продольная, иногда поперечная, в выраженных случаях напоминающая бриллианты. Изменения часто заплатообразны. Они более выражены в проксимальных отделах, но могут наблюдаться и по всей длине аорты. Патологический процесс при ГКА может вызывать как истончение стенок сосудов с формированием аневризм, так и сужение просвета вследствие пролиферации интимы. Истончение стенок с дилатацией аорты G.Östberg (1973) наблюдала в 4 из 9 секционных случаев (истинная аневризма отмечена только в одном из них), а сужение устья аорты (умеренно выраженное) – в 2 случаях. В крупных артериях, отходящих от аорты, также определяются участки утолщения интимы, достигающие в длину 10–20 см и приводящие к сужению просвета сосудов. В местах стеноза могут быть найдены тромбы.

Атеросклеротические изменения артериальных сосудов находят практически во всех случаях (особенно в аорте), но они чаще умеренно выражены.

Микроскопические изменения

Распределение патологических изменений в артериальном русле

Морфологические изменения при ГКА наиболее постоянно обнаруживаются в аорте и магистральных артериях, отходящих от нее (табл. 1.5). В целом имеется отчетливая тенденция к более частому поражению артерий, имеющих наибольший калибр.

Этому правилу по неясным причинам не подчиняются височная, глазная артерии, и особенно небольшие по диаметру задние цилиарные артерии и центральная артерия сетчатки. Частота их поражения при ГКА значительная. По мнению I.M.Wilkinson и R.W.Russel (1972), основное

Таблица 1.5 Частота обнаружения ГКА в аорте и ее ветвях. Обзорные секционные данные G.M.Greenе и соавт. (1986) с добавлением наблюдений других авторов

Локализация патологического процесса	Число секций	Средний показатель, %	Минимальная и максимальная частота, %
Дуга аорты	40	78	67–100
Грудная аорта	31	87	67–100
Брюшная аорта	31	84	67–100
Аорта на всем протяжении*	9	33	–
Плечеголовной ствол	31	62	0–83
Подключичные артерии	39	56	0–86
Подвздошные артерии	33	36	0–58
Сонные артерии	37	70	0–100
Вертебральные артерии**	12	100	–
Подмышечные артерии***	22	68	–
Бедренные артерии***	25	64	–
Коронарные артерии	32	47	27–100
Абдоминальные артерии***	20	40	–
Почечные артерии***	95	35	–
Височные артерии***	20	95	–
Артерии основания черепа****	21	43	20–84
Глазные артерии**	12	76	–
Задние цилиарные артерии**	12	75	–
Центральные артерии сетчатки (проксимальная часть)**	12	60	–
Мелкие внутричерепные артерии**	12	10	–

Примечания:

* По G.Östberg (1973).

** По I.M.Wilkinson и R.W.Russel (1972).

*** По G.M.Greenе и соавт. (1986).

**** По I.M.Wilkinson и R.W.Russel (1972), с добавлением данных J.Säve-Söderbergh и соавт. (1986).

значение в распределении патологических изменений при ГКА имеет не калибр артерии, а количество эластина в составе ее стенок. Этими авторами показано, что во внутричерепной части вертебральной артерии, где количество эластина заметно меньше, чем во внечерепном отделе, воспалительные изменения при болезни Хортона практически отсутствуют. Они описали отчетливую границу воспалительных изменений, не поднимающуюся более чем на 0,5 см над местом перфорации вертебральными артериями твердой мозговой оболочки. Аналогичные взаимоотношения между содержанием эластина и локализацией патологических изменений были продемонстрированы в отношении центральной артерии сетчатки, а также внутренней сонной артерии. В дистальных отделах (внутри зрительного нерва и внутри глаза), отличающихся относительно небольшим содержанием эластина, центральная артерия сетчатки поражается редко. Вне зрительного нерва, в проксимальном сегменте этой артерии, изменения находят более чем в половине случаев. Это исследование считается классическим, его принято приводить как одно из доказательств особой роли эластина в патогенезе ГКА и как объяснение редкости поражения мелких сосудов при этом заболевании. Но в последние годы накопились наблюдения, свидетельствующие об отсутствии «запрета» на поражение при ГКА как внутричерепной части вертебральных артерий, так и других мелких, в том числе внутриорганных артерий. J.Säve-Söderbergh и соавт. (1986) выявили артериит во внутричерепных сегментах мозговых сосудов в 6 из 9 секционных случаев. Внутриорганные артерии, действительно, при ГКА поражаются редко. Тем не менее известны как клинические примеры, подтвержденные при биопсии или исследовании операционного материала, так и секционные случаи артериита этой локализации. Опубликованы случаи, описывающие поражение интравенальных, легочных, печеночных артерий, сосудов яичников и матки, молочных желез, мелких церебральных артерий. Исследования скелетных мышц (биопсии подвергались скелетные мышцы в области плечевого и тазового пояса) поражения артерий не выявили.

Воспалительные изменения вен и сосудов микроциркуляции для ГКА не считаются характерными.

Типы гистологических изменений

При микроскопическом исследовании височных (и других) артерий у больных ГКА выделяют 3 основных типа гистологических изменений.

Гранулематозный артериит с частым наличием гигантских многоядерных клеток

Это так называемый классический тип гистологических изменений. Он характеризуется преимущественным поражением средней оболочки

артерии (хотя воспалительный инфильтрат распространяется на все слои стенки артерии) и наличием клеточных инфильтратов, состоящих главным образом из мононуклеарных клеток (лимфоциты, макрофаги, плазматические клетки), которые образуют очаговые скопления – гранулемы (см. рис. 1.10 и 1.11, *цв. вкл.*). Гигантские многоядерные клетки находят не всегда, примерно в 50–75% биопсий височной артерии. Интенсивность и распространенность клеточных инфильтратов, как и число многоядерных клеток, значительно варьируют, возможно как умеренное скопление воспалительных клеток только в адвентиции, так и панартериит. Гигантские многоядерные клетки электронно-микроскопически представляют собой макрофаги, содержащие везикулы различных размеров, заполненные гомогенным материалом. Они чаще локализируются в среднем (мышечном) слое артерии и располагаются вблизи внутренней эластической мембраны. Отмечается некроз гладкомышечных клеток, характерна деструкция и фрагментация внутренней эластической мембраны (см. рис. 1.12, *цв. вкл.*). Фибриноидный некроз для ГКА нетипичен. Часто отмечается утолщение (см. рис. 1.13, *цв. вкл.*) и фиброз интимы, наличие клеточных инфильтратов в ней. Считается, что гиперплазия интимы – это скорее вторичный, репаративный процесс, ответ на изменения в средней оболочке артерии, следствие переключения гладкомышечных клеток с сократительной функции на секреторную (трансформация в фибробластоподобные клетки) и их передвижения в сторону субинтимы. Полагают, что существенную роль в этой трансформации играют тромбозитарный фактор роста (PDGF) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), синтезирующиеся в больших количествах многоядерными клетками и макрофагами. Именно гиперплазия интимы является главной причиной ишемических последствий ГКА. Пристеночный тромбоз при ГКА отмечается редко.

Негранулематозный мононуклеарный панартериит

В этих случаях не находят гигантских многоядерных клеток, клеточный инфильтрат представлен как мононуклеарными клетками, так и нейтрофилами, хотя первые преобладают. Фибриноидный некроз и в этих случаях, как правило, отсутствует. Артерия выглядит значительно утолщенной, отмечается выраженная пролиферация фибробластов. Подобные изменения выявляют примерно в половине биопсий височной артерии.

«Последствия» артериита

Эти изменения характеризуются фиброзом интимы и средней оболочки височной артерии с замещением соединительной тканью поврежденных участков этих слоев и прерывистостью внутренней эластической мембраны. Могут встречаться отдельные небольшие по размеру фокусы лимфоцитов и гистиоцитов. Этот тип гистологической картины наблюдается

у больных, которым в течение длительного времени проводилось лечение ГКС. Его бывает нелегко отличить от возрастных или атеросклеротических изменений.

Известно, что воспалительные морфологические изменения в височной (и других) артериях при ГКА могут локализоваться не на всем протяжении сосуда (так называемый skip-феномен, феномен пропуска). В одной из специальных работ, посвященных этой проблеме, данный феномен отмечен у 28% больных. Известно исследование, в котором на протяжении 3 см биопсированной височной артерии воспалительные изменения занимали лишь 25% ее длины. Поэтому рекомендуется получать и просматривать большое число срезов биоптатов.

Существует мнение о целесообразности одновременного проведения биопсии обеих височных артерий. Однако проверочные данные показали, что это лишь незначительно увеличивает диагностическую ценность (на 12,7%, по данным G.S.Vreuer и соавт., 2009).

При ГКА возможен гистологический вариант с васкулитом коллатеральных сосудов, окружающих невоспаленную височную артерию. Этот вариант встречается не только при темпоральном артериите, но и при других системных васкулитах.

Следует подчеркнуть, что такие изменения височных артерий, как утолщение интимы, фрагментация и расщепление внутренней эластической мембраны и даже очаговое воспаление адвентиции нередко отмечаются в пожилом возрасте без какой-либо связи с ГКА. Неярко выраженное очаговое воспаление височной артерии может быть реакцией на субинтимально расположенную атеросклеротическую бляшку. Атеросклеротические изменения вообще нередко отмечаются в височных артериях. Поэтому при отсутствии диффузных воспалительных инфильтратов однозначная интерпретация изменений в биопсированной височной артерии у пожилого пациента сложна.

Морфологические изменения аорты и крупных артерий при ГКА аналогичны тем, которые выявляются в биоптатах височных артерий. Отмечаются некрозы средней оболочки различной степени выраженности, сопровождающиеся изменениями эластических волокон (некроз, утолщение, потеря нормальной структуры) и деструкцией ядер гладкомышечных клеток. В зоне некрозов располагаются скопления лимфоцитов и макрофагов, а также многоядерные гигантские клетки. Постоянно наблюдается утолщение интимы, в одних случаях – генерализованное, сопровождающееся фиброзом, в других – более локальное, подушкообразное, значительно суживающее просвет сосуда. Отложения фибрина не характерны. Отмечается также небольшой фиброз адвентиции, *vasa vasorum* обычно не изменены.

Иммунохимический анализ состава клеточных инфильтратов в пораженных височных артериях при ГКА показал, что отмечаемые изменения

лишены специфических особенностей и характерны для любых гранулематозных реакций. В составе клеточного инфильтрата при болезни Хортона преобладают макрофаги, имеющие HLA-DR-рецепторы, и Т-лимфоциты, преимущественно CD4⁺, т.е. хелперы-индукторы (но не CD8⁺, т.е. супрессорно-цитотоксические Т-лимфоциты, количество которых снижено в крови больных ГКА). По данным H. Shiiki и соавт. (1989), клеточные гранулемы в центре представлены ОКТМ1⁺-, LeuM3⁺-, HLA-DR⁺-макрофагами и эпителиоидными макрофагами, а на периферии преобладают ОКТ8⁺-, HLA-DR⁺-клетки, т.е. супрессорно-цитотоксические лимфоциты. Постоянно присутствуют также антигенпредставляющие ретикулярные ветвящиеся клетки. К-клетки и В-лимфоциты встречаются непостоянно и в небольшом количестве. Гранулемы при ГКА возникают, по мнению M. S. Cid и соавт. (1989), как и при любых других гранулематозных реакциях, в результате взаимодействия CD4⁺-Т-лимфоцитов и макрофагов в ответ на персистенцию некой стимулирующей субстанции, устранить которую, видимо, не удастся более простыми механизмами острого или хронического воспаления.

Установлено, что макрофаги в отдельных слоях стенки височных артерий при ГКА синтезируют разный набор цитокинов. В адвентиции макрофаги продуцируют ИЛ-1β и ИЛ-6, что редко наблюдается в макрофагах среднего слоя или интимы. Индукция синтеза этих цитокинов считается ранним событием. Макрофаги адвентиции также синтезируют трансформирующий ростовой фактор-β (TGF-β), на который ГКС не оказывают существенного влияния. Предполагается, что избыточный синтез TGF-β может приводить к хронизации болезни и развитию ишемических сосудистых осложнений, так как он играет существенную роль в мобилизации, миграции и гиперпролиферации миофибробластов, а также в депонировании матрикса, что приводит к окклюзии сосудов.

Предполагается также, что особую роль в сосудистом воспалении при ГКА играет интерферон-γ (ИФН-γ), синтезируемый Т-клетками. Главной мишенью этого цитокина являются макрофаги, которые привлекаются в сосудистую стенку и формируют гранулему. Интенсивная пролиферация Т-клеток, продуцирующих большое количество ИФН-γ, коррелирует с гиперплазией интимы и ишемией сосудистой ткани. Возможен и другой вариант, когда дифференцировка Т-клеток характеризуется преимущественным образованием ИЛ-2, а ИФН-γ производится лишь в небольшом количестве. В этих случаях васкулит может не сопровождаться окклюзией.

Подробное сопоставление клинических симптомов и гистологических изменений, найденных при морфологическом исследовании биопсий височной артерии у 285 больных с ГКА, было проведено J. Hernandez-Rodriguez и соавт. (2016). У каждого пациента было просмотрено в среднем 47 (±34) срезов биопсированной височной артерии. Это позволило

Таблица 1.6 Гистологические изменения височных артерий у пациентов с ГКА (данные J.Hernandez-Rodriguez и соавт., 2016)

	Все пациенты с ГКА (n=285)	Адвентициальный тип изменений (слабовыраженное воспаление) (n=37)	Панартериитный тип изменений (ярко выраженное воспаление) (n=248)
Гистологические типы изменений:			
Адвентициальный	16 (5,6)		
Адвентициальный с распространением на среднюю оболочку	21 (7,4)		
Концентрический двуслойный	52 (18,2)		
Панартериитный	196 (68,8)		
Отдельные характеристики:			
Наличие гранулем	201/280 (71,8)	2 (5,4)	199/243 (81,9)
Наличие многоядерных гигантских клеток	172/280 (61,4)	1 (2,7)	171/243 (70,4)
Секторальные изменения стенки артерии	126/281 (44,2)	33 (89,2)	93/244 (38,1)
Наличие различных типов изменений	120/280 (42,9)	29 (78,4)	91/243 (37,4)
Наличие срезов без изменений	28/279 (10)	17 (45,9)	11/242 (4,5)
Выраженная гиперплазия интимы	206 (72,3)	3 (8,1)	203 (81,9)

выделить 4 гистологических типа изменений: изолированный адвентициальный, адвентициальный с проникновением изменений в средний слой, концентрический двуслойный (наличие изменений в адвентиции и интима без патологии мышечного слоя) и панартериитный (табл. 1.6).

Авторами не было найдено корреляций между степенью воспаления височных артерий и возрастом, полом, краниальными, офтальмологическими, системными проявлениями ГКА или лабораторными изменениями. У пациентов с панартериитным типом изменений отмечалась тенденция к более частому наличию перемежающейся «хромоты» при жевании, болезненности скальпа и утолщению височных артерий при пальпации (по сравнению с ограниченным адвентициальным типом воспаления). Значимая корреляция была найдена между снижением пульса на височной артерии и степенью гиперплазии интимы, но наличие или отсутствие гигантских клеток и степень гиперплазии интимы не коррелировали с другими клиническими симптомами, такими как краниальные или офтальмологические симптомы, а также с лабораторными изменениями.

Этиология и патогенез

Об этиологии ГКА пока можно говорить только предположительно. Ключевой вопрос о том, почему заболевание начинается исключительно в пожилом возрасте, остается без ответа. Многие специалисты считают, что той структурой, которая первично «атакуется» при ГКА и служит мишенью для разветвляющегося системного воспаления, является эластин, входящий в состав внутренней эластической мембраны артерий. Ряд фактов действительно подтверждают такую возможность. Хорошо известна определенная избирательность поражения при этом заболевании аорты и крупных артерий – сосудов, которые содержат наибольшее количество эластина. В вертебральной артерии патологический процесс нередко останавливается на уровне перфорации твердой мозговой оболочки – выше этого участка количество эластина в стенке артерии заметно уменьшается. Наибольшие морфологические изменения при ГКА отмечаются в средней оболочке артерий около внутренней эластической мембраны. Здесь преимущественно располагаются и гигантские многоядерные клетки, являющиеся отличительной морфологической особенностью ГКА. Гранулематозный тип воспаления вообще, и в частности при ГКА, развивается обычно в ответ на присутствие относительно инертного, стойкого к различным воздействиям антигена. Именно такими свойствами обладают микобактерии туберкулеза или инородные минеральные вещества (например, кремний) – хорошо известные причины развития гранулематозных реакций в легочной ткани. Эластин также резистентен к физическим и химическим воздействиям. При имплантации его экспериментальным животным отмечают возникновение местной гранулематозной реакции. Для деградации эластина обычно требуется участие специфической протеазы (эластазы), содержащейся в нейтрофилах и макрофагах. Показано почти постоянное (в 76% случаев) присутствие отложений эластазы вдоль фрагментированной эластической мембраны в биоптатах височных артерий при ГКА, расположенных как внутри-, так и внеклеточно. Повышенная эластазолитическая активность моноцитов отмечена у больных ГКА и в периферической крови, причем она сохраняется длительное время, несмотря на лечение ГКС. Изучение аутоиммунных реакций к эластину до последнего времени было затруднено по причинам методического характера (трудности очистки этого белка, его низкая иммуногенность). Нам известна лишь одна работа, проведенная к тому же не при ГКА, а при ревматической полимиалгии, в которой продемонстрировано повышение уровня антител к денатурированному эластину по сравнению с контрольной группой пожилых людей. Но лимфоциты периферической крови у больных ГКА и ревматической полимиалгией были сенсибилизированы к эластину или к гомогенату из артерии не более, чем у доноров.

в частности в Скандинавии. По данным регулярно повторяющегося эпидемиологического исследования в графстве Olmstead (штат Миннесота, США), существенного изменения заболеваемости РП за период с 1970-го по 2015 г. не наблюдалось (Crowson C.S., Matteson E.L., 2017).

Клиническая картина

Клиническая картина РП складывается из комбинации признаков поражения опорно-двигательного аппарата и изменений лабораторных показателей воспаления, которые наблюдаются у всех больных, а также общих (конституциональных) нарушений, возникающих часто, но непостоянно. Частота отдельных клинических и лабораторных признаков РП

Таблица 2.2 Частота различных клинических и лабораторных проявлений РП (проценты) (n – число наблюдений)

	V.Hamrin (1972), n=93	T.Y.Chuang и соавт. (1982), n=96	Собствен- ные дан- ные (1992), n=67	V.Dasgupta и соавт. (2012), n=125
Пожилый возраст начала болезни	–	–	78 (старше 60 лет)	71,5±8,4
Признаки поражения опорно-двигательного аппарата				
Боли в области плечевого пояса	99	100	99	99
Боли в области тазового пояса	90	80	90	73
Боли в области шеи	87	66	88	57
Боли в 3 указанных областях	69	–	78	–
Артрит периферических суставов	8	28	45	39
Синдром запястного канала	–	–	18	15
Диффузный отек кистей	27	–	10	–
Общие нарушения				
Снижение массы тела	66	15	52	36
Повышение температуры тела	92	13 (более 38°C)	54	–
Депрессия	–	15	–	–
Лабораторные нарушения				
Увеличение СОЭ	99 (более 50 мм/ч)	–	100 (более 20 мм/ч)	96
Анемия	–	–	80	–
Повышение активности ЩФ в сыворотке	–	16	43	–
Повышение активности аспарагино- вой трансаминазы в сыворотке	–	35	26	–

Примечание: «–» – нет данных.

представлена в таблице 2.2. Используются как старые источники, так и данные последних лет, указывающие на отсутствие существенной эволюции клинической картины заболевания.

Еще двумя важными с клинической точки зрения особенностями РП являются пожилой возраст больных и своеобразие начала заболевания.

Возраст и пол. Начало болезни

РП считается заболеванием, развивающимся исключительно у пожилых лиц. Пик заболеваемости приходится на 7-е десятилетие жизни. Известны лишь единичные наблюдения развития этого заболевания в возрасте 45–50 лет, но ранее этого возраста РП не возникает.

Женщины заболевают РП примерно в 2 раза чаще мужчин.

В преобладающем большинстве случаев РП начинается остро или подостро. Примечательно, что до начала болезни почти все наблюдавшиеся нами пожилые люди были в физическом отношении крепкими и активными. У них, как правило, не отмечалось клинически выраженных хронических заболеваний, часто накапливающихся к пожилому возрасту. У большинства из них не было и хронических болевых синдромов со стороны опорно-двигательного аппарата, хотя, как выяснялось при обследовании, бессимптомный узелковый остеоартроз межфаланговых суставов кистей и системный остеопороз (преимущественно трабекулярный, выявляемый в телах позвонков при рентгенологическом исследовании) отмечались довольно часто.

Заболевание начинается в большинстве случаев среди полного здоровья, неожиданно. Первыми признаками РП всегда являются боли. В отличие от ГКА, при котором возможно скрытое («окультурное») начало болезни, например с высокой лихорадки, при РП лихорадка, общие нарушения здоровья (слабость, похудание), а также повышение СОЭ всегда появляются после начала болевого синдрома.

Поражение опорно-двигательного аппарата

Изменения опорно-двигательного аппарата состоят в воспалении околосуставных структур (сухожилий, их оболочек, синовиальных сумок, соединительнотканых межмышечных прослоек, возможно также энтезисов) и синовиальной оболочки суставов.

При РП условно выделяют проксимальный болевой синдром (болевыми ощущениями со стороны плечевого, тазового пояса и области шеи), наблюдающийся у всех больных, и менее постоянные дистальные клинические проявления со стороны суставов и других структур опорно-двигательного аппарата, расположенных вне классических зон поражения.

Наиболее четко документировать локализацию воспаления при РП удалось с помощью ПЭТ, совмещенной с КТ. В одной из таких работ было показано, что накопление изотопа ^{18}F FDG (18-фтордезоксиглюкозы) отмечалось в следующих анатомических зонах (Wakura K. et al., 2016):

- в плечевом поясе (рис. 2.1):
 - плечевые суставы (синовит);
 - периартикулярные ткани (бурсит), сухожилие двуглавой мышцы плеча (теносиновит);
 - ключично-акромиальные суставы (синовит);
- в тазовом поясе (рис. 2.2):
 - энтезис тонкой мышцы (энтезит), область около энтезиса прямой мышцы бедра (энтезит, бурсит);
 - тазобедренные суставы (синовит);
 - латеральная сторона большого вертела (бурсит);
 - бугристость седалищной кости (энтезит, бурсит);
- в позвоночнике:
 - дугоотростчатые суставы нижнешейного и поясничного отделов (синовит);
 - остистые отростки нижнешейного и поясничного отделов (межостистый бурсит).

Зоны воспаления при ПЭТ/КТ выявлялись у пациентов с РП часто, причем примерно одинаково часто как в полости суставов (плечевых,

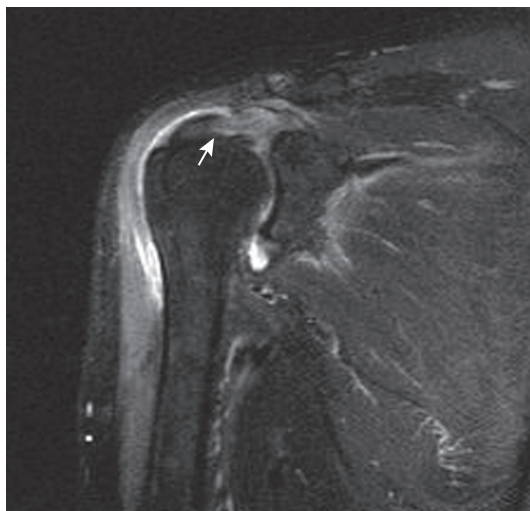


Рис. 2.1. МРТ (T2-STIR) плечевого сустава у пациента с РП. Экстракапсулярные изменения. Выпот в субдельтовидной сумке, отек субдельтовидной мышцы. Отек сухожилия надостной мышцы (стрелка). Выпот в аксиллярном завороте. Наблюдение А.Г.Бочковой.

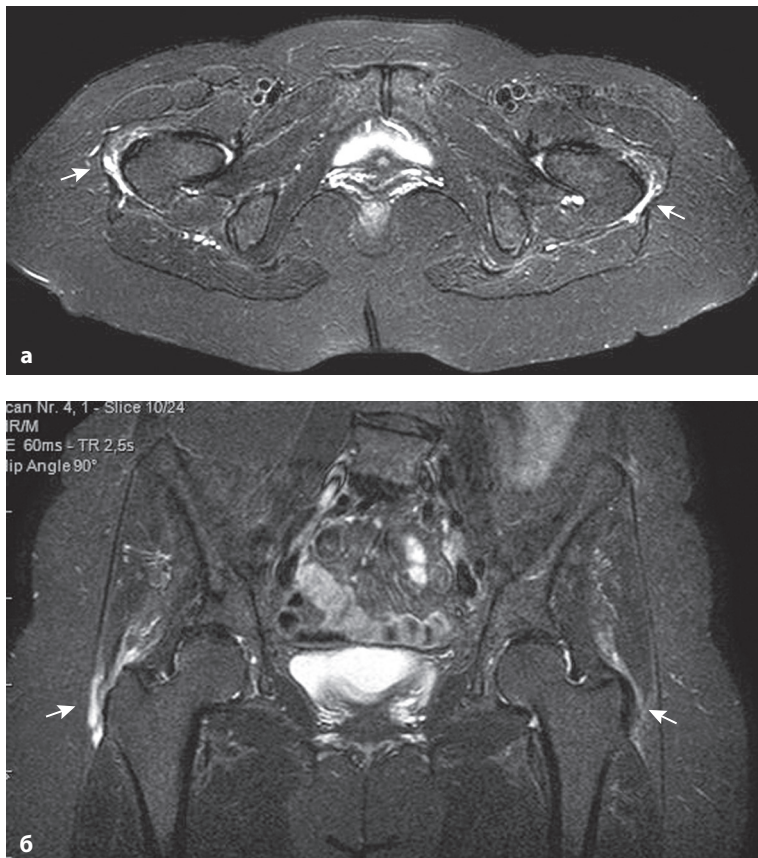


Рис. 2.2. МРТ (T2-STIR) тазобедренных суставов у пациентки Г. с РП. На аксиальном срезе (а): тендинит средней ягодичной мышцы с обеих сторон (стрелки). На корональном срезе (б): справа тендинит средней и малой ягодичных мышц, вертельный бурсит (стрелка); слева тендинит малой ягодичной мышцы (стрелка).

тазобедренных, грудино-ключичных, а также межпозвоночных суставов шейного и поясничного отделов позвоночника), так и периартикулярно – около плечевых, тазобедренных суставов, седалищных бугров и в области остистых отростков. В этом исследовании проводилось сравнение с данными, полученными у пациентов с РА, развившимся в пожилом возрасте (табл. 2.3). Отличие РП от РА было особенно заметно при сравнении зон накопления изотопа в области тазового пояса и позвоночника. Медиана счета накопления изотопа в зонах воспаления у пациентов с РП составляла 8 баллов (диапазон 3–9), что существенно и достоверно превышало значение, полученное у пациентов с поздним РА (0, диапазон 0–4; $p=0,0003$).

РЕМИТТИРУЮЩИЙ СЕРОНЕГАТИВНЫЙ СИММЕТРИЧНЫЙ СИНОВИТ С МЯГКИМ ОТЕКОМ (СИНДРОМ РС₃МО)

В 1985 г. выдающимся американским ревматологом Даниелем Мак-Карти (D. McCarty) и его коллегами из медицинского колледжа штата Висконсин (США) было опубликовано сообщение о 10 больных, в основном пожилого возраста (средний возраст больных – 71 год), у которых остро развился ревматоидоподобный артрит с симметричным поражением кистей (лучезапястных, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов). Необычным проявлением был выраженный диффузный отек тыла кистей, обусловленный воспалением синовиальных влагалищ сухожилий сгибателей пальцев (рис. 3.1). Отек был настолько значительным, что кисть напоминала боксерскую перчатку. Отек скрывал деформацию отдельных суставов. При надавливании на отечную область оставалась ямка, т.е. отек был мягким. Гиперемии, цианоза кожи в области отека не было. Поражение суставов было полиартикулярным, могли быть вовлечены любые суставы: коленные, локтевые, тазобедренные, суставы стоп. У ряда пациентов отмечался мягкий отек тыла стоп и претибиаальный отек. Припухлость собственно суставов была значительной. Однако изменения синовиальной жидкости не всегда свидетельствовали о ярком воспалении; среди преобладающих клеток



Рис. 3.1. Синдром РС₃МО. Выраженный двусторонний диффузный отек тыла кистей (в центре правой кисти ямка, оставшаяся от надавливания пальцем).

в одних случаях были нейтрофилы, а в других – лимфоциты. Нередкими были жалобы на миалгии в проксимальных отделах конечностей (в области плечевого и тазового пояса), напоминавшие ревматическую полимиалгию, а также признаки синдрома запястного канала. В 2 раза чаще заболевали мужчины. Явных общих нарушений или системных проявлений не отмечалось, но выраженность функциональных расстройств со стороны суставов была значительной, что требовало госпитализации больных, тем более что НПВС не приносили облегчения. При лабораторном обследовании, как правило, выявлялись значительное повышение СОЭ и СРБ. Анемия не была характерной, каких-либо необычных лабораторных отклонений не определялось. РФ в сыворотке крови (латекс-тест) стойко отсутствовал. АЦЦП (там, где эти антитела исследовались) также не выявлялись. При рентгенологическом исследовании костных эрозий обнаружено не было. У значительной части пациентов (53%) был обнаружен HLA-B7.

Своеобразным являлось течение заболевания. На фоне внутрисуставного введения ГКС достигалось значительное улучшение, но особенно эффективным было применение их внутрь в небольших дозах (не более 10 мг преднизолона в день). Все проявления болезни быстро и стойко уменьшались и постепенно, в среднем через 6–8 мес. (от 3 до 36 мес.), полностью проходили. Отмена ГКС к обострению не приводила. У некоторых больных оставались небольшие безболезненные сгибательные контрактуры кистей или утолщение сухожилий-сгибателей.

Для названия этого заболевания авторы предложили термин ремиттирующий (т.е. склонный к ремиссии) серонегативный симметричный синовит с мягким отеком (Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema, сокращенно RS₃PE; PC₃MO).

Авторы сообщения указали также, что они наблюдали еще 20 пациентов с неполным синдромом (*forme fruste*). У этих пациентов (как правило, пожилого возраста) не было выраженного отека кистей, но отмечался симметричный синовит лучезапястных и запястно-пястных суставов. Степень выраженности синовита была меньше, заболевание развивалось постепенно (в течение нескольких недель), среди заболевших также преобладали мужчины. Течение болезни было благоприятным, отмечался хороший эффект лечения аспирином и плаквенилом, хотя небольшой синовит все же персистировал. У 2 из этих пациентов были родственники, страдавшие синдромом PC₃MO, почти у 50% больных транзиторно выявлялся РФ в сыворотке (McCarty D.J. et al., 1985).

Через 5 лет те же авторы (Russell E.B. et al., 1990) опубликовали наблюдения 13 новых пациентов, подтвердив ранее подмеченные главные клинические особенности: обязательное наличие мягкого отека кистей, развитие болезни в пожилом возрасте и благоприятное течение заболевания. Подчеркивалось, что синдром PC₃MO развивался, как правило, остро, у половины больных в течение недели. Большинство заболевших

ЛИТЕРАТУРА

- Бочкова А.Г., Бунчук Н.В.* Сравнительное исследование различных препаратов при ревматоидном артрите у лиц пожилого возраста // Рос. мед. журн. – 2000. – №5. – С. 17–20.
- Бунчук Н.В.* Гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия. – М.: МГП «Эрус», 1992.
- Бунчук Н.В., Бочкова А.Г.* Ревматические заболевания в пожилом возрасте. Новые факты / В кн.: «Избранные лекции по клинической ревматологии». Под ред. В.А.Насоновой и Н.В.Бунчука. – М.: Медицина, 2001.
- Бунчук Н.В., Клейменова Е.И.* Анкилозирующий гиперостоз позвоночника (болезнь Форестье). Изучение клинической картины путем заочного анкетирования // Тер. арх. – 1991. – №4. – С. 114–116.
- Бунчук Н.В., Никитин С.С.* Диагностика ревматической полимиалгии // Клин. мед. – 1986. – №6. – С. 80–86.
- Губарь Е.Е., Бочкова А.Г., Бунчук Н.В.* Сравнение эффективности и переносимости тройной базисной терапии (метотрексат + сульфасалазин + гидроксихлорохин) с монотерапией метотрексатом у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. – 2011. – №2. – С. 25–29.
- Клейменова Е.И.* Клинико-рентгенологическая и лабораторная характеристика диффузного идиопатического гиперостоза скелета (болезни Форестье): Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1991.
- Климова М.К.* О так называемых зонах перестройки (надломах) и патологических переломах при болезни Педжета // Вестн. рентгенол., радиол. – 1963. – №6. – С. 9–15.
- Клионер И.Л.* Старческие и дегенеративные изменения в суставах и позвоночнике. – М.: Медгиз, 1962.
- Колондаев А.Ф.* Болезнь Педжета (деформирующий остит). Клиника. Диагностика. Лечение: Дис. ... канд. мед. наук. – 1996.
- Косинская Н.С.* Фиброзные дистрофии и дисплазии костей. – Л.: Медицина, 1973.
- Лагунова И.Г.* Клинико-рентгенологическая диагностика дисплазий скелета. – М.: Медицина, 1989.
- Мешков А.Д.* Оптимизация определения активности и прогноза артериита Хортона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2015.
- Рейнберг С.А.* Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. – М.: Медгиз, 1964.

- Румянцева О.А., Бочкова А.Г., Логинова Е.Ю. и др. Внутривенное применение высоких доз глюкокортикоидов у больных анкилозирующим спондилитом // Тер. арх. – 2006. – №78. – С. 71–74.
- Тагер И.Л. Рентгенодиагностика заболеваний позвоночника. – М.: Медицина, 1983.
- Цивьян Я.Л. Хирургия позвоночника. – Новосибирск: Изд-во Новосибирского университета, 1993.
- Adamson R.C. III, Resnik C.S., Guerra J. Jr. et al. Hand and wrist arthropathies of hemochromatosis and calcium pyrophosphate deposition disease: distinct radiographic features // Radiology. – 1983. – Vol. 147. – P. 377–381.
- Aina R., Cardinal E., Bureau N.J. et al. Calcific shoulder tendinitis: treatment with modified US-guided fine-needle technique // Radiology. – 2001. – Vol. 221. – P. 455–461.
- Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69. – P. 1580–1588.
- Alexander G.M., Dieppe P.A., Doherty M., Scott D.G. Pyrophosphate arthropathy: metabolic associations and laboratory data // Ann. Rheum. Dis. – 1983. – Vol. 42. – P. 626–630.
- Allison M.C., Gallagher P.J. Temporal artery biopsy and corticosteroid treatment // Ann. Rheum. Dis. – 1984. – Vol. 43. – P. 416–417.
- Altman R.D. Musculoskeletal manifestations of Paget's disease of bone // Arthritis Rheum. – 1980. – Vol. 23. – P. 1121–1127.
- Alvarez L., Peris P., Guanabens N. et al. Long-term biochemical response after bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone: proposed intervals for monitoring treatment // Rheumatology (Oxford). – 2004. – Vol. 43. – P. 869–874.
- Amor B., Dougados M., Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies // Rev. Rhum. Mal. Osteoartic. – 1990. – Vol. 57. – P. 85–89. French. PubMed PMID: 2181618.
- Amor-Dorado J.C., Llorca J., Garcia-Porrua C. et al. Audiovestibular manifestations in giant cell arteritis: a prospective study // Medicine (Baltimore). – 2003. – Vol. 82. – P. 13–26.
- Arima K., Origuchi T., Tamai M. et al. RS₃PE syndrome presenting as vascular endothelial growth factor associated disorder // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 1653–1655.
- Arlet J., Mazieres B. L'hyperostose vertebrale et son avenir / In: «Perspectives en rhumatologie». L.Simon, J.Sany (Eds). – Paris: Masson, 1979. – P. 224–235.
- Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 1988. – Vol. 31. – P. 315–324.
- Aschwanden M., Daikeler T., Kesten F. et al. Temporal artery compression sign – a novel ultrasound finding for the diagnosis of giant cell arteritis // Ultraschall Med. – 2013. – Vol. 34. – P. 47–50.
- Assie C., Janvresse A., Plissonnier D. et al. Long-term follow-up of upper and lower extremity vasculitis related to giant cell arteritis: a series of 36



Рис. 1.4. Некрозы кожи над воспаленными височными артериями у больной ГКА.

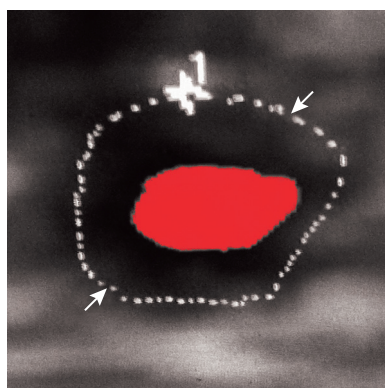
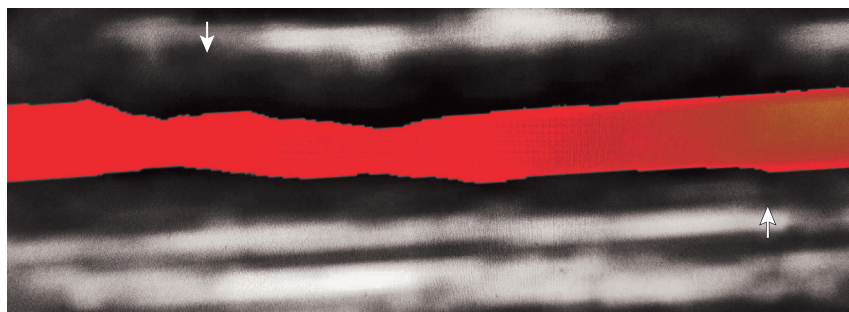


Рис. 1.8. Больная К. Диагноз: ГКА. Цветовое доплеровское картирование височной артерии: гало-феномен (стрелки).

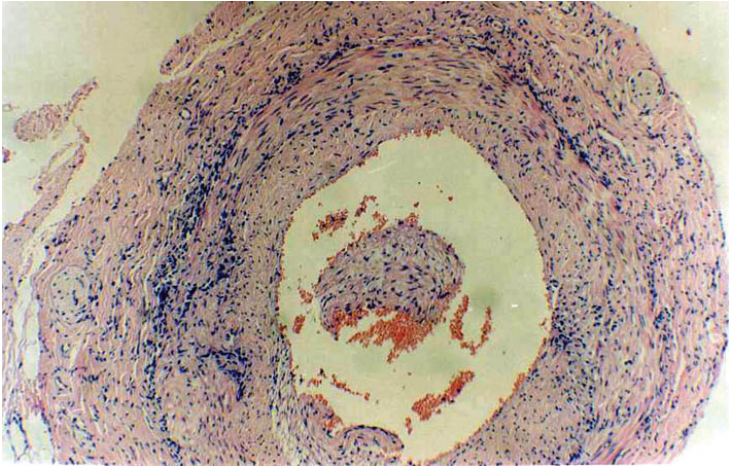


Рис. 1.10. Биоптат височной артерии у больной ГКА. Инфильтрация средней и наружной оболочки воспалительными клетками. Окраска гематоксилином–эозином.

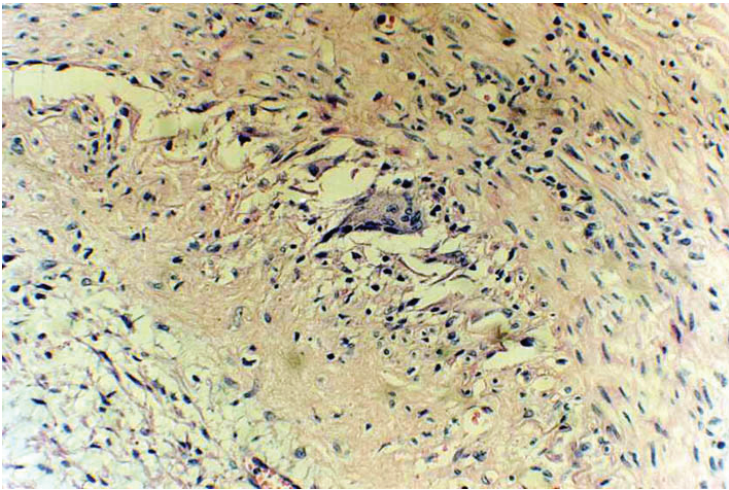


Рис. 1.11. Биоптат височной артерии у больной ГКА. Гигантская многоядерная клетка в составе воспалительного инфильтрата. Окраска гематоксилином–эозином.